

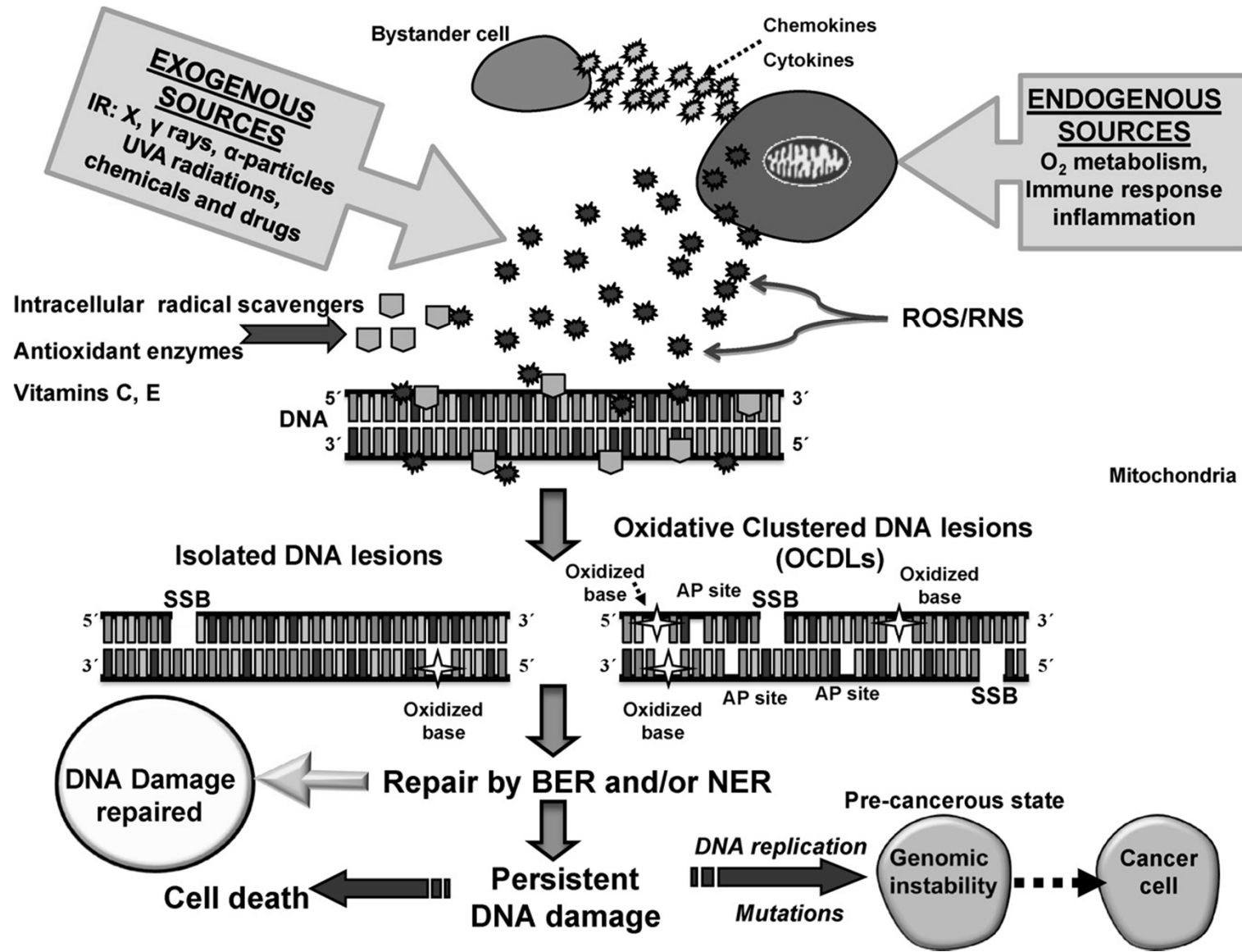
Médicaments photosensibilisants et carcinogenèse :
le point de vue du fondamentaliste

Jean Cadet

Département de Médecine Nucléaire et de Radiobiologie, Faculté de Médecine,
Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

17^e Journées nationales de la Société française de Photodermatologie, Angers, 12-13 mars 2015

