

EFFET DE DEBIT DE DOSE SUR L'INDUCTION DE CASSURES DOUBLE BRIN DE L'ADN (CDB) ET DE DOMMAGES MULTIPLES LOCALISES (LMDS) PAR LES RAYONS GAMMA DANS LES CELLULES DE MAMMIFERE

Didier Boucher, Joëlle Hindo et Dietrich Averbeck
Institut Curie-Section de Recherche, UMR2027 CNRS, LCR-V29 CEA, Centre Universitaire d'Orsay, Bât. 110, F-91405 ORSAY Cedex

Pour étudier l'effet de débit de dose sur l'induction de cassures double brin de l'ADN (CDB) et de dommages multiples localisés (LMDS) par un rayonnement ionisant de faible TEL et leur réparation, nous avons exposé à un rayonnement γ et à température ambiante des cellules de mammifères (hamster chinois) compétentes (CHO-K1) et mutées dans la voie de réparation des CDB par religation non homologue (NHEJ) : xrs 6. Les débits de doses de rayonnement γ choisis ont été de 3,5 Gy/min (HD), et 0,05 Gy/min (FD).

Nous avons utilisé comme technique de détection des CDB l'électrophorèse en champ pulsé (ECP) que nous avons couplée à un traitement enzymatique afin de mettre en évidence l'induction de LMDS. Ces derniers sont constitués de cassures simple brin et de dommages oxydatifs proches sur les deux brins d'ADN, formant ainsi des CDB aux extrémités oxydées, considérées comme difficilement réparables.

Il résulte de cette étude qu'à faible TEL, le débit de dose a effectivement une influence sur les taux de CDB et de LMDS induits, et ce, par intervention des systèmes de réparation des dommages. Dans les cellules irradiées en phase de confluence, la religation non homologue (NHEJ) se confirme être le système de réparation prioritaire des CDB dans la cellule de mammifère.

Au moyen de la glycosylase Fpg et de l'endonucléase Nth, nous avons pu mettre également en évidence l'induction de LMDS par rayonnement γ à des taux correspondant à ceux rapportés par d'autres groupes de recherche. De plus, par notre système de détection, nous avons pu observer une interaction entre les enzymes utilisées pour la transformation des LMDS en CDB détectables par ECP. Ces enzymes appartenant à la voie de réparation par excision de bases (BER), nous pensons qu'un tel phénomène puisse se retrouver également dans les cellules irradiées.

Par une détermination des CDB et des LMDS radioinduits, notre travail montre qu'une exposition à un rayonnement de faible TEL à faible débit de dose induit, durant l'irradiation, des CDB majoritairement réparés par religation non homologue et des LMDS seulement partiellement réparés. Apparemment, la réparation de ces dommages de l'ADN dans les cellules est un phénomène hiérarchisé, les CDB étant prioritaires aux LMDS.

Cependant, suite à ces résultats, nous avons voulu savoir quelle était la part, parmi les dommages mesurés, des LMDS artéfactuels créés par la méthode de mesure, provoquant ainsi une surestimation des taux mesurés.

En utilisant la déferoxamine, un agent chélateur du fer, également connu pour ses propriétés antioxydantes, nous avons pu observer d'une part, une légère diminution du taux de base de CDB, mais surtout une très forte réduction du taux de LMDS radioinduits à faible TEL. Ces derniers résultats suggèrent que la part des LMDS, dans les effets des radiations ionisantes de faible TEL sur l'ADN, est nettement moins importante que celle jusqu'à présent rapportée dans la littérature. Par contre, il reste probable que le taux de LMDS induits est relativement élevé après des expositions aux radiations à haut TEL.

(Ce travail a bénéficié d'un support financier par l'EDF et le CEA)