

Radiosensibilité et Radiosusceptibilité

Modèle du transit d'ATM

Comment le voyage d'une protéine traverse la cellule bouleverse notre évaluation du risque radioinduit



Unité Inserm UA8 Radiations
Défense, Santé et Environnement

Nicolas FORAY

nicolas.foray@inserm.fr

www.radiobiologie.fr



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Une unité de recherche totalement dédiée aux radiations



Unité Inserm UA8 Radiations Défense, Santé et Environnement

Médecins
Pharmaciens
Scientifiques
IRBA

Groupe de
radiobiologie
CRCL

Radiothérapeutes
Radiologues
Radiophysiciens
CLB - HCL

Dept. Cancer et
environnement
CLB
Toxicologues
Statisticiens

Psychologie
Sociale
Radiations
Lyon II



Nous ne sommes pas égaux face aux radiations



Foray et al. Radiology, 2012

Britel et al. Int J Radiat Biol 2018

UN PEU DE VOCABULAIRE...



Qu'est-ce que la radiosensibilité ?

RADIOSENSIBILITE : Un simple mot et déjà un malentendu...



#



Toxicité
Mort cellulaire
Réactions tissulaires
Radiosensibilité****
Fortes doses

Cancer
Mutations
Transformation
« Radiosusceptibilité »
Fortes et faibles doses

Radiosensibilité : prédisposition aux réactions tissulaires radioinduites, liée à la létalité cellulaire
Radiosusceptibilité : prédisposition aux cancers radioinduits, liée à la transformation cellulaire

Les patients Li-Fraumeni (p53+/-) sont radiosusceptibles mais pas radiosensibles
Les patients ATM-/- sont radiosusceptibles et radiosensibles

Radiosensibilité/Radiosusceptibilité

**Une histoire de cassures
double-brin de l'ADN?**



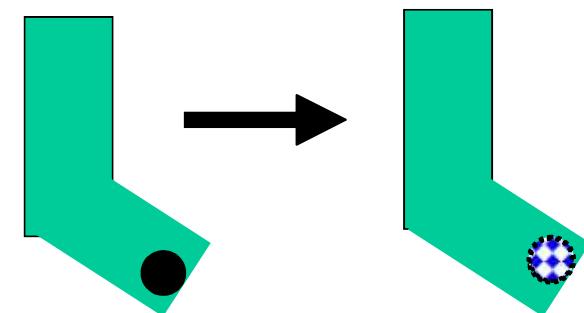
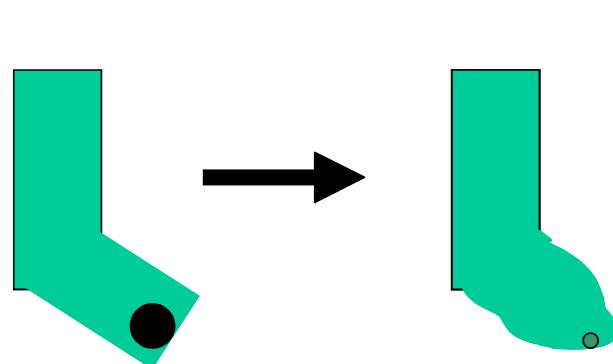
Les syndromes radiosensibles : variations autour de la réparation de l'ADN



SYNDROMES	GENE MUTE	SF2
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
Syndrome de Turcot	hMSH2 ?	20-30
Anémie de Fanconi et BRCA2	Gènes FANC	20-40
Syndrome BRCA1	BRCA1	20-40
Syndrome Artémis	Artémis	20-40

X 8 !

Le modèle de la chaussette...

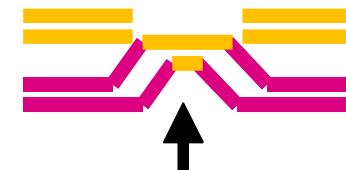


Réparation par suture



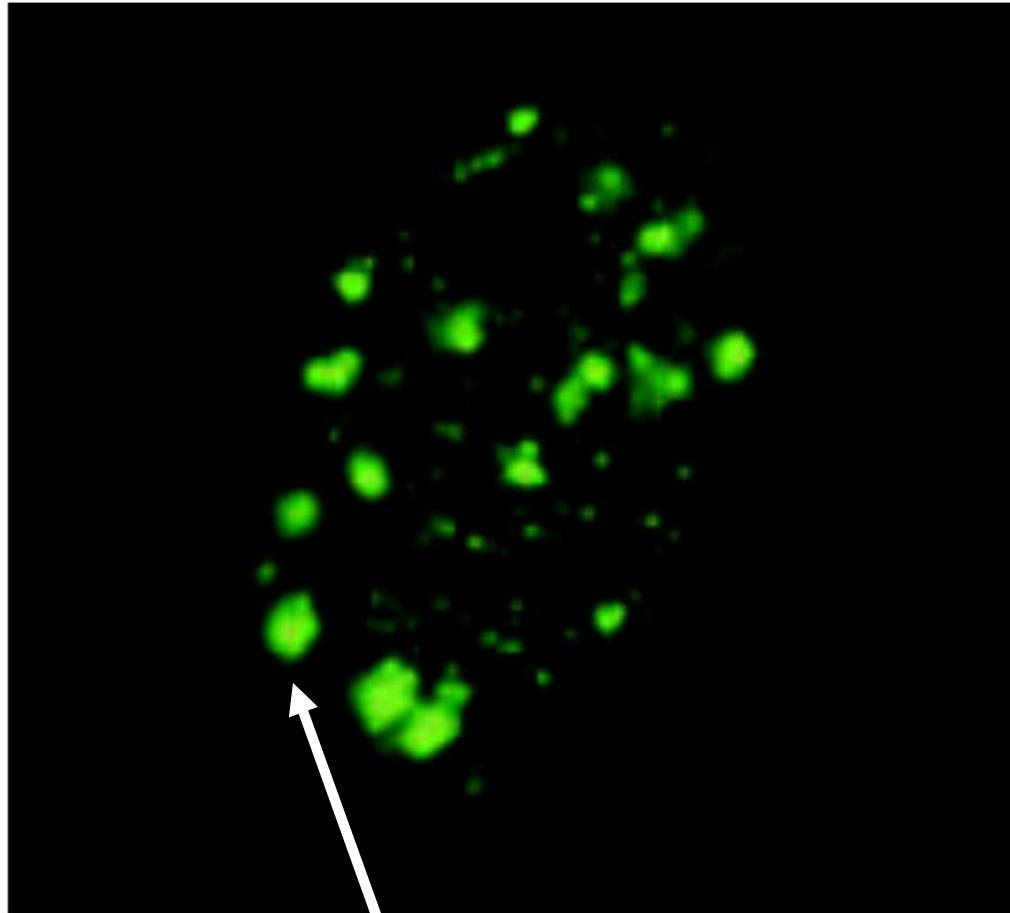
Non-réparation
Mort cellulaire
Radiosensibilité

Réparation par recombinaison



Mauvaise réparation - hyperrecombinaison
Mutations – Transformation - Cancer
Radiosusceptibilité

Immunofluorescence : une révolution technologique depuis 2003



Une cassure de l'ADN



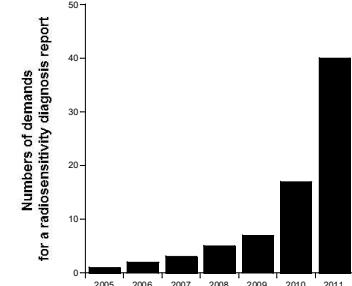
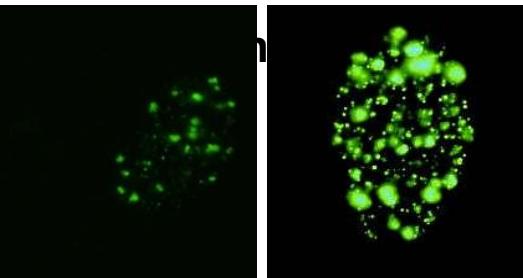
PROJET COPERNIC

Group de Radiobiologie
Centre de Recherche en
Cancérologie de Lyon



Prédiction de la radiosensibilité en routine depuis 2003

- 380 000 nouveaux cas de cancers par an
- > 50% de cancers traités par radiothérapie
- 5-20% d'effets secondaires
- 5000-20000 patients radiosensibles/an
- analyses par immunofluorescence marqueurs de la réparation
- algorithmes et rapports de diagnostic
- une demande croissante



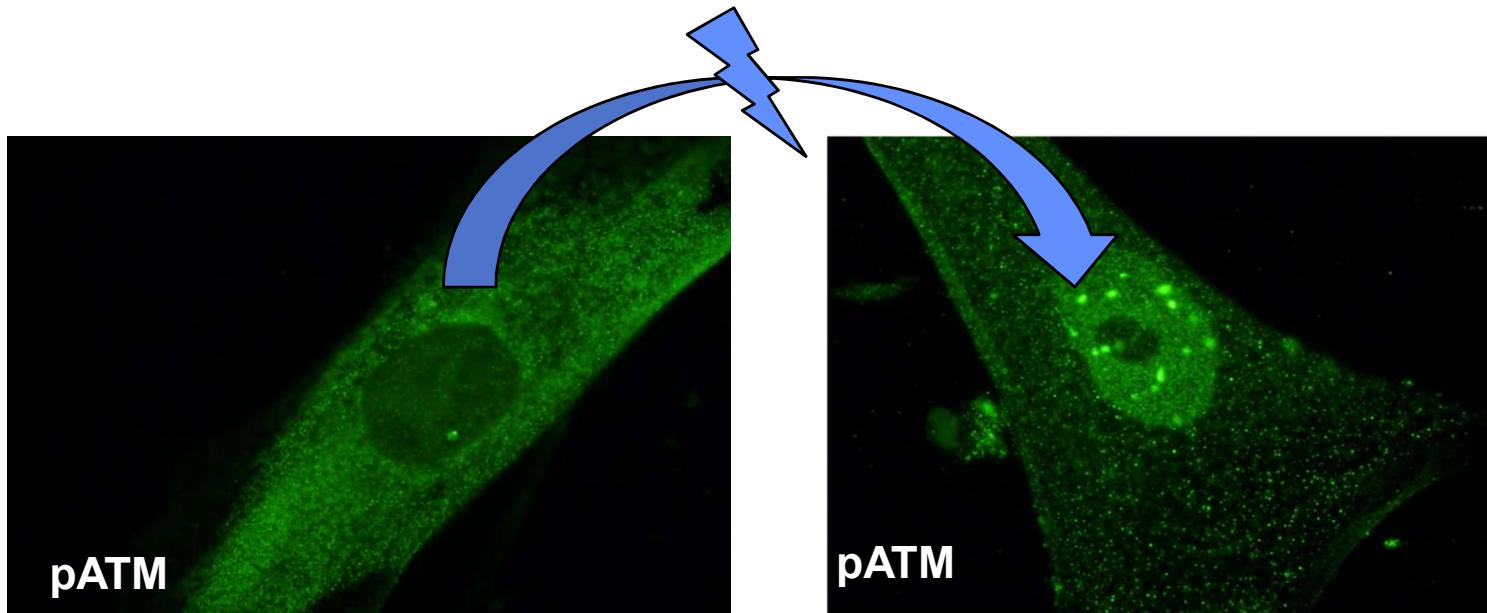
Joubert et al. Int J Radiat Biol, 2008
Joubert et al., Cancer Rad, 2011
Granzotto et al. CR Acad Sci, 2011
Foray et al., Radiology 2012

VALORISATION

6 brevets licenciés
1 start up



Le transit post-stress de la protéine ATM



Ferlazzo et al., Mol Neurobiol 2014
Bodgi et al., J Theor Biol 2015
Granzotto et al. IJROBP 2016
Bodgi and Foray, IJROBP, 2016
Bodgi and Foray, Cancer Rad, 2016
Bodgi et al., J Theor Biol, 2016
Belkacemi et al., IJROBP, 2016
Foray et al., Mutat Res Rev, 2016
Ferlazzo et al., Am J Pathol, 2016
Ferlazzo et al., Mol Neurobiol 2017
Ferlazzo et al., Semin Radiat Oncol 2017
Bencokova et al., Mol Neurobiol 2018
Pereira et al., IJROBP 2018
Vogin et al., IJROBP 2018
Ferlazzo et al., Eur Radiol Exp, 2018
Devic et al., Dose Response, 2018
Maalouf et al., IJROBP 2019

Mécanismes réponse aux radiations
Approches nouvelles radioprotection
Tests prédictifs radiosensibilité
Faibles doses
Expositions multiples
Sous-populations sensibles
Brevets - Base de données déposée - Start-up



Radiobiologie
Applications militaires
Radiothérapie
Radiologie – Espace
Environnement
SHS – Droit
Valorisation

