



HAL
open science

Réponse cellulaire à l'exposition aux éléments chimiques stables ou radioactifs

Bernard S. Lopez, Yannick Saintigny, Christelle Adam-Guillermin

► **To cite this version:**

Bernard S. Lopez, Yannick Saintigny, Christelle Adam-Guillermin. Réponse cellulaire à l'exposition aux éléments chimiques stables ou radioactifs. *Biofutur*, 2008, 291, pp.26-29. cea-01938087

HAL Id: cea-01938087

<https://hal-cea.archives-ouvertes.fr/cea-01938087>

Submitted on 28 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Réponse cellulaire à l'exposition aux éléments chimiques stables ou radioactifs

Au cours de sa vie, un organisme est continuellement exposé à différents éléments toxiques chimiques stables ou radioactifs, d'origine naturelle, industrielle ou médicale. En fonction de la nature, de la dose de l'élément, et de son mode de pénétration dans l'organisme, les cellules de celui-ci seront atteintes. Les cellules ont mis en place des mécanismes de protection afin de restaurer l'intégrité cellulaire, ou de contrôler la mort cellulaire. L'ensemble de ces systèmes doit empêcher la propagation de cellules altérées. Des dysfonctionnements de la réponse cellulaire, même au niveau d'une cellule, peuvent avoir des conséquences importantes pour l'organisme.

Bernard S. Lopez^{*,}, Yannick Saintigny^{*,**} et Christelle Adam^{***}**

bernard.lopez@cea.fr

* CNRS, Sciences du vivant, UMR 217, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France

** CEA, IRCM, UMR 217, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France

*** IRSN/DEI/SECRE, Laboratoire de radioécologie et d'écotoxicologie, F-13115 Saint-Paul-lez-Durance, France

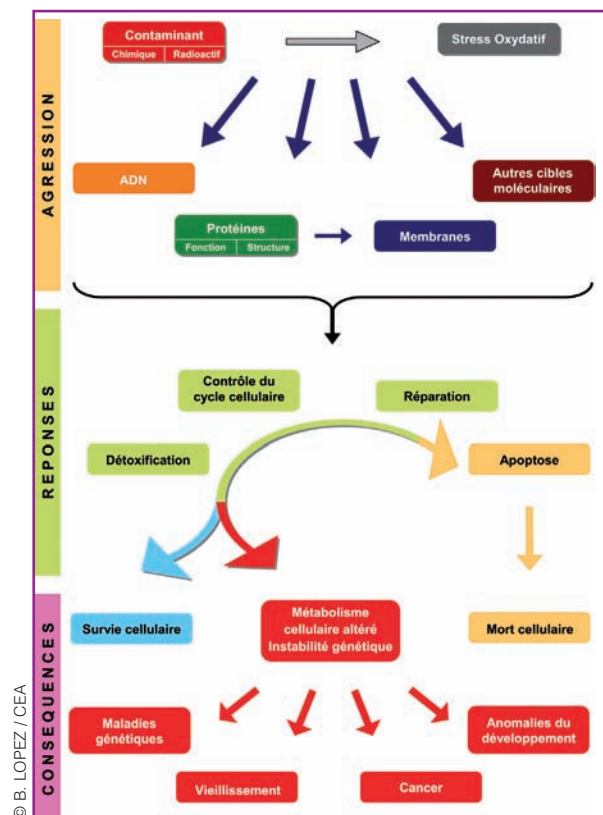


Figure 1 Réponses cellulaires et conséquences d'une exposition à un stress contaminant.

Tous les composants d'une cellule peuvent être éventuellement modifiés ou inactivés par l'exposition à un élément toxique. Parmi les cibles moléculaires principales d'une telle exposition, on notera les membranes, les protéines et l'ADN (**Figure 1**). Les altérations peuvent être liées à l'action directe de l'élément chimique dans la cellule ou bien à une agression secondaire comme l'induction d'un stress oxydatif dans la cellule. Les dommages causés directement ou indirectement aux membranes, aux protéines et à l'ADN sont susceptibles de conduire rapidement à la perturbation temporaire ou définitive des fonctions métaboliques de la cellule ou encore à sa mort. Ces altérations métaboliques risquent alors d'amplifier les dommages se produisant spontanément ou par l'exposition à un traitement normalement non toxique. Les dommages au niveau cellulaire peuvent avoir des conséquences à long terme pour l'organisme (par exemple la transformation tumorale).

Altérations cellulaires induites

Stress chimique

Les ions métalliques peuvent engendrer une toxicité cellulaire par différents mécanismes consécutifs à leur liaison non spécifique à des biomolécules sensibles (ADN, protéines). Ainsi, ils ont la capacité de modifier leur conformation active ou de bloquer des groupements fonctionnels essentiels. Ils peuvent également

se substituer à des éléments biologiquement utiles et induire des dysfonctionnements d'enzymes. Un des exemples les plus connus concerne les troubles de la biosynthèse de l'hème observés dans les cas de saturnisme, pour lesquels le plomb (Pb) se substitue au zinc (Zn) dans plusieurs métalloenzymes.