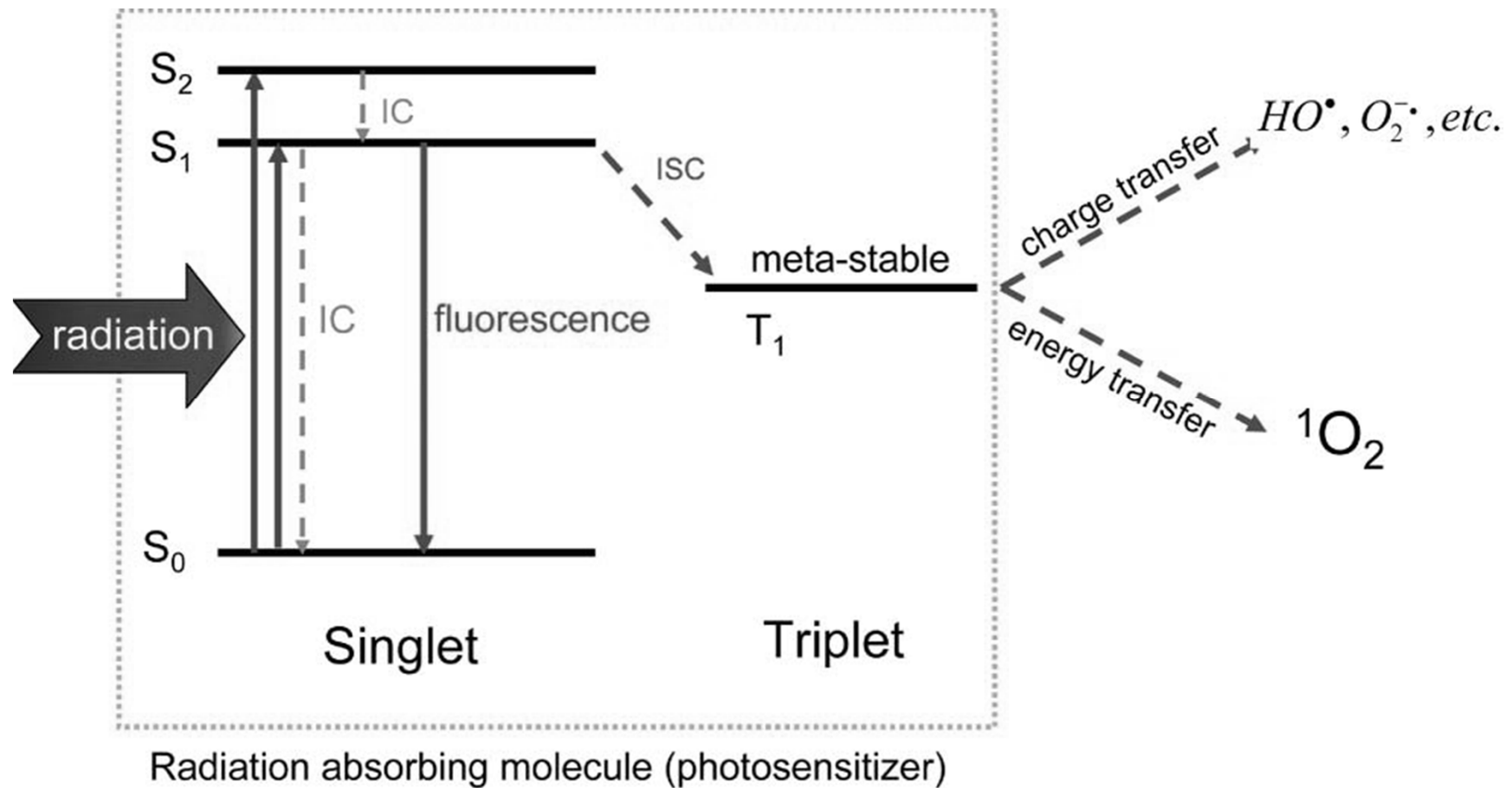
Lésions de l'ADN, mutations et cancer



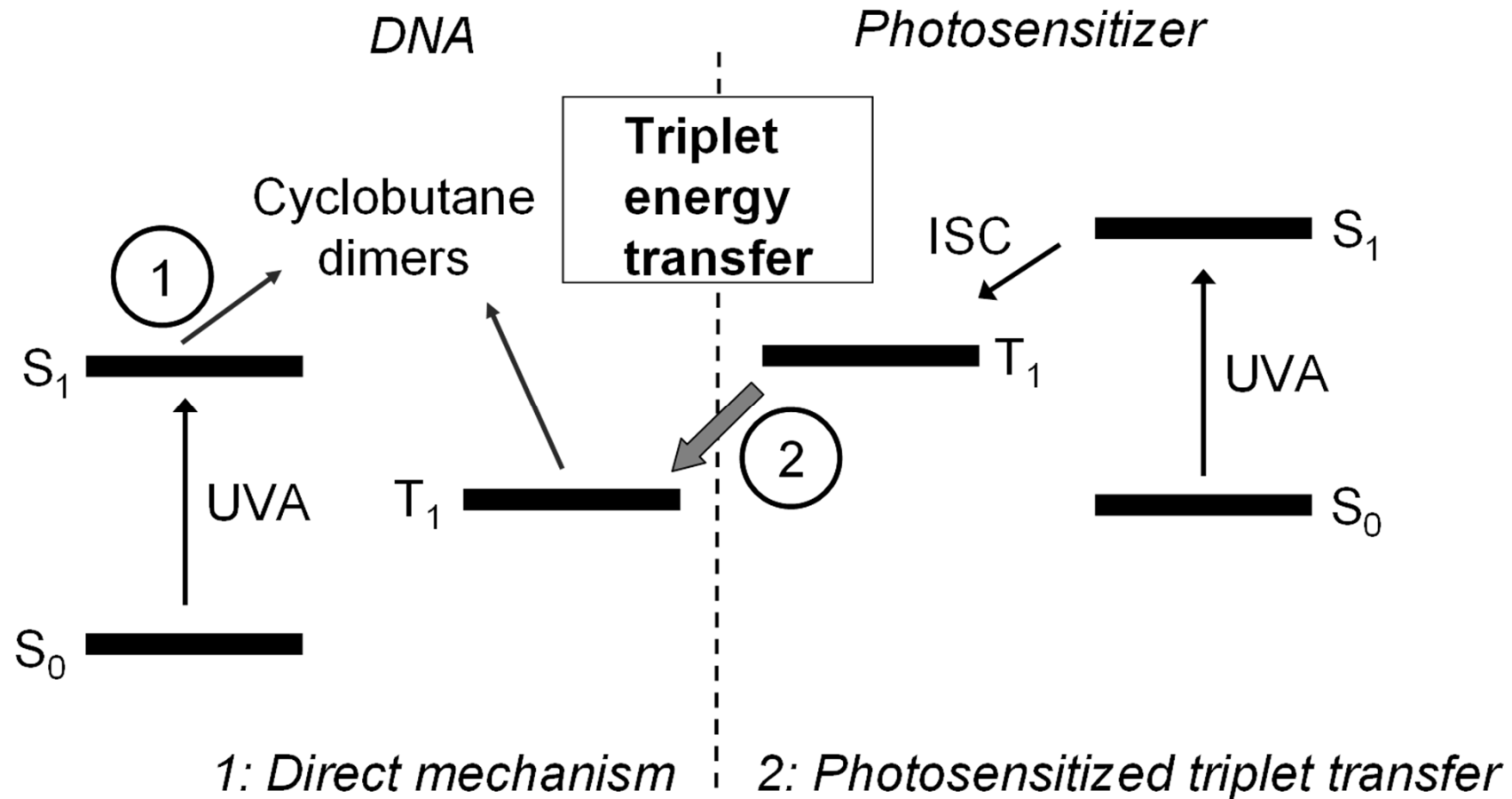
Réactions de photosensibilisation de l'ADN par des médicaments

- * Impliquent essentiellement le rayonnement UVA
- * Réactions qui dépendent de l'oxygène (effet photodynamique)
 - *Type I : arrachement d'un électron ou d'un atome d'hydrogène*
 - *Type II : transfert d'énergie sur l'oxygène*
- * Réactions indépendantes de l'oxygène :
 - *Photoaddition avec les bases de l'ADN (mono et bi-adduits)*
 - *Transfert d'énergie sur les bases pyrimidiques (dimères de type cyclobutane)*
- * Agents de photosensibilisation
 - *Psoralènes*
 - *Fluoroquinolones*
 - *6-Thiopurines*