GROUPE I

75-85% de la population

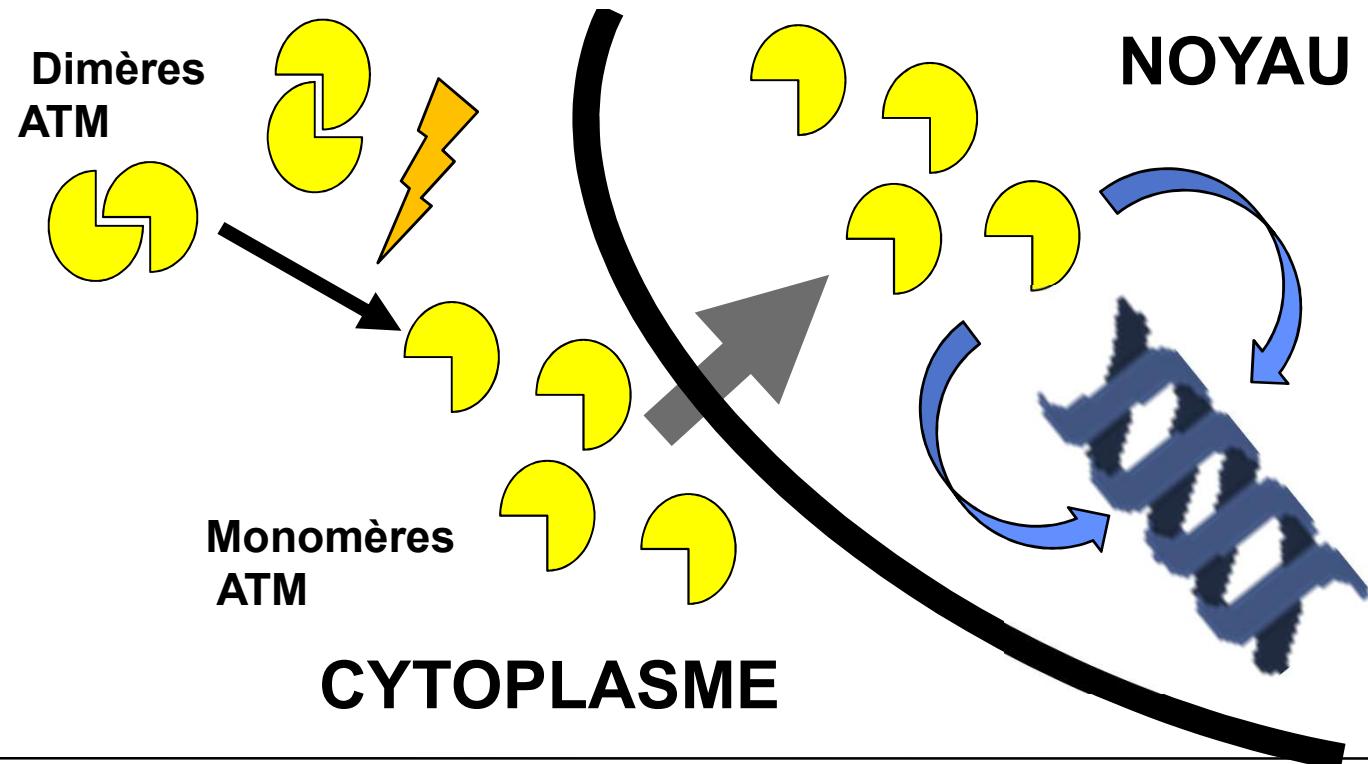
Transit d'ATM rapide

Reconnaissance des CDB +++

Réparation +++

Radiosistance

Faible risque cancer



GROUPE III

>1% de la population

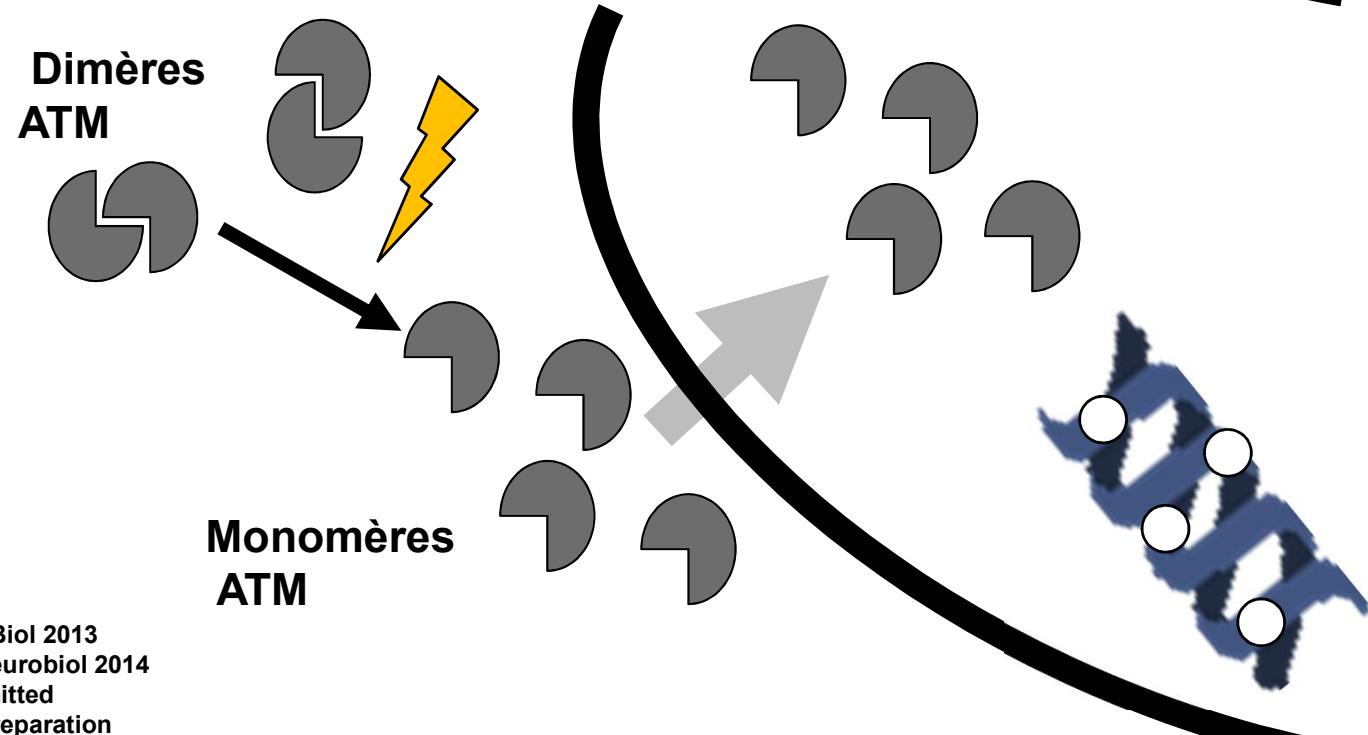
Mutations d'ATM

Reconnaissance des CDB --

Réparation ---

Hyper-radiosensibilité

Haut risque cancer



GROUPE II

5-20% de la population

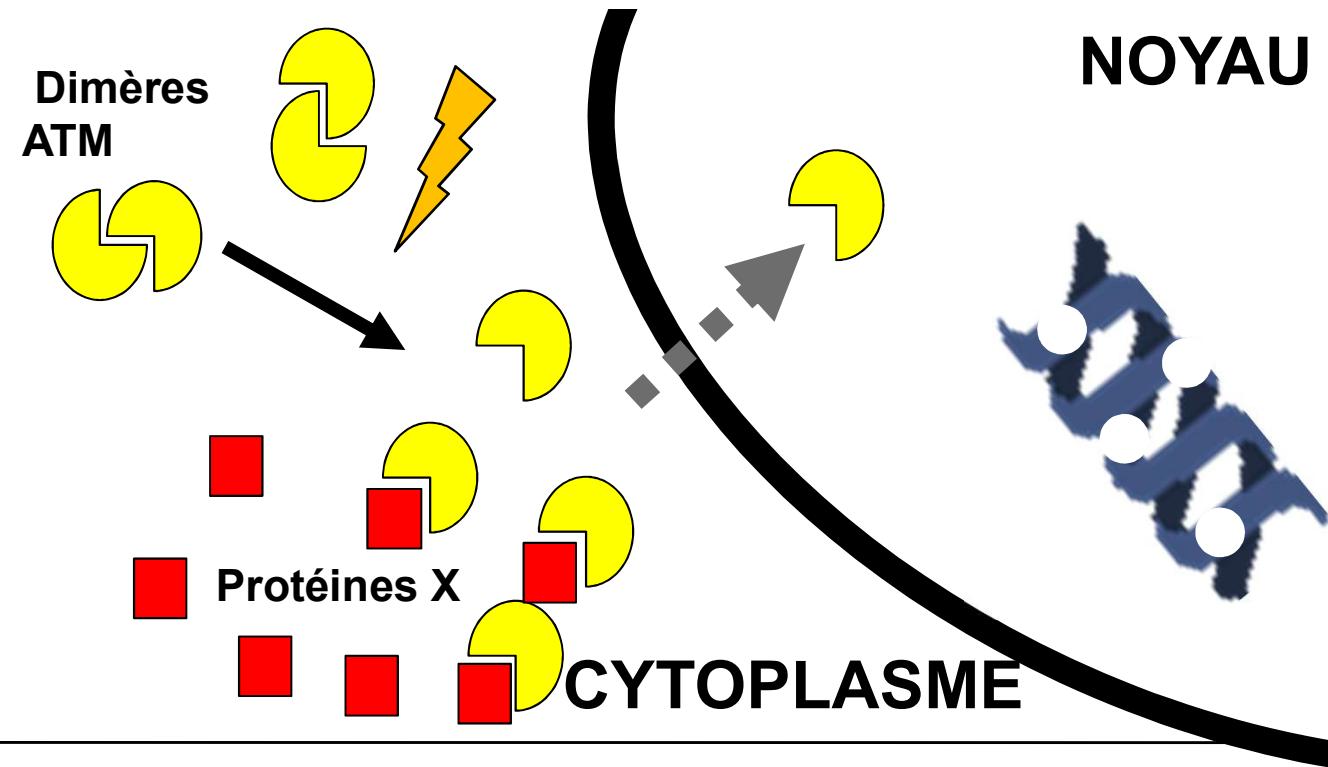
Transit d'ATM retardé

Reconnaissance des CDB --

Réparation --

Radiosensibilité modérée

Haut risque cancer



X-proteins can be BRCA1, BRCA2, p53, RB, NF1, NF2, TSC, HTT, XPD, GSS, BTK, DNMT3B, USH , etc....

Works in progress!!!

Bodgi et al. J Theor Biol 2013

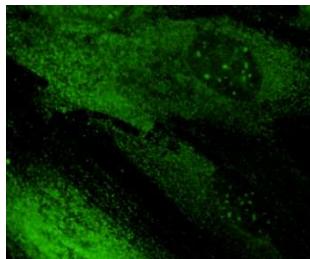
Ferlazzo et al. Mol Neurobiol 2014

Bodgi & Foray, IJRB 2016

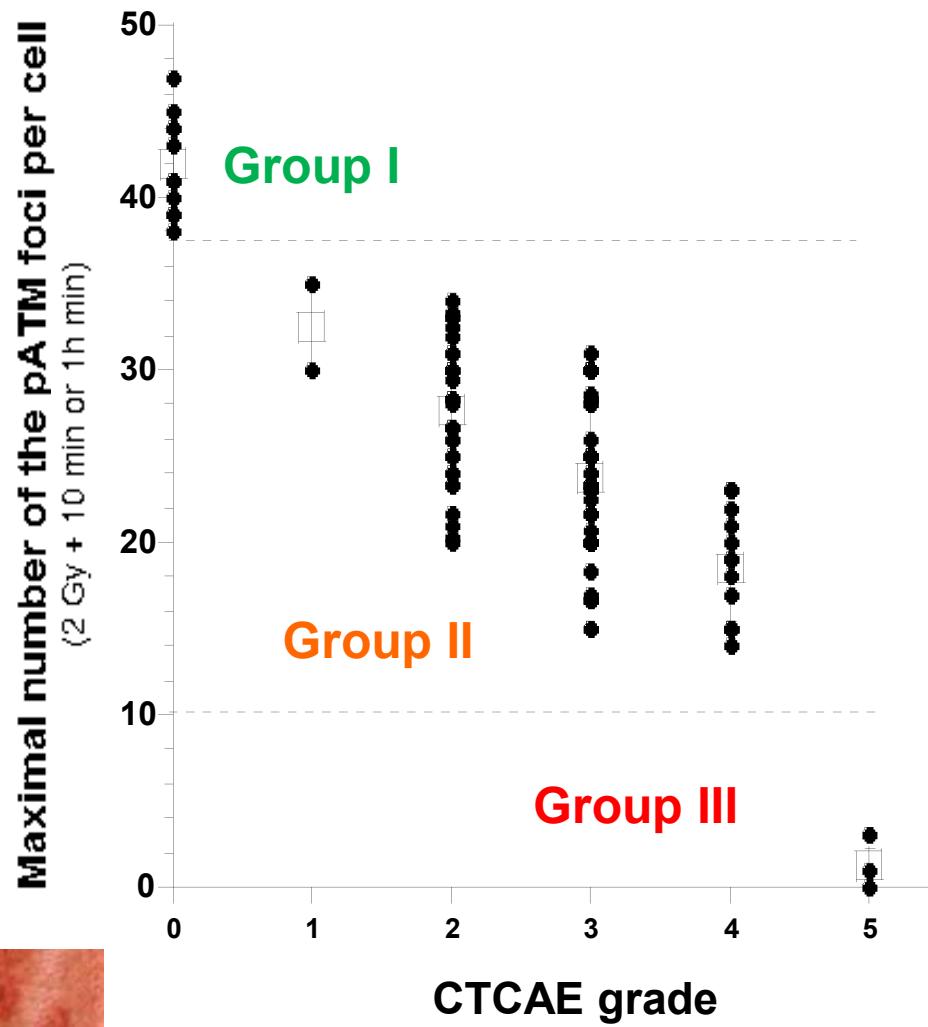
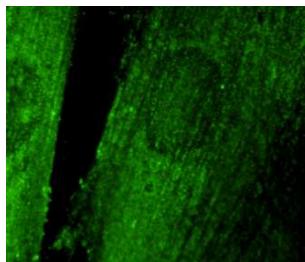
Granzotto et al., IJROBP 2016



Correlation between ATM kinase activity and CTCAE scale severity grade



Cellular radiosensitivity



Clinical radiosensitivity

Significant correlation relevant for:

- Any tumour localization
- Any type of reaction

Concordance $p=0.86$



Granzotto et al., IJROBP, 2016
Belkacemi et al., IJROBP, 2016
Pereira et al. IJROBP 2018

Influence of Nucleo shuttling of the ATM Protein in the Healthy Tissues Response to Radiation Therapy: Toward a Molecular Classification of Human Radiosensitivity

The COPERNIC project investigators, Adeline Granzotto, BSc,*
Mohamed Amine Benadjaoud, PhD,† Guillaume Vigin, MD, PhD,*,‡
Clément Devic, MSc, * Mélanie L. Ferlazzo, MSc, * Larry Bodgi, PhD, *,§
Sandrine Pereira, PhD, * Laurène Sonzogni, BSc, * Fabien Forcheron, PhD, ‖
Muriel Viau, PhD, * Aurélie Etaix, PharmaD, * Karim Malek, MD, PhD, *
Laurence Mengue-Bindjeme, MD, MSc, * Clémence Escoffier, MSc, ¶
Isabelle Rouvet, PharmD, PhD, ¶ Marie-Thérèse Zabot, PhD, ¶
Aurélie Joubert, PhD, # Anne Vincent, PhD, * Nicole Dalla Venezia, PhD, *
Michel Bourguignon, MD, PhD, # Edme-Philippe Canat, MD, **
Anne d'Hombres, MD, †† Estelle Thébaud, MD, ‡‡ Daniel Orbach, MD, §§
Dominique Stoppa-Lyonnet, MD, PhD, §§ Abderraouf Radji, MD, ¶¶¶
Eric Doré, MD, ¶¶ Yoann Pointreau, MD, ## Céline Bourgier, MD, PhD, ***
Pierre Leblond, MD, PhD, ††† Anne-Sophie Defachelles, MD, †††
Cyril Lervat, MD, ††† Stéphanie Guey, MD, ††† Loïc Feuvret, MD, †††
Françoise Gilsoul, MD, §§§ Claire Berger, MD, ¶¶¶ Coralie Moncharmont, MD, ¶¶¶
Guy de Laroche, MD, ¶¶¶ Marie-Virginie Moreau-Claeys, MD, ‡
Nicole Chavaudra, PhD, ¶¶¶ Patrick Combemale, MD, ***
Marie-Claude Biston, PhD, *** Claude Malet, PhD, *** Isabelle Martel-Lafay, MD, #
Cécile Laude, MD, *** Ngoc-Hanh Hau-Desbat, MD, #,*,****
Amira Ziouéche, MD, *** Ronan Tanguy, MD, *** Marie-Pierre Sunyach, MD, ***
Séverine Racadot, MD, *** Pascal Pommier, MD, PhD, *** Line Claude, MD, ***
Frédéric Baleydier, MD, PhD, ††† Bertrand Fleury, MD, †††



Un article avec notamment
50 radiothérapeutes,
12 radiobiologues,

Renaud de Crevoisier, MD, PhD, §§§§§ Jean-Marc Simon, MD, PhD, ‡‡‡
Pierre Verrelle, MD, PhD, §§,¶¶¶ Didier Peiffert, MD, PhD, ‡
Yazid Belkacemi, MD, PhD, ¶¶¶¶ Jean Bourhis, MD, PhD, ¶¶¶¶
Eric Lartigau, MD, PhD, ††† Christian Carrie, MD, #,## Florent De Vathaire, PhD, †
François Eschwege, MD, PhD, ¶¶¶ Alain Puisieux, PharmD, PhD, *
Jean-Léon Lagrange, MD, PhD, ¶¶¶ Jacques Balosso, MD, PhD, *****
and Nicolas Foray, PhD*

