

# La carcinogénèse chez les souris *APC<sup>Min/+</sup>* est modifiée par un rayonnement à faible dose



H. Laakso<sup>1</sup>, M. Flegal<sup>1</sup>, J. Surette<sup>1</sup>, J. Kavumkal<sup>1</sup> et D. Klokov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoires Nucléaires Canadiens, Chalk River, ON, Canada <sup>2</sup> Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France

## Introduction

Le modèle actuel de radioprotection s'appuie sur l'hypothèse du modèle linéaire sans seuil (LSS) qui prévoit que le risque de cancer augmente linéairement avec la dose de rayonnement. Les récents travaux sur la biologie ont suggéré, toutefois, que le modèle LSS est inexact à faibles doses (c.-à-d., <100 mGy) et que le rayonnement à faible dose (RFD) peut induire des réponses adaptatives non spécifiques. Par conséquent, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour bien déterminer le rôle des faibles doses sur l'homéostasie cellulaire et la carcinogénèse.

## Objectif de l'étude

L'étude a pour objet de déterminer le rôle du RFD chronique de l'émission bêta, du tritium et du rayonnement gamma, du Co60, sur la carcinogénèse. Spécifiquement, cette étude élucidera les changements moléculaires cellulaires et les changements pathologiques résultants (c.-à-d., tumorigénèse) en réponse au RFD. De plus, ces travaux porteront sur la comparaison des changements moléculaires et systémiques résultant de l'exposition au tritium aux changements résultant de l'irradiation gamma.

