

Prise en compte de la radiosensibilité individuelle ?

Michel Bourguignon

Professeur de Biophysique et médecine nucléaire

Faculté de médecine Simone Veil

Université Paris Saclay / UVSQ

pr.michel.bourguignon@gmail.com

« LES DÉFIS DE RADIOPROTECTION EN RADIOTHÉRAPIE EXTERNE »

Journée Technique SFRP – 26 septembre 2019 – Paris (Espace Van Gogh)

La réponse individuelle aux rayonnements ionisants

Une évidence historique (oubliée): nous ne sommes pas égaux vis-à-vis des RI

- Décembre 1895 Roentgen découvre les Rayons X
- Février 1896 Becquerel découvre la radioactivité
- 1896 : première radiothérapie par Victor Despeignes
- 1901 : première description d'effets délétères cutanés des rayons du radium par Pierre Curie
- 1902 : premier cancer radio-induit décrit par Frieben
- 1911 : première description d'une différence de sensibilité aux RX par Léon Bouchacourt

La réponse individuelle aux rayonnements ionisants

1- Radiosensibilité individuelle

- Réactions tissulaires significatives (précoces ou tardives qui affectent la qualité de vie) après de fortes doses de RI (p.ex. radiothérapie sans erreurs dans la délivrance de la dose)
- Liée à des morts cellulaires et la perte de clonogénicité

2- Radiosusceptibilité individuelle

- Prédisposition au cancer radio-induit
- Associée à la survie de cellules transformées, à une instabilité génomique et une carcinogénicité

3- Radiodégénérescence individuelle

- Effets dégénératifs (cataracte, effets cardiovasculaires...) liés à une sénescence cellulaire et tissulaire

La réponse individuelle aux rayonnements ionisants

- 1- Radiosensibilité individuelle**
- 2- Radiosusceptibilité individuelle**
- 3- Radiodégénérescence individuelle**

La séparation des mots et des concepts a été rendue nécessaire du fait de la confusion sémantique grave dans la littérature internationale à propos de la radiosensibilité (radiosensitivity, strahlenempfindlichkeit).

Les personnes radiosensibles sont aussi radiosusceptibles mais on peut être radiosusceptible (et prédisposé au cancer) sans être radiosensible (p.ex. Li Fraumeni p53)

La radiosensibilité individuelle

De grandes revues de littérature

- Human radiosensitivity, HPA 2003
- Foray, Bourguignon, Hamada. Individual response to ionizing radiation. *Mutation Research* 770 (2016)
- Seibold, Auvinen, Averbeck, Bourguignon et al., Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility. *International Journal of Radiation Biology* 2019
- Gomolka, Blyth, Bourguignon et al. Potential screening assays for individual radiation sensitivity and susceptibility and their current validation state. *International Journal of Radiation Biology* 2019

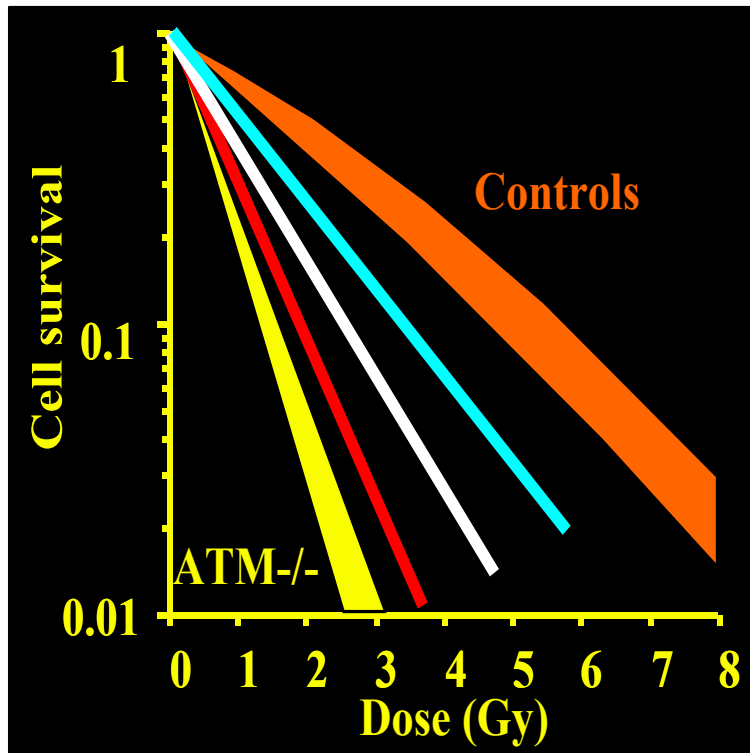
La création d'un groupe de travail de la CIPR (Nov 2018) –TG111 : Factors Governing the Individual Response of Humans to Ionising Radiation



Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

1981 : premières corrélations avec la radiosensibilité individuelle

**La radiosensibilité humaine clinique =
fraction de survie à 2Gy in vitro**



- Les courbes de survie ne se croisent jamais
- Il y a un continuum dans les réponses aux RI
- Il y a une corrélation quantitative entre la fraction de survie à 2Gy et le contrôle tumoral local



Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

The genetic syndromes associated with radiosensitivity :
an obvious link to DSB repair (70%)

but there are exceptions (30%)

SYNDROMES	MUTATED GENE	SF2
Ataxia telangiectasia (classical homoz.)	ATM	1-5
Syndrome Ligase IV	LIG IV	2-6
Nijmegen syndrome	NBS1	5-9
➔ Progeria	Lamin A	8-19
Ataxia telangiectasia (variant homoz.)	ATM	10-15
➔ Usher's syndrome	USH	15-20
Cockayne's syndrome	CS	15-30
Xeroderma Pigmentosum	XP	15-30
AT-Like Disorder	MRE11	15-40
➔ Huntington Chorea	IT15	18-30
➔ Gardner's syndrome	APC	20-30
Turcot's syndrome	hMSH2	20-30
Fanconi anemia and BRCA2 mutations	FANC	20-40
BRCA1 mutations	BRCA1	20-40
Artemis mutations	Artemis	20-40

1
to
40 x



Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Table 1

The major human syndromes associated with radiosensitivity and/or radiosusceptibility^a.

Syndromes	Mutated Genes	Major defective mechanism	Cancer predisposition	Clinical sensitivity to IR ^b	SF2 of fibroblastic and normal cell strains ^{a,c}
Ataxia telangiectasia	ATM homozygous mutations	DSB signaling and repair	Leukemia, Lymphoma	+++	1-5
Ligase IV	Lig IV homozygous mutations	NHEJ	Leukemia, Lymphoma	+++	2-6
Nijmegen	NBS1 homozygous mutations	DSB signaling and repair	Leukemia, Lymphoma	+++	5-9
Hutchinson-Gilford (progeria infantum)	Lamin A homozygous mutations	Nuclear membrane	No	+++	8-19
Bruton's disease (agammaglobulinemia)	BTk homozygous mutations	V(D)J recombination	No	+++	30
Hypo-gammaglobulinemia	Lig I	NER	No	+++	11
Glutathione synthetase deficiency	GSS	Glutathione cycle	No	+++	14
ICF syndrome	DNMT3B	DNA methylation DSB signaling and repair	No	+++	14
Huntington's disease	HTT	DNA methylation DSB signaling and repair	No	++	19
Neurofibromatosis type I (Von Recklinghausen)	NF1	DSB signaling and repair	Central and peripheral nervous system tumors	++	15-20
Tuberous sclerosis	TSC genes	DSB signaling and repair	Central and peripheral nervous system tumors	++	24
Cockayne syndrome	CS genes	NER/TCR	Skin cancers but not for all mutations genes	0/++	15-30
Xeroderma pigmentosum	XP genes	NER/TCR	Skin cancer	0/++	15-30
AT like disorders	MRE11	DSB signaling and repair	?	0/++	15-40
Fanconi anemia	FANCA gene	HR	Leukemia, squamous cell carcinoma, breast cancer	0/++	15-40
AT ^{-/-}	ATM heterozygous mutations	DSB signaling and repair	High risk of breast cancer	0/++	20-30
Li-Fraumeni syndrome	p53	DSB signaling and repair Cell cycle regulation Apoptosis regulation	Different types of cancer: breast, brain, leukemia, sarcoma	0/+	20-30
Turcot and Gardner syndromes	APC genes	Cell adhesion	Mainly colorectal cancer	0/+	20-30
Severe combined immunodeficiency	Artemis	V(D)J recombination	Lymphoma	0/+	20-40
Hereditary breast/ovary cancer	Cernunos/XLF	NHEJ			
Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome	BRCA2	HR	Breast/ovary cancer	0/+	20-40
	PtCH1	Embryonic structures Proliferation regulation	Non-melanoma skin cancer	0/+	20-50
Hereditary retinoblastoma cancer	RB1	Membrane trafficking DSB signaling and repair Cell cycle regulation Apoptosis regulation	Retinoblastoma, sarcoma, melanoma, lung cancer, breast cancer	0/+	30-50
Hereditary breast/ovary cancer	BRCA1	HR	Breast/ovary cancer	0/+	30-50
Bloom's syndrome	BLM RecQ	HR/TLS	leukemia, lymphoma	0/+	30-50
Rothmund-Thomson syndrome	RecQ4	HR/TL5	osteosarcoma	0/+	30-50
Werner syndrome	WRN RecQ	HR/TL5		0/+	30-50
Hereditary non polyposid colorectal cancer (Lynch syndrome)	MMLH1, MSH2/6, hPMS2	MMR	Colorectal cancer	0/+	30-50
Radioreistance	-	-	No	0	50-70 ^a