*INSERM, UMR1052, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, †INSERM UMR1018, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, †Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, France; § Université Saint-Joseph, Beirut, Lebanon; ¶ Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, ¶ Centre de Biotechnologie Cellulaire et Biothèque, Groupement Hospitalier Est, Hôpices Civils de Lyon, Bron, #Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, **Clinique Jean-Mermoz, Lyon, ††Groupement Hospitalier Sud, Hôpices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, ††Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, §§Institut Curie, Paris, ¶¶Centre Joliot-Curie, Rouen, ¶¶Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, #Centre Hospitalier Régional Universitaire Bretonneau, Tours, ***Institut du Val d'Aurelle, Montpellier, †††Centre Oscar-Lambret, Lille, ††Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France; §§§Hôpital Saint Joseph, Charleroi, Belgique; ¶¶¶Centre Hospitalier Universitaire, Saint-Etienne, ¶¶¶Institut Gustave-Roussy, Villejuif, ¶¶¶Centre Léon-Bérard, Lyon, ****Centre Hospitalier Métropole-Savoie, Chambéry, ¶¶¶Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hôpices Civils de Lyon, Lyon, ¶¶¶Centre Marie Curie, Valence, §§§Centre Eugène-Marquis, Rennes, ¶¶¶Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, ¶¶¶Hôpital Henri-Mondor, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Créteil, France; ¶¶¶¶Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; and *****Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

Un article démontrant la faisabilité clinique

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Clinical Investigation

The Henri Mondor Procedure of Morbidity and Mortality Review Meetings: Prospective Registration of Clinical, Dosimetric, and Individual Radiosensitivity Data of Patients With Severe Radiation Toxicity



CrossMark

Yazid Belkacemi, MD, PhD, *†‡# Laurianne Colson-Durand, MD, *†
Adeline Granzotto, PhD, † Shan Husheng, MD, * Nhu Hanh To, MD, *
Soufyia Majdoul, MD, * Saada Guet, MD, * Marie-Laure Hervé, PhD, *
Gloria Fonteneau, * Christian Diana, MD, * Cindy Le Bret, PhD, *
Claude Dominique, PhD, * Maryse Fayolle, MD, *†
and Nicolas Foray, PhD†

Un article montrant la version rapide du test et ses performances statistiques

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

www.redjournal.org

Biology Contribution

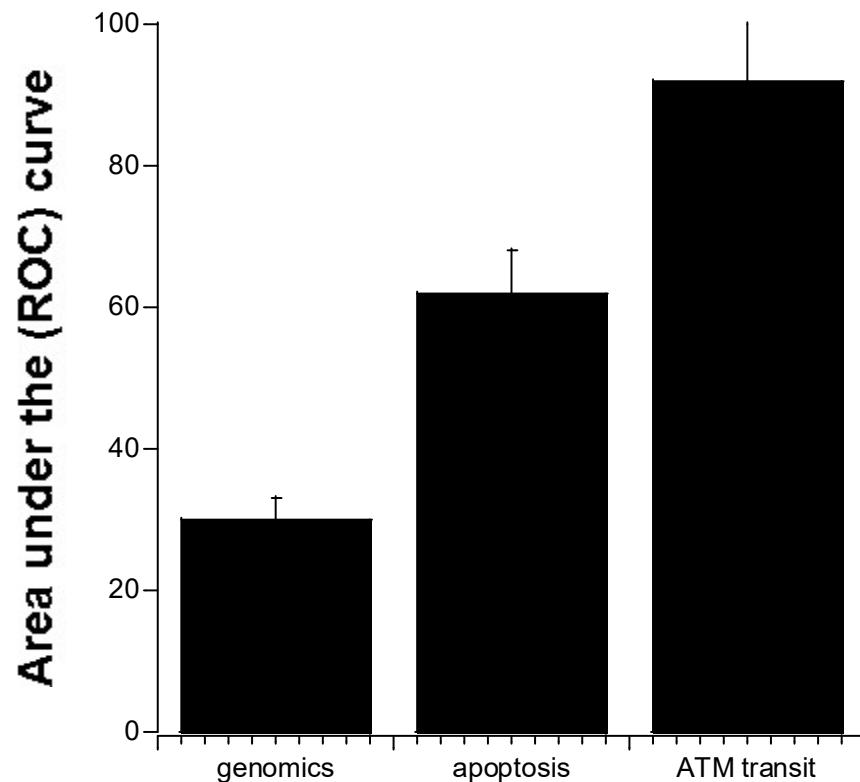
Fast and Binary Assay for Predicting Radiosensitivity Based on the Theory of ATM Nucleo-Shuttling: Development, Validation, and Performance



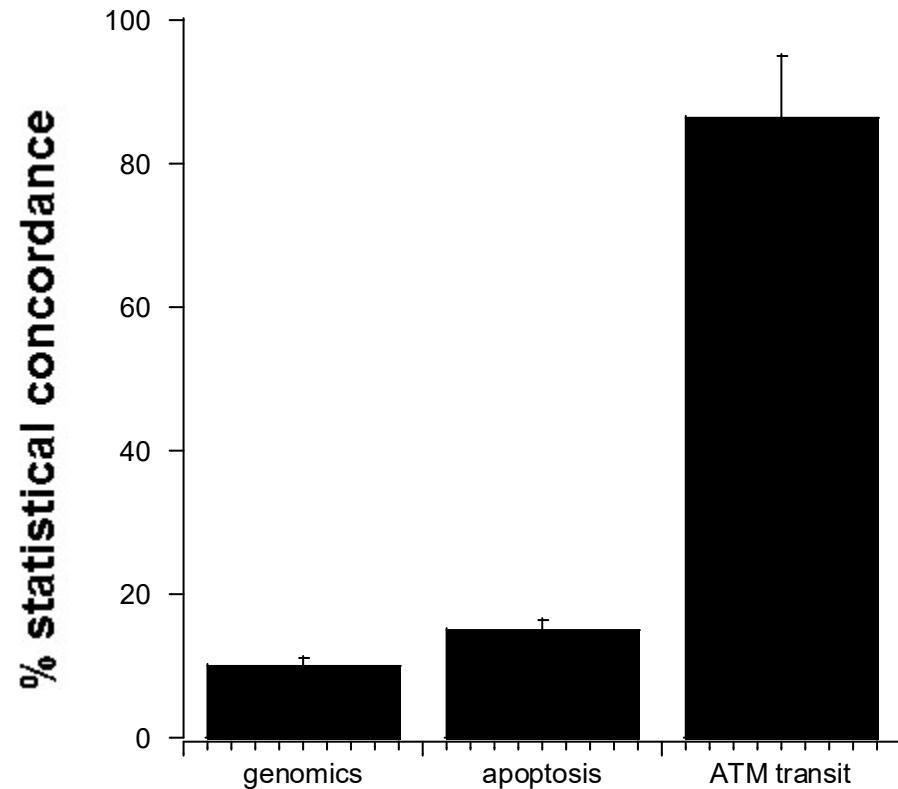
Sandrine Pereira, PhD, ^{*,†} Larry Bodgi, PhD, ^{*,†} Mirlande Duclos, BSc, ^{*,†}
Aurélien Canet, MSc, ^{*,†,‡} Mélanie L. Ferlazzo, MSc, ^{*}
Clément Devic, MSc, ^{*} Adeline Granzotto, BSc, ^{*} Sophie Deneuve, MD, [§]
Guillaume Vigin, MD, PhD, ^{*} and Nicolas Foray, PhD ^{*}

Comparaisons des performances des tests prédictifs de la radiosensibilité

Radiosensibilité : « tout ou rien »
radiosensible ou radiorésistant

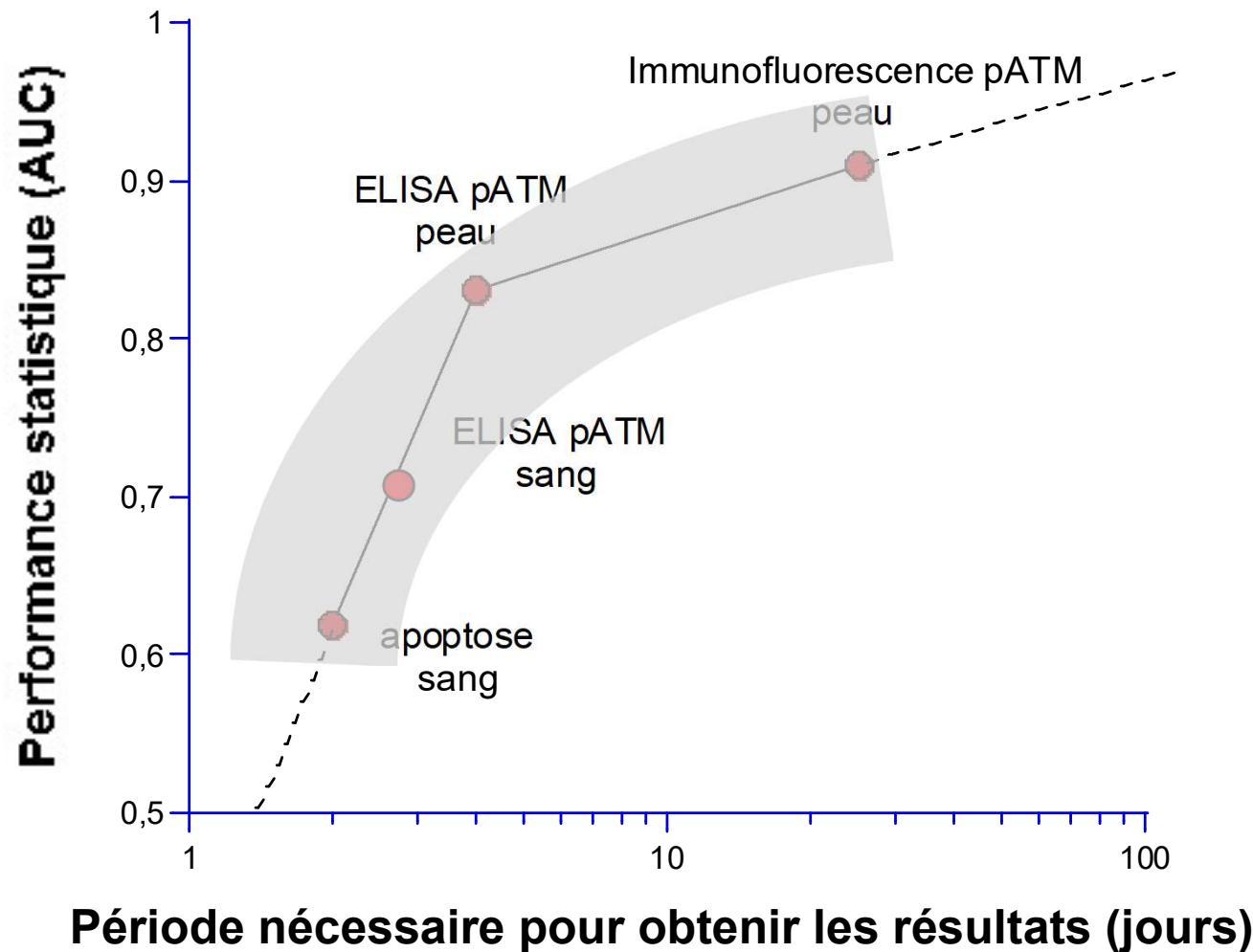


Radiosensibilité : « un continuum »
différents grades de radiosensibilité



Granzotto et al., IJROBP 2016
Belkacemi et al., IJROBP 2016
Pereira et al., IJROBP 2018
Vogin et al., IJROBP 2018

Intercomparaisons sur les performances des autres tests prédictifs

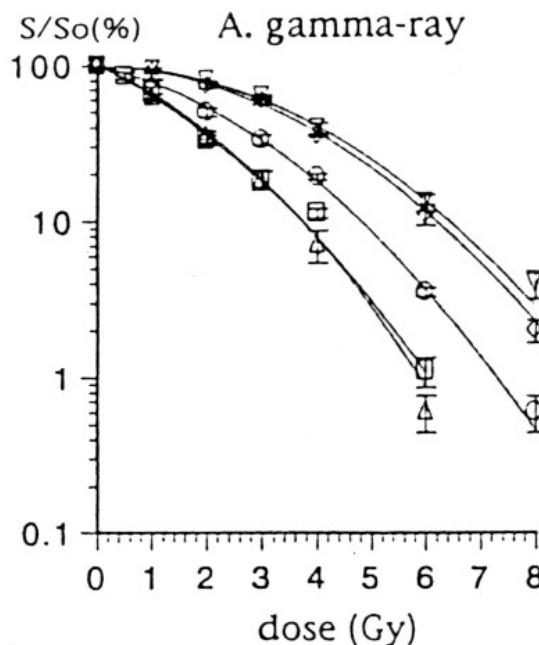


Résolution du modèle LQ

Le « Saint-GRAAL » de la radiobiologie

Le modèle linéaire-quadratique: à la base de la radiobiologie

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$



Mais un modèle empirique
Pourtant utilisé régulièrement
par les radiothérapeutes (α/β)

$0.5 < \alpha/\beta < 5$: réactions tardives
 $\alpha/\beta > 5$: réactions précoces

Nouvelle interprétation du modèle linéaire-quadratique

INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY, 2016
VOL. 92, NO. 3, 117–131
<http://dx.doi.org/10.3109/09553002.2016.1135260>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

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

$$\text{Survie } S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

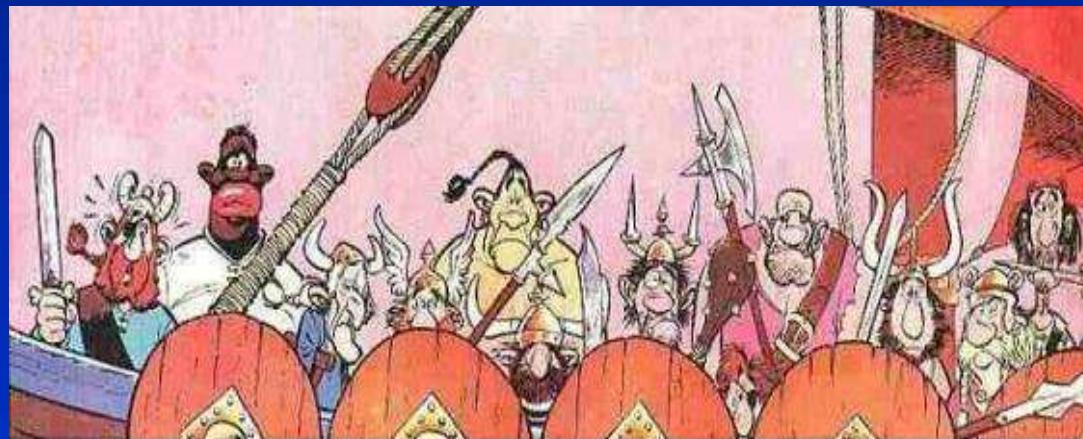
αD

Représente les cassures reconnues mais non réparées
> Problème de REPARATION (ex: groupe III)

βD^2

Représente les cassures non reconnues
> Problème de SIGNALISATION (ex: groupe II)