Mécanismes d'oxydation photosensibilisée : types I (réactions radicalaires) et II ($^1\text{O}_2$)



Formation photo-induite et sensibilisée de dimère cyclobutane de base pyrimidique



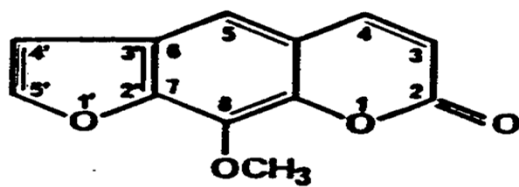
Psoralènes mono- et bifonctionnels

(propriétés photobiologiques)

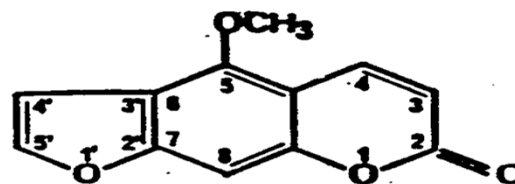
- * Agents de photosensibilisation naturels et synthétiques.
- * Utilisés en photothérapie (PUVA) d'affections cutanées (psoriasis, vitiligo).
- * Effets secondaires : phototoxicité, cancérogenèse.

Psoralènes mono et bifonctionnels

Furocoumarines linéaires : psoralènes bifonctionnels comme le 8-MOP et 5-MOP
(2 sites photoréactifs : cycles furanne et pyrone)

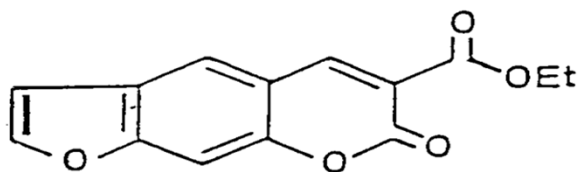


8-méthoxypsoralène (8-MOP)

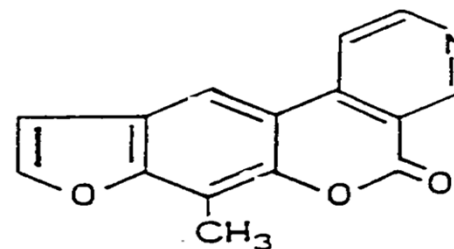


5-méthoxypsoralène (5-MOP)

Psoralènes monofonctionnels comme le 3-CPS and les pyridopsoralènes
(1 des 2 sites photoréactifs est bloqué par un substituant encombrant ou un cycle condensé)



3-carbéthoxypsoralène (3-CPS)



7-méthyl [3,4c] pyridopsoralène (MePyPs)

Furocoumarines angulaires (formation de biadduits est empêchée pour des raisons stériques)

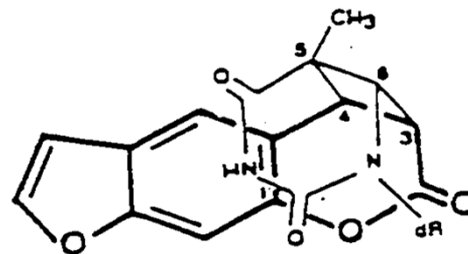
Mode d'action moléculaire des psoralènes photo-activés

- Cible cellulaire: essentiellement l'ADN.
- Réaction à l'obscurité: intercalation entre les paires de bases.
- Photoréaction induite par photon UVA: monocycloadduits avec la thymine de type furanne et pyrone.
- Monoadduits de type furanne peuvent être convertis en pontages interbrins par l'absorption d'un second photon UVA
- Monoadduits de type pyrone stable photochimiquement.
- Sites photoréactifs: ATA>>TAT, TA>>AT

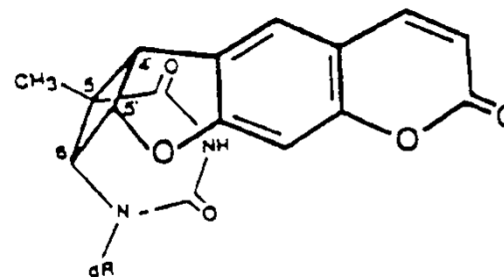
Photoréactions des psoralènes avec l'ADN

($[2+2]$ photocycloadditions avec les bases pyrimidiques)

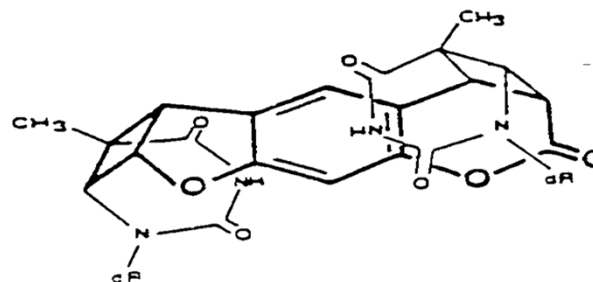
* Monocycloadduits de type pyrone



* Monocycloadduits de type furanne



* Biadduits (pontages interbrin)



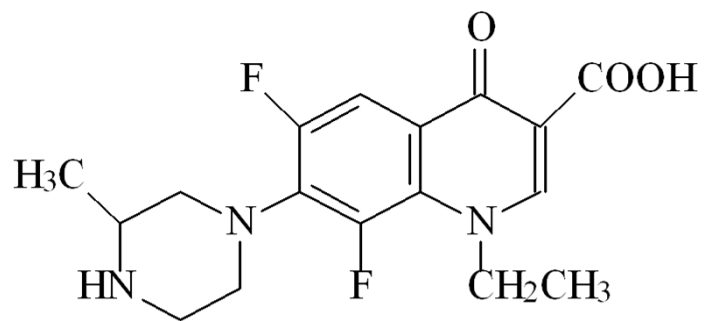
Formation photosensibilisée de dimères de thymine par les pyridopsoralènes

