



COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE

Gestion INIS
Doc. Enreg. le 25/10/2000
N° TRN F.R.000...6228

DIRECTION DE LA COMMUNICATION
ET DES AFFAIRES PUBLIQUES
SERVICE INFORMATION-PRESSE

Petit déjeuner de presse

**"Effets biologiques des
rayonnements ionisants"**

29 juin 2000

Contacts presse

Karine Deffis
☎ 01 40 56 14 88

Corinne Borel
☎ 01 40 56 18 35



Sommaire

- Liste des intervenants

- La radiobiologie en France

- LADN
 - Les agressions de l'ADN
 - Les mécanismes de réparation de l'ADN

- Efficacité des systèmes de réparation et cancérogenèse

- De la recherche à la réglementation

- Les sciences du vivant du CEA



Intervenants

Anne FLÜRY-HERARD

Médecin radiobiologiste. CEA/Direction des sciences du vivant

"Rayonnements ionisants, effets sur le vivant et problématique des faibles doses. De la recherche à la réglementation"

Serge BOITEUX

Responsable de l'unité mixte CEA-CNRS « radiobiologie moléculaire et cellulaire ». CEA/Direction des sciences du vivant/Fontenay-aux-Roses
Directeur de recherche au CNRS.

"Agressions et réparations de l'ADN"

Michel TOLEDANO

Responsable de recherches sur la réponse au stress oxydatif chez la levure.
CEA/Direction des sciences du vivant/Saclay

"Comment la cellule gère les stress auxquels elle est soumise (stress oxydant, stress radiatif)"

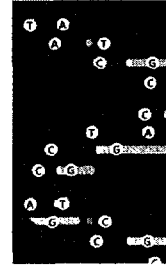
Bernard DUTRILLAUX

Chef du Département de radiobiologie et radiopathologie. CEA/Direction des sciences du vivant/Fontenay-aux-Roses
Directeur de recherche au CNRS

*"Cancérogenèse et cancers radioinduits".
"Acteurs français de la recherche en radiobiologie"*



LA D N



Un organisme est constitué de milliards de cellules, unités de base de quelques microns, agencées de façon à constituer les organes. Dans toute cellule est stocké environ un mètre d'Acide Désoxyribo Nucléique (ADN), qui se présente sous la forme d'une double hélice de polymères. L'ADN constitue le support de l'information génétique, codée par la succession de quatre bases azotées A, T, G et C (schéma). La molécule d'ADN contient toutes les informations nécessaires à la production des protéines dont les cellules vivantes ont besoin. Parmi les autres molécules indispensables à la vie, l'eau, solvant de toutes les molécules de la cellule, occupe une place particulière puisque chez l'homme elle représente soixante pour cent du poids corporel.

L'ADN est soumis à de multiples attaques inévitables, de la part du milieu intracellulaire et de l'environnement, qui provoquent la formation de plusieurs milliers de lésions par jour et par cellule. Des espèces réactives de l'oxygène, sous-produits de la respiration, sont susceptibles de générer des lésions dans l'ADN. La lumière solaire est en partie composée de radiations ultraviolettes qui altèrent l'ADN par action directe (UVB) ou indirecte (UVA) après excitation de photosensibilisateurs. L'ADN est également très sensible aux attaques des radiations ionisantes d'origine naturelle (radioactivité terrestre, rayonnements

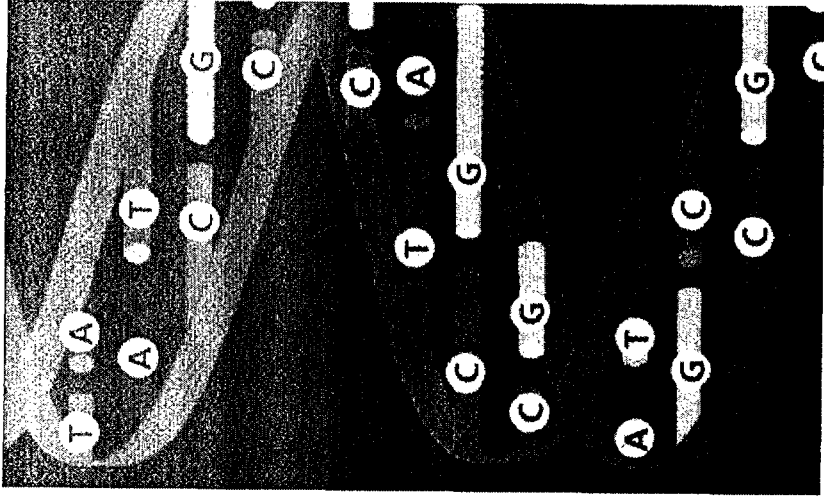
cosmiques) et artificielle (médecine et industrie nucléaires).

Et pourtant le génome humain s'avère d'une **extrême stabilité** : moins d'une erreur pour 100 milliards de nucléotides répliqués, soit moins d'une erreur par division cellulaire, par génome humain. Cette intégrité, nécessaire à la vie, est assurée par des protéines mettant en jeu des "**mécanismes de réparation de l'ADN**", efficaces et fidèles. Ces protéines vont repérer et réparer les altérations diverses auxquelles est soumis l'ADN.

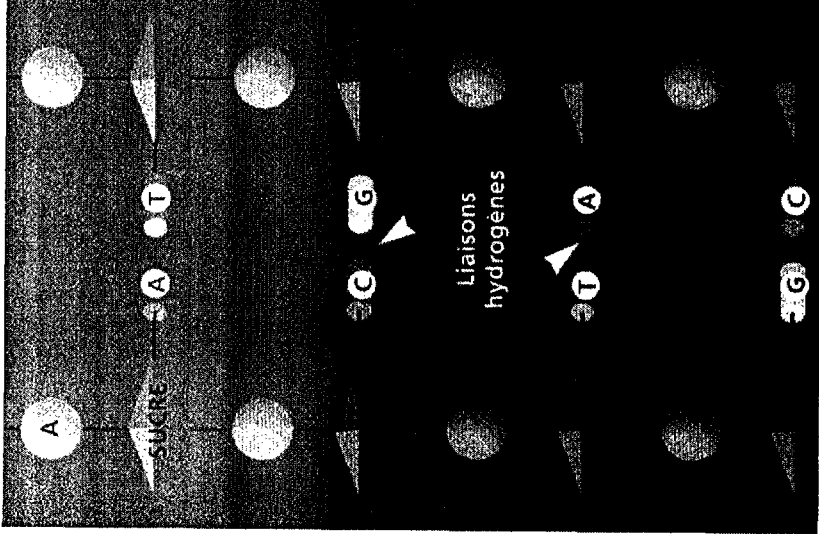
La déficience de ces mécanismes de réparation peut être à l'origine de syndromes extrêmement sévères chez l'homme : retards de croissance, cancers précoces et dégénérescence du système nerveux. Les mécanismes de réparation de l'ADN jouent aussi un rôle essentiel dans la prévention ou le retard du processus de cancérogenèse. La détection de mutations dans des gènes de réparation, au sein de la population peut aider à définir des « populations à risques », qu'il conviendrait d'exposer un minimum à certains agents de l'environnement naturel et/ou culturel.

