



Génotoxicité du rayonnement ultraviolet : impact respectif des UVB et des UVA

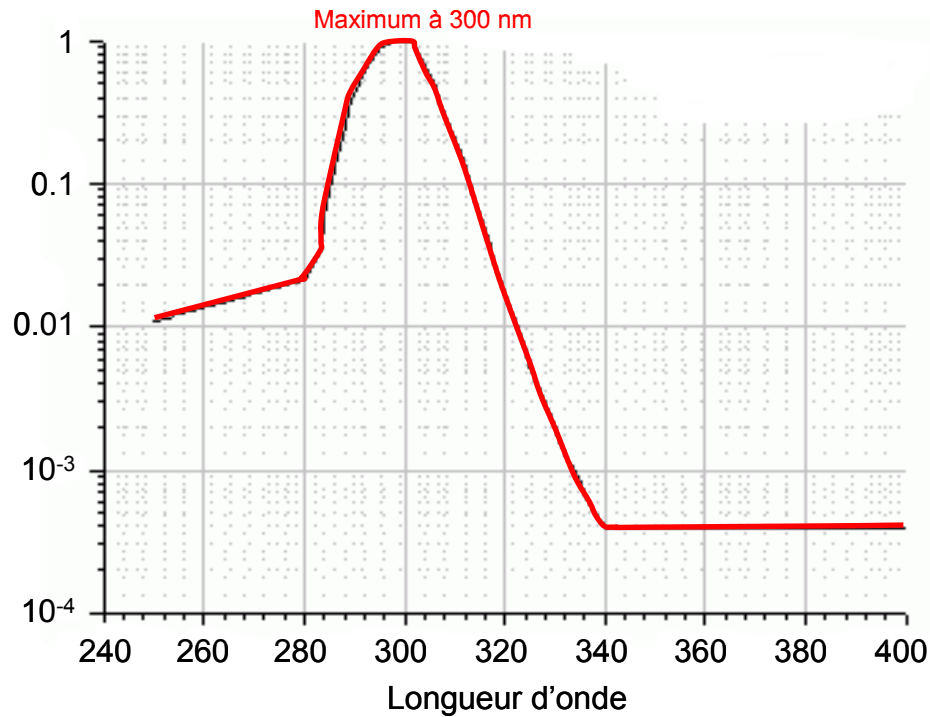
Thierry DOUKI¹, Stéphane MOURET¹, Evelyne SAGE², Jean-Claude BEANI³

- 1) *INAC/SCIB, UMR_E 3 CEA-UJF et CNRS FRE 3200, Laboratoire « Lésions des Acides Nucléiques », CEA-Grenoble*
- 2) *Laboratoire de Biologie des radiations, Institut Curie, Orsay*
- 3) *Clinique universitaire de dermato-vénéréologie, photobiologie et allergologie, pôle pluridisciplinaire de médecine, CHU de Grenoble.*



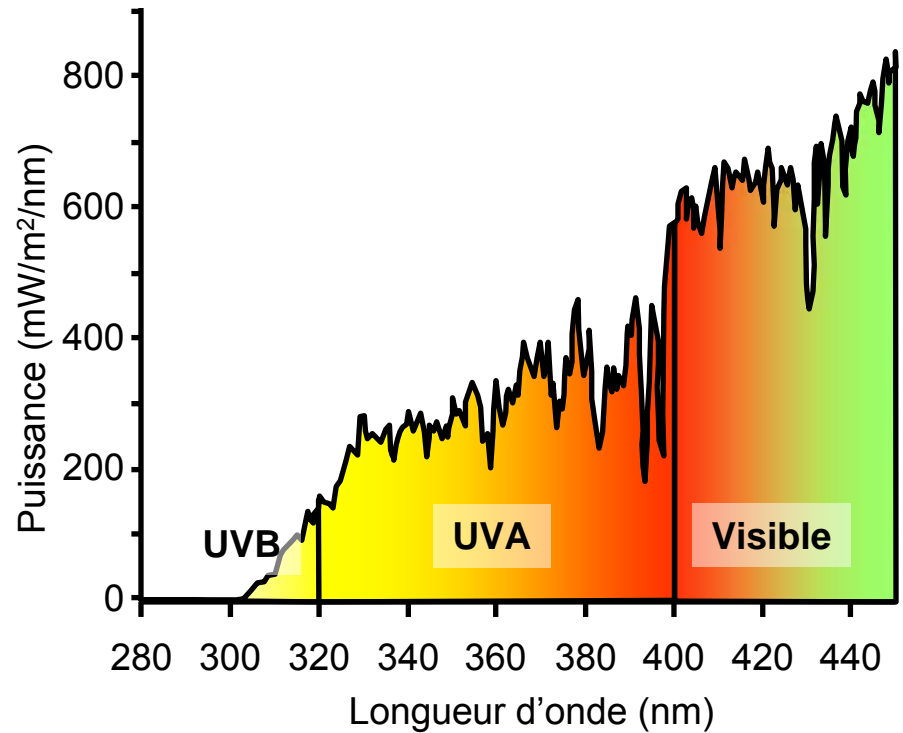
Spectre solaire, cancer et et dommages des l'ADN

Spectre d'action CIE pour l'induction de cancers cutanés (hors mélanomes)