Le modèle du transit d'ATM et la génétique



Radiosensibilité et protéines cytoplasmiques



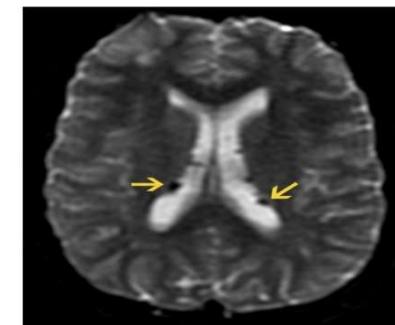
Huntington's disease



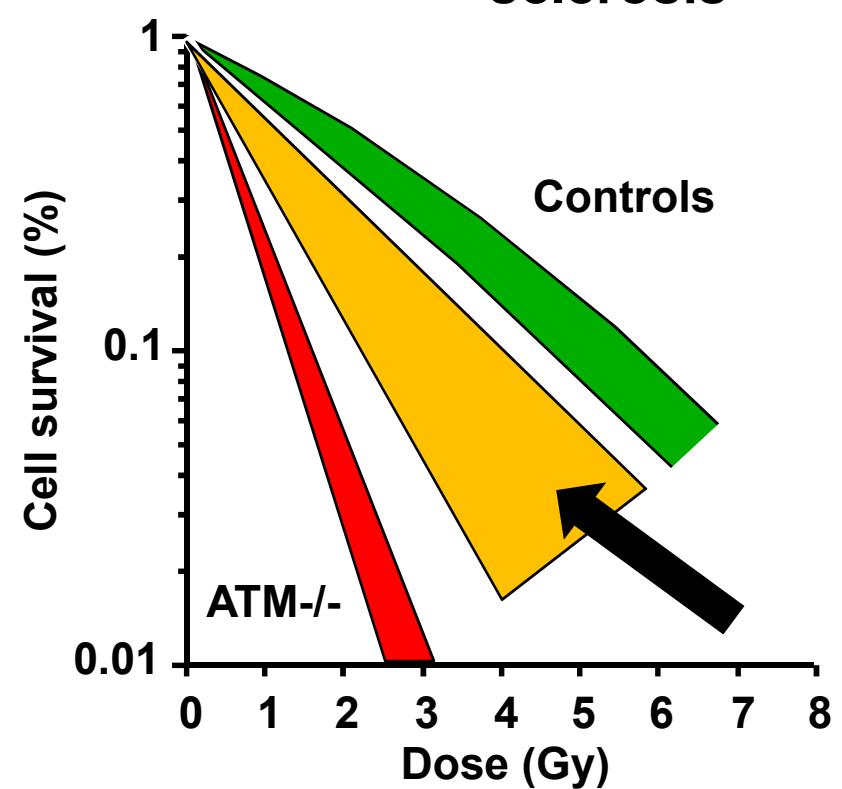
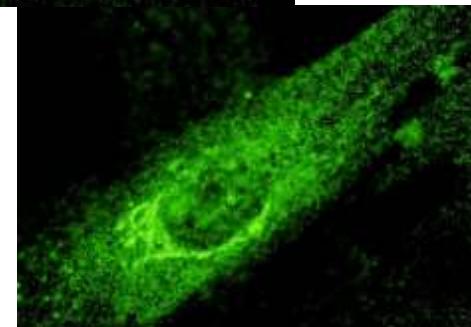
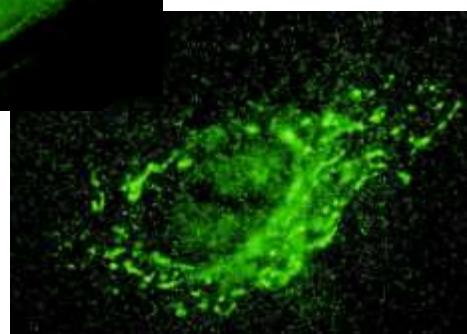
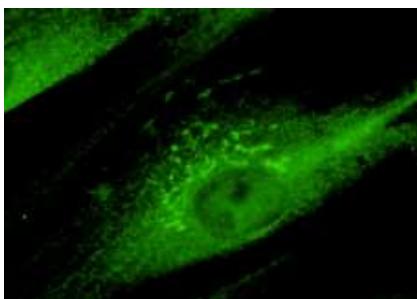
Neurofibromatosis



Proteus



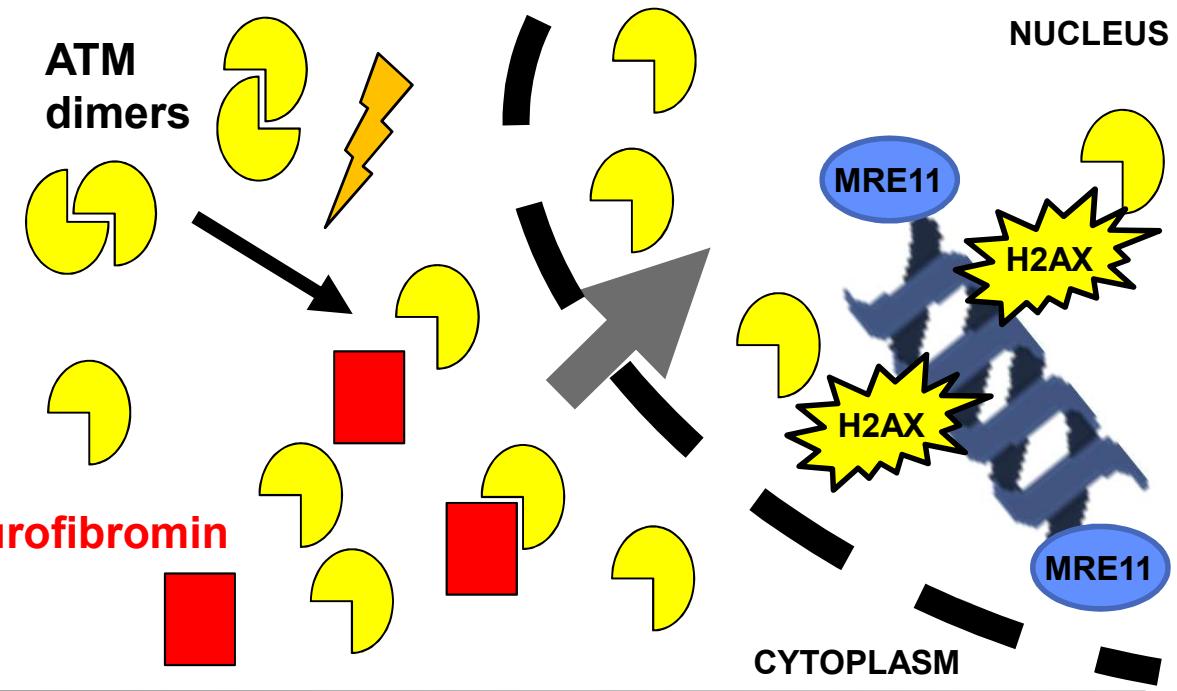
Tuberous sclerosis



Bodgi et al. J Theor Biol 2013
Ferlazzo et al. Mol Neurobiol 2014
Granzotto et al., IJROBP 2016
Ferlazzo et al., Mol Neurobiol, 2017
Bencokova et al., Mol Neurobiol 2018

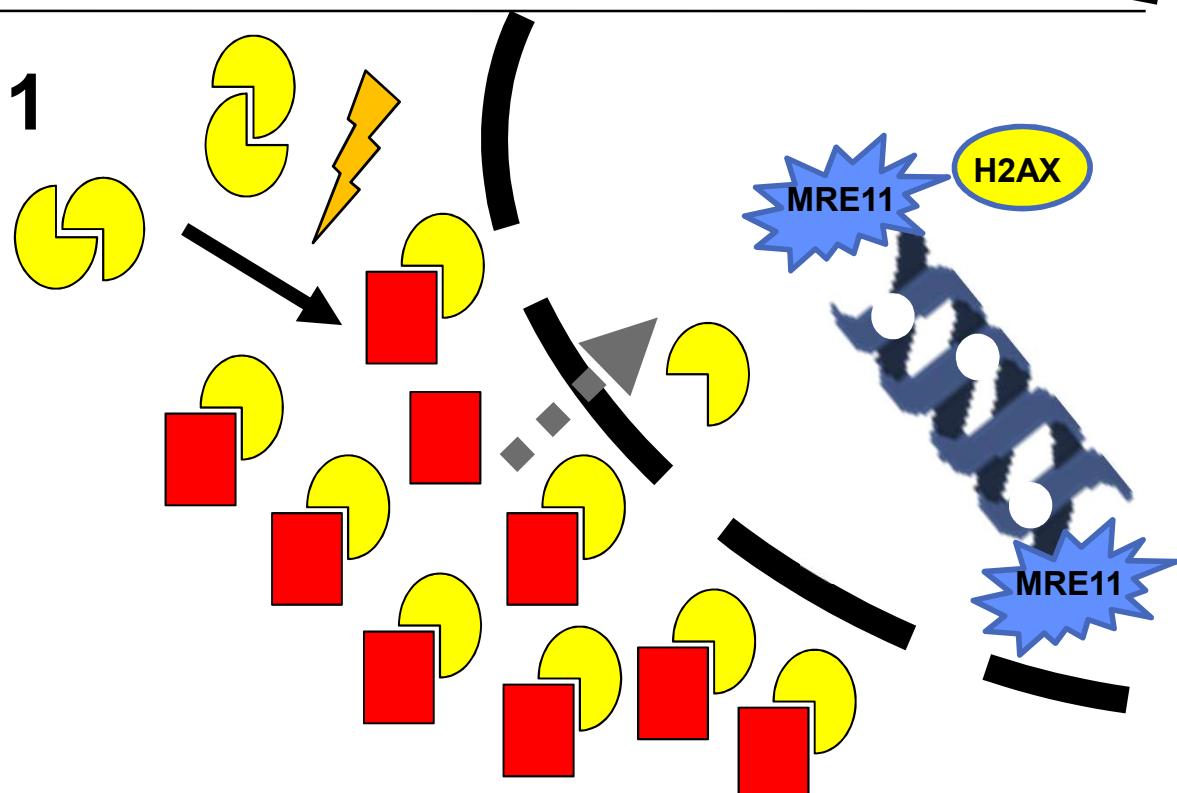
Radioresistant controls (Group I)

Fast ATM nucleosshuttling
 γ H2AX phosphorylation
Fast DSB recognition
Complete DSB repair
Radioresistance
Inhibited MRE11 activity
Low risk of cancer



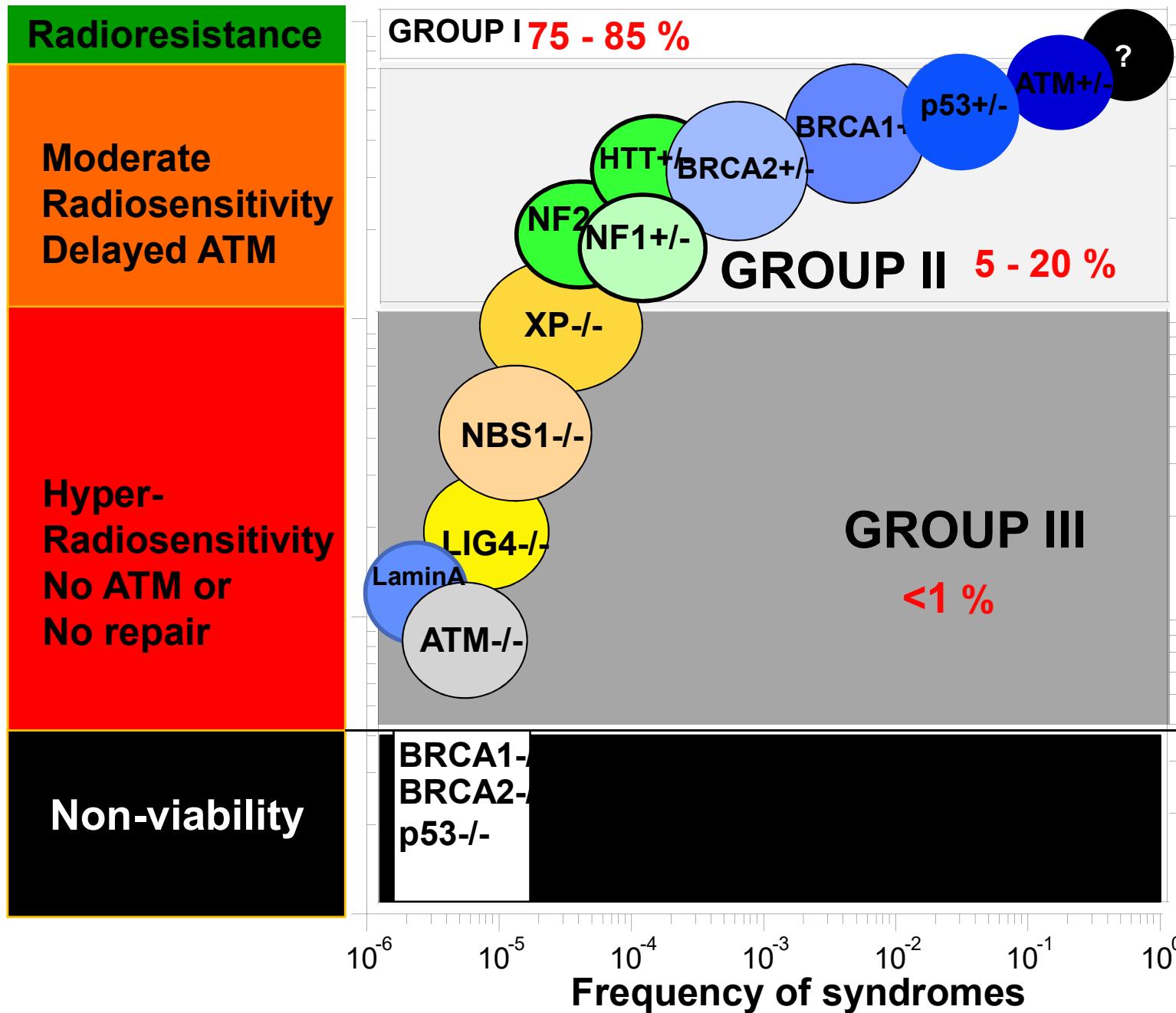
Neurofibromatosis type 1 (Group II)

Delayed ATM nucleosshuttling
Impaired DSB recognition
Impaired DSB repair
Radiosensitivity
High MRE11 activity
High risk of cancer