Les laboratoires du CEA, en relation avec des équipes du CNRS, de l'Inserm, de l'Inra et de l'Institut Curie s'intéressent particulièrement à la compréhension de tous ces mécanismes de reconnaissance et de réparation de l'ADN, sur des cellules (levure, souris, homme) soumises aux rayonnements.

La molécule d'ADN



la double hélice d'ADN



Christine Mathieu

les 2 brins d'ADN

FIGURE 1



Les agressions de l'ADN : L'oxygène, indispensable à la vie et pourtant un toxique puissant

Le processus d'altération de l'ADN, qui s'agit de la respiration même de la cellule, des rayonnements UV ou ionisants, de certains toxiques chimiques, correspond toujours au même principe de base : **la création, dans la cellule, de espèces chimiques instables, mais très réactives qui oxydent la cellule.** Ces agents oxydants peuvent agir sur l'ADN selon deux processus différents :

- **soit directement, sur l'ADN par ionisation** de cette molécule, ou encore sur les molécules d'eau liées à ce polymère biologique. Cet effet direct conduit à des modifications locales de la double hélice.

- **soit indirectement, par ionisation des molécules d'eau** présentes dans la cellule (on parle de radiolyse de l'eau). Créés au voisinage de l'ADN, de puissants

réactifs chimiques de l'oxygène, des radicaux libres tel que le radical $\text{OH}\cdot$ vont altérer le matériel génétique.

Si ces espèces oxydantes sont très réactives, elles ont par contre une durée de vie très faible, et attaquent que leur environnement proche. **Elles peuvent soit modifier les bases de l'ADN, conduisant à des lésions, soit attaquer les sucres qui constituent le squelette de l'ADN et ainsi générer des cassures de la chaîne, cassure simple ou double brin.** D'autres altérations peuvent également se produire : création de pontages ADN-protéine ou de sites abasiques (perte de bases), etc...

Les mécanismes de réparation de l'ADN seront différents selon le type de lésion : modifications des bases, cassures sur un seul brin d'ADN ou sur les deux ,...

Les agressions que subit l'ADN

UV, Rayons X, gamma, ions lourds

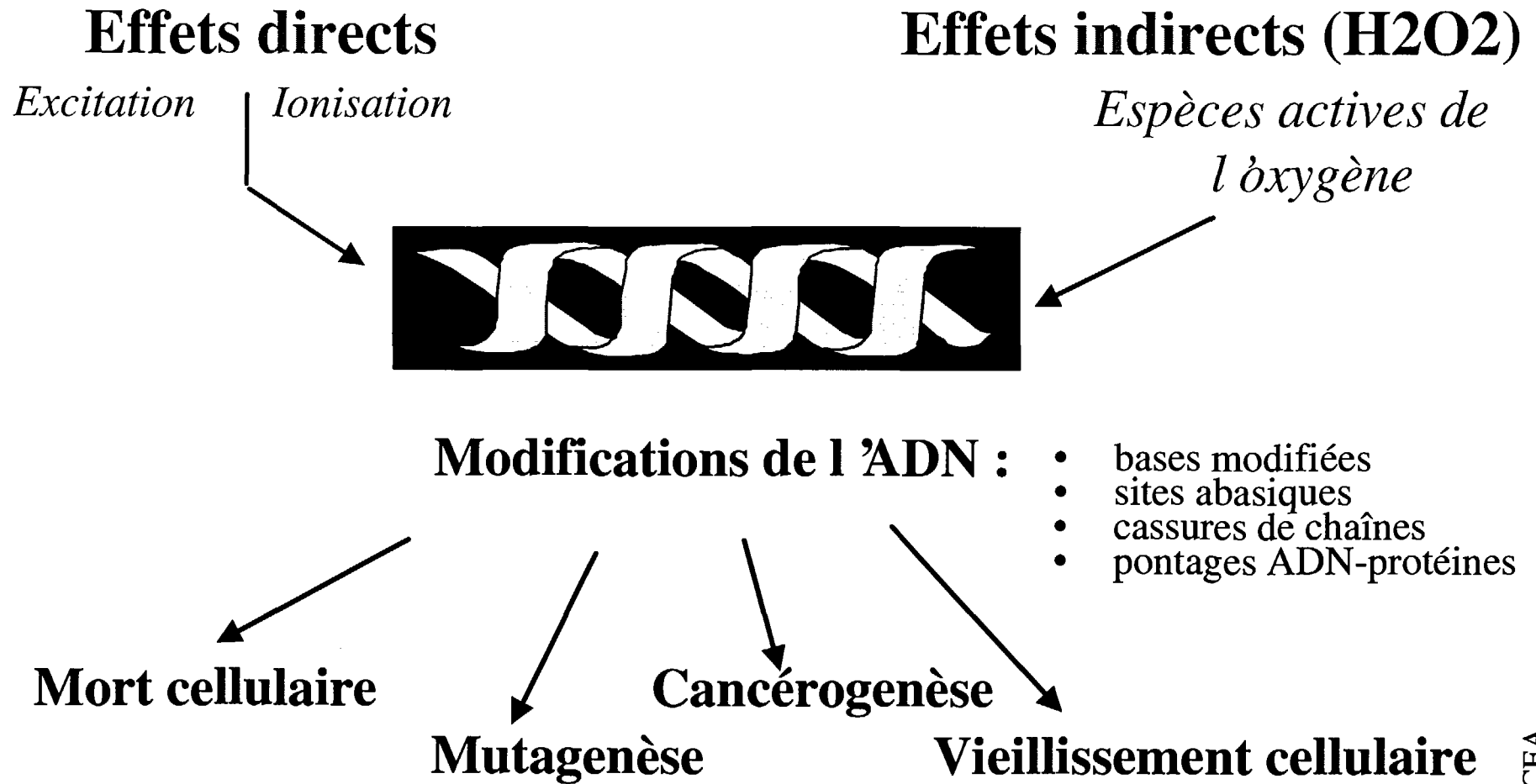


FIGURE 2



Mécanismes de réparation des lésions

Selon la quantité de lésions sur la chaîne d'ADN, le type de lésion (modification de la base, cassure simple, cassure double brin...), la cellule met en place des mécanismes de réparation qui s'avèrent plus ou moins efficaces.

