

## **De la physico-chimie à la radiobiologie: nouveaux acquis (I)**

### **Collaboration:**

- **Laboratoire de Radiotoxicologie et Oncologie (L. Sabatier) CEA, DSV**
- **Laboratoire de Génotoxicité et Modulation de l'Expression Génique (E. Sage)  
Institut Curie**
- **Radiation and Genome Stability Unit (M. Hill, P. O'Neill, D. T. Goodhead) M. R.  
C. Harwell**
- **Radiation Biology Group (A. Chatterjee) Lawrence Laboratory, Berkeley**
- **Groupe de Physique des Solides (A. Chetioui) Université P6**

### **Supports:**

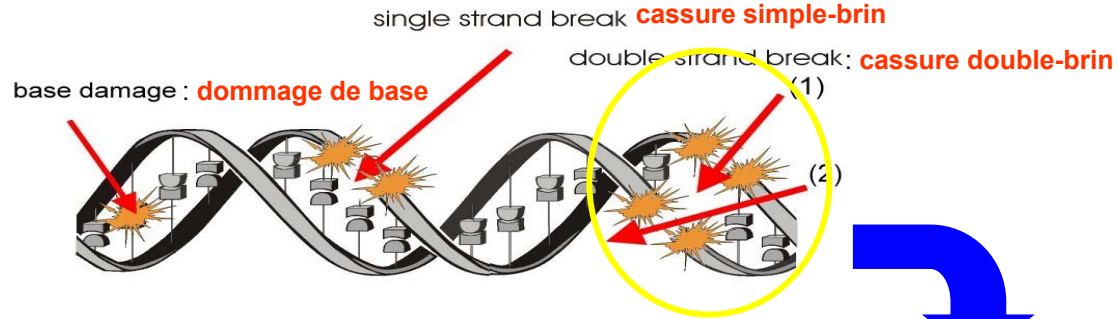
**EDF, CNES, France-Berkeley Fund**

## **Problématique**

*-Quels sont les événements critiques à l'origine des effets biologiques des rayonnements ionisants ?*

*- Quel est le rôle des ionisations en couche interne (K) des atomes de l'ADN dans l'induction de mort cellulaire et d'aberrations chromosomiques?*

# Chronologie des événements induits par une irradiation



**mort cellulaire**

**réparation**

**incorrecte**

**correcte**

**instabilité à long terme**

**mutations**

**survie**

**carcinogénèse**

**transformation cellulaire**

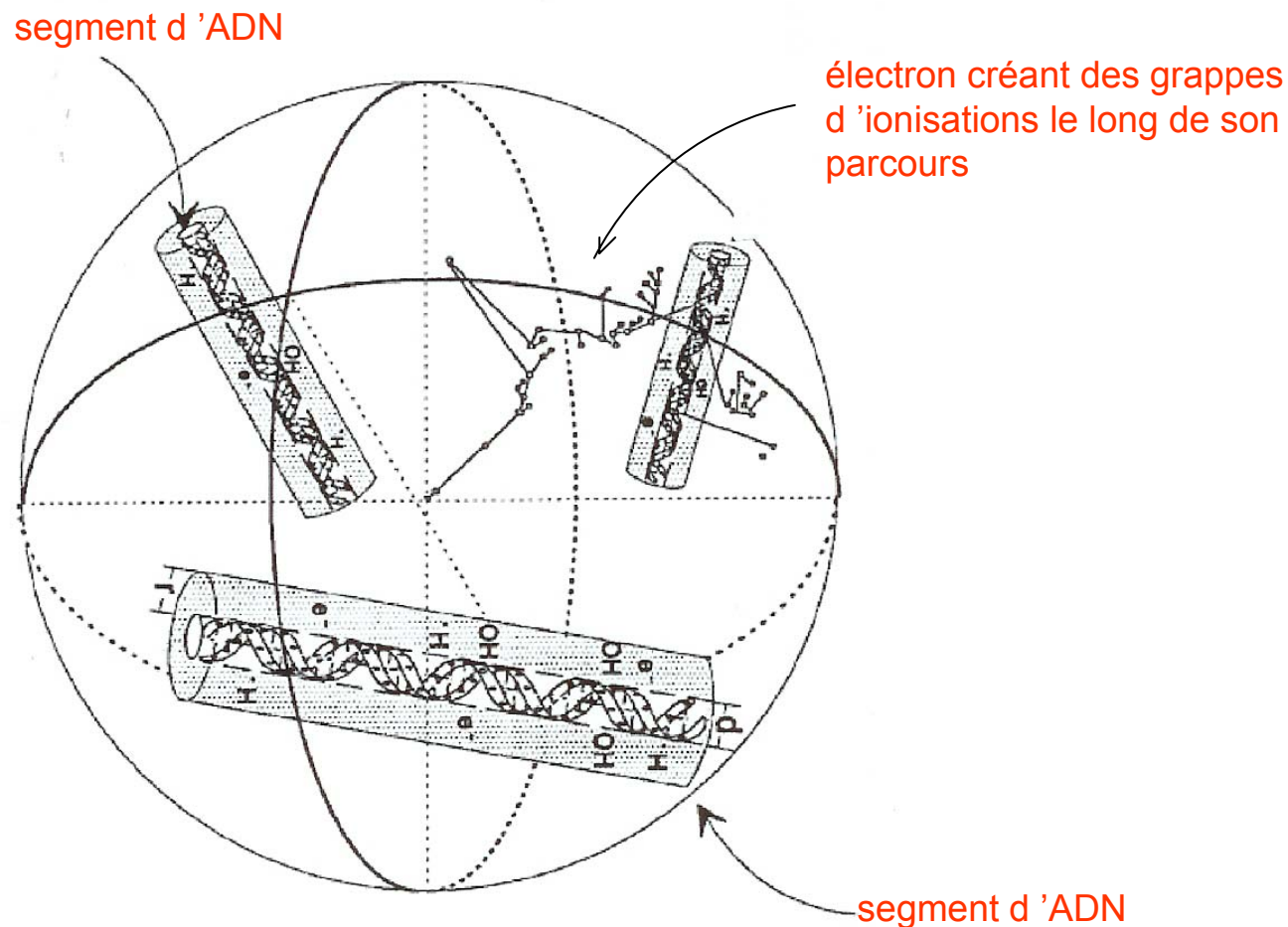
***Dommmages physiques et biologiques  
engendrés en cellules de mammifères (V79)  
par 1 Gray de rayons  $\gamma$***