Formation de dimères cyclobutane de thymine dans l'ADN

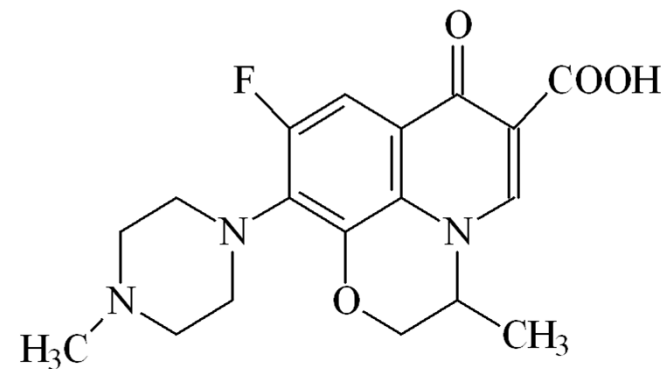
	E (spectroscopie)	E (chimie quantique)	T<>T
PyPs	3.01 (eV)	3.14 (eV)	+++
MePyPs	2.99	3.11	++
2N-MePyPs	2.92	3.05	+
8-MOP	2.78	2.82	
5-MOP	2.70	2.80	

R Costalat, J Blais, JP Ballini, A Moysan, J. Cadet, O Chalvet, P Vigny, Photochem Photobiol, 51 (1990) 255-62
A Moysan, A Viari, P Vigny, L Voituriez J Cadet, E Moustacchi and E Sage, Biochemistry, 30 (1991) 7080-8

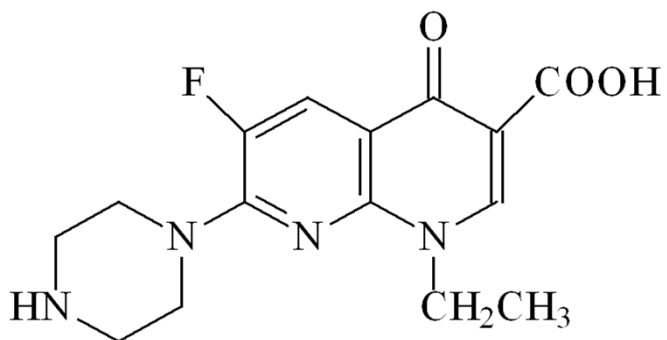
Fluoroquinolones : agents antibactériens (*1^{ère} génération*)



