

Les effets biologiques des faibles doses d'irradiation

RISC-RAD - FP6- Projet Intégré

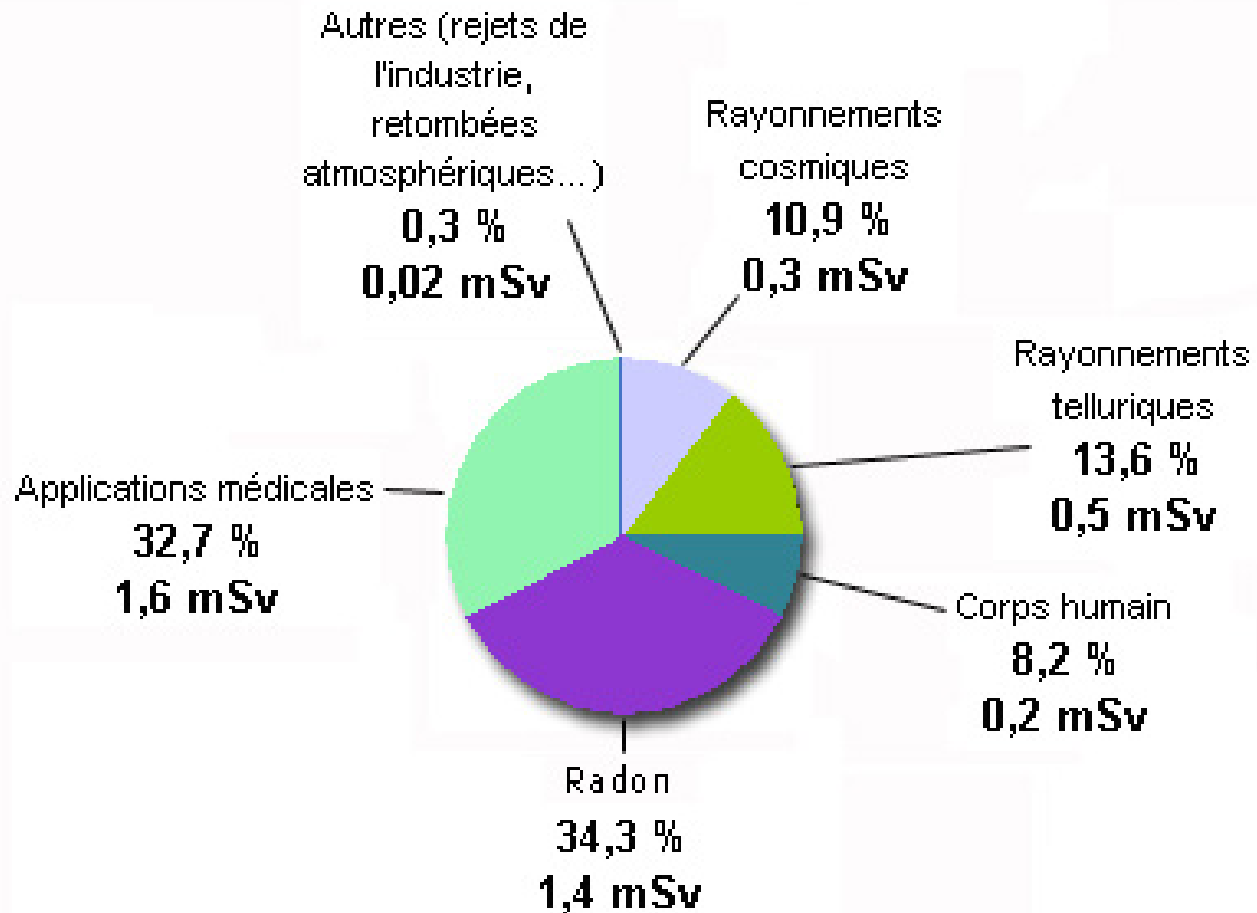
Laure Sabatier

Division des Sciences du Vivant

Service de Radiobiologie et Oncologie

Fontenay-aux-Roses

Exposition naturelle annuelle

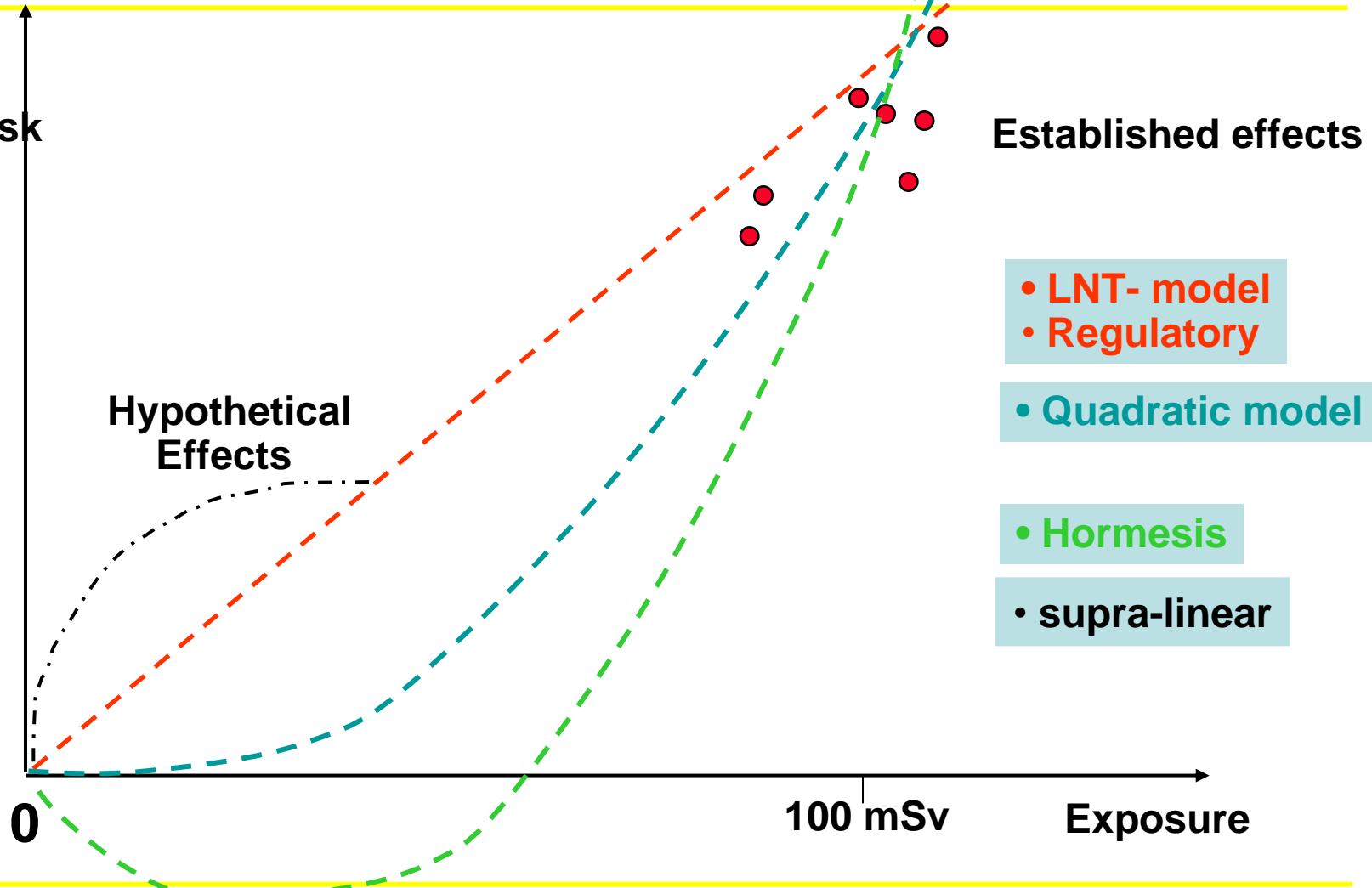


Faibles doses



LNT: un modèle utilisé pour l'évaluation du risque : extrapolation <100mSv

E.Relative risk
IR Cancer



Established effects

- LNT- model
- Regulatory
- Quadratic model
- Hormesis
- supra-linear

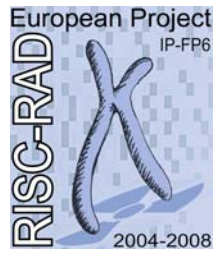
Stratégie fondatrice

But '..... Acquérir les informations scientifiques fondamentales nécessaires pour tester les hypothèses sur lesquelles est fondée la radioprotection et ainsi, améliorer la gestion du risque à faible dose d'irradiation

