

MÉDECINE

& GUERRE NUCLÉAIRE



Rayonnements ionisants et cancers, importance de l'épigénétique.

Dr. J-F Grenot, Dr. J-C Kouyoumdjian
(OBSIVEN)

OBSIVEN : Observatoire des dispositifs de reconnaissance et d'indemnisation des victimes d'essais nucléaires.

Introduction

La problématique essentielle des irradiations des organismes est principalement la cancérisation des cellules somatiques. La nature a mis au point des systèmes de protection pour notre santé, et pas seulement dans le cadre des cancers induits. Ces systèmes in situ peuvent être atteints par les rayonnements ionisants et dans ce cas le mécanisme de défense au sein du génome fonctionnera mal. L'irradiation corporelle se produit de 2 façons : par exposition et par contamination. L'exposition dite exposition externe est l'agression sur l'organisme des différents rayonnements alpha, beta, gamma, sans oublier l'émission particulaire des neutrons. La contamination résulte de l'ingestion, l'inhalation et/ou la pénétration transdermique de particules radioactives, qui continuent d'émettre in vivo. L'organisme récepteur devient alors lui-même source radioactive. La contamination est de loin la plus grave agression car elle comporte le risque de décès le plus élevé. Les effets d'une contamination ou d'une exposition à forte dose, dits effets déterministes sont connus. Par contre les effets à faibles doses, dits effets stochastiques, ont un impact aléatoire dans le temps sur les tissus atteints. Le génome, propre à chaque individu, va se comporter différemment pour lutter. Il est donc compréhensible que les études inhérentes à établir une

preuve conséquente de maladie et/ou de décès à ces effets stochastiques, soient difficiles à établir. Seules les études épidémiologiques de cohortes de victimes correctement choisies peuvent démontrer une relation objective entre l'impact des radiations survenues plusieurs décennies avant et les maladies qui en résultent. La difficulté essentielle de ces études épidémiologiques consiste à trouver des groupes homogènes aussi bien dans la population irradiée que dans la population témoin. Cependant, les progrès en génétique ont apporté récemment d'autres informations notamment concernant les conséquences incidentes transgénérationnelles. En effet, si les cellules germinales constitutives des gonades de la victime ont été touchées, le risque génétique intrafamilial est très probablement présent. Ce risque constitue un réel problème de santé publique si nous considérons en plus des victimes des essais nucléaires (Algériens, Polynésiens, et vétérans civils et militaires), les populations qui ont subies les retombées des accidents des centrales nucléaires et les militaires des sites nucléaires sensibles (Plateau d'Albion..). Sur le plan génétique, les oncogènes sont une catégorie de gènes ayant la faculté de développer des cancers. Leur présence est liée à des modifications de la séquence de l'ADN. Les gènes précurseurs de ces oncogènes sont appelés proto-oncogène normaux et plus ou moins exprimés de manière régulière et contrôlée soit à l'état embryonnaire soit à l'état adulte, où ils inter-

viennent dans différentes fonctions de la vie de la cellule normale. Seul des modifications de la séquence d'ADN pouvant être induite par les rayonnements ionisants peuvent transformer ces proto-oncogènes en oncogènes, responsables alors de cancers par le développement anarchique des cellules. D'autres gènes sont également impliqués dans l'apparition des cancers somatiques. Il s'agit des anti-oncogènes ou gènes de prédispositions. Leur caractéristique suppose qu'à la naissance, une mutation ait été transmise par un chromosome. Si les rayonnements ionisants sont responsables de la mutation du gène normal porté par l'autre chromosome, alors le cancer peut se développer. D'où la terminologie de prédisposition génétique. Si dans le cas des oncogènes un seul gène sur les 2 est muté, cela peut suffire pour avoir un cancer. Par contre dans le cas des anti-oncogènes, il faut que les 2 partenaires soient mutés dont l'un est déjà muté dès la naissance (transmission génétique). Ainsi les anti-oncogènes ont un rôle très important dans le processus de régulation et de réparation cellulaire lorsque cela est possible. Ils programment notamment l'apoptose (mort cellulaire), lorsque les dégâts sont trop importants et qu'il est indispensable d'arrêter la multiplication cellulaire devenue anarchique. Si les dégâts ne sont pas trop importants, les anti-oncogènes sont alors capables de réparer et de réguler le cycle cellulaire pour éviter la carcinogénèse. Relativement récemment, de nouvelles structures moléculaires ont été découvertes au sein du matériel génétique : les épigènes. Nous verrons que grâce à ces derniers et à la complexité qu'ils rajoutent (ou retirent) à l'expression des caractères phénotypiques, de nouvelles perspectives s'ouvrent pour la recherche médicale.

