

# Nouveaux agents de radioprotection

ou comment le voyage d'une protéine à travers la cellule bouleverse notre évaluation du risque

---



Unité U1296 : Radiations  
Défense, Santé, Environnement  
Lyon & Brétigny-sur-Orge, France

**Nicolas FORAY**

[Nicolas.foray@inserm.fr](mailto:Nicolas.foray@inserm.fr)

[www.radiobiologie.fr](http://www.radiobiologie.fr)

**ARRAD – radioprotection – Lausanne - 25 septembre 2022**

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



*Hôpitaux de Lyon*



# Une unité de recherche totalement dédiée aux radiations



Unité U1296 : Radiations

Défense, Santé, Environnement

Lyon & Brétigny-sur-Orge, France

Médecins  
Pharmaciens  
Scientifiques  
IRBA

Biologistes  
Radiobiologistes  
INSERM

Radiothérapeutes  
Radiologues  
Radiophysiciens  
CLB - HCL

Cancer et  
environnement  
Toxicologues  
Epidémios – CLB  
Espace - CNES

Psychologie  
Sociale  
Juristes  
Radiations  
Lyon II



# Nous ne sommes pas égaux face aux radiations

---



# Les 3 conséquences cliniques majeurs d'une irradiation

---

## RADIOSENSIBILITE



≠

## RADIOSUSCEPTIBILITE



≠

## RADIODEGENERESCENCE



Mort cellulaire  
Réactions tissulaires  
Ex : peau, intestin

Transformation cellulaire  
Cancers radioinduits  
Ex : sein, tissus mous

Vieillesse accélérée  
Maladies neurodégénératives  
Ex : œil, cerveau

**Décision Février 2029 ASN : tenir compte de la « radiosensibilité » dans le radiodiagnostic**

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



## SYNDROMES

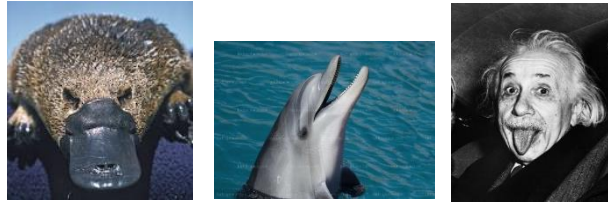
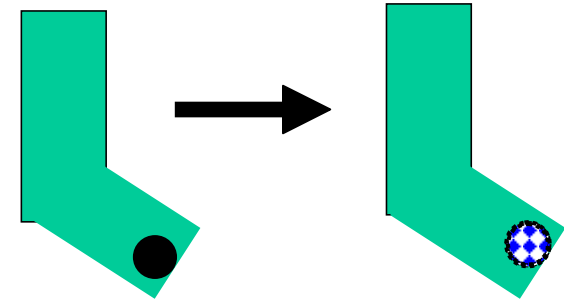
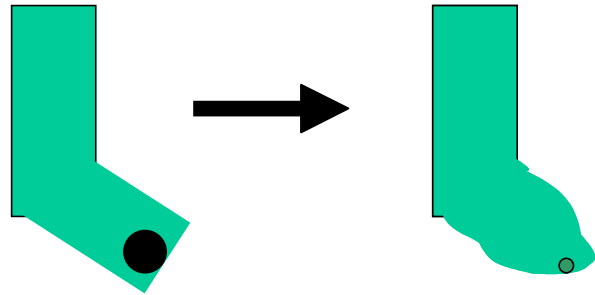
## GENE MUTE

## SF2

Ataxie telangiectasie (homoz. classiques)	ATM	1-5
Syndrome Ligase IV	LIG4	2-6
Syndrome de Nimègue	NBS1	5-9
<b>Progeria (Hutchinson-Gilford)</b>	<b>Lamin A</b>	<b>8-19</b>
Ataxie telangiectasie (homoz. variantes)	ATM	10-15
<b>Syndrome d'Usher</b>	<b>Gènes USH</b>	<b>15-20</b>
Syndrome de Cockayne	Gènes CS	15-30
Xeroderma Pigmentosum	Gènes XP	15-30
Syndrome ATLD	MRE11	15-40
<b>Chorée de Huntington</b>	<b>IT15</b>	<b>18-30</b>
<b>Syndrome de Gardner</b>	<b>APC ?</b>	<b>20-30</b>
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

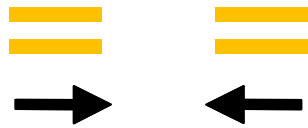
X 8 !

# Le modèle de la chaussette...

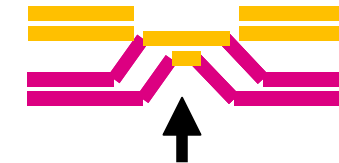


Réparation par suture

Réparation par recombinaison



Non-réparation  
Mort cellulaire  
*Radiosensibilité*



Mauvaise réparation - hyperrecombinaison  
Mutations – Transformation - Cancer  
*Radiosusceptibilité*

# Le Projet COPERNIC

Collection Pour l'Etude de la Radiosensibilité au Niveau Clinique



Unité U1296 : Radiations  
Défense, Santé, Environnement  
Lyon & Brétigny-sur-Orge, France



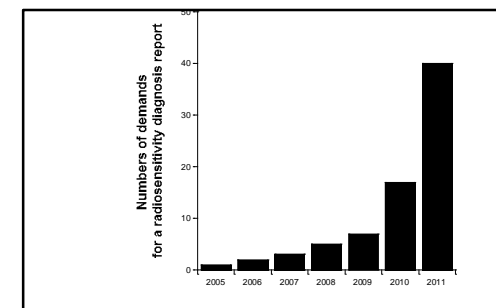
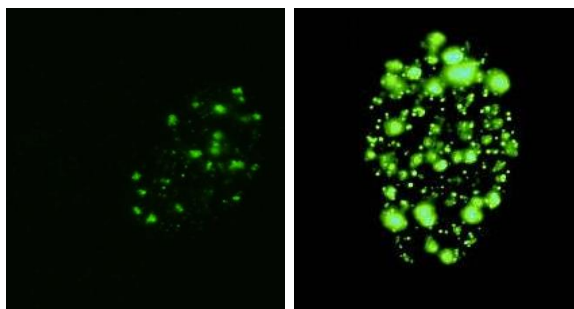
# PROJET COPERNIC



## Prédiction de la radiosensibilité en routine depuis 2003



- 5000-20000 patients radiosensibles/an
- analyses par immunofluorescence pH2AX/MRE11/pATM
- algorithmes and rapports de diagnostic
- une demande croissante
- Soutien de l'ASN

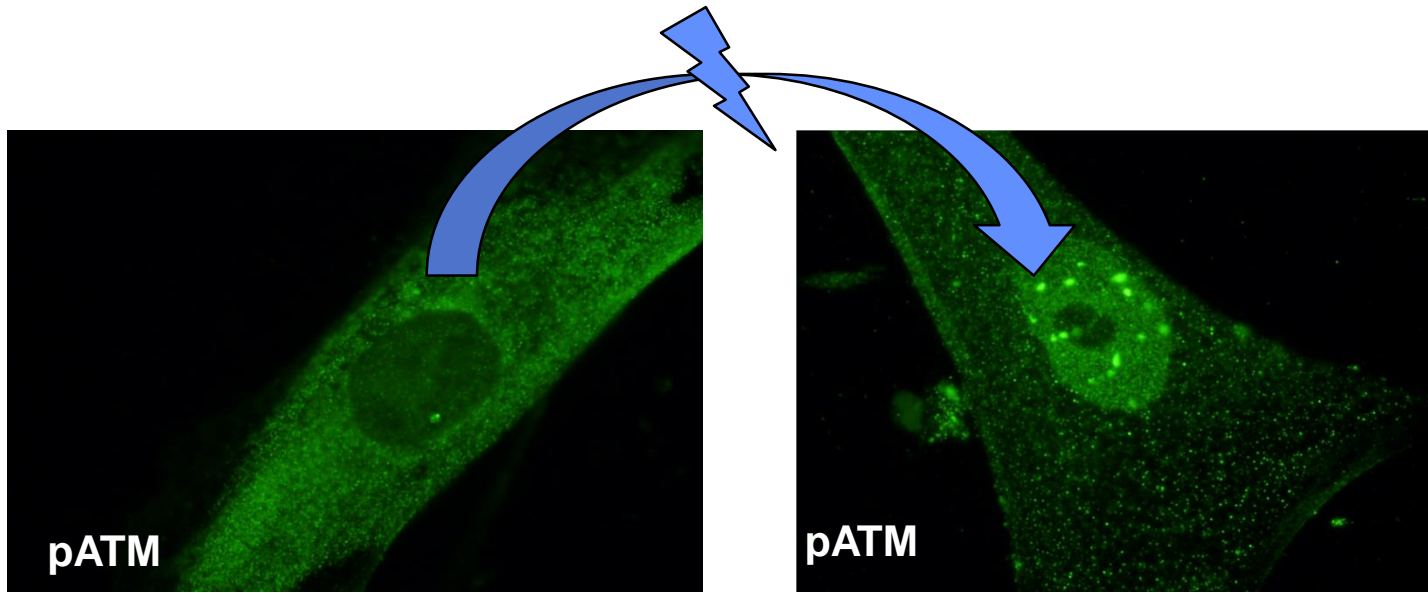


Joubert et al. Int J Radiat Biol, 2008  
 Granzotto et al., IJROBP 2016  
 Belkacemi et al., IJROBP 2016  
 Pereira et al. IJROBP 2017  
 Vogin et al. IJROBP 2018



# Le transit post-stress de la protéine ATM

---



Ferlazzo et al., Mol Neurobiol 2014  
Bodji et al., J Theor Biol 2015  
Granzotto et al. IJROBP 2016  
Bodji and Foray, IJROBP, 2016  
Bodji and Foray, Cancer Rad, 2016  
Bodji 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

## Tout retard de transit d'ATM entraine une radiosensibilité

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

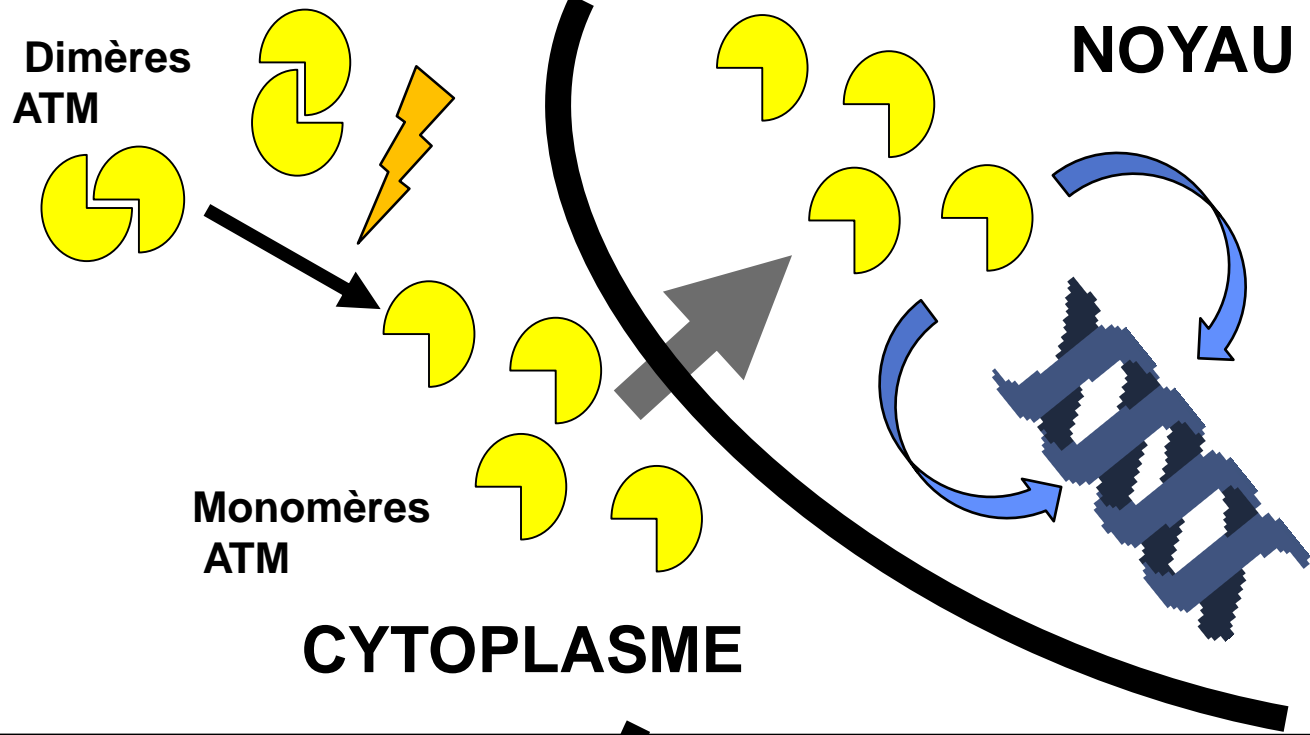


Radiobiologie  
Applications militaires  
Radiothérapie  
Radiologie – Espace  
Environnement  
SHS – Droit  
Valorisation

