

Faibles doses, médecine nucléaire et radiobiologie

Nicolas FORAY, PhD

nicolas.foray@inserm.fr



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Hôpitaux de Lyon

Université Claude Bernard



Lyon 1

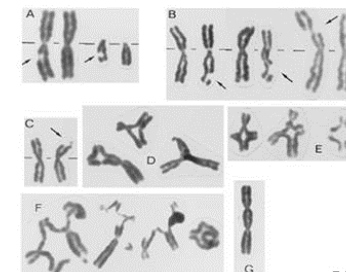




PROJET CELLINE



Radiobiologie des syndromes génétiques



Editor

SYNDROMES

GENE MUTE

Survie à 2 Gy

Ataxie telangiectasie (homoz. classiques)

ATM

1-5

Syndrome Ligase IV

LIG4

2-6

Syndrome de Nimègue

NBS1

5-9

Progeria (Hutchinson-Gilford)

Lamin A

8-19

Ataxie telangiectasie (homoz. variantes)

ATM

10-15

Syndrome d'Usher

Gènes USH

15-20

Syndrome de Cockayne

Gènes CS

15-30

Xeroderma Pigmentosum

Gènes XP

15-30

Syndrome ATLD

MRE11

15-40

Chorée de Huntington

IT15

18-30

Syndrome de Gardner

APC

20-30

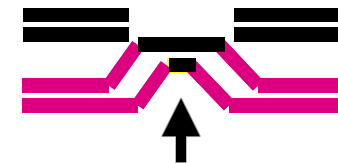
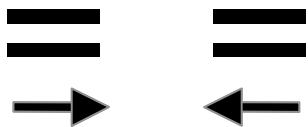
Les cassures double-brin de l'ADN, dommages-clés de la létalité cellulaire

Comment réparer les cassures de l'ADN : le modèle de la chaussette...



Réparation par suture

Réparation par recombinaison

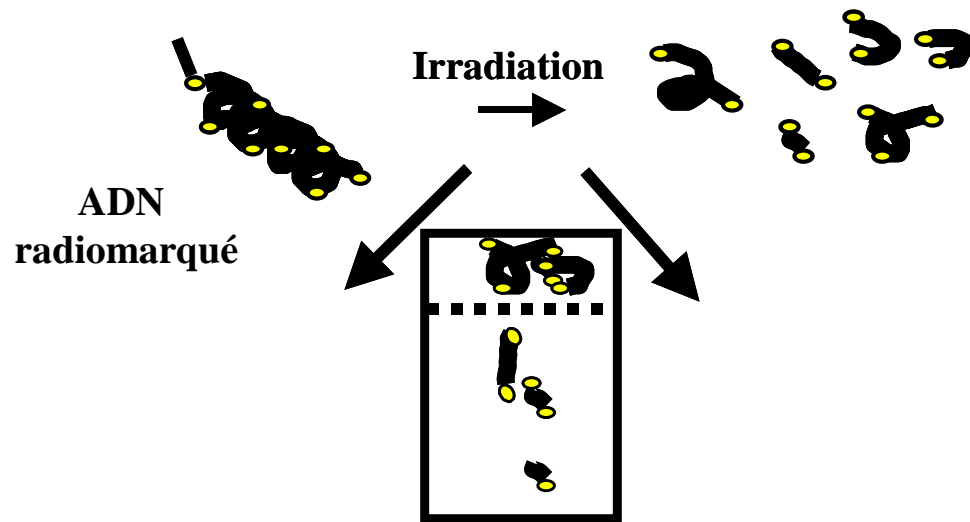


Cassures non réparées,
Radiosensibilité

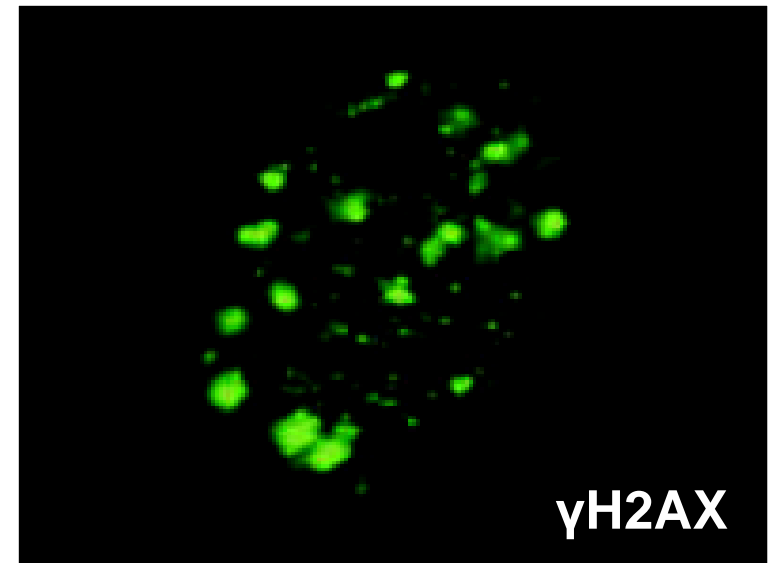
Cassures mal réparées,
cassures spontanées
Mutations - Cancer

Comment mesure-t-on la radiosensibilité?

Electrophorèse



Immunofluorescence



Attention : l'apoptose n'est pas une mesure fiable de la radiosensibilité

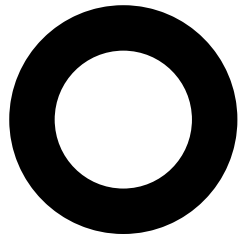
ex Patients p53+/- (radiatorésistants) et ATM-/- (hyperradiosensibles) ne font pas d'apoptose

Comment mesure-t-on la (radio)susceptibilité au cancer?

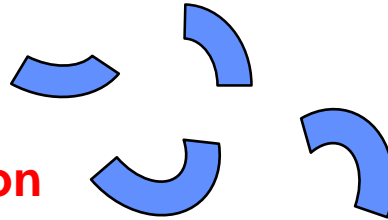
Tests des plasmides



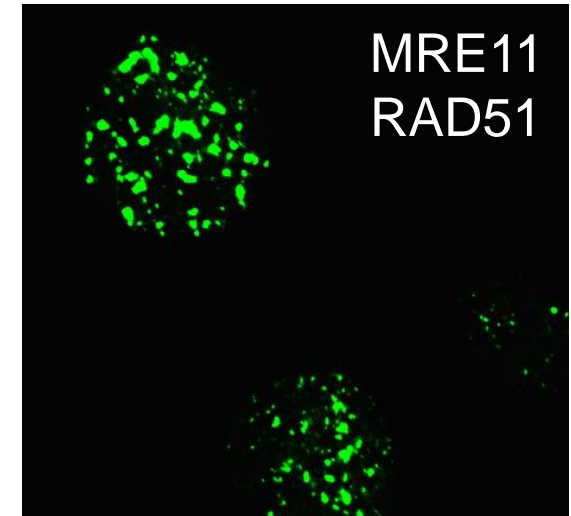
Nucléases



Hyper-recombinaison
Instabilité génomique



Immunofluorescence



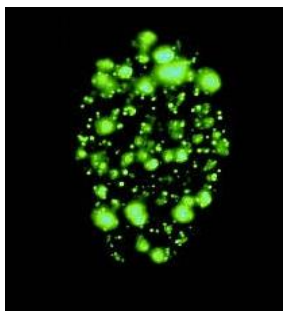
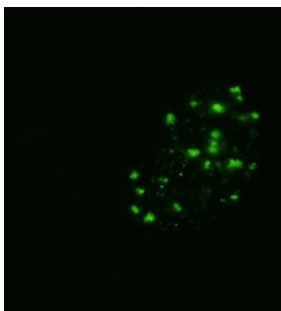


