

Paramètres Biologiques de l'Hyper-Radiosensibilité (HRS) et de la Radiorésistance Induite (IRR)

Mécanismes Moléculaires et Cellulaires

Revue Synthétique

Décembre 2025

Abstract

L'hyper-radiosensibilité aux faibles doses (HRS) et la radiorésistance induite (IRR) sont des phénomènes radiobiologiques observés dans la majorité des lignées cellulaires de mammifères. Ce document présente une synthèse des paramètres biologiques impliqués dans ces phénomènes, incluant le checkpoint G2/M, la signalisation ATM, les voies de réparation de l'ADN, l'apoptose, et les effets du transfert linéaire d'énergie. Chaque mécanisme est décrit avec ses bases moléculaires et étayé par les références princeps de la littérature.

Contents

1 Introduction : Définition du Phénomène	3
1.1 Description de l'HRS/IRR	3
1.2 Modèle Mathématique : Induced Repair	3
1.3 Prévalence	3
2 Le Checkpoint G2/M : Mécanisme Central	3
2.1 Rôle de la Phase G2 dans l'HRS	3
2.2 Le Checkpoint G2 Précoce (Early G2 Checkpoint)	4
2.3 Mécanisme Moléculaire du Checkpoint G2	4
2.3.1 Description du Checkpoint G2/M	4
2.3.2 Régulateurs Clés	4
2.4 Hypothèse du Seuil d'Activation	5
3 Signalisation ATM	5
3.1 Structure et Fonction d'ATM	5
3.1.1 Activation d'ATM	5
3.1.2 Substrats d'ATM Pertinents pour l'HRS/IRR	5
3.2 ATM et le Phénomène HRS/IRR	6
3.2.1 Études sur les Cellules AT (ATM-déficientes)	6
3.2.2 Seuil d'Activation ATM-Ser1981	6
3.2.3 Paradoxe de Krueger	6
3.3 ATR : Kinase Apparentée	6

4 Voies de Réparation de l'ADN	7
4.1 Les Cassures Double-Brin : Lésions Critiques	7
4.2 NHEJ : Voie Essentielle pour l'IRR	7
4.2.1 Description de la Voie NHEJ	7
4.2.2 Études sur les Mutants NHEJ	7
4.2.3 Interprétation Mécanistique	7
4.3 Autres Voies de Réparation	8
4.3.1 BER (Base Excision Repair)	8
4.3.2 NER (Nucleotide Excision Repair)	8
4.3.3 HR (Homologous Recombination)	8
4.4 Cinétique de Réparation des DSB	8
4.4.1 Foci γ -H2AX	8
4.4.2 Seuil de Réparation	8
5 Apoptose et Mort Cellulaire	8
5.1 Mécanismes de Mort Cellulaire Radio-induite	8
5.2 Rôle des Caspases dans l'HRS	9
5.2.1 La Caspase-3 : Exécuteur de l'Apoptose	9
5.2.2 Études sur MCF7 et T-47D	9
5.2.3 Interprétation	9
5.3 Catastrophe Mitotique	9
6 Transfert Linéique d'Énergie (TEL)	9
6.1 Définition du TEL	9
6.2 Effet du TEL sur l'HRS/IRR	10
6.2.1 Observations Expérimentales	10
6.2.2 Interprétation Mécanistique	10
6.3 Implications pour la Hadronthérapie	10
7 Stress Oxydatif et Dommages Indirects	11
7.1 Dommages Directs vs Indirects	11
7.2 Espèces Réactives de l'Oxygène (ROS)	11
7.3 Rôle des ROS dans l'HRS	11
7.3.1 Hypothèse	11
7.3.2 Effet Oxygène	11
7.4 Systèmes Antioxydants	11
8 Modèle Intégré de l'HRS/IRR	12
8.1 Schéma Mécanistique Global	12
8.2 Facteurs Modulant l'HRS/IRR	12
8.3 Questions Non Résolues	12
9 Implications Cliniques et Thérapeutiques	13
9.1 Radiothérapie Ultra-Fractionnée (LDFRT)	13
9.2 Prédiction de la Radiosensibilité	13
9.3 Radioprotection	13
10 Conclusion	13
11 Références	14

1 Introduction : Définition du Phénomène

1.1 Description de l'HRS/IRR

L'hyper-radiosensibilité (HRS) et la radiorésistance induite (IRR) décrivent une déviation de la courbe de survie cellulaire par rapport au modèle linéaire-quadratique classique dans le domaine des faibles doses (<1 Gy).