Un autre exemple est le cadmium (Cd), capable de se fixer de manière covalente à la place du Zn dans les protéines à doigts de zinc. Or la structure en doigt de zinc permet la fixation de ces protéines à l'ADN, dans le métabolisme duquel celles-ci sont impliquées. Le remplacement du Zn par le Cd rend ces protéines inactives et provoque donc une instabilité génétique, non pas par l'induction de dommages directs sur l'ADN, mais par une incapacité à réparer les lésions survenant spontanément ou après l'exposition à un autre agent génotoxique.

Les métaux peuvent également agir de façon indirecte en provoquant la formation d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), suite à des réactions d'oxydoréduction dans le cas des métaux de transition ou par la déplétion de la réserve de groupements thiols intracellulaires nécessaires au maintien de l'équilibre redox de la cellule (Figure 2). Ce stress oxydant peut avoir de nombreuses conséquences toxiques (peroxydation des lipides, apoptose, lésions de l'ADN, modifications oxydatives des protéines).

Stress radiatif

Les stress radiatifs peuvent provenir de deux modes d'exposition :

- l'exposition à une source radioactive externe émettant des rayons, dont les effets vont dépendre de leur capacité à atteindre la cible biologique (par exemple une énergie suffisante pour traverser les milieux environnants et les milieux biologiques)
- la contamination par une molécule radioactive qui aboutit à une irradiation interne chronique. Dans ce cas une faible énergie, donc un faible pouvoir pénétrant des rayons, constitue un facteur amplificateur. En effet, le dépôt d'énergie se concentre alors localement, c'est-à-dire dans le tissu biologique contaminé.

Les rayonnements ionisants induisent un ensemble de dommages dans tous les compartiments de la cellule soit par action directe (ionisation de la cible), soit par action indirecte (génération d'EROs avec les conséquences citées plus haut). Ces dommages sont variés et leurs proportions vont dépendre de la nature du rayonnement et de son énergie. Par exemple, l'exposition de l'ADN à une irradiation ionisante provoquera des lésions des bases, des pontages ADN/protéines, des ruptures d'un ou des deux brins de la double hélice d'ADN.

Stress combiné

De par leur nature chimique, la plupart des contaminants radioactifs combinent des effets radiatifs à des effets chimiques. Dès lors, les altérations provoquées par une exposition combineront les dommages causés par les propriétés chimiques de l'élément et ceux induits par le stress radiatif.

De plus, la transformation atomique liée à la désintégration de l'élément radioactif provoquera l'émergence de nouveaux éléments fils (radioactifs ou non) pourvus de leur propre toxicité cellulaire. Enfin, un orga-

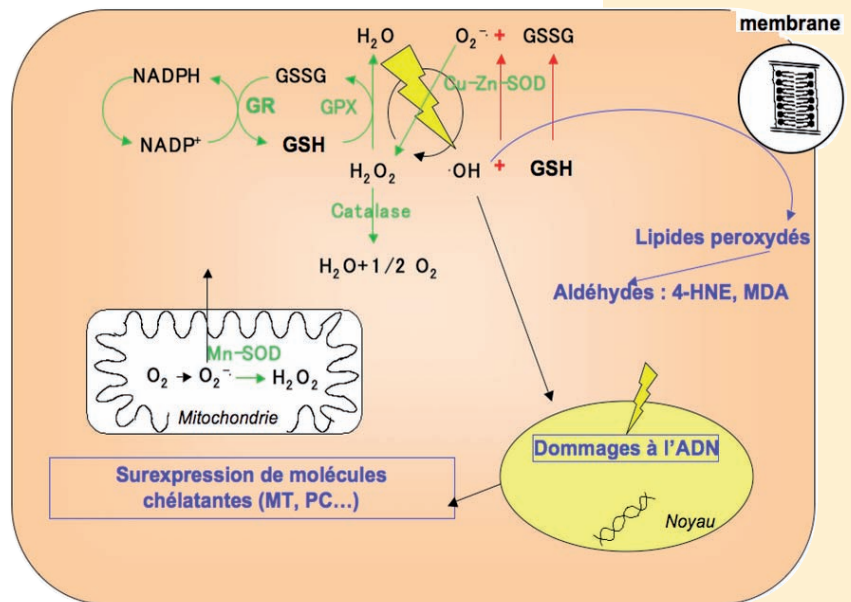


Figure 2 Principaux mécanismes de réponse à un stress oxydant chez une cellule animale.

nisme peut être exposé simultanément à de multiples éléments. Dans les cas les plus simples, ces éléments peuvent ne pas interagir ou avoir des effets additifs, antagonistes ou synergiques. Enfin, les associations de faibles doses de toxiques peuvent induire soit des potentialisations (un contaminant présent à un niveau *a priori* sans effet augmente la toxicité d'une autre substance) soit, au contraire, un phénomène d'adaptation (la réponse cellulaire à un premier contaminant protège contre l'attaque d'un second).