La réparation par « **excision et resynthèse** » est la voie principale de réparation chez tous les organismes vivants. La figure 3 présente schématiquement cette voie de réparation qui consiste à éliminer (excision) une lésion et à restituer l'information initiale (resynthèse). Ce mécanisme implique d'une part, l'existence d'agents de reconnaissance des lésions, les **enzymes de réparation**, véritables "**pompiers du génome**", qui coupent la séquence endommagée d'autre part, la resynthèse rapide et fidèle du morceau excisé par la reproduction du modèle exact de l'autre brin. **L'existence et l'efficacité de tels mécanismes moléculaires expliquent comment l'ADN de la cellule, qui subit plusieurs milliers de modifications par jour, peut préserver l'intégrité du message génétique au cours du temps.** Il est important de noter que les mécanismes de réparation de l'ADN sont très semblables depuis les bactéries, organismes vivants les plus simples, jusqu'à l'homme, en passant par la levure, organisme unicellulaire modèle en génétique. Cette communauté signifie que ces mécanismes sont apparus très tôt au cours de l'évolution et souligne leur nécessité dans un monde vivant qui utilise l'ADN pour stocker son message génétique.

Concernant les cassures proprement dites, **la coupure simple brin d'une molécule d'ADN est un événement fréquent dans la cellule puisque l'on estime qu'il s'en produit 150 000 par cellule et par jour.**

Si la cellule ne se divise pas et si la coupure affecte qu'un seul brin de l'ADN, une succession d'enzymes « de réparation » se mettent en place pour reformer le brin coupé. La cassure simultanée de deux brins est plus lente et difficile à réparer et nécessite plusieurs voies enzymatiques.

Si la division des cellules est trop rapide, **la cellule peut ralentir son cycle**, voire même le bloquer. Grâce à l'interruption du cycle cellulaire, les différents systèmes de réparation peuvent avoir le temps nécessaire pour restaurer avec plus ou moins de fidélité l'intégrité du patrimoine génétique avant l'étape cruciale de la réplication de l'ADN.

Là encore, la régulation de la cellule nécessite l'intervention de gènes spécifiques, véritables « **gardiens du génome** », comme par exemple le gène P53.

La réparation d'une cassure peut également se produire par la recombinaison de l'ADN endommagé avec une autre molécule d'ADN, conduisant à une **modification du génome**. Ces modifications du patrimoine génétique peuvent avoir des conséquences dramatiques (activation d'oncogènes qui aboutissent à un développement tumoral ou inactivation de gènes protecteurs tels que des gènes suppresseurs de tumeurs).

Notons que la cellule peut également tirer profit de ces processus et délibérément provoquer des cassures double chaîne de l'ADN et de la recombinaison, afin de générer de la **diversité génétique**, véritable atout pour la cellule.

Si la réparation est inefficace face à des dommages de l'ADN trop importants, la cellule entre en **apoptose**, c'est le **suicide cellulaire**. Cette mort programmée élimine de l'organisme les cellules potentiellement mutées, et **permet donc d'éviter la prolifération de cellules anormales potentiellement cancéreuses**.

Au cours de ces différentes étapes, les gènes « pompiers du génome » chargés de la réparation de l'ADN et les « gardiens du génome », chargés de réguler et contrôler ces réparations, jouent un rôle capital. Les chercheurs du CEA s'attachent notamment à mieux comprendre le rôle de certains de ces gènes, comme **OGG1**, responsable de la réparation de certaines lésions de l'ADN, et **P53**, qui joue un rôle majeur dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose.

Les chercheurs de l'unité mixte CEA-CNRS du département de radiobiologie et radiopathologie au CEA/Fontenay-aux-Roses se sont intéressés en particulier au gène **OGG1**. L'inactivation du gène **OGG1** de levure favorise l'instabilité génétique, caractérisée par une fréquence de mutations spontanées 200 fois supérieure à celle observée dans une levure ayant cette fonction de réparation. **En 1997, le clonage du gène OGG1 chez l'homme et la souris a été réalisé dans les laboratoires du CEA, afin d'élucider son rôle biologique chez l'homme et la souris.** Les études ont montré que le gène **OGG1** est présent dans tous les tissus dans le noyau des cellules où est localisé l'ADN.

Les chercheurs envisagent d'étudier le rôle de **OGG1** au cours de la cancérogenèse induite par les radiations ionisantes chez l'animal. L'étude de différents cancers humains (notamment les cancers du rein) a permis de montrer que le **gène OGG1** était muté dans de nombreux cas, ce qui indique qu'il **pourrait être un gène suppresseur de tumeur**. A long terme, le statut du gène **OGG1** pourrait être étudié au sein de l'ensemble de la population afin de définir d'éventuelles "populations à risque" (prédisposition aux cancers radioinduits) à l'égard de l'irradiation et à l'exposition à des agents génotoxiques agissant par oxydation de l'ADN.

