

Introduction

Le rayonnement solaire est indispensable à la vie. Cependant certaines longueurs d'onde de ce rayonnement, les Ultraviolets (UV) peuvent avoir à la fois des effets positifs et des effets néfastes sur la peau.

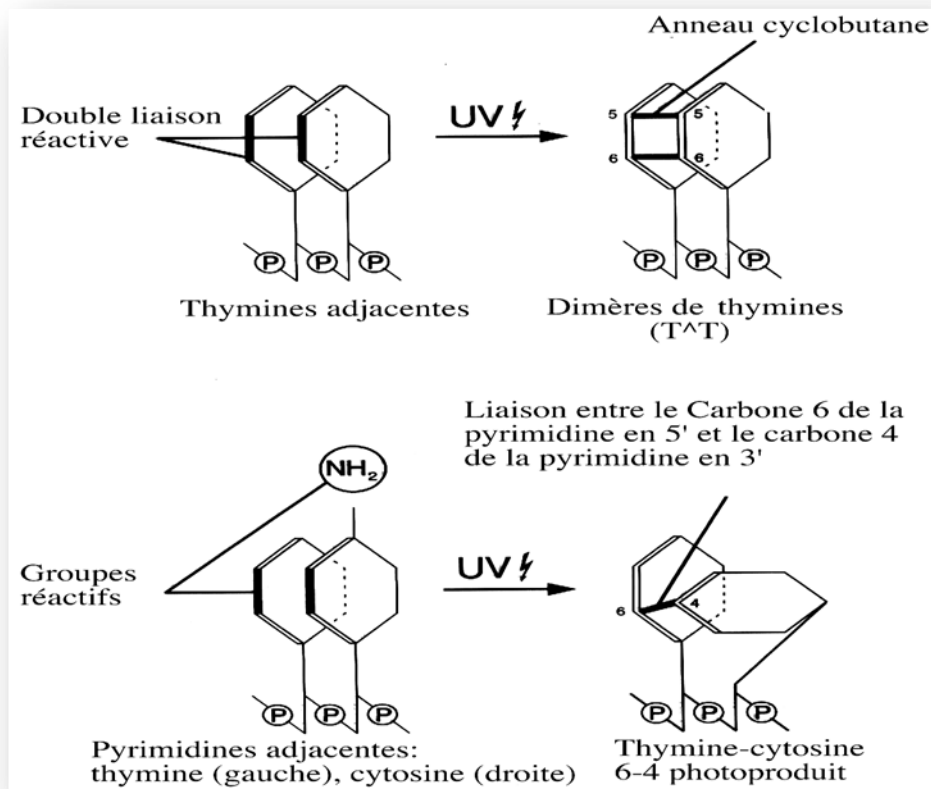
Les effets positifs du soleil sont la stimulation de la synthèse de la vitamine D, l'effet antidépresseur, et le bien être qu'il procure. Les effets négatifs sont à court terme le coup de soleil, les phénomènes de photosensibilisation à des molécules endogènes ou exogènes, et à plus long terme, le vieillissement et surtout l'induction de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes).

Les effets immunosuppresseurs des UV peuvent être à la fois néfastes par la baisse de vigilance immunitaire vis-à-vis de nos tissus, mais aussi être exploités à des fins bénéfiques et thérapeutiques dans des pathologies cutanées inflammatoires chroniques comme le psoriasis et l'eczéma atopique.

Les UV arrivant sur la peau sont les ultraviolets A et B. Ces rayonnements sont absorbés par des chromophores qui vont être activés et engendrer diverses altérations cellulaires.

- ✓ **Les UVA** (320-400nm) représentent 98% des rayonnements UV. Ils pénètrent dans l'épiderme et le derme et sont responsables de réactions photo oxydatives diverses et peuvent être mutagènes sur l'ADN indirectement via la libération d'espèces oxygénées. Leur pénétration dans le derme les rend en grande partie responsables des phénomènes de vieillissement photo induit, mais ils participent également beaucoup au risque de cancers cutanés par leur effet mutagène indirect et immunosuppresseur.
- ✓ **Les UVB** (290-320 nm) représentent seulement 2% des UV, mais sont beaucoup plus énergétiques. Ils pénètrent essentiellement dans l'épiderme et agissent directement sur l'ADN en créant des photos produits (voir schéma 1, page 2) qui, s'ils ne sont pas réparés correctement, peuvent entraîner des mutations. Si ces mutations sont situées sur des gènes-clés du fonctionnement cellulaire, cela peut entraîner la transformation cancéreuse de la cellule.

Schéma 1 : Photos produits



Il existe donc face aux agressions de nos cellules et en particulier de notre génome **des systèmes de réparation physiologiques endogènes** permettant de maintenir l'intégrité de nos cellules.