Pour le mélanome, rôles respectifs des UVB et UVA non élucidé

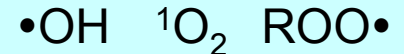
Spectre solaire à la surface terrestre



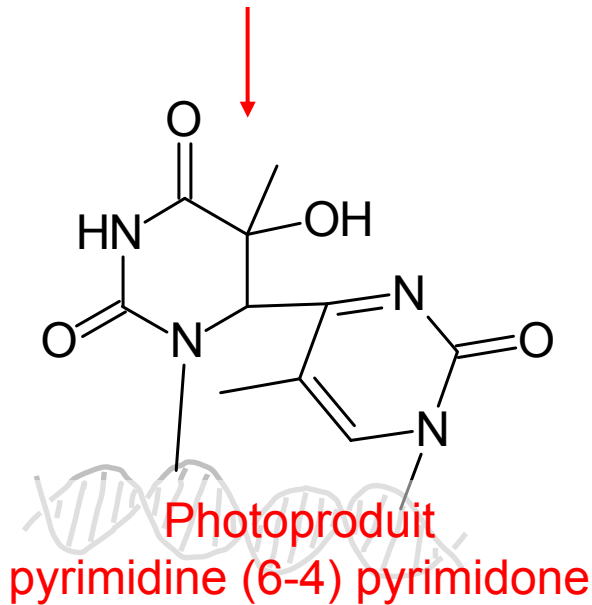
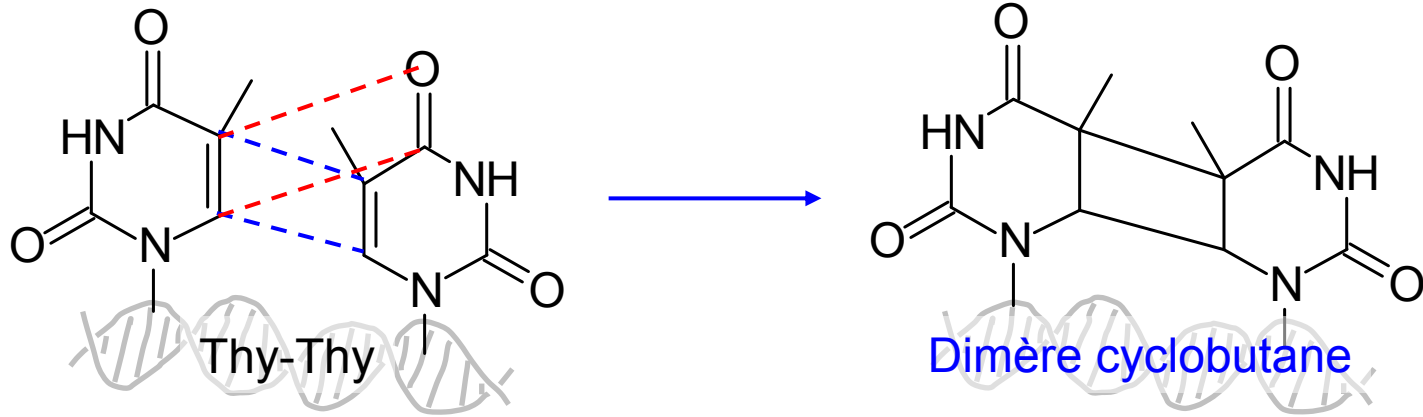
Absorption directe