Foray N, Bourguignon M and Hamada N. Individual response to ionizing radiation. Mutation Research 770 (2016) : 369–386

- 27 syndromes with a genetic trait in this list
- All together > 5% of the population (ATM+/- = 1.5 %)

- Many other patients without known genetic trait exhibit clinical radiosensitivity
- Up to 20% of the population ?

Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Des cohortes et des bio-banques pour étudier la radiosensibilité individuelle

Cohortes dédiées à la radiosensibilité composées de patients adressés pour des études de radiobiologie du fait d'une radiosensibilité clinique

- COPERNIC (France)
- RILA (France + autres pays)
- RTOG/EORTC trials (nombreux pays)

Autres cohortes en oncologie

- REQUITE (EU)

Autres cohortes et biobanques

- Biobank of Eastern Finland
- CONSTANCES (France)
- EPIC (IARC)
- NAKO (Germany)
- UK Biobank

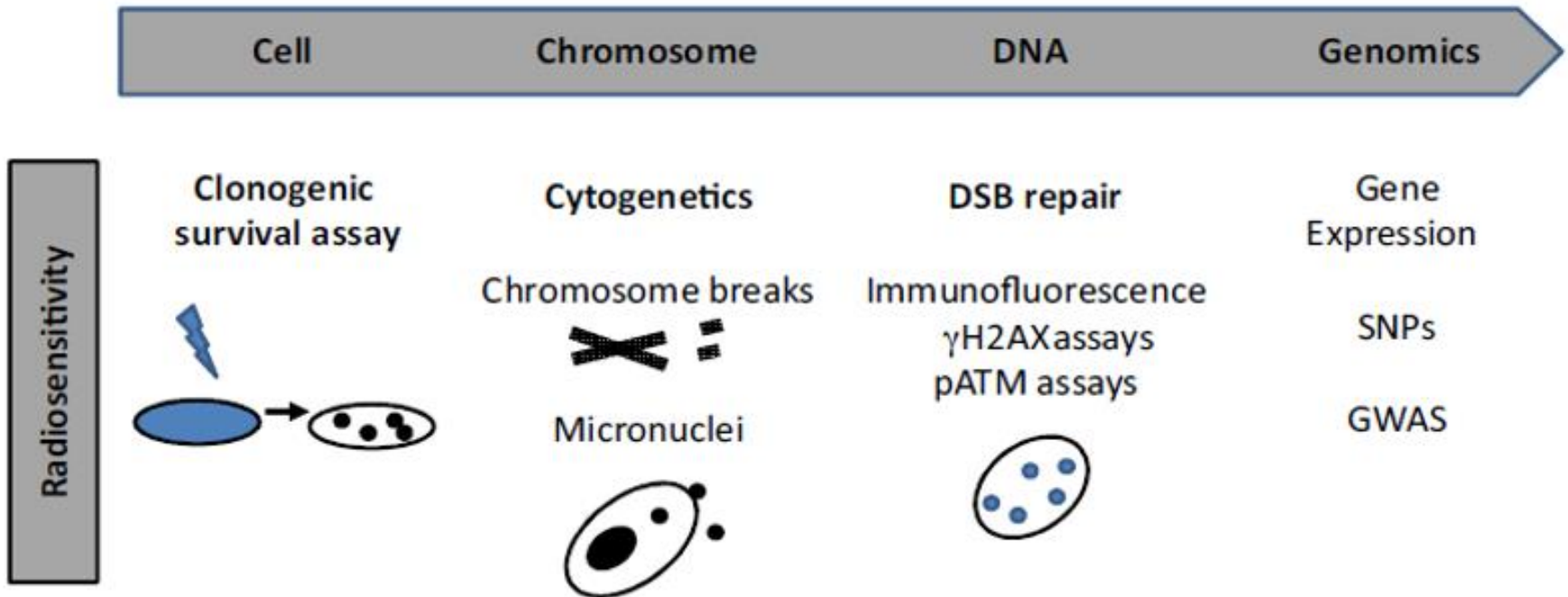
Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Quelles techniques pour l'étude de la radiosensibilité individuelle ?