# GROUPE I

75-85% de la population

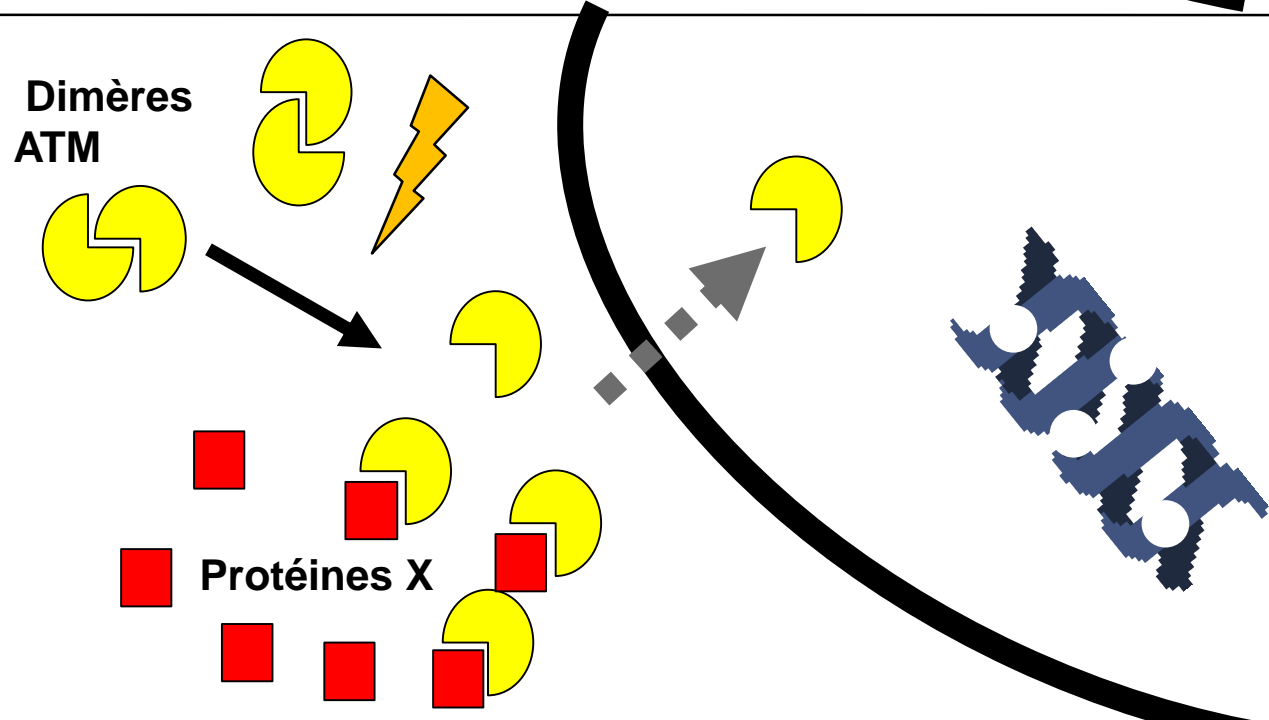
Transit d'ATM rapide  
Reconnaissance des CDB +++  
Réparation +++  
Radiosistance  
Faible risque cancer



# GROUPE II

5-20% de la population

Transit d'ATM retardé  
Reconnaissance des CDB --  
Réparation --  
Radiosensibilité modérée  
Haut risque cancer



# GROUPE II

5-20% de la population

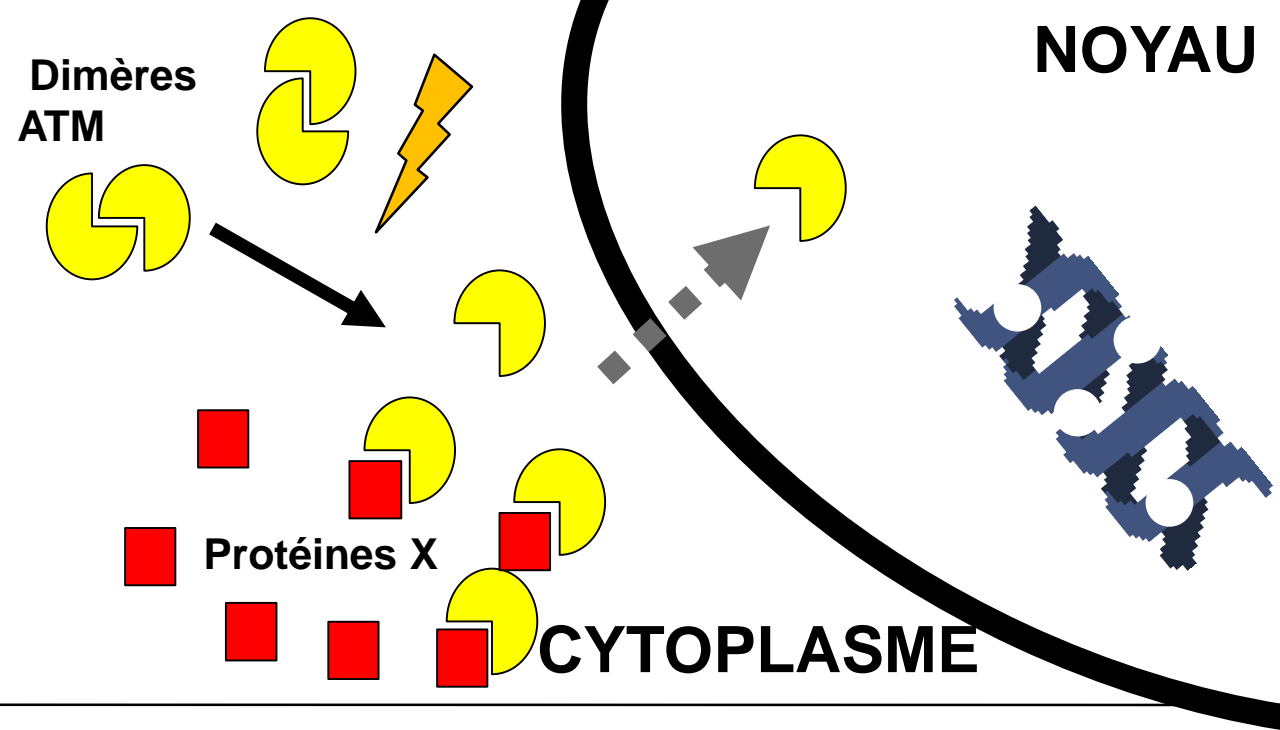
Transit d'ATM retardé

Reconnaissance des CDB --

Réparation --

Radiosensibilité modérée

Haut risque cancer



Protéines X déjà identifiées : BRCA1, BRCA2, p53, RB, NF1, NF2, TSC, HTT, XPD, GSS, BTK, DNMT3B, USH, AKT, GNAS, ATP7A, ATP7B, RECQL4, DMD, ...

# GROUPE I : radiorésistance

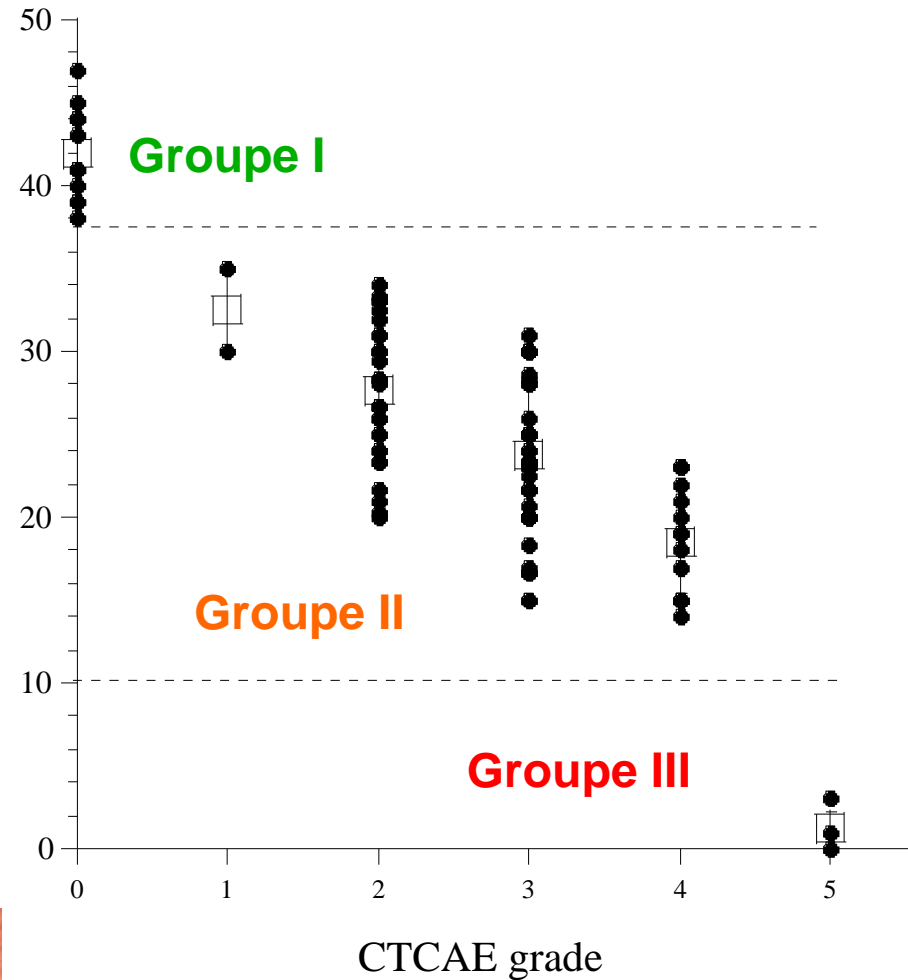
NOYAU



# Tissus sains : Relation entre Cassures de l'ADN et réaction clinique

**Radiosensibilité moléculaire**

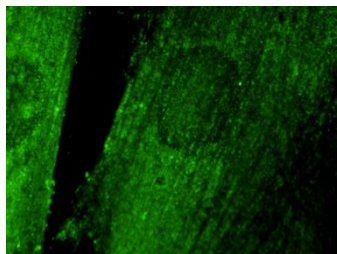
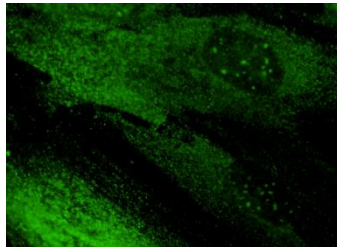
**Maximal number of the pATM foci per cell  
(2 Gy + 10 min or 1h min)**



**Une relation significative valable :**

- pour tout tissu
- réactions précoces ou tardives

**Radiosensibilité**



Biology Contribution

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

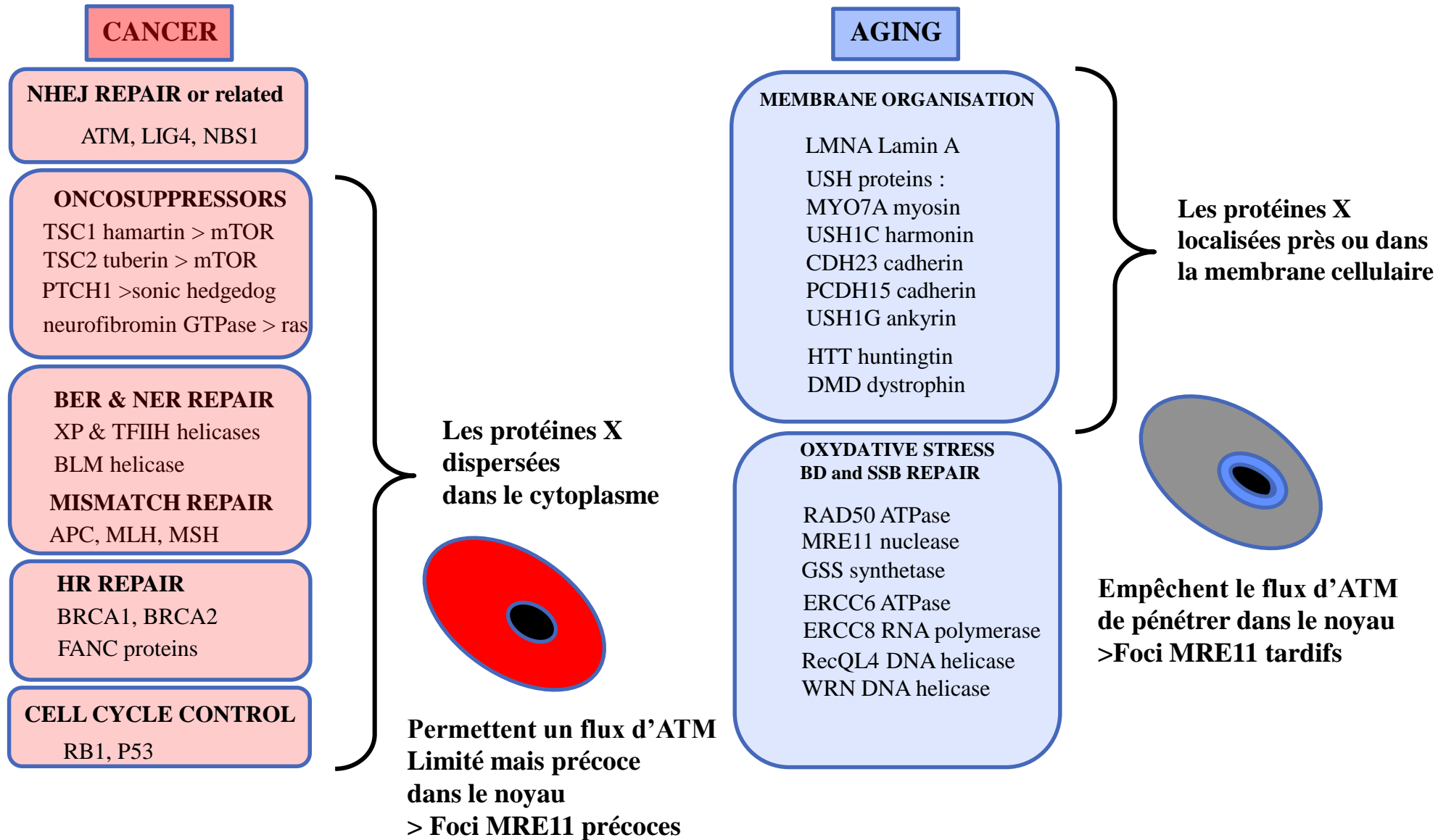


The COPERNIC project investigators, Adeline Granzotto, BSc,\* Mohamed Amine Benadjaoud, PhD,<sup>†</sup> Guillaume Vogin, MD, PhD,\*<sup>‡</sup> Clément Devic, MSc,\* Mélanie L. Ferlazzo, MSc,\* Larry Bodgi, PhD,\*<sup>§</sup> Sandrine Pereira, PhD,\* Laurène Sonzogni, BSc,\* Fabien Forcheron, PhD,<sup>||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

