



Paris, le 16 mars 2016

ATTENTION : INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'À 15H, heure française

Découverte d'un gène associé à la radiosensibilité et à des complications post-radiothérapie

Des chercheurs de l'institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire du CEA, en collaboration avec l'Inserm, l'Université Paris-Sud, et des partenaires internationaux, ont montré le lien entre l'expression du gène TRAIL - impliqué dans la mort cellulaire - et la radiosensibilité de certains lymphocytes T humains. Cette recherche a aussi montré une association entre trois formes génétiques de TRAIL et la radiosensibilité de ces lymphocytes T. Enfin, deux de ces formes génétiques de TRAIL ont été liées à de graves complications cutanées chez des femmes atteintes de cancer du sein et traitées par radiothérapie. Ces résultats, publiés sur le site Oncotarget 16 mars 2016, indiquent comment la détermination de la radiosensibilité de lymphocytes et l'étude des polymorphismes de gènes associées à cette radiosensibilité pourra permettre une personnalisation de la radiothérapie.

Les lymphocytes T4EM¹ sont des lymphocytes constituant une partie de la « mémoire » du système immunitaire d'un individu. En utilisant un test simple² de radiosensibilité de ces cellules chez 373 personnes, des chercheurs de l'institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire ont montré qu'en absence d'irradiation, le gène TRAIL³, qui régule la mort cellulaire, était fortement exprimé dans les lymphocytes T4EM radiosensibles, et peu exprimé dans les lymphocytes T4EM radiorésistants.

Par des études fonctionnelles, ces chercheurs ont montré que le récepteur de la protéine TRAIL était activé après irradiation, et que l'interaction entre TRAIL et son récepteur provoquait la mort des lymphocytes T4EM. Ces résultats expliquent la corrélation entre le niveau d'expression de TRAIL dans les lymphocytes T4EM et leur radiosensibilité.

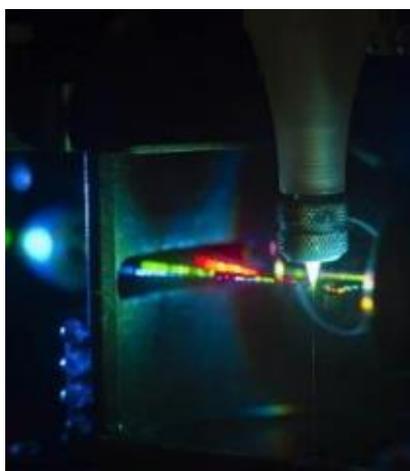


Photo d'une manipulation en cytométrie en flux. Cette technique a permis, de classer les lymphocytes T4EM. © P.Stroppa / CEA

¹ Lymphocyte T4 effector-memory

² Ce test consiste en la quantification, par une analyse par cytométrie en flux, de la mort des lymphocytes T4EM en fonction de la dose d'irradiation à laquelle ils ont été soumis.

³ TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

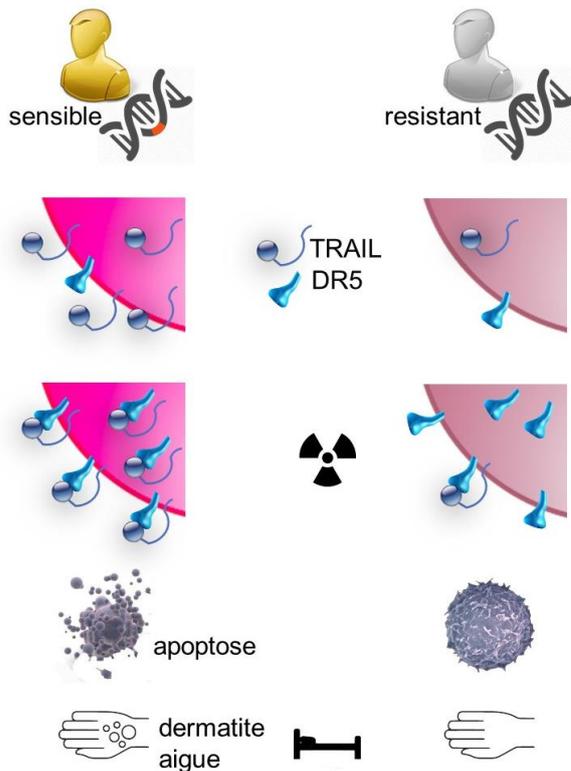


Schéma du lien mis à jour par l'équipe entre la radiosensibilité d'un individu et la forme génétique (polymorphisme) du gène TRAIL. Ce gène exprime une protéine qui va se lier à un récepteur particulier, DR5, déclenchant la mort de la cellule (apoptose). L'équipe a découvert, en étudiant spécifiquement les lymphocytes T4EM (rose), que les différentes formes génétiques de TRAIL impactent le niveau d'expression de la protéine, en plus forte concentration chez les individus radiosensibles que chez les résistants. Conséquence : soumise à une irradiation, la cellule où TRAIL est fortement concentré (gauche) aura une tendance plus forte à déclencher sa mort cellulaire, origine de la radiosensibilité de l'individu. © CEA

L'étude du lien génétique entre TRAIL et la radiosensibilité des lymphocytes T4EM a permis d'identifier trois polymorphismes nucléotidiques (*Single Nucleotide Polymorphisms*, ou SNP) de ce gène liés à la radiosensibilité de ces lymphocytes ce qui indique que cette radiosensibilité est génétiquement déterminée. Enfin, l'étude d'une cohorte de 113 patientes atteintes de cancer du sein et présentant des complications après un traitement par radiothérapie, a montré une association entre deux des SNP du gène TRAIL et la survenue de la radiodermite aiguë ou subaiguë après radiothérapie.

Cette étude pionnière montre comment la génétique, associée à des tests fonctionnels de radiosensibilité cellulaire, peut ouvrir une voie à la personnalisation de la dose délivrée lors du traitement d'un cancer par radiothérapie.

Références : "TNFSF10/TRAIL regulates human T4 effector memory lymphocyte radiosensitivity and predicts radiation-induced acute and subacute dermatitis", Jan Baijer et. al., *Oncotarget*, Mars 2016, doi: 10.18632/oncotarget.7893

Contact

Nicolas TILLY – 01 64 50 17 16 – nicolas.tilly@cea.fr