PROJET COPERNIC

Prédiction de la radiosensibilité en routine depuis 2003

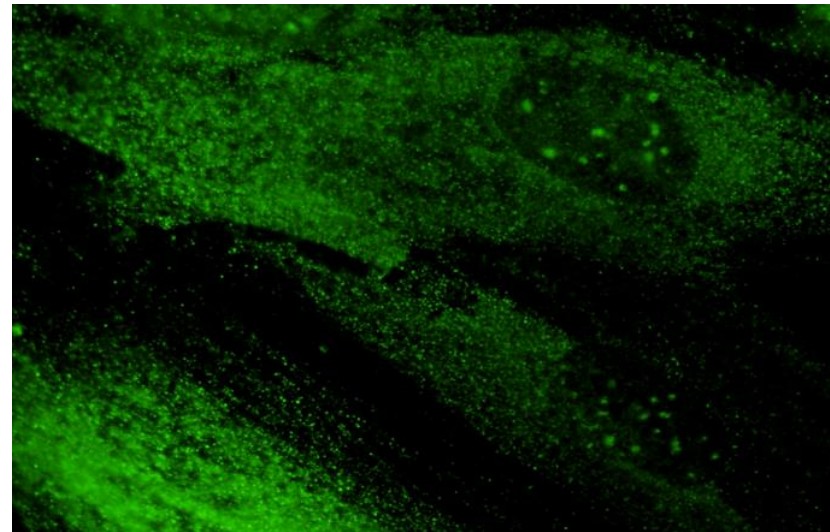
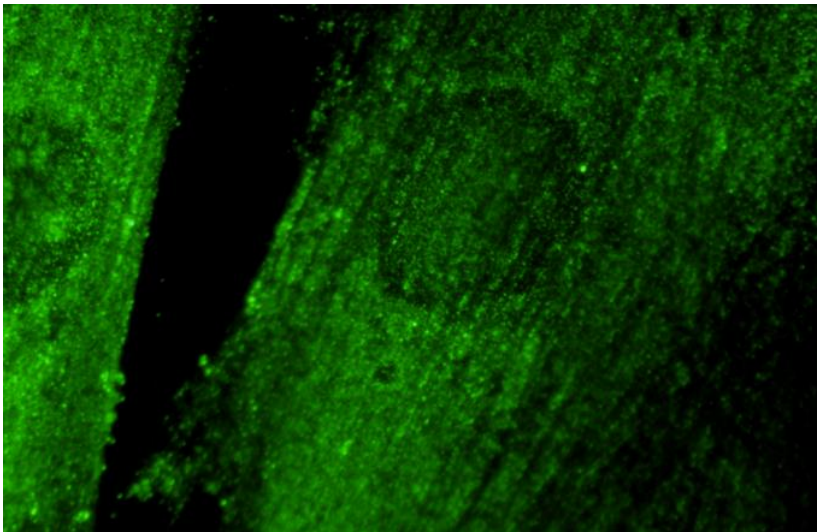


- Estimation : 5000-20000 patients radiosensibles/an
- analyses par immunofluorescence pH2AX/MRE11/pATM sur demande
- rapports de diagnostic
- une demande croissante
- Soutien de l'ASN – labellisation AIEA – groupe de travail CIPR



Prix Peyré Académie des Sciences
Joubert et al. Int J Radiat Biol, 2008
Granzotto et al., IJROBP, 2016
Bodgi and Foray, IJRB, 2016

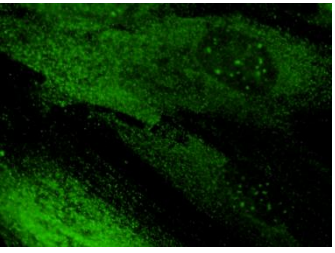
ATM, une protéine que l'on croyait seulement nucléaire ... depuis 1995 ...



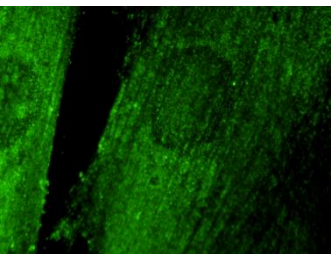
ATM passe du cytoplasme au noyau après irradiation !!!

La vitesse de son transit conditionne la radiosensibilité

Tissus sains : Relation entre transit d'ATM et réaction clinique



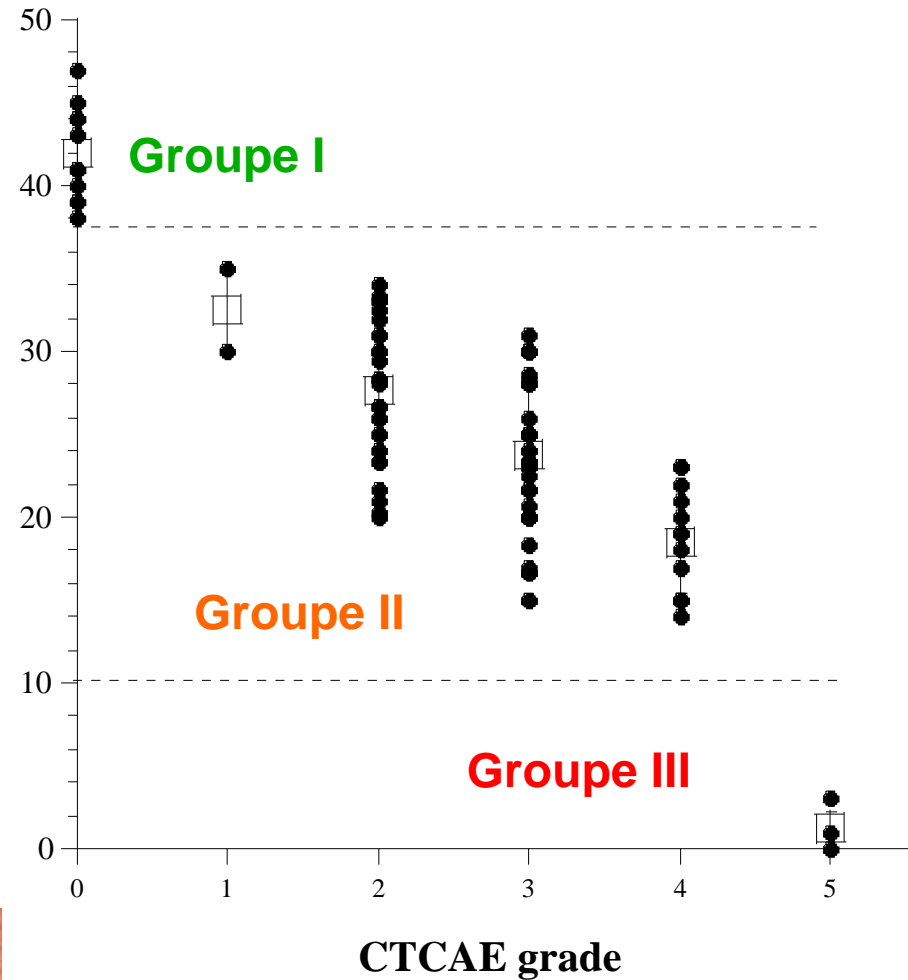
CELLULES



Radiosensibilité moléculaire



Maximal number of the pATM foci per cell
(2 Gy + 10 min or 1h min)