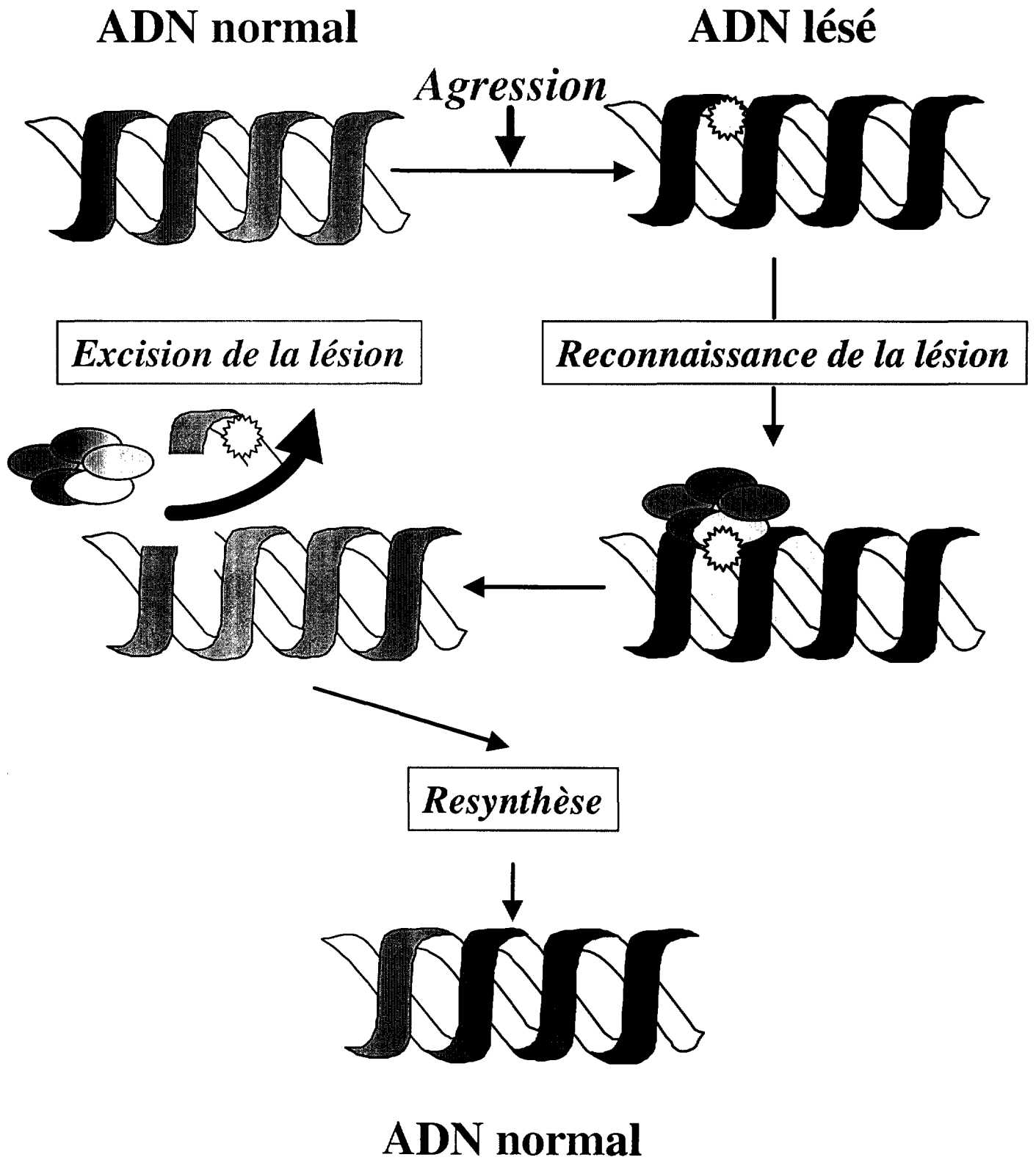


FIGURE 3

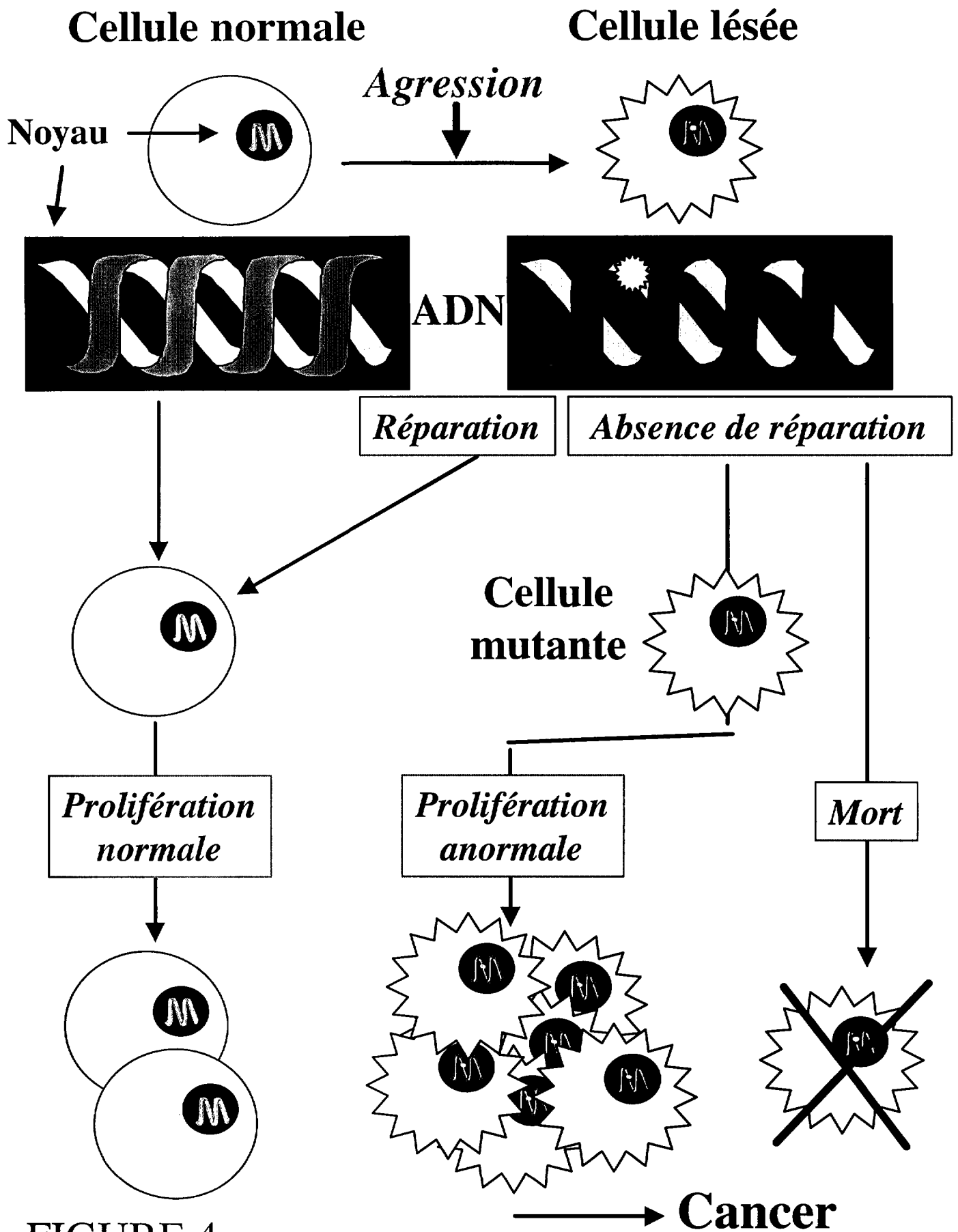


FIGURE 4



Efficacité des systèmes de réparation et cancérogenèse

Par nature même la cellule naît, se transforme et meurt. Les mécanismes vitaux peuvent eux-mêmes, paradoxe, s'avérer toxiques : ainsi la respiration cellulaire produit-elle des espèces actives de l'oxygène, très agressives envers l'ADN. Les agressions extérieures, UV, agents toxiques chimiques, radioactivité s'ajoutent aux agents endogènes de la cellule. Si la cellule possède une grande capacité à réparer l'ADN, selon le type et l'intensité de l'agression extérieure reçue, cette réparation sera plus ou moins efficace. Ainsi, les lésions de l'ADN générées par l'irradiation par des rayons X ou gamma sont déterminées par la **dose reçue**, et la capacité d'élimination de ces lésions dépend du **stade de division auquel se trouve la cellule au moment de l'irradiation**, de l'**intervalle de temps disponible pour que la réparation s'accomplisse** et du **type de réparation mis en jeu**.

Compte tenu des connaissances actuelles, il est très difficile de définir une dose de rayonnement minimale en dessous de laquelle on peut affirmer que toutes les lésions sont réparées. Cette limite dépend également beaucoup de l'**efficacité des gènes réparateurs, qui varie d'un individu à l'autre** (radiosensibilité individuelle).

Autrement dit, nous ne sommes pas égaux devant les agressions (il existe par exemple des peaux plus fragiles que d'autres au soleil). Il est donc important de pouvoir définir les « populations à risques » pour tel ou tel agent de l'environnement naturel et/ou culturel.

Le cancer : un reflet de l'échec des réparations

Chez l'homme, les cellules d'un organisme sain ne se divisent que sur ordre des cellules environnantes. Au contraire, les **cellules cancéreuses**, ignorant les

signaux qui limiteraient leur prolifération, **n'obéissent qu'à leur propre programme de duplication**. Les cellules d'une tumeur proviennent toutes de la division anormale d'une cellule unique, à l'origine d'un clone tumoral. Le processus, qui s'étale sur des années ou des dizaines d'années, résulte d'une accumulation de mutations dans certains gènes de cette cellule.