- **RI, à fortes doses, induit des dommages génétiques dans les cellules somatiques et certaines de ces modifications peuvent être impliquées dans le développement du cancer**
- Une compréhension approfondie des mécanismes de la cancérogénèse spontanée/radioinduite est requise
- La compréhension des mécanismes de cancérogénèse >100 mSv est nécessaire pour comprendre les mécanismes de la cancérogénèse <100 mSv et développer les modèles de calcul du risque les plus appropriés.
- Des systèmes expérimentaux sont nécessaires – rongeurs, homme- et les approches de modélisation mathématiques doivent être redéfinies

La cancérogénèse est un processus monoclonal et multiétapes, modulé par la réponse du tissu et de l'organisme





RISC-RAD

Radiosensitivity of Individuals and Susceptibility to Cancer induced by ionizing RADiations

-> RISC-RAD est centré sur l'étude des mécanismes génétiques dans le cadre de l'estimation des risques de cancer radioinduit à faibles doses.

Informations générales

• **Domaine de Recherche :**

- Physicien
- Biologiste Moléculaire
- Biologiste Cellulaire
- Pathologiste
- Mathématicien

• **CONSORTIUM :**

**EURATOM / Radio Protection
Projet Intégré**

CEA, Direction des Sciences

Laure Sabatier

4 ans (2004-2008)

31 Instituts Européens, 11 pays

39 labo. de recherche, 1000 personnes

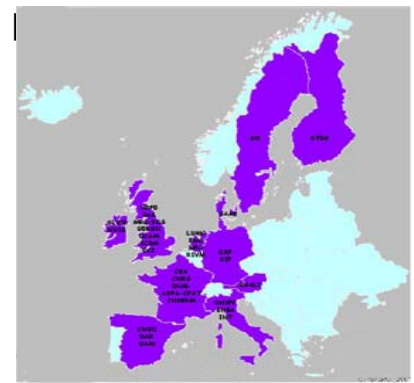
(chercheurs, étudiants, techniciens, administratifs)

• **BUDGET :**

- **Total :** 100 millions
- **Contribution U.E :** 10 millions

- >50 thésards
- 100 bourses (thésards, post-doc) séjours labo, conférences
- 3 sessions "Educatives"
- Newsletters
- 200 articles
- Participation > 80 conférences internationales (inc DOE)
- **Flexibilité du financement**
- > integration

RISC-RAD final : conférences
www.riscrad.org

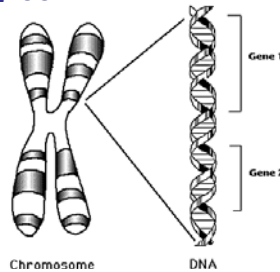


RISC-RAD

Radiosensitivity of Individuals and Susceptibility to Cancer induced by ionizing RADiations

Une approche intégrée

ADN



- Dommages de l'ADN
- Reparation ADN
- Cycle Cellulaire
- APOPTOSE
- INSTABILITE GENOMIQUE

WP 1 (LM) and 2 (LS)

des
dommages de
l'ADN

CELLULE



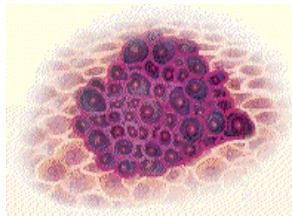
- LESIONS PRECANCEREUSES

MODELISATION
ET ESTIMATION
DU RISQUE

WP 5 (HP)



**TISSUS/
ORGANES**



- CANCER
- SUSCEPTIBILITE
GENETIQUE et CANCER
- IDENTIFICATION des
GENES

WP 3 (SB) and 4 (MA)

au **CANCER**

ORGANISME



Afin d'évaluer la validité à faible dose des modèles actuels et des nouveaux modèles d'estimation du risque, établis sur les effets observés à fortes doses

KQ A Les mécanismes de la carcinogénèse induite par les fortes doses d'irradiation sont-ils également impliqués dans la carcinogénèse associée aux faibles doses d'irradiation ?

KQ B Dans quelle mesure les prédispositions génétiques peuvent-elles modifier le risque individuel de développer un cancer radio-induit ?

