

Facteurs de Pertinence pour l'Étude de l'Hyper-Radiosensibilité (HRS) et de la Radiorésistance Induite (IRR) chez les Mammifères Hibernants

Note de Recherche

Décembre 2025

Abstract

L'étude du phénomène HRS/IRR chez les mammifères hibernants représente une lacune significative dans la littérature radiobiologique. Ce document développe les facteurs de pertinence scientifique justifiant une telle investigation, en s'appuyant sur les convergences mécanistiques entre la régulation du cycle cellulaire G2, les voies de réparation de l'ADN (ATM, DNA-PK), et les adaptations physiologiques uniques de l'hibernation.

Contents

1	Introduction : Convergence des Mécanismes	2
2	Facteur 1 : Régulation Différentielle de l'ATM	2
2.1	Rôle central de l'ATM dans l'IRR	2
2.2	Modulation de l'ATM pendant l'hibernation	2
2.3	Implications pour l'HRS/IRR	2
3	Facteur 2 : Arrêt du Cycle Cellulaire en Phase G2	3
3.1	Le checkpoint G2 : clé de l'HRS/IRR	3
3.2	Accumulation en G2 pendant l'hibernation	3
3.3	Régulation moléculaire du cycle cellulaire	3
3.4	Hypothèse de travail	3
4	Facteur 3 : Voies de Réparation de l'ADN	4
4.1	NHEJ et DNA-PK : essentiels pour l'IRR	4
4.2	Modulation de la réparation pendant l'hibernation	4
4.3	Hypothèse sur l'hypothermie et la réparation	4
5	Facteur 4 : Radiorésistance In Vivo Documentée	4
5.1	Survie accrue des hibernants irradiés	4
5.2	Mécanismes proposés	5
6	Facteur 5 : Stress Oxydatif et Défenses Antioxydantes	5
6.1	Paradoxe de l'hibernation	5
6.2	Défenses antioxydantes renforcées	5
6.3	Pertinence pour l'HRS/IRR	5

7 Facteur 6 : Longévité et Stabilité G�nominique	6
7.1 Longévité exceptionnelle des hibernants	6
7.2 Stabilité g�nominique supérieure ?	6
8 Facteur 7 : Applications Spatiales	6
8.1 Contexte : Radiation cosmique et missions spatiales	6
8.2 Torpeur synthétique comme contre-mesure	6
8.3 Pertinence de l'HRS/IRR	6
9 Synthèse : Matrice des Facteurs de Pertinence	7
10 Protocole Expérimental Proposé	7
10.1 Modèles cellulaires suggérés	7
10.2 Conditions expérimentales	7
10.3 Paramètres à mesurer	7
11 Conclusion	8
12 Références Clés	8

1 Introduction : Convergence des Mécanismes

L'HRS/IRR et l'hibernation partagent des voies moléculaires communes qui n'ont jamais été étudiées conjointement. Cette convergence constitue le fondement principal de la pertinence scientifique d'une telle étude.

Constat Principal

Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'IRR (activation ATM, checkpoint G2/M, DNA-PK/NHEJ) sont **modulés de façon dynamique** pendant l'hibernation, suggérant que les cellules d'hibernants pourraient présenter un phénotype HRS/IRR distinct.

2 Facteur 1 : Régulation Différentielle de l'ATM

2.1 Rôle central de l'ATM dans l'IRR

L'ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) est **essentiel** pour le développement de l'IRR :

- Les cellules AT ($ATM^{-/-}$) montrent l'HRS mais **pas l'IRR**
- L'autophosphorylation ATM-Ser1981 est activée à partir de ~ 25 cGy
- En dessous de 10 cGy (région HRS), l'activation ATM est insuffisante

2.2 Modulation de l'ATM pendant l'hibernation

Les données récentes révèlent une régulation complexe et tissu-spécifique de l'ATM :

Observations Clés

1. **Hypothalamus (écureuil terrestre)** : Les niveaux de transcrits ATM et RAD50 sont **augmentés** pendant la torpeur et l'éveil interbout (IBA), suggérant une stratégie de protection contre les dommages à l'ADN.
2. **Torpeur synthétique (rat)** : L'expression de l'ATM dans le foie est significativement **régulée à la baisse**, effet plus similaire à l'inhibition pharmacologique de l'ATM qu'à la simple hypothermie.
3. **Cortex cérébral** : L'ATM est également surexprimé pendant l'hibernation, indiquant un mécanisme de protection partagé.