Traces dans le noyau	1000
Ionisations dans le noyau	100000
Ionisations dans l'ADN	1500
Excitations dans l'ADN	1500
Dommmages de bases	10000
Cassures simple-brin d'ADN	850
<b>Cassures double-brin d'ADN (CDB)</b>	<b>40</b>
<b>Aberrations chromosomiques</b>	<b>0,3</b>
<b>Lésions létales</b>	<b>0,3</b>

*H. Nikjoo et al I.J.R.B, 1998*

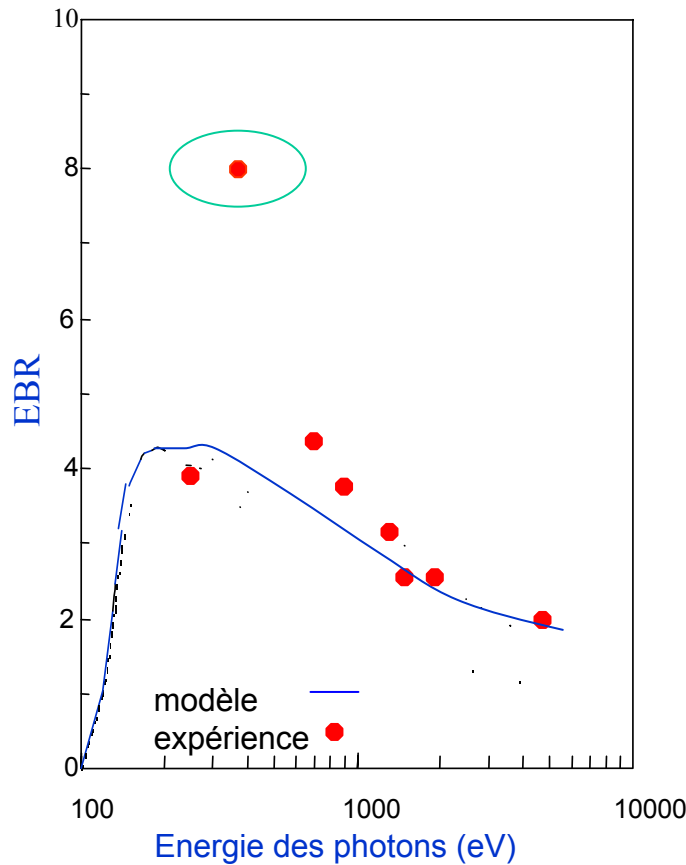
# Premier modèle d'événements physiques critiques (D. T. Goodhead ~1990)

Mort cellulaire attribuée à l'action sur l'ADN des grappes d'ionisations (clusters) créées en fin de trace des électrons secondaires



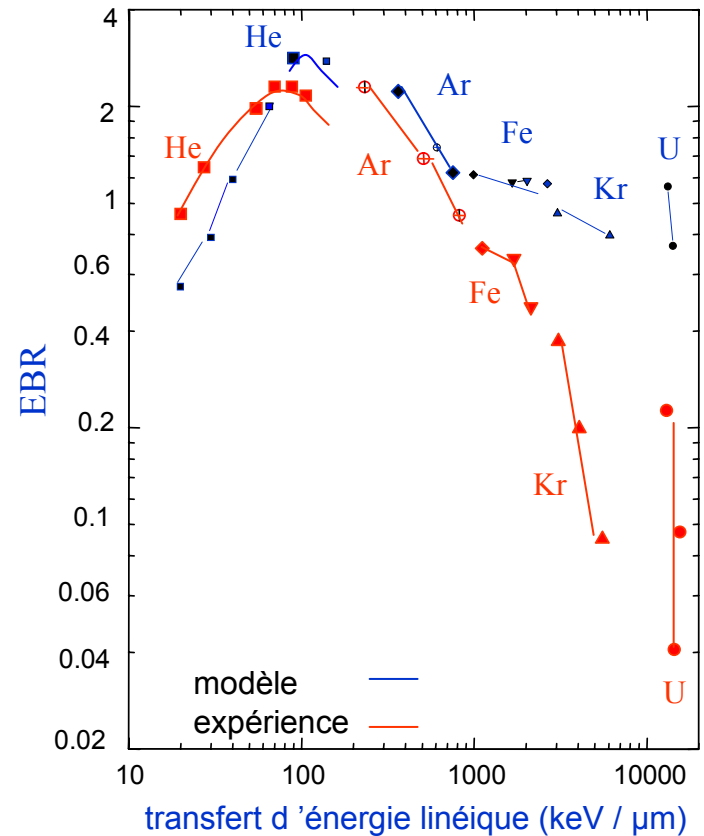
# Succès et échecs du modèle des clusters

