

Modèles mathématiques du phénomène d'hyper-radiosensibilité (HRS) aux faibles doses de radiation

Résumé

L'hyper-radiosensibilité (HRS) aux faibles doses de radiation est un phénomène caractérisé par une sensibilité cellulaire accrue aux doses inférieures à 0.5 Gy, suivie d'une radiorésistance induite (IRR) aux doses intermédiaires. Ce document présente les principaux modèles mathématiques développés pour décrire ce phénomène, leurs équations fondamentales et les références aux publications originales.

Table des matières

1	Introduction	2
2	Modèle Linéaire-Quadratique classique (LQ)	2
2.1	Équation fondamentale	2
2.2	Limitations du modèle LQ	2
3	Modèle de Réparation Induite (Induced Repair Model - IR)	2
3.1	Hypothèse biologique	2
3.2	Équation du modèle IR	3
3.3	Critères de présence de l'HRS	3
3.4	Comportement asymptotique	3
4	Modèle de Réparation Induite Modifié (MIRM)	3
5	Modèle à Réparation Variable (Variable IR Model)	4
5.1	Concept	4
5.2	Formulation	4
6	Modèle basé sur la dynamique du checkpoint G2	4
6.1	Fondement biologique	4
6.2	Système d'équations	4
6.3	Relation avec le ratio α_s/α_r	4

7	Modèle Microdosimétrique-Cinétique (MK Model)	5
7.1	Principe	5
7.2	Équation fondamentale	5
7.3	Extension MK-DNA	5
8	Modèle Intégré Microdosimétrique-Cinétique (IMK)	5
8.1	Intégration des effets non-ciblés	5
8.2	Contribution à l'HRS	6
9	Modèle du Principe de Charge Mutationnelle Minimale	6
9.1	Hypothèse	6
9.2	Formulation	6
10	Modèle RCR (Repairable-Conditionally Repairable)	6
11	Modèle pour la leucémie myéloïde aiguë (rAML)	6
11.1	Application de l'HRS à la carcinogenèse	6
11.2	Équations du modèle	7
12	Tableau récapitulatif des modèles	7
13	Paramètres typiques du modèle IR	7
14	Conclusion	8

1 Introduction

Le phénomène d'hyper-radiosensibilité (HRS) a été décrit pour la première fois par Marples et Joiner en 1993 [1] lors de l'étude des cellules V79 de hamster chinois. Ce phénomène se manifeste par une sensibilité excessive des cellules aux très faibles doses de rayonnement ionisant (typiquement < 0.3 Gy), qui n'est pas prédite par l'extrapolation linéaire du modèle linéaire-quadratique (LQ) classique depuis les doses plus élevées.

La courbe de survie cellulaire dans la région des faibles doses présente deux zones distinctes [4]:

- Une zone d'hyper-radiosensibilité (HRS) pour $D < D_c$
- Une zone de radiorésistance induite (IRR) pour $D > D_c$

où D_c représente la dose critique de transition, généralement comprise entre 0.2 et 0.5 Gy.

2 Modèle Linéaire-Quadratique classique (LQ)

2.1 Équation fondamentale

Le modèle linéaire-quadratique classique décrit la fraction de survie cellulaire S en fonction de la dose D par l'équation [6]:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1)$$

où:

- S = fraction de survie
- D = dose absorbée (Gy)
- α = coefficient linéaire (Gy^{-1}), représentant les lésions létales par événement unique
- β = coefficient quadratique (Gy^{-2}), représentant les lésions létales par accumulation de sous-lésions

2.2 Limitations du modèle LQ

Le modèle LQ échoue à prédire correctement la survie cellulaire aux très faibles doses car il suppose une relation monotone entre dose et effet [4]. Dans la région HRS, les données expérimentales montrent une pente initiale (α_s) significativement plus élevée que la pente (α_r) extrapolée depuis les doses plus élevées.