- Réactions tissulaires significatives (précoces ou tardives qui affectent la qualité de vie) après de fortes doses de RI (radiothérapie sans erreurs dans la délivrance de la dose)
- Liée à des morts cellulaires et la perte de clonogénicité
- L'ADN est la cible principale

Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

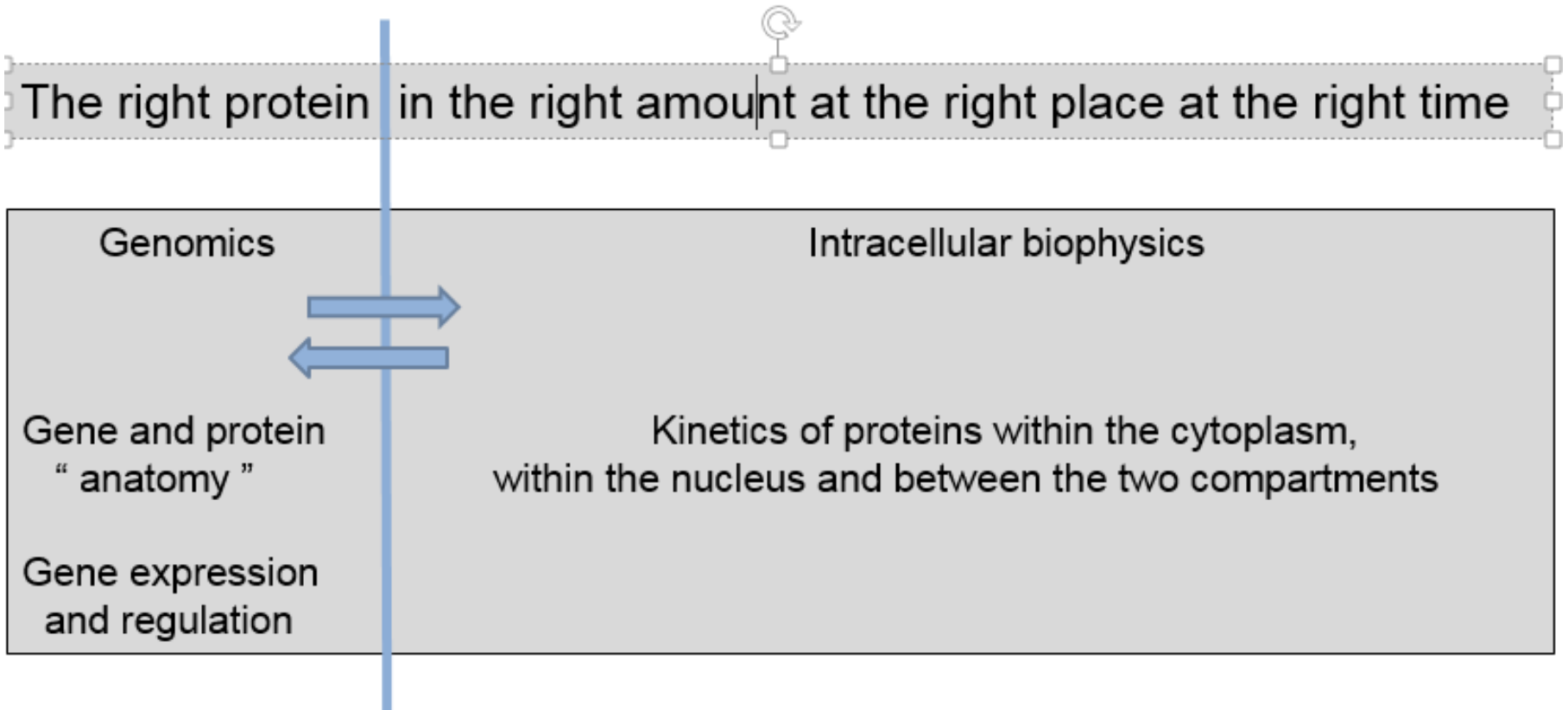
Les principales techniques pour l'étude de la radiosensibilité individuelle