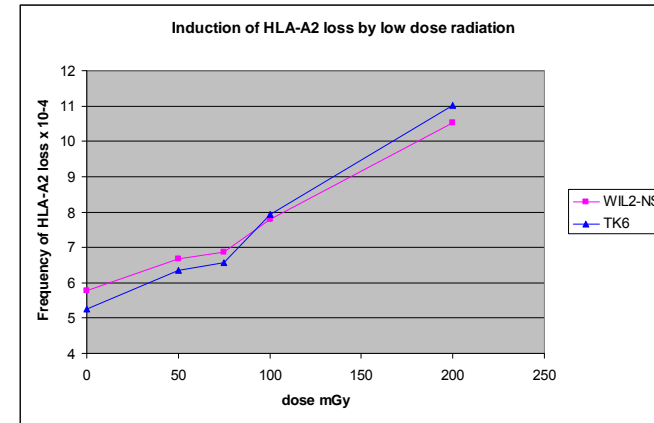
KQ C Quel est le modèle mathématique d'estimation du risque de développer un cancer le plus en accord avec les données actuellement disponibles et quelles en sont les conséquences opérationnelles ?

Risc-Rad : Trois enseignements clés

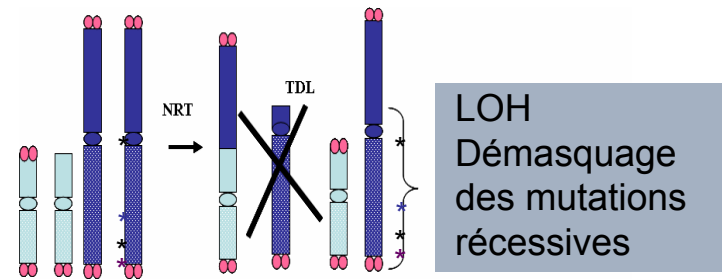
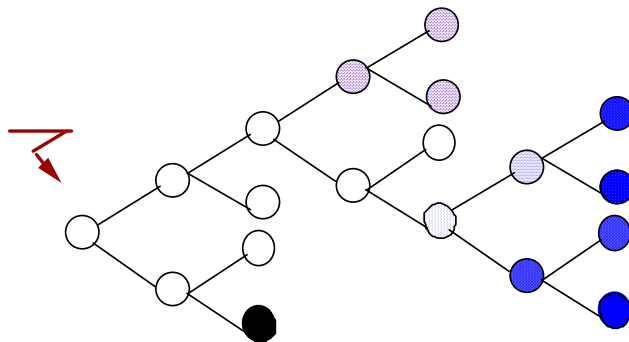
- Il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires étudiés. Les effets à faibles doses peuvent différer des effets à fortes doses.
- Les modèles animaux permettent de démontrer le lien entre les modifications du génôme induites directement et l'apparition de cancer. Mais les effets indirects peuvent aussi y contribuer.
- Les prédispositions génétiques modulent le risque de développer un cancer.

Il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires étudiés. Les effets à faibles doses peuvent différer des effets à fortes doses 1/2

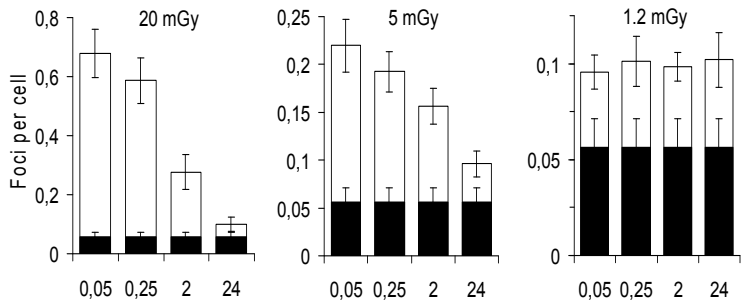
- Linear: Aberrations chromosomiques
(50-100mGy vs 0.5Gy)
- Un seul DSB: Instabilité chromosomique / LOH
(Levure-homme)
- Nonlinear: Réponse au stress / transcriptome
(<100mGy vs 2Gy)
- Seuil: Activation des points de contrôle du cycle (G2)
(>100mGy)
senescence?