3 Modèle de Réparation Induite (Induced Repair Model - IR)

3.1 Hypothèse biologique

Le modèle de réparation induite, développé par Joiner et Johns [2] puis affiné par Marples et Joiner [1, 3], repose sur l'hypothèse qu'un mécanisme de réparation protecteur est activé au-

dessus d'une dose seuil D_c . En dessous de ce seuil, les cellules sont hypersensibles car le système de réparation n'est pas pleinement activé.

3.2 Équation du modèle IR

Le modèle IR modifie le paramètre α pour le rendre dose-dépendant:

$$\alpha(D) = \alpha_r \left[1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_r} - 1 \right) \exp \left(-\frac{D}{D_c} \right) \right] \quad (2)$$

L'équation complète de survie devient alors [4, 5]:

$$S = \exp \left\{ -\alpha_r \left[1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_r} - 1 \right) \exp \left(-\frac{D}{D_c} \right) \right] D - \beta D^2 \right\} \quad (3)$$

où:

- α_s = pente initiale à très faible dose (sensibilité accrue), typiquement 5–15 Gy⁻¹
- α_r = pente dans la région de l'épaule (résistance), typiquement 0.1–0.5 Gy⁻¹
- D_c = dose critique de transition HRS → IRR, typiquement 0.2–0.5 Gy
- β = composante quadratique (identique au modèle LQ)

3.3 Critères de présence de l'HRS

La présence de l'HRS est confirmée lorsque [7]:

1. Les intervalles de confiance de α_s et α_r ne se chevauchent pas
2. Le ratio $\alpha_s/\alpha_r > 1$ (typiquement > 3)
3. D_c est significativement différent de zéro

3.4 Comportement asymptotique

- Quand $D \rightarrow 0$: $\alpha(D) \rightarrow \alpha_s$ (hypersensibilité)
- Quand $D \gg D_c$: $\alpha(D) \rightarrow \alpha_r$ (résistance induite)

4 Modèle de Réparation Induite Modifié (MIRM)

Une version modifiée du modèle IR a été proposée pour améliorer l'ajustement aux données expérimentales [8]:

$$S = \exp \left\{ -\alpha_r \left[1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_r} - 1 \right) \exp \left(-\frac{D^2}{D_c^2} \right) \right] D - \beta D^2 \right\} \quad (4)$$

Cette modification utilise une dépendance en D^2/D_c^2 plutôt qu'en D/D_c , ce qui peut mieux décrire certaines transitions HRS/IRR plus abruptes.

5 Modèle à Réparation Variable (Variable IR Model)

5.1 Concept

Dionet et collaborateurs [9] ont proposé un modèle considérant que la dose critique D_c n'est pas uniforme dans la population cellulaire mais suit une distribution statistique. Cette approche reconnaît l'hétérogénéité intrinsèque des populations cellulaires.

5.2 Formulation

Si $f(D_c)$ représente la distribution de probabilité de la dose critique dans la population, la fraction de survie moyenne devient:

$$\langle S \rangle = \int_0^\infty S(D, D_c) \cdot f(D_c) dD_c \quad (5)$$

Une distribution log-normale ou gaussienne tronquée est souvent utilisée pour $f(D_c)$.

6 Modèle basé sur la dynamique du checkpoint G2

6.1 Fondement biologique

Ce modèle, développé par Olobatuyi, de Vries et Hillen [10], intègre explicitement la dynamique du checkpoint G2/M dans un système d'équations différentielles du cycle cellulaire.

6.2 Système d'équations

Le modèle utilise un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) décrivant les populations cellulaires dans chaque phase du cycle:

$$\begin{cases} \frac{dG_1}{dt} = 2k_M \cdot M - k_{G_1} \cdot G_1 \\ \frac{dS}{dt} = k_{G_1} \cdot G_1 - k_S \cdot S \\ \frac{dG_2}{dt} = k_S \cdot S - k_{G_2}(D) \cdot G_2 \\ \frac{dM}{dt} = k_{G_2}(D) \cdot G_2 - k_M \cdot M \end{cases} \quad (6)$$

où $k_{G_2}(D)$ est le taux de transition G2→M dépendant de la dose, modélisant l'activation du checkpoint.

