

Etude des fibroblastes cutanés pour évaluer la radiosensibilité des tissus sains

Nicolas FORAY – U1296 Radiations : Défense, Santé, Environnement – Lyon, France

Nicolas.foray@inserm.fr
www.radiobiologie.fr

Cancéropôle Ile-de-France – 13 mars 2025



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

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Service de santé
des armées



Radiosensibilité individuelle



Nous ne sommes pas égaux face aux radiations

**Une idée centenaire,
Une évidence oubliée
Mais des enjeux légaux,
sociétaux et éthiques**

REVIEWS AND COMMENTARY ■ EDITORIAL

100 Years of Individual Radiosensitivity: How We Have Forgotten the Evidence¹

Nicolas Foray, PhD
Catherine Colin, MD, PhD
Michel Bourguignon, MD, PhD

In 2011, we celebrated the 100th anniversary of the notion of individual radiosensitivity. The concept that we are not equal to our responses to Despeignes (3) applied one of the first radiation therapy treatments to a patient suffering from stomach cancer. While the number of patients treated

Les 3 conséquences cliniques majeures d'une irradiation

RADIOSENSIBILITE



≠

RADIOSUSCEPTIBILITE



≠

RADIODEGENERESCENCE



Mort cellulaire
Réactions tissulaires
Ex : peau, intestin

Transformation cellulaire
Cancers radioinduits
Ex : sein, tissus mous

Vieillissement accéléré
Maladies neurodégénératives
Ex : œil, cerveau

**Décision ASN Février 2019 :
tenir compte de la « radiosensibilité » dans le radiodiagnostic**

En clinique, un consensus pour quantifier la radiosensibilité



RTOG
RADIATION THERAPY
ONCOLOGY GROUP

Grade	Clinical Characteristics
1	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated
2	Moderate; limiting ADLs; minimal, local, or noninvasive intervention indicated
3	Severe or medically significant; disabling; invasive intervention indicated
4	Life-threatening; urgent intervention required
5	Death related to adverse event

^aADLs, activities of daily living.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

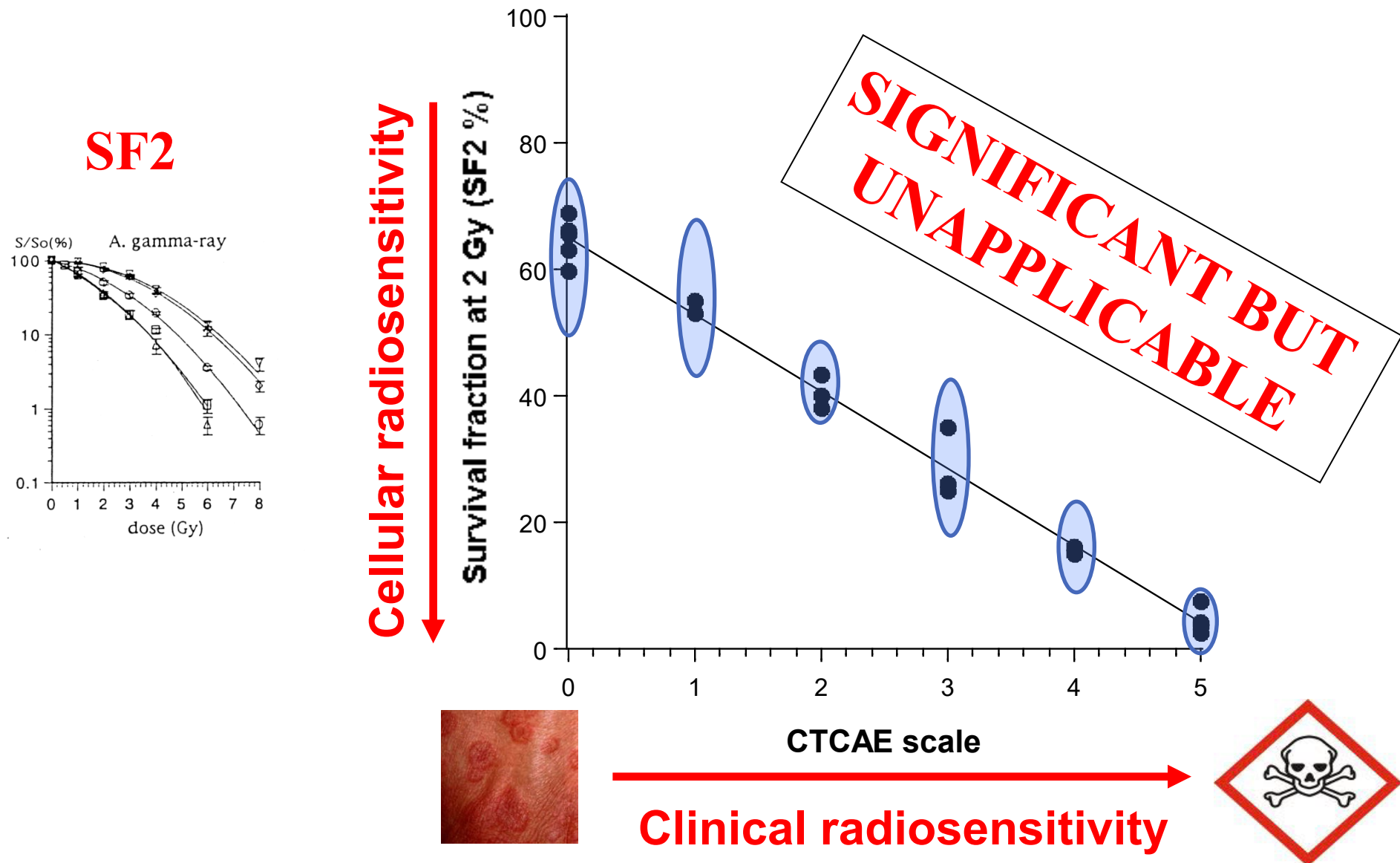
Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

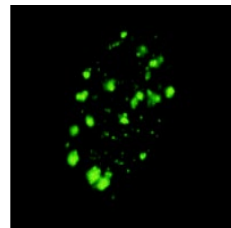
**Echelle à 6 grades pour quantifier la
sévérité des réactions tissulaires
De 0 à 5**

Corrélation entre survie cellulaire et grade CTCAE



Les tests clonogéniques sont trop lourds !!!