## Modèle expérimental

### Modèle expérimental

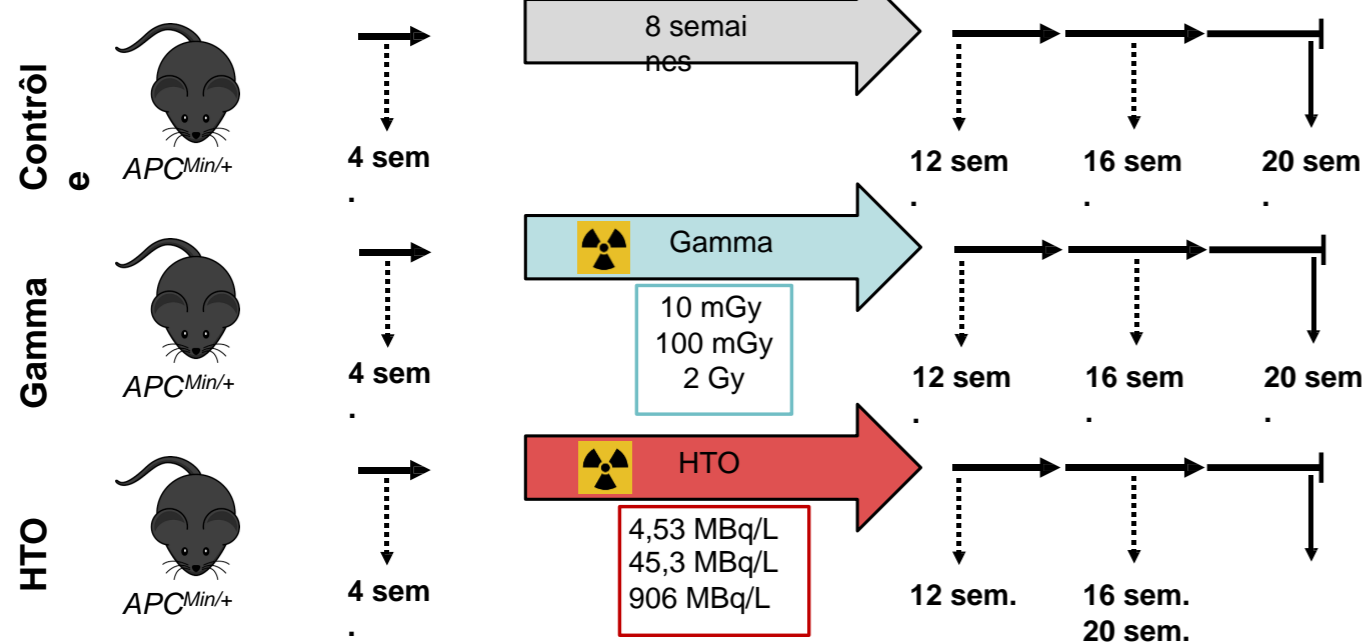


Fig. 1. Les souris ont été traitées chroniquement pendant 8 semaines, soit par rayonnement bêta ou gamma, du tritium ou du Co60, respectivement. Quatre doses de traitement ont été administrées : 0 mGy (contrôle non traité), 10 mGy (égal à 4,53 MBq/L), 100 mGy (45,3 MBq/L) et 2 Gy (906 MBq/L). Le modèle de souris utilisé, *APC<sup>Min/+</sup>*, a spontanément développé plusieurs adénomes dans le petit et le grand intestins; ce modèle est un modèle établi pour la recherche sur le cancer du côlon.

## Approche biologique systémique

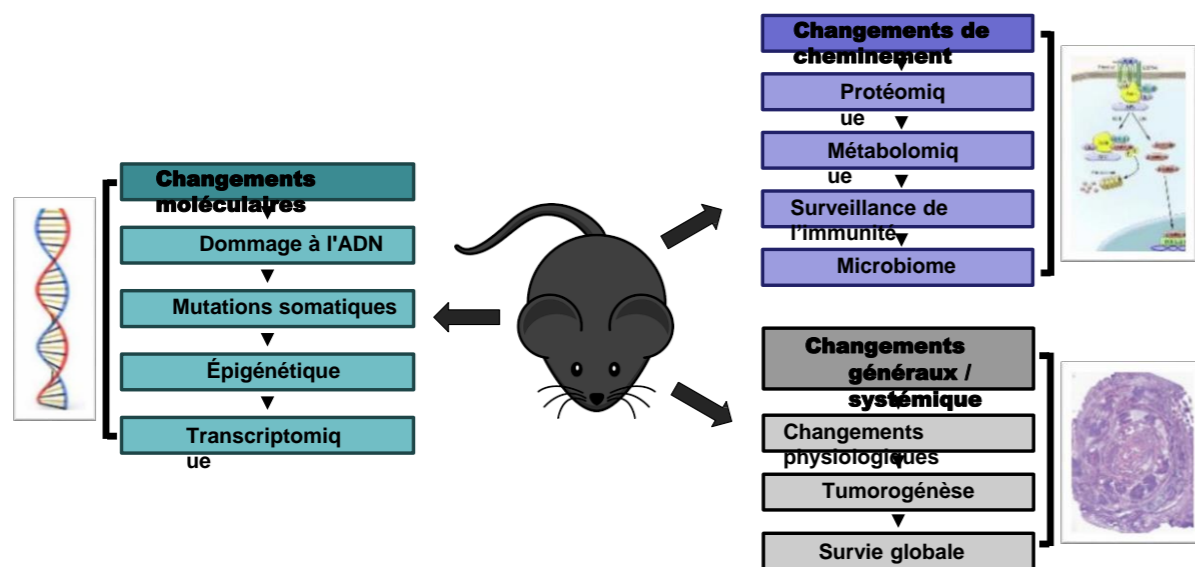


Fig. 2. L'étude souligne qu'il faut une approche holistique pour examiner les changements moléculaires, physiologiques et systémiques dans l'organisme en réponse à un RFD.