Une relation significative valable :
- pour tout tissu
- réactions précoces ou tardives

Radiosensibilité clinique



TISSU / INDIVIDU



GROUPE I

75-85% population

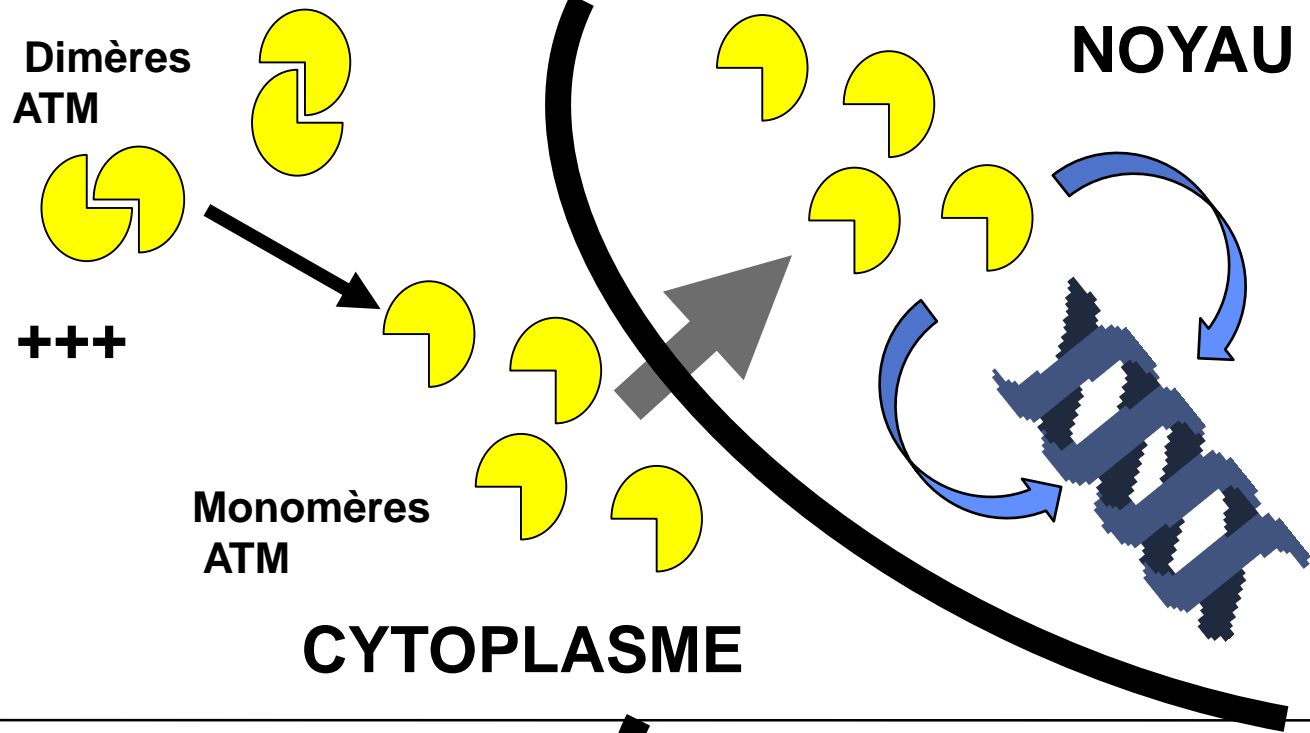
Transit d'ATM rapide

Reconnaissance des CDB +++

Réparation +++

Radioresistance

Faible risque cancer



GROUPE II

5-20% population

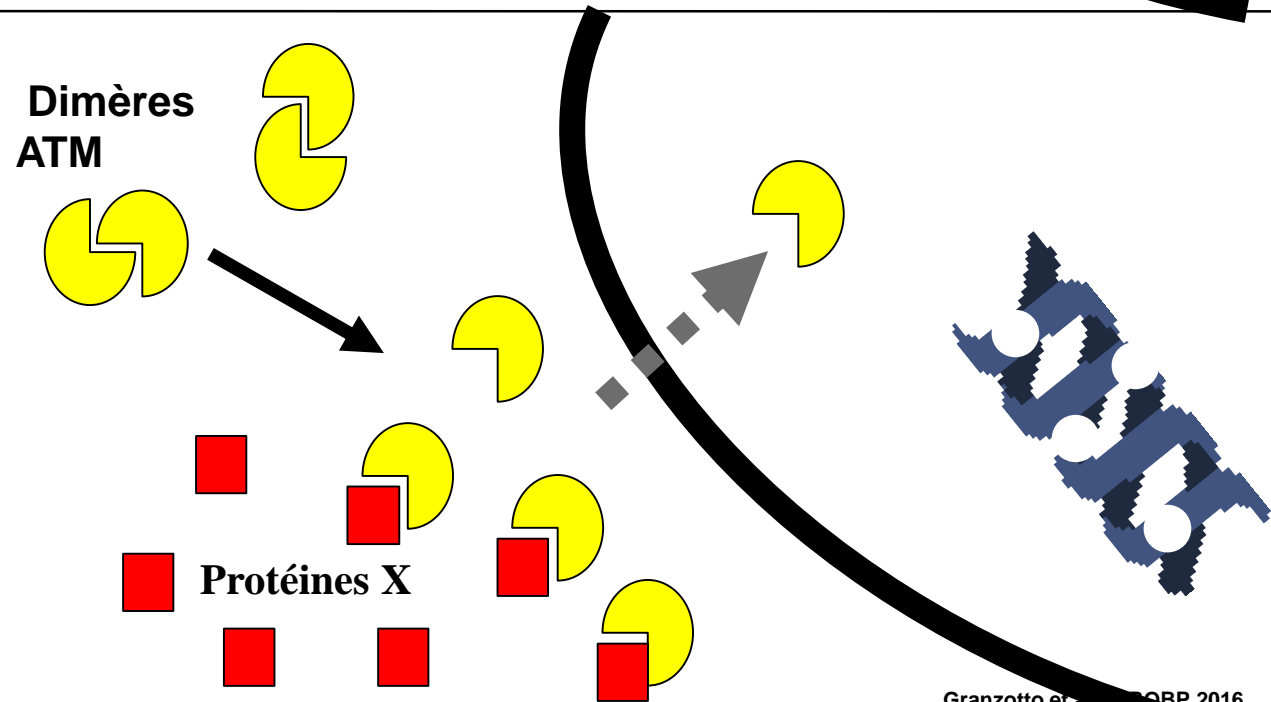
Transit d'ATM retardé

Reconnaissance des CDB -