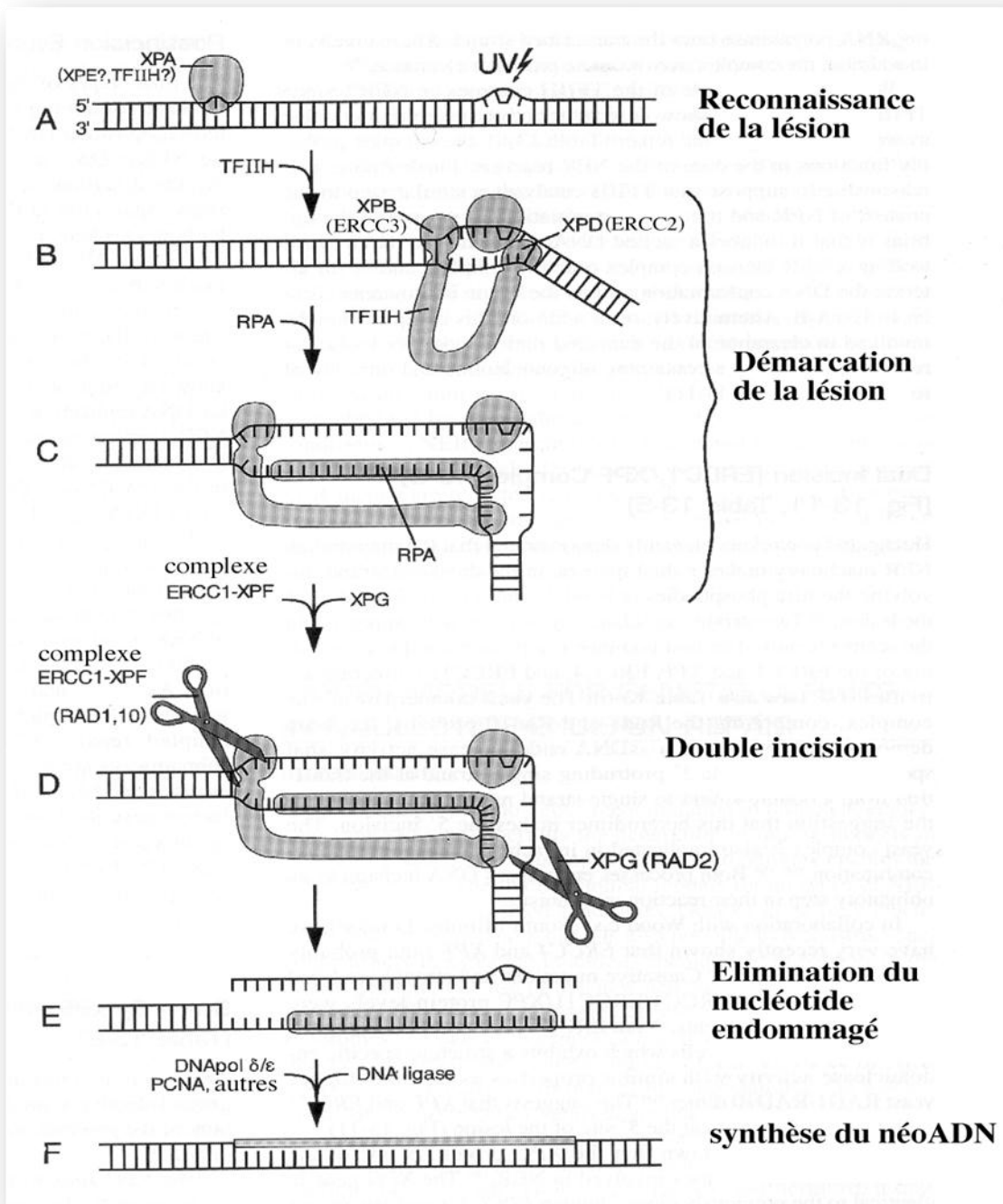
En effet une base endommagée dans notre ADN va être repérée et induire une réaction cellulaire activant les mécanismes de réparation. En pratique une base altérée est remplacée grâce à l'élimination d'un court fragment d'ADN portant la lésion, suivie de la re-synthèse fidèle à partir du brin complémentaire. Il est estimé qu'environ 25 000 bases sur les 3×10^9 sont endommagées quotidiennement.

Plusieurs systèmes de réparation existent dans nos cellules. Les plus importants (qui éliminent la majorité des lésions) font appel à **la réparation par excision de la lésion**.

Il s'agit du système de réparation par excision de base ou BER, qui va réparer des lésions de bases mineures, et du système de réparation par excision de nucléotides ou NER qui excise et répare des lésions plus importantes entraînant des distorsions dans la molécule d'ADN.

(Voir schéma 2, page 3).

Schéma 2 : réparation de l'ADN (NER)



Lorsque les lésions de l'ADN surviennent lors de la replication et gênent sa progression **deux autres mécanismes de réparation** peuvent intervenir :

- ✓ **la recombinaison homologue** (faisant intervenir le brin complémentaire) et
- ✓ **la synthèse translésionnelle** (permettant de franchir la lésion grâce à diverses polymérases).

L'existence de maladies génétiques (par exemple le xeroderma pigmentosum) liées à un déficit germinal dans certaines enzymes de réparation de l'ADN et exposant plus ou moins au risque de cancers cutanés et à une photosensibilité accrue a permis de bien avancer dans la connaissance des mécanismes de réparation de l'ADN.

Les écrans solaires anti-UVA et anti-UVB permettent de diminuer la pénétration des UV dans la peau et donc les dommages induits sur l'ADN. Les recherches actuelles visent à introduire des enzymes de réparation ou des molécules capables d'activer les systèmes de réparation de l'ADN pour augmenter leur effet protecteur anti-carcinogène.

Les gènes clés touchés lors de la transformation des kératinocytes appartiennent à la classe des **oncogènes** (activateurs de la prolifération cellulaire) ou à celle des **gènes suppresseurs** de tumeurs (inhibant la prolifération cellulaire). Les premiers sont activés et les seconds sont inactivés dans le processus de cancérisation.

L'étude des mutations des divers gènes dans les cancers cutanés humains a montré une nette prédominance de signatures UV induites comme les transitions C>T à des sites dipyrimidiques ou des double tandem CC>TT. Ce type de mutation est encore plus fréquemment retrouvé dans les carcinomes cutanés provenant de patients atteints de xeroderma pigmentosum qui souffrent d'une hypersensibilité aux UV. Par ailleurs le profil de mutations observées dans les carcinomes cutanés développés dans des zones non photoexposées est clairement distinct.