## Résultats

### La faible dose gamma, sans tritium, influence la survie globale de la souris

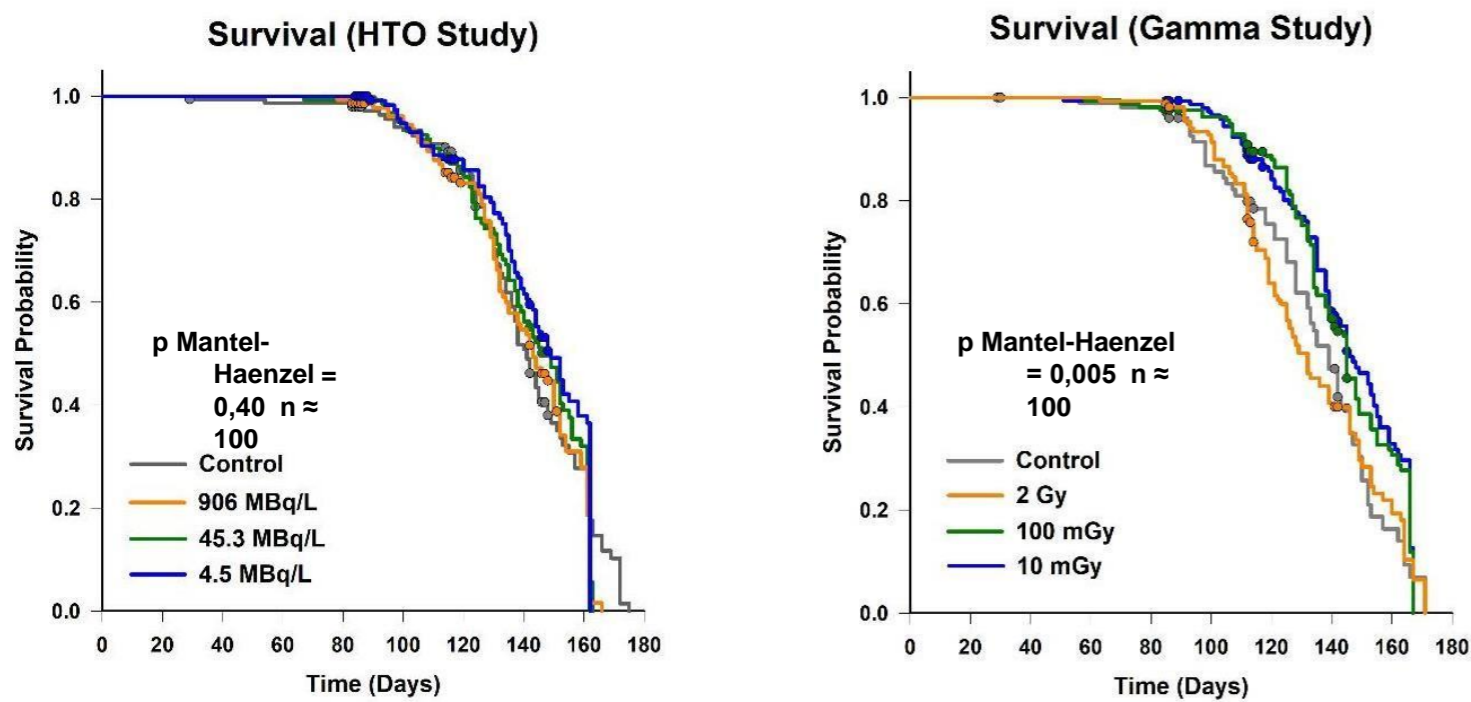


Fig. 3. Courbes de survie Kaplan-Meier des souris irradiées soit au tritium (HTO) ou au rayonnement gamma. Aucune différence n'a été notée entre les groupes de traitement relativement aux souris exposées au tritium (HTO). Par comparaison, les souris soumises au rayonnement gamma avaient un taux de survie significativement plus élevé pour les cohortes exposées à de faibles doses (10 et 100 mGy) que les groupes 2 Gy et contrôle. La précision statistique a été déterminée à l'aide du test Mantel-Haenzel,  $n \approx 100$ .