Réparation -

Radiosensibilité modérée

Haut risque cancer



GROUPE III

1-5% population

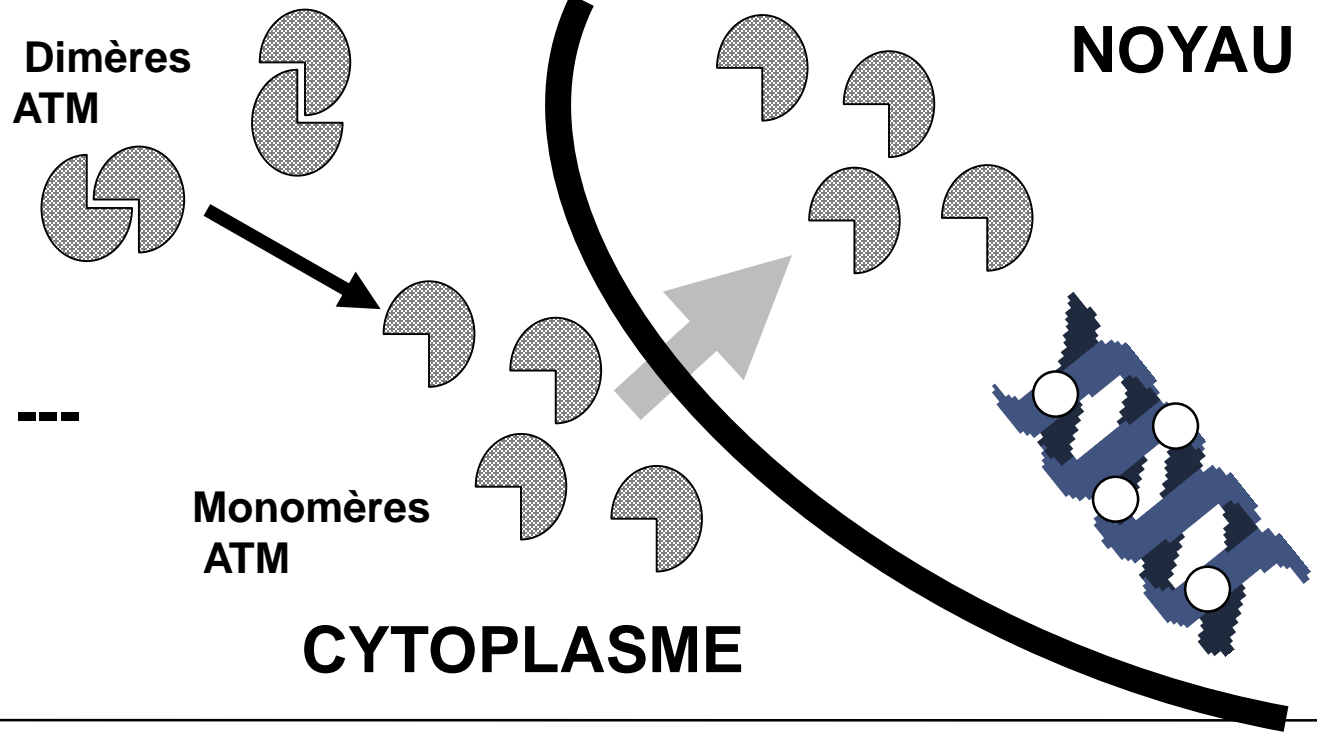
Mutations d'ATM

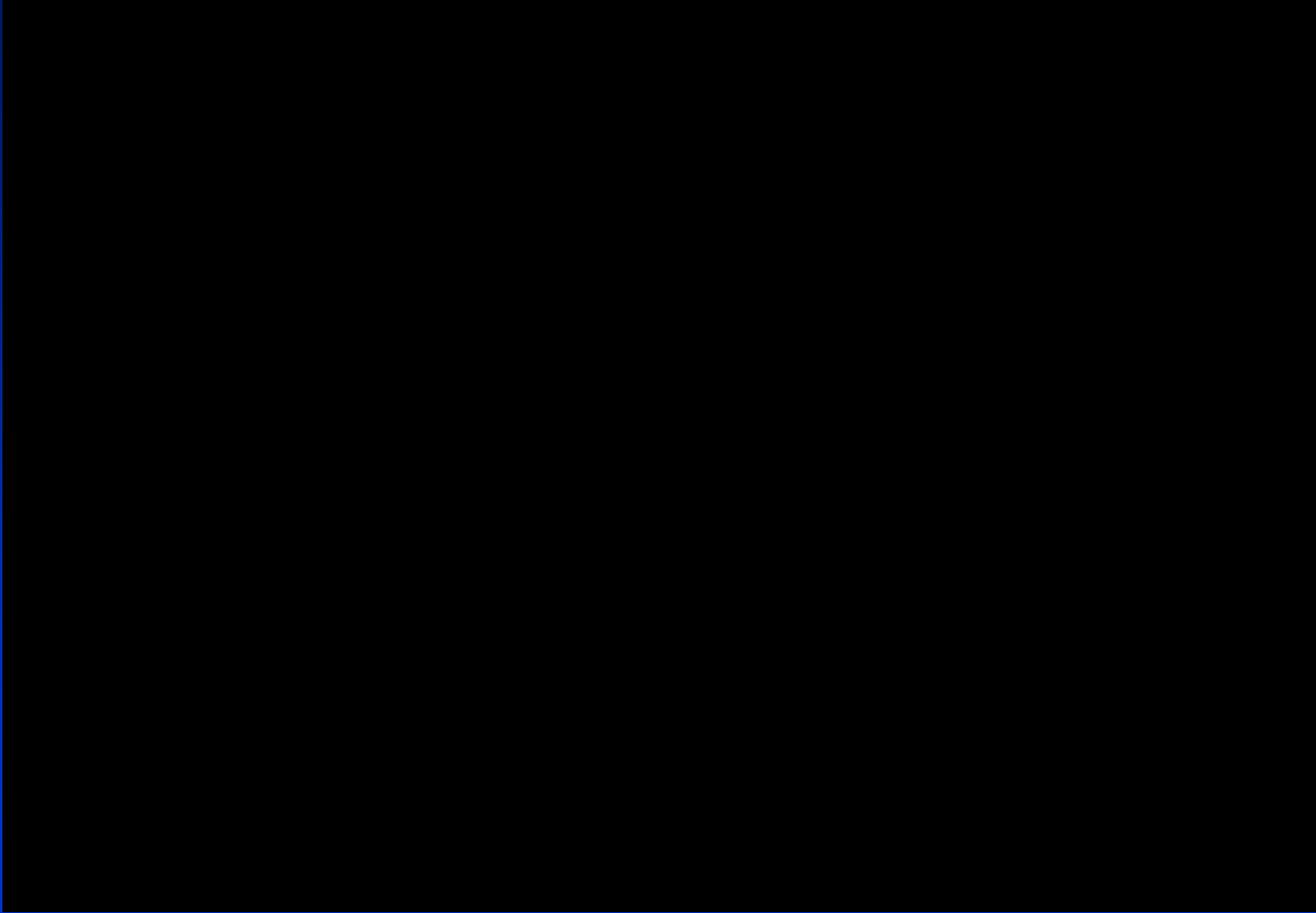
Reconnaissance des CDB ---

Réparation ---

Hyper-radiosensibilité

Haut risque cancer





Impact of the nucleo-shuttling of the ATM protein in the response to radiotherapy: towards a molecular classification of human radiosensitivity