efficacité biologique relative  
(EBR) des rayons X et  $\gamma$   
pour l'inactivation cellulaire



 du Penhoat et al, Rad Res 1999  
Fayard et al, Rad Res 2002

efficacité biologique relative  
(EBR) des ions  
pour l'inactivation cellulaire

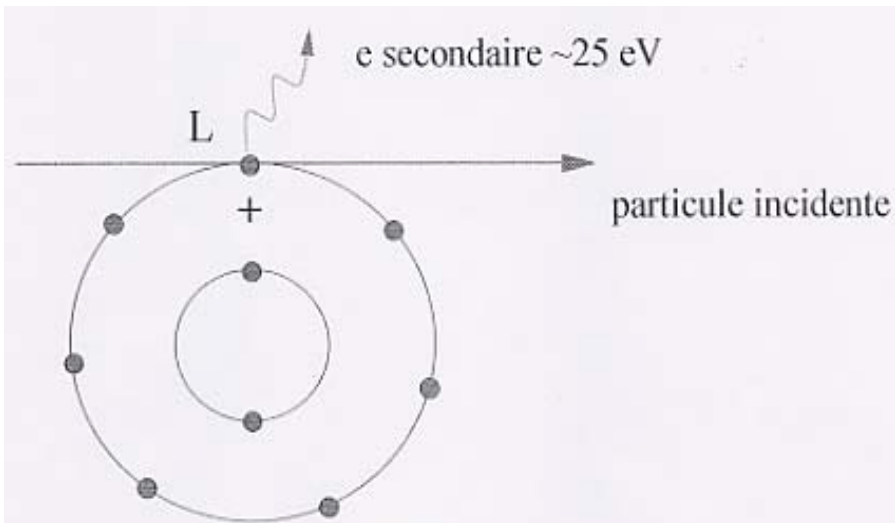


Champion et al, NIM B 1998

# Modèle K

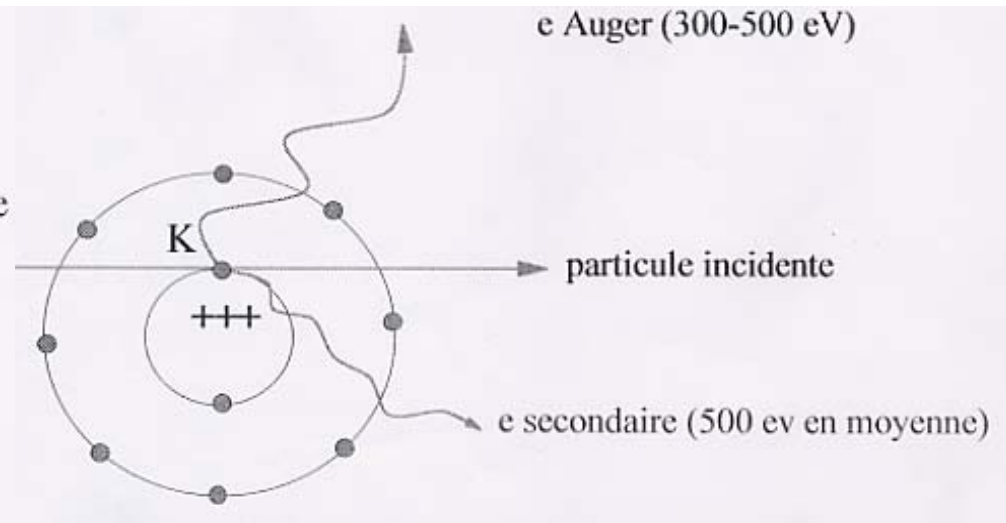
*Mort cellulaire attribuée aux événements d'ionisation en couche interne des atomes de l'ADN*