## Le dommage à l'ADN n'est pas indicateur de survie générale

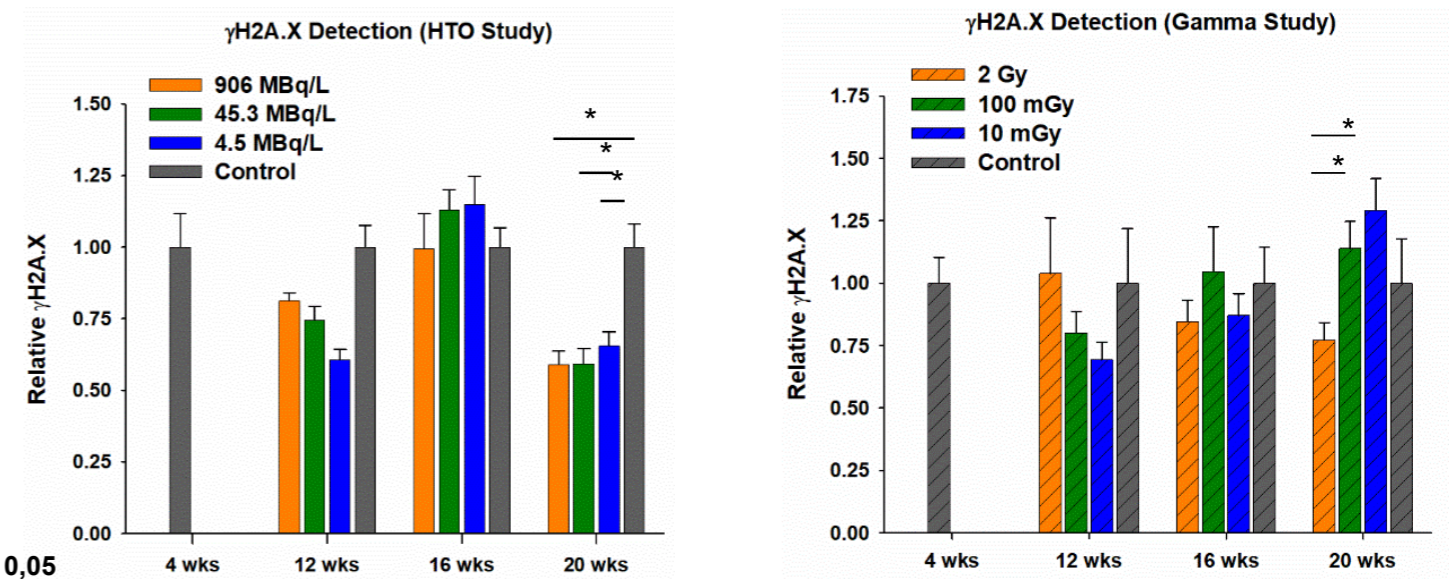


Fig 4. La détection  $\gamma$ H2A.X par cytométrie de flux dans les leucocytes sanguins périphériques est un marqueur de dommage global à l'ADN. Les leucocytes ont été teints avec un anticorps monoclonal anti- $\gamma$ H2A.X et la fluorescence (Alexa488) a été détectée. Pour chaque âge et source de rayonnement, les niveaux de contrôle  $\gamma$ H2A.X ont été arbitrairement fixés à 1,0 et les niveaux de  $\gamma$ H2A.X des cohortes de 10 mGy, 100 mGy et 2 Gy sont relatifs au contrôle. La précision a été déterminée à l'aide du test-t de Student;  $p < 0,05$ .