Adeline Granzotto^{1*}, Mohamed Amine Benadjaoud^{2*}, Guillaume Vogin^{1,3}, Clément Devic¹, Mélanie Ferlazzo¹, Larry Bodgi^{1,4}, Sandrine Pereira¹, Laurène Sonzogni¹, Fabien Forcheron⁵, Muriel Viau¹, Aurélie Etaix¹, Karim Malek¹, Laurence Mengue-Bindjeme¹, Clémence Escoffier⁶, Isabelle Rouvet⁶, Marie-Thérèse Zabet⁶, Aurélie Joubert⁷, Anne Vincent¹, Nicole Dalla Venezia¹, Michel Bourguignon⁷, Edme-Philippe Canat⁸, Anne d'Hombres⁹, Estelle Thébaud¹⁰, Daniel Orbach¹¹, Dominique Stoppa-Lyonnet¹¹, Raouf Radgi¹², Eric Doré¹³, Yoann Pointreau¹⁴, Céline Bourcier¹⁵, Pierre Leblond¹⁶, Anne-Sophie Defachelles¹⁶, Cyril Lervat¹⁶, Stéphanie Guey¹⁷, Loic Feuvret¹⁷, Françoise Gilsoul¹⁸, Claire Berger¹⁹, Coralie Moncharmont¹⁹, Guy de Laroche¹⁹, Marie-Virginie Moreau-Claeys², Nicole Chavaudra²⁰, Patrick Combemale²¹, Marie-Claude Biston²¹, Claude Malet²¹, Isabelle Martel-Lafay²¹, Cécile Laude²¹, Ngoc-Hanh Hau-Desbat^{21,22}, Amira Ziouéche²¹, Ronan Tanguy²¹, Marie-Pierre Sunyach²¹, Séverine Racadot²¹, Pascal Pommier²¹, Line Claude²¹, Frédéric Baleyrier²³, Bertrand Fleury²⁴, Renaud de Crevoisier²⁵, Jean-Marc Simon¹⁷, Pierre Verrelle^{11,26}, Didier Peiffert², Yazid Belkacemi²⁷, Jean Bourhis²⁸, Eric Lartigau¹⁶, Christian Carrie²¹, Florent De Vathaire³, François Eschwege²⁰, Alain Puisieux¹, Jean-Léon Lagrange²⁷, Jacques Balosso²⁹, Nicolas Foray^{1§}

¹INSERM, UMR1052, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, France; ²INSERM UMRS 1018, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France ;³Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, France; ⁴Université Saint-Joseph, Beirut, Lebanon; ⁵Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, France; ⁶Centre de Biotechnologie Cellulaire et Biothèque, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France ; ⁷Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France ; ⁸Clinique Jean-Mermoz, Lyon, France ; ⁹Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France ; ¹⁰Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France ; ¹¹Institut Curie, Paris, France ; ¹²Centre Joliot-Curie Rouen, France ; ¹³Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, France ; ¹⁴Centre Hospitalier Régional Universitaire Bretonneau, Tours, France ; ¹⁵Institut du Val d'Aurelle, Montpellier, France ; ¹⁶Centre Oscar-Lambret, Lille, France ; ¹⁷Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France ; ¹⁸Hôpital Saint Joseph, Charleroi, Belgique ; ¹⁹Centre Hospitalier Universitaire, Saint-Etienne, France ; ²⁰Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France ; ²¹Centre Léon-Bérard, Lyon, France ; ²²Centre Hospitalier Métropole-Savoie, Chambéry, France ; ²³Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France ; ²⁴Centre Marie Curie, Valence, France ; ²⁵Centre Eugène-Marquis, Rennes, France ; ²⁶Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, France ; ²⁷Hôpital Henri-Mondor, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Créteil, France ; ²⁸Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse ; ²⁹Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France.

RESEARCH ARTICLE

The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model*

Larry Bodgi^{a,b} and Nicolas Foray^a

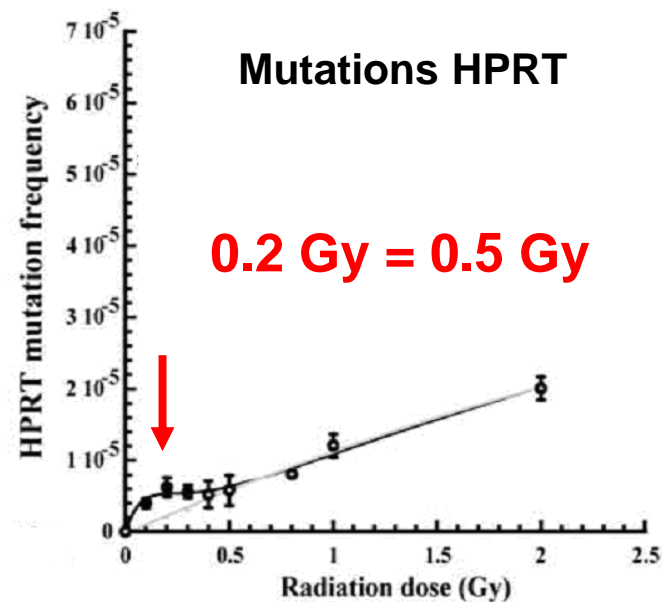
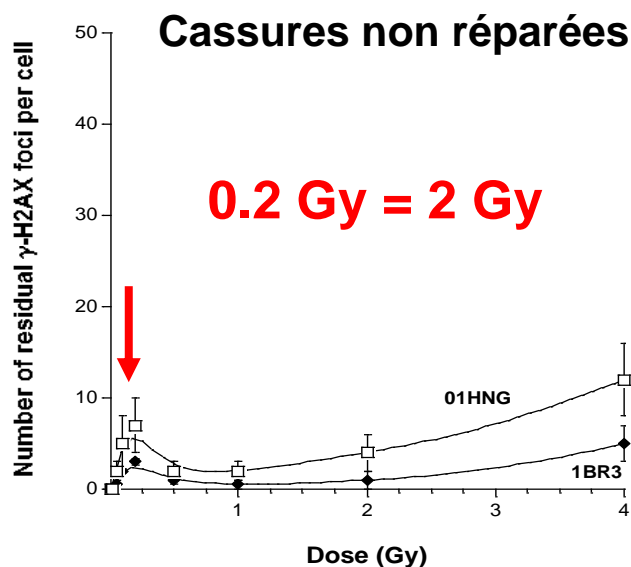
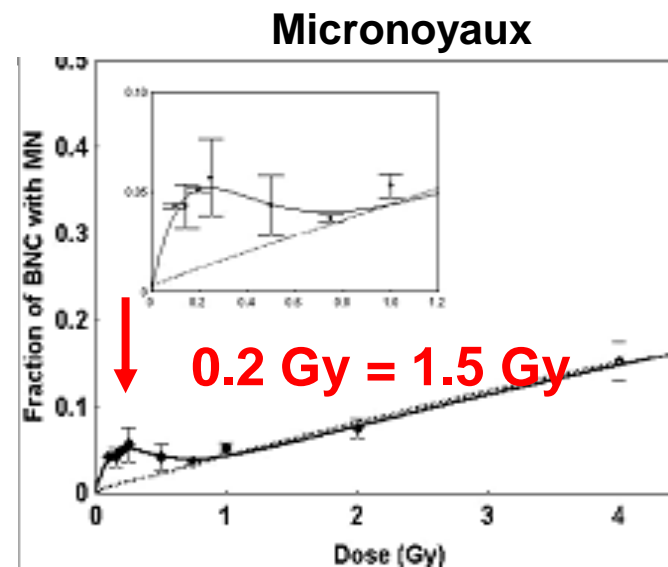
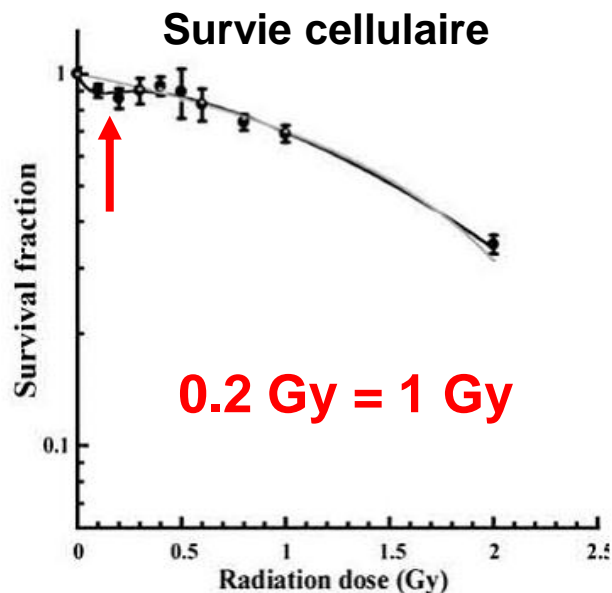
^aInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR 1052, Radiobiology Group, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, France;