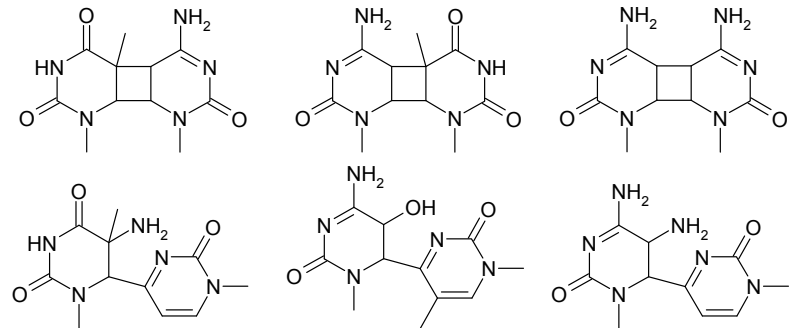
Photosensibilisation stress oxydant



Les dimères de pyrimidine induits par les UVB dans l'ADN



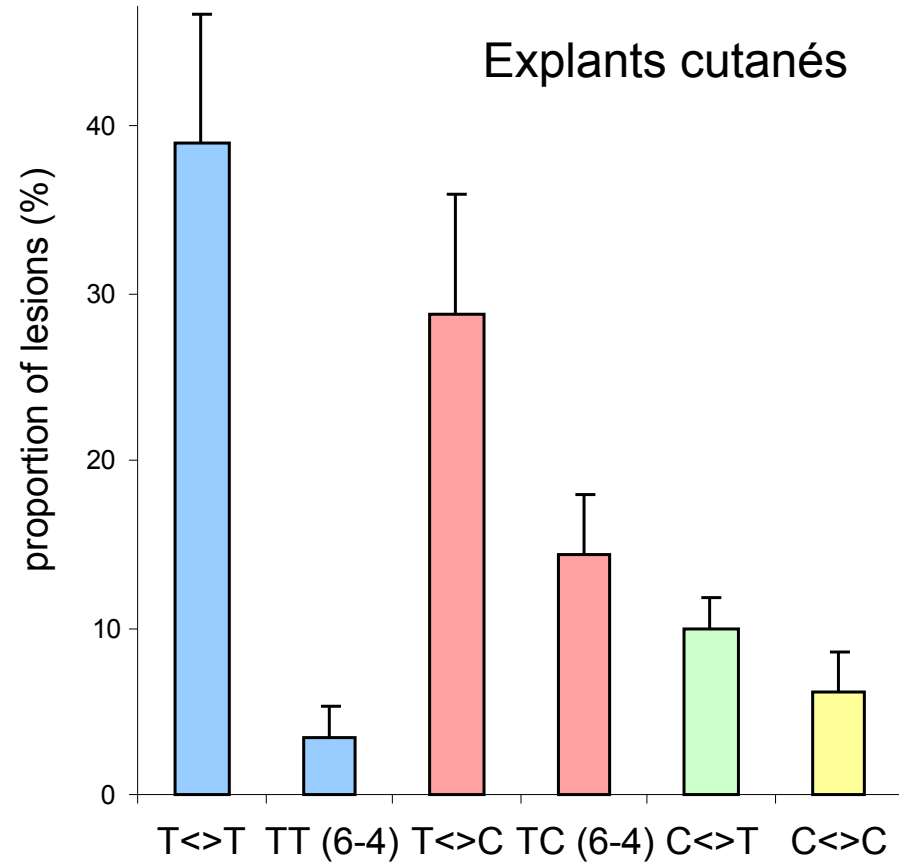
mêmes réactions aux sites TC, CT et CC



Responsables des mutations dans une très grande majorité des cancers de la peau (TC → TT et CC → TT)

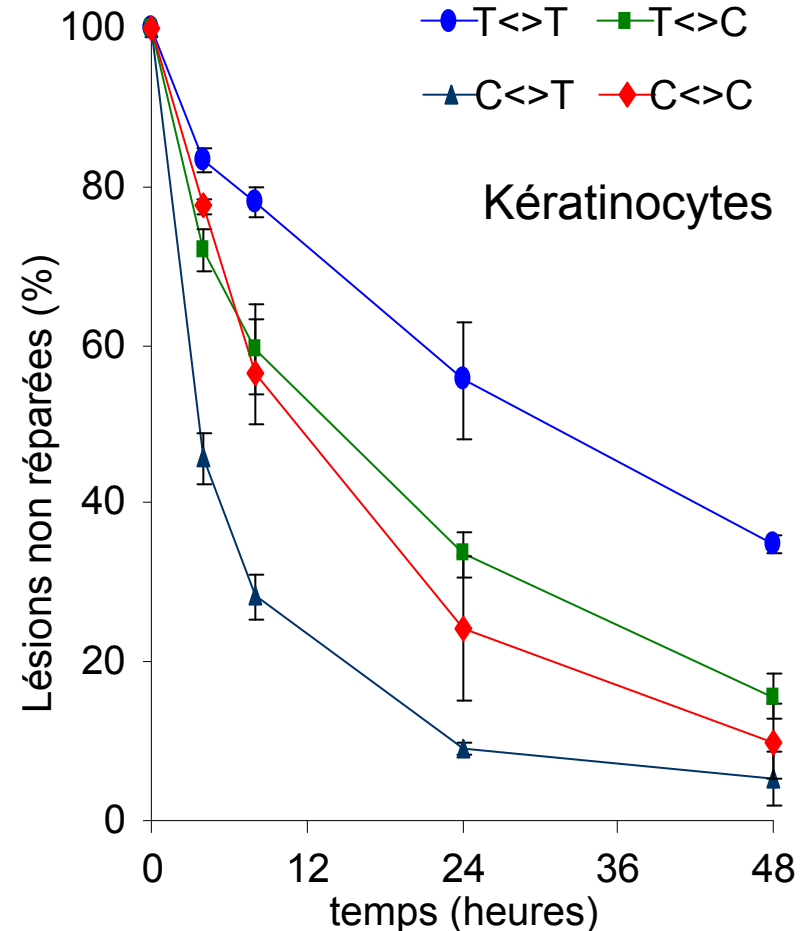
Formation et réparation des dimères de pyrimidines dans les cellules et la peau exposées aux UVB