*ionisation en couche externe*



**phénomène peu violent**  
**dominant** (plus de 99% des événements)

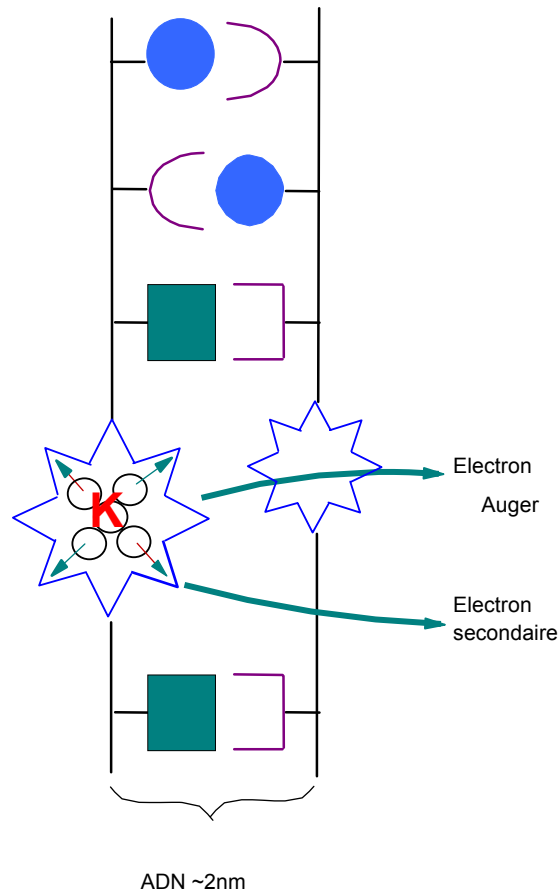
*ionisation en couche interne*



**phénomène violent** (~20 fois plus énergétique)  
**rare** (~200 fois moins probable)

# Événements K sur l'ADN

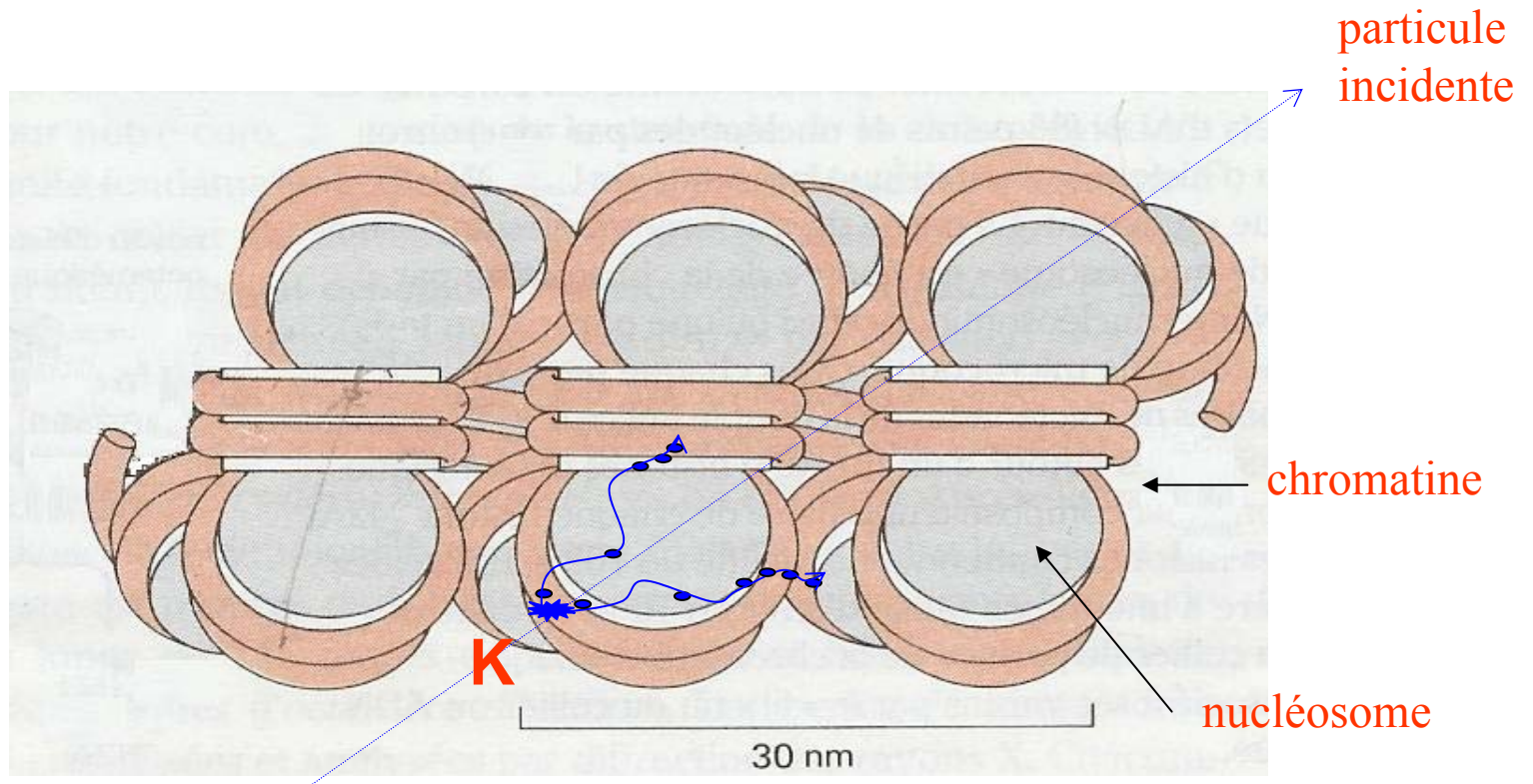
*Les événements K sont certainement très efficaces pour induire des cassures double-brin d'ADN complexes*