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

\*INSERM, UMR1052, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, <sup>†</sup>INSERM UMRS 1018, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, <sup>‡</sup>Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy, France; <sup>§</sup>Université Saint-Joseph, Beirut, Lebanon; <sup>||</sup>Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Brétigny-sur-Orge, <sup>¶</sup>Centre de Biotechnologie Cellulaire et Biothèque, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, <sup>#</sup>Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, \*\*Clinique Jean-Mermoz, Lyon, <sup>††</sup>Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, <sup>†††</sup>Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, <sup>§§</sup>Institut Curie, Paris, <sup>|||</sup>Centre Joliot-Curie, Rouen, <sup>¶¶</sup>Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, <sup>##</sup>Centre Hospitalier Régional Universitaire Bretonneau, Tours, \*\*\*Institut du Val d'Aurelle, Montpellier, <sup>†††</sup>Centre Oscar-Lambret, Lille, <sup>††††</sup>Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France; <sup>§§§</sup>Hôpital Saint Joseph, Charleroi, Belgique; <sup>||||</sup>Centre Hospitalier Universitaire, Saint-Etienne, <sup>¶¶¶</sup>Institut Gustave-Roussy, Villejuif, <sup>###</sup>Centre Léon-Bérard, Lyon, <sup>\*\*\*\*</sup>Centre Hospitalier Métropole-Savoie, Chambéry, <sup>††††</sup>Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, <sup>††††</sup>Centre Marie Curie, Valence, <sup>§§§§</sup>Centre Eugène-Marquis, Rennes, <sup>|||||</sup>Centre Jean-Perrin, Clermont-Ferrand, <sup>¶¶¶¶</sup>Hôpital Henri-Mondor, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Créteil, France; <sup>####</sup>Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; and <sup>\*\*\*\*\*</sup>Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

# Différence de localisation des protéines X au sein des cellules



# Radiosensibilité et protéines cytoplasmiques



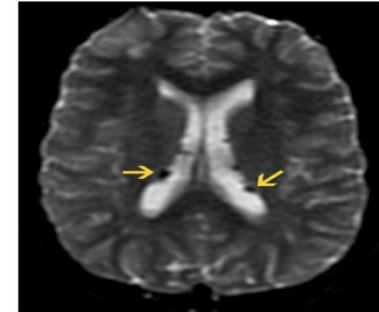
Chorée de Huntington



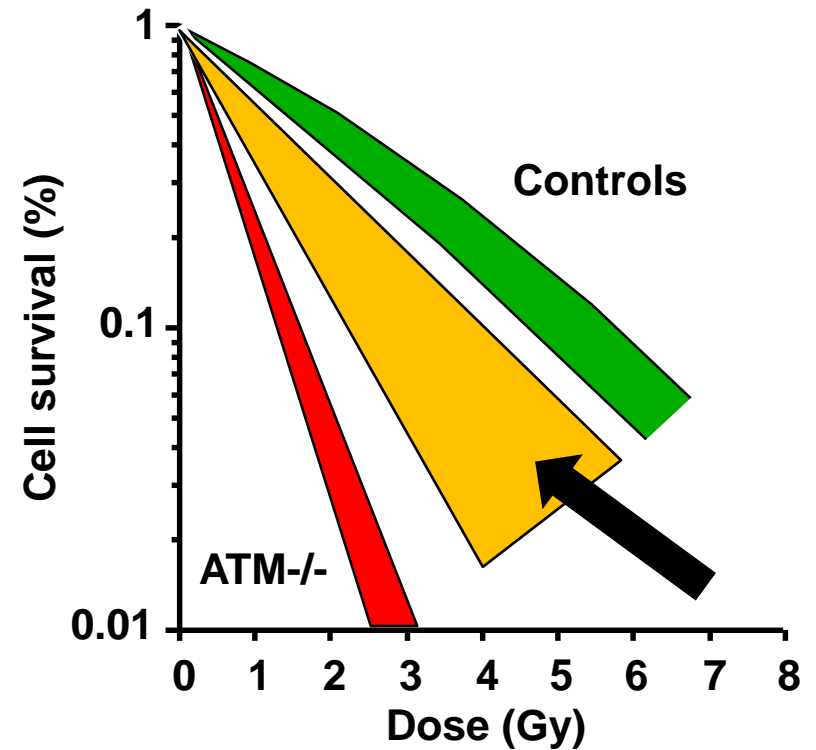
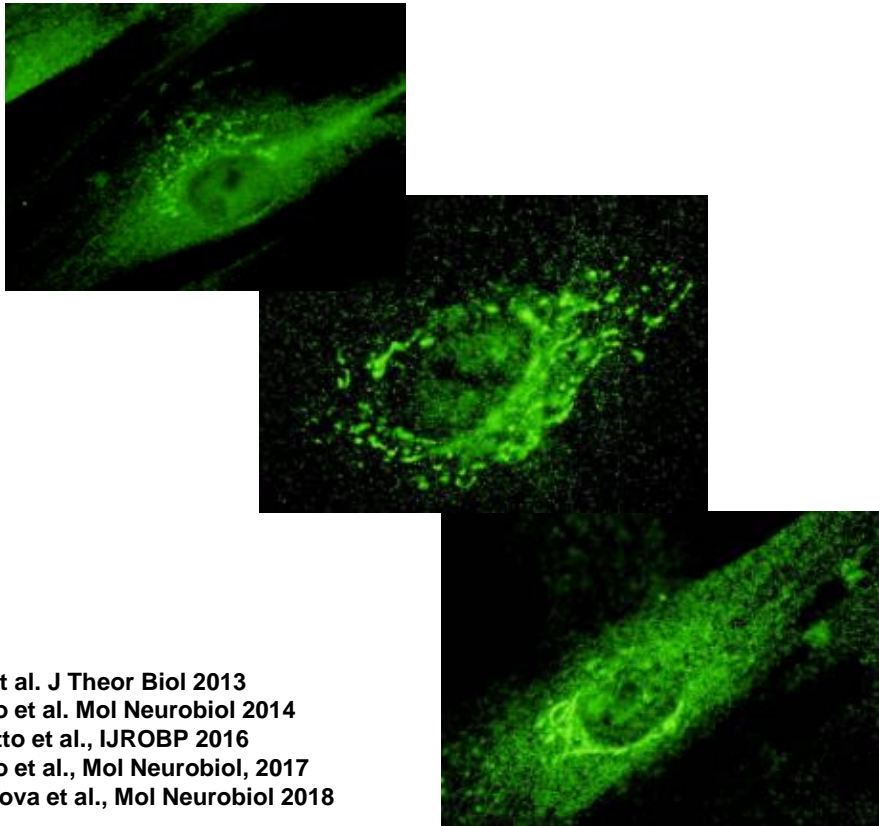
Neurofibromatose



Protée



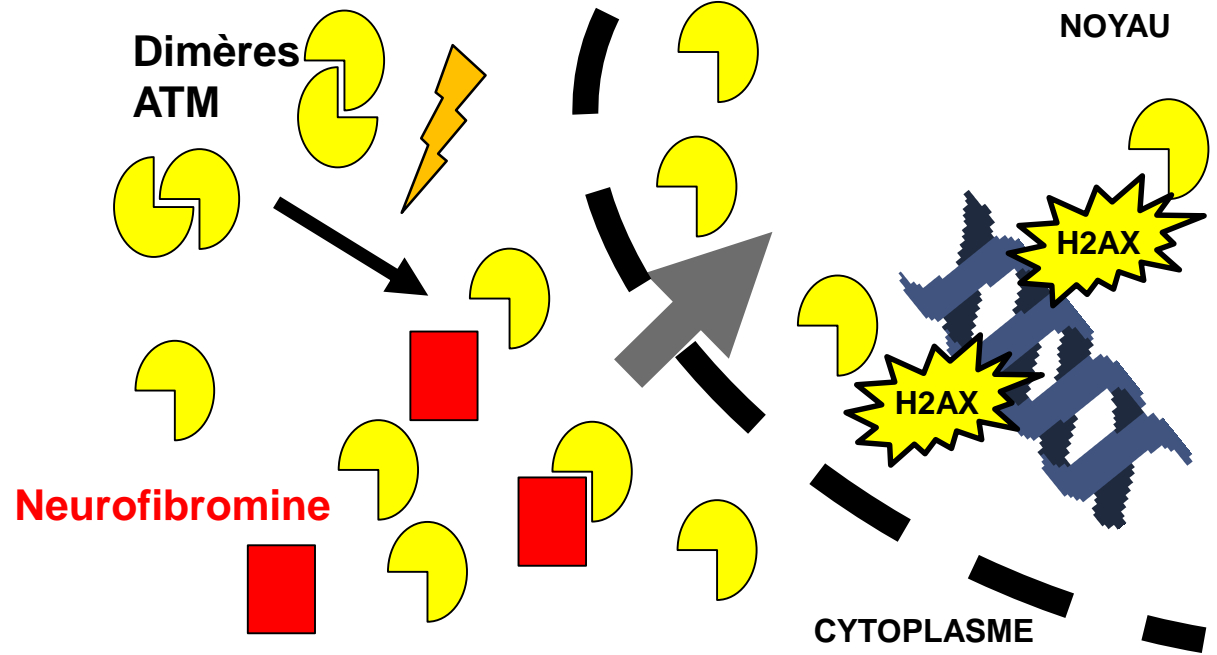
Tubéreuse



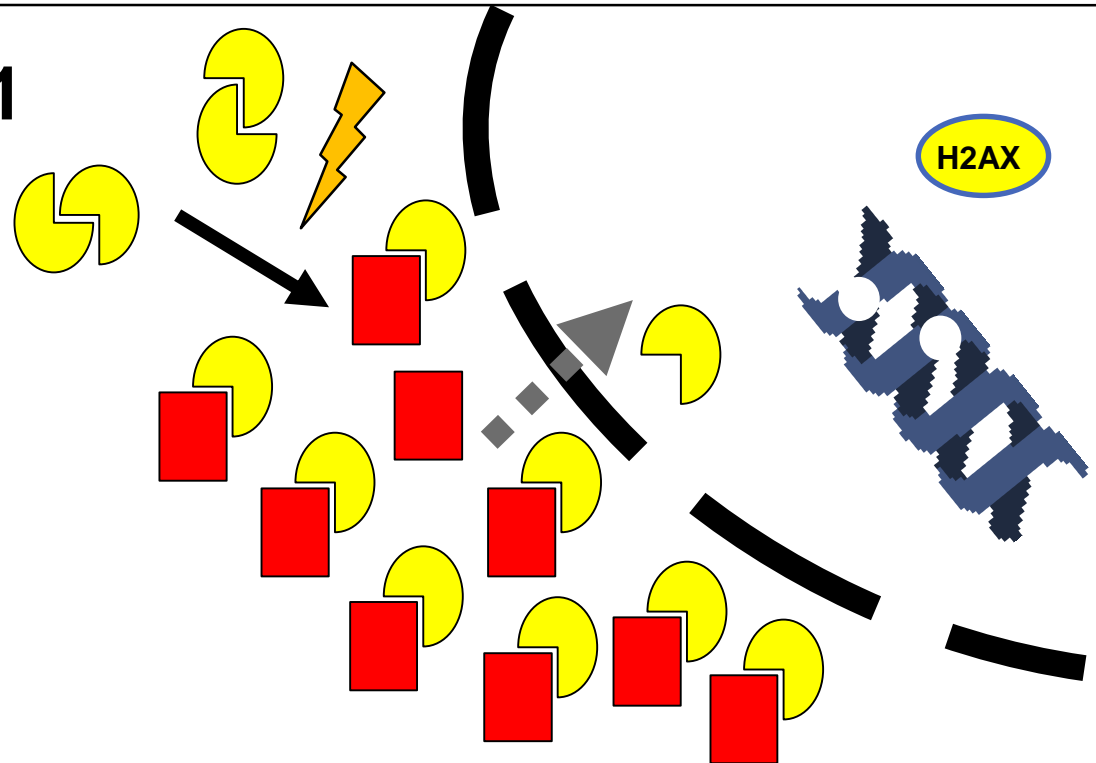
Bodgi et al. J Theor Biol 2013  
Ferlazzo et al. Mol Neurobiol 2014  
Granzotto et al., IJROBP 2016  
Ferlazzo et al., Mol Neurobiol, 2017  
Bencokova et al., Mol Neurobiol 2018