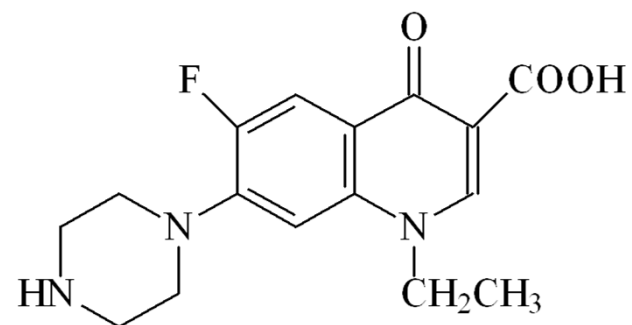
Lomefloxacin



Ofloxacin

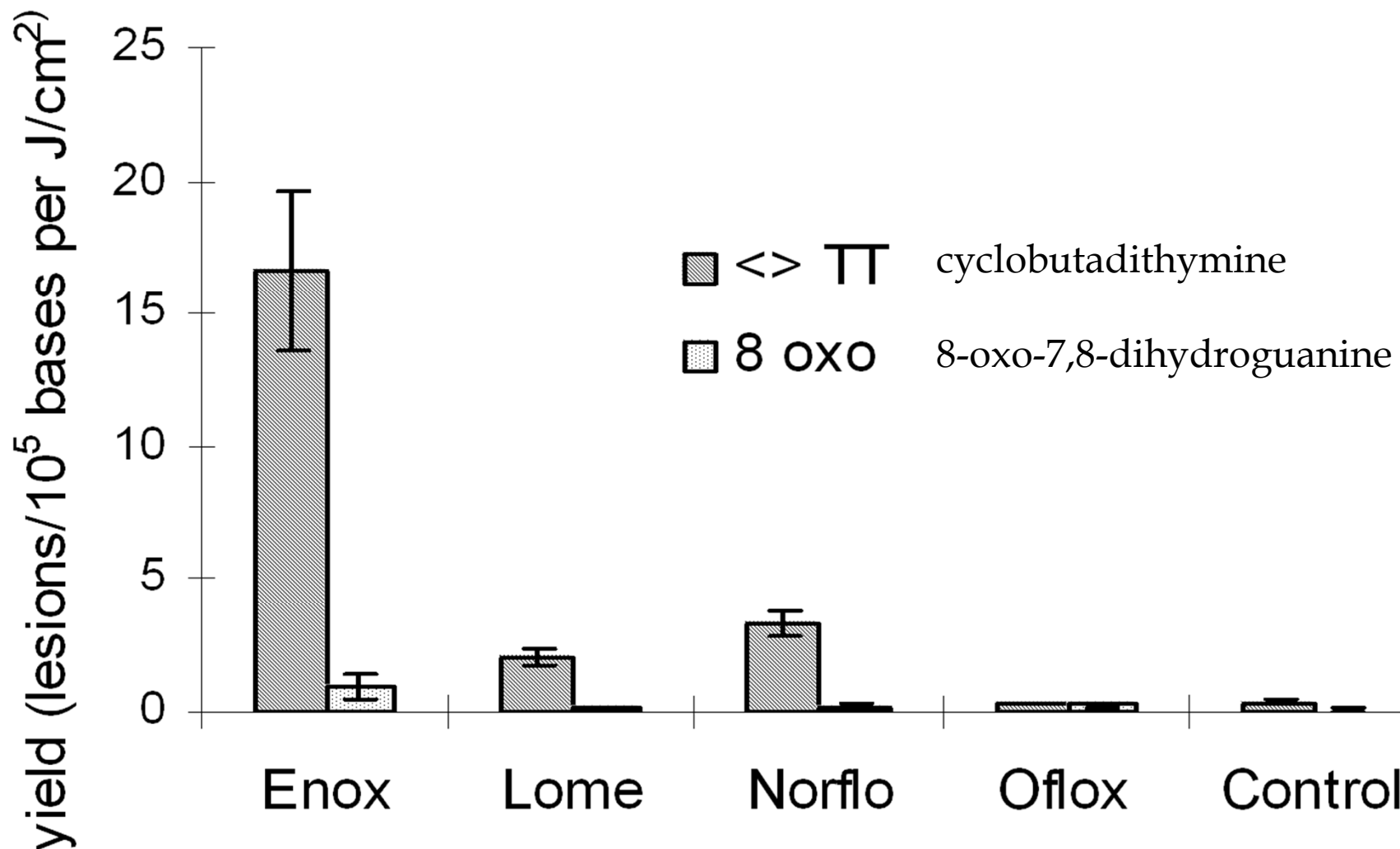


Enofloxacin



Norfloxacin

Sensibilisation de l'ADN cellulaire au rayonnement UVA par des fluoroquinolones

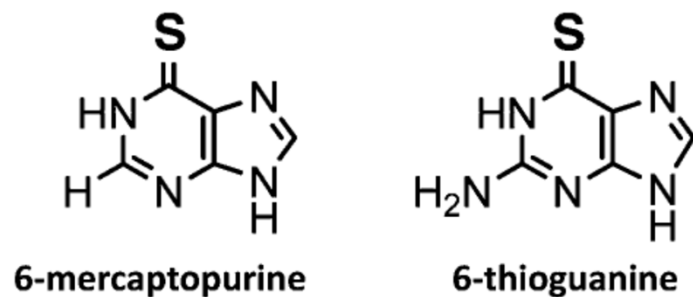


Fluoroquinolones: propriétés photosensibilisatrices (conclusions)

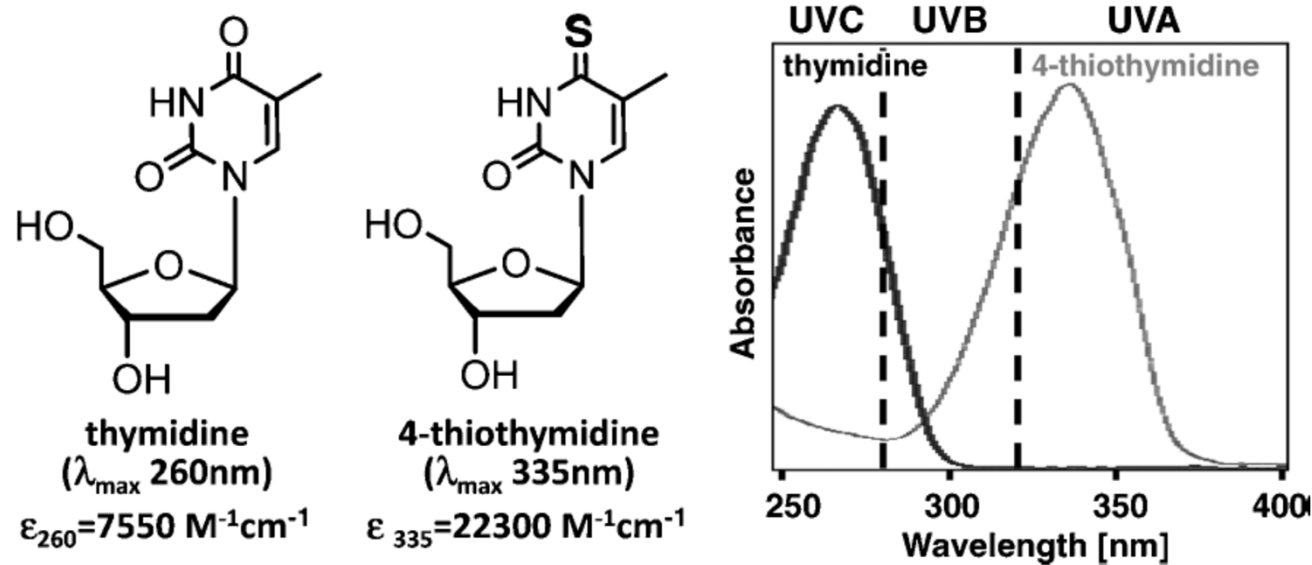
- Agents de photosensibilisation efficaces
- Mécanismes complexes qui peuvent inclure :
 - Type I (oxydation à un électron)*
 - Type II (oxygène singulet)*
 - Transfert d'énergie triple-triplet (dimère cyclobutane de bases pyrimidiques)*
 - Chimie du carbène*
- Différences notables entre ADN isolé et cellulaire
(proximité du noyau?)

6-Thiopurine et 4-thiothymidine

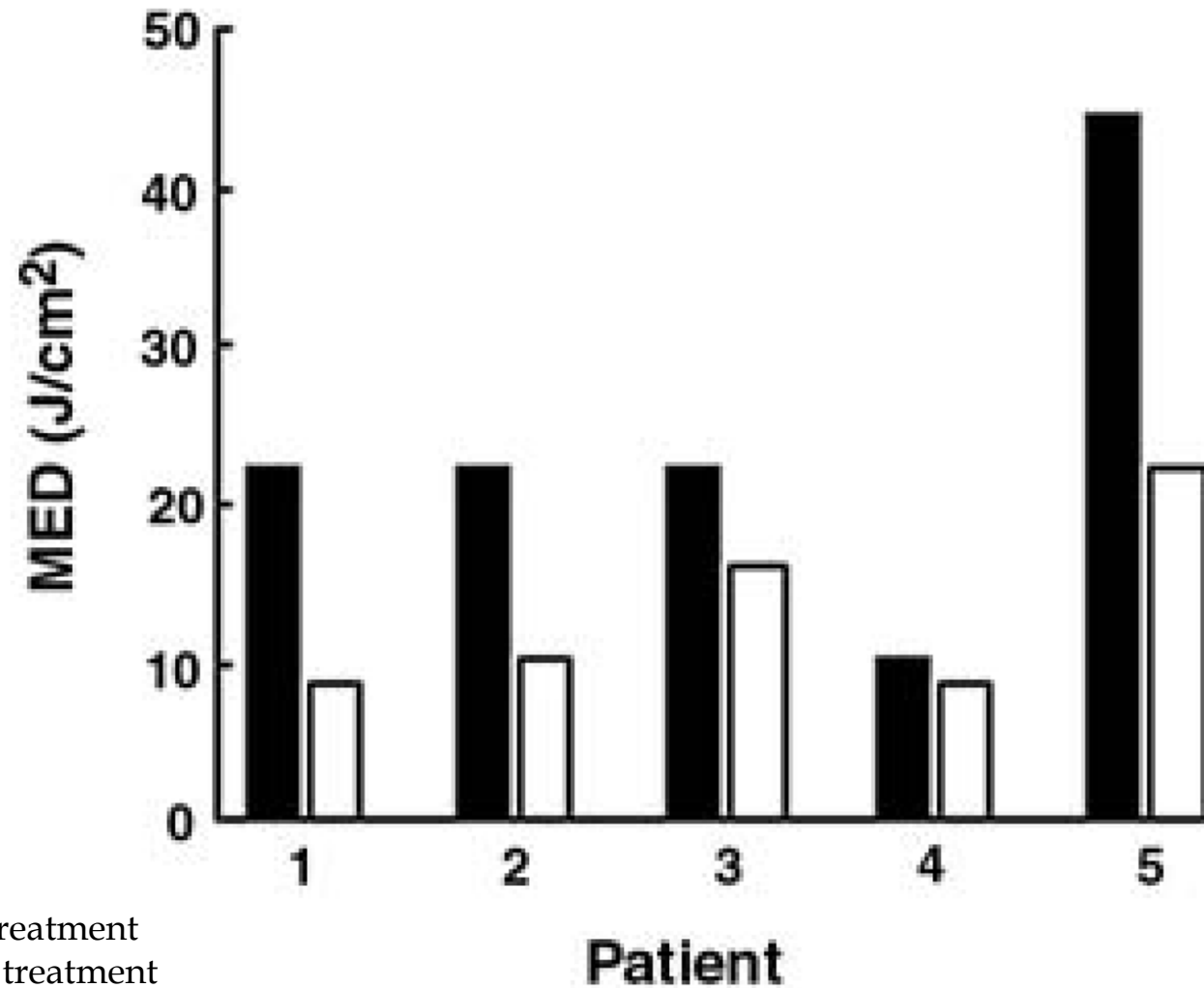
A.