Définitions

- **HRS (Hyper-Radiosensitivity)** : Sensibilité accrue aux très faibles doses (typiquement <0.3 Gy), se manifestant par une pente initiale α_s supérieure à la pente extrapolée des hautes doses α_r .
- **IRR (Increased Radioresistance)** : Résistance relative observée entre ~0.3 et 1 Gy, où la survie cellulaire est supérieure à celle prédictive par l'extrapolation linéaire.

Ce phénomène a été décrit pour la première fois de manière systématique par **Marples et Joiner (1993)** [1] dans les cellules V79 de hamster chinois, bien que des observations antérieures aient été rapportées par Koval (1984) [4] dans des cellules d'insectes.

1.2 Modèle Mathématique : Induced Repair

Le modèle « Induced Repair » de Joiner et Johns [2] décrit la survie cellulaire par :

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

où :

- α_s = pente initiale (région HRS), typiquement 1-5 Gy⁻¹
- α_r = pente extrapolée des hautes doses, typiquement 0.1-0.5 Gy⁻¹
- D_c = dose de transition HRS→IRR, typiquement 20-50 cGy
- β = composante quadratique, typiquement 0.02-0.05 Gy⁻²
- α_s/α_r = amplitude de l'HRS (5-15 pour les lignées HRS+)

1.3 Prévalence

D'après la méta-analyse de Polgár et al. (2022) [3] portant sur 101 jeux de données :

- ~80% des lignées cellulaires testées montrent l'HRS
- Le phénomène est observé chez les rongeurs, humains, et même les insectes
- Il est aboli par les rayonnements à haut TEL

2 Le Checkpoint G2/M : Mécanisme Central

2.1 Rôle de la Phase G2 dans l'HRS

Le checkpoint G2/M est le **déterminant majeur** du phénomène HRS/IRR. Les travaux de Short et al. (2003) [5] ont démontré que :

Observations Clés

- L'HRS est **maximale** dans les cellules en phase G2
- Les cellules en phase G1 montrent **peu ou pas d'HRS**
- Les cellules en phase S montrent une HRS **intermédiaire**
- La synchronisation en G2 **amplifie** le phénomène HRS

2.2 Le Checkpoint G2 Précoce (Early G2 Checkpoint)

Xu et al. (2002) [6] ont identifié un checkpoint G2 « précoce » distinct du checkpoint G2/M classique :

Caractéristique	Checkpoint G2 précoce	Checkpoint G2/M classique
Dose d'activation	~20-30 cGy	>1 Gy
Dépendance ATM	Oui	Oui
Temps d'activation	Minutes	1-2 heures
Rôle dans HRS/IRR	Essentiel (IRR)	Non directement impliqué

2.3 Mécanisme Moléculaire du Checkpoint G2

2.3.1 Description du Checkpoint G2/M

Le checkpoint G2/M est un point de contrôle du cycle cellulaire qui empêche l'entrée en mitose des cellules présentant des dommages à l'ADN. Il implique une cascade de signalisation :

1. **Détection** : Les cassures double-brin (DSB) sont détectées par le complexe MRN (Mre11-Rad50-Nbs1)
2. **Signalisation** : Activation d'ATM par autophosphorylation (Ser1981)
3. **Transduction** : ATM phosphoryle Chk2 (Thr68), qui phosphoryle Cdc25C (Ser216)
4. **Effecteur** : Cdc25C phosphorylée est séquestrée par 14-3-3, empêchant l'activation de Cdk1/Cycline B
5. **Arrêt** : Le complexe Cdk1/Cycline B reste inactif → arrêt en G2