^bSt-Joseph University, Faculty of Sciences, Beirut, Lebanon

**Et les faibles doses
dans tout ça ?**

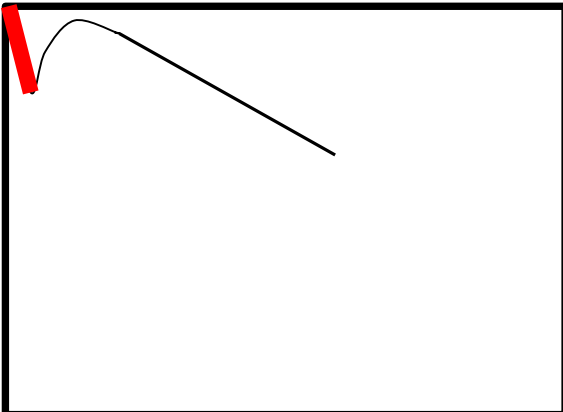


Le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses

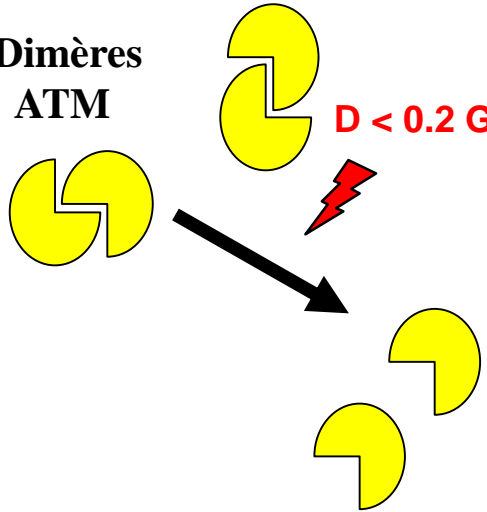


Hypersensibilité aux faibles doses

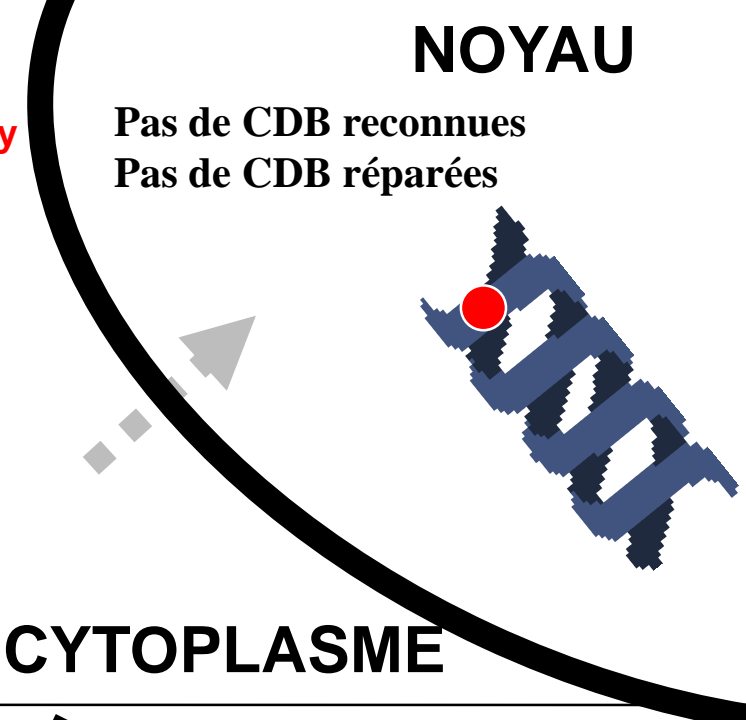
D < 0.2 Gy



Dimères ATM

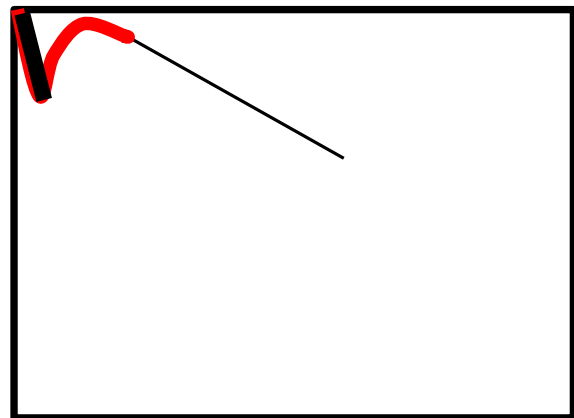