B.



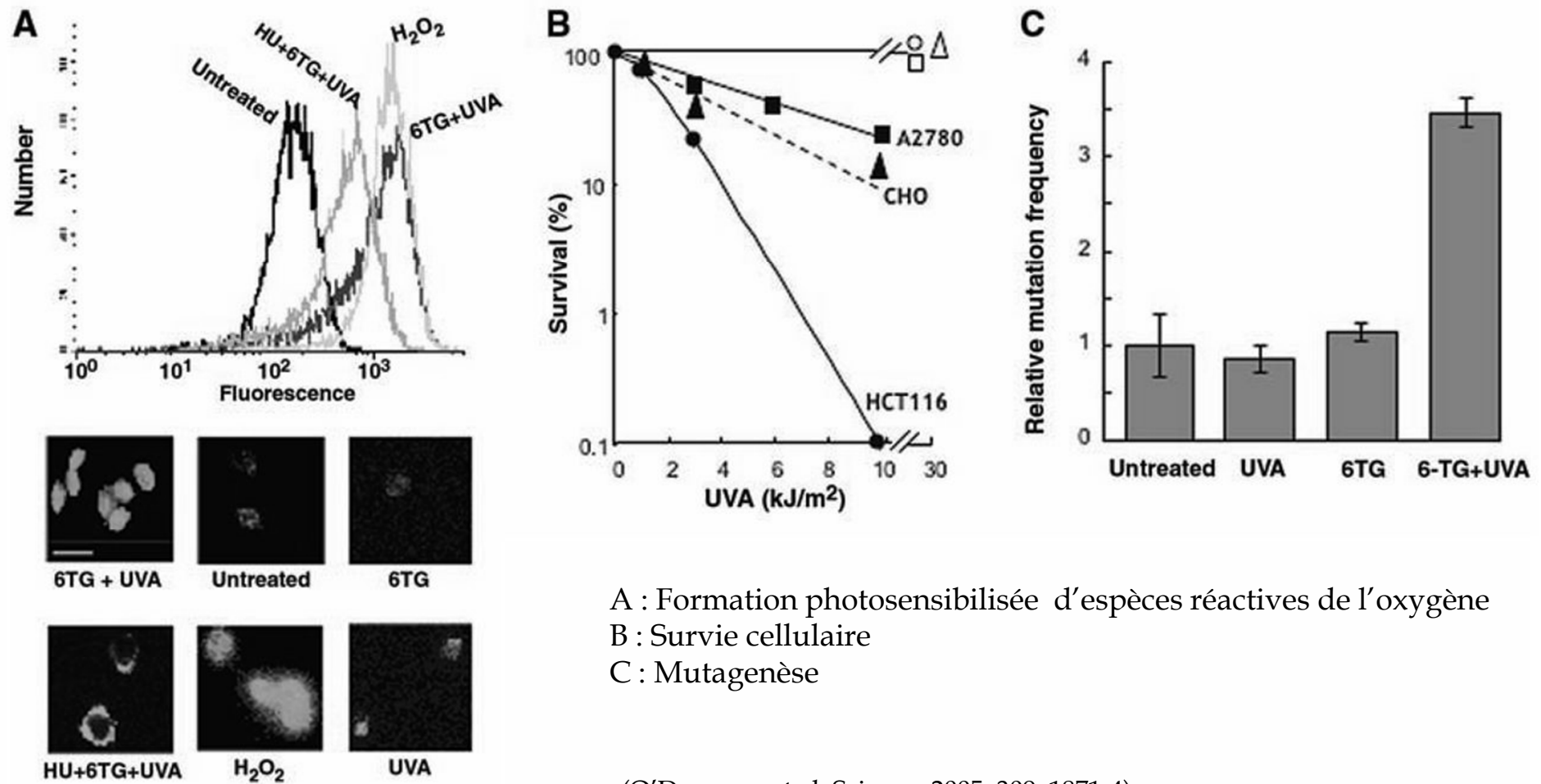
Photosensibilité cutanée des patients traités avec l'azathioprine