2.3.2 Régulateurs Clés

Protéine	Fonction	Rôle dans HRS/IRR
ATM	Kinase senseur des DSB	Essentiel pour IRR
Chk1/Chk2	Kinases de transduction	Transduction du signal
Cdc25C	Phosphatase activant Cdk1	Cible du checkpoint
Cdk1	Kinase mitotique	Effecteur de l'entrée en mitose
Cycline B1	Partenaire de Cdk1	Régulateur du timing
p21 ^{CIP1}	Inhibiteur de CDK	Arrêt prolongé
14-3-3 σ	Séquestration de Cdc25C	Maintien de l'arrêt

2.4 Hypothèse du Seuil d'Activation

Modèle du Seuil

À très faibles doses (<20-30 cGy) :

- Seulement 1-2 DSB par cellule sont induites
- Ce niveau de dommages est **insuffisant** pour activer pleinement ATM
- Le checkpoint G2 précoce **n'est pas déclenché**
- Les cellules en G2 progressent vers la mitose avec des dommages non réparés
- → **Mort cellulaire** (HRS)

Au-delà de ~30 cGy :

- Le seuil de détection ATM est atteint
- Le checkpoint G2 précoce **est activé**
- Les cellules s'arrêtent, réparent leurs dommages
- → **Survie accrue** (IRR)

3 Signalisation ATM

3.1 Structure et Fonction d'ATM

ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) est une sérine/thréonine kinase de la famille des PI3K-like kinases (PIKKs). C'est le **senseur principal** des cassures double-brin de l'ADN.

3.1.1 Activation d'ATM

En conditions normales, ATM existe sous forme de **dimères inactifs**. Lors de la détection de DSB :

1. Le complexe MRN recrute ATM aux sites de cassures
2. ATM subit une **autophosphorylation** sur Ser1981
3. Les dimères se dissocient en **monomères actifs**
4. ATM phosphoryle ses substrats (>700 cibles identifiées)

3.1.2 Substrats d'ATM Pertinents pour l'HRS/IRR

Substrat	Site	Conséquence
H2AX	Ser139 (γ -H2AX)	Recrutement des facteurs de réparation
Chk2	Thr68	Activation de la cascade checkpoint
p53	Ser15	Stabilisation, activation transcriptionnelle
BRCA1	Multiple	Réparation par HR
SMC1	Ser957, Ser966	Checkpoint intra-S
Nbs1	Ser343	Amplification du signal

3.2 ATM et le Phénomène HRS/IRR

3.2.1 Études sur les Cellules AT (ATM-déficientes)

Les cellules de patients atteints d'Ataxie-Télangiectasie (AT) sont **dépourvues d'ATM fonctionnel**. Les études de Marples et al. [8] et Krueger et al. (2007) [7] ont montré :

Phénotype des Cellules AT

Lignée	Statut ATM	HRS	IRR
GM38, CRL2522	ATM ^{+/+}	+	+
AT5BI	ATM ^{-/-}	+	-
AT2BE	ATM ^{-/-}	+	-
AT5BIVA	ATM ^{-/-}	+	-

Conclusion : ATM est essentiel pour l'IRR mais **non requis pour l'HRS**.

3.2.2 Seuil d'Activation ATM-Ser1981

Krueger et al. (2007) [7] ont quantifié la phosphorylation ATM-Ser1981 en fonction de la dose :

- À 10 cGy : phosphorylation ATM-Ser1981 **non détectable**
- À 20-30 cGy : phosphorylation **détectable mais faible**
- À >50 cGy : phosphorylation **robuste**

Ce seuil coïncide avec la dose de transition D_c de l'HRS vers l'IRR.

