

Des syndromes génétiques radiosensibles qui ne sont pas des réparatoses : importance du transit de ATM du cytoplasme au noyau

Clément Devic¹, Sandrine Pereira¹, Mélanie Ferlazzo¹, Zuzana Benokova¹, Adeline Granzotto¹, Mira Maalouf¹, Guillaume Vogin¹ et Nicolas Foray

¹Inserm CR-U1052, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France

²IRSN/DEI/SECRE/LRE – Cadarache – France

La littérature montre aujourd'hui que les cassures double-brin de l'ADN (CDB) sont responsables des phénomènes de radiosensibilité si elles ne sont pas réparées et d'une forte prédisposition au cancer si elles sont mal réparées. Toutefois quelques données ancillaires montrent que certains syndromes génétiques sont associés à une radiosensibilité anormale alors que les protéines mutées qui causent ces syndromes ne sont pas impliquées dans la réparation des CDB. C'est notamment le cas de la progeria (mutation hétérozygote de lamine A), la neurofibromatose de type 1 (mutation hétérozygote de la neurofibromine NF1) et la chorée de Huntington (mutation hétérozygote de la huntingtine IT5). Toutes ces protéines ont des formes cytoplasmiques essentiellement. A l'exception de la neurofibromatose de type 1, liée à une très forte prédisposition aux tumeurs cérébrales bénignes et malignes, ces syndromes génétiques ne sont pas forcément associés à des cancers mais plutôt à du vieillissement et des désordres neuronaux. Pourtant, la radiosensibilité est intermédiaire, c'est-à-dire plus élevée que les lignées radiorésistantes mais moins élevée que les cellules issues de l'ataxie telangiectasique (AT), causée par les mutations homozygotes de la protéine ATM. La radiosensibilité mesurée pour ces trois syndromes reste cependant de l'ordre de celle observée sur certains patients AT hétérozygotes.

Nous avons analysé après irradiation (2 Gy, rayons X ou gamma) le rythme de réparation des CDB à travers l'immunofluorescence pH2AX ainsi que les cinétiques de relocalisation des biomarqueurs MRE11 et pATM sur des lignées fibroblastiques primaires en G0/G1 provenant d'au moins 2 patients mutés pour LMNA, NF1 et IT5. Pour chaque lignée analysée, nous avons observé systématiquement :

- un nombre de foci pH2AX et un nombre de micronoyaux sur des cellules non irradiées plus élevé que la normale suggérant une forte instabilité génomique due à des CDB spontanées.
- un nombre de foci pH2AX plus bas que la normale 10 min après irradiation suggérant un manque de reconnaissance des CDB radioinduites par la voie pH2AXdépendante.
- un retard d'au moins 1 heure après irradiation du transit du cytoplasme au noyau des formes auto-phosphorylées d'ATM.

Afin d'intégrer, dans un modèle général, la réponse moléculaire aux radiations de ces syndromes radiosensibles qui ne sont pas des réparatoses, nous proposons le scénario suivant : après irradiation, les formes actives de ATM traversent la membrane nucléaire et participent à la reconnaissance des CDB par la phosphorylation de H2AX, stimulent leur réparation par la suture et inhibent les voies recombinatoires de la réparation responsables de l'instabilité génomique. Ainsi, la radiosensibilité pourrait être causée soit par une mutation des protéines de réparation agissant dans le noyau, soit par une mutation de protéines partenaires de ATM et responsables de son transit radio-induit du cytoplasme au noyau. Ces travaux ouvrent une nouvelle voie d'investigations sur le rôle biologique de la protéine ATM.