Corrélation entre foci H2AX et grades CTCAE



γ H2AX

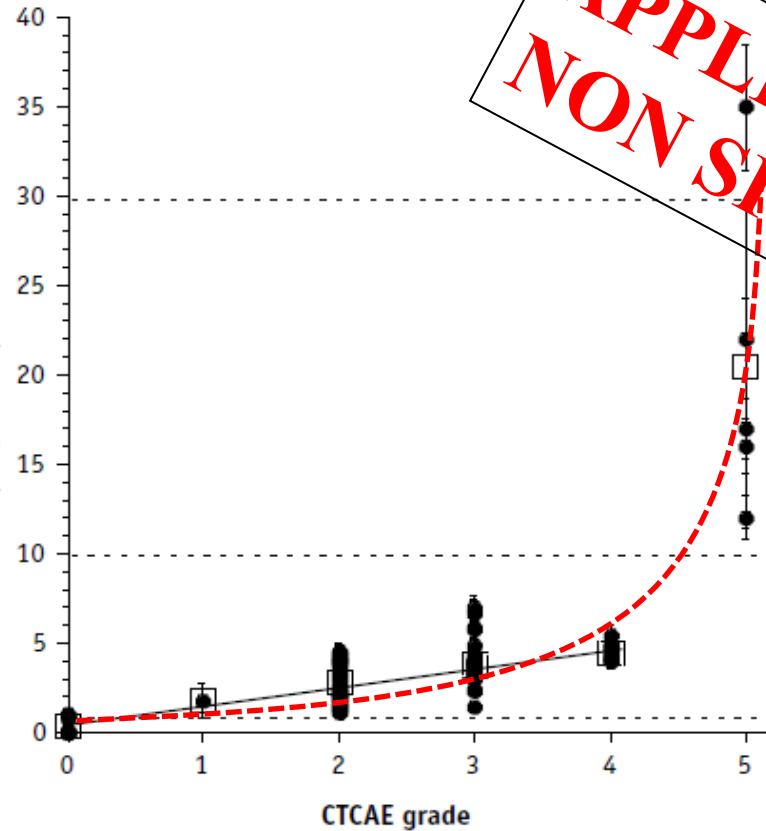


γ H2AX

Cellular radiosensitivity



Number of γ H2AX foci per cell
(2 Gy + 24 h)



APPLICABLE BUT
NON SIGNIFICANT

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



Clinical radiosensitivity



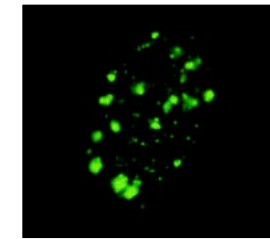
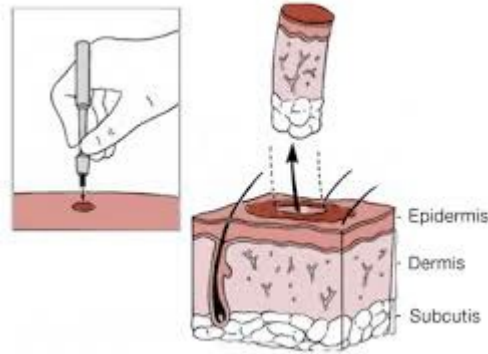
Les foci H2AX ne prédisent pas les radiosensibilités intermédiaires

COLLECTION POUR LA RECHERCHE SUR LA RADIOSENSIBILITE AU NIVEAU CLINIQUE



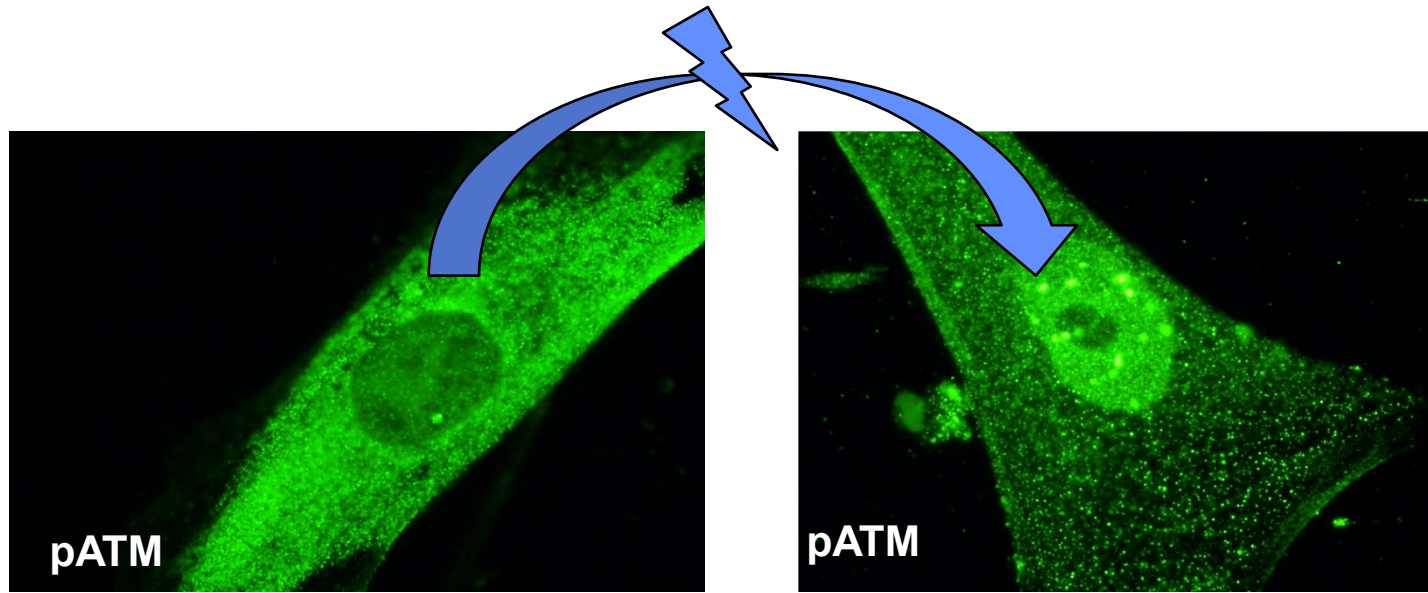
PROJET
COPERNIC

Depuis 2004,
+ de 300 cas
de patients
radiosensibles



Vogin et al. IJROBP 2018
Pereira et al. IJROBP, 2018
Granzotto et al., IJROBP, 2016
Le Reun et al., Cancers 2023

