

Mise au point

Déterminants et facteurs prédictifs pour la radiosensibilité tumorale

Christophe Hennequin^{a,b,*}, Laurent Quero^{a,b}, Vincent Favaudon^b

^a Service de cancérologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefeaux, 75010 Paris, France

^b Inserm U612, institut Curie–recherche, 91405 Orsay, France

Reçu le 17 novembre 2007 ; reçu sous la forme révisée le 22 novembre 2007 ; accepté le 23 novembre 2007

Disponible sur Internet le 9 janvier 2008

Résumé

Les paramètres qui déterminent la radiosensibilité tumorale sont multiples. Le nombre de cellules clonogéniques, la cinétique de prolifération tumorale, le degré d'hypoxie et la radiosensibilité intrinsèque sont généralement considérés comme les déterminants les plus importants. La radiosensibilité intrinsèque dépend au premier chef de l'intégrité des systèmes de détection et de réparation des lésions de l'ADN tels PARP-1, XRCC1, ATM, p53, le complexe MRN ou BRCA1. Le génotypage à grande échelle de lymphocytes normaux permet déjà de corréler le statut de ces gènes et la radiosensibilité des tissus sains sur une base individuelle. La difficulté et l'hétérogénéité des prélèvements ne permettent pas une analyse moléculaire aussi fine dans les tumeurs in situ de sorte que, pour l'instant au moins, aucun test n'est capable de prédire la radiosensibilité tumorale. C'est en particulier le cas du gène (de la protéine) TP53 (p53), malgré les nombreuses études consacrées à ce sujet. La mesure de la fraction de cellules survivantes à 2 Gy (SF2) permet une approche globale, mais souffre de lenteur et des biais de sélection liés à la mise en culture in vitro ou à l'établissement de xénogreffes, limitant son utilité en pratique clinique. La mesure de la capacité de réparation des cassures double-brin de l'ADN, par la caractérisation immunohistochimique des formes phosphorylées d'ATM, H2AX et MRE11, constitue une piste intéressante, mais se heurte aux mêmes difficultés. La découverte récente de l'existence de cellules souches dans de nombreux types tumoraux est de nature à bouleverser la compréhension du potentiel clonogénique des tumeurs mais c'est plus probablement l'intégration des approches génomiques et fonctionnelles, en particulier pour la recherche des polymorphismes génétiques, qui pourrait apporter dans un avenir proche des progrès substantiels.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Many predictive factors of tumor radiosensitivity have been described. Number of clonogenic cells, proliferation rate, hypoxia and intrinsic radiosensitivity are usually considered as the main parameters of tumor control. Intrinsic radiosensitivity is correlated in a first approach to the ability of the cell to detect and repair DNA damages, and so integrity of the different pathways involved in this function: PARP-1, XRCC1, ATM, p53, MRN complex or BRCA1. . . Genetic polymorphisms of some of these genes, found in normal lymphocytes, have been correlated to late toxicity of normal tissues. But, in tumors, because of the difficulty to obtain samplings and heterogeneity, accurate molecular analysis is not possible in many cases, and no valuable test of radiosensitivity exist at this moment. For example, TP53 gene has been evaluated in many studies and results regarding its potential as a predictive factor of tumor sensitivity are conflicting. Surviving fraction at 2 Gy (SF2) allowed a global evaluation of sensitivity, but the obtention of this parameter often takes a long time and failed in 20 to 40%. Evaluation of double-strand break repair capacity by immunochemistry quantification of phosphorylated forms of ATM, H2AX or MRE11 is an interesting topic. However, discovery of tumor stem cells in a number of epithelial tumors could revolutionize the understanding of radiosensitivity. Combination of genomic and functional techniques are probably essential to better predict this parameter.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Radiosensibilité ; p53 ; ATM ; Apoptose

Keywords: Radiosensitivity; TP53; ATM; Apoptosis

Abbreviations: ATM, Ataxia-Telangiectasia (AT) Mutated protein ; ATR, ATM and Rad3 Related protein ; BER, Base Excision Repair ; DNA-PK, DNA-dependent Protein Kinase ; DSB, DNA Double-Strand Break (*cassure double-brin*) ; DSBR, DNA Double-Strand Break Repair ; HRR, Homologous Recombination (*recombinaison homologue*) ; NBS1, Nijmegen Breakage Syndrome 1 ; NER, Nucleotide Excision Repair ; NHEJ, Non-Homologous End-Joining (*suture non homologue*) ; PARP-1, poly(ADP-ribose) polymérase I ; PCNA, Proliferating Cell Nuclear Antigen ; PI3, Phosphatidylinositol-3',4',5'-triphosphate ; SF2, 2 Gy Surviving Fraction (*fraction cellulaire survivante à 2 Gy*) ; SNP, Single Nucleotide Polymorphism ; SOD, SuperOxyde Dismutase ; SSB, DNA Single-Strand Break ; SSB, DNA Single-Strand Break Repair.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : christophe.hennequin@sls.aphp.fr (C. Hennequin).

1. Position du problème

La radiosensibilité des tissus sains et des tumeurs, c'est-à-dire la perte du potentiel clonogénique sous rayonnement, varie sur plus d'une décennie. Pour un même type histologique, à stade égal, telle tumeur sera guérie par la radiothérapie classique et telle autre progressera rapidement, alors que les caractéristiques initiales des tumeurs paraissent identiques [104]. On a donc cherché depuis longtemps à identifier les paramètres qui permettraient de prédire la réponse des tissus sains aussi bien que des tumeurs sur une base rationnelle et quantitative. C'est un peu la quête du Graal de la radiothérapie.

