



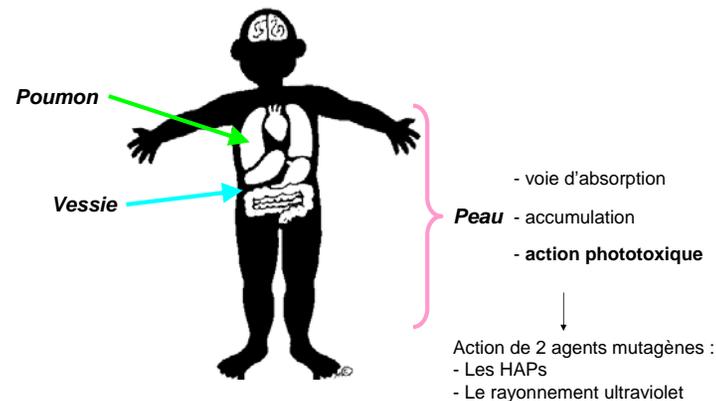
Effets génotoxiques d'une exposition combinée aux HAP et au rayonnement UV

Thierry Douki(1), Zakaria Ksoury(1), Caroline Marie(1)(2), Jean-Luc Ravanat(1), Anne Maître(2)

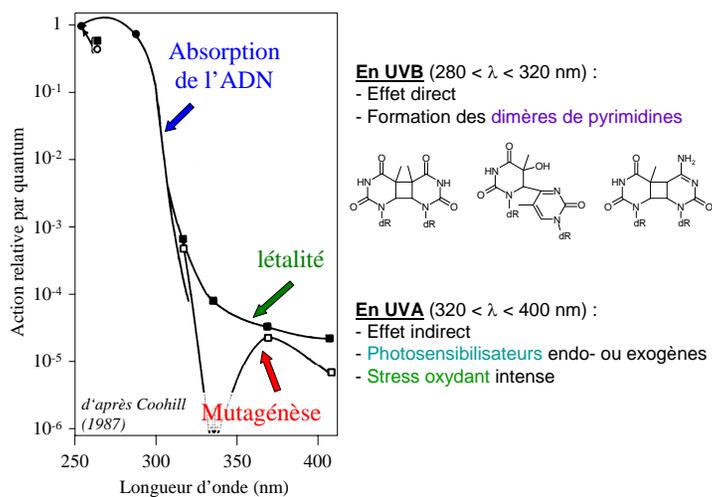
(1) DSM/INAC/SCIB UMR-E 3 CEA-UJF/Laboratoire "Lésions des Acides Nucléiques", CEA-Grenoble, France.

(2) Equipe EPSP, Environnement et prédiction de la santé des populations Laboratoire TIMC (UMR 5525) Faculté de Médecine, La Tronche, France

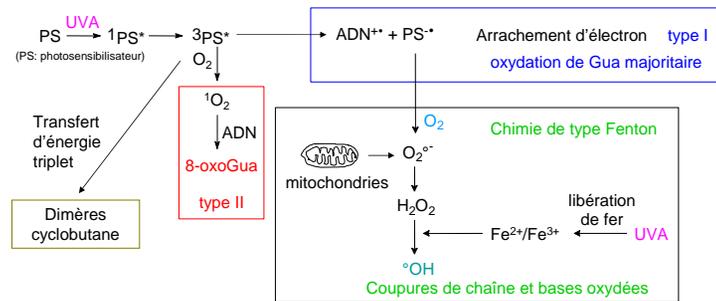
Les cibles de l'action cancérogène des HAP