Le transit radioinduit 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
Berthel et al., Cancers, 2019
Devic et al. Dose Response, 2020
Moulay Rakhdar et al., Ey Curr Res, 2020
Bachelet et al., Arch Med Case Rep, 2020
Viau et al., Biomolecules 2021
El-Nachel et al., IJMS 2021
Sonzogni et al. Biomolecules 2022
Combemale et al., Mol Neurobiol, 2022
Al-Choboq et al., IJMS 2022
Le Reun et al. IJMS, 2022

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

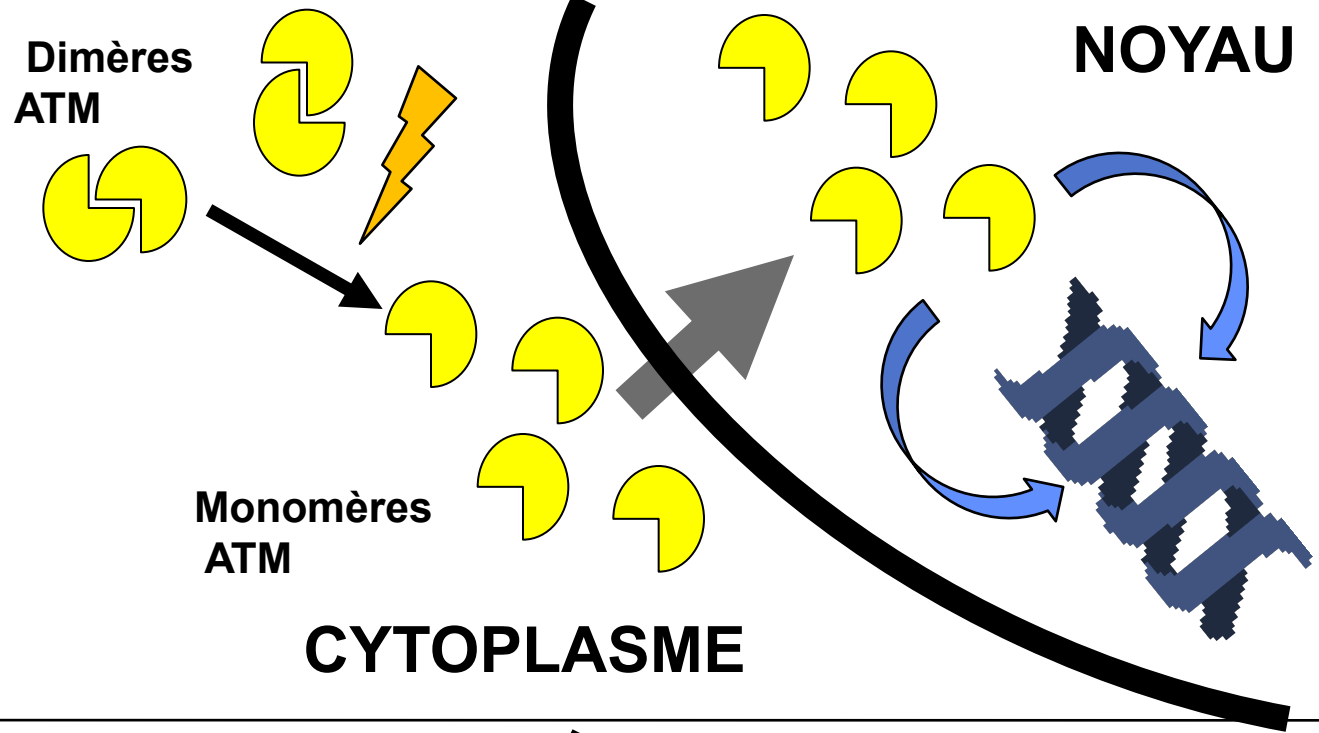
Transit d'ATM rapide

Reconnaissance des CDB +++

Réparation +++

Radiosistance

Faible risque cancer



GROUPE III

>1% de la population

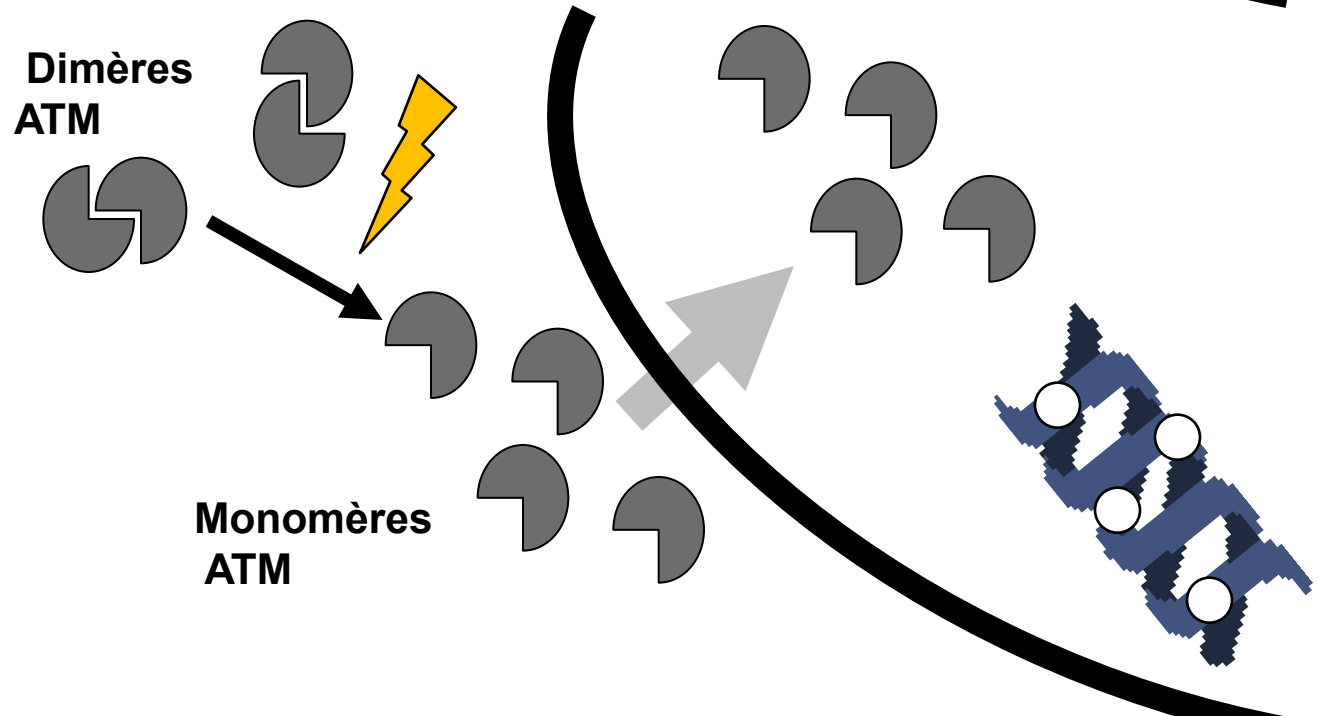
Mutations d'ATM