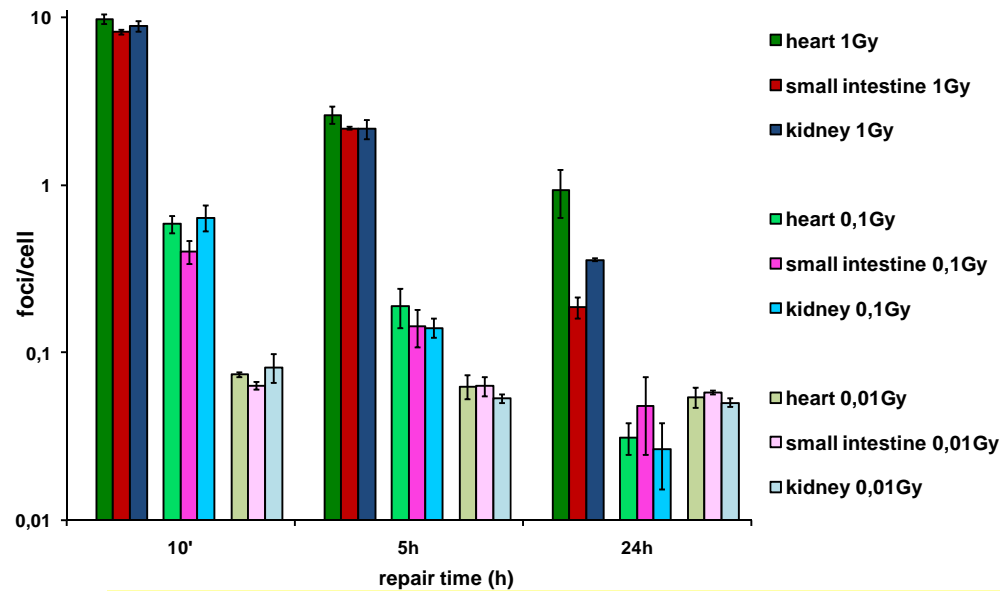
Perte / alteration du matériel génétique



Il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires étudiés. Les effets à faibles doses peuvent différer des effets à fortes doses 2/2



Pas d'arrêt G2/M pour des doses induisant < 10-20 DSBs (WT et mutants reparation) Lobrich and Jeggo NatRevCancer 2007



***In vivo* → 95% DSB réparés après 100 mGy et 1 Gy, faible réparation après 10 mGy (25% réparés)**

Les modèles animaux permettent de démontrer le lien entre les modifications du génôme induites directement et l'apparition de cancer. Mais les effets indirects peuvent aussi y contribuer. 1/2

Ptch1 gene et le risque de cancer à faible dose

Souris exposées à 100-500mGy.



Augmentation de tumeurs du cerveau



Modelisation des données obtenues sur la souris



Les modèles animaux ont permis de tester le rôle de l'irradiation en tant qu'initiateur /promoteur

AML: l'irradiation agit à un stade précoce, à l'initiation de la cancérogénèse

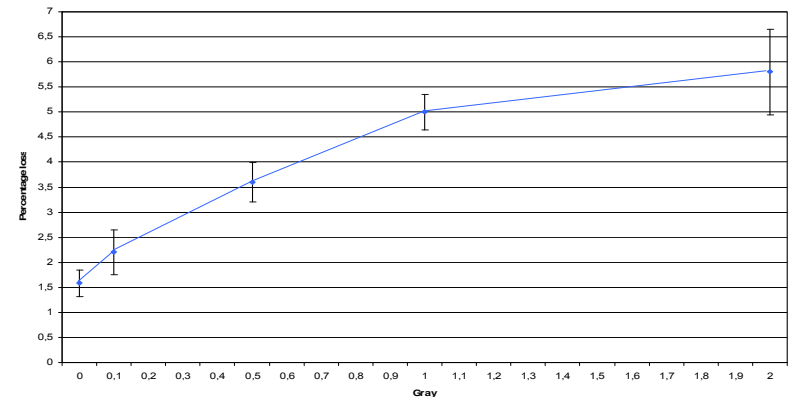
Ptch1: l'irradiation agit à un stade précoce.



l'irradiation agit à un stade précoce(AML, Ptch1, Apc^{min}).

Des dommages directs de l'ADN dans une cellule unique induit les mutations critiques du processus de cancérogénèse (pas clair pour Osteosarcoma).

Percentage loss of *Sfpi1/Pu.1* in CBA bone marrow, 24 hours post-IR exposure.