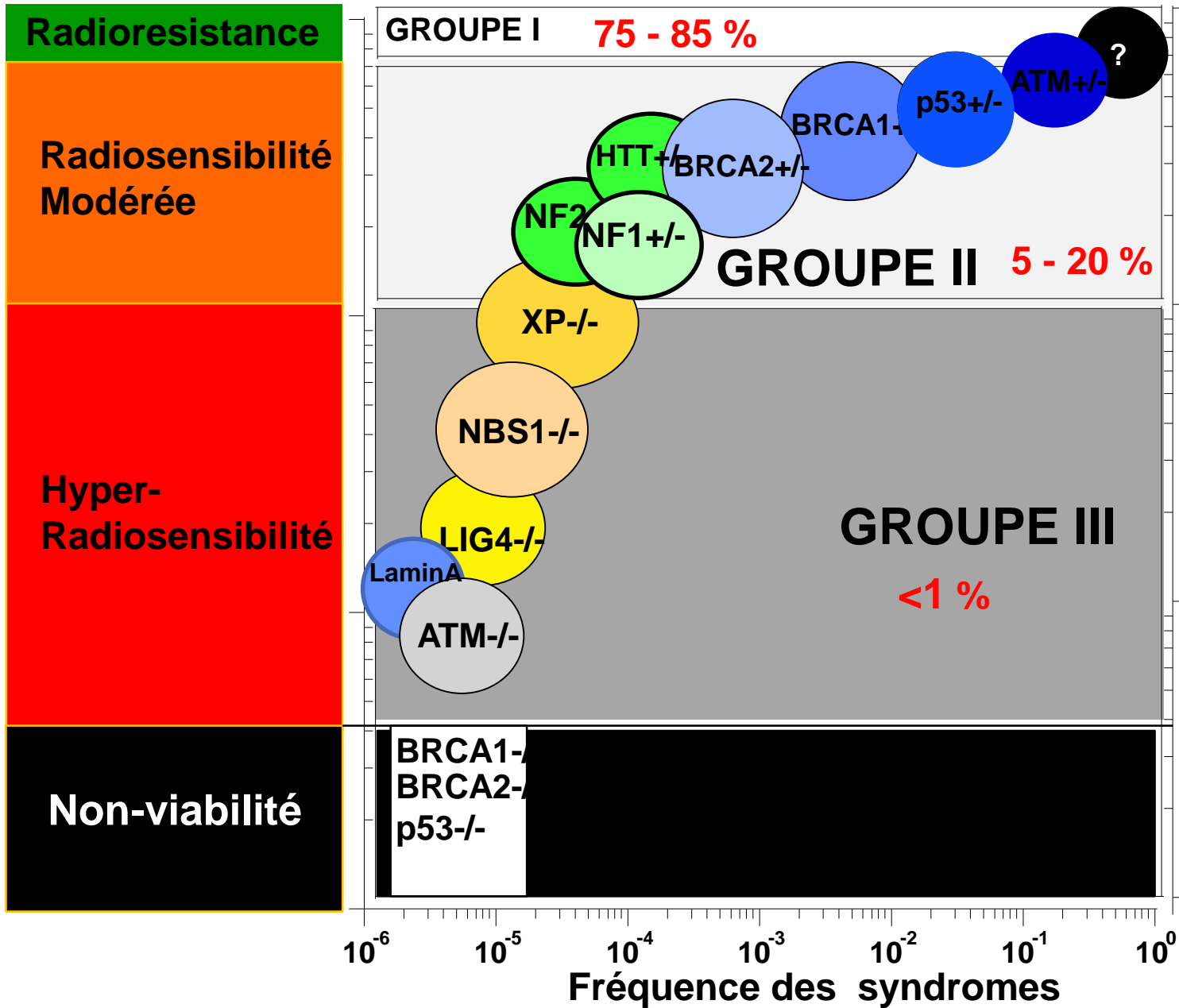
# Radioresistance Groupe I



# Neurofibromatose type 1 Groupe II



# Radiosensibilité



# Le modèle RIANS: Vers de nouveaux agents de radioprotection

---

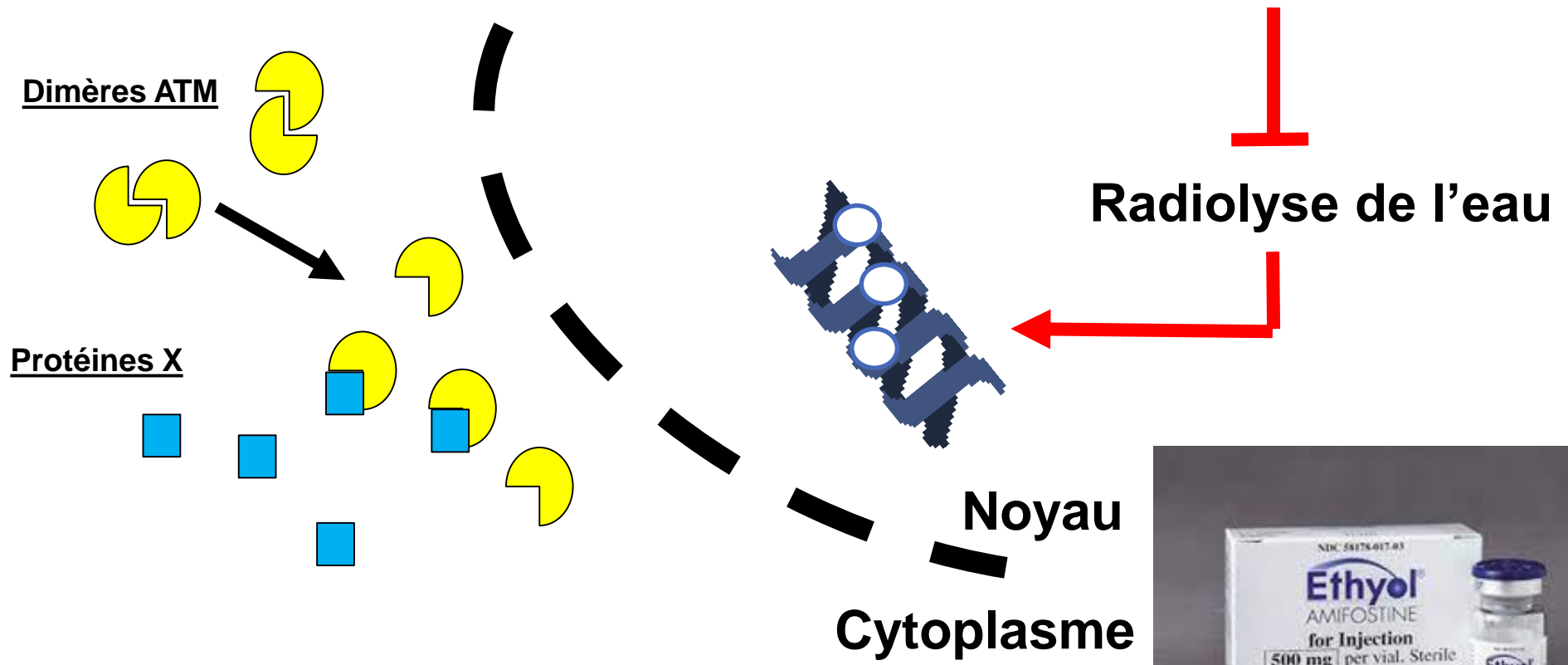


**Une application pour la radiothérapie, la défense et l'espace**

# AGENTS COURANTS DE RADIOPROTECTION

---

## Drogues anti-oxydantes



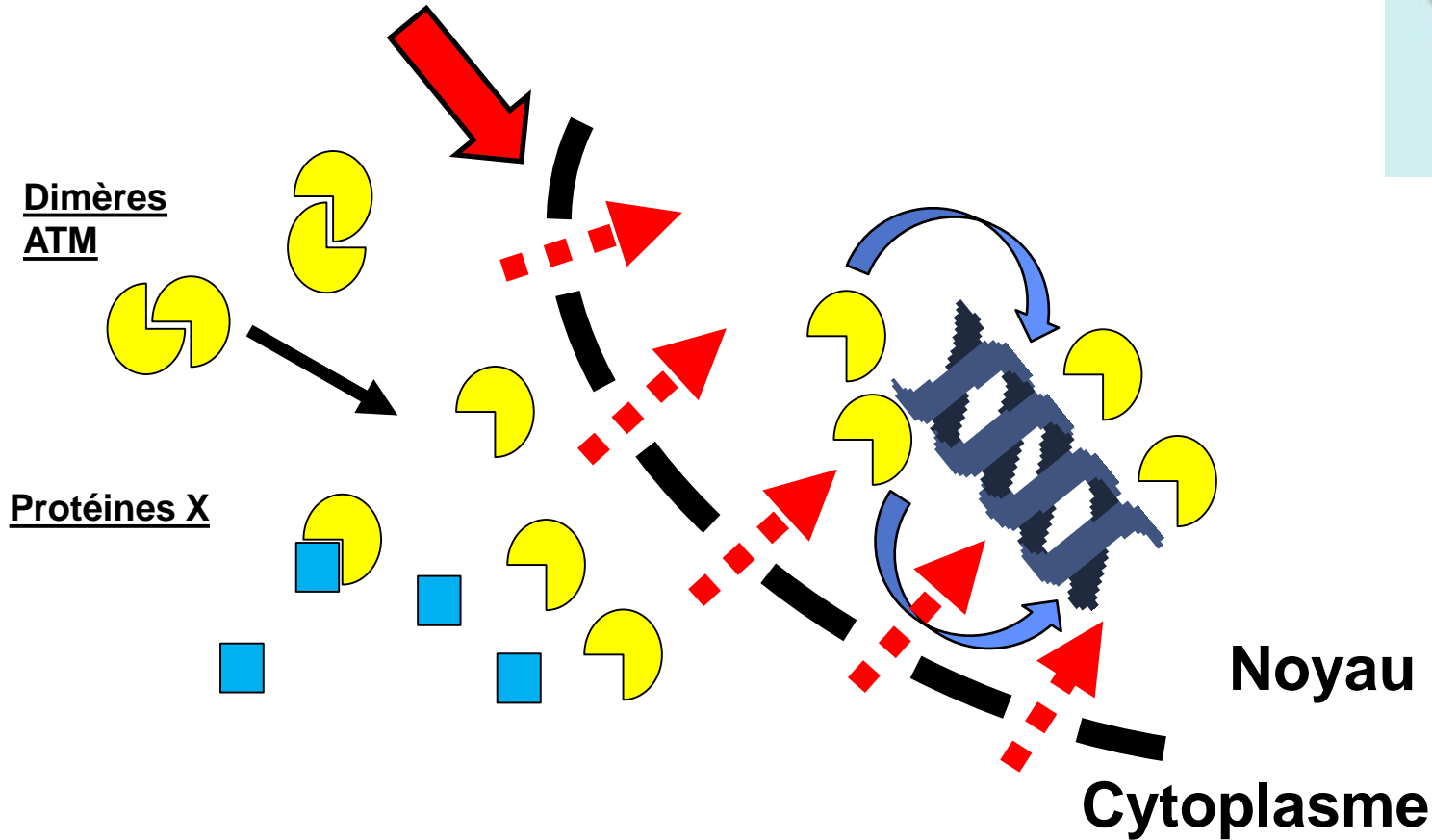
**Les drogues anti-oxydantes diminuent le nombre de dommages radioinduits de l'ADN**