6.3 Relation avec le ratio α_s/α_r

Les auteurs ont dérivé une formule explicite reliant le ratio d'hypersensibilité à la fraction de survie à 2 Gy (SF2):

$$\frac{\alpha_s}{\alpha_r} = f(SF_2, \text{paramètres du checkpoint}) \quad (7)$$

Cette relation logarithmique confirme le lien entre HRS/IRR et la radiosensibilité aux doses cliniquement pertinentes [11].

7 Modèle Microdosimétrique-Cinétique (MK Model)

7.1 Principe

Le modèle microdosimétrique-cinétique (MK), développé par Hawkins [12] et adapté par Matsuya et collaborateurs [13], considère la distribution stochastique de l'énergie déposée à l'échelle subcellulaire.

7.2 Équation fondamentale

$$S = \exp [-(\alpha_0 + \beta z_1^*)D - \beta D^2] \quad (8)$$

où:

- α_0 = composante linéaire intrinsèque
- z_1^* = dose spécifique moyenne par événement unique
- β = composante quadratique

7.3 Extension MK-DNA

Le modèle MK-DNA [13] incorpore les variations de contenu en ADN pendant l'irradiation:

$$\alpha_{MK-DNA}(t) = \alpha_0 \cdot \frac{\langle DNA(t) \rangle}{\langle DNA_0 \rangle} \quad (9)$$

où $\langle DNA(t) \rangle$ représente la quantité moyenne d'ADN par noyau au temps t , tenant compte de l'accumulation des cellules en phase G2.

8 Modèle Intégré Microdosimétrique-Cinétique (IMK)

8.1 Intégration des effets non-ciblés

Le modèle IMK [14] étend le modèle MK en incorporant les effets bystander (non-ciblés):

$$S_{IMK} = S_{TE} \cdot S_{NTE} \quad (10)$$

où:

- S_{TE} = survie due aux effets ciblés (targeted effects)
- S_{NTE} = survie due aux effets non-ciblés (non-targeted effects)

8.2 Contribution à l'HRS

Le modèle IMK attribue l'HRS à la combinaison de:

1. L'induction de cassures double-brin (DSB) par les signaux intercellulaires
2. La faible efficacité de réparation de l'ADN dans les cellules non-touchées

9 Modèle du Principe de Charge Mutationnelle Minimale

9.1 Hypothèse

Madas [15] a proposé un modèle basé sur l'hypothèse que le système cellulaire optimise la fraction de survie pour minimiser la charge mutationnelle totale dans le tissu.

9.2 Formulation

Pour chaque dose D , la fraction de survie optimale $S^*(D)$ est celle qui minimise le nombre total de mutations:

$$S^*(D) = \arg \min_S [N_0 \cdot S \cdot \mu(D) + N_0 \cdot (1 - S) \cdot \mu_{div}] \quad (11)$$

où:

- N_0 = nombre initial de cellules
- $\mu(D)$ = taux de mutation radio-induit
- μ_{div} = taux de mutation spontané par division cellulaire

Ce modèle prédit que l'HRS est plus prononcé dans les lignées cellulaires avec des défauts de réparation de l'ADN.

10 Modèle RCR (Repairable-Conditionally Repairable)

Le modèle RCR [16] propose une alternative au modèle IR:

$$S = \exp(-aD) + bD \cdot \exp(-cD) \quad (12)$$

où a , b et c sont des paramètres ajustables. Ce modèle ne fournit pas directement α_s et α_r mais peut décrire certaines courbes HRS/IRR avec moins de paramètres.