Reconnaissance des CDB --

Réparation ---

Hyper-radiosensibilité

Haut risque cancer



GROUPE II

5-20% de la population

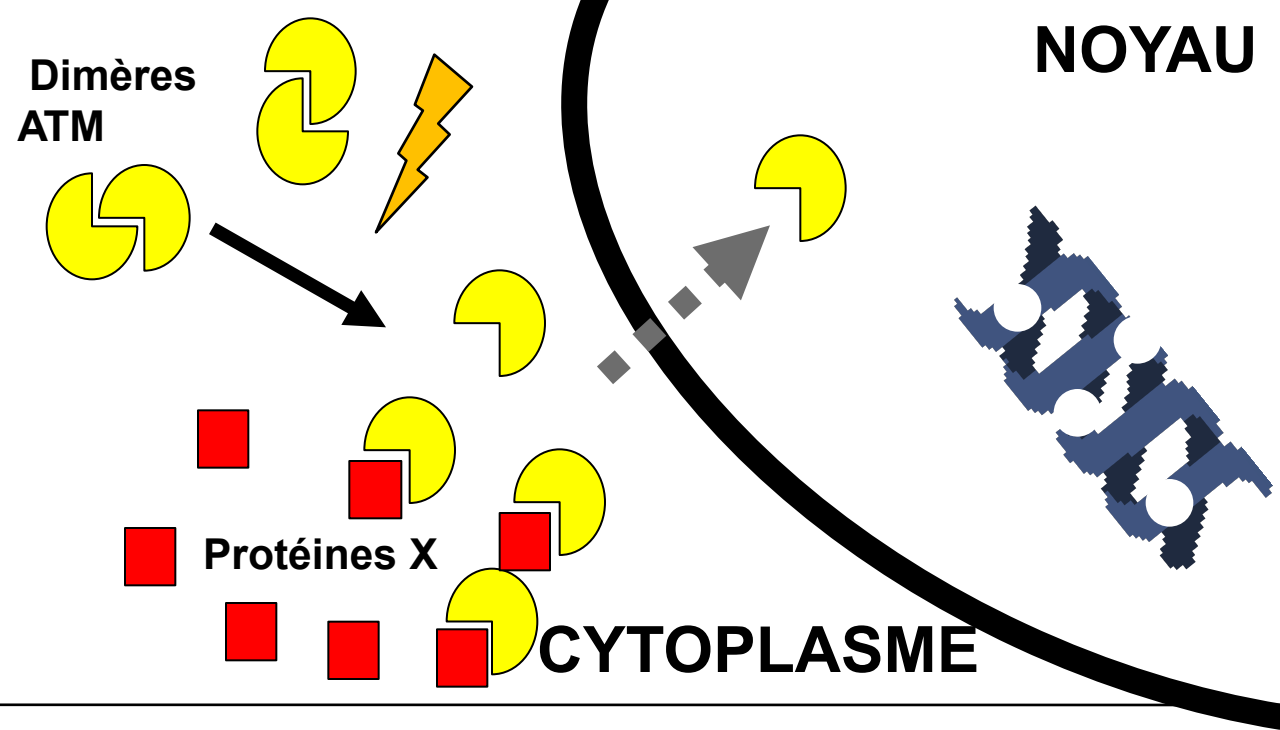
Transit d'ATM retardé

Reconnaissance des CDB --

Réparation --

Radiosensibilité modérée

Haut risque cancer



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



Projet INDIRA

Radiosensibilité individuelle dans une sous-population d'individus apparemment en bonne santé (SAMU de Paris)

Parmi 30 donneurs du SAMU,

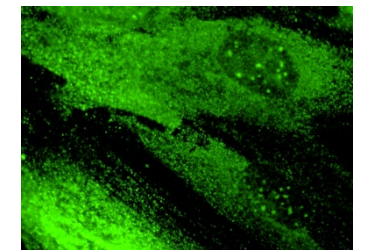
7 sont du groupe II (= 23.3%)

En accord avec les 5-20% (littérature)

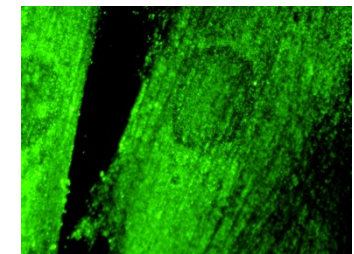
En accord avec les 17.5 ± 4.5 % (COPERNIC)