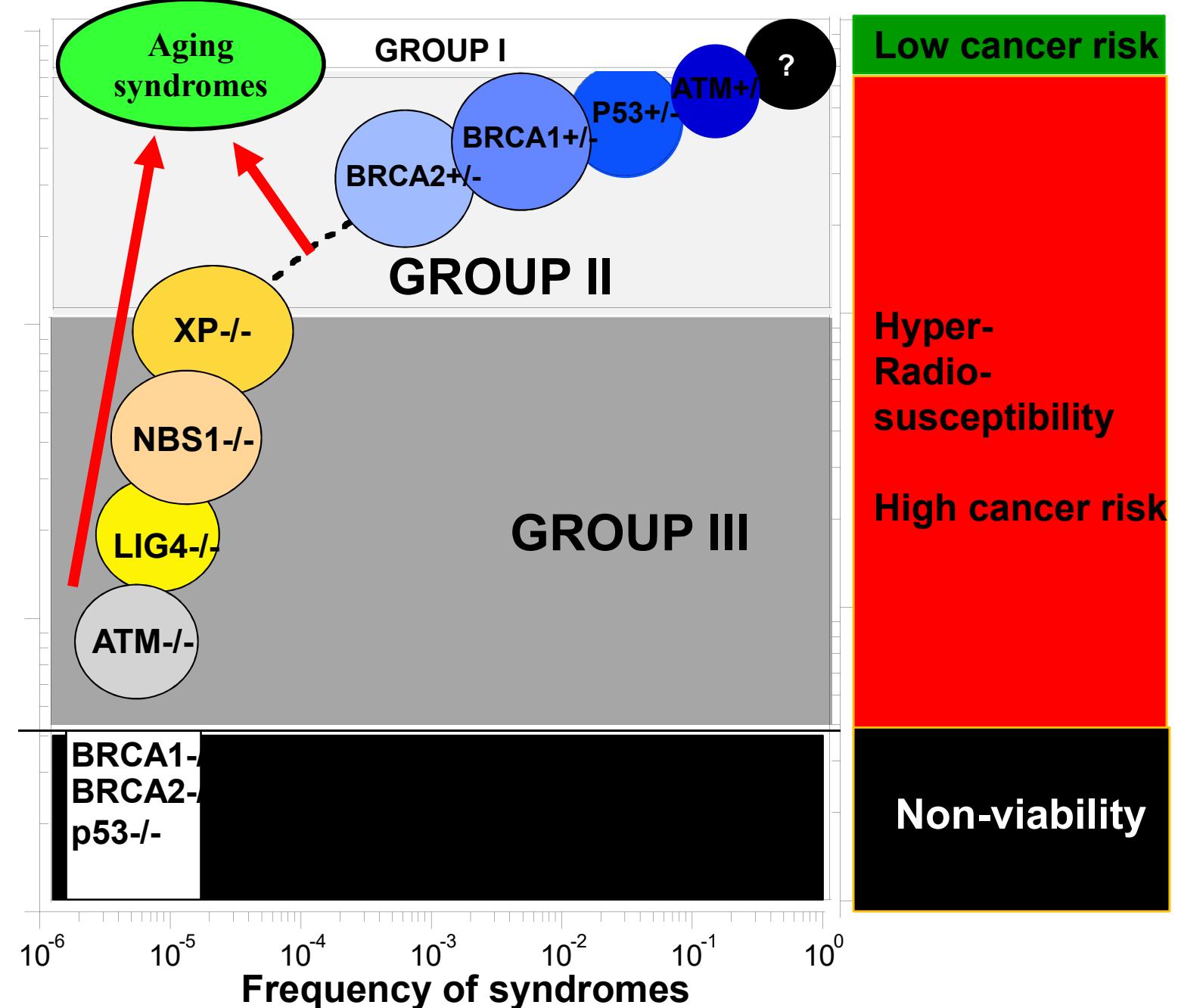
TISSUE REACTIONS

Human Radiosensitivity



Radiosusceptibility

CANCER



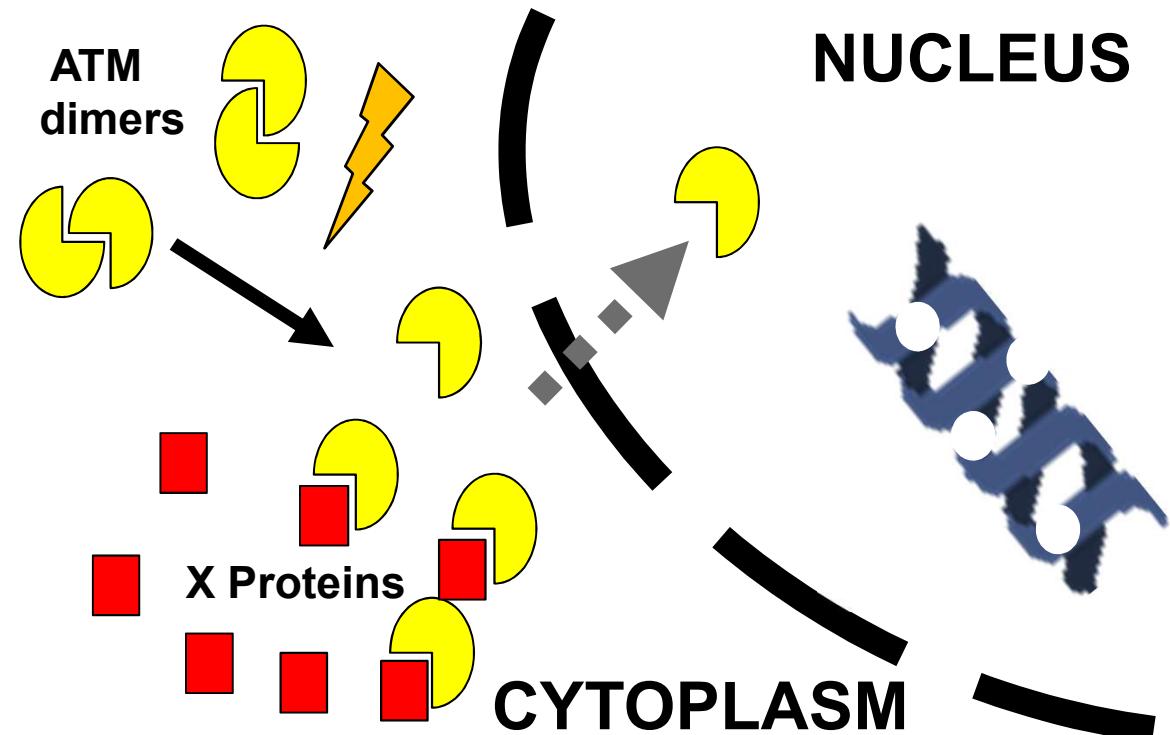
Le modèle du transit d'ATM conduit à une nouvelle approche de protection contre le stress



GROUP II

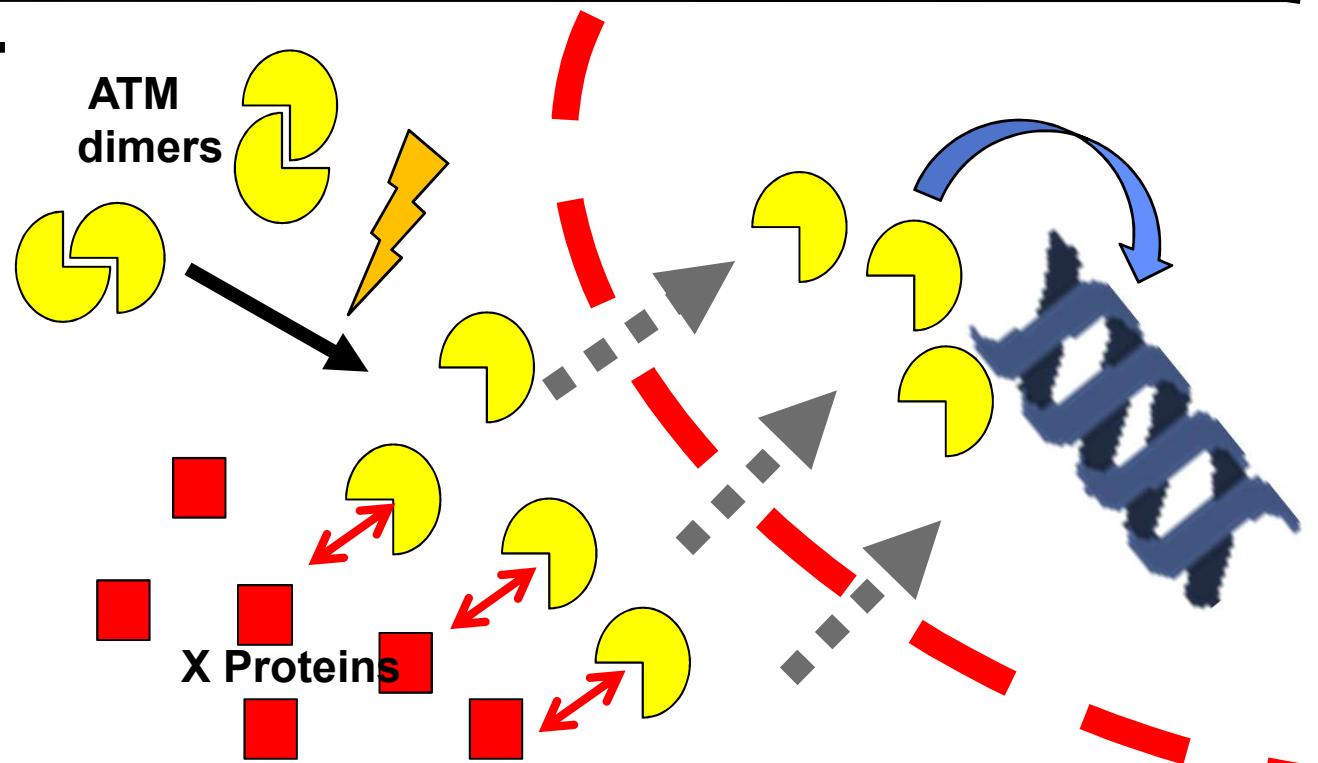
5-20% individuals
>80% in radiotherapy!

Delayed nucleo-shuttling of ATM
Incomplete DSB recognition
Incomplete DSB repair
Moderate radiosensitivity
High cancer risk



STATIN EFFECT

Acceleration of
nucleo-shuttling of ATM
Radioprotection



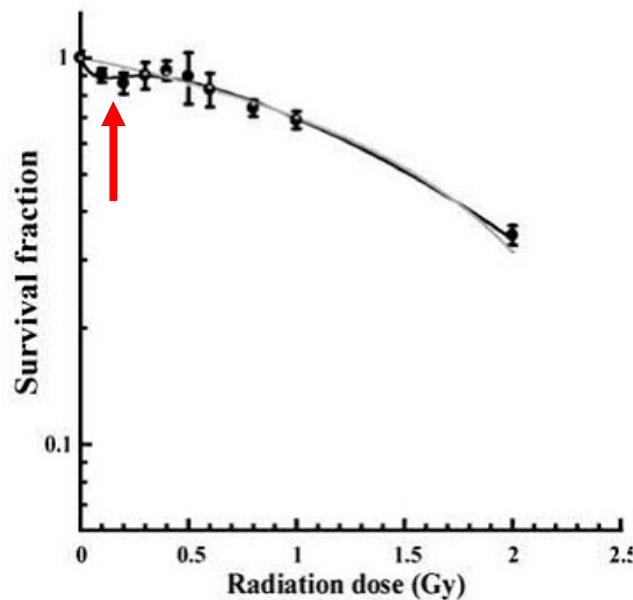
La modèle du transit d'ATM : vers la résolution de l'hypersensibilité aux faibles doses?



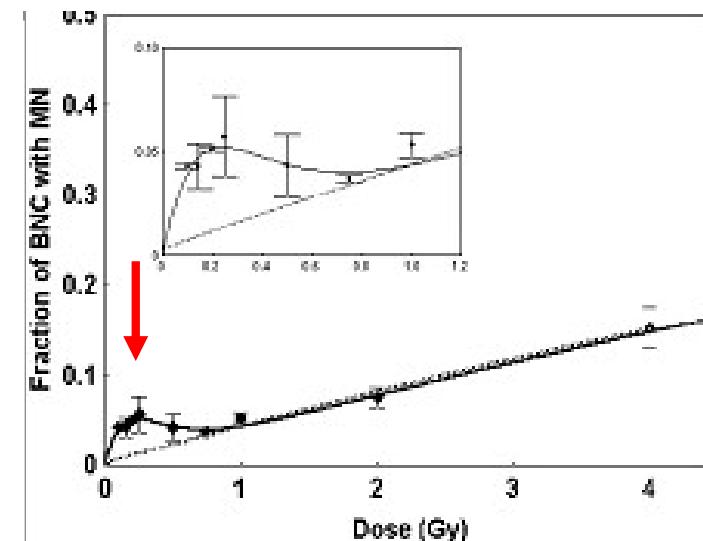
Faibles doses, faibles risques?

Hypersensibilité aux faibles doses

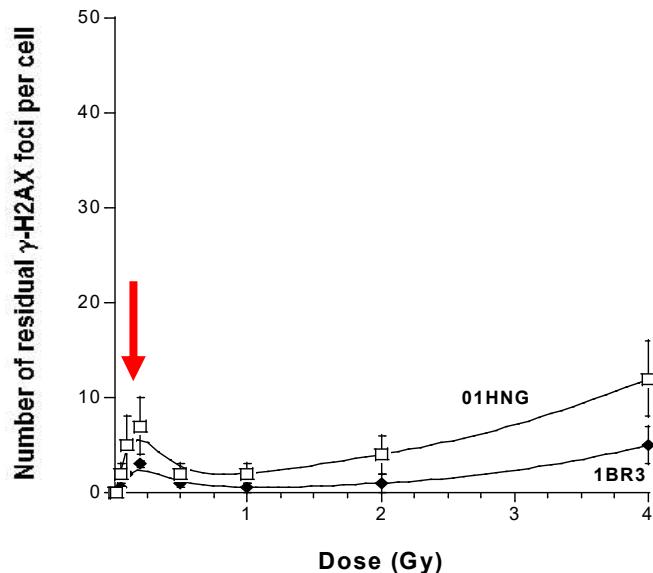
A : Survie cellulaire



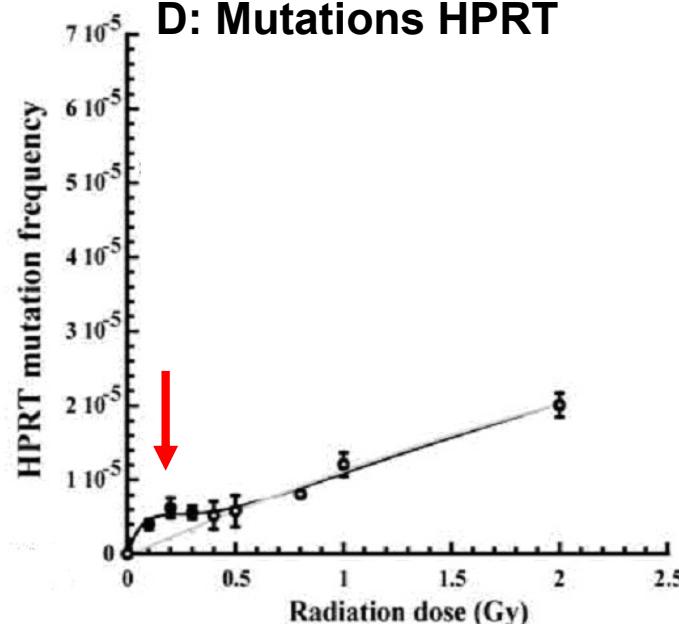
B : Micronoyaux



C : Cassures non réparées

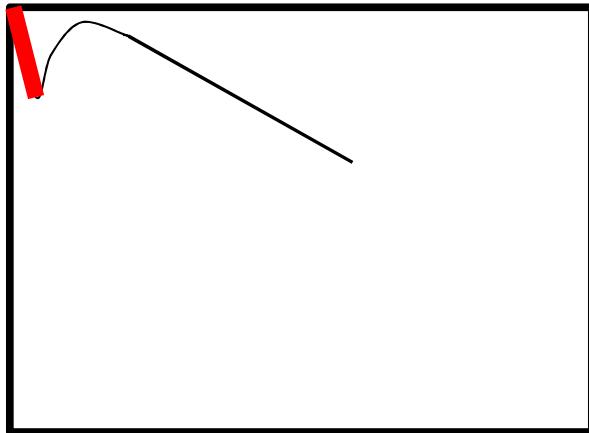


D: Mutations HPRT



Hypersensibilité aux faibles doses

$D < 0.2 \text{ Gy}$



Dimères ATM



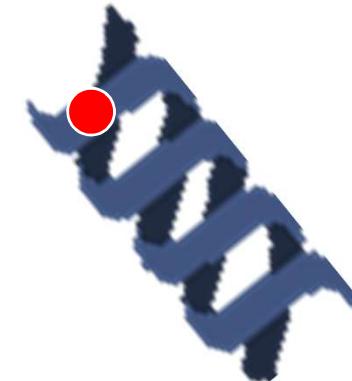
$D < 0.2 \text{ Gy}$



Pas de production de monomères
Pas de diffusion de monomères

NOYAU

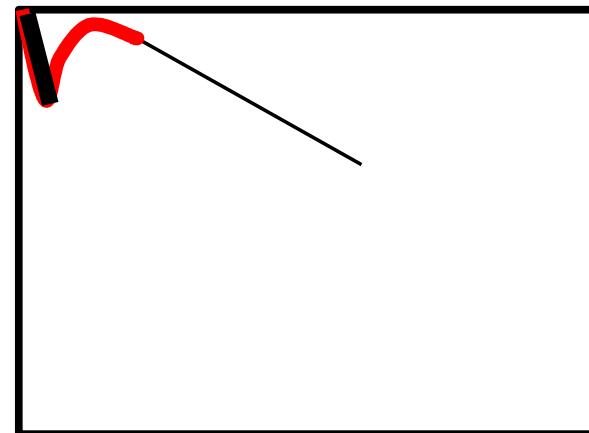
Pas de CDB reconnues
Pas de CDB réparées