2.3 Implications pour l'HRS/IRR

- Une **surexpression d'ATM** pendant la torpeur pourrait **abolir l'HRS** en permettant une détection plus efficace des dommages à très faibles doses
- Alternativement, une **sous-expression** (comme dans la torpeur synthétique) pourrait **abolir l'IRR** tout en conservant l'HRS
- La régulation tissu-spécifique suggère des réponses HRS/IRR potentiellement différentes selon les organes

3 Facteur 2 : Arrêt du Cycle Cellulaire en Phase G2

3.1 Le checkpoint G2 : clé de l'HRS/IRR

L'HRS est fondamentalement un phénomène lié à la phase G2 du cycle cellulaire :

- L'HRS est maximale dans les cellules en phase G2
- Les cellules en G1 ou S montrent peu ou pas d'HRS
- L'IRR résulte de l'activation du checkpoint G2/M précoce
- Les cellules qui échappent à ce checkpoint meurent (HRS)

3.2 Accumulation en G2 pendant l'hibernation

Données Expérimentales

Kruman et al. (1988) ont démontré que les cellules épithéliales intestinales de l'écureuil terrestre (*Citellus undulatus*) s'accumulent en **phase G2** du cycle cellulaire tout au long d'un bout de torpeur :

- L'indice mitotique est fortement réduit pendant l'hibernation
- Le pourcentage de mitoses augmente brusquement au moins 2 heures après l'éveil
- La synthèse d'ADN est également très réduite

3.3 Régulation moléculaire du cycle cellulaire

Chez l'écureuil terrestre à 13 lignes (*Ictidomys tridecemlineatus*), la torpeur induit :

Protéine	Torpeur	Éveil
Cycline D1	↓ 31%	↑
Cycline E	↓ 48%	Normal
Cycline A	Normal	↑ 1.57×
Cycline B1	Normal/↓	↑ 2.44×
p15 ^{INK4b} (CKI)	↑ 1.4×	Normal
p21 ^{CIP1} (CKI)	↑ 1.4×	Normal

3.4 Hypothèse de travail

Hypothèse 1

Si les cellules d'hibernants en torpeur sont majoritairement en **phase G2**, elles devraient théoriquement être dans la phase la plus sensible à l'HRS. Cependant, l'activation constitutive des inhibiteurs du cycle cellulaire (p15, p21) pourrait mimer un état de **checkpoint G2 pré-activé**, potentiellement **abolissant l'HRS** ou **modifiant la dose de transition** vers l'IRR.

4 Facteur 3 : Voies de Réparation de l'ADN

4.1 NHEJ et DNA-PK : essentiels pour l'IRR

Les cellules déficientes en NHEJ (Non-Homologous End Joining) :

- xrs5, XR-V15B (Ku80⁻) : montrent l'HRS mais **pas l'IRR**
- V3 (DNA-PKcs⁻) : idem
- MO59J (DNA-PKcs⁻) : pas d'IRR

Ceci démontre que la voie DNA-PK/NHEJ est **indispensable** pour développer la radiorésistance induite.

4.2 Modulation de la réparation pendant l'hibernation

Observations Récentes

- **RAD50** (réparation des cassures double-brin) : surexprimé dans l'hypothalamus pendant torpeur/IBA
- **p53** : activation transcriptionnelle accrue pendant la torpeur (muscle squelettique), avec augmentation de p21^{CIP}, GADD45, et 14-3-3
- L'activation de p53 semble **indépendante de la phosphorylation Chk1/Chk2**, contrairement à la réponse classique aux dommages à l'ADN
- Les niveaux de **-H2AX** (marqueur de cassures double-brin) n'ont pas encore été caractérisés pendant l'hibernation naturelle

4.3 Hypothèse sur l'hypothermie et la réparation

L'hypothermie (13°C) **retarde** la réparation des cassures double-brin :

- Les foci -H2AX persistent plus longtemps à basse température
- La réparation reprend normalement au retour à 37°C
- Cet effet est **radioprotecteur** au niveau de la survie clonogénique

Hypothèse 2

Pendant la torpeur (température corporelle 2-10°C), la réparation des dommages à l'ADN pourrait être **suspendue mais pas abolie**. À l'éveil (retour rapide à 37°C), une **réparation « en rafale »** pourrait se produire. Cette dynamique unique pourrait modifier profondément le phénotype HRS/IRR, potentiellement en **élargissant la fenêtre temporelle** de l'IRR.