**Pas de production de monomères
Pas de diffusion de monomères**

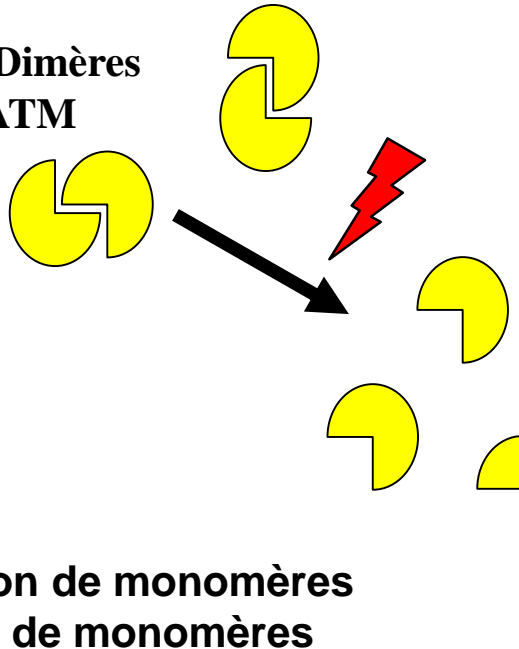


Résistance induite aux faibles doses

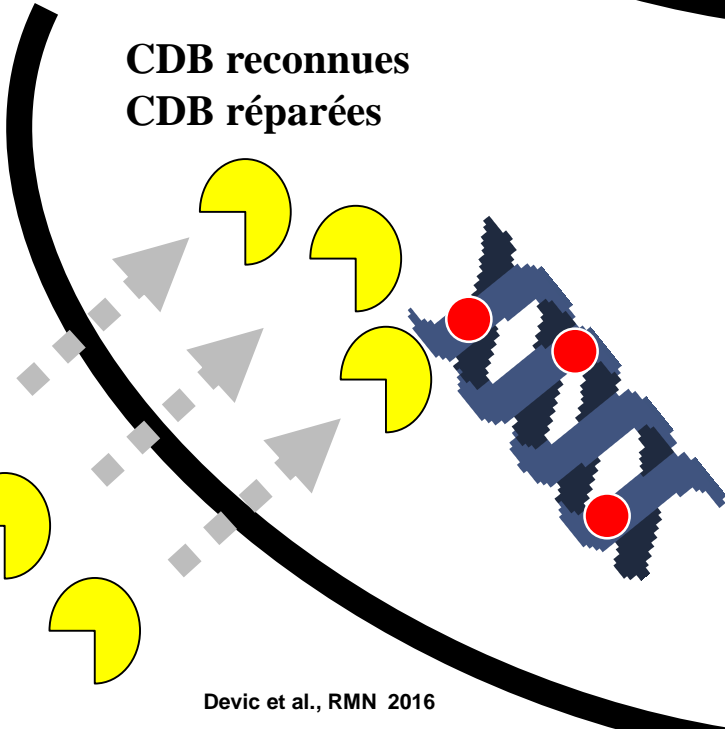
0.2 Gy < D < 1 Gy



Dimères ATM



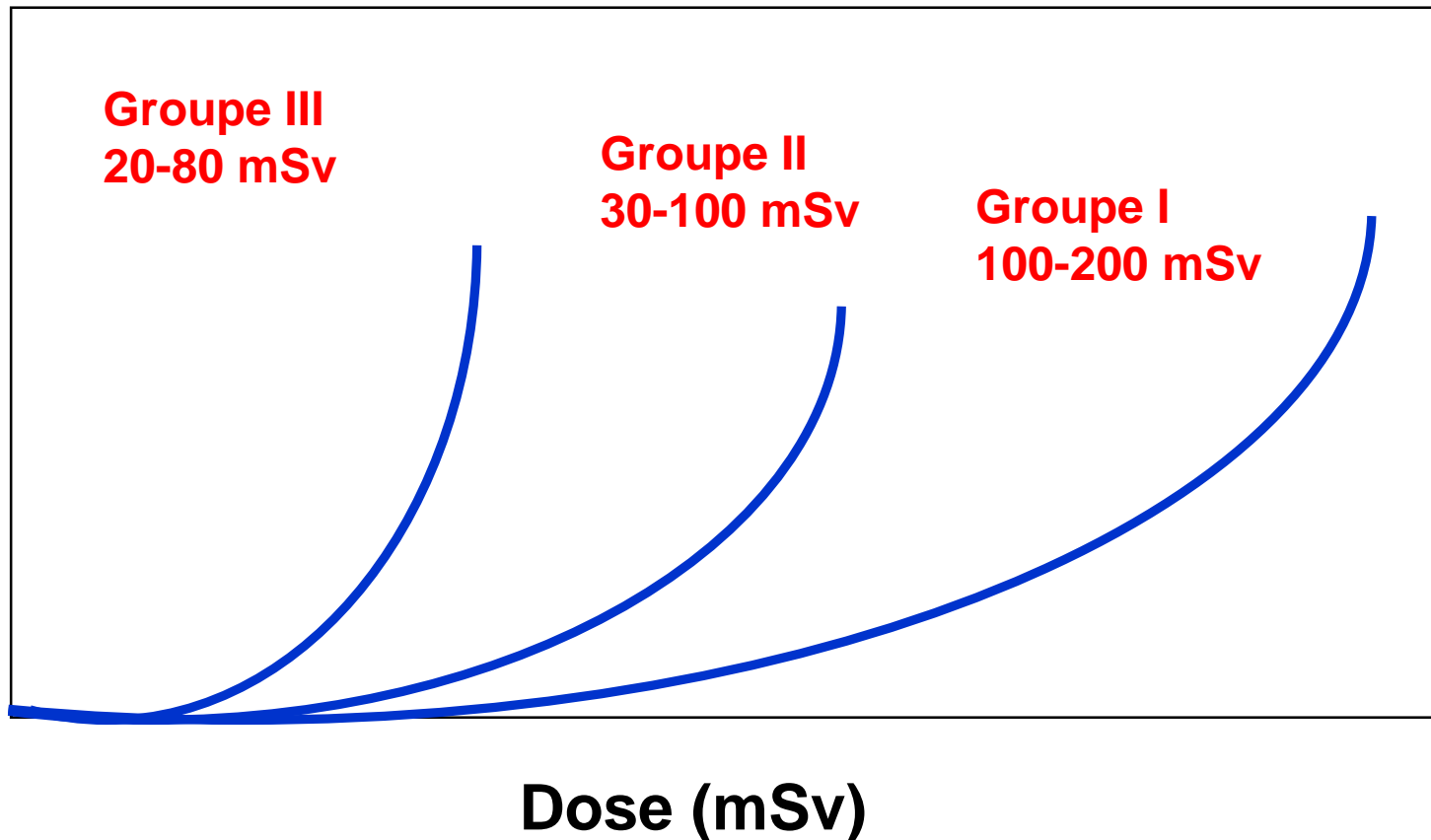
**Production de monomères
Diffusion de monomères**



Risque de cancer radioinduit

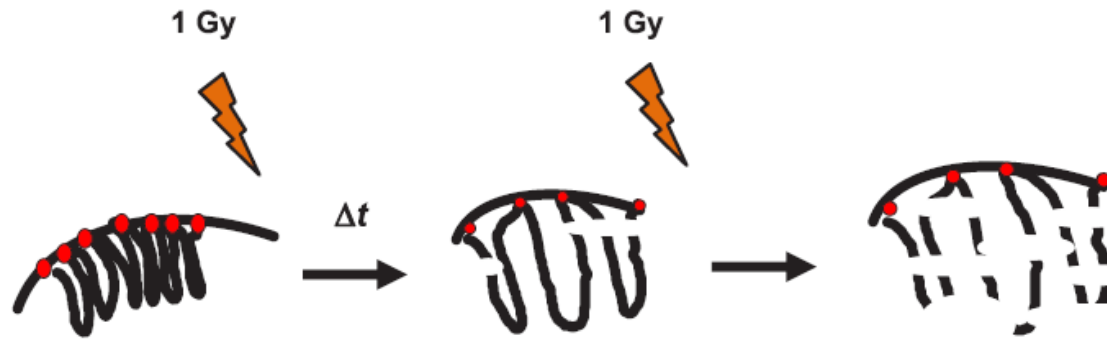
Le seuil dépend du groupe !

