

Les arylamine *N*-acétyltransférases (NAT) sont des enzymes de la phase II de biotransformation des xénobiotiques de type arylamines et hydrazine. Ces enzymes catalysent aussi des réactions d'acétylation sur des molécules endogènes. Les NAT sont impliquées dans les processus d'élimination et de bioactivation de nombreux xénobiotiques incluant médicaments et molécules précarcinogènes.

Deux gènes fonctionnels *NAT1* et *NAT2* codant pour les *N*-acétyltransférases sont connus chez l'homme. Trois sont connus chez les rongeurs (*Nat1*, *Nat2* et *Nat3*). Ces gènes sont polymorphes aussi bien chez l'homme que chez les rongeurs. Le polymorphisme de *NAT2* a pu être corrélé à des toxicités médicamenteuses. Les polymorphismes de *NAT2* et de *NAT1* ont été liés à des pathologies multifactorielles graves en présence de polluants de l'environnement. Le polymorphisme de *NAT1* a aussi été lié à l'apparition de cancers épithéliaux probablement à travers le métabolisme des folates. Les enzymes *NAT1* et *NAT2* présentent des localisations tissulaires différentes et des spécificités de substrats malgré un degré d'homologie élevé. *Nat2* des rongeurs est l'homologue de *NAT1* humain et *Nat1* est l'homologue de *NAT2*.

Notre objectif a été l'investigation des quatre questions suivantes :

- Nous avons étudié la relation génotype *NAT2*-phénotype chez des individus atteints de tuberculose par l'isoniazide. En effet, des effets adverses ont été rapportés par la bibliographie chez les individus acétyleurs lents.
- Nous avons aussi examiné la relation entre les haplotypes et les génotypes de *NAT2* et le risque d'athérosclérose. En effet, des adduits d'ADN ont été constatés dans les artères d'individus atteints d'athérosclérose.
- Nous nous sommes intéressés également à l'étude de la relation génotype *NAT1*-phénotype par le substrat spécifique de *NAT1*, l'acide para-aminosalicylique (PAS). En effet, cette relation mérite d'être déterminée pour certains allèles.
- Notre travail a aussi porté sur l'étude du polymorphisme de *Nat2* chez le rat des sables *Psammomys obesus* en utilisant comme substrat l'acide para-amino-benzoïque (PABA). Cet animal pourrait servir de modèle d'étude pour élucider la relation entre le rôle de *NAT1* dans le métabolisme des xénobiotiques et de substances endogènes, et la carcinogénèse.