## Evénements K sur l'ADN

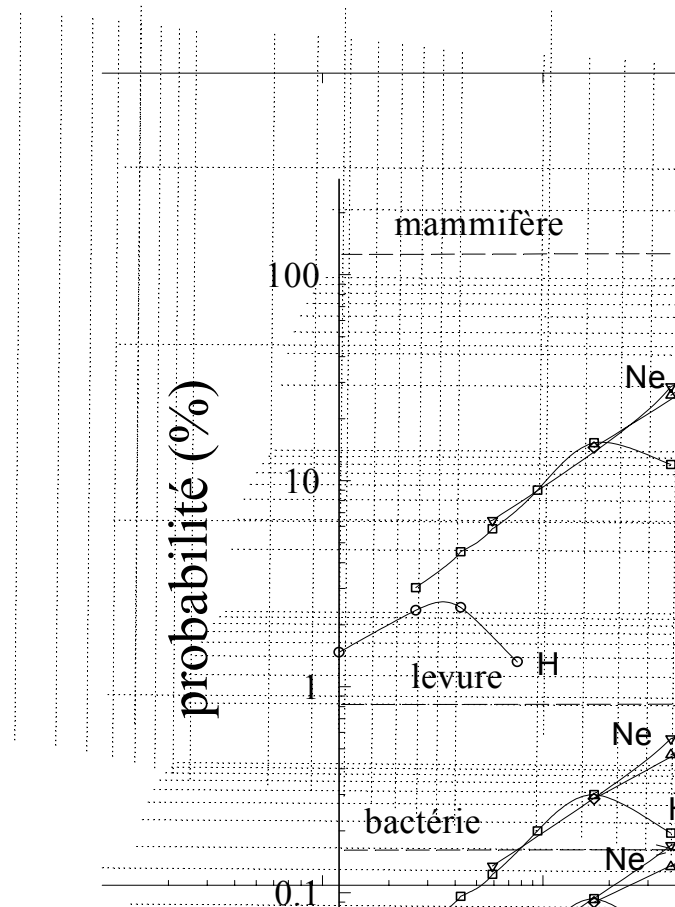
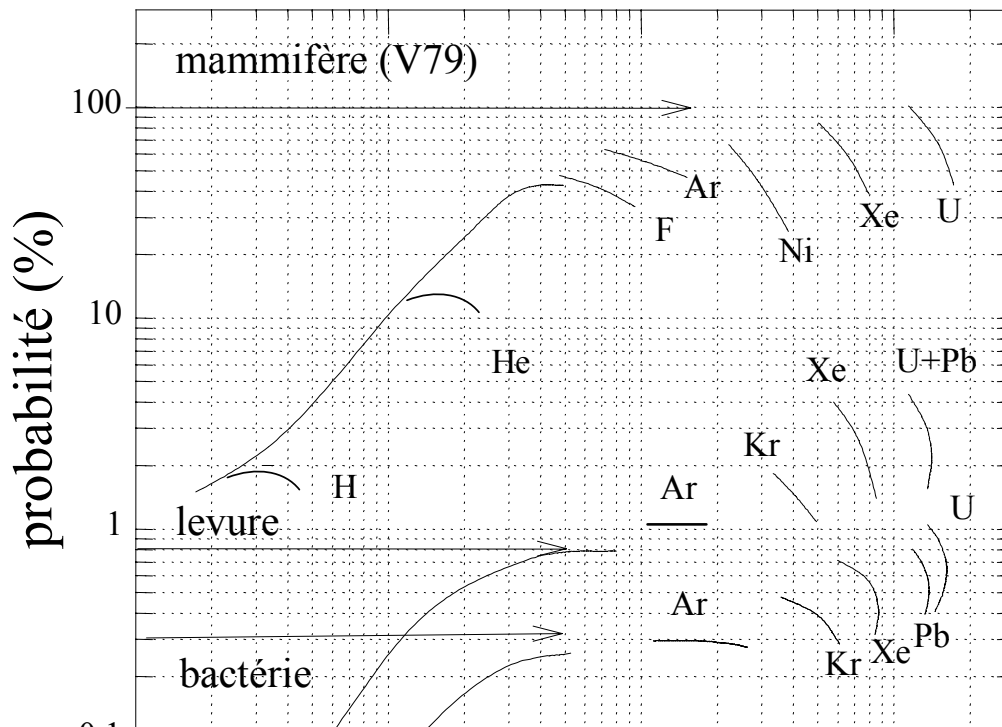
*Les événements K peuvent aussi être efficaces pour induire des cassures multiples dans le nucléosome et la chromatine*