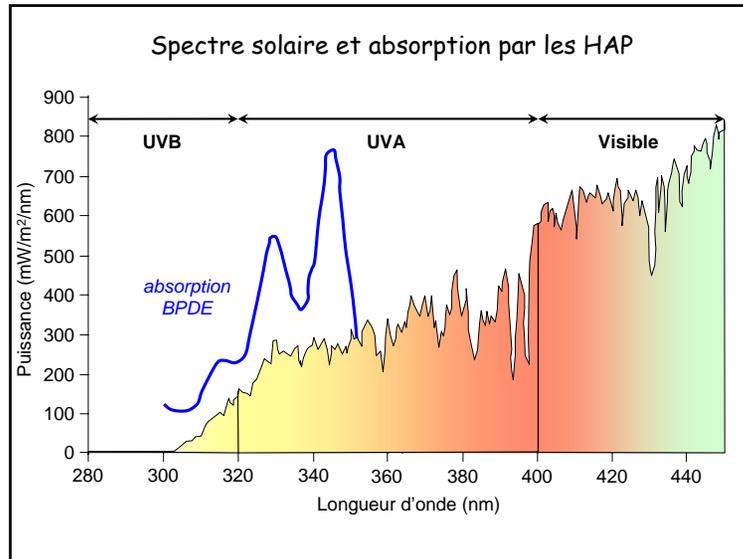


Effet du rayonnement UV sur des cellules en culture



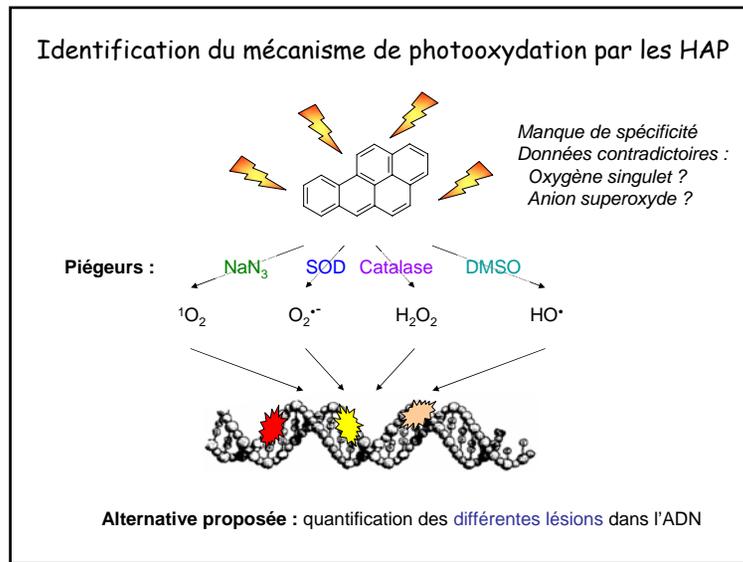
Oxydation photosensibilisée de l'ADN par les UVA





Evidence de l'action synergique UV/HAP

- 5 HAP sur 16 testés **photomutagènes** dans le test d'Ames (dont le BaP)
(Yan *et al.*, Mutat. Res. 2004)
- Augmentation de la mutagenèse du BPDE et des UVA lors d'un **traitement combiné** (à doses seules non mutagènes) de cellules Big blue mouse
(Besaratnia *et al.*, Cancer Res. 2003)
- Augmentation du taux de mutation par **transfection de plasmides** traités par du BPDE et des UV (par rapport à BPDE seul)
(Routledge *et al.*, Carcinogenesis 2001)
- Traitement combiné BaP + UVA **tumorigène** chez la souris
(Wang *et al.*, Int J Cancer. 2005)
- Induction de **dommages à l'ADN** par UV + BaP/BPDE (cassures de chaîne et 8-oxoGua)
(Routledge *et al.*, Carcinogenesis 2001; Toyooka *et al.*, FEBS Lett. 2005; Liu *et al.*, Biochemistry 1998; Gao *et al.*, Free Radic. Biol. Med. 2005)



La nature des lésions formées comme signature du mécanisme

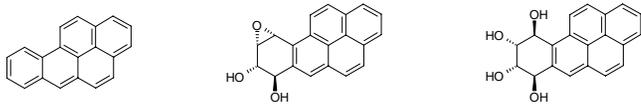
Quantification de plusieurs **lésions oxydatives** et des **photoproduits bipyrimidiques**

- **Oxygène singulet** : 8-oxo-7,8-dihydroguanine lésion quasi unique
- **Arrachement d'électron** : 8-oxodGuo + FapyGua lésions majoritaires (G base la plus facilement oxydée)
- **Radical °OH** : nombreux types de lésions de G, T A et C
- **Transfert d'énergie triplet** : formation de dimère cyclobutane surtout aux sites TT (pas d'autre type de dimères)

Procédure expérimentale

1) **ADN génomique isolé** de thymus de veau (sigma) en solution aqueuse

2) HAP étudiés



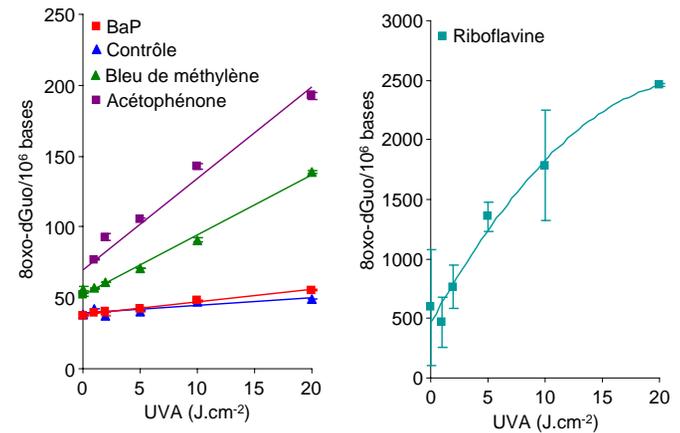
Benzo[a]pyrène (BaP) 7,8-diol-9,10-epoxy-BaP (BPDE) 7,8,9,10-tetraol-BaP (tetraol)