Les effets des radiations ionisantes sur l'ADN

Si une exposition à forte dose (>10mSv) ou une contamination implique malheureusement des dégâts connus et irréversibles sur les organismes, les faibles doses répétées ne sont pas anodines sur l'incidence des maladies. Ces effets dits effets stochastiques, peuvent déclencher la maladie plusieurs décennies après l'exposition. Comment dès lors est-il possible de connaître l'étiologie d'une maladie radio-induite à faible dose ? L'épidémiologie peut répondre à cette question. En effet, des cohortes de sujets homogènes exposés ont fait l'objet de recherche a posteriori (suivis rétrospectifs chez les vétérans Néo-Zélandais (Elevated chromosome

translocation frequencies in New-Zeland nuclear tests veterans, Al Rowland et Al. Institute of Bioscience, Palmerston North, 2008) et Français. Il faut cependant savoir que la littérature internationale est pauvre et trop souvent controversée sur ce sujet. Toutefois les résultats de cette étude font référence même s'ils sont critiquables et qu'ils doivent être complétés. Ainsi l'étude non publiée de Jean-Louis Valatx, médecin chercheur à l'INSERM, apporte un complément puisqu'elle porte sur le suivi de 1800 vétérans des essais nucléaires Français. Ceci a permis de montrer une augmentation significative des cancers et des maladies cardiovasculaire dans cette population mais aussi une incidence multipliée par 3 ou 4 du nombre de fausses couches, de malformations, de handicaps, de maladies cancéreuses ou non cancéreuses, et de maladies rares, chez les descendants de ces victimes du nucléaire. L'intérêt également de cette étude est de montrer que les rayonnements ionisants ont un impact non seulement sur l'apparition de cancers induits et transmissibles mais également des effets tératogènes sur toute autre maladie. De plus elle confirme une transmission génétique possible. Nous ne pouvons donc pas exclure une transmission génétique. La condition sine qua non pour que ce phénomène de transmission génétique se produise implique une atteinte des gonades sur les parents par les rayonnements et donc mutation sur les cellules germinales.

L'oncogénèse est un phénomène induit par une altération au sein du génome et dont la résultante est une mutation d'un ou plusieurs gènes. L'expression d'un gène étant par essence la fabrication d'une protéine, sa modification engendrera une protéine anormale, ce qui peut avoir pour conséquence une carcinogénèse somatique. C'est l'oncogène muté qui fabrique cette protéine anormale. Alors que 90% des cancers somatiques ont une origine induite (origine acquise) par le carcinogène (rayonnements ionisants), seuls 10% sont d'origine héréditaire ou génétique. Dans ce dernier cas nous avons vu précédemment une prédisposition portée sur un chromosome sur 2 des anti-oncogènes. Exemple, les BRCA-1 et BRCA-2 dans le cancer du sein ("BREAST CANCER 1 et 2). Il est intéressant de souligner que des cellules cancéreuses participent à la fabrication de néo vaisseaux (angiogénèse) permettant d'une part d'alimenter les cellules cancéreuses in situ mais également de favoriser leur échappement pour aller coloniser via les nouveaux vaisseaux, d'autres tissus à l'origine de métastases.

Les Anti-oncogènes

S'il faut plusieurs facteurs interagissant pour qu'une mutation génique aboutisse à un cancer, nous connaissons aujourd'hui les anti-oncogènes qui jouent un rôle de surveillance, de réparation et de destruction lorsque certains processus de carcinogenèse sont en marche. Ces gènes suppresseurs de tumeurs s'ils sont atteints par rayonnements ionisants, ne jouent plus leur rôle (Figure 1). La réparation cellulaire ou l'apoptose, dans le cas de dégâts majeurs de l'ADN, n'est plus opérationnelle et ceci de façon irréversible. Les anti-oncogènes essentiels capables d'endiguer les proto-oncogènes mutés sont : p53 (différents types de tumeurs), BRCA-1, BRCA-2 (cancer du sein), RB-1 (rétinoblastome, ostéosarcome), les gènes HNPCC (cancer colorectal héréditaire)...

