

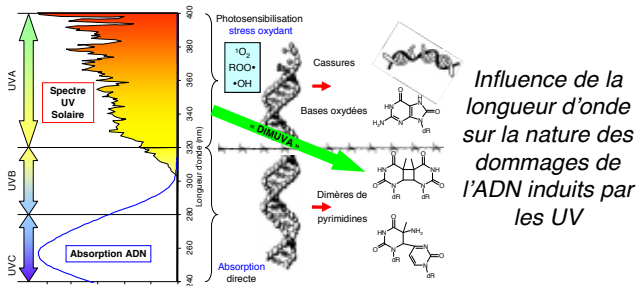
## Domages de l'ADN induits par le rayonnement UVA : mécanismes et paramètres cutanés impliqués dans la formation des dimères cyclobutane de pyrimidine



**Coordinateur :** Thierry Douki; équipe Lésions des Acides Nucléiques; INAC/LCIB UMR E3 CEA/UJF; CEA-Grenoble  
**Partenaires :** Dimitra Markovitsi; CNRS, IRAMIS, SPAM, Laboratoire Francis Perrin, URA 2453, CEA-Saclay  
 Evelyne Sage; Laboratoire de Biologie des Radiation, Institut Curie, CNRS UMR 2027, Orsay  
 Jean-Claude Béani; Clinique de Dermatologie, Photobiologie et Allergologie, CHU-Grenoble

### Contexte et Objectifs

La portion UV de la lumière solaire, par son action mutagène, est responsable des **tumeurs de la peau**. Les UVB sont très efficaces, mais les **UVA**, plus nombreux, ont aussi une action génotoxique traditionnellement expliquée par l'effet du **stress oxydant** et des radicaux libres. Cependant, des résultats récents obtenus en grande partie par des partenaires du projet, ont montré que les UVA induisaient majoritairement la formation de dimères cyclobutane des pyrimidines (CPD), **des lésions plutôt connues comme étant dues aux UVB**. L'objectif du projet, qui regroupe photochimistes, biochimistes et dermatologues, est d'identifier le mécanisme de formation de ces dommages et les paramètres biologiques pouvant moduler leur formation.



Au niveau cellulaire, nos études ont montré que l'induction de CPDs dans des kératinocytes humains contribuait significativement à la **mutagenèse**. De plus, cette réaction photochimique est efficace sur une **large portion du spectre UVA**. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que les CPDs étaient très lentement éliminés après exposition de cellules et de peau (explants humains) aux UVA. Enfin, les **mélanocytes** en culture se sont montrés plus sensibles que les kératinocytes au stress oxydant induit dans l'ADN par les UVA, alors que le rendement de CPDs est le même dans les deux cas.



Les trois types de cultures primaires de cellules cutanées utilisés

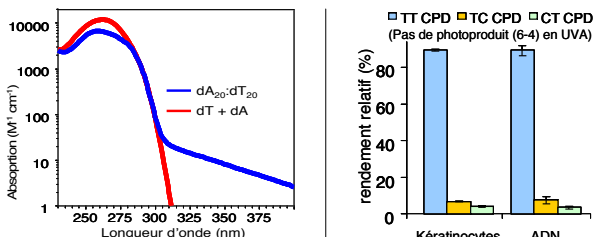
Une étude clinique a ensuite mis en évidence d'une forte corrélation entre le **phototype** de volontaires et la formations des CPDs après exposition aux UVA ou aux UVB. Il apparaît également que les individus sensibles à l'induction des dimères par les UVB le sont par les UVA.

Exposition de biopsies humaines au rayonnement UVA pour la comparaison des phototypes



### Principaux Résultats

Des études de spectroscopie d'absorption ou de fluorescence nous ont permis de montrer que l'ADN double-brin **absorbe les photons UVA**, qui induisent des états excités présentant un caractère de transfert de charge. De plus nous avons observé, par des techniques chromatographiques, que l'exposition d'ADN isolé aux UVA conduit à la formation de CPD de la même façon que dans les cellules. **Un mécanisme photochimique direct** est donc probable, plutôt qu'un processus de photosensibilisation par des composants cellulaires comme initialement proposé.



Mise en évidence de l'absorption des UVA par l'ADN et formation des photoproduits dans l'ADN isolé et cellulaire.

### Conclusions et Bilan

Le projet DIMUVA a apporté des réponses à l'ensemble des questions qu'il se proposait d'aborder, observations rapportées dans **une douzaine de publications**. Ces conclusions ont pu même toucher un public large puisqu'un communiqué de presse a été diffusé et repris. En terme de résultats scientifiques, un mécanisme photochimique direct d'action des UVA sur l'ADN, qui explique les résultats obtenus dans les **cellules et la peau**, a été établi. Des données ont aussi été obtenues qui pourraient expliquer les spécificités de l'induction des mélanomes par comparaison aux autres types de cancers cutanés. L'ensemble du travail sur l'induction et la réparation des CPDs dans l'ADN tant avec les UVB que les UVA a été directement valorisé dans le cadre d'une **collaboration industrielle** avec les Laboratoires Pierre Fabre Dermo-cosmétiques. Nous avons ainsi proposé un nouvel indice pour mesurer l'**efficacité des écrans solaires** basé sur la mesure des CPDs.

CONTACT :

thierry.douki@cea.fr