Plusieurs classes de gènes codent des protéines participant à la régulation du cycle cellulaire et jouent un rôle fondamental dans l'apparition du cancer. Certains stimulent la croissance cellulaire, les autres la freinent. La perte, ou délétion, d'un fragment de chromosome porteur d'un gène suppresseur de tumeur par cassure des deux brins de l'ADN sous l'action d'un rayonnement ionisant ou d'un autre agent mutagène, pourra conduire à rendre inopérant un mécanisme d'arrêt de la division cellulaire. Les gènes codant les systèmes de réparation interviennent également dans la cancérisation. L'introduction de mutations dans ces derniers entraîne une instabilité de l'ADN, puisque l'ensemble des cellules tumorales contiendra un ADN réparé de manière variable, donc différent d'une cellule à l'autre.

Les lésions de l'ADN, l'activation d'un oncogène (forme mutante d'un gène normal) ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur provoquent dans la majorité des cas le suicide de la cellule (apoptose). Mais, lorsque la réparation est absente ou incomplète, la cellule peut échapper à cette mort programmée, et génère un premier clone tumoral, à moins qu'elle ne soit naturellement éliminée par le système immunitaire.

Sur le plan des effets héréditaires, si une mutation est localisée dans le patrimoine génétique, celle-ci se transmettra, selon

les règles statistiques de la génétique, à la descendance et aux générations suivantes. Les personnes ayant hérité d'un gène muté d'un parent pourront alors présenter une prédisposition au cancer, réduisant le temps d'apparition d'un clone tumoral.

Les cancers radioinduits : une recherche délicate

Les enquêtes épidémiologiques montrent que certaines substances chimiques (amiante, tabac, ...) ou certains rayonnements (UV, ionisants...) sont capables d'induire des cancers. Les données sont toutefois le plus souvent **incomplètes**, en particulier dans le domaine de l'évaluation du risque en fonction de la dose ou de la durée d'exposition. Il faut donc, pour compléter ces données, recourir à l'expérimentation, à différentes conditions d'exposition aux rayonnements, en y associant éventuellement d'autres agents, chimiques ou physiques, susceptibles de modifier la réponse afin d'évaluer les différents facteurs sur l'incidence des cancers.

Ces expériences peuvent se faire *in vivo*, sur des animaux exposés à l'agent cancérigène potentiel, en comptabilisant le nombre de cancers survenus. Indispensables, ces études sont longues et coûteuses, et sont dans la mesure du possible complétées ou remplacées par des expériences *in vitro*, sur des cellules en culture. Les levures sont particulièrement étudiées comme modèles simplifiés, permettant un accès aisé à des connaissances génétiques.