Dans le cas des irradiations à faibles doses liées aux essais nucléaires, il a été constaté un nombre élevé de cancers et il serait intéressant de pouvoir déterminer ce type de mutation chez les sujets atteints et malades, plusieurs décennies après leur exposition. Et surtout de démontrer qu'une anomalie présente dans les cellules germinales, peut impacter définitivement la descendance. S'il n'y a pas de problème au 1er degré sur le plan phénotypique, au niveau de la 2ème génération on constate très souvent des fausses couches, des maladies rares, des cancers et des handicaps... Si la technique analytique de cytogénétique peut répondre parfois à la problématique liées aux fortes doses grâce au caryotype des chromosomes (cassures chromosomiques, délétions ou transloca-

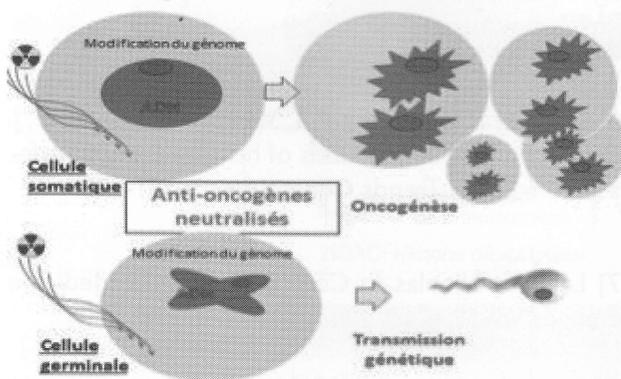


Figure 1 : Neutralisation des anti-oncogènes (J-F Grenot).

tions etc...), la génétique et maintenant l'épigénétique, peuvent prévoir de façon de plus en plus sérieuse, les futures mutations de l'ADN portés par ces chromosomes et par conséquent l'éventuelle transmission probable sur la descendance. Un programme de prévention dans le cadre de la Santé Publique, est donc indispensable sur cette population irradiée et leur descendance. En effet, des scientifiques ont mis en évidence la persistance des mutations de gènes sur 22 générations de rats. (N. I. Ryabokon (&) · R. I. Goncharova, 2006).

L'épigénétique

L'épigénétique correspond au domaine se focalisant sur toutes les modifications (ou facteurs) qui ne sont pas codés par la séquence d'ADN. Elle régule l'activité des gènes.

Alors que la génétique correspond à l'étude des gènes, l'épigénétique s'intéresse à une « couche » d'informations complémentaires qui définissent comment ces gènes vont être utilisés par une cellule... ou ne pas l'être. En d'autres termes, l'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN. (D. Bourc'his, Inserm 2015)

L'ADN dont la double hélice est plus ou moins compacte selon les moments, est relié par les histones (groupements enzymatiques) à ses extrémités. Or les terminaisons moléculaires de ces histones peuvent être masqués ou non lors de la transcription faite par l'ARN messager. Il s'agit de groupements méthyl, acétyle, ou phosphoryle. Si un groupement méthyl (CH₃) se trouve à cet endroit par exemple, la partie ne sera pas lue et donc non exprimée. Le groupement acétyle qui jouerait le rôle d'une surexpression du gène selon certains auteurs (Figure 2). L'acétylation des histones joue aussi un rôle dans la progression du cycle cellulaire, la recombinaison et la réparation de l'ADN ainsi que l'apoptose (Carrozza et al., 2003). L'affinité des épigènes avec les protéines anti-oncogènes énoncées précédemment serait dépendante d'un gradient acétylation/dé acétylation. Quant à l'action d'un groupement phosphoryle, cette dernière n'a pas été clairement déterminée si ce n'est qu'elle interviendrait

dans la réparation d'une cassure du double brin (Downs et al., 2000; Redon et al., 2003).

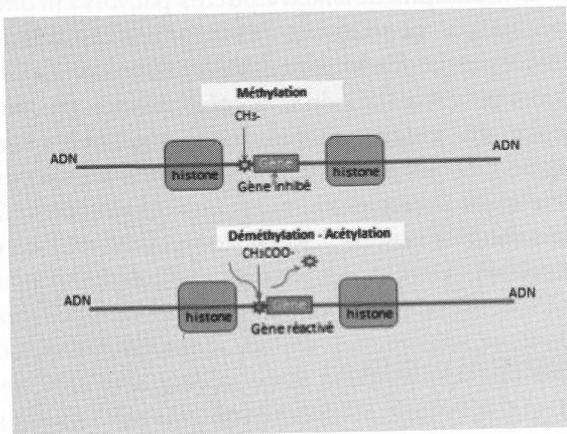


Figure 2 : Exemple d'inhibition et de réactivation d'un gène (J-F Grenot)