3.2.3 Paradoxe de Krueger

Cependant, Krueger et al. ont également observé que la transition HRS→IRR peut se produire **indépendamment** de la phosphorylation ATM-Ser1981 détectable dans certaines conditions, suggérant :

- D'autres voies de signalisation parallèles
- Une sensibilité de détection insuffisante
- Un rôle de l'activité basale d'ATM

3.3 ATR : Kinase Apparentée

ATR (ATM and Rad3-related) est activée par l'ADN simple-brin (résection des DSB, stress répliquatif). Son rôle dans l'HRS/IRR est moins bien caractérisé, mais :

- ATR contribue au checkpoint G2 via Chk1
- L'inhibition d'ATR peut modifier le phénotype HRS/IRR
- ATR et ATM ont des substrats partiellement redondants

4 Voies de Réparation de l'ADN

4.1 Les Cassures Double-Brin : Lésions Critiques

Les cassures double-brin (DSB) sont les lésions les plus délétères induites par les radiations ionisantes. Une seule DSB non réparée peut être létale. Deux voies majeures réparent les DSB :

1. **NHEJ** (Non-Homologous End Joining) : rapide, actif dans tout le cycle
2. **HR** (Homologous Recombination) : fidèle, restreint à S/G2

4.2 NHEJ : Voie Essentielle pour l'IRR

4.2.1 Description de la Voie NHEJ

Le NHEJ est la voie principale de réparation des DSB chez les mammifères :

1. **Reconnaissance** : L'hétérodimère Ku70/Ku80 se lie aux extrémités de la cassure
2. **Recrutement** : DNA-PKcs est recrutée, formant le complexe DNA-PK
3. **Processing** : Artémis (activée par DNA-PKcs) processe les extrémités
4. **Ligation** : Le complexe XRCC4/Ligase IV/XLF effectue la ligation

4.2.2 Études sur les Mutants NHEJ

Les travaux de Skov et al. (1994) [9] et Rothkamm et al. (2003) [10] ont utilisé des mutants de la voie NHEJ :

Phénotype des Mutants NHEJ

Lignée	Déficience	HRS	IRR	Référence
CHO-K1	Aucune (contrôle)	+	+	Skov 1994
xrs5	Ku80	+	-	Skov 1994
XR-V15B	Ku80	+	-	Skov 1994
V3	DNA-PKcs	+	-	Rothkamm 2003
MO59J	DNA-PKcs	-	-	Lees-Miller 1995
MO59K	Aucune (contrôle)	+	+	Lees-Miller 1995
irs1SF	XRCC3 (HR)	+	-	Rothkamm 2003

Conclusion : La voie DNA-PK/Ku/NHEJ est indispensable pour l'IRR.

4.2.3 Interprétation Mécanistique

L'IRR nécessite une **réparation efficace** des DSB induites par les faibles doses. Sans NHEJ fonctionnel :

- Le checkpoint G2 peut être activé (via ATM)
- Mais les cellules ne peuvent pas réparer efficacement
- L'arrêt G2 devient permanent ou aboutit à la mort
- → Pas de bénéfice de survie (pas d'IRR)

4.3 Autres Voies de Réparation

4.3.1 BER (Base Excision Repair)

Le BER répare les bases endommagées et les cassures simple-brin. Les cellules EM9 (déficientes en XRCC1/BER) montrent **HRS** et **IRR** préservées [9], indiquant que le BER n'est pas critique pour ces phénomènes.

4.3.2 NER (Nucleotide Excision Repair)

Le NER répare les lésions volumineuses (dimères de pyrimidine, adduits). Les cellules déficientes en NER montrent une **réponse exponentielle** sans HRS distincte, suggérant un rôle indirect.

4.3.3 HR (Homologous Recombination)

La recombinaison homologue utilise la chromatide sœur comme matrice. Les cellules irs1SF (déficientes en XRCC3) montrent HRS+ mais IRR- [10], similaire aux mutants NHEJ.

4.4 Cinétique de Réparation des DSB

4.4.1 Foci γ -H2AX

L'histone H2AX phosphorylée sur Ser139 (γ -H2AX) est un marqueur sensible des DSB. Rothkamm et Löbrich (2003) [10] ont montré :

Observations sur les Foci γ -H2AX

- À très faibles doses (<5 cGy) : les DSB induites (1-2 par cellule) **persistent non réparées** pendant plusieurs heures
- Le temps de demi-vie des foci est **prolongé** à faibles doses vs hautes doses
- Les cellules en G0/G1 confluentes montrent une réparation encore plus lente
- Ces DSB persistantes pourraient être la cause de l'HRS

4.4.2 Seuil de Réparation

L'hypothèse d'un **seuil de réparation** propose que :