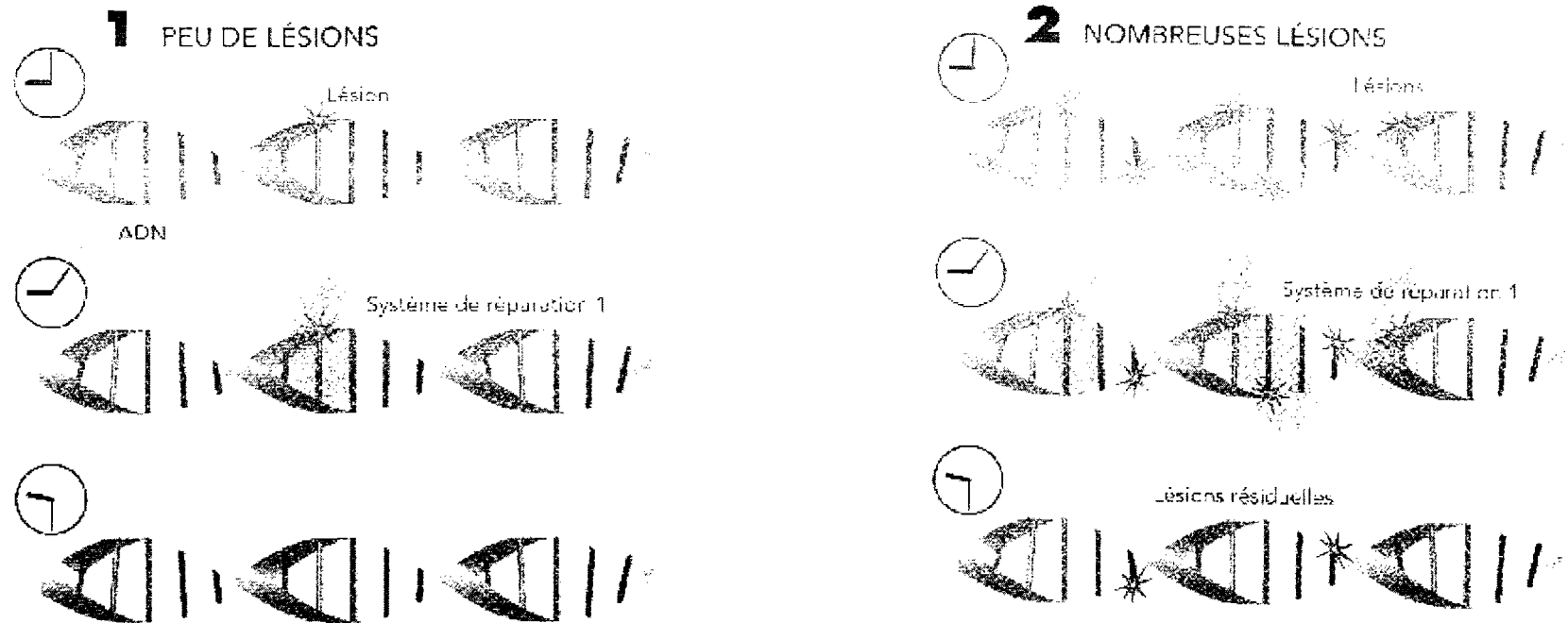
Ces expériences permettent de préciser comment et à quel niveau un agent est susceptible d'intervenir – directement ou non – dans le processus de cancérogenèse, et donc d'évaluer le risque. Toutefois, les études effectuées

sur des cellules en culture ne prennent pas en compte les influences physiologiques normales comme les taux hormonaux et l'organisation des cellules en tissu, ni la réaction de l'organisme, en particulier le rôle des défenses immunitaires.

Les nombreuses études réalisées ces dernières années permettent d'ores et déjà de noter **que les gènes impliqués dans ces processus de réparation et de contrôle du cycle cellulaire ont des fonctions multiples et extrêmement complexes. La radiosensibilité chez l'homme peut être liée à un bien plus grand nombre de gènes qu'initialement estimé.** De nombreuses données montrent, par ailleurs, que **les mécanismes de formation et de réparation de l'ADN ne sont pas identiques pour les faibles et fortes doses.**

La recherche d'une lésion ou d'un mécanisme spécifique des rayonnements (recherche d'une « signature ») est très délicate, du moins aux faibles expositions, car **les mécanismes mis en jeu lors d'une exposition aux radiations sont assez proches de ceux observés lors d'autres « agressions »** (vieillesse, toxiques chimiques...). **L'exposition préalable d'une personne aux rayonnements ou à d'autres toxiques pourrait modifier au moins une partie des processus de réparation intervenant lors d'une exposition aux radiations :** pour les faibles doses, « l'histoire » de la personne exposée est un paramètre non négligeable. La relation dose-effet, utile à l'établissement de normes de radioprotection, n'en est que plus difficile à établir.

Efficacité des systèmes de réparation



P. Poisson

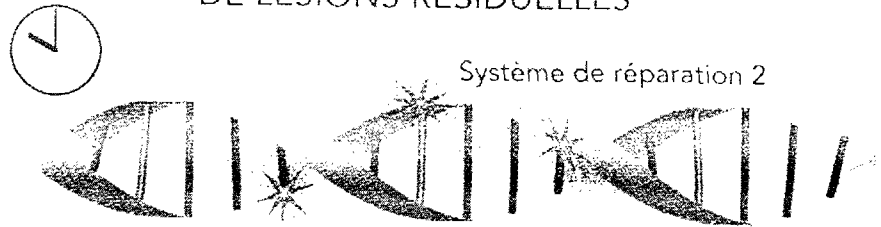
1. Les enzymes de réparation ont le temps de réparer la lésion unique avant que la cellule ne duplique l'ADN et ne se divise

2. Les enzymes de réparation sont en quantité insuffisante pour réparer, au cours du même laps de temps que sur le schéma 1, la totalité des lésions de l'ADN. Il reste des lésions.

FIGURE 5 A

Efficacité des systèmes de réparation

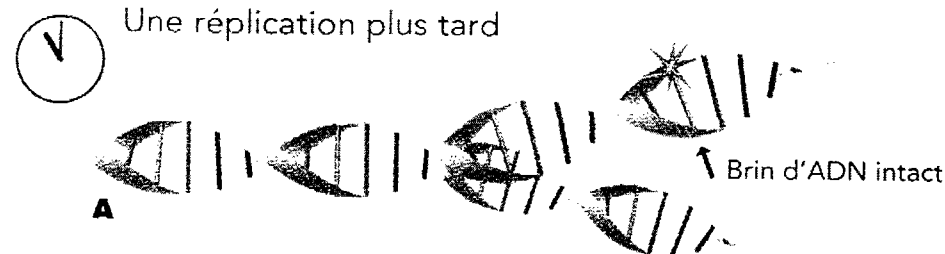
3 DEVENIR DE L'ADN APRÈS UN GRAND NOMBRE DE LÉSIONS RÉSIDUELLES



La présence de lésions résiduelles fait agir en cascade d'autres enzymes de réparation

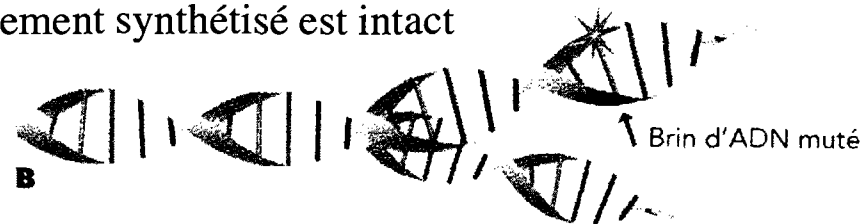
P. Poisson

L'efficacité des systèmes de réparation est évaluée après une réplication :



A. La réparation est complète et le brin nouvellement synthétisé est intact

B. La réparation est « fautive ». Le brin néosynthétisé est porteur d'une mutation



C. La réparation incomplète n'a pas permis la synthèse d'un fragment d'ADN en face de la lésion : c'est une délétion
La lésion non réparée peut aussi entraîner la mort de la cellule.





