



HAL
open science

Le potentiel génotoxique des AHA chez l'homme

Sophie Langouët

► **To cite this version:**

Sophie Langouët. Le potentiel génotoxique des AHA chez l'homme. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2016, Regards sur 10 ans de recherche, le PNR EST de 2006 à 2015, 8, pp.97-98. anses-01778281

HAL Id: anses-01778281

<https://anses.hal.science/anses-01778281>

Submitted on 15 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le potentiel génotoxique des AHA chez l'homme

Sophie Langouët (UMR Inserm 1085, IRSET, Rennes)

Valérie Fessard (Anses, Fougères) – Robert Turesky (University of Minnesota, Cancer center, Minneapolis)

De 2011 à 2013

Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) sont une famille de substances qui se forment lors de la cuisson de viande et de poisson. Elles sont également présentes dans la fumée de cigarette ou dans les gaz d'échappement. Elles sont classées par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) comme cancérigènes possibles pour l'homme, voire cancérigènes probables pour certaines.

Comme de nombreux produits chimiques, les AHA ne sont cancérigènes qu'après biotransformation, notamment au niveau du foie, organe qui possède le système enzymatique le plus performant pour dégrader les substances toxiques. Si les effets génotoxiques sont bien établis chez l'animal, la question se pose de leur extrapolation à l'homme. En effet, la manière dont les AHA sont prises en charge par le foie peut être très différente entre l'homme et l'animal. À ce jour, seule l'activation métabolique hépatique de deux principales AHA (le PhIP¹²⁰ et le MeIQx¹²¹) a été décrite chez l'homme et aucune information n'existe sur la biotransformation de la vingtaine d'AHA identifiées.

Le projet présenté visait à évaluer chez l'homme le potentiel toxique et cancérigène des quatre principales AHA présentes dans

l'environnement : PhIP, MeIQx, IQ¹²² et AαC¹²³. Les effets de ces AHA ont été observés sur trois modèles cellulaires humains les plus pertinents (foie, lymphocytes, intestin). Une forte variabilité de susceptibilité entre les individus et la compréhension des mécanismes d'action ont été mis en évidence.



Illustration 39 : Les amines hétérocycliques (AHA)

Les travaux se sont concentrés particulièrement sur AαC, molécule qui forme un nombre important d'adduits à l'ADN dans le foie et les lymphocytes humains. Les mécanismes de transformation de cette AHA ont aussi pu être déterminés dans les cellules du foie. Ces cellules transforment ces composés toxiques en leur greffant un composé "glucuronide", dans le but d'en améliorer la solubilité, en vue d'une élimination par les urines. C'est une famille d'enzymes, les UGT¹²⁴, qui effectue cette étape. Dans le cas des AαC, il se forme un glucuronide particulier qui a une forte affinité pour l'ADN et forme des adduits à l'ADN. Cette AHA paraît être liée à la survenue de certains cancers chez les fumeurs. Ces travaux montrent la nécessité de reconsidérer la

¹²⁰ Pour 2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine.

¹²¹ Pour 2-amino-3,8-diméthylimidazo-[4,5-f]quinoxaline.

¹²² Pour 2-amino-3-méthylimidazo[4,5-f]quinoline.

¹²³ Pour 2-amino-9H-pyrido (2,3-b)indole Amino- α-carboline.


¹²⁴ Famille multigénique des UDP-glucuronosyltransférases.

classification de la génotoxicité des AHA chez l'homme.


Publications issues de ce projet

Nauwelaers G., Bessette E., Gu D., Tang, Y., Rageul, J, Fessard, V., Yuan, JM, Yu M., Turesky R. and Langouët S. DNA Adduct Formation of 4-Aminobiphenyl and Heterocyclic Aromatic Amines in Human Hepatocytes. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24, 913-925.

Gu D, Turesky RJ, Tao Y, Langouet SA, Nauwelaers GC, Yuan JM, et al. DNA adducts of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and 4-aminobiphenyl are infrequently detected in human mammary tissue by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Carcinogenesis*. 2012;33(1):124-130.

doi: [10.1093/carcin/bgr252](https://doi.org/10.1093/carcin/bgr252) 

Nauwelaers G, Bellamri M, Fessard V, Turesky RJ, Langouet S. DNA adducts of the tobacco carcinogens 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole and 4-aminobiphenyl are formed at environmental exposure levels and persist in human hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*. 2013;26(9):1367-1377.

doi: [10.1021/tx4002226](https://doi.org/10.1021/tx4002226) 

Tang Y, LeMaster DM, Nauwelaers G, Gu D, Langouet S, Turesky RJ. UDP-glucuronosyltransferase-mediated metabolic activation of the tobacco carcinogen 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(18):14960-14972.

doi : [10.1074/jbc.M111.320093](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.320093) 