Tissus sains : Relation entre pATMmax et réactions cliniques



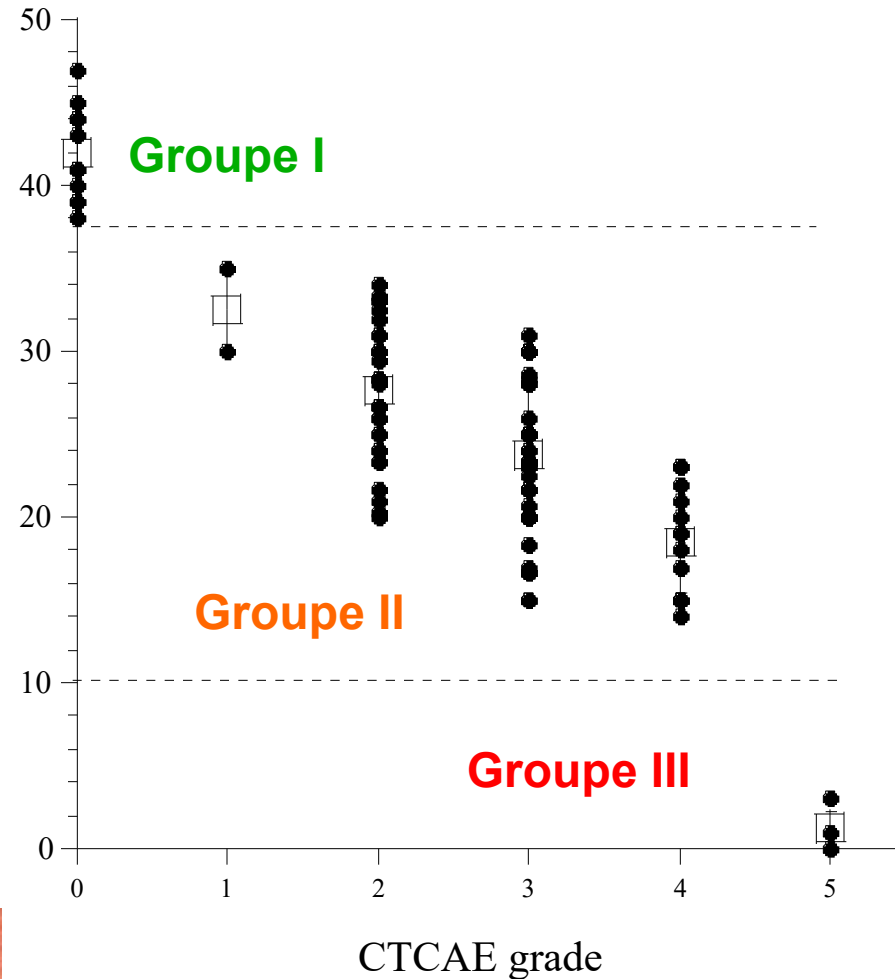
pATMmax



Radiosensibilité moléculaire



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



Concordance : $r = 0.86$
N = 117

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,[†] Guillaume Vogin, 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, PharmaD, 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 Ziouèche, MD,^{###} Ronan Tanguy, MD,^{###} Marie-Pierre Sunyach, MD,^{###} Séverine Racadot, MD,^{###} Pascal Pommier, MD, PhD,^{###} Line Claude, MD,^{###} Frédéric Baleyrier, MD, PhD,^{†††} Bertrand Fleury, MD,^{†††}

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, PharmaD, PhD,* Jean-Léon Lagrange, MD, PhD,^{¶¶¶¶} Jacques Balosso, MD, PhD,^{*****} and Nicolas Foray, PhD*

*INSERM, UMR1052, Cancer Research Centre of Lyon, Lyon, [†]INSERM UMRS 1018, 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, Hospices Civils de Lyon, Bron, [#]Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, **Clinique Jean-Mermoz, Lyon, ^{††}Groupement Hospitalier Sud, Hospices 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, Hospices 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



Article

Quantitative Correlations between Radiosensitivity Biomarkers Show That the ATM Protein Kinase Is Strongly Involved in the Radiotoxicities Observed after Radiotherapy

Eymeric Le Reun ^{1,†}, Larry Bodgi ^{1,2,3,†} , Adeline Granzotto ¹, Laurène Sonzogni ¹, Mélanie L. Ferlazzo ¹, Joëlle Al-Choboq ¹ , Laura El-Nachef ¹, Juliette Restier-Verlet ¹, Elise Berthel ¹ , Clément Devic ¹ , Audrey Bouchet ¹ , Michel Bourguignon ^{1,4} and Nicolas Foray ^{1,*}

Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 10434. <https://doi.org/10.3390/ijms231810434>

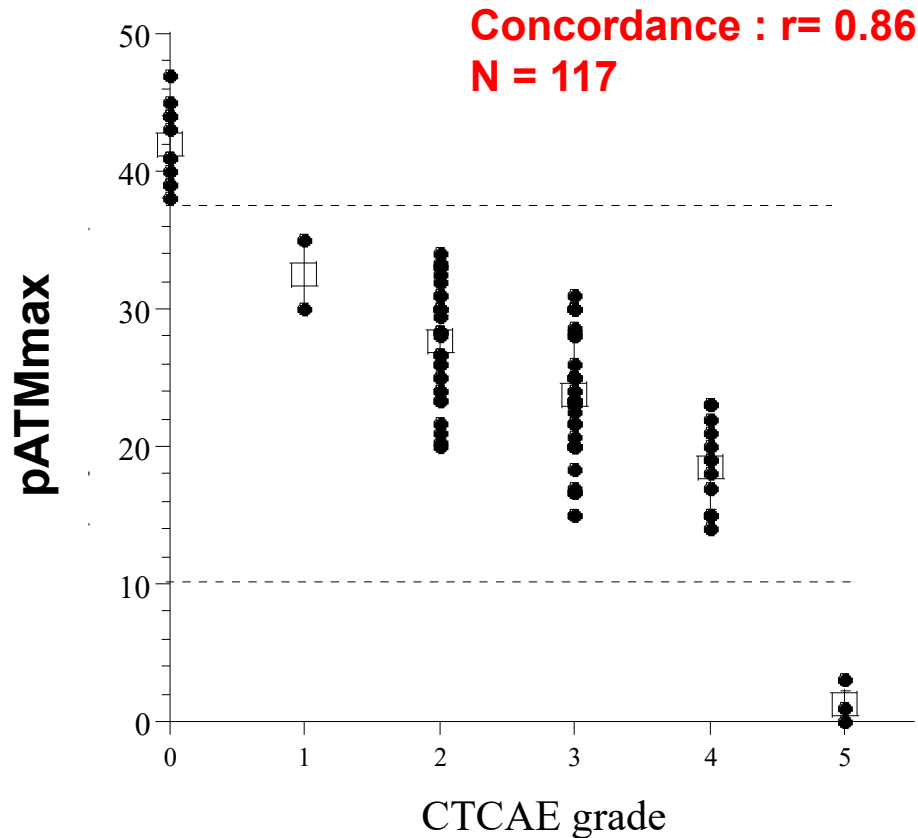
Prediction of the post-radiotherapy toxicities: 20 years of COPENIC radiosensitivity diagnosis procedure