Distribution relative



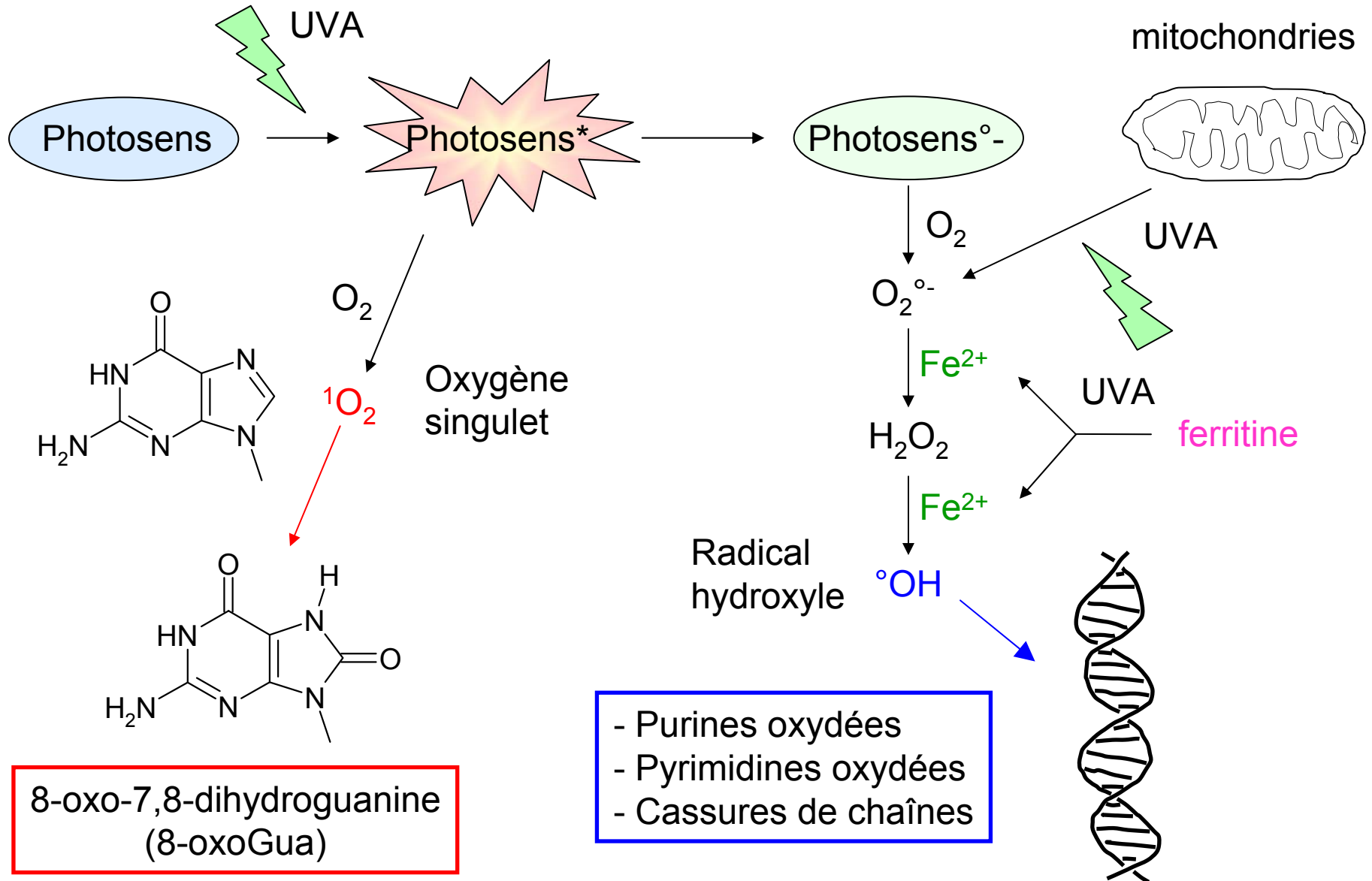
Mouret, Baudouin, Charveron, Favier, Cadet & Douki (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 13765-13770.