5 Facteur 4 : Radiorésistance In Vivo Documentée

5.1 Survie accrue des hibernants irradiés

Les données historiques démontrent clairement une radioprotection pendant la torpeur :

Espèce	État	Dose	Survie
Écureuil terrestre <i>Citellus tridecemlineatus</i>	Torpeur Euthermie	Doses élevées (^{60}Co) Idem	↑↑ Normale
Hamster syrien <i>Mesocricetus auratus</i>	Hypothermie induite Normothermie	TBI Idem	↑ Normale
Souris (HMS induit)	Hypométabolisme	TBI	↑

HMS = Hypometabolic State ; TBI = Total Body Irradiation

5.2 Mécanismes proposés

Les mécanismes de cette radioprotection restent mal compris :

1. **Ancienne hypothèse** : Arrêt de la réplication cellulaire
2. **Hypothèse actuelle** : Dynamique différente des voies de dommages et réparation de l'ADN
3. **Notre proposition** : Modulation du phénomène HRS/IRR lui-même

6 Facteur 5 : Stress Oxydatif et Défenses Antioxydantes

6.1 Paradoxe de l'hibernation

L'hibernation présente un paradoxe oxydatif :

- **Torpeur** : Métabolisme réduit à 2-5%, production de ROS réduite
- **Éveil** : Reprise métabolique rapide, **burst** de ROS (stress ischémie-reperfusion)
- Les hibernants survivent sans dommages apparents

6.2 Défenses antioxydantes renforcées

Les hibernants possèdent des systèmes antioxydants supérieurs :

- Superoxyde dismutase (SOD) : activité maintenue/augmentée
- Catalase, glutathion peroxydase : modulés selon les tissus
- Protéines de choc thermique (HSP) : induites pendant l'éveil

6.3 Pertinence pour l'HRS/IRR

Hypothèse 3

Les défenses antioxydantes renforcées des hibernants pourraient **réduire les dommages oxydatifs induits par les faibles doses** de radiation (où les ROS jouent un rôle proportionnellement plus important que les effets directs). Ceci pourrait **atténuer l'HRS** en protégeant contre les dommages indirects à l'ADN.

7 Facteur 6 : Longévité et Stabilité Génomique

7.1 Longévité exceptionnelle des hibernants

Les mammifères hibernants vivent significativement plus longtemps que prédit par leur masse corporelle :

- Hamster turc (*M. brandti*) : vie prolongée corrélée à l'hibernation
- Écureuils terrestres : longévité accrue
- Chauves-souris hibernantes : exceptionnellement longévives

7.2 Stabilité génomique supérieure ?

Projet de Recherche (Université d'Alaska)

Hypothèse en cours d'investigation : « L'écureuil terrestre arctique possède une stabilité de l'ADN supérieure et une réparation de l'ADN plus efficace comparé aux autres rongeurs (ex. souris). »

Cette hypothèse, si confirmée, aurait des implications majeures pour la compréhension de l'HRS/IRR chez ces espèces.

8 Facteur 7 : Applications Spatiales

8.1 Contexte : Radiation cosmique et missions spatiales

Les missions spatiales de longue durée exposent les astronautes à :

- Rayons cosmiques galactiques (GCR) : protons, ions lourds
- Événements de particules solaires (SPE)
- Doses cumulées significatives sur plusieurs mois/années

8.2 Torpeur synthétique comme contre-mesure

L'induction d'un état de torpeur synthétique chez l'humain est activement étudiée :

- Réduction de la consommation de ressources
- Mitigation des effets psychologiques
- **Radioprotection potentielle**

8.3 Pertinence de l'HRS/IRR

Question Clé

Comment le phénomène HRS/IRR est-il modifié pendant un état de torpeur (naturel ou induit) ?

Si la torpeur **abolit l'HRS**, les très faibles doses chroniques de radiation spatiale pourraient être mieux tolérées. Si elle **abolit l'IRR**, le bénéfice pourrait être perdu.

Comprendre cette interaction est **crucial** pour évaluer la torpeur comme stratégie de radioprotection spatiale.