- 1-2 DSB isolées ne sont pas efficacement détectées/réparées
- Au-delà de 2-3 DSB, les mécanismes de réparation sont pleinement activés
- Ce seuil coïncide avec D_c ($\sim 20-30$ cGy $\approx 2-3$ DSB/cellule)

5 Apoptose et Mort Cellulaire

5.1 Mécanismes de Mort Cellulaire Radio-induite

Plusieurs types de mort cellulaire peuvent résulter de l'irradiation :

1. **Apoptose** : mort programmée, activation des caspases
2. **Catastrophe mitotique** : mort pendant/après mitose aberrante
3. **Sénescence** : arrêt permanent du cycle cellulaire
4. **Nécrose** : mort non programmée

5.2 Rôle des Caspases dans l'HRS

5.2.1 La Caspase-3 : Exécuteur de l'Apoptose

La caspase-3 est la principale caspase effectrice de l'apoptose. Elle clive de nombreux substrats cellulaires conduisant au phénotype apoptotique (fragmentation ADN, condensation chromatine, corps apoptotiques).

5.2.2 Études sur MCF7 et T-47D

La lignée MCF7 (carcinome mammaire) est naturellement **déficiente en caspase-3** en raison d'une délétion du gène CASP3. Comparée à T-47D (caspase-3 fonctionnelle) :

Lignée	Caspase-3	HRS	Référence
T-47D	Active	+	Enns 2004
A549	Active	+	Dai 2009
MCF7	Inactive	-	Enns 2004
MCF7 + CASP3	Restaurée	+	Enns 2004

5.2.3 Interprétation

Ces résultats suggèrent que l'HRS, dans certaines lignées, résulte d'une **apoptose précoce** des cellules non réparées :

- Les cellules avec DSB non réparées qui entrent en mitose activent l'apoptose
- Sans caspase-3, cette voie de mort est bloquée
- Les cellules survivent malgré les dommages → pas d'HRS apparente

Attention : Ce mécanisme n'est pas universel. Certaines lignées HRS+ n'utilisent pas l'apoptose caspase-3-dépendante.

5.3 Catastrophe Mitotique

La catastrophe mitotique est probablement le mécanisme de mort dominant dans l'HRS :

- Les cellules G2 avec DSB non réparées entrent en mitose
- La ségrégation chromosomique est aberrante
- Les cellules meurent pendant ou après la mitose
- Ce processus peut impliquer ou non les caspases

6 Transfert Linéaire d'Énergie (TEL)

6.1 Définition du TEL

Le TEL (Linear Energy Transfer, LET en anglais) mesure l'énergie déposée par unité de longueur de trajectoire d'une particule ionisante :

$$\text{TEL} = \frac{dE}{dx} \quad (\text{keV}/\mu\text{m}) \quad (2)$$

Rayonnement	TEL (keV/ μ m)
Rayons X, γ	0.2-2
Protons (haute énergie)	0.5-5
Particules α	100-200
Ions carbone	50-200
Neutrons rapides	20-100

6.2 Effet du TEL sur l'HRS/IRR

6.2.1 Observations Expérimentales

Les travaux de Marples et al. [1, 8] ont montré :

Effet du TEL sur l'HRS/IRR		
TEL	HRS/IRR	Exemple
Bas (<10 keV/ μ m)	Marqué	Rayons X, γ
Intermédiaire (10-50 keV/ μ m)	Réduit	Protons basse énergie
Haut (>50 keV/ μ m)	Absent	Neutrons, ions lourds

6.2.2 Interprétation Mécanistique

Les rayonnements à haut TEL produisent des **dommages complexes** (clustered DNA damage) :

- Multiples lésions dans un rayon de 10-20 paires de bases
- Ces dommages sont toujours détectés par ATM, même à faible dose
- Le checkpoint G2 est **toujours activé**
- Pas de « fuite » des cellules G2 vers la mitose
- → Pas d'HRS

À l'inverse, les rayonnements à bas TEL produisent des dommages plus dispersés :

- DSB isolées, plus difficiles à détecter à très faibles doses
- Possibilité de « fuite » à travers le checkpoint
- → HRS manifeste