# AGENTS NOUVEAUX DE RADIOPROTECTION

« *episkeve* » = *repair*

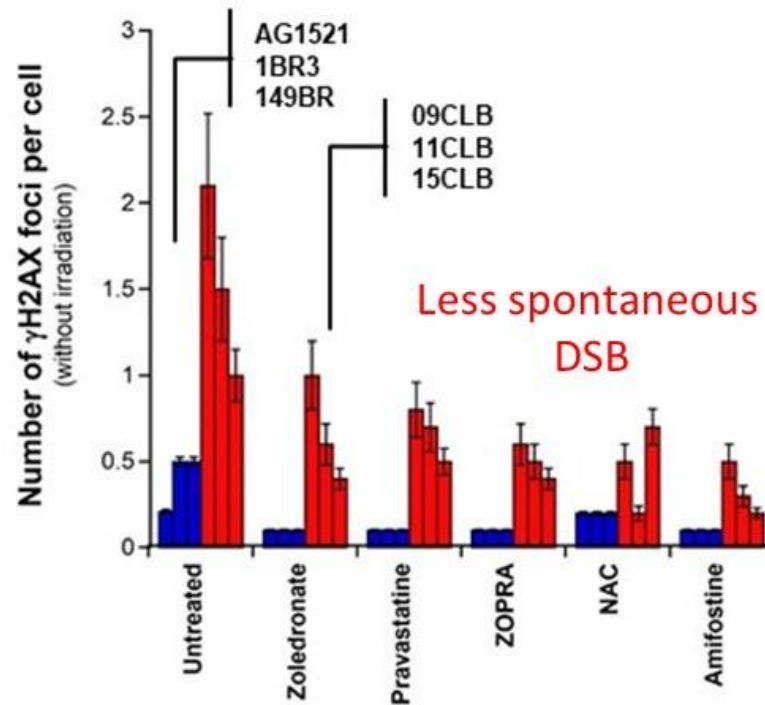
**Drogues  
pro-épiskéviques**



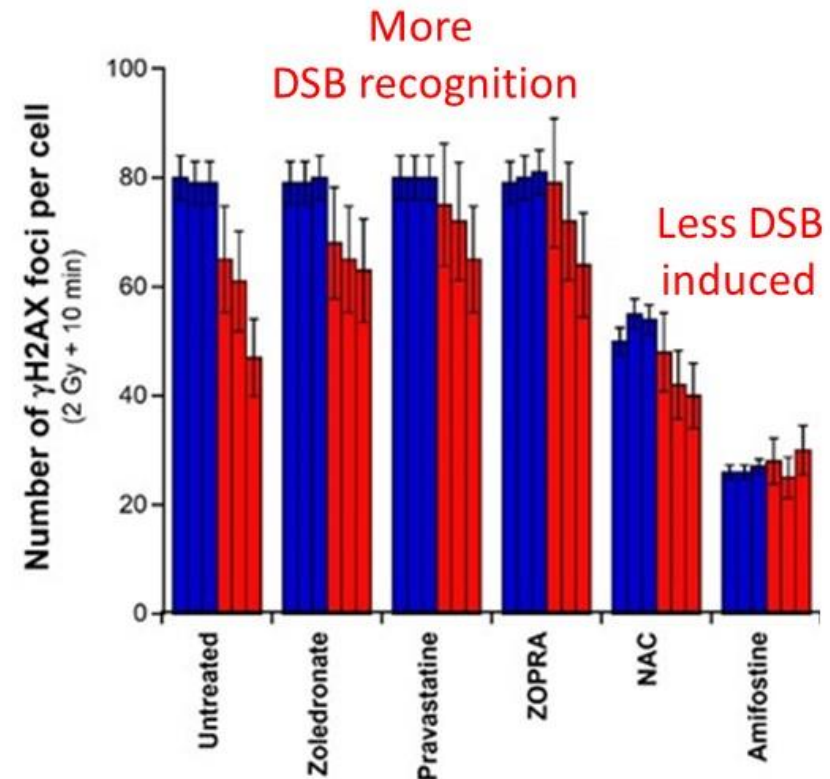
**Les drogues pro-épiskéviques augmentent  
La reconnaissance des dommages et stimulent leur réparation**