9 Synthèse : Matrice des Facteurs de Pertinence

Facteur	Observation Hibernation	Impact Prédit sur HRS/IRR
ATM	↑ hypothalamus, cortex ↓ foie (torpeur synth.)	Abolition HRS ? Abolition IRR ?
Arrêt cycle G2	Accumulation G2, ↑ p15/p21	Checkpoint pré-activé → IRR constitutif ?
Réparation ADN	RAD50 ↑, p53 activé	Efficacité accrue → Abolition HRS ?
Température	2-10°C pendant torpeur	Réparation retardée → Radioprotection
Antioxydants	Systèmes renforcés	Réduction dommages indirects → ↓ HRS
Radiorésistance in vivo	Survie ↑ à hautes doses	Mécanisme implique-t-il HRS/IRR ?

10 Protocole Expérimental Proposé

10.1 Modèles cellulaires suggérés

1. **Fibroblastes primaires** de hamster syrien (*Mesocricetus auratus*) - hibernant facultatif
2. **Fibroblastes primaires** d'écureuil terrestre à 13 lignes (*Ictidomys tridecemlineatus*) - hibernant obligatoire
3. **Contrôle** : V79 (hamster chinois non-hibernant), même famille Cricetidae

10.2 Conditions expérimentales

1. Cellules maintenues à **37°C** (état euthermique)
2. Cellules à **température réduite** (4-10°C, mimant torpeur)
3. Cellules en **milieu appauvri** (mimant métabolisme réduit)
4. Cellules prélevées sur animaux en **torpeur réelle** vs euthermie

10.3 Paramètres à mesurer

- Courbes de survie clonogénique (0.05-5 Gy) avec FACS ou DMIPS
- Ratio α_s/α_r et dose de transition D_c
- Foci -H2AX (cinétique de formation et résolution)
- Phosphorylation ATM-Ser1981
- Distribution du cycle cellulaire
- Expression des inhibiteurs du cycle (p21, p15)

11 Conclusion

L'étude de l'HRS/IRR chez les mammifères hibernants présente une pertinence scientifique exceptionnelle pour plusieurs raisons :

1. **Convergence mécanistique** : Les voies impliquées dans l'IRR (ATM, G2 checkpoint, NHEJ) sont modulées pendant l'hibernation
2. **Lacune majeure** : Aucune étude n'a exploré cette question malgré l'intérêt évident
3. **Radioprotection documentée** : La survie accrue des hibernants irradiés reste mécanistiquement inexpliquée
4. **Applications pratiques** : Torpeur synthétique pour radioprotection spatiale
5. **Modèle unique** : Possibilité d'étudier l'HRS/IRR dans un contexte de G2-arrest naturel et de modulation ATM in vivo

Cette recherche pourrait révéler des stratégies naturelles de radioprotection exploitables pour la médecine et l'exploration spatiale.

12 Références Clés

1. Kruman II, et al. *The intestinal epithelial cells of ground squirrel accumulate at G2 phase during hibernation*. Comp Biochem Physiol. 1988;90:233-236.
2. Schwartz C, et al. *Seasonal and regional differences in gene expression in the brain of a hibernating mammal*. PLoS One. 2013;8:e58427.
3. Cerri M, et al. *Hibernation and radioprotection: gene expression in the liver and testicle of rats irradiated under synthetic torpor*. Int J Mol Sci. 2019;20:352.
4. Wu CW, Storey KB. *Pattern of cellular quiescence over the hibernation cycle in liver of thirteen-lined ground squirrels*. Cell Cycle. 2012;11:1714-1726.
5. Pan P, et al. *Transcriptional activation of p53 during cold induced torpor in the 13-lined ground squirrel*. Biochem Biophys Rep. 2016;5:513-517.
6. Joiner MC, et al. *Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:379-389.
7. Krueger SA, et al. *Transition in survival from low-dose hyper-radiosensitivity to increased radioresistance is independent of ATM Ser1981 activation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69:1262-1271.
8. Ghosh S, et al. *Pharmacologically induced reversible hypometabolic state mitigates radiation induced lethality in mice*. Sci Rep. 2017;7:14900.
9. Murray D, et al. *Hypothermia postpones DNA damage repair in irradiated cells and protects against cell killing*. Mutat Res. 2020;836:27-35.
10. CANHR. *Hibernation and DNA Repair*. University of Alaska Fairbanks. 2019-2024.

Document de recherche - Décembre 2025