L. Sonzogni^a, A. Granzotto^a, E. Le Reun^a, J. Al-Choboq^a, M. Bourguignon^{a,b}, N. Foray^{a,*}, and L. Bodgi^{a,c,d}

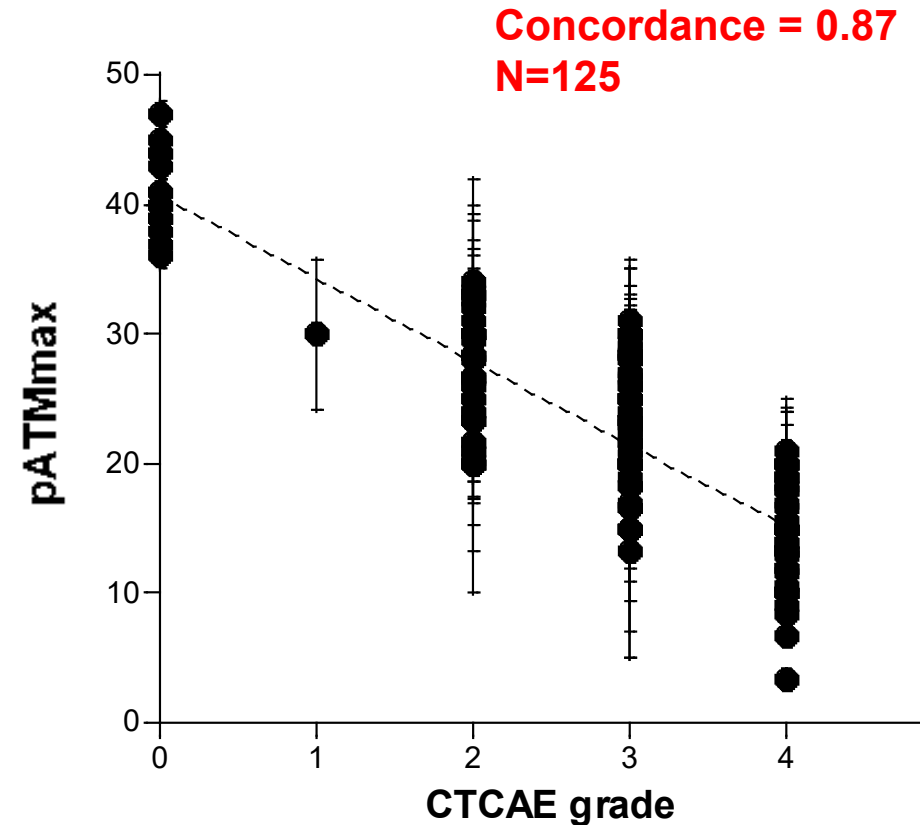
Cancer Radiotherapie 2024

Tissus sains : Relation entre pATMmax et réactions cliniques, 6 ans après

Granzotto et al. IJROBP 2016



Le Reun et al., Cancers 2022

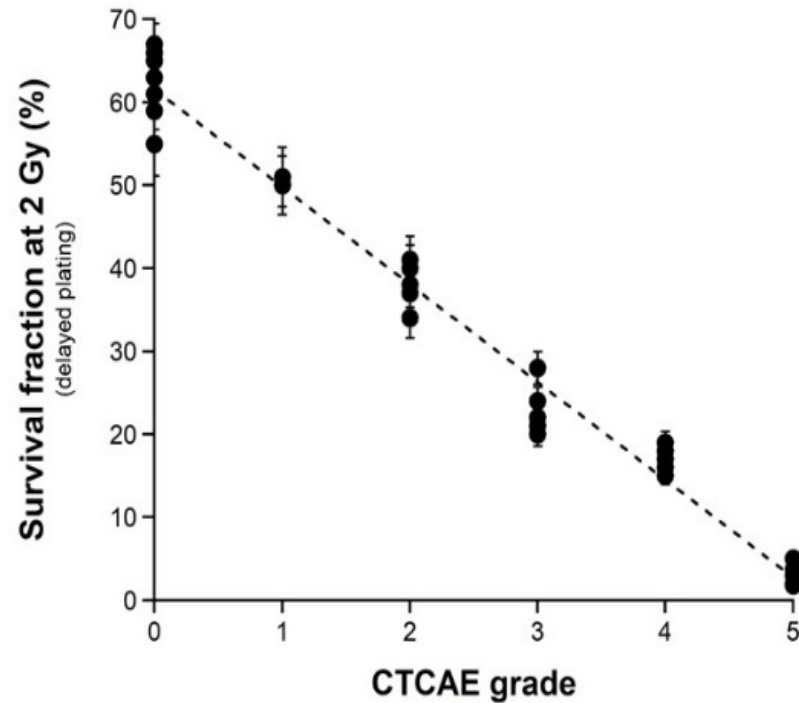


Grade CTCAE = 5 – pATMmax/10

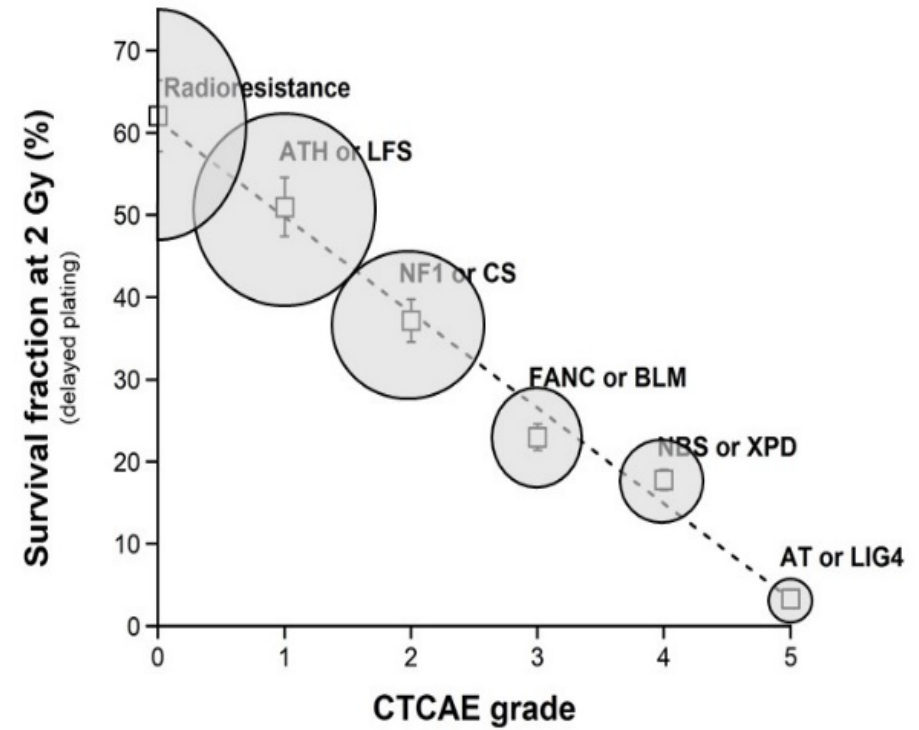
Le grade de sévérité diminue d'un 1 point tous les 10 foci pATM
Quelques sessions de radiothérapie peuvent faire la différence