De la recherche à la réglementation

Dès l'avènement des utilisations de l'énergie nucléaire, le besoin s'est fait sentir de prendre constamment en compte les progrès de la connaissance afin de donner la meilleure base scientifique possible à la réglementation protégeant les travailleurs et le public contre les effets potentiellement nocifs des rayonnements ionisants.

Aujourd'hui, l'épidémiologie, et notamment l'étude des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, reste la principale source de renseignements pour la radioprotection. Ces données permettent de déterminer les effets pathologiques aux fortes doses. Aux faibles doses, les données n'existant pas, la fréquence des pathologies spontanées ne permet pas de mesurer l'effet de l'irradiation et il faut recourir à des extrapolations.

Par ailleurs, les synthèses scientifiques en radiobiologie se trouvent confrontées à plusieurs difficultés. La connaissance des mécanismes de mutagenèse et de cancérogenèse fournira des données utilisables pour comprendre les réponses de la cellule mises en jeu aux faibles doses. Cependant, les résultats sont encore insuffisants pour autoriser une description générale en fonction de la nature des rayonnements, des doses et des débits de dose et de l'association d'autres agents.

La recherche

➤ *Les effets et les risques des faibles doses*

L'objectif commun à la radiobiologie et à la biologie cellulaire est de comprendre les mécanismes de réponse à des stress variés (oxydatif, thermique, radiatif..) et d'analyser les facteurs influençant le retour à l'équilibre. Le pivot de cette orientation est l'ADN. De nombreuses données indiquent que les mécanismes

de formation de lésion et de réparation de l'ADN pourraient ne pas être identiques à fort et faible débits de dose et qu'une partie au moins des mécanismes mis en jeu seraient induits par une exposition préalable aux rayonnements ou à d'autres toxiques, modifiant la relation dose-effet. Ces connaissances sont de plus en plus utilisées au plan quantitatif. L'étude de l'influence, en fonction de la nature du rayonnement, du débit de dose et des facteurs liés au sujet a montré l'importance de la radiosensibilité individuelle et celle, fondamentale, du débit de dose, tant sur les effets précoces comme la réparation de l'ADN que sur les taux de transformation ou de cancérisation. Aux faibles expositions, le débit de dose apparaît chaque jour davantage comme un paramètre plus pertinent que celui de la dose cumulée. Il soulève par ailleurs des interrogations sur l'existence de « seuils ».

La radioprotection a eu pour but jusqu'à présent de protéger des conséquences des effets mutagènes : cancers et effets héréditaires. Ces derniers n'ayant pas été détectés chez l'homme, les efforts de la recherche se sont alors concentrés sur les mécanismes de la cancérogenèse, c'est-à-dire l'ensemble des étapes conduisant à l'apparition d'un cancer. Certains résultats récents, épidémiologiques et expérimentaux, suggèrent l'implication des rayonnements dans les mécanismes de vieillissement. Ces résultats, ainsi que l'intérêt potentiel des mutations récessives dans la survenue d'effets héréditaires, pourraient relativiser l'importance accordée au risque cancérogène.

➤ *Estimation du risque*

La radiobiologie apporte des résultats qualitatifs et quantitatifs. Au plan qualitatif, l'étude des effets des rayonnements

ionisants se focalise sur l'identification des mécanismes moléculaires et cellulaires, à la fois pour comprendre les processus d'apparition de ces effets et caractériser les facteurs la modulant, comme la prédisposition génétique, les sensibilités selon l'âge ou le mode de fonctionnement du tissu irradié. Ces connaissances sont de plus en plus utilisées au plan quantitatif. Cependant, les données quantitatives, directement obtenues aux faibles doses et débits de dose, sont encore insuffisantes, ce qui limite la prise en compte des mécanismes décrits dans l'analyse et la modélisation des risques mutagènes et cancérogènes.

Ces prochaines années, les experts devraient bénéficier de l'apport de très nombreux nouveaux résultats grâce à la conjonction de techniques ultra-précises d'irradiation expérimentale, d'outils de détection plus sensibles et des méthodes d'approche globale du génome.

Le rôle de l'UNSCEAR en matière de réglementation

Les mesures de radioprotection prises au cours des 70 dernières années, ont fait disparaître, dans le milieu professionnel, les pathologies induites aux doses élevées et limité les risques susceptibles d'être liés aux faibles expositions.

La contribution de la radiobiologie à la radioprotection est triple :

- identifier et caractériser les effets et les risques aux faibles expositions ;
- déterminer les risques prépondérants en fonction à la fois des caractéristiques de la source et du sujet ;
- proposer des relations dose-effet sur la base des résultats expérimentaux et de la connaissance des mécanismes.

L'objectif est, à terme, d'établir directement les règles de protection aux faibles expositions, sans extrapolation.

Dans cet objectif, l'UNSCEAR¹ (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) transmet le point de vue des scientifiques sur la représentativité des phénomènes biologiques et sur les limites de validité des modèles qui en sont issus.

Tous les 5 à 7 ans, l'UNSCEAR élabore des documents scientifiques qui font l'analyse et la synthèse des données disponibles dans les domaines de la radiobiologie, de la radiopathologie, des expositions aux rayonnements et de leurs effets².

¹ Emanation de l'Organisation des Nations unies, cet organisme réunit des scientifiques représentant 21 nations. a été créé en 1955 pour rassembler le maximum de données sur les niveaux d'exposition dus aux diverses sources de rayonnements ionisants et leurs conséquences biologiques, sanitaires et environnementales.

² Au dernier trimestre 2000, l'ONU publiera le rapport de l'UNSCEAR, accompagné d'annexes scientifiques, discutées lors de ces 5 dernières années et approuvées au cours de la session du 2 au 11 mai 2000.



La radiobiologie en France

La radiobiologie s'attache à connaître les effets des rayonnements, ionisants en particulier, sur la matière vivante. Elle couvre de nombreux domaines allant du plus fondamental, comme la radiolyse de l'eau, constituant principal des organismes vivants, jusqu'aux données permettant d'établir les normes de radioprotection de la population.

