

Adverse outcome pathway from activation of the AhR to breast cancer-related death

Louise BENOIT, Florence JORNOD, Elias ZGHEIB, Celine TOMKIEWICZ, Meriem KOUAL, Thibaut COUSTILLET, Robert BAROUKI, Karine AUDOUZE, Mathieu VINKEN, Xavier COUMOUL

Université Paris Cité, T3S, INSERM UMR-S 1124, 45 rue des Saints Pères, Paris, France

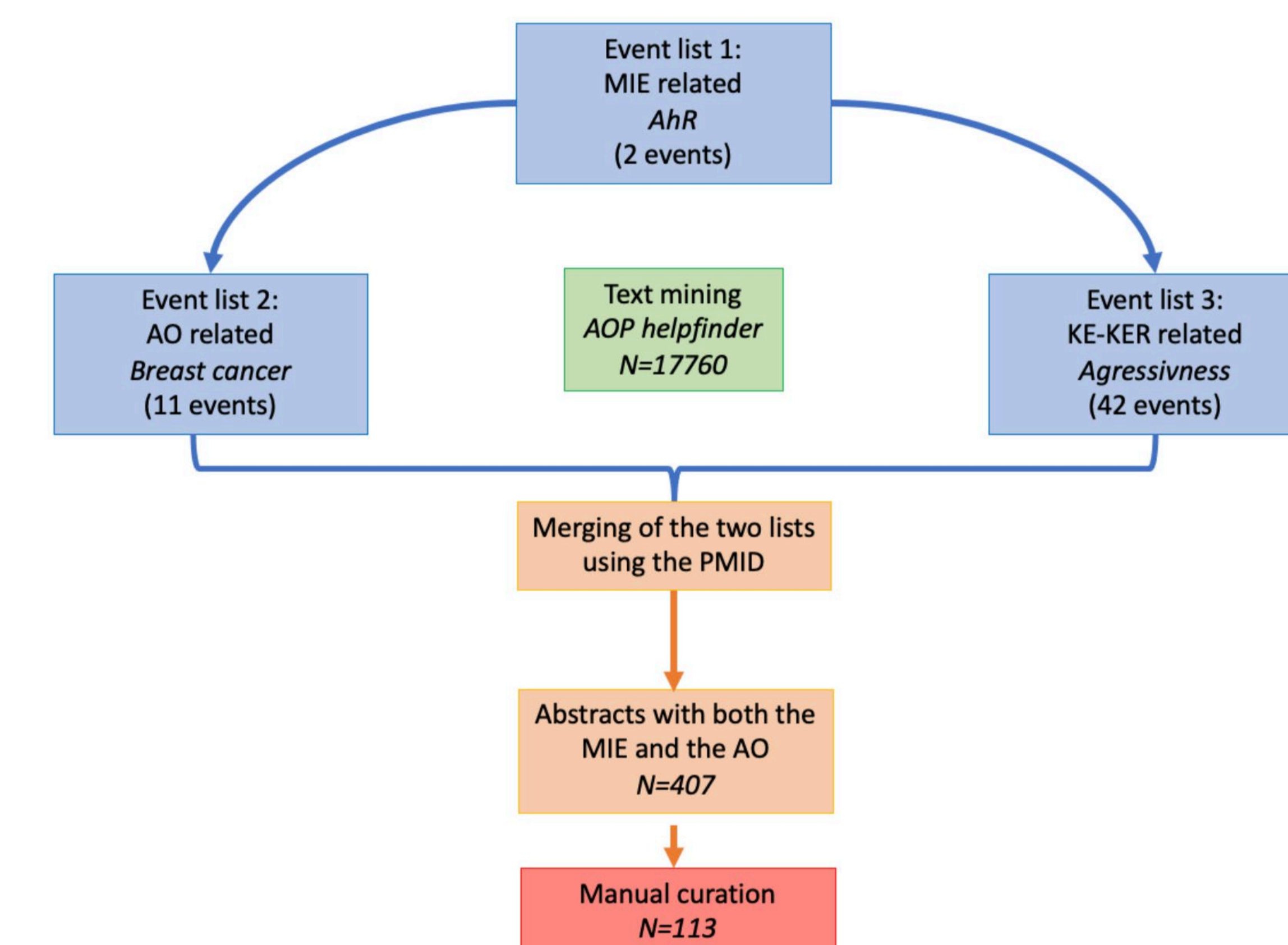
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, European Hospital Georges-Pompidou, Gynecologic and Breast Oncologic Surgery Department, Paris, France
In Vitro Toxicology, Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 103, 1090 Brussels, Belgium

Qu'est ce qu'un AOP?

Les « adverse outcome pathway » (AOP) sont des concepts linéaires formalisés et structurés qui relient un événement initiateur moléculaire (MIE) à un effet indésirable (AO) via différents événements clés (KE) et des relations d'événements clés (KER). Ils sont principalement utilisés en toxicologie réglementaire. Les AOP doivent répondre à des directives spécifiques de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour pondérer les preuves entre chaque KE.