6.3 Implications pour la Hadronthérapie

La hadronthérapie (protons, ions carbone) utilise des particules à TEL variable :

- TEL bas en entrée (plateau) → HRS possible
- TEL élevé au pic de Bragg → pas d'HRS
- Implications pour le fractionnement et la radiosensibilité tumorale

7 Stress Oxydatif et Dommages Indirects

7.1 Dommages Directs vs Indirects

Les radiations ionisantes induisent des dommages à l'ADN par deux mécanismes :

1. **Effet direct** : ionisation directe de l'ADN ($\sim 35\%$ des dommages)
2. **Effet indirect** : radiolyse de l'eau \rightarrow ROS \rightarrow attaque de l'ADN ($\sim 65\%$)

7.2 Espèces Réactives de l'Oxygène (ROS)

La radiolyse de l'eau génère :

- Radical hydroxyle (OH^\bullet) : très réactif, demi-vie $\sim \text{ns}$
- Électron hydraté (e_{aq}^-) : réducteur
- Radical hydrogène (H^\bullet)
- Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) : plus stable

7.3 Rôle des ROS dans l'HRS

7.3.1 Hypothèse

À très faibles doses, la proportion relative des dommages indirects pourrait être plus importante :

- Les ROS diffusent et peuvent affecter des régions éloignées du dépôt d'énergie primaire
- Les systèmes antioxydants ne sont pas saturés mais peuvent être insuffisants localement
- Les dommages oxydatifs peuvent contribuer à l'HRS

7.3.2 Effet Oxygène

L'HRS est observée en conditions aérobie ET hypoxique [1] :

- V79 en hypoxie : HRS présente mais atténuée
- OER (Oxygen Enhancement Ratio) similaire pour HRS et hautes doses
- L'oxygène n'est pas le déterminant principal de l'HRS

7.4 Systèmes Antioxydants

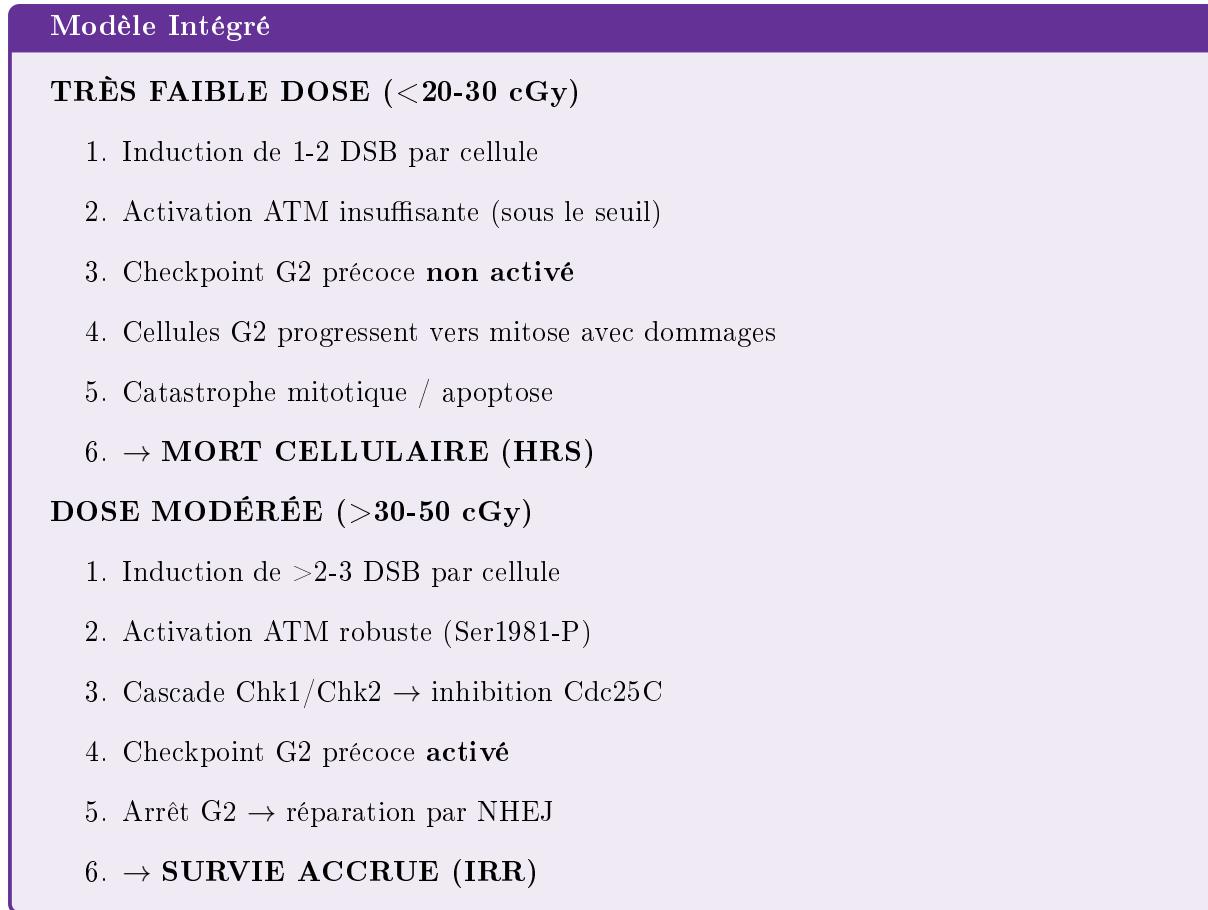
Les cellules disposent de systèmes de défense :