Conséquences d'une altération cellulaire

Les conséquences de l'altération du métabolisme cellulaire sont multiples (Figure 1). La plus extrême est la mort de la cellule qui, si elle devient massive, affectera le fonctionnement des organes et donc la survie de l'organisme. D'autres altérations, si elles ne conduisent pas à une mort cellulaire immédiate, peuvent accélérer le vieillissement (en particulier les stress oxydants) et/ou générer de l'instabilité génétique. Cette dernière peut également conduire au vieillissement ainsi qu'être à l'origine de maladies génétiques trans-générationnelles si la lignée germinale est atteinte, de désordres congénitaux lors du développement embryonnaire, et du développement de tumeurs. La mise en place d'un réseau efficace coordonnant les réponses cellulaires aux agressions représente donc un enjeu essentiel.

Réponses cellulaires à une altération

La réponse cellulaire à une exposition à un élément toxique s'effectue à différents niveaux (Figure 1). Le premier niveau est la détoxification de l'agent par son élimination ou sa neutralisation. Le deuxième niveau est la réparation des dommages causés par cet agent (par exemple, la réparation de l'ADN). Le troisième niveau est le contrôle de la mort cellulaire programmée afin d'éliminer les cellules irrémédiablement endommagées. Enfin, la cellule lésée pourra informer les cellules voisines en produisant des effecteurs moléculaires induisant un effet dit *abscopal* ou *bystander*.

* L'uranium est un radio-élément (élément chimique dont tous les isotopes sont radioactifs). L'uranium naturel est composé de radionucléides ^{238}U , ^{235}U , ^{234}U associés à des « fils », produits de la décroissance radioactive.

(1) Li ZS *et al.* (1997) *PNAS USA* 94, 42-7

(2) Tran D *et al.* (2005) *Environ Toxicol Chem* 24, 2278-84

(3) Cai L, Cherian MG (2003) *Toxicol Lett* 136, 193-8

(4) Hall JL (2002) *J Exp Bot* 53, 1-11

Détoxication directe des contaminants

Les organismes vivants ont développé une variété de modes d'excrétion des contaminants xénobiotiques leur permettant de survivre dans des environnements très contaminés. Ils impliquent, pour une large part d'entre eux, des pompes membranaires appartenant à la famille des transporteurs ABC (*ATP-Binding Cassette*). Ainsi, plusieurs transporteurs ABC interviennent dans les mécanismes de pompage extracellulaire de métaux tels le cadmium, comme par exemple la protéine de résistance au cadmium YCF1 (1), ou de radionucléides comme ceux composant l'uranium*, dans le cas de la protéine MXR (résistance multi xénobiotiques) (2).

D'autres mécanismes de résistance impliquent des molécules ayant un rôle de séquestration des métaux, comme les métallothionéines (MTs) et les phytochélatines (PCs) qui sont des protéines de faible poids moléculaire ayant pour fonction première la régulation des flux cellulaires de métaux essentiels (homéostasie), mais qui sont aussi capables de fixer, et ainsi de détoxifier, des métaux toxiques. Outre ce rôle de détoxication métallique, les MTs pourraient également intervenir dans la stabilisation des radicaux libres, en particulier l'anion superoxyde et le radical hydroxyle, et à ce titre moduler l'étendue des dommages radio-induits (3). Enfin, les métaux peuvent également être séquestrés sous la forme de granules intra ou extracellulaires (4). Soulignons que l'inactivation des métaux radioactifs par ce type de processus peut engendrer à long terme une dose radiologique importante dans des zones cellulaires sensibles.

Détoxication des radicaux libres néoformés

Compte tenu de la diversité des radicaux libres existants et de leurs multiples lieux de production et de propagation, la réponse antioxydante se doit d'être polymorphe (Figure 2). Elle met en jeu des enzymes et de petites molécules chélatantes. Celles-ci peuvent intervenir comme antioxydant primaire lorsqu'elles exercent un rôle préventif sur la production de radicaux libres. C'est le cas par exemple de certaines métalloprotéines comme la ferritine, qui séquestre le fer (un puissant oxydant). Les antioxydants secondaires, quant à eux, agissent en éliminant les radicaux formés. Ces lignes de défense sont représentées par le glutathion, thiol non protéique le plus abondant chez les organismes vivants, et les différentes enzymes associées à son cycle (glutathion peroxydase, glutathion réductase, glutathion transférase). D'autres enzymes (superoxyde dismutase, catalase) et d'autres systèmes non enzymatiques (vitamines C et E, caroténoïdes) sont également impliqués dans ce système de défense cellulaire vis-à-vis du stress oxydant. Ces différentes molécules sont interdépendantes et agissent en synergie pour ramener le taux d'EROs intracellulaire en dessous du seuil de toxicité.