Cinétique d'élimination



Mouret, Charveron, Favier, Cadet & Douki (2008) *DNA Repair* **7**, 704-712

UVA et lésions oxydatives de l'ADN

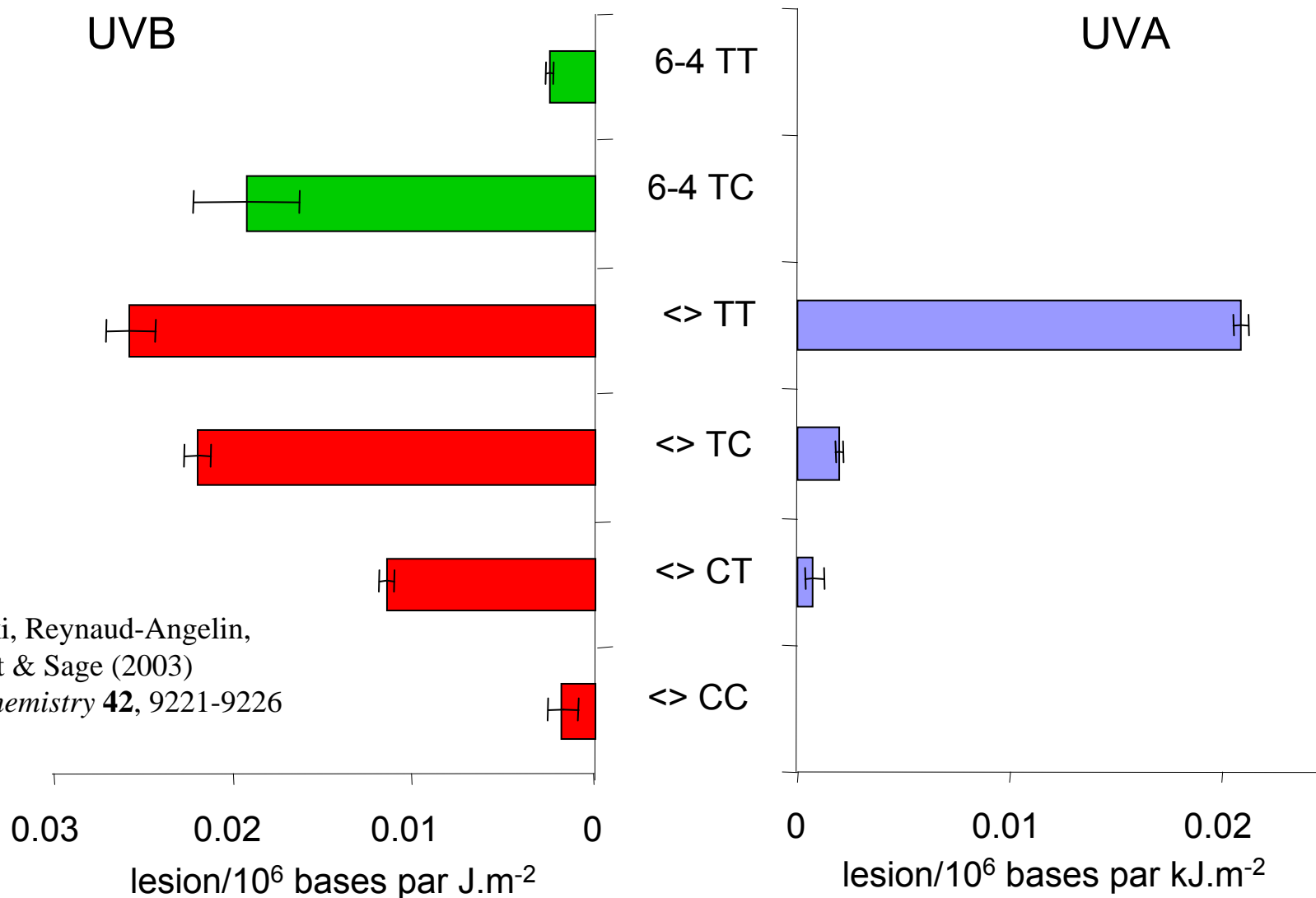


Photoproduits induits par le rayonnement UV dans des cellules CHO

Collaboration **Evelyne Sage**, Institut Curie d'Orsay

UVB

UVA

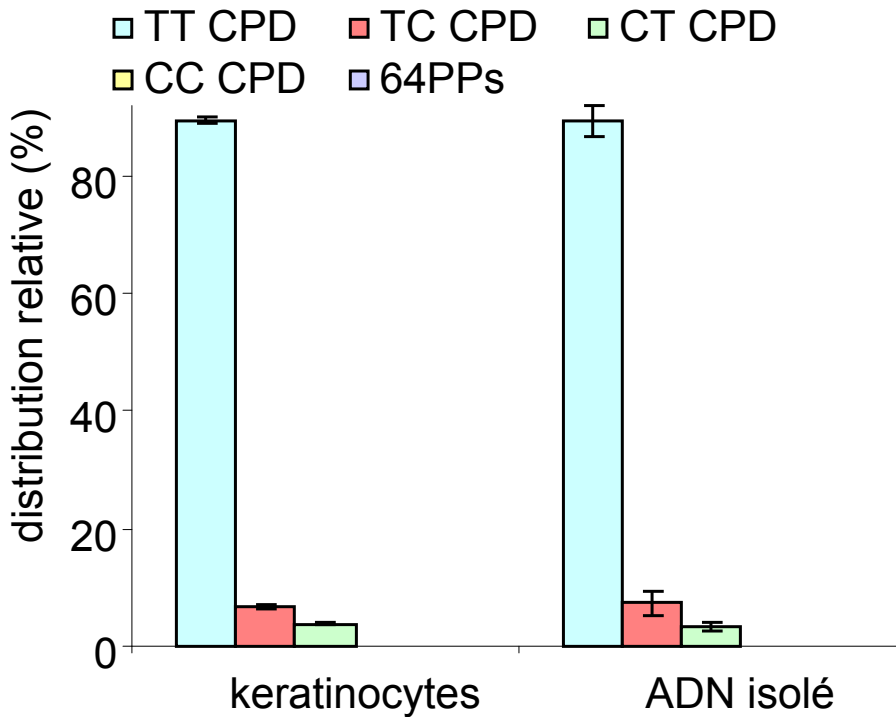


Douki, Reynaud-Angelin,
Cadet & Sage (2003)
Biochemistry **42**, 9221-9226

Mesure par HPLC-spectrométrie de masse

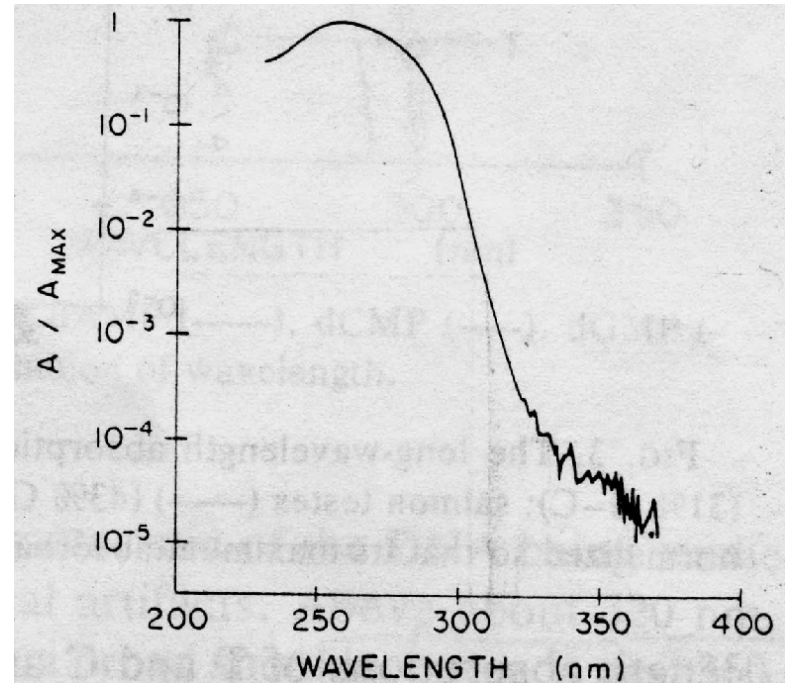
La formation des CPDs en UVA : un mécanisme direct ?