# Compaision entre NAC, Amifostine et ZOPRA

## CDB spontanées

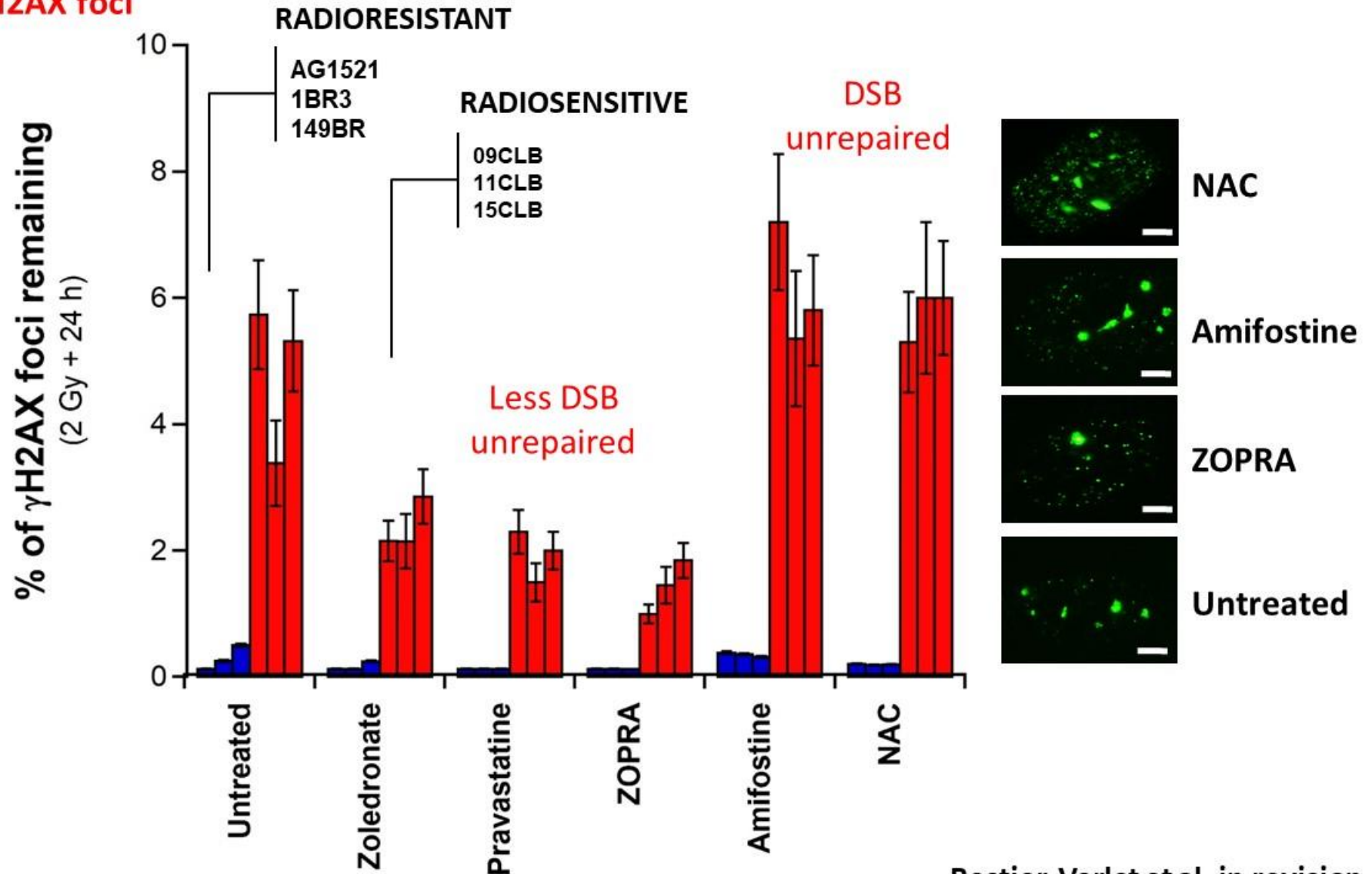


## CDB reconnues par suture

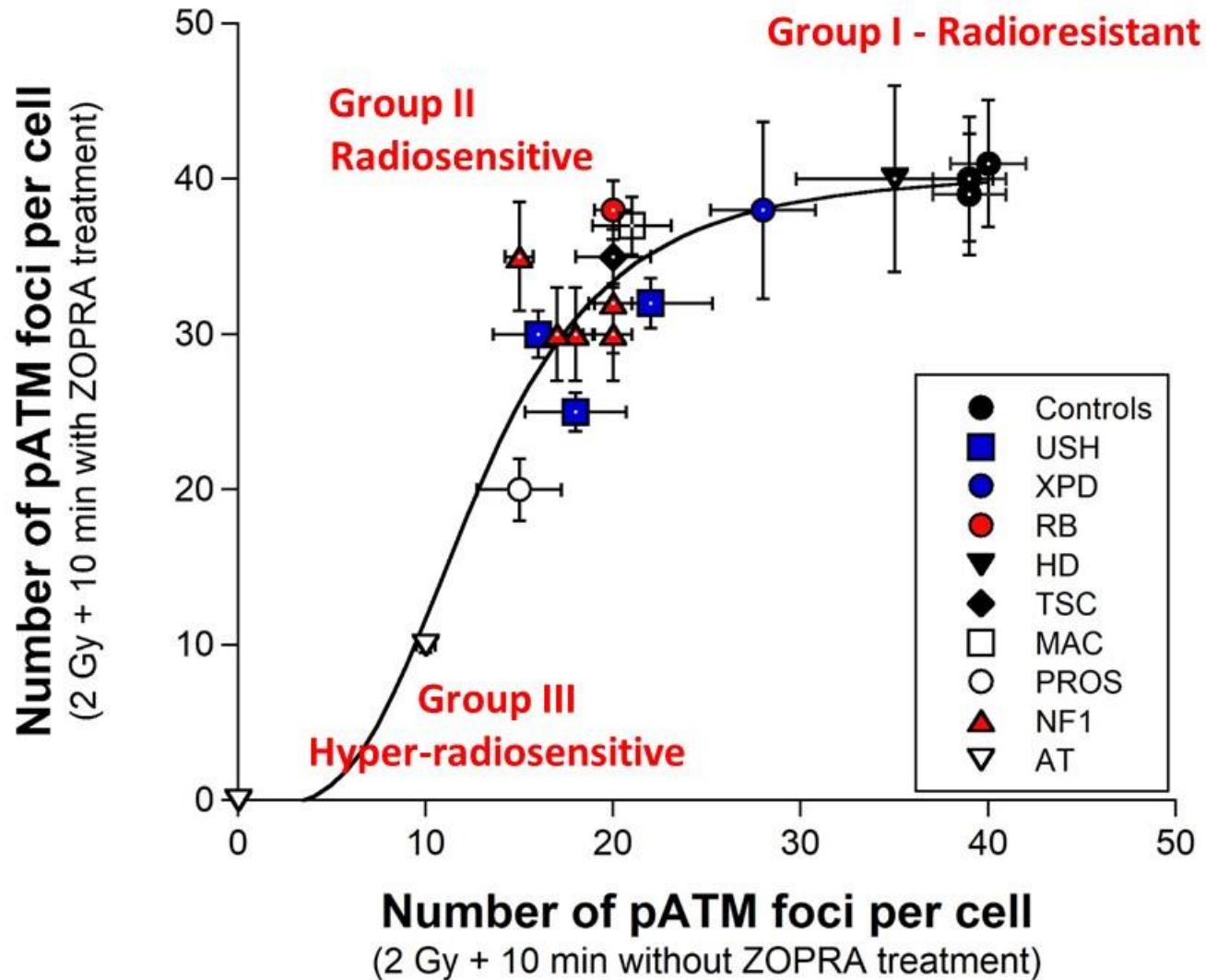


# Comparison entre NAC, Amifostine et ZOPRA

$\gamma$ H2AX foci

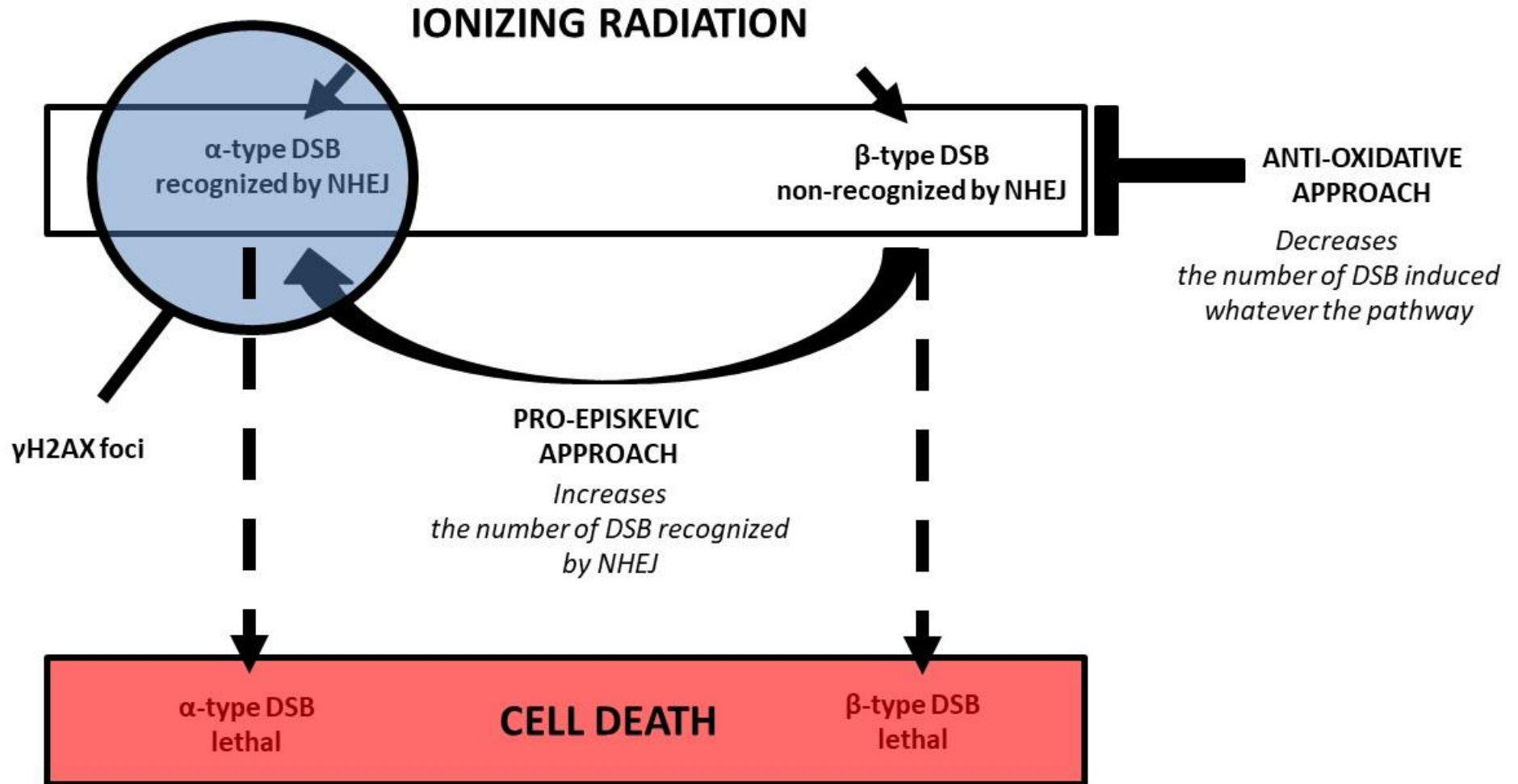


# Effet radioprotecteur du ZOPRA sur 9 syndromes





# Pro-epishevic vs. antioxidative drugs



# Faibles doses, faibles risques?

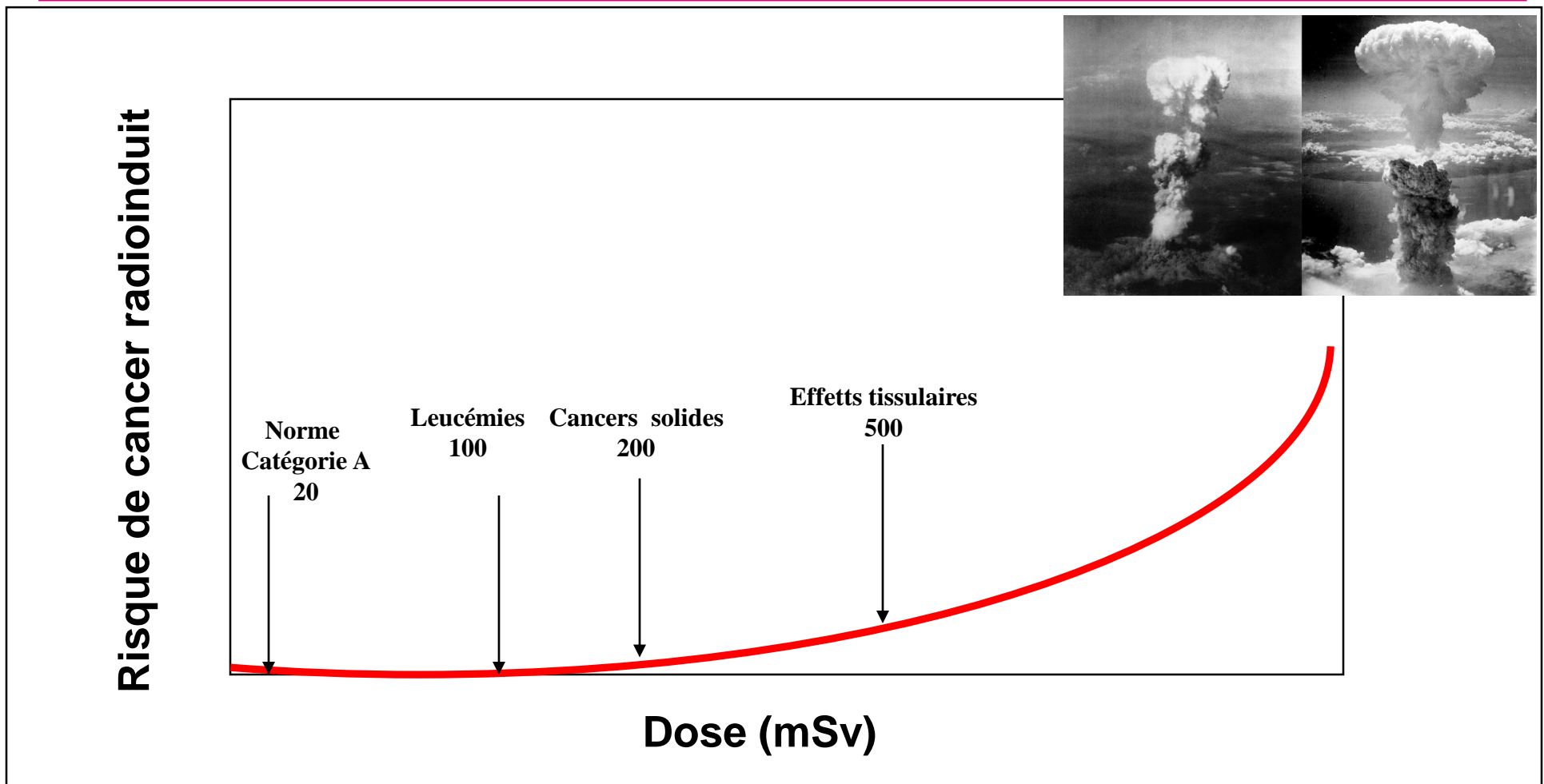


**2 effets antagonistes :**

- **Hypersensibilité aux faibles doses (HRS)**
- **Hormesis**

# Risque de cancer radioinduit

Seuil de dose « en une seule fois »



**Rappel : seuil leucémies : 100 mSv « en une seule fois »**

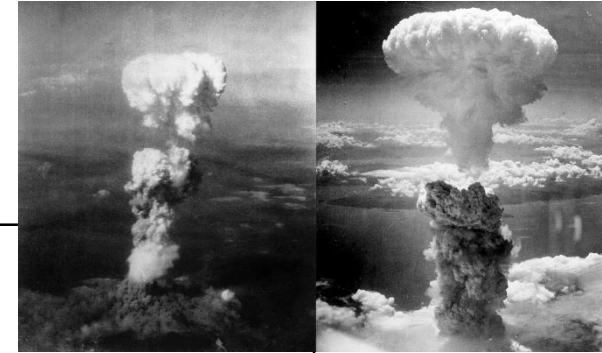
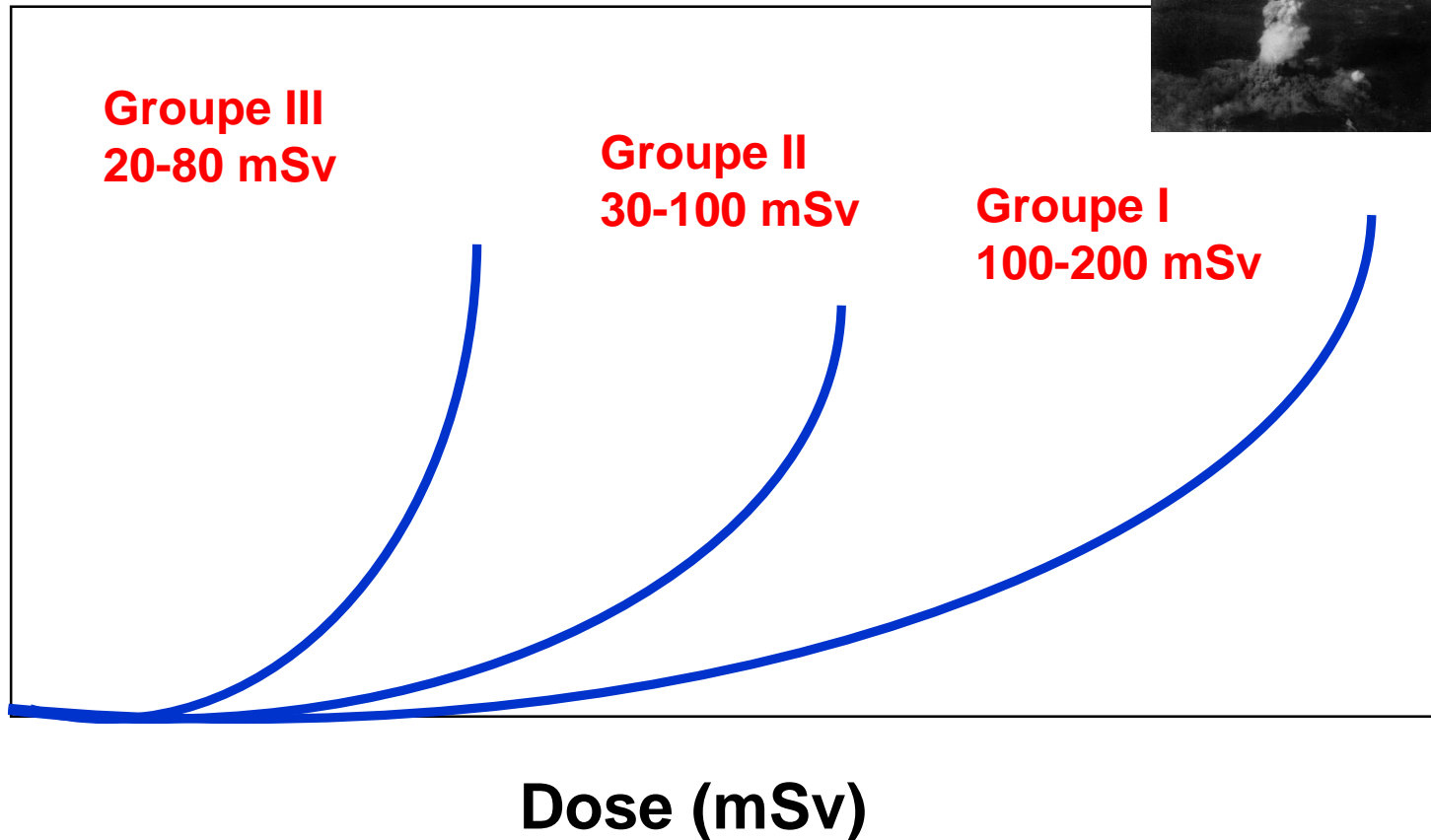
**seuil cancers solides : 200 mSv « en une seule fois »**

**premiers effets tissulaires : 500 mSv « en une seule fois »**

# Risque de cancer radioinduit

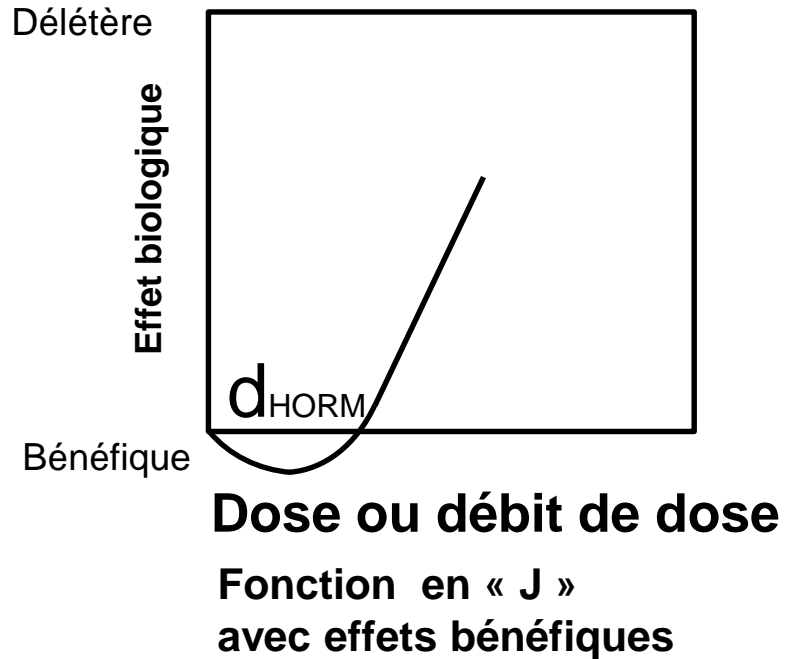
Le seuil dépend du groupe !