Les épigènes se maintiennent lors des divisions cellulaires et notamment les méthylation. Ceci confère à l'épigénétique une forme d'adaptation à l'environnement de l'individu. Les phénomènes de stress cellulaire, d'agressions externes (rayonnements ionisants, molécules toxiques chimiques...) semblent engendrer une réaction temporaire de défense et de réparation (amplification cellulaire ou au contraire apoptose) au sein même du mécanisme de transcription du génome via la composition des groupements terminaux des histones. Le sujet est si sérieux, que des essais cliniques de phase I sont en cours chez l'animal avec ce que les scientifiques nomment déjà : les « épi médicaments ». Ainsi l'épigénétique résultante de l'action de facteurs environnementaux pourrait conduire à l'inhibition ou à la surexpression des oncogènes et des anti-oncogènes. Le rôle de l'épigénétique dans les cancers reste toutefois à préciser.

Conclusion

Le préalable à toute étude génique ou génétique liée au cancer suppose de bien connaître en amont l'action des rayonnements ionisants sur l'ADN. Dans un deuxième temps établir avec certitude le lien avec ces modifications et l'apparition du cancer sans autre facteur aggravant (tabagisme, éthyisme etc...) Enfin si les rayonnements ionisants sont responsables de formes héréditaires de cette maladie, il convient de vérifier que leurs cibles privilégiées concernent soit les oncogènes, les anti-oncogènes et/ou les épigènes. La carcinogénèse est un domaine d'analyse fine où le

lien entre l'agent responsable et le résultat final suppose un très grand nombre de facteurs intervenants dans le processus définissant une étiologie multifactorielle, Il reste que ces facteurs doivent être décryptés avec beaucoup de précisions.

Bibliographie

- [1] Walab et Al. Elevated chromosome translocation frequencies in New-Zeland nuclear tests veterans, *Cytogenetic and Genome Research*, 2008, vol. 121, p. 79-87
- [2] Valatx Jean-Louis. Etude Valatx [en ligne]. OBSIVEN, mars 2015 [consulté le 30 juillet 2016]. Disponible sur <http://www.obsiven.org>
- [3] Harel Laure. Les origines du cancers, Que sais-je, PUF : Presse Universitaire de France, 2008, 127 p.
- [4] Ryabokon N et Gondrarova N.I. Transgenerational accumulation of radiation damage in small mammals chronically exposed to Chernobyl fallout, *Radiation and Environmental Biophysics*, sept.2006, Vol.45, n°3, p.167-177.
- [5] [8] Bourc'his Deborah. Epigénétique [en ligne]. Unité INSERM 934/ UMR 3215/ Université Pierre et Marie Curie, Institut Curie, Paris, Fév-2015 [consulté le 30 juillet 2016]. Disponible sur <http://www.inserm.fr>
- [6] Carrozza, M.J., Utley, R.T., Workman, J.L., Cote, J. 2003b. The diverse functions of histone acetyltransferase complexes. *Trends Genet* 19(6): p.321-329.
- [7] Lacoste Nicolas et Côté Jacques. M/S: *Medicine Sciences*, Vol.19, n° 10, 2003, p 955-959.