Majority of assays not suitable for screening in routine clinical practice

Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Nouvelle approche : l'étude de cinétiques protéiques au niveau de la cellule





Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Résultats de trois approches différentes

- Test pATM nucléaire assay (ELISA sur lymphocytes pour le dépistage + évaluation extensive sur fibroblastes cutanés)

Granzotto, Benadjaoud, Vogin et al 2016. Int J Radiat Oncol Biology Phys. 94: 450–460.

Pereira, Bodgi, Duclos et al. 2018.. Int J Radiat Oncol Biology Phys. 100:353–360.

- Apoptose radio-induite des lymphocytes T CD8

Azria, Riou, Castan et al. 2015. EBioMedicine. 2:1965–1973.

- Expression du gene CDKN1A/p21

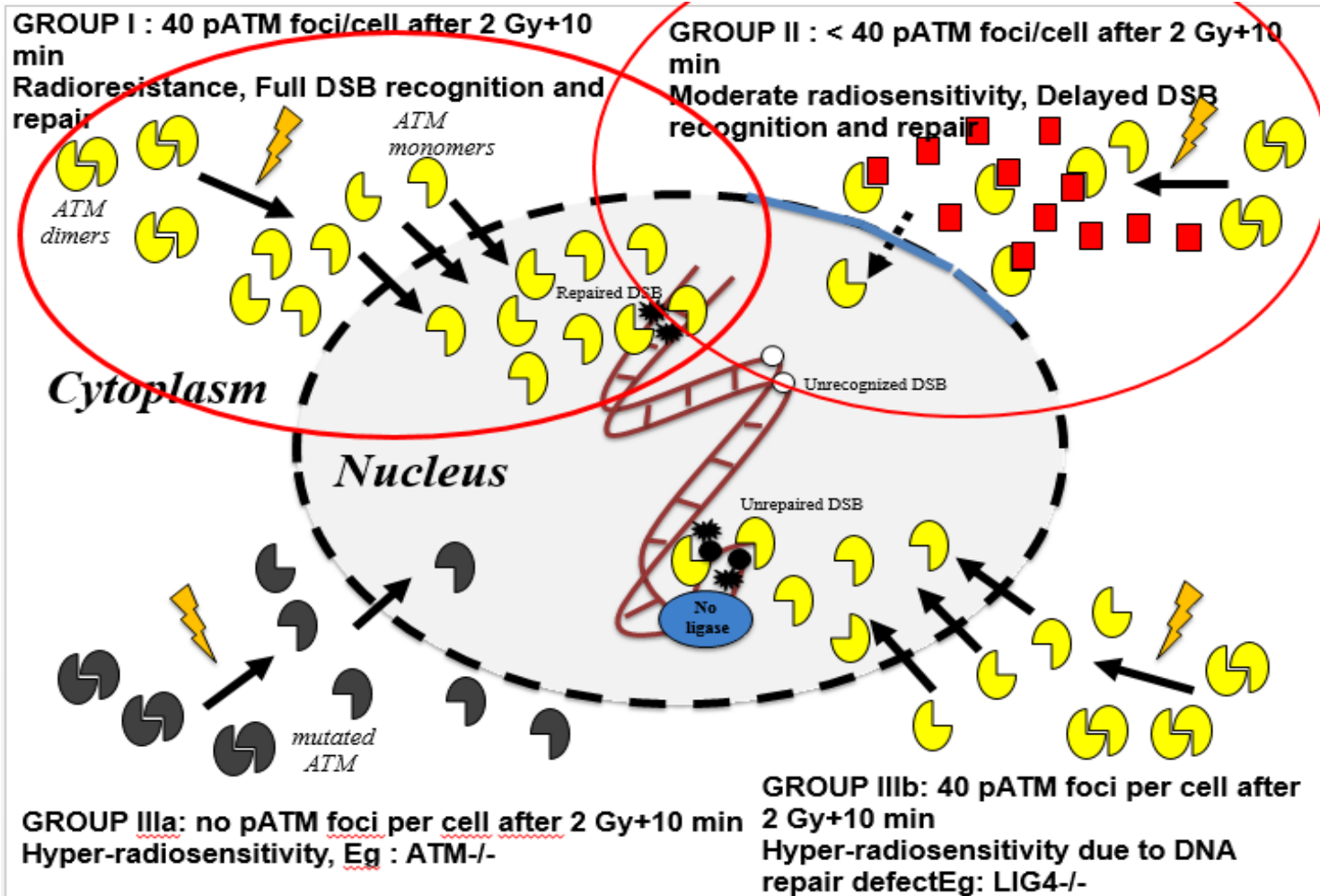
Badie et al 2008. Br J Cancer 98: 1845-51