3) Source UV : **lampe UVA** Waldmann 700L (330 nm <math>< \lambda </math>)

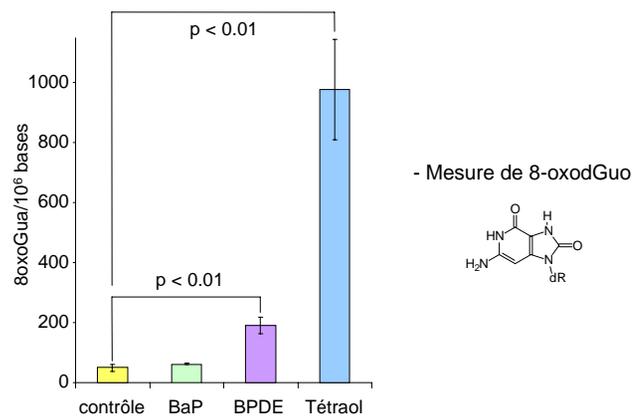
4) **Quantification des bases oxydées** par hydrolyse enzymatique suivi d'une analyse par HPLC couplée à la spectrométrie de masse

Le BaP, un mauvais photosensibilisateur

ADN 0.1 mg/ml; photosensibilisateurs 10 μ M; mesure du taux de 8-oxodGuo



Les dérivés du BaP comme photosensibilisateurs



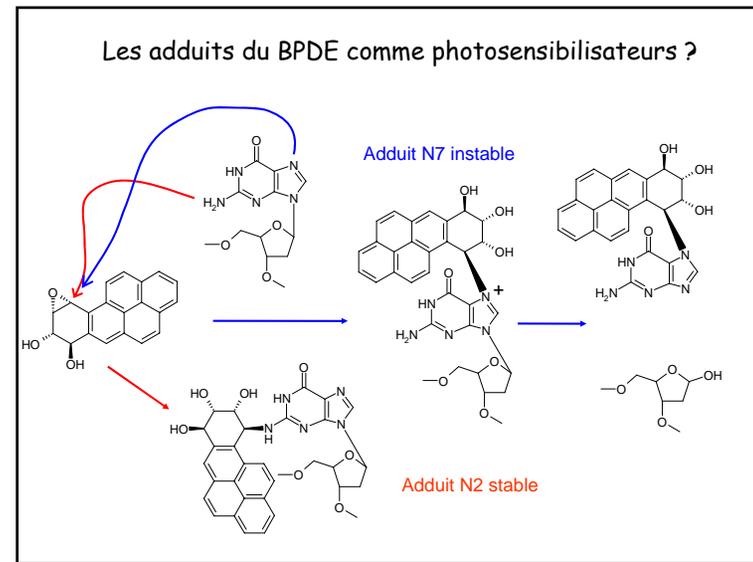
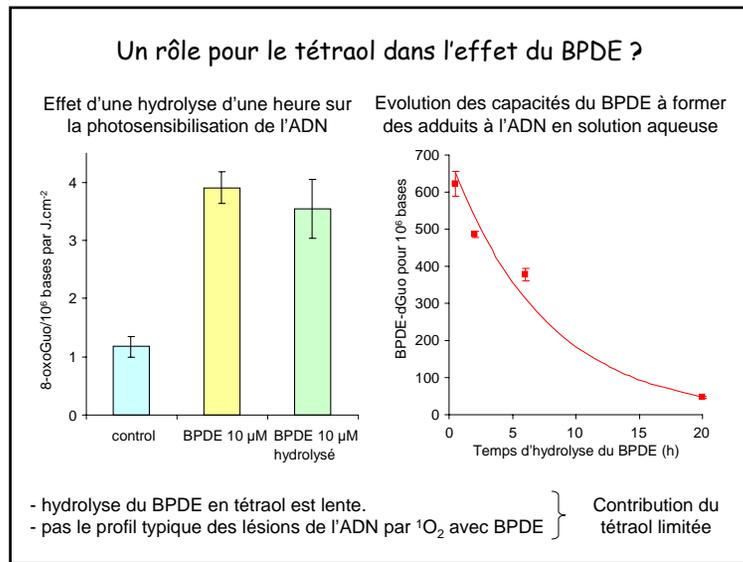
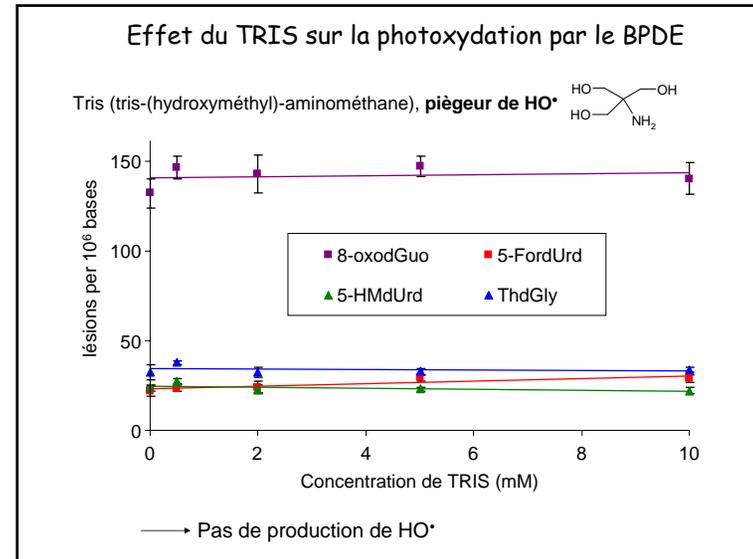
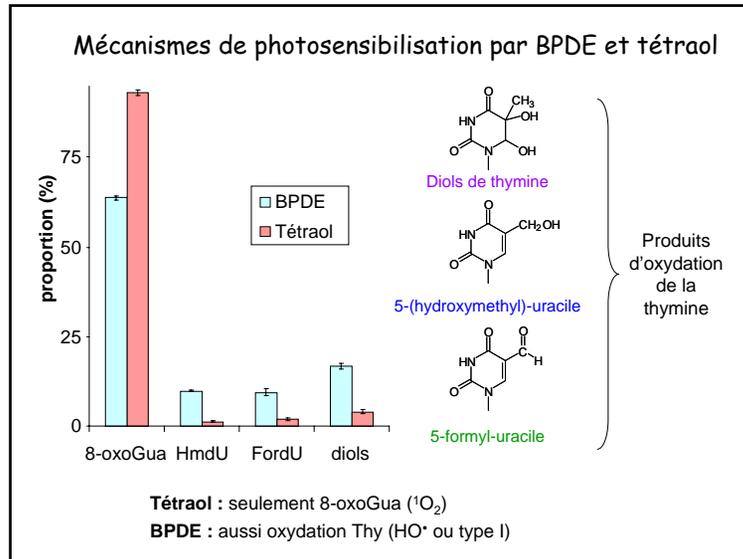
Aspects quantitatif (mesure de 8-oxodGuo)

