

Résumé

Les êtres humains sont constamment confrontés à des agents génotoxiques issus de l'environnement ou liés aux activités humaines. Ces agents induisent différents types de lésions sur l'ADN et peuvent conduire à un risque accru de développer des cancers. Pour préserver son intégrité génétique, la cellule possède divers mécanismes de réparation permettant leur élimination. L'impact de ces agents exogènes sur l'organisme a conduit à l'émergence d'un nouveau domaine, la biosurveillance. Elle vise à évaluer l'exposition des individus par l'identification d'indicateurs biologiques de l'exposition. Cependant, à ce jour, une des limites principales dans ce domaine est le manque de méthodes et de biomarqueurs disponibles. Afin de définir de nouveaux biomarqueurs, les conséquences de l'exposition de deux agents cancérigènes reconnus, le benzo[a]pyrène et le chlorure de vinyle, ainsi que leurs métabolites toxiques ont été évaluées dans deux modèles cellulaires. Pour cela, deux méthodes ont été utilisées : la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse pour la quantification des lésions formées ainsi qu'un test de mesure des activités enzymatiques de réparation développé par la société LXRepair. Cette approche permet d'appréhender de manière globale l'exposition à ces composés en étudiant différents paramètres comme le seuil de déclenchement, la variabilité ainsi que la spécificité de la réponse cellulaire. L'étude a montré la difficulté de mettre en évidence une réponse spécifique à un agent donné. Cependant, les profils de réparation obtenus ont souligné la complexité des régulations mises en jeu et permettent de soulever de nouvelles pistes de recherches.

Mots-clés : biopuce, réparation de l'ADN, génotoxicité, biomarqueur, surveillance biologique, lésions de l'ADN

Abstract

Humans are constantly exposed to environmental genotoxic agents. These agents can induce different types of DNA damage, which have been associated with an increased risk of developing cancer. In order to maintain genomic integrity, cells have multiple DNA repair mechanisms that help protect their DNA from injury. Investigation of the impact of these exogenous genotoxic agents on individuals leads to the emergence of a new field, biomonitoring. This field allows researchers to evaluate individual exposure to genotoxic agents based on the detection of biological markers of exposure. However, up to now, the major limitations in this area are the lack of relevant biomarkers, as well as the availability of methods to detect them. In order to define new biomarkers, two cell lines were exposed to two well-known carcinogenic compounds, benzo[a]pyrene and vinyl chloride, as well as their toxic metabolites, in order to determine the consequences of these exposures. Two methods were used: DNA lesions were quantified by HPLC-MS/MS and DNA repair activities were evaluated using a microarray assay developed by the start-up company, LXRepair. This approach allowed us to gain a global understanding related to the exposure of these compounds by considering different parameters, such as the specificity of different cellular responses to a given genotoxic agent and the minimum concentration needed to observe an effect with respect to its toxicity. This study underlines the complexity to obtain specific cellular responses to a given genotoxic agent. However, DNA repair signatures bring on the intricacy of the regulations of DNA repair mechanisms and open up new research avenues.

Key words: microarray, DNA repair, genotoxicity, biomarker, biomonitoring, DNA damage