

ACTEURS du PROJET

Le réseau coopératif de recherche Santé, Environnement, Toxicologie (SEnT) a été labellisé par le Conseil régional comme « Domaine d'intérêt majeur » et est porté par le PRES UniverSud Paris.

Il s'inscrit dans une perspective de développement soutenable de la région Ile-de-France.

Il s'intéresse à l'étude des conséquences actuelles ou futures des perturbations de l'environnement sur la santé humaine.



Fiche de projet

Coordinateur du projet

UMR 2027 CNRS. Paris 11
Institut Curie – Centre de Recherche
Laboratoire « Génotoxicologie et Cycle Cellulaire »

Porteur de projet : Evelyne SAGE
E-mail : evelyne.sage@curie.u-psud.fr
Tel : 01 69 86 71 87
Fax : 01 69 86 94 29

Responsable du projet : Pierre-Marie GIRARD
E-mail : pierre-marie.girard@curie.u-psud.fr
Docteurant : Dany GRAINDORGE
E-mail : dany.graindorge@curie.u-psud.fr

Adresse : Institut Curie, IC-CNRS 2027
Centre Universitaire
Bat 110
91405 Orsay Cedex

Partenaires du projet

Institut Curie, Paris
Contact : Michelle Debatisse
E-mail : Emichelle.debatisse@curie.fr
Genomicvision
www.genomicvision.com

Pour en savoir plus :

Les travaux de l'UMR 2027 sur :
http://www.curie.fr/recherche/themes/detail_equipe.cfm/lang/_fr/id_equipe/45.htm

Contexte du projet dans SEnT

Le réseau SEnT est organisé en 4 axes thématiques.

Ce projet appartient à l'axe :

« Impact des agressions physiques, chimiques, climatiques et biologiques sur la santé »

SEnT finance dans ce projet un doctorant pour 3 ans

Autres exemples de projets dans cette thématique :

- Influence d'une contamination chronique par ingestion de strontium 90 sur le système hématopoïétique.
- Rôle des expositions environnementales dans les cancers du sein : évaluation des expositions et analyse d'une étude cas-témoins en population générale (étude CECILE).
- Développement d'un protocole d'échantillonnage intégratif in situ par capteurs passifs de type POCIS ("Polar Organic Compounds Integrative Sampler") pour l'évaluation du risque d'exposition aux résidus de médicaments dans les eaux.

Contact SEnT

E-mail : contact-sent@universud-paris.fr
www.sent-iledefrance.org

Impact du stress oxydatif
généralisé par le rayonnement
Ultraviolet A (UVA) sur
l'oxydation des protéines et la
perturbation de la réplication
chez les eucaryotes supérieurs



Appel à projet
2008

THÉMATIQUE
Impact des agressions
physiques, chimiques,
climatiques et biolo-
giques sur la santé

iledeFrance
Action financée par la Région Ile-de-France

Chaque individu est soumis en permanence aux rayonnements ultraviolets (UV) émis par le soleil, mais grâce à l'atmosphère protectrice de la Terre, 95% du rayonnement UVA et seulement 5% du rayonnement UV-B atteint la peau de chaque individu.

Or les appareils de bronzage utilisés en solarium émettent tous du rayonnement UVA dont l'intensité produite est jusqu'à six fois plus élevée que les rayons nous atteignant.

Le cancer de la peau est très fréquent en France, avec environ 50.000 cancers cutanés, dont 7.000 nouveaux cas de mélanomes diagnostiqués chaque année.

L'effet cancérigène du rayonnement UV est lié à sa capacité à endommager l'ADN des cellules cutanées.

- C'est la lumière UVB, moins abondante mais plus énergétique, qui est la plus dommageable pour l'ADN.
- Les radiations UVA, plus abondantes mais moins énergétiques, sont également impliquées dans la cancérogenèse cutanée et dans le vieillissement cutané.
- Les radiations UVA pénètrent plus profondément la peau que les UVB.

Notre organisme est de plus en plus mis en contact avec des molécules potentiellement photosensibles, particulièrement dans le domaine de la pharmacologie (certains antibiotiques) et de la cosmétique.

Or une exposition aux rayonnements UVA excite certains de ces composés photosensibles, induisant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ce sont des radicaux libres très réactifs à l'origine de stress oxydatif qui endommagent les composants cellulaires (lipides, protéines, acides nucléiques).

②

L'objectif de cette étude est de montrer que la principale cible des ROS générées par les UVA n'est pas directement l'ADN, mais les protéines, dont une ou plusieurs protéines liées à la réplication de l'ADN.

Pour ce faire, le projet se déroule en 3 phases :

a- Etudier, au niveau moléculaire, le bon fonctionnement de la réplication ADN en réponse aux radiations UVA :

- Pour comprendre l'origine de l'inhibition de la réplication de l'ADN au niveau moléculaire, il est utilisé la technique du peignage moléculaire (DNA Combing).
- Cette technique permet de visualiser le nombre, la symétrie, et la vitesse des fourches de réplication, en absence ou en présence de stress oxydatif

b- Etudier le recrutement des protéines des complexes de réplication à la chromatine (ADN) :

- Une étude des protéines faisant partie des complexes de pré-réplication et de réplication est menée sur des cellules de mammifère en culture, exposées ou non aux radiations UVA.
- Le recrutement de certaines de ces protéines à la chromatine est un bon indicateur de la fonctionnalité ou non de ces unités en présence de stress.

c- Déterminer si les protéines des complexes de réplication sont sensibles à l'oxydation :

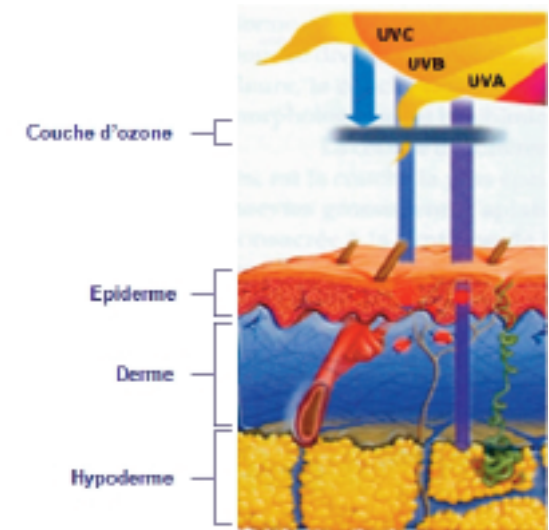
- L'étude permettra d'identifier une ou plusieurs protéines sensibles au stress oxydatif, et participant au complexe de réplication.

③

Au terme de ce projet, il sera possible de proposer un modèle moléculaire qui permettra de rendre compte des perturbations dans la réplication de l'ADN en réponse au rayonnement UVA.

De ce fait, l'étude pourra montrer pour la première fois que :

- Les perturbations dans la réplication de l'ADN ne sont pas liées à des dommages directs sur l'ADN, mais au dysfonctionnement de la machinerie liée à sa réplication.
- Et d'autre part, que ce dysfonctionnement est lui-même provoqué par l'oxydation des protéines sous l'effet d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) induites par l'exposition aux rayonnements UVA.



④