Finnon et al. 2012. Radiother Oncol 105:329-336



Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

La translocation d'ATM (N.Foray et al)



Présenté
par
P.Jeggo
à ERPW
2018
Rovinj
Croatie
pour le GT
Melodi

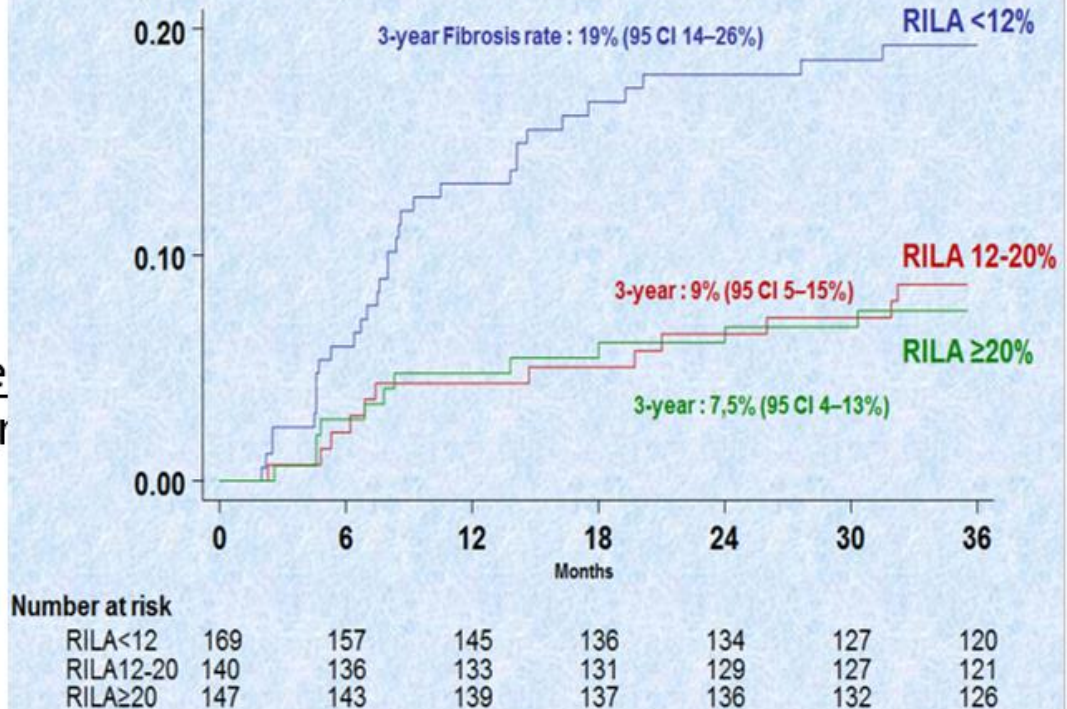
Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Radio-induced apoptosis of CD8 T-lymphocytes

RILA test

- Lymphocytes irradiated at 8 Gy
- Inverse correlation :
The smaller the rate of apoptosis, the greater the radiosensitivity
- Test predictive of late complications only after radiotherapy, e.g., breast fibrosis
≥ grade 2
for a level of apoptotic lymphocytes <12 %