CPDs par irradiation ADN isolé



Mouret et al. (2010) *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 1706-1711
Voir aussi : Quaitte et al. 1992; Zhang et al. 1997; Kuluncsics et al. 1999; Jiang et al. 2009; Schuch et al. 2009

L'ADN absorbe faiblement les UVA



Sutherland & Griffin (1981) *Radiat Res* 86, 339

Rendement de formation similaire entre :

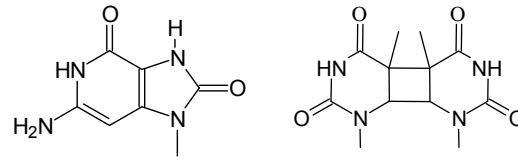
- Plasmide / CHO (Kuluncsics et al. (1999), *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 49, 71; Perdiz et al. (2000) *J. Biol. Chem* 275, 26732)
- ADN CT / Kératinocytes (Mouret et al. (2010) *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 1706-1711)

Plus de dimères de thymine que de 8-oxoGuanine après irradiation UVA

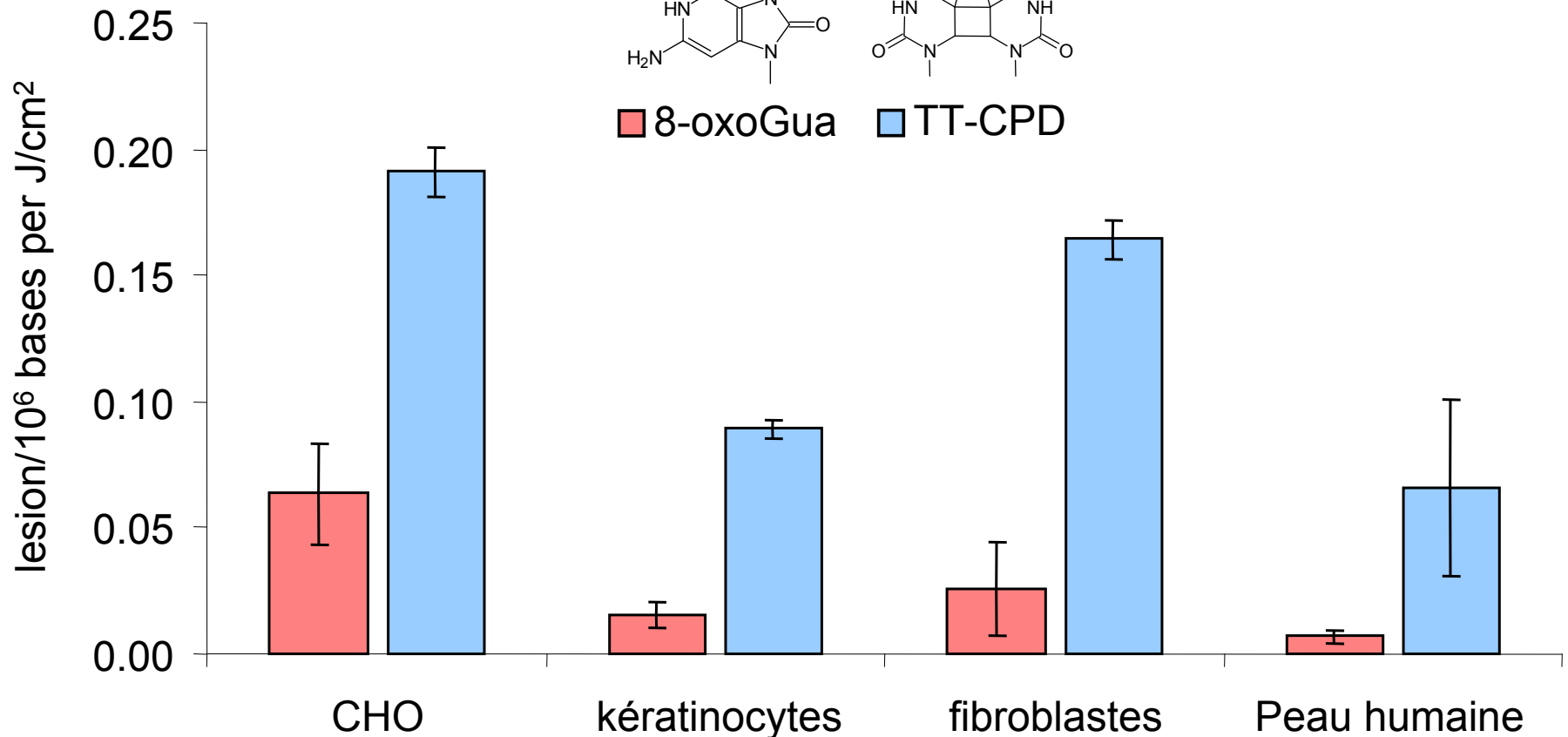
Douki, Reynaud-Angelin, Cadet & Sage (2003) *Biochemistry* **42**, 9221-9226

Courdavault, Baudouin, Charveron, Favier, Cadet & Douki (2004) *Mutat. Res.* **556**, 135-142