Risque de cancer radioinduit



A chacun son seuil!!!

Le phénomène de répétition de doses : ex : les mammographies?



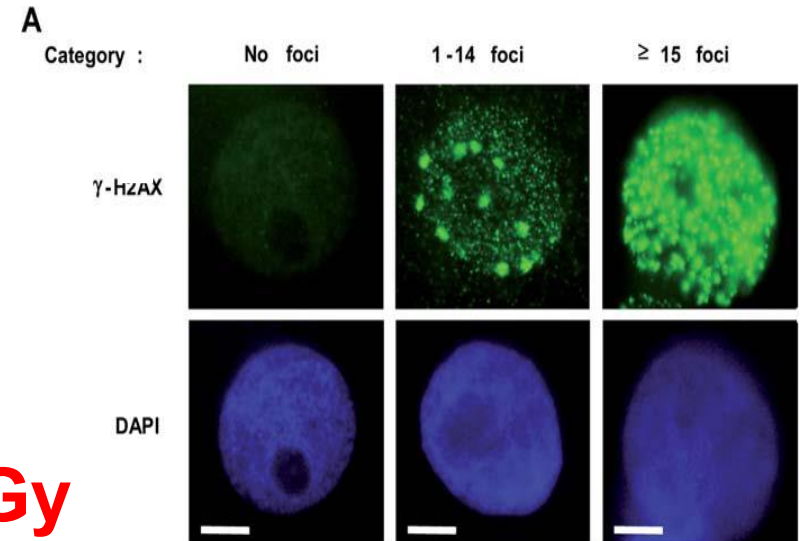
Répétition des faibles doses : effet LORD

Accumulation de cassures : effet LADI

Ne remet pas en cause le dépistage !

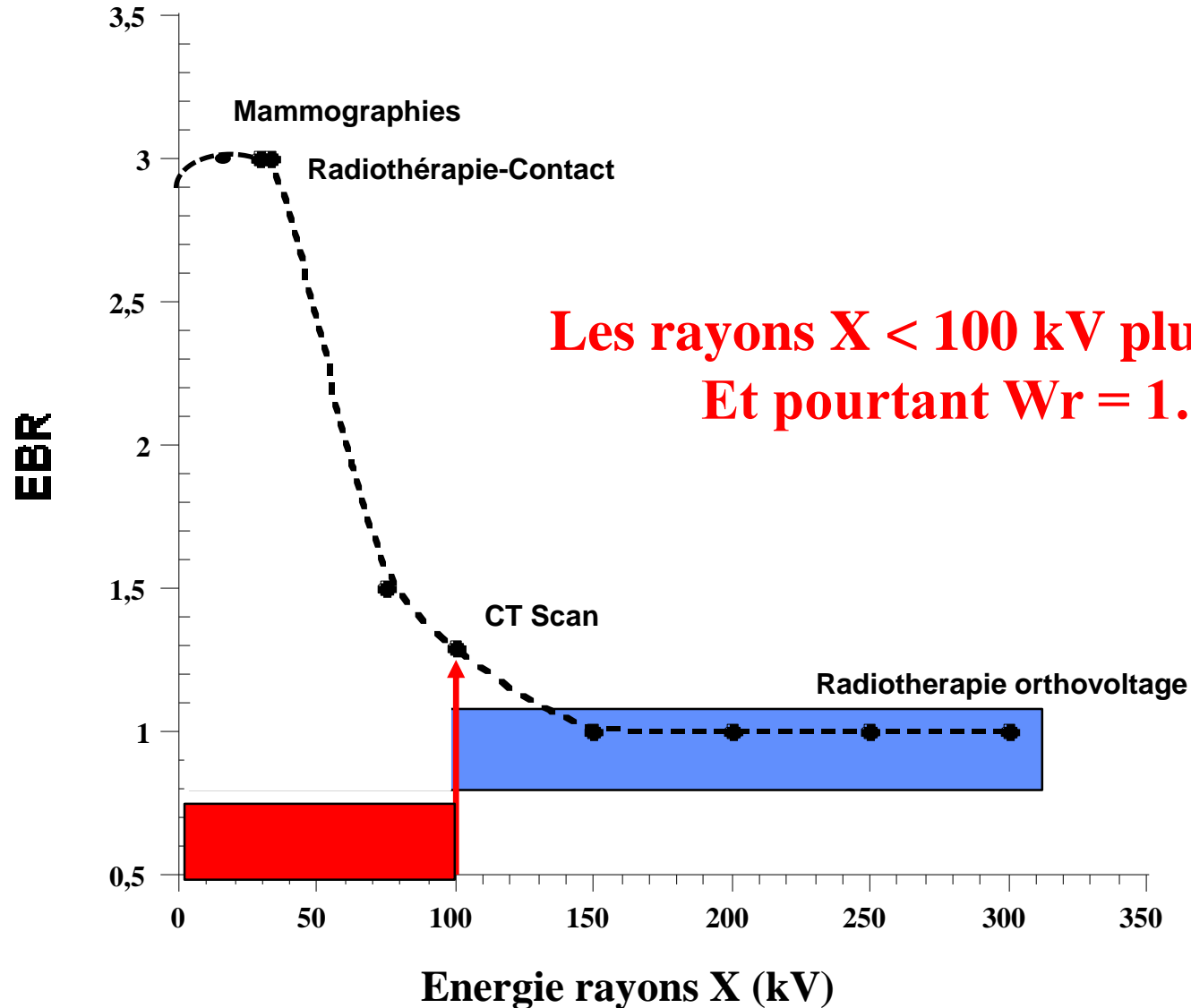
Viau et al. Cancer Radiother 2016
Colin et al. Int J Low Radiat, 2011
Colin et al. Int J Radiat Biol, 2011
Colin & Foray Breast 2012
Foray et al Radiology 2012

2 mGy + 2 mGy ≠ 4 mGy



**1ère mise en évidence d'un effet supra-additif de répétition de dose (effet LORD)
Présence de cellules multilésées (effet LADI) : implications pour la cancérogénèse**

Effet faibles énergies



**Les rayons X < 100 kV plus sévères
Et pourtant $W_r = 1.....$**

1 Gy X 100 kV \neq 1 Gy gamma

Conclusions

Facteur individuel : **les groupes de radiosensibilité**

Evidence de l'existence de sous-populations à risque

Hypersensibilité aux faibles doses : **0.2 Gy = 2 Gy**

Evidence d'un excès de risque à faibles doses pour certains

Effets de répétition de doses : **2 mGy + 2 mGy ≠ 4 mGy**

Evidence de certains supra-additivité des effets

Effets faibles énergies: **1 Gy X 100 kV ≠ 1 Gy gamma**

Evidence d'une EBR > 1 pour les faibles énergies

Les modèles épidémiologiques n'en tiennent pas compte pour l'instant...la CIPR non plus.