11 Modèle pour la leucémie myéloïde aiguë (rAML)

11.1 Application de l'HRS à la carcinogenèse

Stouten et collaborateurs [17] ont développé un modèle mathématique mécanistique intégrant l'HRS pour prédire l'incidence de leucémie myéloïde aiguë radio-induite (rAML) chez la souris CBA.

11.2 Équations du modèle

Le modèle utilise un système de trois équations différentielles pour les populations de cellules normales (N), intermédiaires (I) et malignes (M):

$$\begin{cases} \frac{dN}{dt} = -\delta_N(D) \cdot N - \mu_{del}(D) \cdot N \\ \frac{dI}{dt} = \mu_{del}(D) \cdot N - \delta_I(D) \cdot I + r_I \cdot I - \mu_{pt} \cdot I \\ \frac{dM}{dt} = \mu_{pt} \cdot I \end{cases} \quad (13)$$

où les taux de mort cellulaire $\delta(D)$ incorporent l'effet HRS via le modèle IR.

12 Tableau récapitulatif des modèles

Table 1: Comparaison des modèles mathématiques pour l'HRS

Modèle	Paramètres	Caractéristiques	Référence
LQ classique	α, β	Ne décrit pas l'HRS	[6]
IR (Induced Repair)	$\alpha_s, \alpha_r, D_c, \beta$	Standard pour l'HRS	[4]
Variable IR	+ distribution de D_c	Hétérogénéité cellulaire	[9]
G2-checkpoint	EDO cycle cellulaire	Mécanistique	[10]
MK-DNA	Microdosimétrie	Contenu ADN variable	[13]
IMK	+ effets bystander	Effets non-ciblés	[14]
Charge mutationnelle	Taux de mutation	Optimisation évolutive	[15]
RCR	a, b, c	Formulation alternative	[16]

13 Paramètres typiques du modèle IR

Table 2: Valeurs typiques des paramètres du modèle IR pour différentes lignées cellulaires

Lignée cellulaire	α_s (Gy ⁻¹)	α_r (Gy ⁻¹)	α_s/α_r	D_c (Gy)	Réf.
V79 (hamster)	8.9	0.24	37.1	0.31	[1]
T98G (gliome)	11.0	0.15	73.3	0.25	[18]
HeLa (col utérin)	11.0	1.55	7.1	0.28	[19]
MR4 (fibroblaste)	5.2	0.18	28.9	0.41	[7]
A549 (poumon)	9.5	0.31	30.6	0.35	[20]

14 Conclusion

Les modèles mathématiques de l'HRS ont évolué depuis le modèle empirique de réparation induite vers des approches plus mécanistiques intégrant la dynamique du cycle cellulaire, la microdosimétrie et les effets non-ciblés. Le modèle IR reste le plus utilisé en pratique pour sa simplicité et sa capacité à extraire des paramètres biologiquement interprétables (α_s , α_r , D_c). Les modèles plus récents offrent une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents et permettent d'explorer les implications de l'HRS pour la radiothérapie et l'évaluation des risques aux faibles doses.

Références

- [1] Marples B, Joiner MC. *The response of Chinese hamster V79 cells to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population*. Radiat Res. 1993;133(1):41-51.
- [2] Joiner MC, Johns H. *Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction*. Radiat Res. 1988;114(2):385-398.
- [3] Joiner MC, Lambin P, Malaise EP, Robson T, Arrand JE, Skov KA, Marples B. *Hypersensitivity to very-low single radiation doses: its relationship to the adaptive response and induced radioresistance*. Mutat Res. 1996;358(2):171-183.
- [4] Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Turesson I. *Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(2):379-389.
- [5] Marples B, Collis SJ. *Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1310-1318.
- [6] Kellerer AM, Rossi HH. *The theory of dual radiation action*. Curr Top Radiat Res Q. 1972;8:85-158.
- [7] Krueger SA, Wilson GD, Piasentin E, Joiner MC, Marples B. *The effects of G2-phase enrichment and checkpoint abrogation on low-dose hyper-radiosensitivity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(5):1509-1517.
- [8] Xue J, Zong Y, Li PD, Wang LX, Li YQ, Niu YF. *Low-dose hyper-radiosensitivity in human hepatocellular HepG2 cells is associated with Cdc25C-mediated G2/M cell cycle checkpoint control*. Int J Radiat Biol. 2016;92(10):543-547.
- [9] Dionet C, Müller-Barthélémy M, Marceau G, et al. *Low-dose radiation hyper-radiosensitivity in multicellular tumour spheroids*. Br J Radiol. 2012;85(1018):e823-e830.
- [10] Olobatuyi O, de Vries G, Hillen T. *Effects of G2-checkpoint dynamics on low-dose hyper-radiosensitivity*. J Math Biol. 2018;77(6-7):1969-1997.
- [11] Alsbeih G, Al-Meer RS, Al-Harbi N, et al. *A Logarithmic Formula to Describe the Relationship between the Increased Radiosensitivity at Low Doses and the Survival at 2 Gray*. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13(4):538-543.