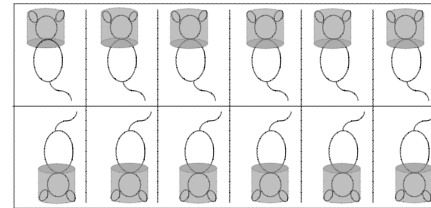


Les modèles animaux permettent de démontrer le lien entre les modifications du génôme induites directement et l'apparition de cancer. Mais les effets indirects peuvent aussi y contribuer. 2/2

Medulloblastoma

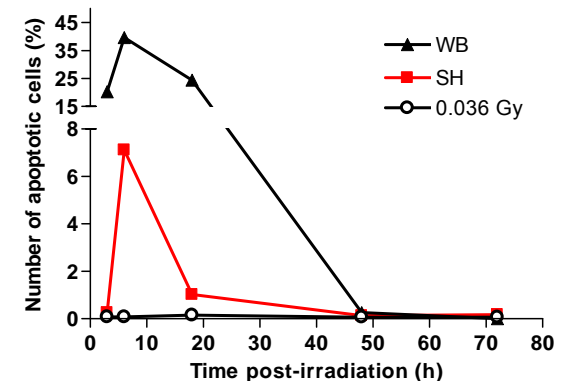
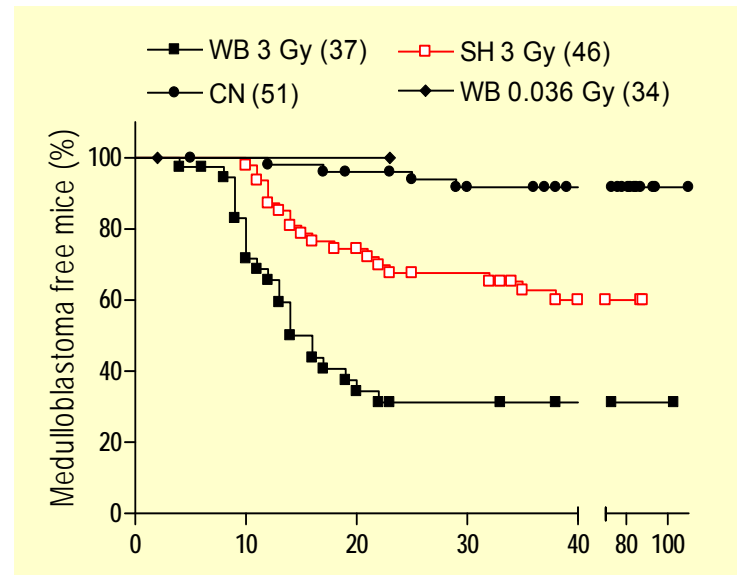
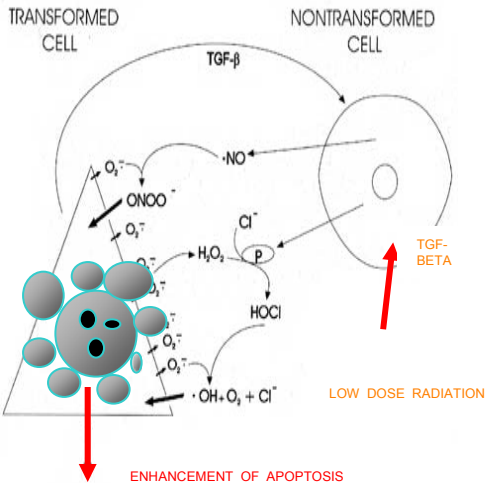


Shield: individual hoods
(4mm-thick walls)



Faible taux spontané (about 7%),
augmenté après irradiation (dès
25 cGy) en neonatal.

Apoptose induite dans des cellules transformées non directement irradiées lorsque des cellules normales sont irradiées à faible dose (Portness et al, Cancer Res 2007)(... Pas les cell tumorales!)



Mancuso et al, PNAS 2008

Les prédispositions génétiques modulent le risque de développer un cancer 1/2

Un seul DSB induit des pertes d'hétérozygité (LOH) Levure – cellules tumorales humaines

Identification de gènes impliqués dans LOH (levure)

La recombinaison homologue supprime LOH induit par un seul DSB (cellules humaines???)

