

Impact des métaux et des pesticides sur le transit cyto-nucléaire radio-induit de la protéine ATM

Sonzogni¹, Ferlazzo¹, Granzotto¹, Devic¹, Bodgi² et Foray¹

¹CRCL-INSERM U1052, 28 rue Laennec 69373 Lyon cedex 08 France.

²Neolys Diagnostics France 28 rue Laennec 69373 Lyon cedex 08 France.

Résumé

Les propriétés génotoxiques et carcinogènes des agents non radiatifs comme les métaux et les pesticides sont reconnues mais pas encore suffisamment documentées pour en dégager des modèles mécanistiques précis. Nous avons montré que l'oxydation due à une irradiation est suffisante pour déclencher le transit cyto-nucléaire de la protéine ATM, un acteur majeur de la signalisation et de la réparation de l'ADN. Une dose de 2 Gy de rayons gamma produit toujours plus de cassures double-brin (CDB) que des concentrations réalistes de métaux ou pesticides.

Afin d'analyser l'influence des métaux ou des pesticides d'intérêt environnemental sur la réparation des CDB, nous avons donc examiné leur impact sur le transit cyto-nucléaire radio-induit de la protéine ATM de cellules humaines irradiées. La technique utilisée a été principalement l'immunofluorescence.

Il apparaît que certains agents pourraient produire des CDB et/ou retarder le transit d'ATM. Des premiers modèles mécanistiques ont été proposés et l'importance du facteur individuel et de la nature du tissu sera discutée.

Conséquence clinique d'un retard du transit cyto-nucléaire de la protéine kinase ATM.

Mélanie L. Ferlazzo¹, Adeline Granzotto¹, Clément Devic¹, Laurène Sonzogni¹, Larry Bodgi^{1,2} et Nicolas Foray¹.

¹INSERM CR-U1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon
Groupe de Radiobiologie - Bât Cheney A, 28 Rue Laennec, 69008 LYON France.

²Neolys Diagnostics - Bât Cheney C, 28 Rue Laennec, 69008 LYON France.

Les réparatoses sont les maladies génétiques causées par la mutation de protéines impliquées de réparation de l'ADN. Les réparatoses comme le syndrome ligase IV sont associées à une forte radiosensibilité et le paradigme actuel est donc de considérer la radiosensibilité comme une conséquence d'un défaut de réparation. Toutefois, l'ataxie télangiectasie (AT), le syndrome associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'homme, est associée à la mutation de la protéine kinase ATM dont le rôle direct dans le mécanisme de réparation n'est pas encore bien défini. Par extension, ATM a été considérée comme essentiellement nucléaire depuis son identification en 1995, alors que les preuves expérimentales d'une telle conclusion ne sont toujours pas évidentes.

Au début des années 2000 et l'avènement des techniques d'immunocytochimie, le caractère cytoplasmique d'ATM fait l'objet de débats et notre groupe a mis en évidence l'importance du transit cyto-nucléaire d'ATM dans la réponse aux radiations et dans le niveau de la radiosensibilité individuelle.

Il existe des maladies génétiques ayant une radiosensibilité non négligeable mais dont la mutation ne concerne pas une protéine de réparation mais bien une protéine dont la localisation cytoplasmique et l'expression ne sont pas affectées par l'irradiation (ex : la maladie de Huntington, la progeria, la tubéreuse de Bourneville...). Il a été montré par notre groupe qu'une interaction dans le cytoplasme entre ATM et ces protéines peut être à l'origine d'un retard de transit d'ATM et ainsi augmenter la radiosensibilité. En plus de ces protéines pouvant interagir avec ATM, il existe des agents chimiques susceptibles de ralentir (métaux, pesticides) ou d'accélérer (statines) le transit d'ATM et montrent ainsi respectivement une action dite anti- ou pro-épiskévique..

Société Internationale de Radiobiologie de Langue Française

**Prix APRAT
Jeune Chercheur 2015**

décerné à : *Valérie F. ...*
pour récompenser ses travaux de recherche sur l'ataxie telangiectasie et la protéine ATM et son éminente contribution à la radiobiologie francophone.

Le Président de la SIRLaF, pour le Conseil d'Administration et pour l'Association pour la Recherche sur l'Ataxie Telangiectasie (A.T.A.T.)
12ème Colloque International de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée
9-12 novembre 2015 - Clermont - France



THE SILVER SURFER
"DO STEAL THE SURFER'S SOUL"

Société Internationale de Radiobiologie de Langue Française

**Prix APRAT
Jeune Chercheur 2015**

décerné à : *Valérie F. ...*
pour récompenser ses travaux de recherche sur l'ataxie telangiectasie et la protéine ATM et son éminente contribution à la radiobiologie francophone.

Le Président de la SIRLaF, pour le Conseil d'Administration et pour l'Association pour la Recherche sur l'Ataxie Telangiectasie (A.T.A.T.)

12ème Colloque International de Radiobiologie Fondamentale et Appliquée
9-12 novembre 2015 - Clermont - France