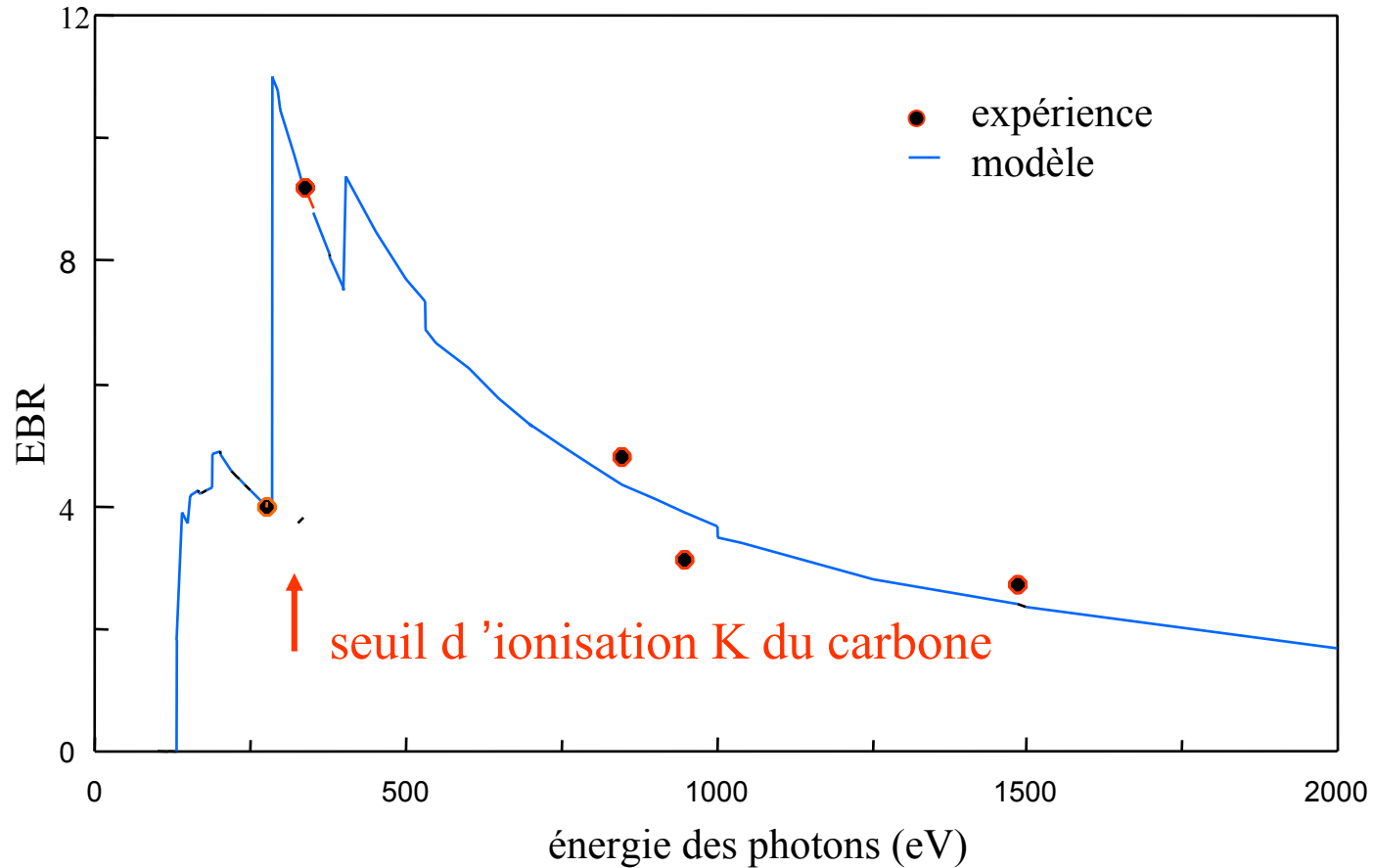
# Ions: les probabilités d'inactivation de cellules V79 reproduisent celles d'ionisation K sur l'ADN (efficacité d'1 ionisation K ~6%)

*Inactivation (expérience)*  
(Kraft, Adv.Space Re., 1987)

*ionisation K (modèle)*  
(Chetioui et al., IJRB, 1994)



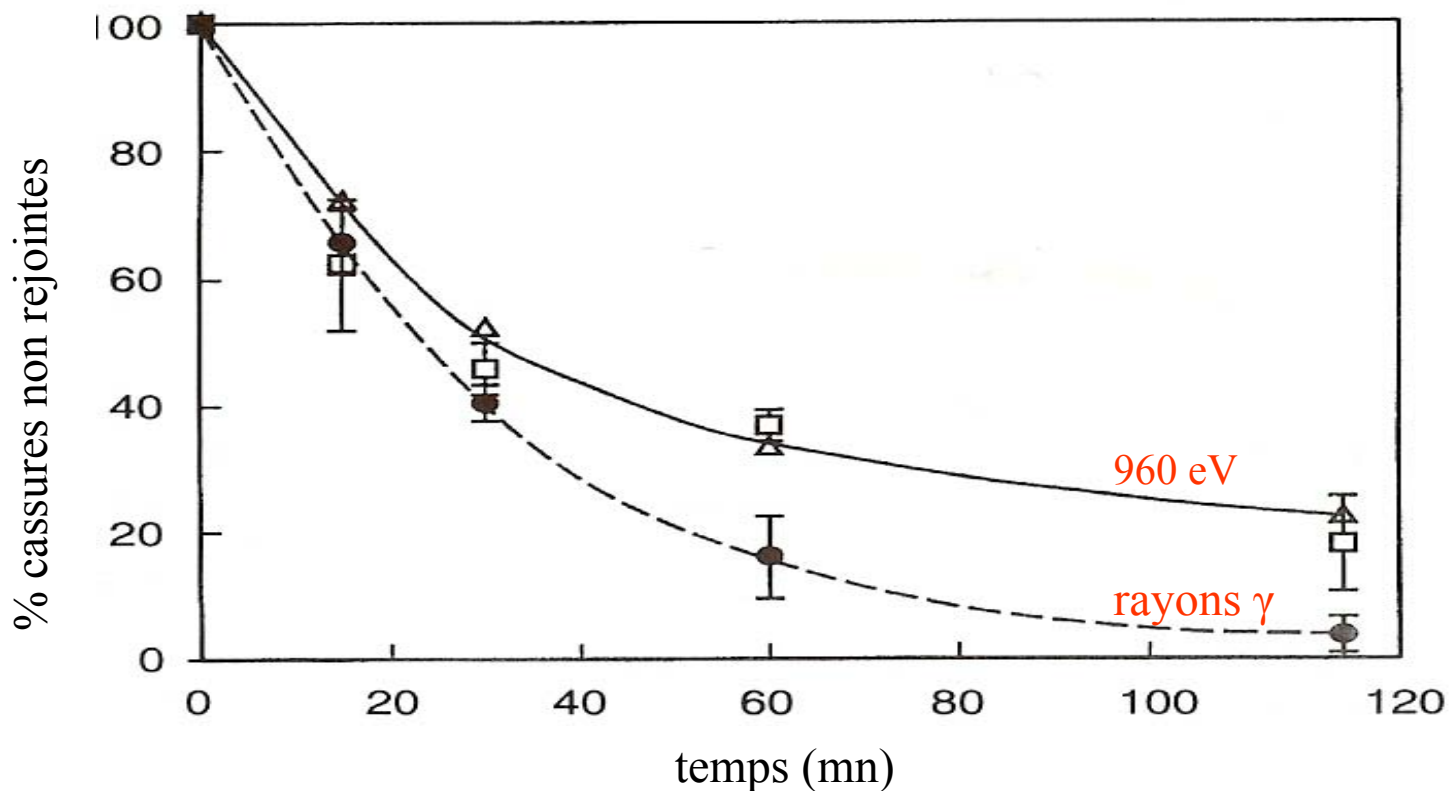
# Rayons X: les EBR d'inactivation de cellules V79 reproduisent celles d'ionisation K sur l'ADN