- **Enzymatiques** : SOD, catalase, glutathion peroxydase
- **Non-enzymatiques** : glutathion (GSH), vitamines C et E

La capacité antioxydante pourrait moduler l'HRS, mais les données expérimentales sont limitées.

8 Modèle Intégré de l'HRS/IRR

8.1 Schéma Mécanistique Global



8.2 Facteurs Modulant l'HRS/IRR

Facteur	Effet sur HRS	Effet sur IRR
Déficience ATM	Aucun	Abolit
Déficience DNA-PK/Ku	Aucun	Abolit
Déficience Caspase-3	Abolit (certaines lignées)	Aucun
Phase G2	Amplifie	Amplifie
Haut TEL	Abolit	Abolit
Hypoxie	Atténue	Atténue

8.3 Questions Non Résolues

Malgré les avancées, plusieurs questions restent ouvertes :

1. **Seuil exact** : Quelle est la nature moléculaire précise du seuil ATM ?
2. **Hétérogénéité** : Pourquoi ~20% des lignées ne montrent pas d'HRS ?
3. **Corrélation clinique** : L'HRS in vitro prédit-elle la réponse tumorale ?
4. **Effets tissulaires** : L'HRS existe-t-elle in vivo à l'échelle tissulaire ?
5. **Fractionnement** : Comment exploiter l'HRS thérapeutiquement ?

9 Implications Cliniques et Thérapeutiques

9.1 Radiothérapie Ultra-Fractionnée (LDFRT)

L'existence de l'HRS a conduit à proposer des schémas de fractionnement exploitant ce phénomène :

- **LDFRT** (Low-Dose Fractionated Radiotherapy) : fractions de 0.5-0.7 Gy
- Objectif : maintenir les cellules dans la région HRS
- Éviter la transition vers l'IRR
- Études cliniques en cours (gliomes, cancers récidivants)

9.2 Prédiction de la Radiosensibilité

L'amplitude de l'HRS (α_s/α_r) pourrait être un biomarqueur :

- Prédiction de la réponse aux faibles doses par fraction
- Personnalisation du fractionnement
- Identification des tumeurs candidates à la LDFRT

9.3 Radioprotection

La compréhension de l'HRS/IRR a des implications pour la radioprotection :

- Effets des expositions chroniques à très faibles doses
- Expositions professionnelles, environnementales
- Missions spatiales de longue durée

10 Conclusion

L'hyper-radiosensibilité aux faibles doses (HRS) et la radiorésistance induite (IRR) sont des phénomènes biologiques complexes résultant de l'interaction de multiples voies de signalisation et de réparation. Les mécanismes clés incluent :

1. Le **checkpoint G2 précoce** dépendant d'ATM, avec un seuil d'activation de ~20-30 cGy
2. La voie **DNA-PK/NHEJ** essentielle pour la réparation permettant l'IRR
3. La **phase du cycle cellulaire** (G2 sensible, G1 résistante)
4. Le **TEL du rayonnement** (bas TEL favorise HRS, haut TEL l'abolit)
5. L'**apoptose caspase-3-dépendante** dans certaines lignées

La compréhension de ces mécanismes ouvre des perspectives pour l'optimisation de la radiothérapie et la radioprotection des expositions à faibles doses.