## Augmentation de la taille de la tumeur chez les cohortes exposées à de faibles doses de tritium à 12 semaines

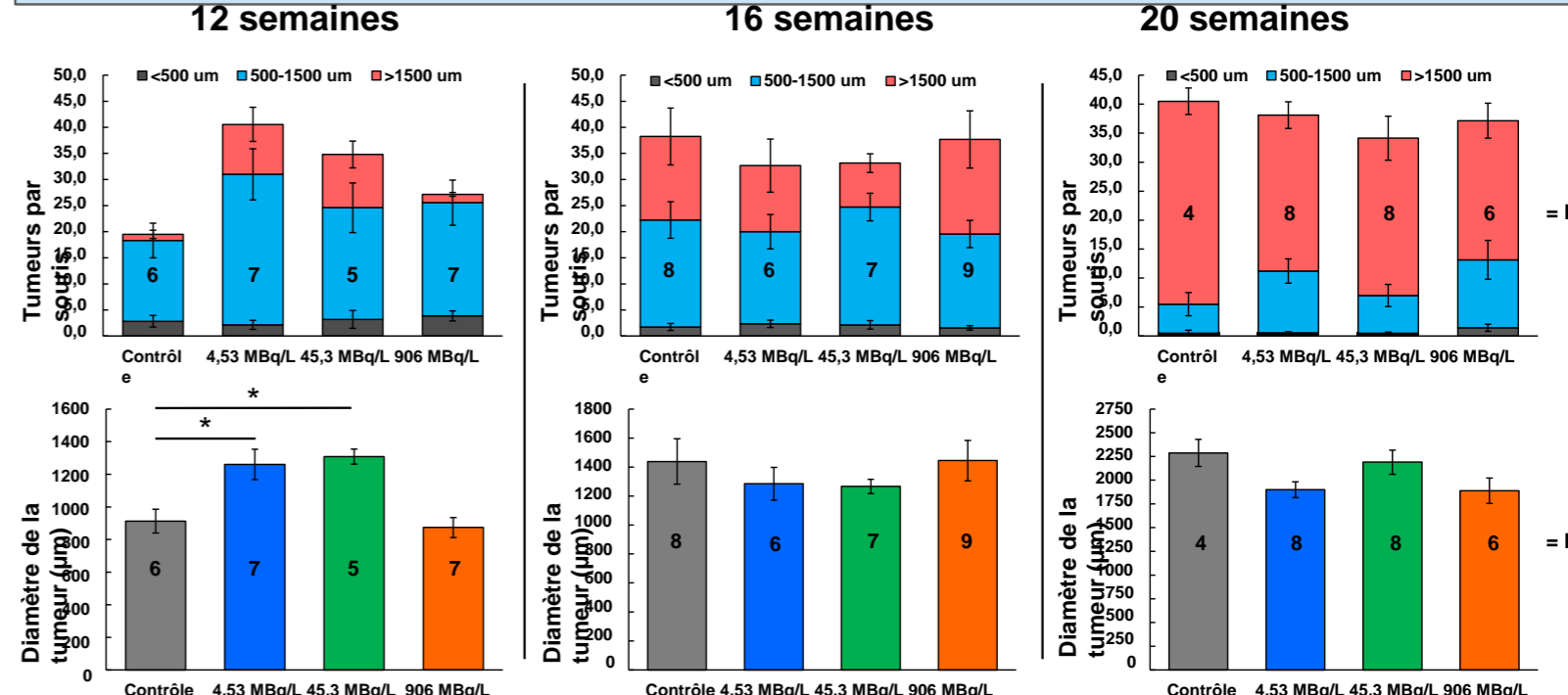


Fig. 5. Le diamètre moyen des tumeurs de souris traitées par une faible dose de tritium (4,53 MBq/L et 45,3 MBq/L) était significativement plus important à 12 semaines, par rapport aux cohortes de 2 Gy et de contrôle. Aucune différence significative n'a été remarquée entre les groupes de traitement à 16 ou 20 semaines d'âge. La précision a été déterminée à l'aide du test-t de Student;  $p < 0,05$ . Le nombre de tumeurs a été déterminé à partir de l'histologie des sections d'intestins de souris teintes. Valeurs N indiquées pour chaque groupe.