*du Penhoat et al, Rad Res 1999, Fayard et al, Rad Res 2002.*

## Les cassures double-brin d'ADN engendrées par événements K sont peu réparables

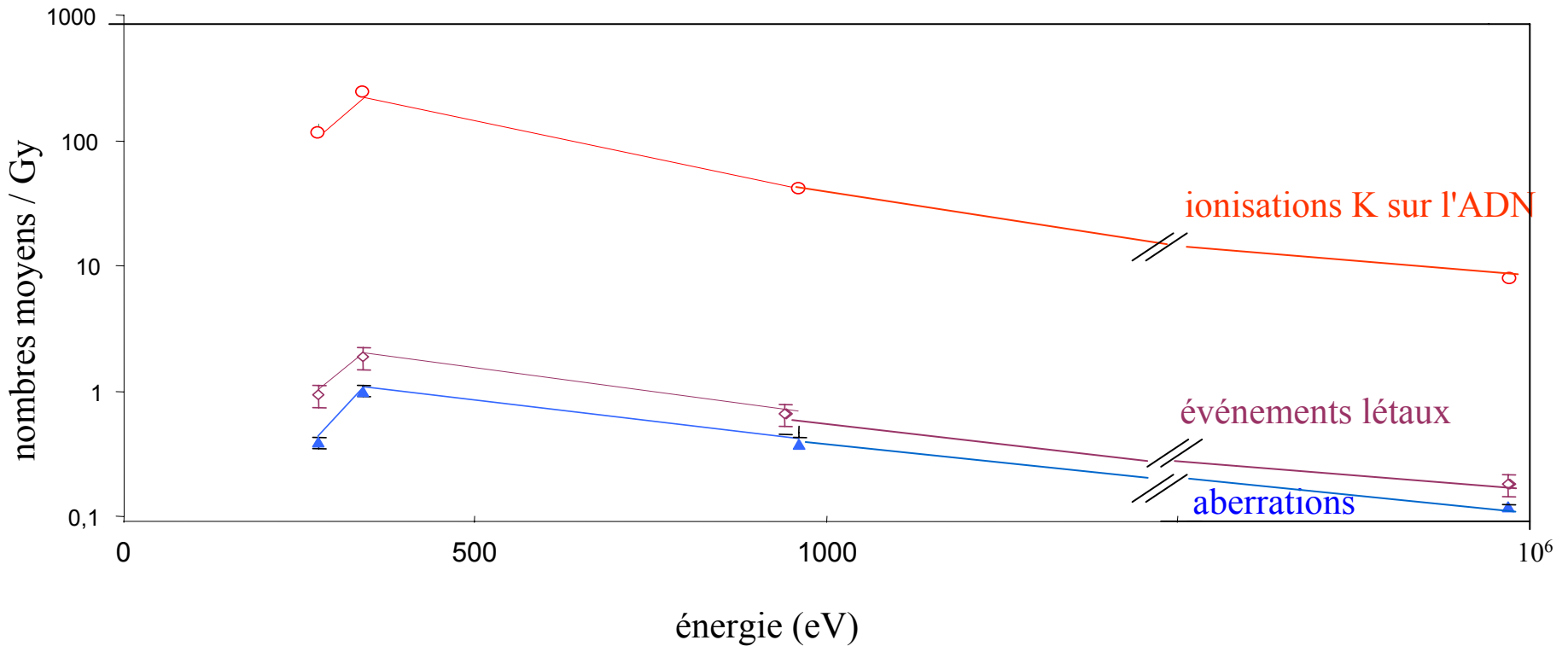
rayons X de 960 eV:  $(30 \pm 10)\%$  CDB K et 25% CDB non réparées à 2h  
rayons  $\gamma$  du  $^{60}\text{Co}$ :  $(8 \pm 5)\%$  CDB K et  $\sim 4\%$  CDB non réparées à 2h