CYTOPLASME

Résistance induite aux faibles doses

$0.2 \text{ Gy} < D < 1 \text{ Gy}$

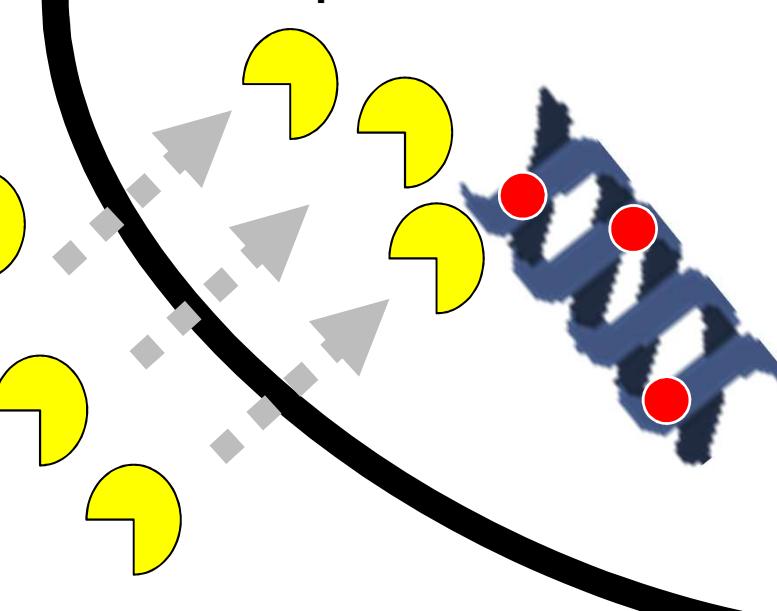


Dimères ATM



Production de monomères
Diffusion de monomères

CDB reconnues
CDB réparées



Une application avec les mammographies?



Faibles doses : effets non-linéaires

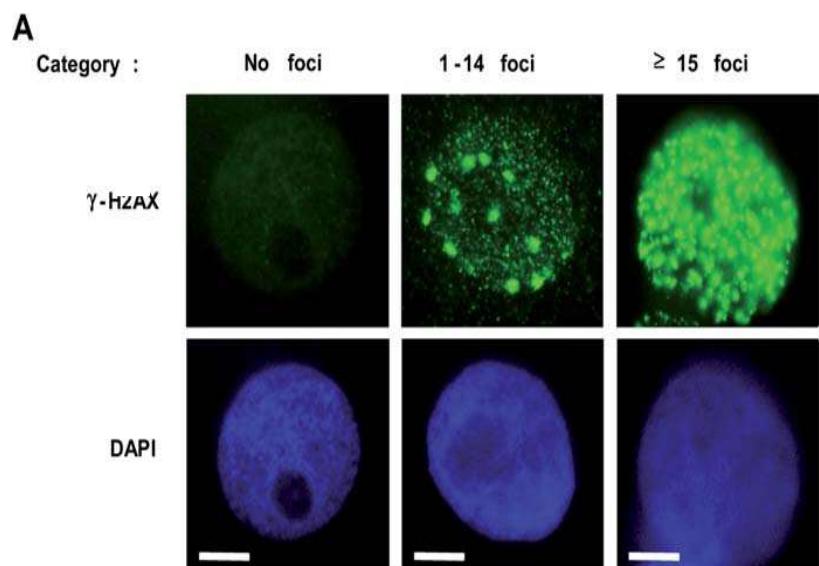
Energie des rayons X : radiotherapie # mammographie

Répétition des faibles doses : effet LORD

Accumulation de cassures : effet LADI

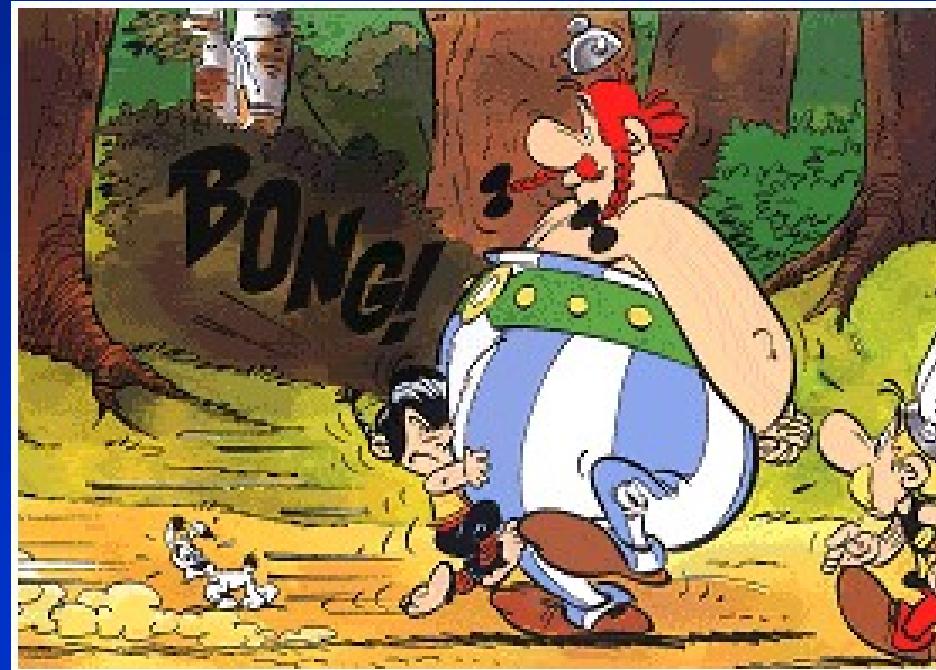
Colin et al. Int J Low Radiat, 2011
Colin et al. Int J Radiat Biol, 2011
Colin & Foray Breast 2012
Foray et al Radiology 2012

Avec le soutien de EDF



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

Le transit d'ATM et les particules de haut-TEL



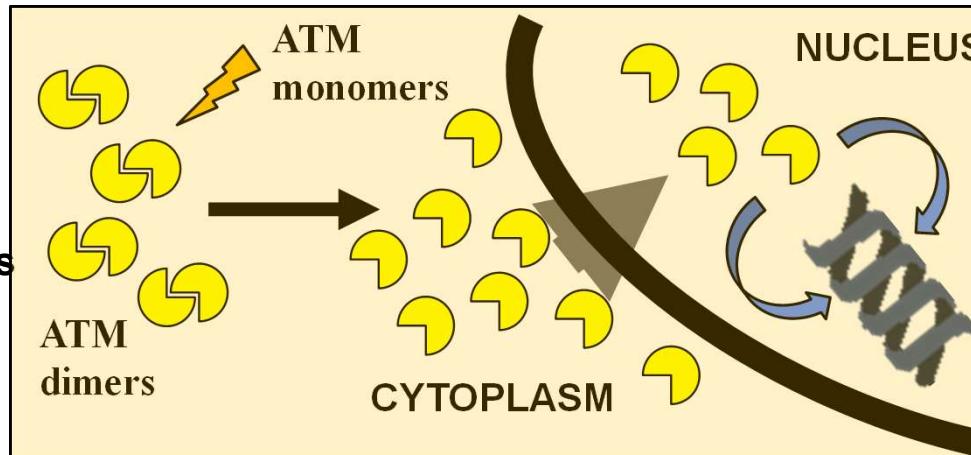
High-LET effect (protons, carbons ions) : a different flux of ATM monomers in nucleus

Low-LET
radiation

Homogeneously
dispersed clusters

Numerous ATM
monomers

Normal DSB recognition

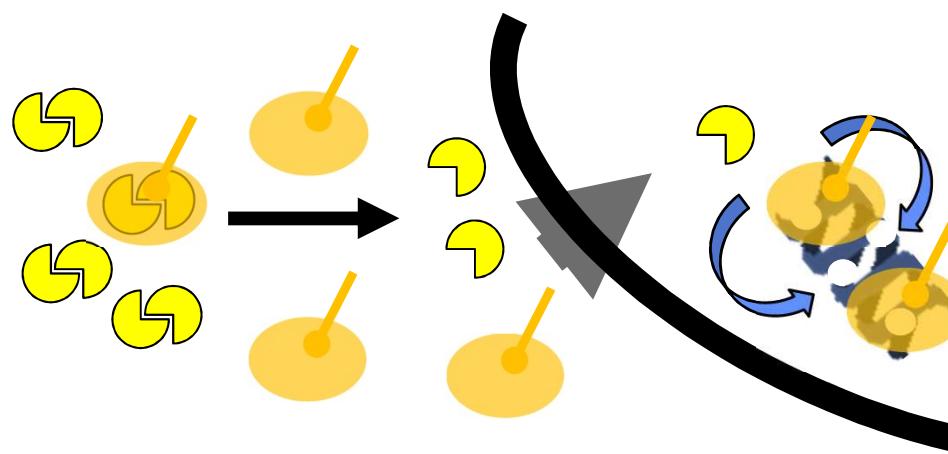


High-LET
Particles

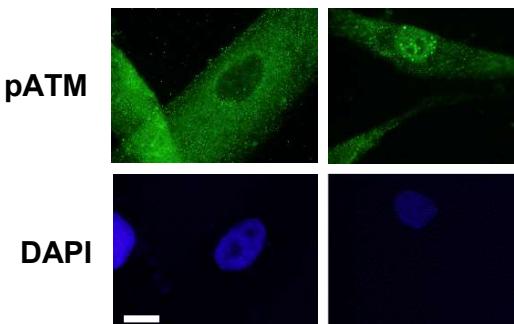
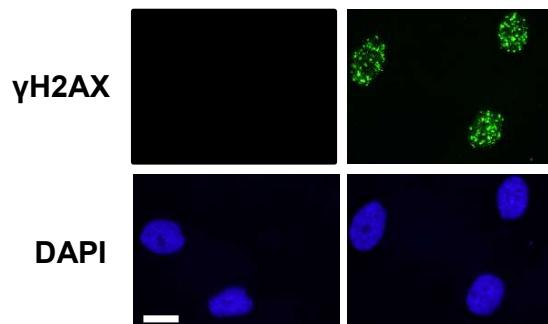
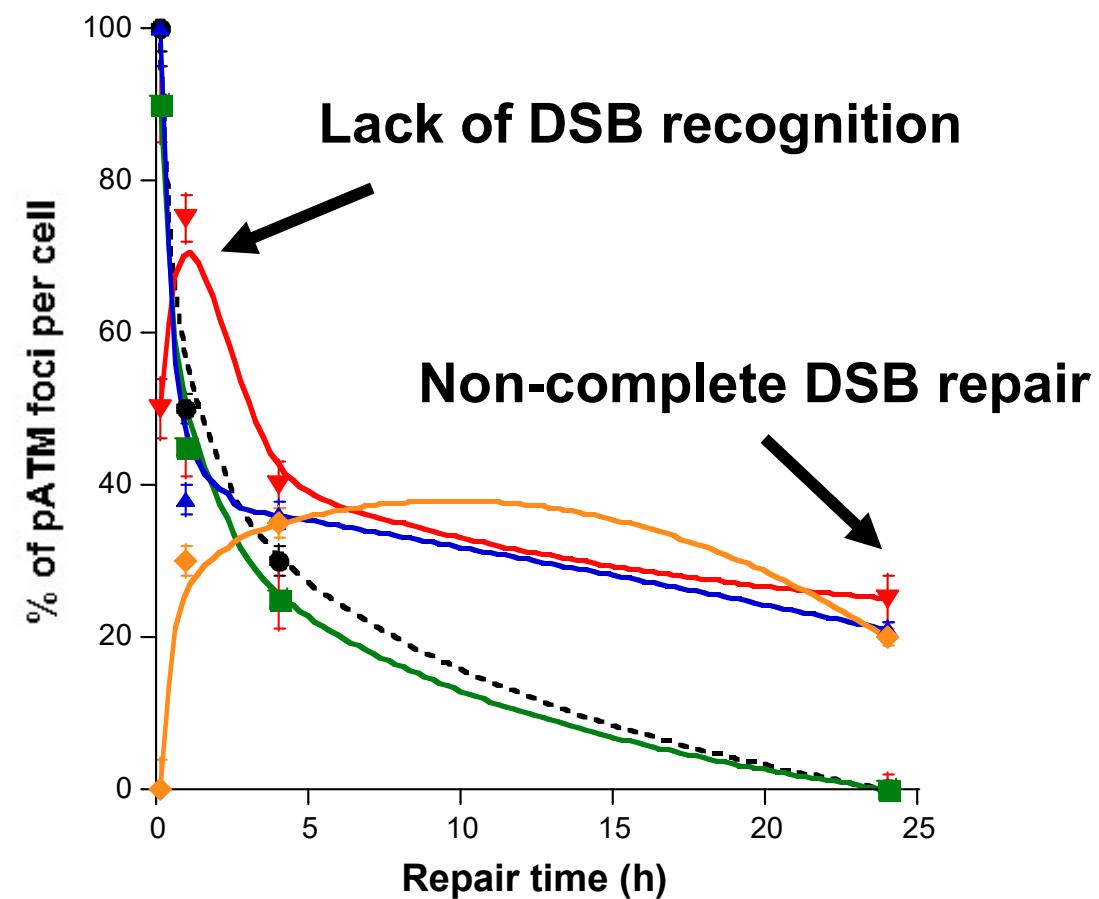
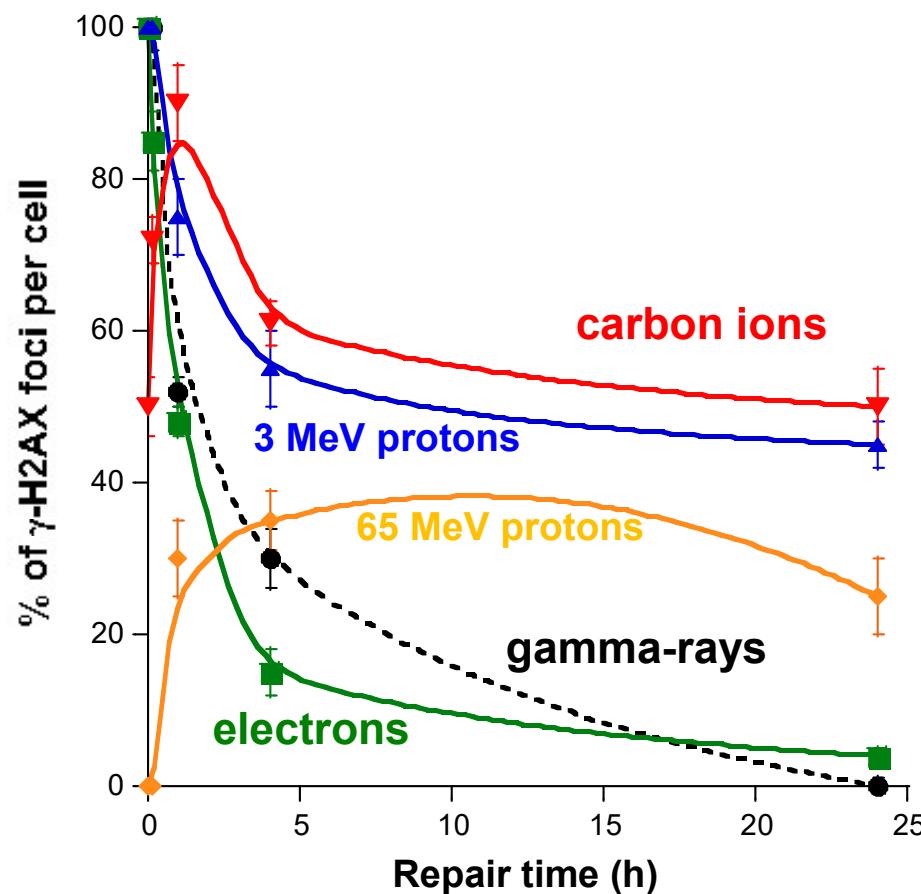
Heterogeneously
dispersed clusters