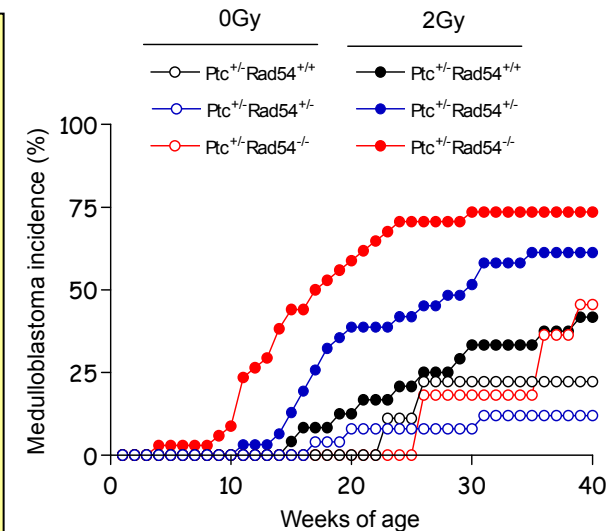
Identification de nouveaux gènes impliqués dans la radiosensibilité

Nouveaux genes / cribles génétiques.

Apollo, artemis paralogue agit sur les telomeres

Une mutation unique chez un patient radiosensible (DNAPkcs= gène de réparation de l'ADN).

Déficiéce RH => augmentation des medulloblastomes radioinduits dans Ptch^{+/-}-souris (faible et forte dose).
=> **Démonstration de l'hypothèse : Une déficiéce en réparation de l'ADN augmente les cancers radioinduits** (confirme les données DNA-PKcs souris).



Deux maladies humaines nouvelles associées à une radiosensibilité accrue
Similitude entre souris/homme
Rb: régulateur de la sensibilité aux cancers radioinduits?

Les prédispositions génétiques modulent le risque de développer un cancer 2/2

- ***De rares mutations fortement pénétrantes, acquises durant dans la lignée germinale augmentent la radiosensibilité***

Deux maladies génétiques Li-Fraumeni syndrome et Retinoblastoma, (mutations de p53 et Rb1) (LOH, amplification, translocation etc). => predispose à une augmentation des cancers radioinduits

Confirmé dans les modèles animaux (sensibilité à faible dose des mutants alors qu'il n'y a pas d'effets chez les animaux génétiquement normaux (100 mSv)

Différents gènes influencent la sensibilité selon les tissus

- ***Loci ayant une faible pénétrance mais une forte fréquence dans la population***

ie 5-10 millions de polymorphismes dans le génôme humain

Modèles animaux : ces gènes influence la sensibilité à l'apparition de cancers radioinduits.

- ***Interactions épistatiques entre des allèles à forte et faible pénétrance***

Modèles animaux : Fort degré d'interactions pour ces gènes dans la formation des cancers radioinduits. Ces effets sont différents spécifiques pour certains tissus. L'effets des faibles doses est prédictible mais pas encore démontré.

Quel est le modèle mathématique d'estimation du risque de développer un cancer le plus en accord avec les données actuellement disponibles et quelles en sont les conséquences opérationnelles ?

- ***Risc-Rad, les programmes internationaux sur les faibles doses***
 - ❖ *compréhension des mécanismes de cancérogénèse associée à l'irradiation.*
- ***Les données obtenues ne remettent pas en question l'utilisation, en radioprotection, de modèles d'estimation du risque basés sur une augmentation linéaire du risque avec la dose de rayonnements,***
- ***Elles montrent :***
 - ❖ *la nature des réponses biologiques induites par de faibles doses d'irradiation présente des différences avec celle des réponses induites par de fortes doses d'irradiation.*
 - ❖ *la diversité des relations effet/dose selon le mécanisme observé*
 - ❖ *l'importance des prédispositions génétiques dans la sensibilité individuelle aux faibles doses d'irradiation.*
- ***Il reste donc indispensable de continuer à apporter de nouvelles données pour mieux comprendre ces effets biologiques complexes et leur impact sur l'établissement des normes de radioprotection.***

Une seule cellule -> interactions multicellulaires, tissus et organismes

- Irradiation faible dose/ forte dose
- Lésions de l'ADN', interaction avec lésions spontanées (ROS, replication, telomere)
- Communication Intra-inter cellulaire
- Vieillesse cellulaire et tissulaire
- Réponse cellulaire
- Identifier les évènements radiocinduits dans les cellules et les souches

Biologie des systèmes

- Genotype/phénotype

⇒ Cohortes humaines
Epidémiologie Moléculaire

specificité
Cell/ tissus

Definir la gamme de radiosensibilité humaine
(genetique, developpement, style de vie, facteurs environnementaux)
Modèles de quantification du risque réalistes

Cancérogénèse multiétape
Spontanée/IR
Nombreux organes :
Stades précoces
de cancers „dormants“.

Merci pour votre attention

