

Checkpoints du cycle cellulaire et rNSE aux rayonnements ionisants

Approche de radiobiologie fondamentale

1 Introduction

La radiobiologie fondamentale vise à comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la survie aux rayonnements ionisants. Ces derniers induisent principalement des lésions de l'ADN, parmi lesquelles les cassures double brin (DSB) sont considérées comme les plus graves. La survie cellulaire dépend alors de la capacité de ces dommages à activer les voies de signalisation appropriées et à contrôler la progression du cycle cellulaire via des *checkpoints* spécifiques [?].

2 Les checkpoints du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire comprend les phases G1, S, G2 et M. Les checkpoints assurent une coordination entre progression du cycle, réparation de l'ADN et décisions de destin cellulaire [?].

2.1 Checkpoint G1/S

Le checkpoint G1/S empêche l'entrée en phase S en présence de dommages ADN. Les DSB activent les kinases ATM et ATR, qui phosphorylent et stabilisent le facteur de transcription p53. Celui-ci induit l'expression de p21^{Cip1/Waf1}, inhibiteur des complexes Cycline E/CDK2, bloquant ainsi la prolifération de l'ADN [?].

Ce checkpoint constitue une barrière majeure contre la fixation de mutations, mais il est souvent dépassé dans les cellules tumorales.

2.2 Checkpoint intra-S

Durant la phase S, le checkpoint intra-S contrôle la progression des fourches de réparation. L'activation de la kinase ATR-Chk1 permet de ralentir la synthèse d'ADN, de stabiliser les fourches bloquées et de prévenir le fonctionnement réparatif, source majeure de DSB secondaires [?].

2.3 Checkpoint G2/M

Le checkpoint G2/M empêche l'entrée en mitose tant que l'ADN n'est pas totalement réparé sur l'inhibition du complexe Cycline B/CDK1 par Chk1 et Chk2 via l'inactivation de Cdc25 [?]. Ce checkpoint est central en radiobiologie, car les cellules en G2/M sont parmi les plus radiosensibles.

3 Schéma des checkpoints du cycle cellulaire

4 Checkpoints et survie aux rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants activent principalement les voies ATM/ATR en présence de DSB et au stress réparatif. L'efficacité de cette signalisation conditionne la survie cellulaire, la réparation fidèle de l'ADN ou l'induction de la mort cellulaire [?].

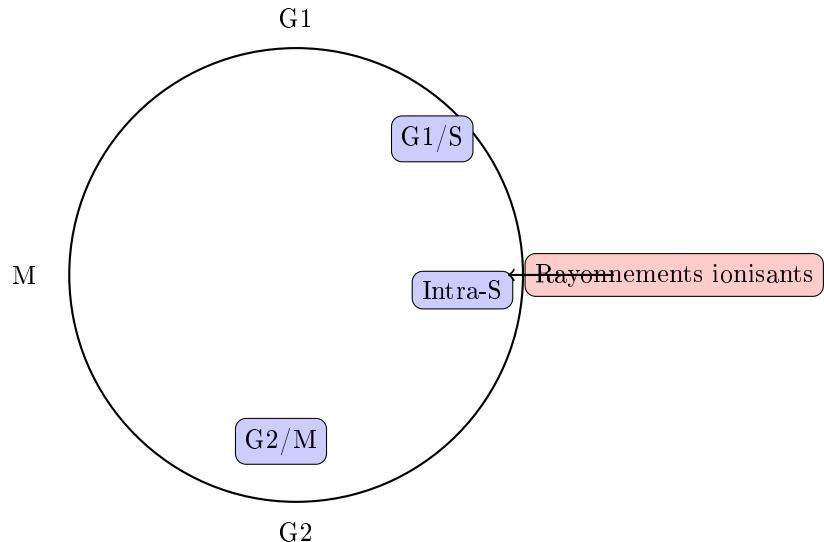


FIGURE 1 – Cycle cellulaire, checkpoints majeurs et points d'action des rayonnements ionisants.

faibles doses, l'activation des checkpoints peut être partielle, notamment pour le checkpoint G2/M, contribuant à des réponses non linéaires telles que l'hypersensibilité aux faibles doses. À doses plus élevées, l'activation robuste des checkpoints favorise la survie ou l'élimination des cellules gravement endommagées, participant à la radio-résistance induite.

5 Impact de la mutation de *p53*

La protéine p53 est un régulateur central de la réponse aux dommages de l'ADN. Sa mutation, présente dans les cellules cancéreuses, entraîne :

- une perte du checkpoint G1/S ;
- une activation de l'ADN endommagé dépendante accrue au checkpoint G2/M ;
- une mort cellulaire souvent différente, par catastrophe mitotique.

En radiobiologie fondamentale, les cellules p53 mutées constituent un modèle clé pour l'instabilité génomique, la tolérance aux dommages et les mécanismes alternatifs de mort cellulaire induite par irradiation [?].

6 Conclusion

Les checkpoints du cycle cellulaire représentent un moyen de contrepoint essentiel de la réponse aux rayonnements ionisants. Leur initiation conditionne la radiosensibilité et la stabilité génomique et le devenir cellulaire. L'étude de ces mécanismes en radiobiologie fondamentale est indispensable pour comprendre les réponses cellulaires complexes à l'irradiation et pour identifier de nouvelles cibles de radiosensibilisation.

Références

- [1] E. J. Hall and A. J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 7th edition, 2012.
- [2] D. O. Morgan. The cell cycle : principles of control. *New Science Press*, 2007.
- [3] M. B. Kastan et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45. *Cell*, 71 :587–597, 1992.

- [4] A. Ciccia and S. J. Elledge. The DNA damage response : making it safe to play with knives. *Molecular Cell*, 40 :179–204, 2010.
- [5] M. J. OConnell, N. Cimprich. G2 damage checkpoints : what is the turn-on? *Journal of Cell Science*, 120 :1–6, 2007.
- [6] S. P. Jackson and J. Bartek. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461 :1071–1078, 2009.
- [7] K. H. Vousden and D. P. Lane. p53 in health and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8 :275–283, 2007.