- [12] Hawkins RB. *A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer*. Radiat Res. 1994;140(3):366-374.
- [13] Matsuya Y, Sasaki K, Yoshii Y, Okuyama G, Date H. *Modeling cell survival and change in amount of DNA during protracted irradiation*. J Radiat Res. 2017;58(3):302-312.
- [14] Matsuya Y, McMahon SJ, Tsutsumi K, et al. *Integrated Modelling of Cell Responses after Irradiation for DNA-Targeted Effects and Non-Targeted Effects*. Sci Rep. 2018;8(1):4849.
- [15] Madas BG. *Computational modeling of low dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance applying the principle of minimum mutation load*. Radiat Prot Dosimetry. 2019;183(1-2):147-152.
- [16] Lind BK, Persson LM, Edgren MR, Hedlöf I, Brahme A. *Repairable-conditionally repairable damage model based on dual Poisson processes*. Radiat Res. 2003;160(3):366-375.
- [17] Stouten S, Balkenende B, Roobol L, Lunel SV, Badie C, Dekkers F. *Hyper-radiosensitivity affects low-dose acute myeloid leukemia incidence in a mathematical model*. Radiat Environ Biophys. 2022;61(3):361-373.
- [18] Short SC, Mayes C, Woodcock M, Johns H, Joiner MC. *Low dose hypersensitivity in the T98G human glioblastoma cell line*. Int J Radiat Biol. 1999;75(7):847-855.
- [19] Das S. *Radiobiological response of cervical cancer cell line in low dose region: evidence of low dose hypersensitivity (HRS) and induced radioresistance (IRR)*. J Clin Diagn Res. 2015;9(7):XC01-XC04.
- [20] Dai X, Tao D, Wu H, Cheng J. *Low dose hyper-radiosensitivity in human lung cancer cell line A549 and its possible mechanisms*. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2009;29(1):101-106.
- [21] Marples B, Wouters BG, Collis SJ, Chalmers AJ, Joiner MC. *Low-dose hyper-radiosensitivity: a consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G2-phase cells*. Radiat Res. 2004;161(3):247-255.
- [22] Krueger SA, Joiner MC, Weinfeld M, Piasentin E, Marples B. *Role of apoptosis in low-dose hyper-radiosensitivity*. Radiat Res. 2007;167(3):260-267.
- [23] Collis SJ, Schwaninger JM, Ntambi AJ, et al. *Evasion of early cellular response mechanisms following low level radiation-induced DNA damage*. J Biol Chem. 2004;279(48):49624-49632.
- [24] Fernet M, Mégnin-Chanet F, Hall J, Favaudon V. *Control of the G2/M checkpoints after exposure to low doses of ionising radiation: implications for hyper-radiosensitivity*. DNA Repair. 2010;9(1):48-57.
- [25] Polgár S, Schofield PN, Madas BG. *Datasets of in vitro clonogenic assays showing low dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance*. Sci Data. 2022;9(1):555.