



FR0108422

INIS-FR-1062

**ETUDE DES MECANISMES IMPLIQUES DANS L'INDUCTION AU NIVEAU PULMONAIRE  
D'UN CONTEXTE INFLAMMATOIRE PAR L'URANIUM.**

**Vincent GAZIN, Gérard GRILLON, Marc PALLARDY,  
Saadia Kerdine, Isabelle BAILLY et Hervé RAOUL**

**CEA/DSV/SRCA/laboratoire de radiotoxicologie, Bruyères le Châtel**

L'inhalation chronique d'uranium engendre des altérations pulmonaires telles que fibrose et nécrose. Le compartiment de rétention pulmonaire de l'uranium est le macrophage de l'alvéole. Cette cellule joue un rôle majeur dans la réponse immunitaire, notamment au travers sa capacité à synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ , cytokine largement impliquée dans la genèse des fibroses et des nécroses tissulaires. La toxicité de l'uranium peut être due aux composantes radiologique ou chimique de cet élément. Dans l'étude rapportée ici, nous avons voulu déterminer l'effet que pouvait avoir chacune de ces deux composantes sur la modulation de la sécrétion de TNF- $\alpha$  par le macrophage de l'alvéole pulmonaire. Nous avons montré que l'exposition des cellules de la lignée macrophagique en culture à des doses de rayonnement alpha comprises entre 0 et 100 Gy n'induisait pas de sécrétion de TNF- $\alpha$ . A l'inverse, l'ajout d'une solution d'uranium appauvri s'est avérée capable d'augmenter la sécrétion de TNF- $\alpha$  à partir de la concentration de  $10^{-5}$ M, indiquant que la toxicité chimique de l'uranium semble prépondérante au cours de ce phénomène. L'induction de la sécrétion de TNF- $\alpha$  par l'uranium est régulée au niveau transcriptionnel et la voie de transduction du signal passe par l'activation de la PKC, p38 et JNK. La validation de tels résultats dans des modèles animaux permettra d'augmenter la connaissance des mécanismes moléculaires dérégulés par l'uranium. Une telle connaissance devrait permettre de cibler des sites potentiels d'action thérapeutique capables de limiter l'apparition des pathologies associées à l'inhalation d'uranium.