Risque de cancer radioinduit



# Hormesis et hypersensibilité aux faibles doses

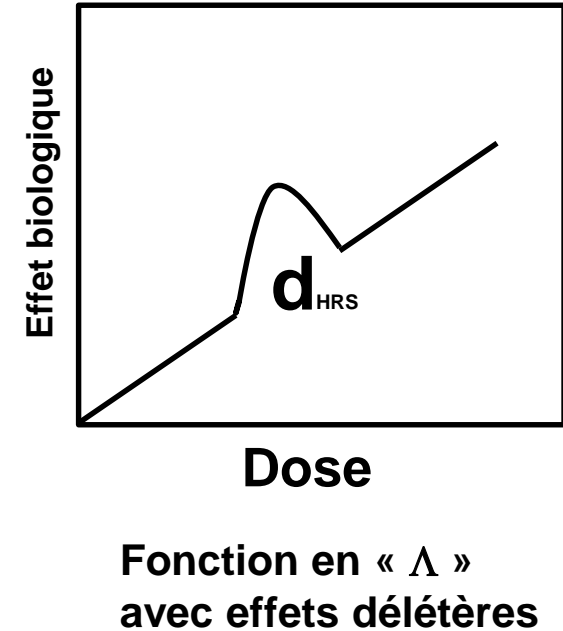
## Hormesis



Concerne  
les radiorésistants (groupe I)

≠

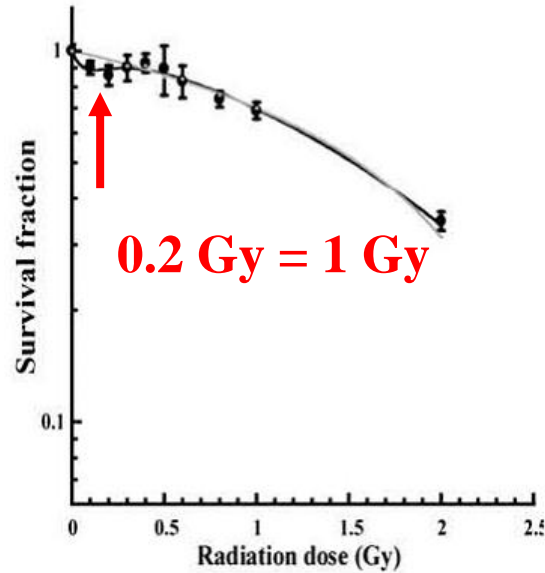
## Hypersensibilité aux faibles doses (HRS)



Concerne  
les radiosensibles (groupe II)

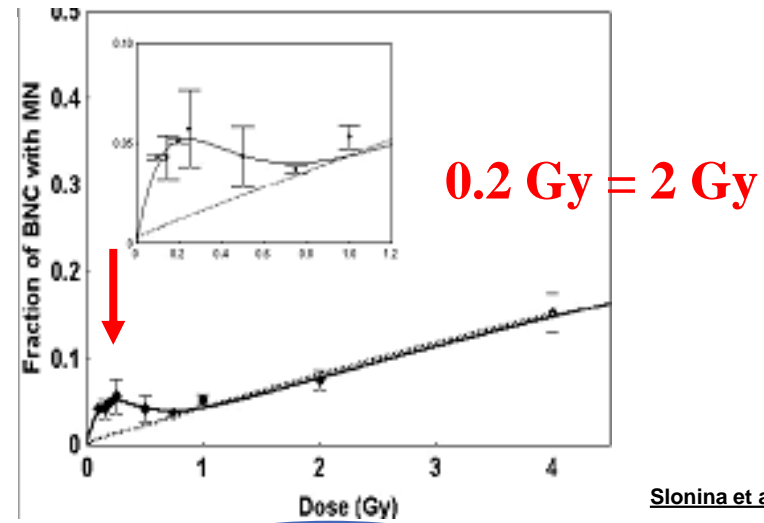
# The hypersensitivity to low dose phenomenon (HRS)