Black bars: before treatment
White bars: during treatment

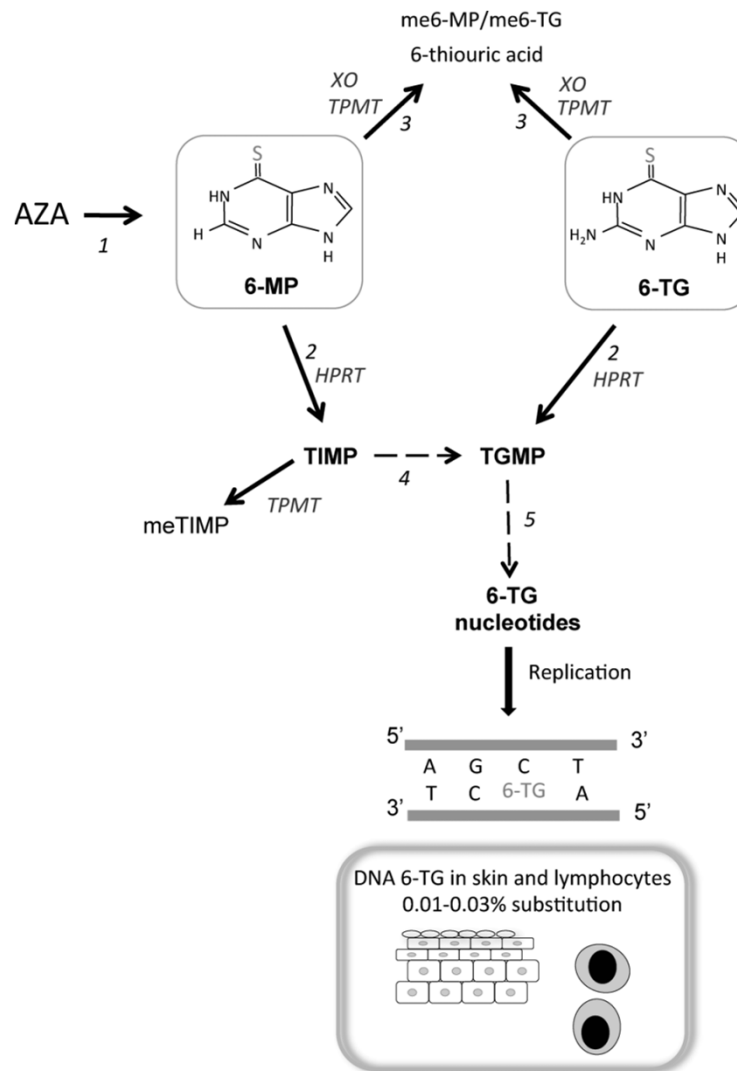
(O'Donovan et al, Science, 2005, 309, 1871-4)

Sensibilisation au rayonnement UVA de cellules par la 6-thioguanine



, (O'Donovan et al, Science, 2005, 309, 1871-4)

Métabolisation et incorporation de la 6-thiopurine dans l'ADN cellulaire



(Attard & Karran, Photochem Photobiol Sci, 2011; Brem & Karran, Photochem Photobiol, 2012)

Réactions UVA sensibilisées de l'ADN par la 6-thioguanine

- **Oxydation à un électron de la guanine (type I)**

8-Oxo-7,8-dihydroguanine and 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine

Pontages ADN-protéines (guanine radical cation?)

Pontages ADN interbrin (guanine radical cation?)

- **Oxydation de la guanine par l'oxygène singulet (type II)**

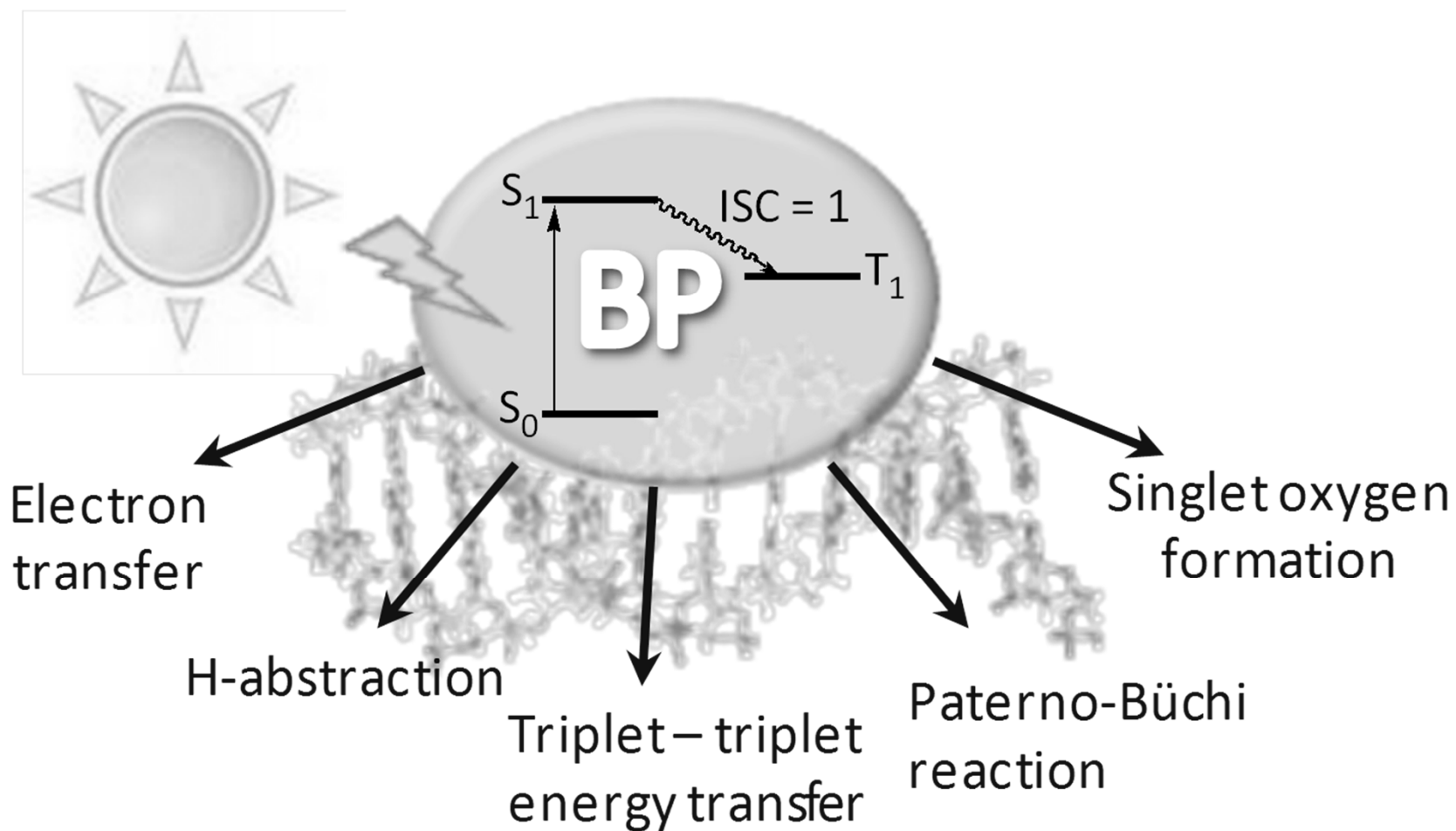
Formation de la 8-oxo-7,8-dihydroguanine