Methodes

Un outil d'intelligence artificielle (AOP-helpfinder), qui passe en revue la littérature disponible, a été utilisé pour collecter tous les résumés scientifiques existants afin de construire un nouvel AOP, en utilisant une liste de mots clés. Ces articles contenaient notre MIE (AhR), notre AO (cancer du sein) et des KE (synonymes du cancer du sein).

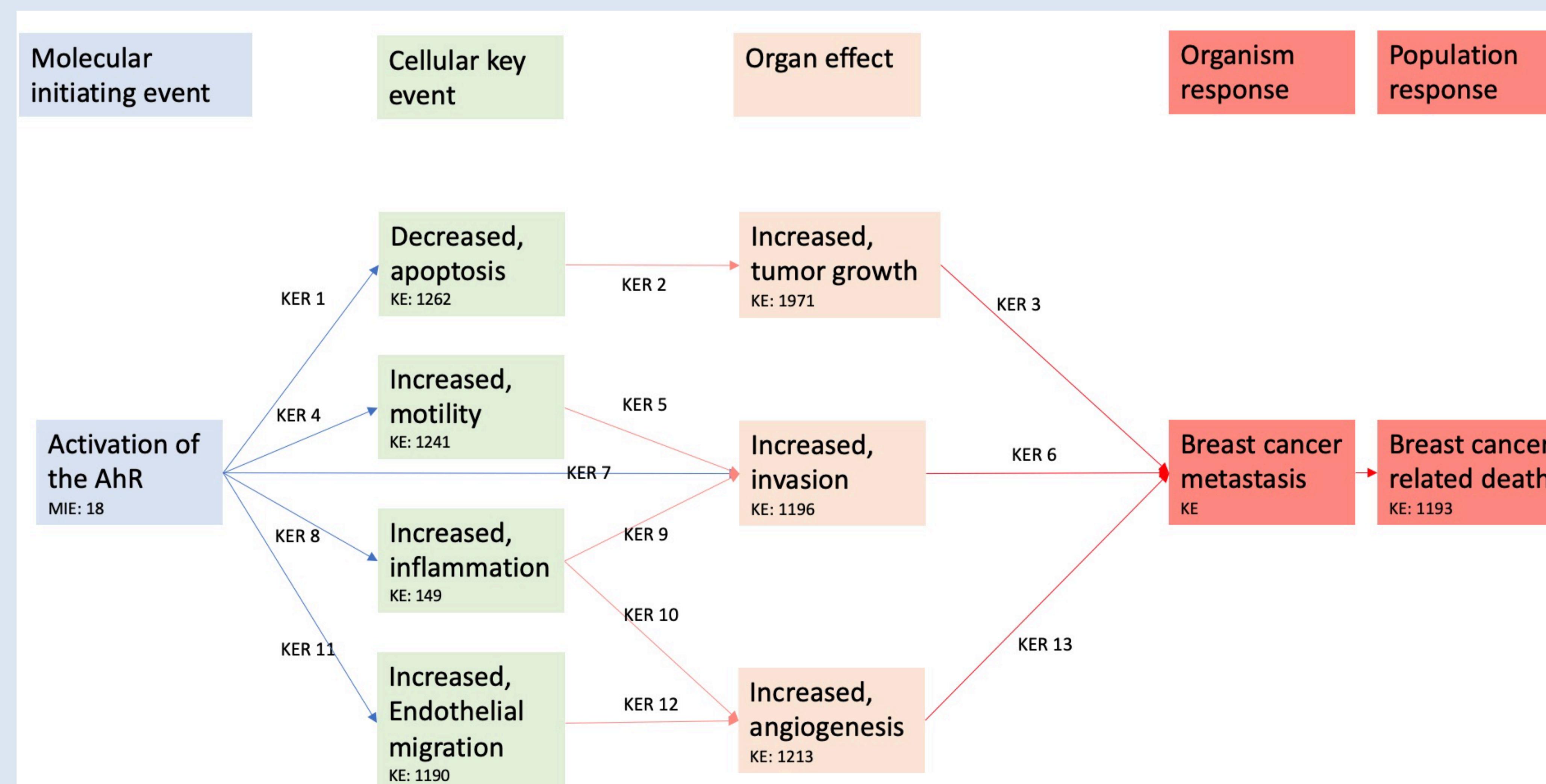


Qu'est ce que l'AhR?

Le rôle de l'environnements dans la formation des métastases du cancer du sein a été suggéré. Le récepteur des aryl hydrocarbures (AhR) est un facteur de transcription impliqué dans le métabolisme des xénobiotiques. Ainsi, l'impact de l'environnement sur l'agressivité du cancer du sein pourrait être médié par l'activation de l'AhR.

Objectif

Nous émettons l'hypothèse que l'activation de l'AhR pourrait être une MIE conduisant au cancer du sein métastatique (AO) par le biais de différents événements clés.



Résultats

Ces analyses ont permis de créer un AOP reliant l'activation de l'AhR à la mort liée au cancer du sein. La force de l'association a été jugée comme forte à l'aide des critères adaptés de Bradford Hill et des lignes directrices de l'OCDE. Ceci permet de créer un lien fort entre l'environnement et la progression métastatique du cancer du sein.