La radiocurabilité d'une tumeur dépend d'un grand nombre de facteurs. La radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales est déterminée par les capacités de réparation des lésions de l'ADN et modulée par les propriétés du stroma environnant, en particulier par l'oxygénation tumorale [37]. Le nombre de cellules clonogéniques, qu'il est tentant d'assimiler aux cellules souches tumorales, doit également être pris en considération [9]. Nous tenterons dans cette revue de résumer les données essentielles sur le sujet de la radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales, en mettant l'accent sur les mécanismes moléculaires et cellulaires qui en sont les principaux déterminants. La relation entre le polymorphisme génétique (*single nucleotide polymorphism* (SNPs)) et la réponse des tissus sains au rayonnement, permise par les nouveaux outils de la génomique, fait actuellement l'objet de recherches intensives. Cependant, l'existence d'une corrélation entre la radiosensibilité des cellules normales, lymphocytes ou fibroblastes, et celle de la tumeur portée par le patient n'est pas démontrée [44,88].

2. La radiosensibilité intrinsèque

Le stroma tumoral joue certainement un rôle important dans la réponse des tumeurs aux radiations ionisantes, par exemple, via la destruction des cellules endothéliales [37]. Cependant, la stérilisation des tumeurs par la radiothérapie dépend d'abord de la radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales et des facteurs qui peuvent la modifier [38]. L'hypoxie, la réponse aux facteurs de croissance, le taux de cellules en phase S et la perte de l'intégrité des systèmes de réparation, sont les plus importants de ces facteurs.

La radiosensibilité des cellules humaines normales *in vitro* et *in vivo*, exprimée par la valeur de la SF2 ou des paramètres α et β dans le modèle linéaire–quadratique, varie d'un type cellulaire à l'autre d'environ un ordre de grandeur [111], les cellules souches pluripotentes de la lignée hématopoïétique et les cellules souches de la lignée germinale testiculaire étant les plus radiosensibles. Les paramètres caractérisant la radiosensibilité des cellules tumorales varient sur une échelle aussi étendue que celle des cellules normales. Cela étant, les cellules tumorales établies à partir de tumeurs radiocurables présentent une radiosensibilité *in vitro* significativement plus élevée que celles dérivées de tumeurs radiorésistantes [33]. Weichselbaum et al. [110] avaient montré, par l'analyse de 20 lignées cellulaires issues de cancers ORL et de 13 autres issues de sarcomes, que le taux d'échec local après radiothérapie exclusive est statistiquement lié au groupe

des tumeurs radiorésistantes. Cela suggère qu'une radiorésistance intrinsèque peut contribuer à l'échec d'une irradiation à visée curative. Les données montrent également que la récurrence est fréquemment liée à la sélection de clones radiorésistants [109] et qu'il y a une bonne corrélation entre la radiocurabilité et la valeur de la SF2 [34].

Plusieurs études ont essayé de corréler, pour chaque patient, la valeur de la SF2 et la probabilité de guérison, en utilisant des cultures tumorales primaires sur matrice semi-solide (*cell adhesive matrix* [CAM]). West et al. [112] ont ainsi démontré, chez 128 patientes atteintes d'un cancer du col utérin une excellente corrélation entre la SF2 et le contrôle local ainsi que la survie. Dans cette étude le taux de survie à cinq ans était de 81 % lorsque la valeur de la SF2 était plus basse que la médiane, 51 % dans le cas contraire. La même équipe a trouvé le même type de corrélation dans les tumeurs ORL [11]. Ces corrélations n'ont pas été retrouvées dans d'autres études, en particulier, dans les tumeurs de la tête et du cou [15,30,87,96], et il semblerait que le paramètre α obtenu en ajustant les courbes de survie au modèle linéaire–quadratique ait un meilleur pouvoir prédictif que la SF2 [41]. Ces différences peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité propre aux tumeurs solides évoluées.

En définitive, la radiosensibilité intrinsèque *in vitro* ou *ex vivo* (nodules organotypiques ou xénogreffes tumorales) est corrélée avec la radiocurabilité dans les cas les plus favorables. La méthode a permis d'identifier un grand nombre de gènes impliqués dans la réparation et dans le déroulement de la mort cellulaire radio-induite. Elle ne peut cependant être utilisée en routine clinique en raison du hasard des prélèvements, du taux d'échec important à la transplantation ou à la mise en culture, du taux également prohibitif de faux négatifs, et du temps – plusieurs semaines – nécessaire à la réalisation de l'essai.

3. Lésions de l'ADN et radiosensibilité

Les radiations ionisantes, photons-X ou particules accélérées, déposent de l'énergie dans les cellules irradiées par effet Compton et effet photoélectrique. Cette étape physique, qui se produit en 10^{-16} à 10^{-14} seconde, est indépendante du type cellulaire considéré. Elle aboutit à la formation de radicaux libres dont les principaux sont les radicaux OH^\bullet issus de la radiolyse de l'eau. Ceux-ci sont responsables de la majorité des lésions chimiques qui touchent l'ensemble des compartiments cellulaires [27]. Par leurs conséquences, les lésions qui touchent les chromosomes sont les plus importantes.

On distingue classiquement plusieurs types de lésions de l'ADN (Fig. 1), à savoir les dommages oxydatifs du désoxyribose et des bases puriques ou pyrimidiques, les pontages ADN–ADN ou ADN–protéines, et les cassures simple-brin et double-brin de la chaîne polynucléotidique [42]. Une dose d'1 Gy produit dans chaque cellule environ 2000 dommages de bases, 1000 cassures simple-brin, 150 pontages ADN–protéine, 40 cassures double-brin et 30 pontages ADN–ADN. Les cassures double-brin sont les plus difficiles à réparer et une seule cassure double-brin non réparée suffit à induire la mort de la cellule. Cela explique qu'il y ait une bonne corrélation entre l'incidence des cassures double-brin et l'effet létal des radiations

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2119236>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2119236>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)