Rare ATM
monomers

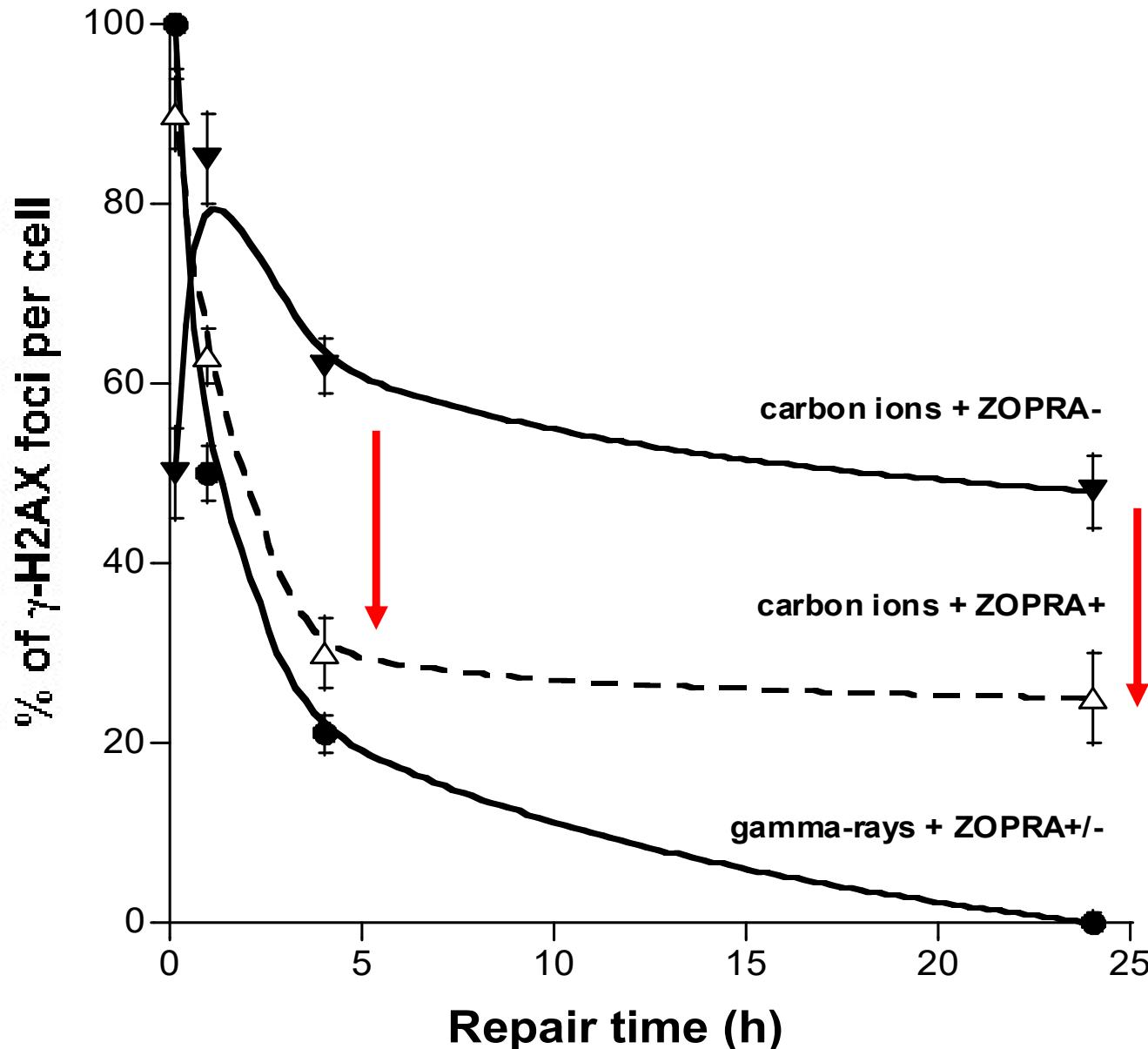
Impaired DSB
recognition



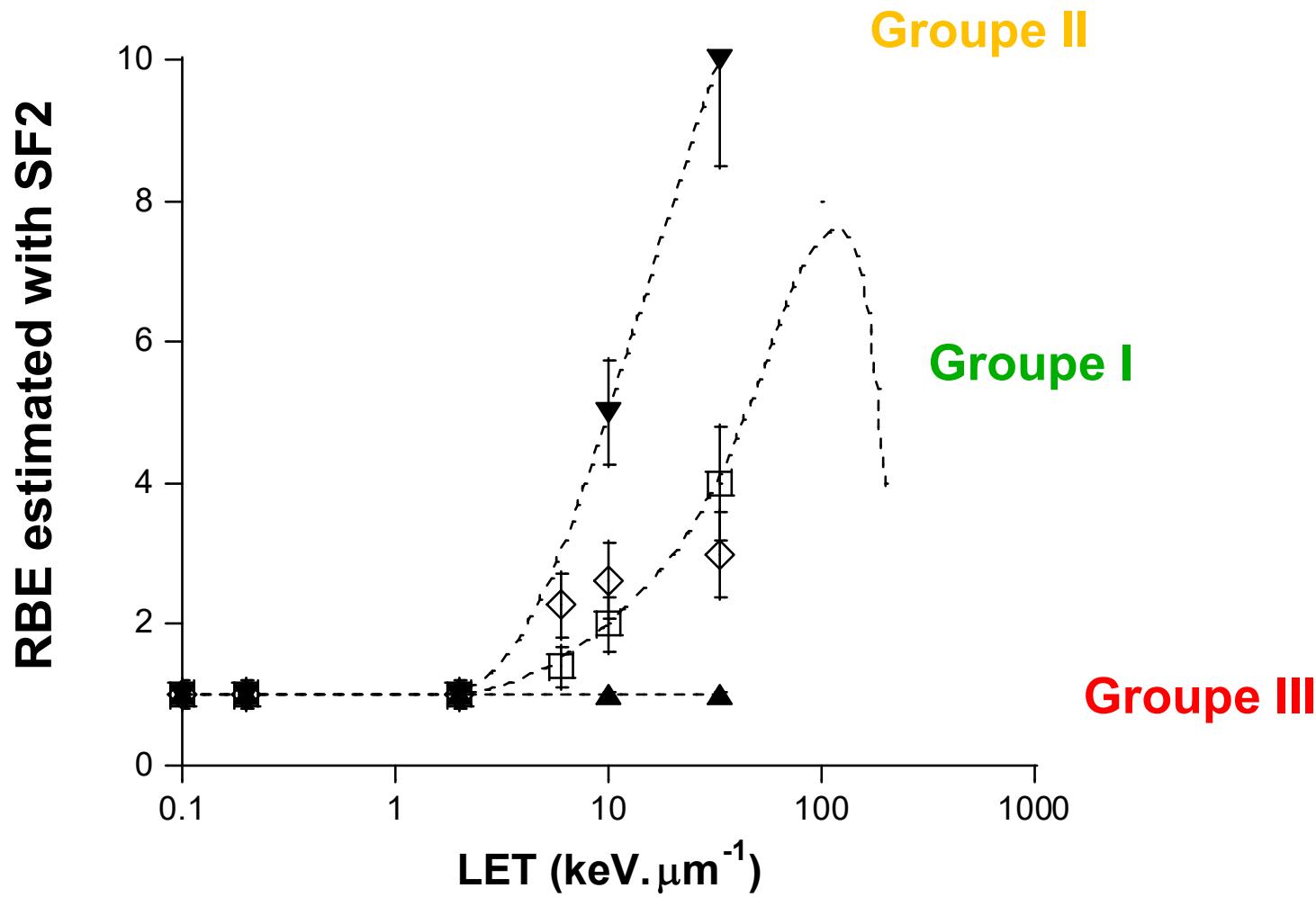
The energy effect on the DSB repair and the ATM nucleoshttling



Statines+bisphosphonates radioprotègent les cellules en accélérant le transit d'ATM

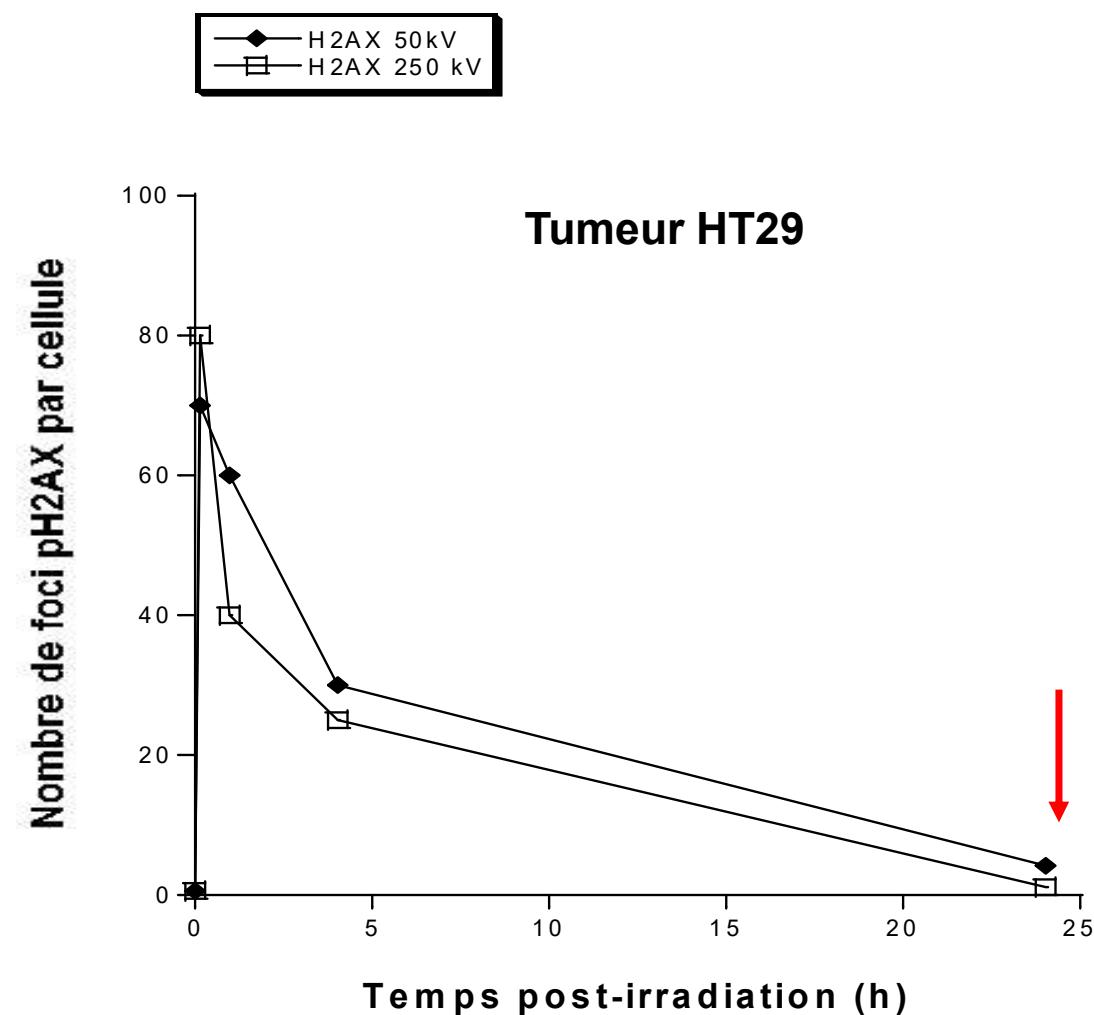
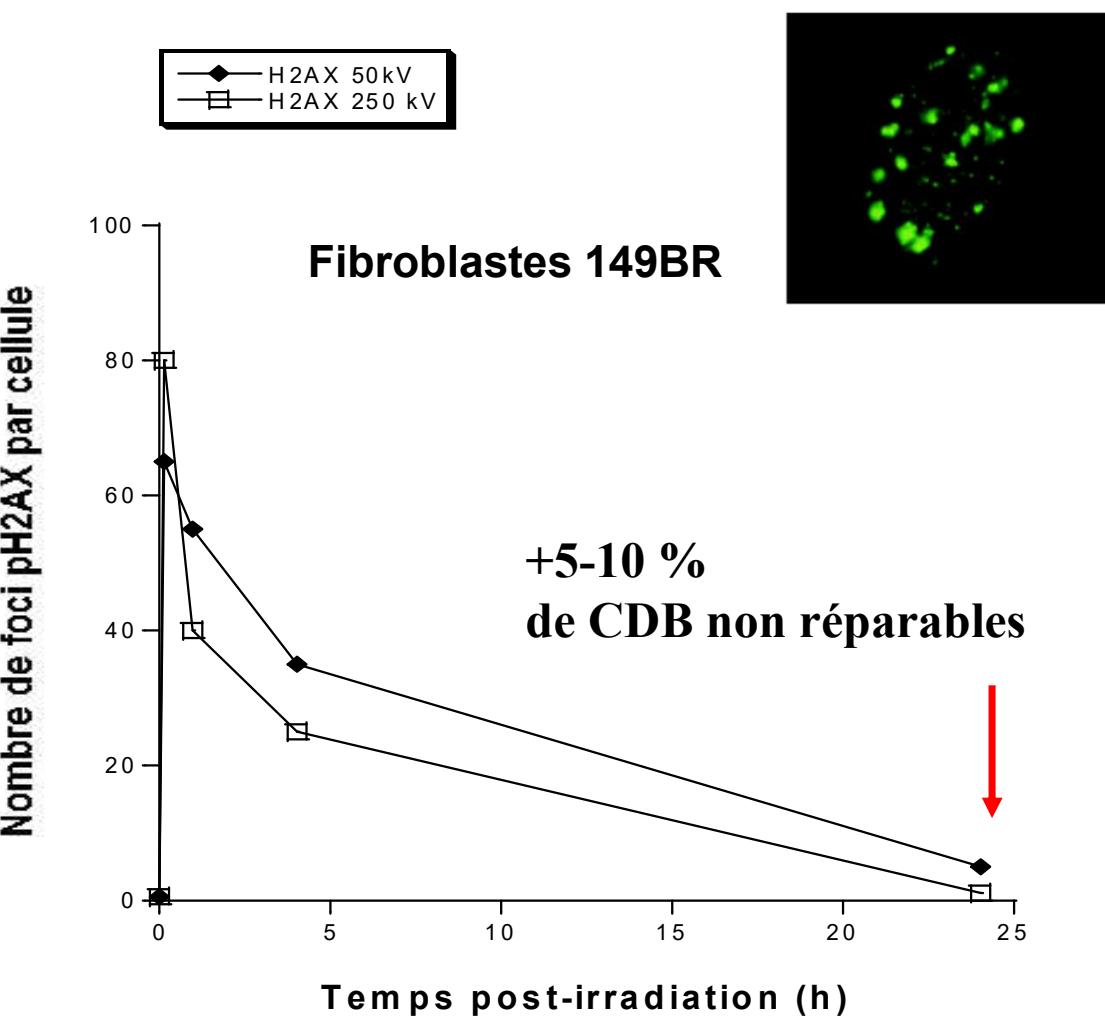


