

## UNE APPROCHE DE BIOLOGIE DES SYSTEMES POUR MODELISER LA REPONSE DES CELLULES ENDOTHELIALES AUX RAYONNEMENTS IONISANTS : IMPLICATIONS EN RADIOPATHOLOGIE, RADIOBIOLOGIE ET RADIOPROTECTION

Olivier Guipaud<sup>1</sup>, Markus Heinonen<sup>2,3</sup>, Farida Zerahoui<sup>2</sup>, Valérie Buard<sup>1</sup>,  
Georges Tarlet<sup>1</sup>, Marc Benderitter<sup>1</sup>, Agnès François<sup>1</sup>, Florence  
D'Alché-Buc<sup>2,3</sup>, Fabien Milliat<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), PRP-HOM, SRBE, L3R,  
31 avenue de la Division Leclerc, 92260 Fontenay-aux-Roses, France

<sup>2</sup> IBISC, EA 4526, Université d'Evry-Val d'Essonne, 23 Bd de France, 91100 Evry,  
France

<sup>3</sup> Institut Mines-Télécom, Télécom ParisTech, LTCI CNRS UMR 5141, 37 rue  
Dareau, 75014 Paris, France

Le risque d'effets secondaires liés aux traitements par radiothérapie limite les doses de rayonnement pouvant être délivrées à la tumeur. Les dommages aux tissus sains sont caractérisés par un phénotype chronique altéré de l'endothélium, mais les mécanismes moléculaires complexes impliqués dans l'initiation, l'acquisition et la chronicité de la dysfonction de la cellule endothéliale sont encore mal connus. L'objectif de ce travail est de caractériser *in vitro* les réseaux moléculaires mis en jeu au cours de la réponse des cellules endothéliales à l'irradiation. Des cellules endothéliales primaires humaines ont été irradiées à des doses uniques de 2 Gy et de 20 Gy. Des approches de transcriptomique ciblée (PCR quantitative utilisant la technologie *Taqman Low Density Array*) et de protéomique (électrophorèse bisimensionnelle en fluorescence par 2D-DIGE et analyses à haut-débit par spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie liquide nano-LC-MS/MS) ont permis de mesurer d'une part les profils d'expression géniques associés à la réponse immunitaire, l'apoptose, l'angiogenèse, l'inflammation et aux protéines kinases, et d'autre part les profils d'expression protéiques, à différents temps après exposition (12 heures, 1, 2, 3, 4, 7, 14 et 21 jours). La caractérisation et la modélisation de la réponse des cellules ont été obtenues par des approches multiples de biologie computationnelle, de bioinformatique et de mathématique appliquées à des mesures en séries temporelles: classifications hiérarchiques, régression du processus Gaussien, *machine learning*, analyse des réseaux moléculaires. Ce modèle permet d'extraire une mine d'informations biologiques liées à divers domaines de la biologie des rayonnements ionisants, et ouvre des voies à plusieurs applications (i) dans le domaine de la radiopathologie, avec l'identification d'acteurs et de réseaux impliqués dans la réponse des cellules endothéliales, et potentiellement dans la toxicité des tissus normaux, (ii) dans le domaine de la radiobiologie, avec la définition de nouveaux concepts associés à l'efficacité biologique relative (application possible à d'autres rayonnements), et (iii) dans le domaine clinique, pour prédire les risques de dysfonction cellulaire en se basant sur l'altération radio-induite des réseaux biologiques.