Cumulative incidence of breast fibrosis

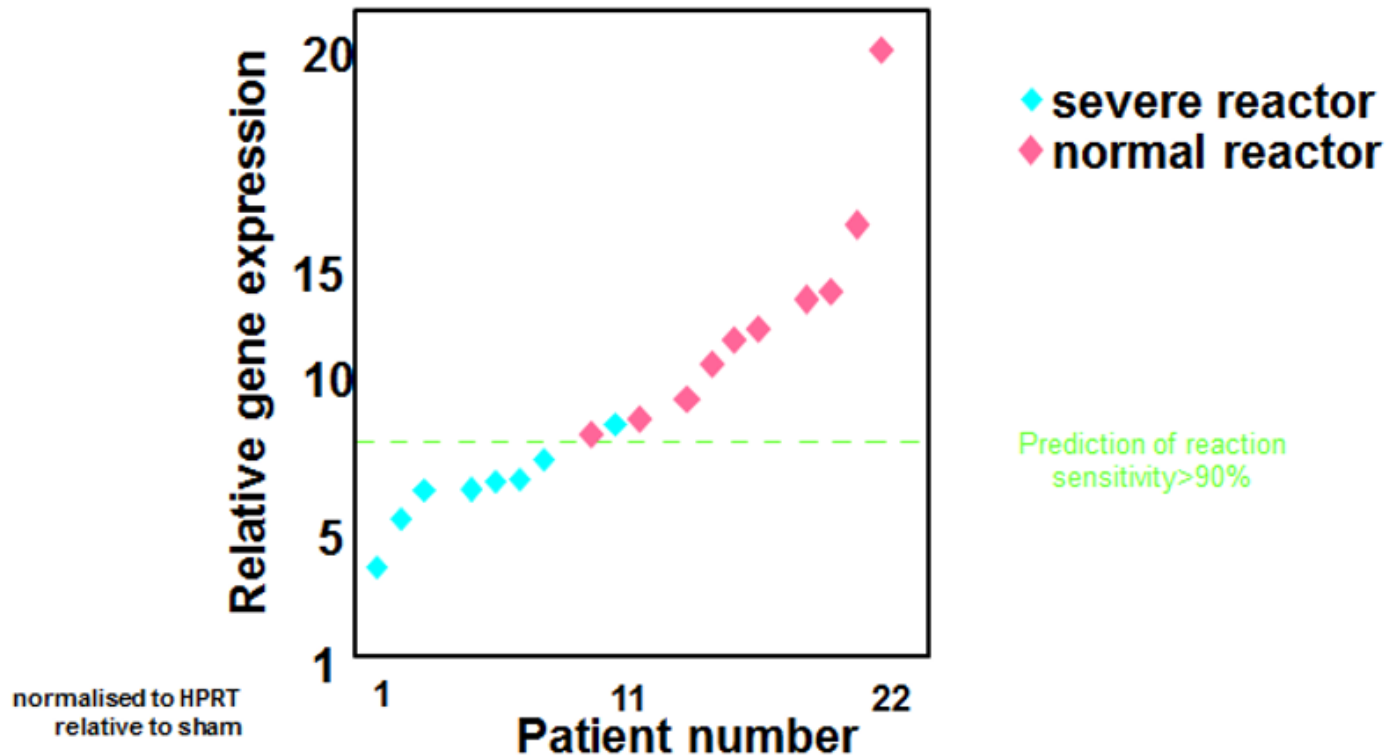


Radiosensibilité individuelle et radiothérapie



Public Health
England

CDKN1A as a marker of severe early radiation toxicity



Badie et al 2008, Br. J. Cancer 98: 1845-51
But also see [Finnon et al 2012](#), [Radiother Oncol](#). 105: 329-36



Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Les patients radiosensibles peuvent être radiosusceptibles

- Environ 8% des patients traités pour cancer par radiothérapie ont un second cancer : cancer secondaire ou second cancer primaire ?
- Ces patients peuvent être radiosusceptibles, c'est-à-dire plus susceptibles de faire un cancer avec une susceptibilité particulière aux RI



C'est une autre histoire !



Radiosensibilité individuelle et radiothérapie

Conclusion

- La radiothérapie contribue de façon très efficace à la guérison de 80% environ des cancers qu'elle traite, un peu plus de la moitié de tous les cancers
- La radiosensibilité individuelle est une question de santé publique puisque plus de 5% de la population est concernée : 500.000 des 10 millions de patients qui bénéficient de la radiothérapie
- Le dépistage de ces patients radiosensibles est nécessaire pour anticiper, adapter les traitements et prévenir les réactions tissulaires qui altèrent la qualité de la vie
- Des tests sont disponibles pour une utilisation en routine
- Des comparaisons croisées sont nécessaires sur les différentes cohortes pour assurer leur validation
- Les résultats sont à transférer aux radiothérapeutes pour la décision et la mise en œuvre éventuelle en pratique