Mouret, Baudouin, Charveron, Cadet, Favier & Douki (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 13765-13770



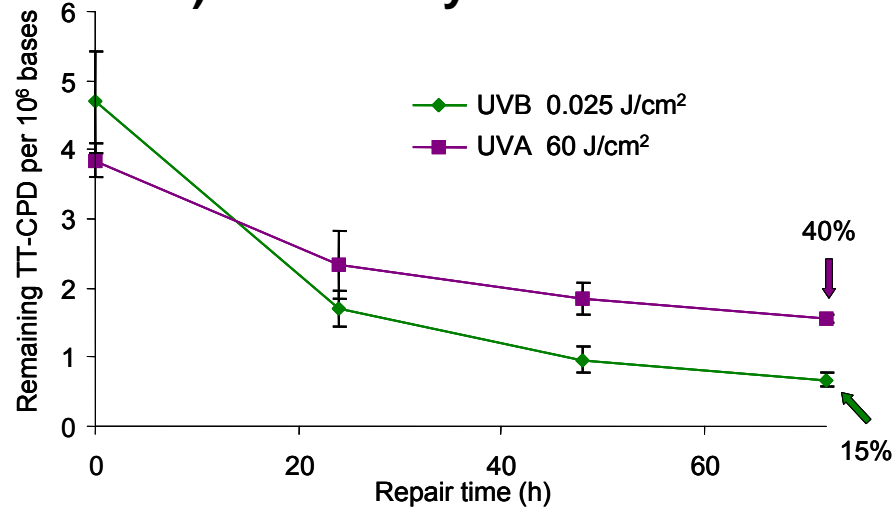
■ 8-oxoGua ■ TT-CPD



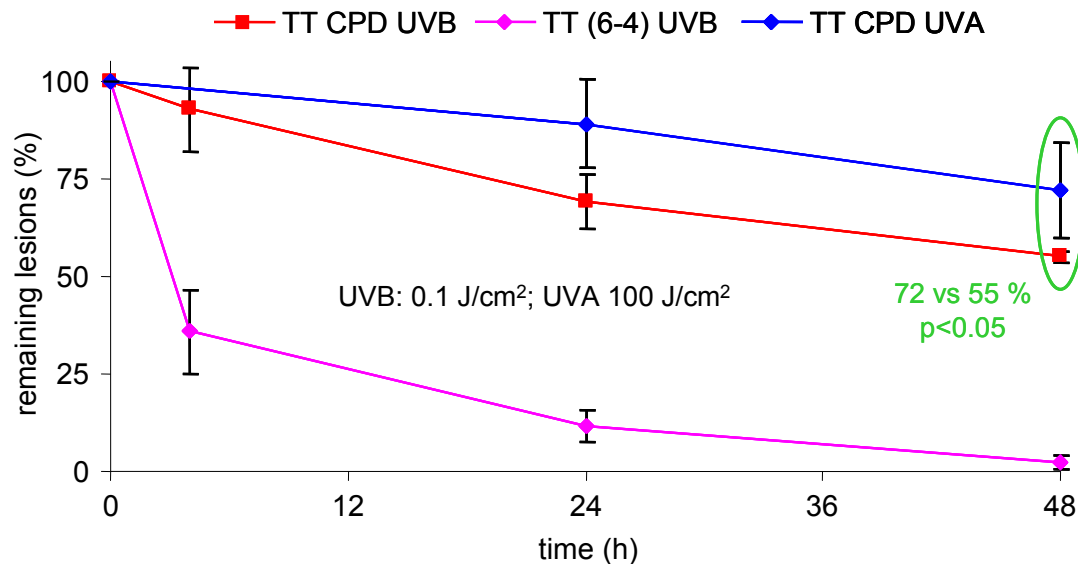
Réparation de l'ADN moins efficace après UVA qu'après UVB

Courdavault et al (2005) *DNA Repair* 4, 836-844; Mouret et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 13765-13770

a) Kératinocytes humains



b) Explants cutanés humains



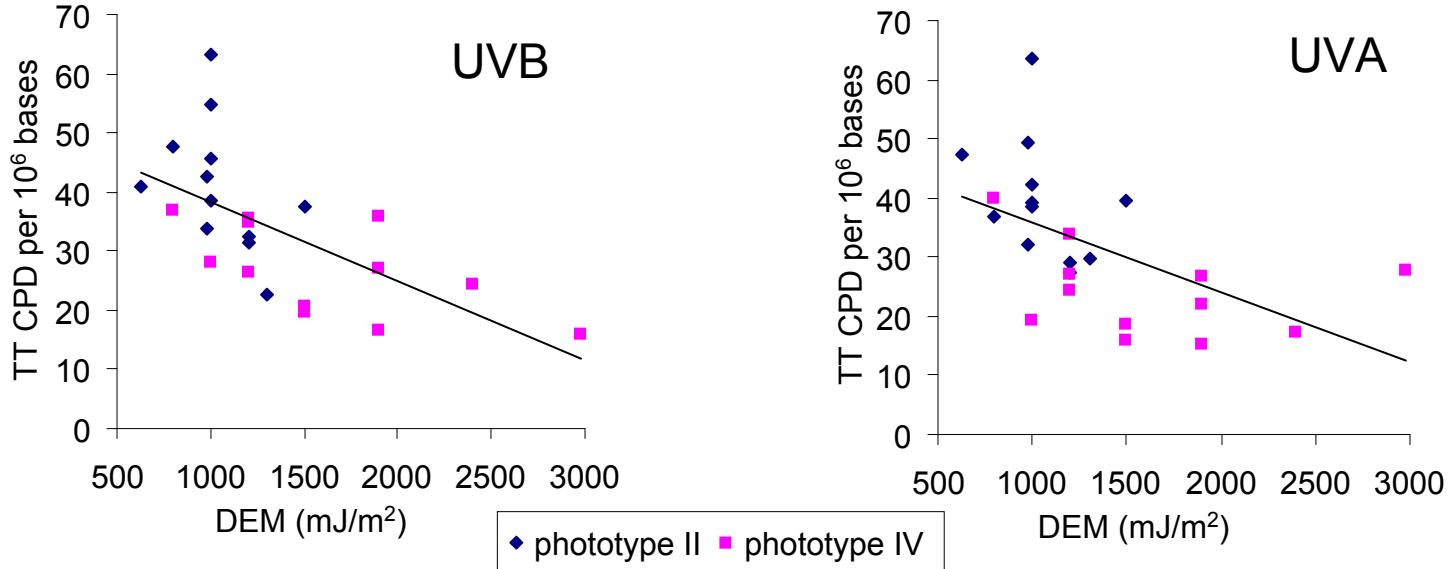
Photosensibilité individuelle et CPD induits par les UVA