## A : Cellular survival



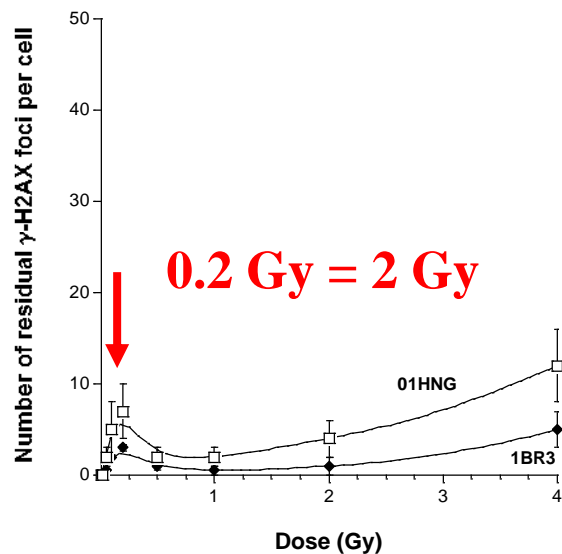
Malaise et al., 1993

## B : Micronuclei



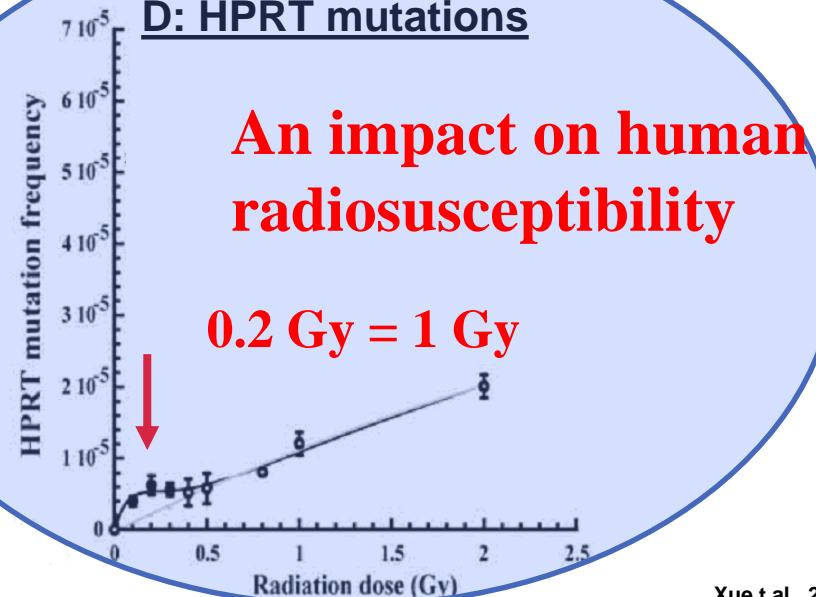
Slonina et al., 2008;2009

## C :Unrepaired DSB



Granzotto et al., 2011

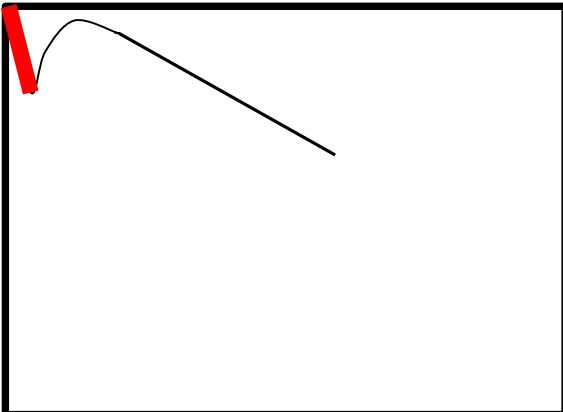
## D: HPRT mutations



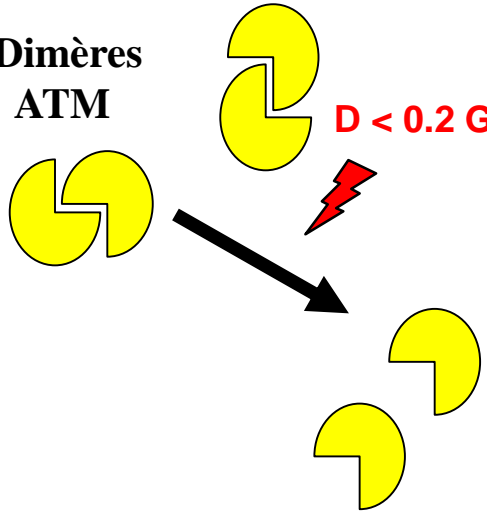
Xue t al., 2009

**Hypersensibilité aux faibles doses**

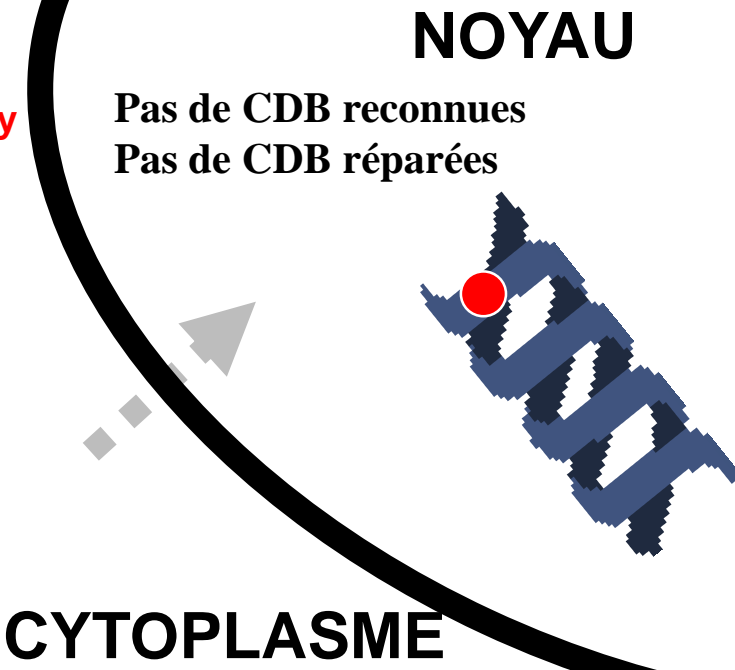
**D < 0.2 Gy**



**Dimères ATM**

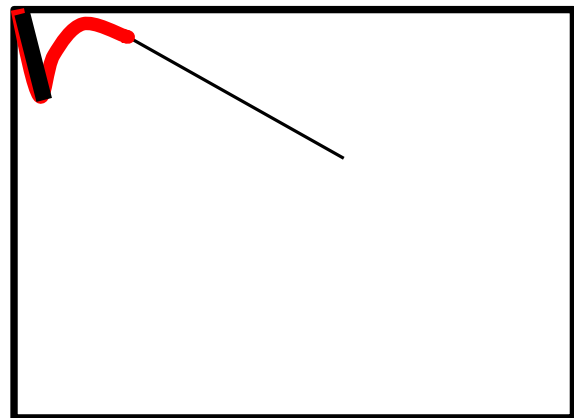


**Pas de production de monomères  
Pas de diffusion de monomères**

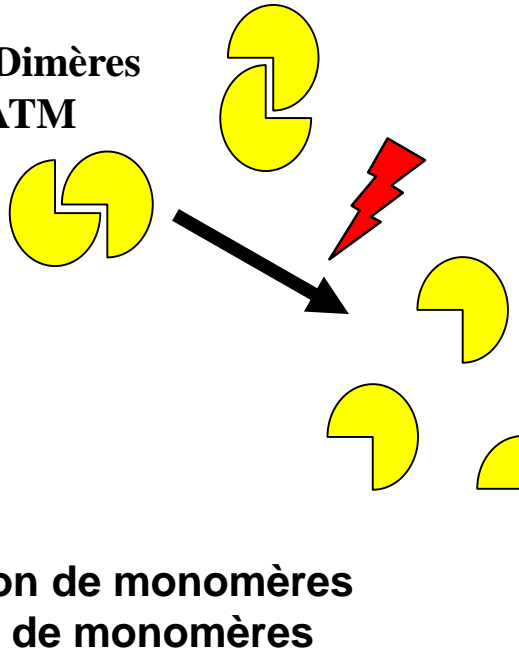


**Résistance induite aux faibles doses**

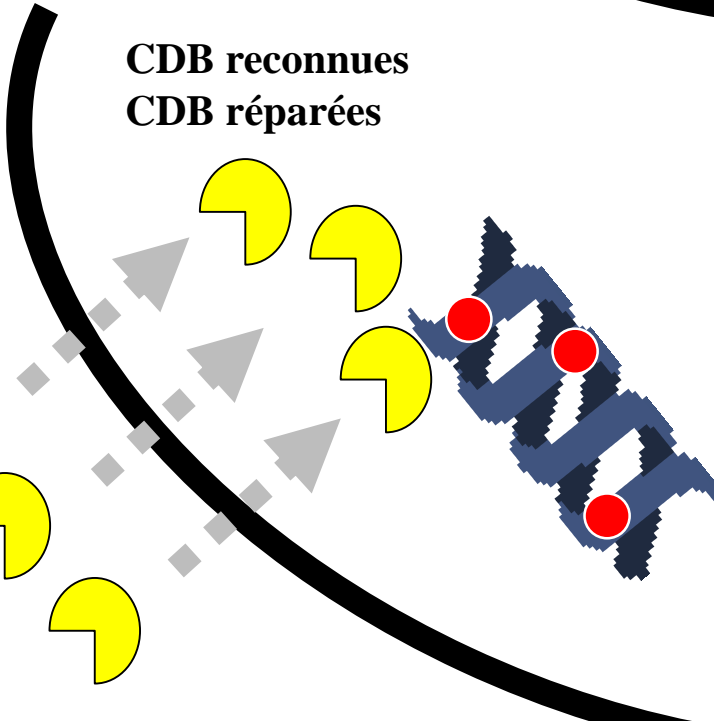
**0.2 Gy < D < 1 Gy**



**Dimères ATM**

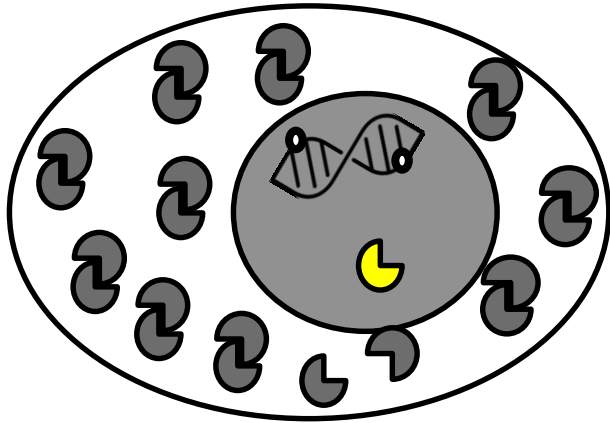


**Production de monomères  
Diffusion de monomères**



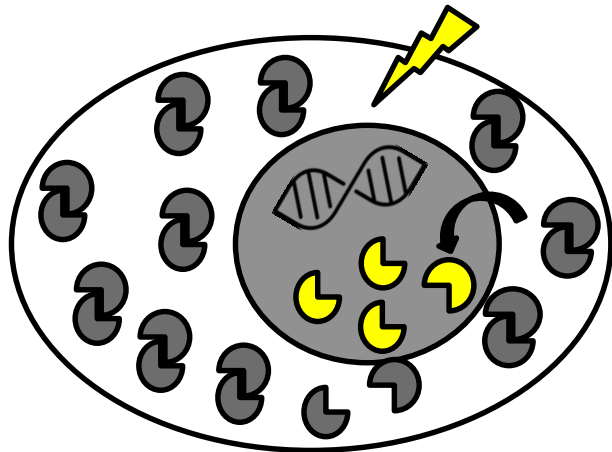
# Hormesis et transit d'ATM

---



Quelques (<2) CDB spontanées

$d_{\text{NORM}}$  Irradiation entre 20 et 75 mGy



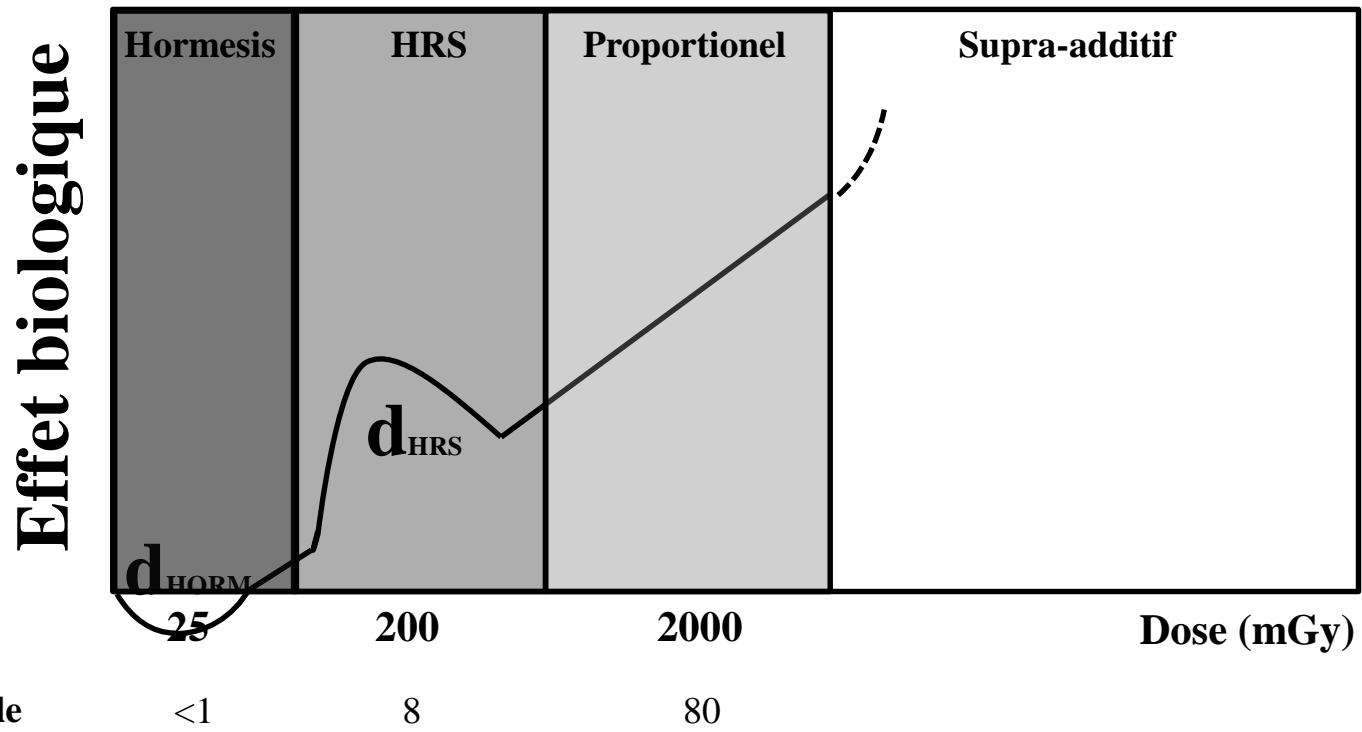
Apport de monomères ATM  
sans CDB supplémentaires  
>Les CDB spontanées disparaissent



# Faibles doses

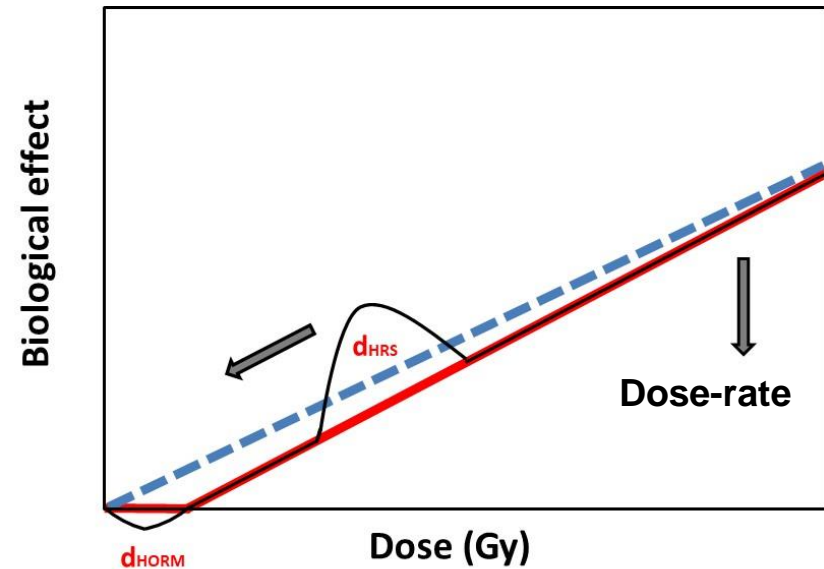
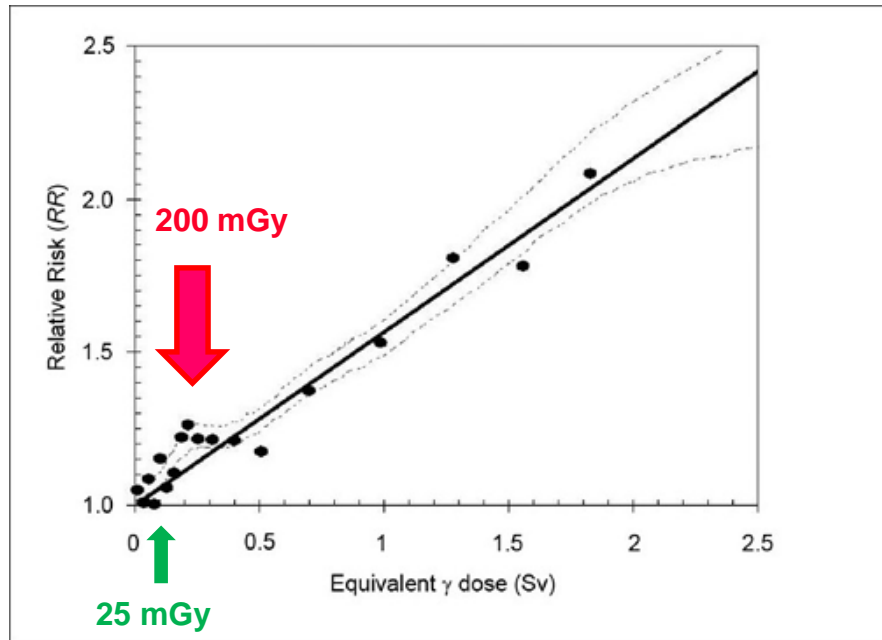
## 2 phénomènes, 2 populations ciblées

HRS maximal  $\approx 200$  mGy observé pour les individus groupe II  
Hormesis maximal  $\approx 25$  mGy observé pour les individus groupe I



CDB induite par cellule

# Quand HRS et hormesis se combinent

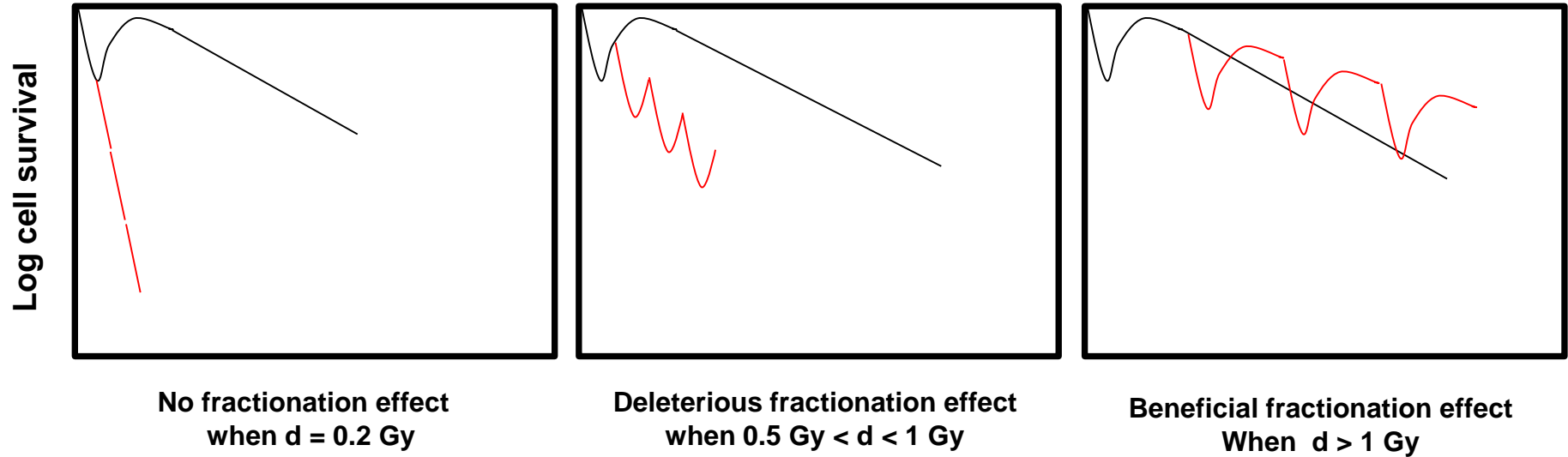


## Premières estimations:

- HRS-positifs : 20% d'individus groupe II (i.e. 4% population générale)
- hormesis-positifs : 20% d'individus groupe I (i.e. 8% population générale)

# Faibles doses répétées $d + \Delta t + d$ - Influence du phénomène HRS

---



# Une application avec les mammographies?

**Faibles doses : effets non-linéaires**

**Energie des rayons X : radiothérapie # 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



A

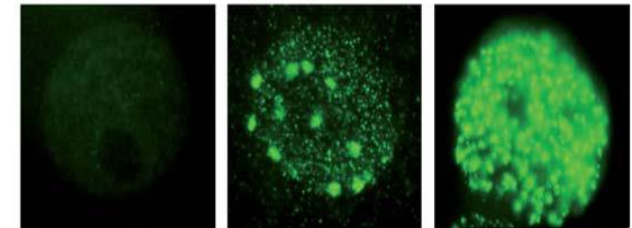
Category :

No foci

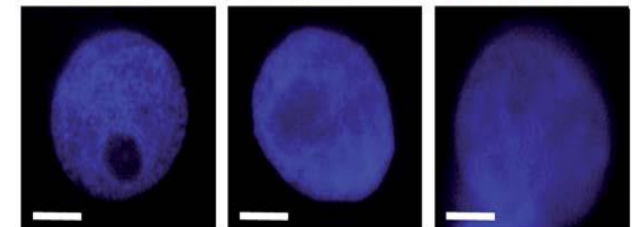
1-14 foci

≥ 15 foci

$\gamma$ -H2AX



DAPI



**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**

# Conclusions

---

**Evidence que radiosensibilité/susceptibilité/dégénérescence correspondent à un devenir spécifique des cassures de l'ADN**

**Le modèle RIANs est pour l'instant le seul modèle mécanistique expliquant à la fois les réponses aux fortes et aux faibles doses**

**Des progrès doivent être réalisés dans l'identification de biomarqueurs spécifiques pour les 3 types de risques radioinduits**

**Recherche des contre-mesures pour chacune des types de risque**

**Le transit d'ATM, un passage de la biochimie à la biologie?**

**Evidence de l'importance du facteur individuel (décret ASN de février 2019!!)**

# Remerciements

---

**Un grand merci :**

- **aux organisateurs ARRAD**
- **Aux membres de l'U1296 Inserm**