Botchway et al, Rad Res 1997

# Les aberrations dicentriques suivent, comme les événements létaux, les ionisations K sur l'ADN

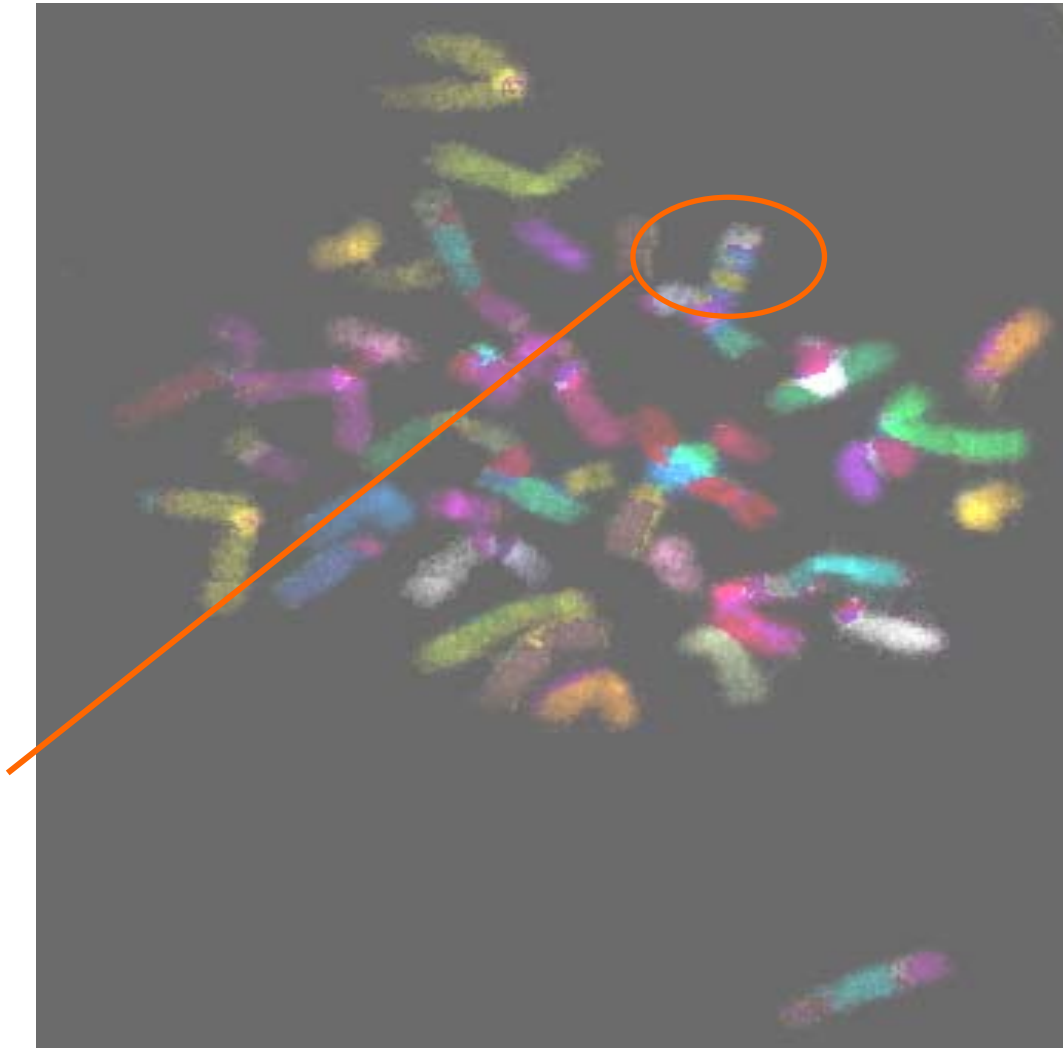
depuis la gamme des rayons X (30 à 100% d'événements K) jusqu'à celle des rayons  $\gamma$  (0.5% d'événements K)



du Penhoat et al, Rad. Res. 1999; Fayard et al, Rad. Res. 2002; Gobert et al, I. J. R.B. 2004

**Les ionisations K induisent des aberrations chromosomiques complexes, impliquant plus de 3 chromosomes**

*(expériences en cellules humaines B3)*



*A. Boissière, thèse, 2004*

## Conclusion

*-Les ionisations K sur l'ADN sont à l'origine d'une part importante des effets biologiques des rayonnements ionisants:*

*contribution ~50 à 100% pour l'inactivation cellulaire par exemple*

*(Fayard et al, Rad Res 2002)*

*- Un enjeu du futur sera d'identifier tous leurs champs d'intervention et d'élucider leur mode d'action:*

*effet chimique?*

*nature des lésions létales?*

*formation des aberrations chromosomiques?*