La relation entre EBR et TEL revisitée



Encore une autre application pour le transit d'ATM

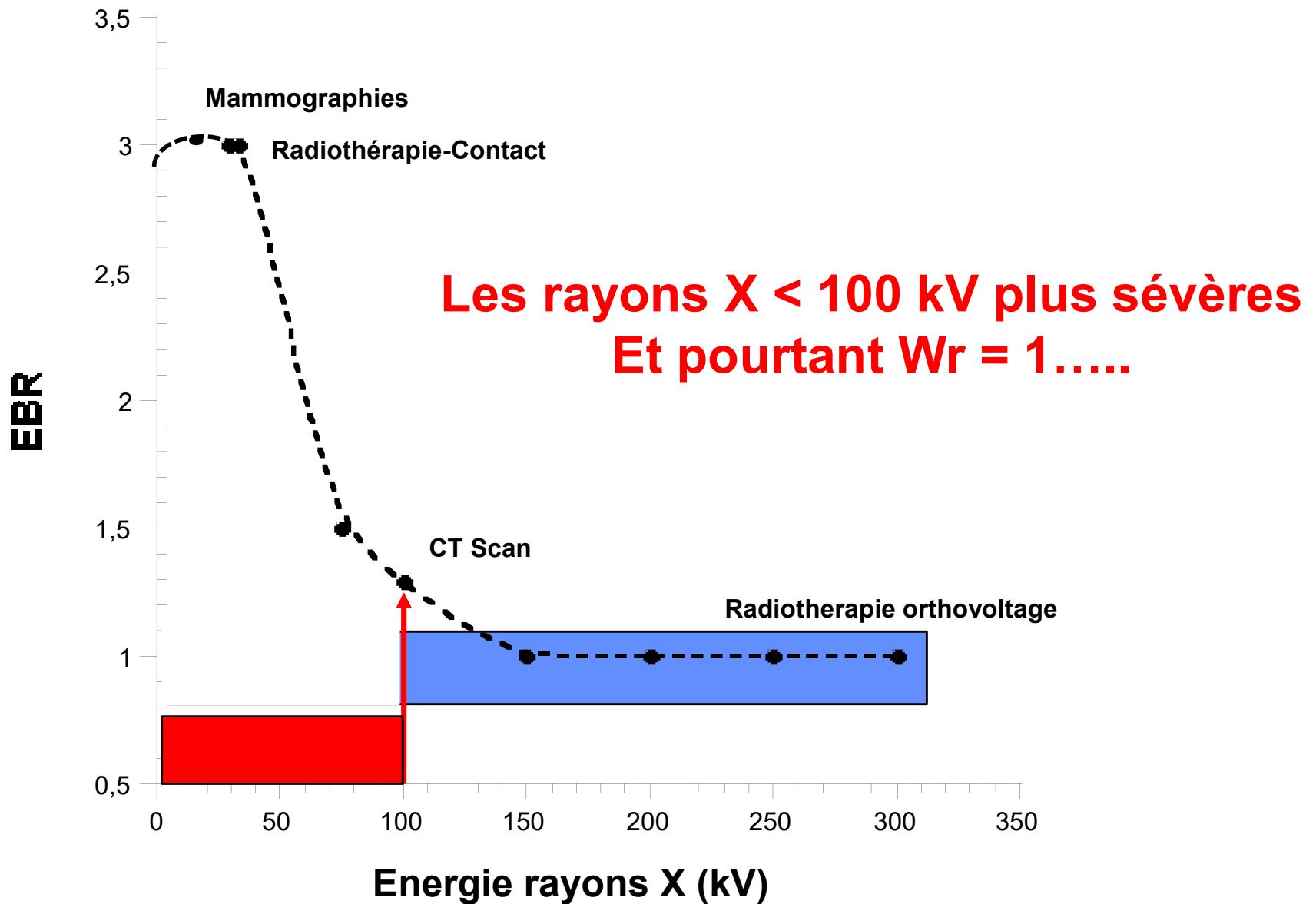
Radiobiologie des faibles énergies : le 50 kV



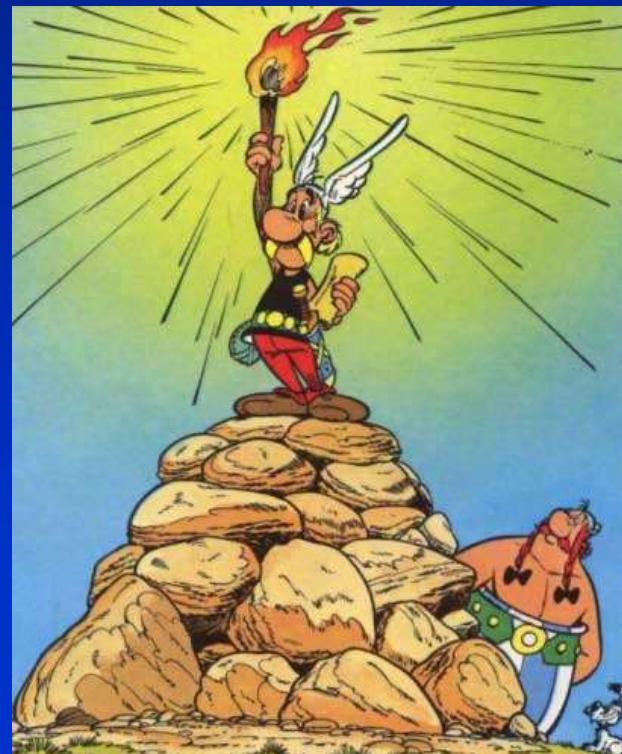
Plus de cassures simple-brin que de cassures double-brin ?

+5-10 % de CDB non réparables : diminution de survie à 2 Gy de 20-30% soit EBR de 1.4 à 2

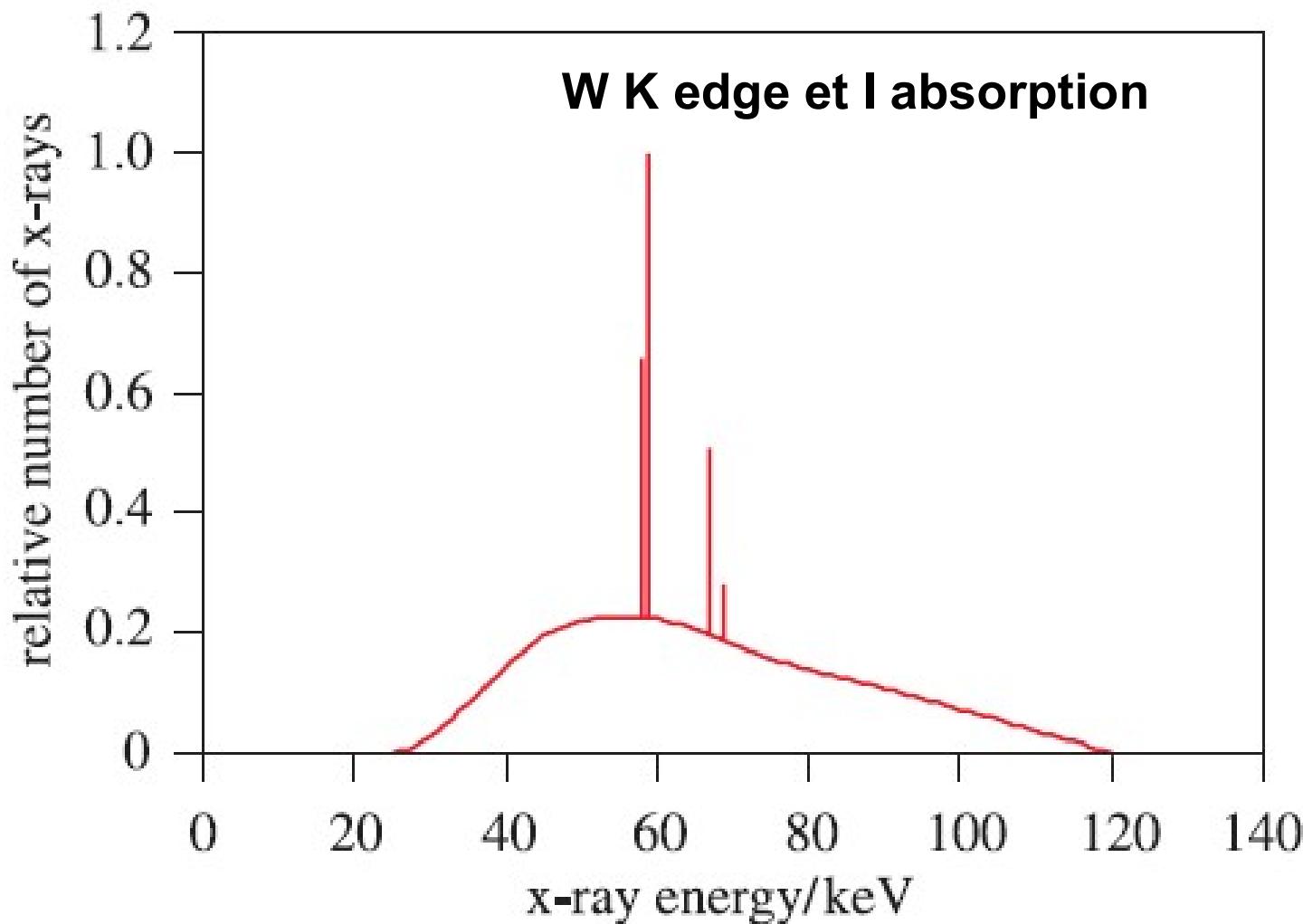
Les pieds dans le plat



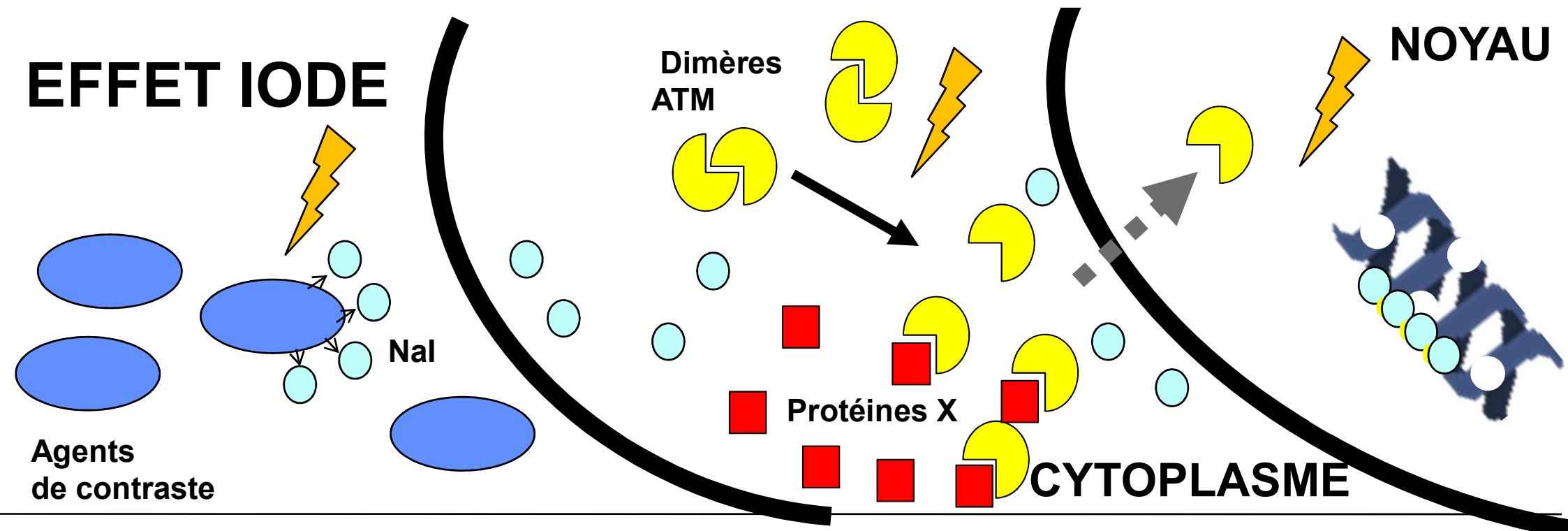
Transit d'ATM et produits de contraste



Les produits de contrastes iodés : Contraste = augmentation de la dose absorbée locale!!



EFFET IODE



Les iodures, produits de radiolyse des agents de contraste :

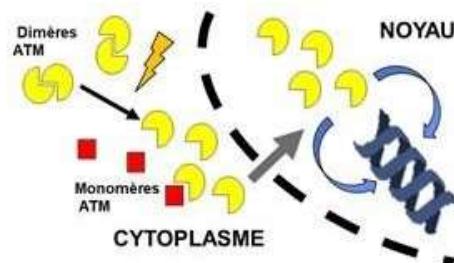
- inhibent la réparation des CDB
- rajoutent 100-300% de dose

A suivre!!

Le projet scientifique 2019-2021

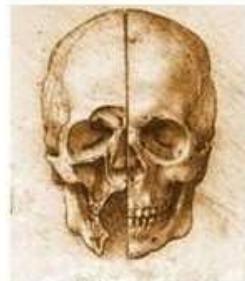
Tissu	
Cellule	
Molécule	
Physique	

Aller au-delà du transit d'ATM



Biomarqueur
Spécifique ?

RADIOSENSIBILITE



Mort cellulaire
Réactions tissulaires
Ex : peau, intestin

Biomarqueur
Spécifique ?

RADIOSUSCEPTIBILITE



Transformation cellulaire
Cancers radioinduits
Ex : sein, tissus mous

Biomarqueur
Spécifique ?

RADIODEGENERESCENCE



Vieillissement accéléré
Maladies neurodégénératives
Ex : œil, cerveau

Conclusions

- **Le transit d'ATM est le « primum movens » entre physique et biologie**
- **Tests performant pour la radiosensibilité avec traitement standard**
 - . mais correspondance ? avec différentes modalités (protons, cyberknife,...)
 - . mais correspondance ? entre différents tissus (réac. précoces ou tardives)
- **Bientôt un test de radiosusceptibilité ? Problème éthique !!!! > Juristes**
- **Bientôt un test de radiodégénérescence ? Contremesures radioprotection**
- **Spécificités Médecine nucléaire : produits de contraste, effets bystander, radioprotection patient/manip**

Remerciements



Copyright (c) 2000 Les Editions Albert René / Goscinny-Uderzo

Toute vérité franchit trois étapes

- D'abord elle est ridiculisée .*
- Ensuite, elle subit une violente opposition*
- Enfin, elle est considérée comme toujours avoir été une évidence.*

Schopenhauer (1788-1860)

Adeline, Clément , Mélanie, Sarah, Anne-Fleur, Manon, Guillaume, Elise, Laurène, Larry, Aurélien, Sandrine, Jean-Thomas et Catherine



Neurofibromatoses

www.anrfrance.fr