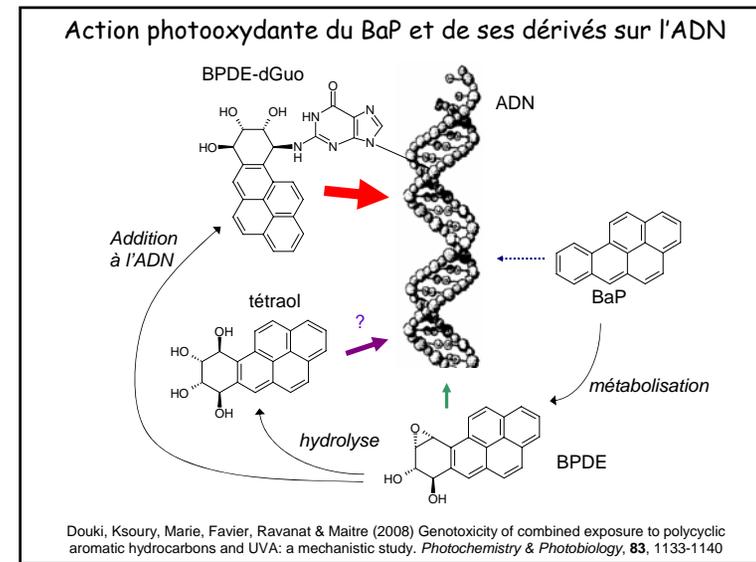
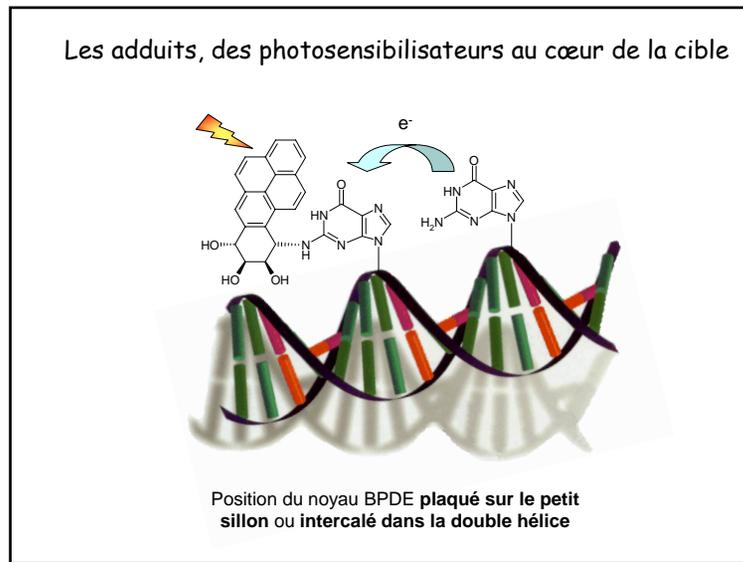
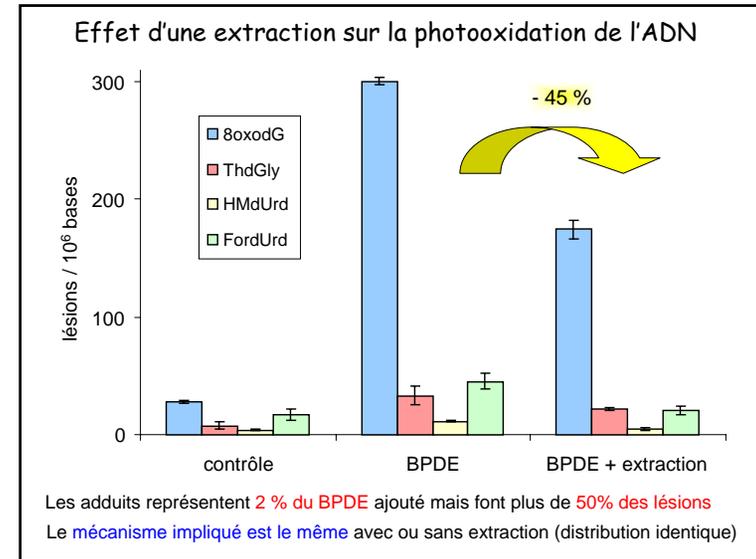
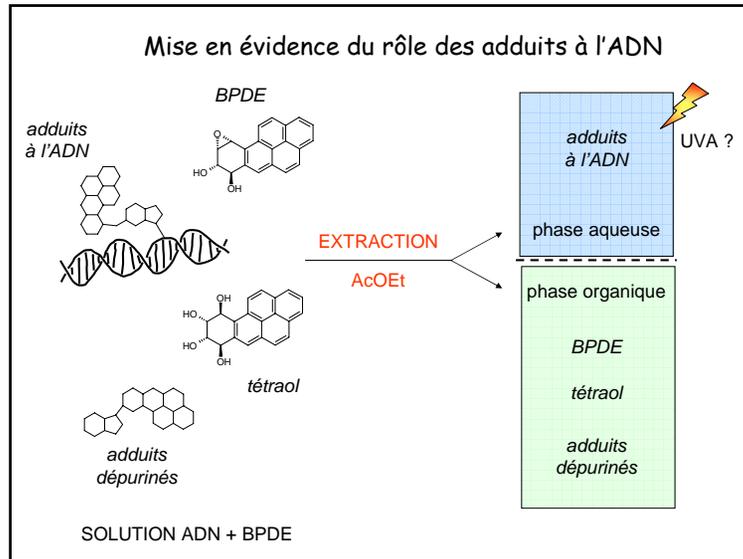
Le BaP est **très peu efficace**

Pour les dérivés : BaP < BPDE < Tétranol

Quels sont les **modes d'action** impliqués ?

- pas de transfert d'énergie (pas de dimère cyclobutane)
- mécanisme de photooxydation à déterminer





Perspectives

- Action différentielle des différents diastéréoisomères des adduits
- Action photosensibilisatrice d'adduits d'autres HAP
- Photosensibilisation dans des cellules ou de la peau
- Effet du type cellulaire et des différentes voies de métabolisation du BaP