12 volontaires de phototype II, 12 de phototype IV
Détermination des doses érythémales minimales (simulateur solaire)
Prélèvement de 4 biopsies
Irradiation *ex-vivo* par UVA (200 J/cm²) ou UVB (0.2 J/cm²)

Rendement en TT CPD en UVA (lésions pour 10⁶ bases) :

Phototype II : 40 ± 10 / phototype IV 24 ± 7 (p<0.001), même ratio en UVB

Bonne **corrélation entre dimères et DEM** en UVA (p<0.01) et UVB (p<0.002)



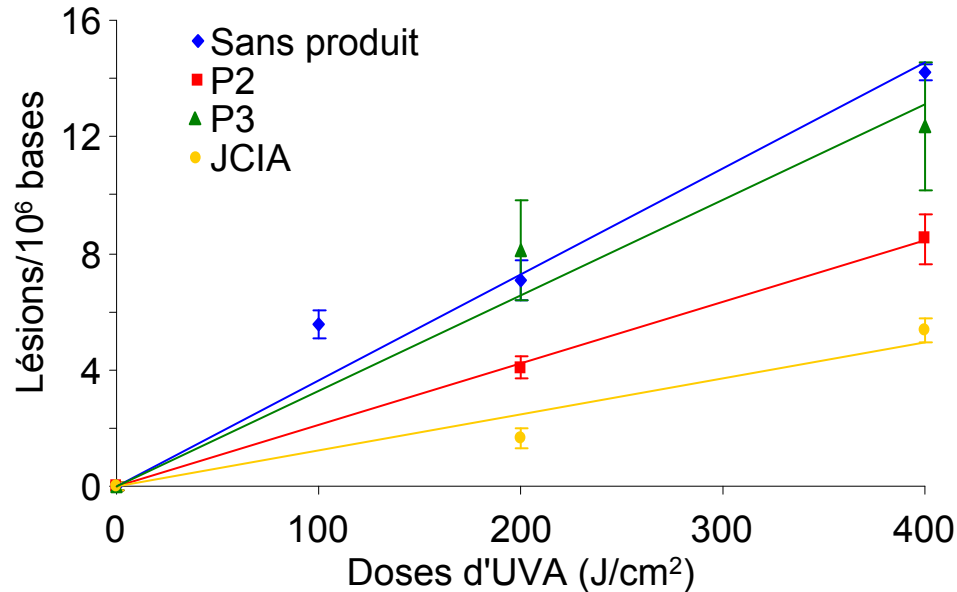
Corrélation entre **dimères en UVB et dimères en UVA** avec un **facteur 1000**

Utilisation de la formation des CPD dans l'évaluation des écrans solaires

Mouret, Bogdanowicz, Haure, Castex-Rizzi, Cadet, Favier & Douki (2011) *Photochem. Photobiol.* **87**, 109–116

Actuellement, mesure de l'érythème (essentiellement UVB) ou de la coloration de la mélanine (en UVA) : pas de lien direct avec la carcinogénèse

Facteur de protection de l'ADN à travers la formation des CPDs sur explant en UVA et UVB



Facteur protection via comparaison du rendement de formation avec ou sans écran

	P2	P3	JCIA
Protection ADN en UVB	7.3	18.0	6.7
SPF	16.6	16.2	
Protection ADN en UVA	2.0	1.1	2.2
PPD			4.3 Eur 3.8 Jap

Bilan

- Les **dimères cyclobutane** sont les lésions de l'ADN majoritaires dans la portion UVA, plus que les lésions oxydatives. De plus, leur réparation est lente.
- Observations en accord avec des données de **mutagénèse** dans les cellules cutanées humaines en culture montrant une majorité de mutations type UVB (Rüntger et collègues)
- La formation des CPDs est sans doute une **photoréaction directe**
 - l'ADN est **intrinsèquement vulnérable**
 - **blocage du rayonnement** comme seule photoprotection totale
- Les **phototypes** reflètent la sensibilité à la formation des CPDs en UVA (utile en prévention et photoprotection)