Coordination des acteurs français de la radiobiologie

Différents laboratoires du CEA, du CNRS ainsi que de l'INRA ont, au cours de ces dernières années, apporté leur contribution à différents aspects de ces recherches, en particulier sur les mécanismes biologiques en jeu. L'effort de l'Inserm est plus spécifiquement tourné vers les études épidémiologiques. Les acteurs de cette recherche sont ainsi répartis au sein de plusieurs organismes et instituts de recherche ou universités. Les pouvoirs publics ont toutefois souhaité voir s'établir une coordination nationale, principalement menée par le CEA.

Des actions concertées ont été lancées par le ministère en charge de la Recherche. Le CEA a créé en 1995 un département de radiobiologie, qui comprend maintenant une centaine de chercheurs, avec l'aide du CNRS, de l'INSERM et de l'INRA. Des collaborations y sont également engagées avec des équipes de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy.

S'intéresser aux effets des rayonnements sous-entend des compétences et un intérêt pour les axes fondamentaux de la biologie moderne. Cette nouvelle orientation permet d'effacer l'image surannée qu'a pu avoir la

radiobiologie, trop souvent restreinte à l'établissement de relations doses/effets. Cette discipline est aujourd'hui en étroite interaction avec les domaines majeurs de la biologie moléculaire et cellulaire, que sont l'étude des effets des stress oxydants, de la réparation de l'ADN, du contrôle du cycle cellulaire et des mécanismes de la mort cellulaire programmée. Ces études sont notamment menées sur des organismes modèles tels que la levure, organisme unicellulaire très utile en génétique.

Des enjeux importants en recherche fondamentale et appliquée

Les enjeux sont triples : faire progresser les connaissances fondamentales, préciser les risques de pathologies liés à l'exposition aux rayonnements et permettre à terme un établissement plus rationnel des normes de radioprotection.

En **recherche fondamentale**, l'étude sur le plan moléculaire et cellulaire des réponses d'un système biologique soumis à une perturbation de son environnement présente, en outre, un intérêt scientifique majeur. Elles permettent en effet d'aborder des domaines essentiels de la biologie

cellulaire, tels que la réparation de l'ADN, le contrôle de la prolifération cellulaire, la transmission du signal, les mécanismes de mort cellulaire programmée (apoptose), les effets des stress oxydants. De plus, la radiobiologie intègre aujourd'hui les outils et concepts de la génétique, de la biologie moléculaire et cellulaire, comme ceux de la cancérologie, de la physiologie ou de la physiopathologie du vieillissement. Les méthodes d'analyse génomique globale (biopuces à ADN) ouvrent des perspectives nouvelles pour ces thèmes. Par ailleurs, les rayonnements entraînant des lésions de l'ADN, ils sont, pour le radiobiologiste, un outil indispensable, précis, quantifiable et facilement manipulable pour étudier ces fonctions cellulaires, et leurs variations physiologiques ou pathologiques.

Les pathologies radio-induites méritent une attention particulière des chercheurs : comprendre par quels mécanismes une exposition aux rayonnements peut augmenter le risque de cancers, 30 ans plus tard, est un défi important. Il en est de même pour les malformations héréditaires. Leur réalité est souvent difficile à démontrer et la recherche de " signatures " de l'origine radio-induite de lésions de l'ADN aidera à les authentifier. Ce domaine peut bénéficier aujourd'hui des immenses progrès de la génétique humaine et de l'oncologie moléculaire.

Les normes de radioprotection ont pour objectif de limiter les effets biologiques des radiations. Effets que personne n'a pu démontrer jusqu'ici aux faibles doses. Les études sur ce thème sont menées grâce à l'obtention de données expérimentales quantitatives sur des doses plus fortes servant de références à l'estimation du risque encouru par l'exposition des populations, et par l'étude des mécanismes biologiques déclenchés par ces stress.

En conclusion, la radiobiologie se situe maintenant comme une composante importante de la biologie moderne, dont il y a peu de doute qu'elle va bientôt largement contribuer à alimenter les données fondamentales et appliquées. Elle pourra constituer un modèle pour l'étude de tous les génotoxiques autres que les rayonnements, dont on parle beaucoup moins, mais dont l'impact sanitaire est peut être beaucoup plus grand.



Les sciences du vivant au CEA

Comprendre l'effet des rayonnements sur la matière vivante et utiliser les propriétés des radioéléments, en mettant à profit une forte interface entre physique et biologie, telle est la base du développement des sciences du vivant au CEA.

Le premier axe de recherche développé est **l'étude des effets des rayonnements ionisants sur la matière vivante**. Cette discipline, la radiobiologie, recouvre la compréhension des mécanismes d'interaction entre rayonnements et molécules biologiques, l'analyse des réponses au niveau des cellules, des tissus et des organismes. Elle associe l'étude du génome, la biologie moléculaire et cellulaire, à l'étude de pathologies spécifiques (radiopathologie) et à la toxicologie nucléaire.

Le second axe de recherche privilégié porte sur les **applications aux sciences du vivant de technologies issues du nucléaire** (développement de techniques de marquage et de nouveaux traceurs), et sur leurs applications en imagerie médicale, biologie structurale et ingénierie des protéines.

La Direction des sciences du vivant du CEA est impliquée dans de nombreux partenariats avec les universités et les autres organismes de recherche (CNRS, INSERM, INRA, Service de santé des armées, Assistance publique-hôpitaux de Paris), assurant une complémentarité des objectifs et la contribution de nombreuses disciplines scientifiques.

Un réseau de Laboratoires de Recherche Correspondants du CEA a été mis en place au cours des quatre dernières années et continue à s'étendre à de nouveaux laboratoires.

La Direction des sciences du vivant du CEA développe, par ailleurs, une politique de valorisation des recherches et de partenariat avec des industriels, en particulier dans les domaines de la radiobiologie et de la radiotoxicologie (EDF, Cogema), de l'industrie pharmaceutique et du diagnostic.

Aujourd'hui la Direction des sciences du vivant (DSV), dirigée par le Pr. André Syrota, compte plus de 930 personnes, dont environ 630 salariés CEA et 300 personnels des autres organismes de recherche et universitaires. Elle accueille dans ses laboratoires quelque 250 collaborateurs temporaires (thésards, post-doc...). Essentiellement implantés sur six centres CEA (Saclay, Fontenay-aux-Roses, Bruyères-le-Châtel, Grenoble, Cadarache et plus récemment Marcoule), les laboratoires de la DSV sont organisés en sept départements.