11 Références

References

- [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, 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.
- [3] Polgár S, Schofield PN, Madas BG. *Datasets of in vitro clonogenic assays showing low dose hyper-radiosensitivity and induced radioresistance.* Sci Data. 2022;9:555.
- [4] Koval TM. *Multiphasic survival response of a radioresistant lepidopteran insect cell line.* Radiat Res. 1984;98(3):642-648.
- [5] Short SC, Woodcock M, Marples B, Joiner MC. *Effects of cell cycle phase on low-dose hyper-radiosensitivity.* Int J Radiat Biol. 2003;79(2):99-105.
- [6] Xu B, Kim ST, Lim DS, Kastan MB. *Two molecularly distinct G2/M checkpoints are induced by ionizing irradiation.* Mol Cell Biol. 2002;22(4):1049-1059.
- [7] Krueger SA, Collis SJ, Joiner MC, Wilson GD, Marples B. *Transition in survival from low-dose hyper-radiosensitivity to increased radioresistance is independent of activation of ATM Ser1981 activity.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(4):1262-1271.
- [8] Marples B, Lambin P, Skov KA, Joiner MC. *Low dose hyper-radiosensitivity and increased radioresistance in mammalian cells.* Int J Radiat Biol. 1997;71(6):721-735.
- [9] Skov K, Marples B, Matthews JB, Joiner MC, Zhou H. *A preliminary investigation into the extent of increased radioresistance or hyper-radiosensitivity in cells of hamster cell lines known to be deficient in DNA repair.* Radiat Res. 1994;138(1 Suppl):S126-S129.
- [10] Rothkamm K, Löbrich M. *Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses.* Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(9):5057-5062.
- [11] Marples B, Collis SJ. *Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1310-1318.
- [12] Enns L, Bogen KT, Wizniak J, Murtha AD, Weinfeld M. *Low-dose radiation hypersensitivity is associated with p53-dependent apoptosis.* Mol Cancer Res. 2004;2(10):557-566.
- [13] Dai X, Tao D, Wu H, et al. *Low dose hyper-radiosensitivity in human lung cancer cell line A549 and its possible mechanisms.* J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2009;29(1):101-106.
- [14] Wouters BG, Skarsgard LD. *Low-dose hypersensitivity and increased radioresistance in a panel of human tumor cell lines with different radiosensitivity.* Radiat Res. 1996;146(4):399-413.
- [15] Lambin P, Marples B, Fertil B, Malaise EP, Joiner MC. *Hypersensitivity of a human tumour cell line to very low radiation doses.* Int J Radiat Biol. 1994;63(5):639-650.
- [16] Bakkenist CJ, Kastan MB. *DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation.* Nature. 2003;421(6922):499-506.
- [17] Shiloh Y. *ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity.* Nat Rev Cancer. 2003;3(3):155-168.

- [18] Lieber MR. *The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway*. Annu Rev Biochem. 2010;79:181-211.
- [19] Goodhead DT. *Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA*. Int J Radiat Biol. 1994;65(1):7-17.
- [20] Ward JF. *DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability*. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 1988;35:95-125.
- [21] Short SC, Mitchell SA, Boulton P, Woodcock M, Joiner MC. *The response of human glioma cell lines to low-dose radiation exposure*. Int J Radiat Biol. 1999;75(11):1341-1348.
- [22] Joiner MC, Johns H. *Renal damage in the mouse: the response to very small doses per fraction*. Radiat Res. 1988;114(2):385-398.

Document de synthèse - Décembre 2025