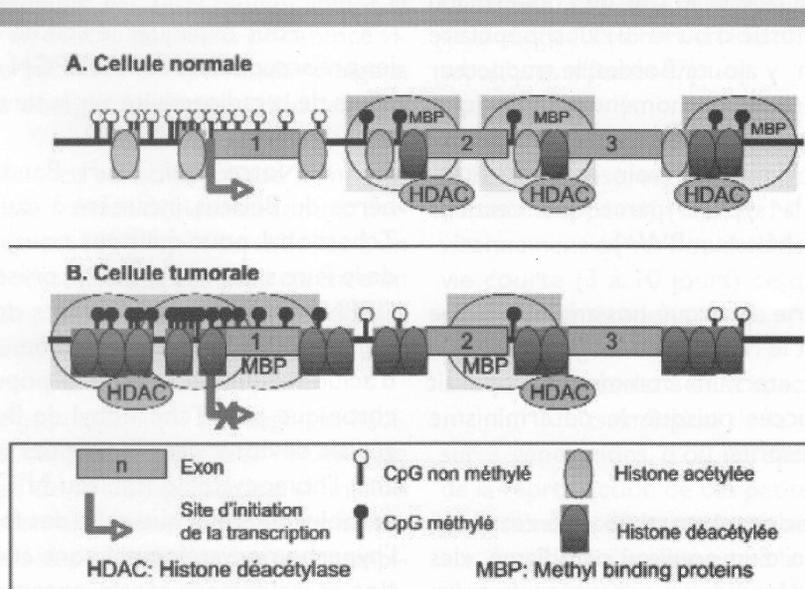
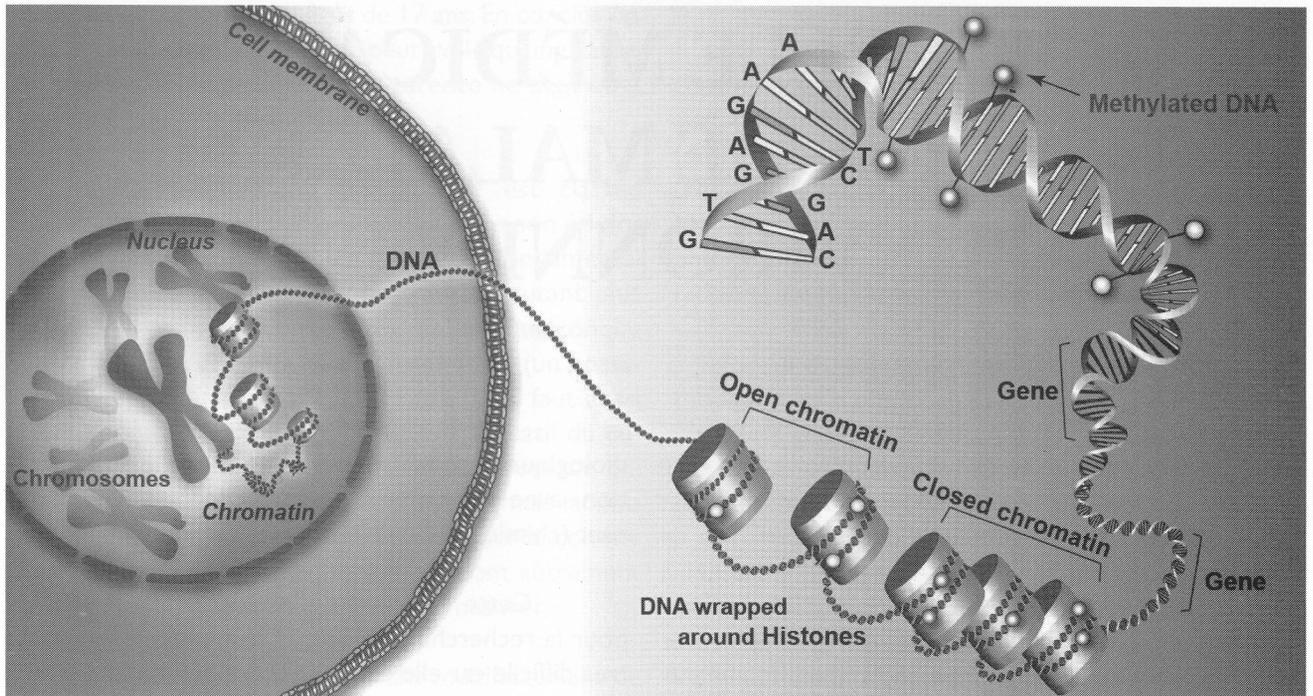


Figure 1. Méthylation de l'ADN et configuration de la chromatine au niveau d'un gène suppresseur de tumeur (GST) constitué de trois exons, dans une cellule normale (A) et dans une cellule tumorale (B)

(Schéma modifié d'après réf. 3)

A. Dans une cellule normale, ce GST est activement transcrit. L'ilot CpG situé dans le promoteur n'est pas méthylié. En revanche, les CpG situés en aval sont méthyliés. Les histones sont acétylées à proximité du site d'initiation de la transcription.

B. Dans une cellule tumorale, ce GST n'est plus transcrit. L'ilot CpG situé dans le promoteur est méthylié, induisant l'attachement de protéines à domaine MBP. En revanche, les CpG situés en aval sont moins méthyliés que dans une cellule normale. Les histones sont plus denses et sont déacétylées au niveau du promoteur.