## Motif de méthylation ADN unique pour la cohorte de 4,53 MBq/L

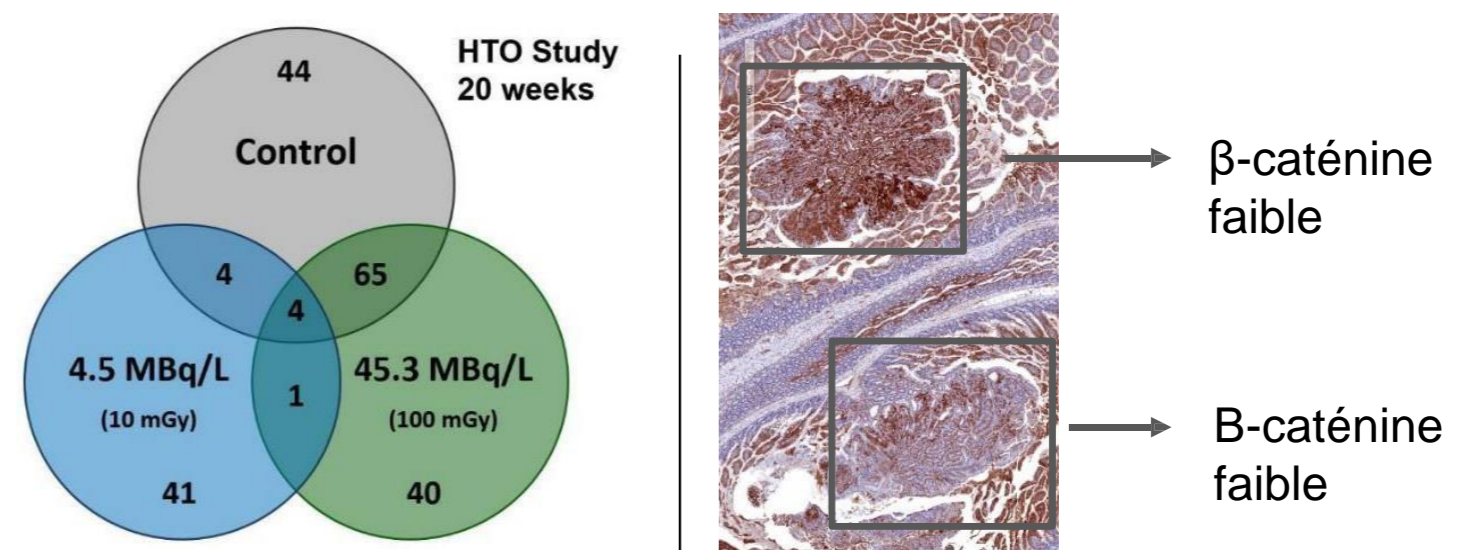


Fig. 6. Gauche : Analyse par méthylation RRBS d'ADN de gènes méthylés différenciés (GMD) dans les tissus tumoraux comparés aux tissus adjacents non tumoraux. Comparée aux groupes 45,3 MBq/L et contrôle, la cohorte 10 mGy a un motif de méthylation unique démontré par le chevauchement GMD limité. Droite : Teinture immunohistochemique (IHC) avec une anti- $\beta$ -caténine illustre des tumeurs à  $\beta$ -caténine élevée et  $\beta$ -caténine faible dans l'intestin d'une même souris.

## Conclusion

Les analyses initiales indiquaient des changements notables dans l'épigénétique, l'expression de gène et la tumorigénèse en réponse au RFD. Les courbes de survie ont démontré que, malgré les changements au niveau moléculaire, le tritium n'a pas influencé la survie globale, alors que l'irradiation gamma a produit une réponse hormétique, suggérant une différence dans l'efficacité biologique relative du tritium par rapport au gamma à faibles doses. Par conséquent, ce travail a d'importantes implications, non seulement pour comprendre les effets du RFD sur l'homéostasie cellulaire, mais dans le contexte de l'évaluation des risques du rayonnement.

## Travaux futurs

Des travaux continus permettront d'approfondir l'analyse des échantillons préservés de cette étude et de tenter d'établir une corrélation entre les différences notées aux niveaux cellulaires (c.-à-d., méthylation ADN, expression de gène) aux changements au niveau macroscopique (c.-à-d., tumorigénèse, survie).

Ces travaux sont réalisés en collaboration avec le projet 25306.7350559.0003 COG-SRD

## Sources de financement / Intervenants



UNRESTRICTED / ILLIMITÉ