Lien avec la biologie cellulaire et la génétique

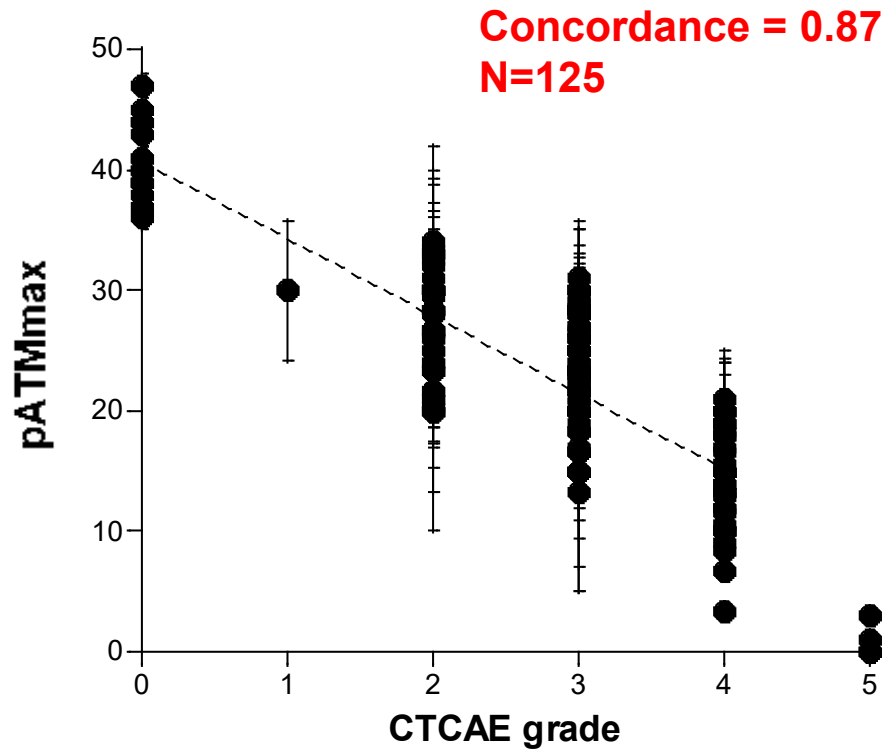
A Radiotoxicité-post RT



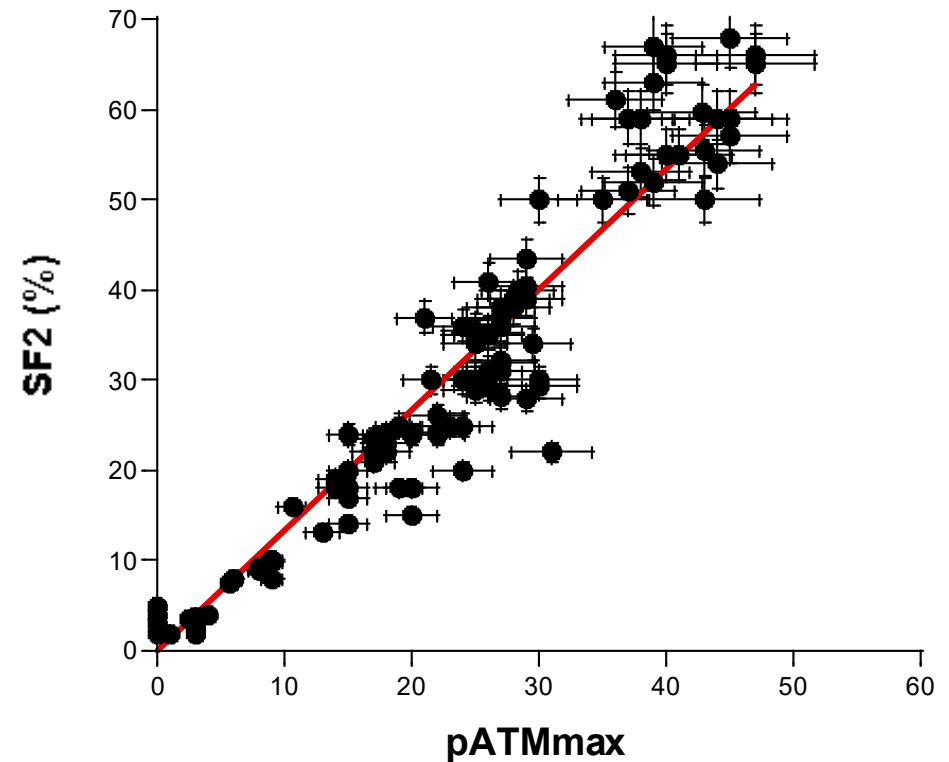
B Radiosensibilité génétique



Lien avec la réponse moléculaire et cellulaire

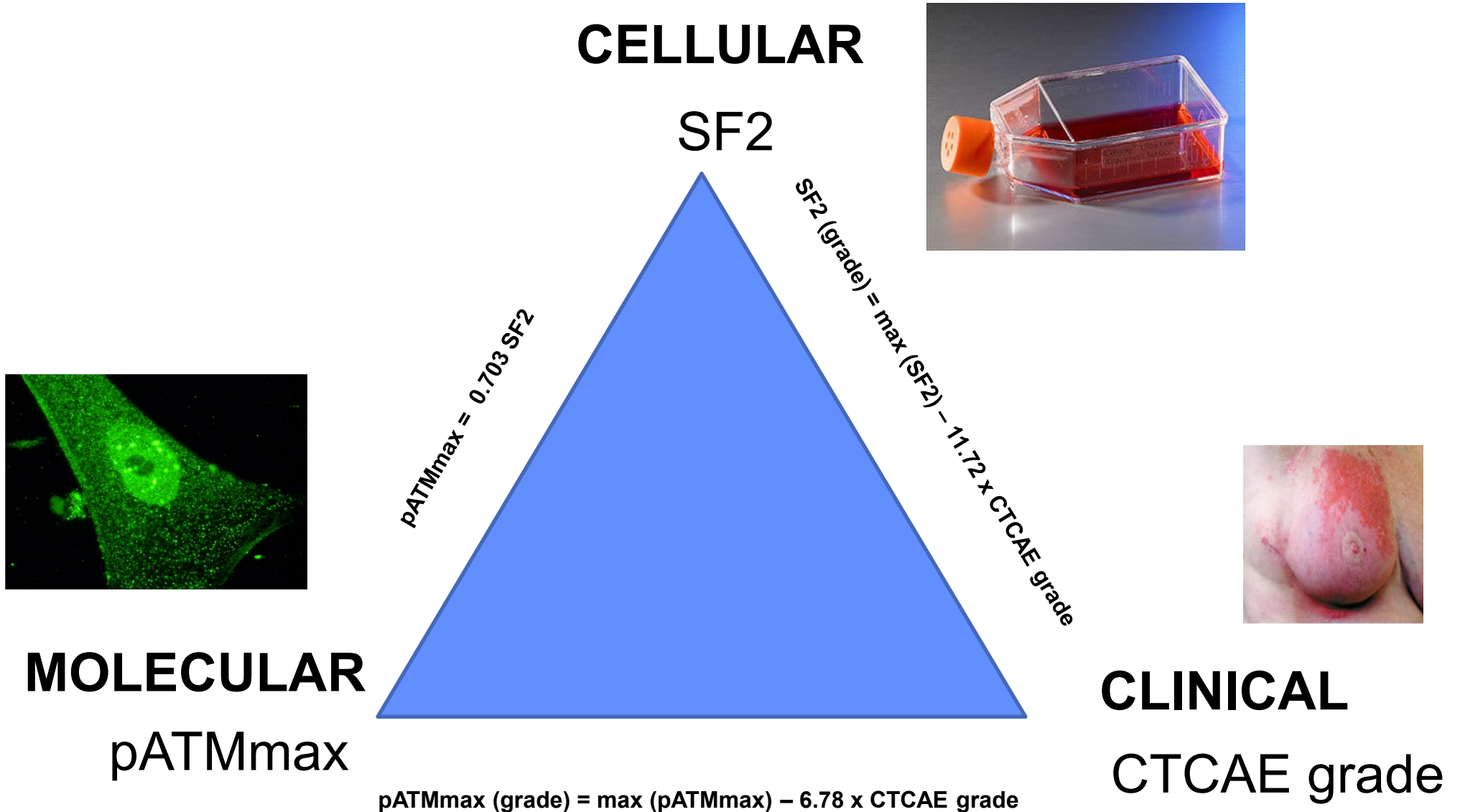


$$\text{Grade CTCAE} = 5 - \text{pATMmax}/10$$

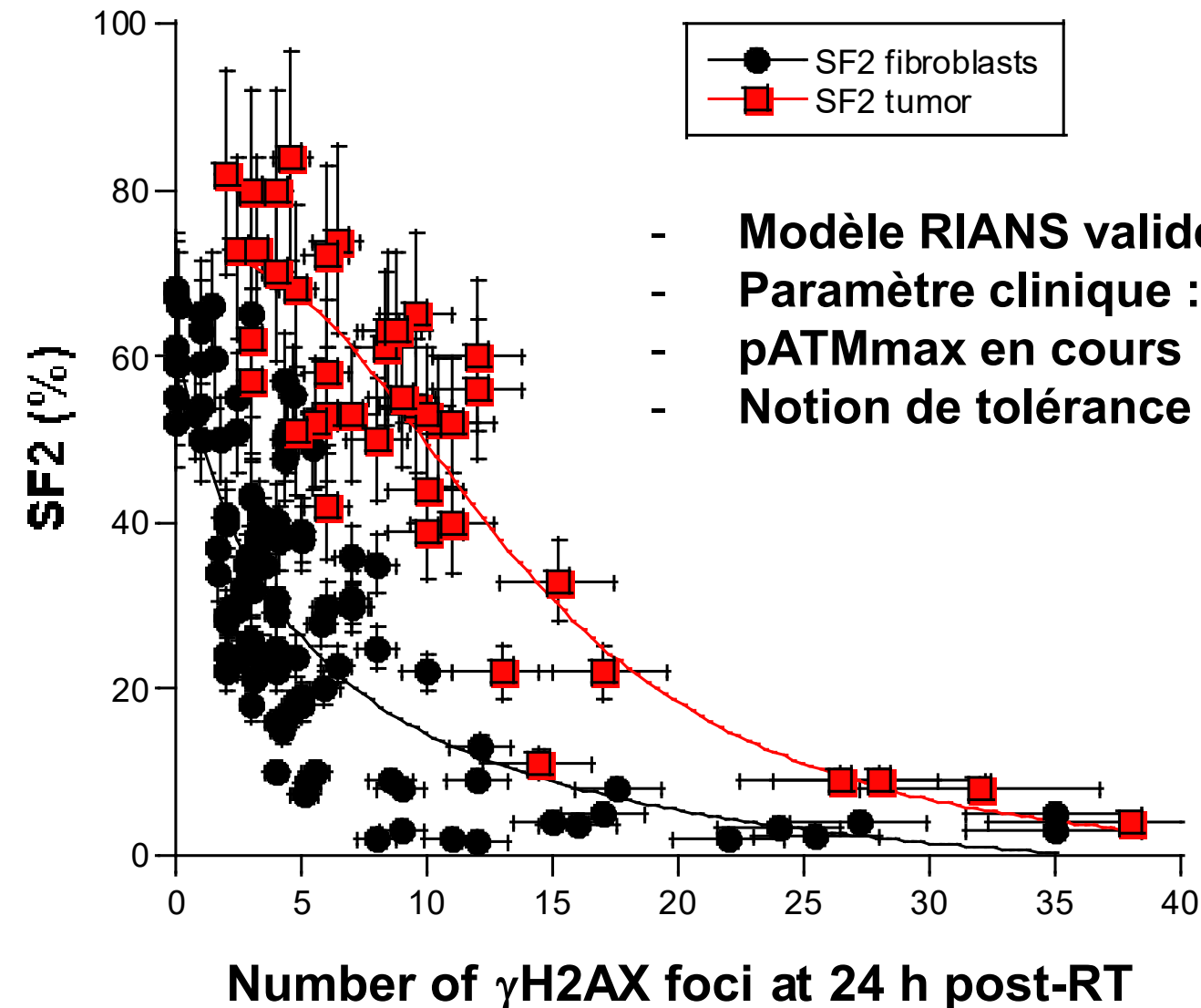


$$\text{SF2} = 1.33 \text{ pATMmax}$$

Radiosensibilités clinique, cellulaire, moléculaire : Le triangle magique



Et pour les tumeurs ?



Conclusions

La radiosensibilité des tissus sains est désormais prédictible à l'échelle clinique, cellulaire et moléculaire

Le modèle RIANS est validé dans de nombreuses situations et maladies

Le modèle RIANS explique la radiosensibilité des tumeurs et peut-être leur formation

Importance des protéines X dans la carcinogénèse (voir papiers récents)

Tumeurs rares = rareté des protéines X?

Merci pour l'invitation!!!