- **Oxydation secondaire de la 8-oxo-7,8-dihydroguanine ?**

Médicaments photosensibilisants et carcinogenèse (conclusions)

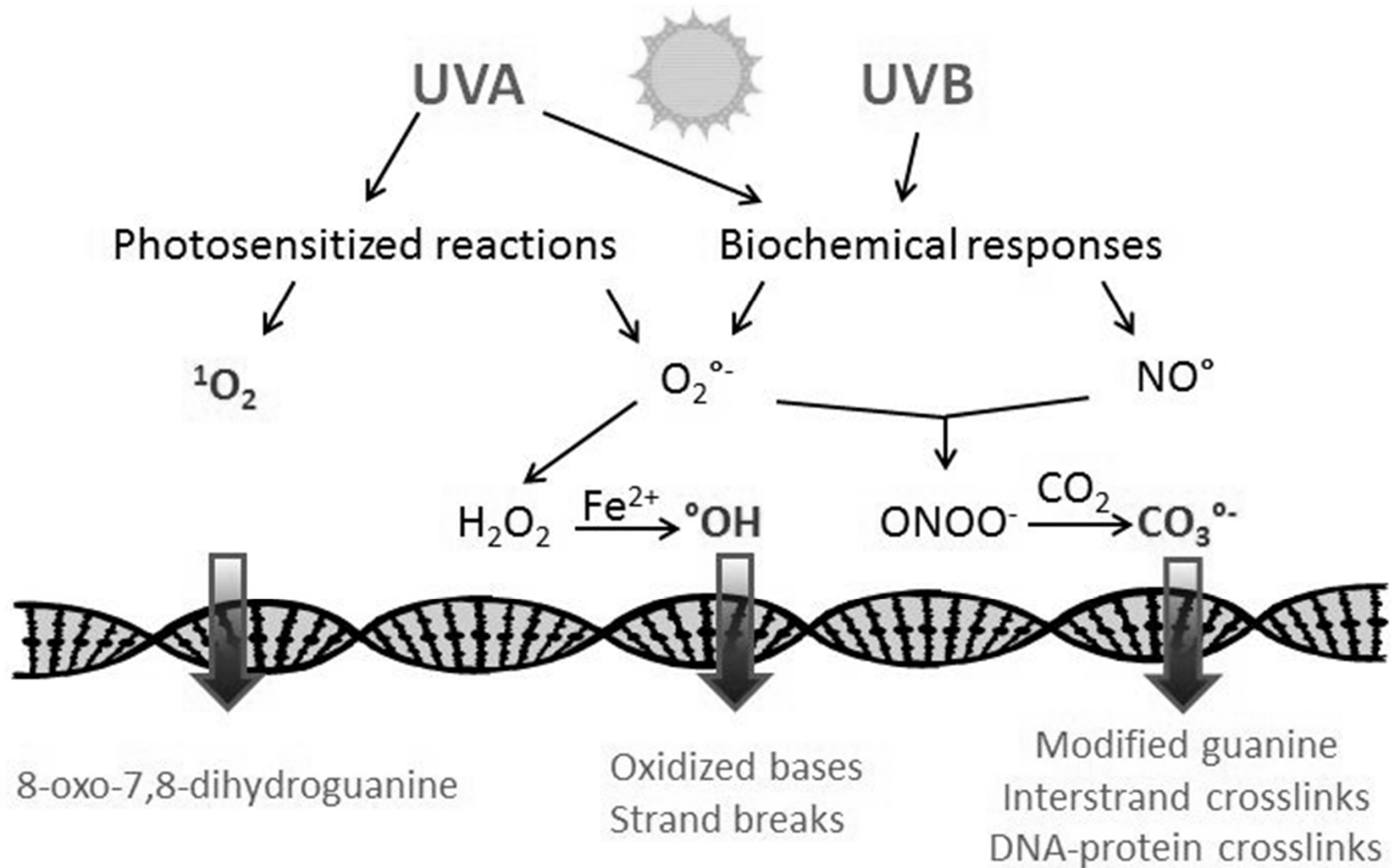
- Nombreuses molécules absorbant dans l'UVA sont photosensibilisatrices
- Divers mécanismes de photosensibilisation ont été identifiés :
 - * *Effets photodynamiques (oxygène singulet et réactions radicalaires)*
 - * *Transfert d'énergie triple-triplet (formation de dimères cyclobutane de pyrimidines)*
- Effets génotoxiques et cancérogènes :
importance de la localisation de l'agent de photosensibilisation (noyau)
- Protection : accroître la photostabilité des molécules
modifications des propriétés photophysiques (nouvelle génération de fluoroquinolones)

Réactions de photosensibilisation de l'ADN par la benzophénone



(Cuquerella, Cadet, Miranda *et al*, Acc Chem Res 2012)

UVB and UVA-induced oxidatively generated damage to cellular DNA



(Cadet et al, Arch Biochem Biophys 2014, Photochem Photobiol 2015)

Remerciements

Thierry Douki (CEA/Grenoble)
André Grand (Université Joseph Fourier & CEA/Grenoble)
Didier Gasparutto (CEA/Grenoble)
Jean-Luc Ravanat (CEA/Grenoble)

Dimitar Angelov (*ENS/Lyon*)
Robert Fuchs (*CNRS Marseille*)
Christophe Morell (*INSA, Lyon*)

Paolo Di Mascio Paolo & Marisa Medeiros (*University of Sao Paulo, Brazil*)
Leif Eriksson (*University of Guthenburg, Sweden*)
Nick Geacintov & Vladimir Shafirovich (*New York University, New York*)
Gary Schuster (*Georgia Tech Institute, Atlanta*)
J. Richard Wagner (*Université de Sherbrooke, Canada*)