Signalisation et réparation des dommages à l'ADN

Le maintien de la stabilité du génome met en jeu un réseau de voies métaboliques coordonnant la réplication, la réparation et la recombinaison de l'ADN, avec le contrôle du cycle cellulaire. Le cycle de division d'une cellule comprend plusieurs phases (Figure 3A). Deux phases sont particulièrement sensibles, la phase S et la mitose (M). La réplication de

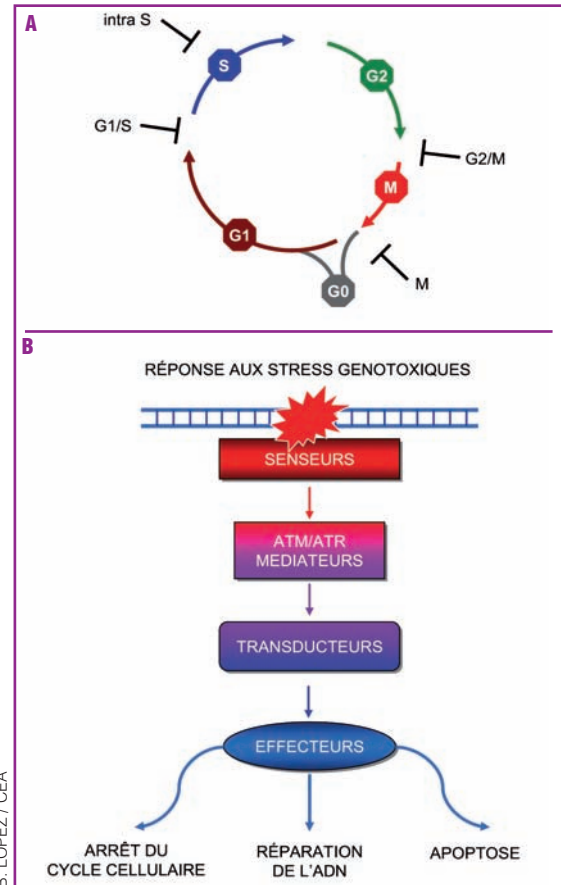


Figure 3 Signalisation des dommages à l'ADN.

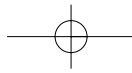
A - Le cycle cellulaire.

B - La signalisation des dommages.

l'ADN s'effectue durant la phase S. Si la matrice ADN est porteuse de dommages, la réplication sera perturbée et conduira à de la mutagenèse et à des remaniements génétiques. La mitose est la phase de ségrégation des chromosomes dans les deux cellules filles. Si les chromosomes sont cassés, la ségrégation des fragments de chromosomes deviendra aléatoire et aboutira à un déséquilibre génique chez les deux cellules filles. Il est donc essentiel de réparer l'ADN avant l'entrée dans ces phases critiques. Les points de contrôle du cycle cellulaire conduisent à l'arrêt des cellules porteuses d'ADN endommagé dans les phases G1 (Gap1) et G2 (Gap2) afin d'effectuer les réparations et de permettre l'entrée dans les phases sensibles avec un matériel génétique intact. À ces points de contrôle à la transition G1-S et G2-M, s'ajoute un point de contrôle intra-S (pour les cellules qui subissent des dommages alors qu'elles sont déjà en phase S ou qui rencontrent des problèmes de réplication) et un point de contrôle du fuseau mitotique, juste avant la séparation des chromosomes à l'anaphase.

La signalisation du stress génotoxique s'effectue par des protéines groupées en plusieurs classes selon leur rôle dans la cascade d'événements (Figure 3B) :

- Les senseurs détectent et identifient les altérations de l'ADN (par exemple le triplex MRE11/RAD50/NBS1 pour les cassures doubles brins).
- Les kinases ATM ou ATR sont activées. Elles phosphorylent les médiateurs (par exemple γ -H2AX,



MDC1, BRCA1...), puis les transducteurs. ATM et ATR sont aidées par les médiateurs, dont la présence est requise à la transmission du signal, sans forcément avoir une réelle activité catalytique.

- Les transducteurs (par exemple CHK1 ou CHK2) propagent et amplifient le signal dans le noyau. Ils assurent la communication des senseurs aux effecteurs.
- Les effecteurs sont activés par les transducteurs (par exemple par phosphorylation) et contrôlent la réponse appropriée (arrêt du cycle cellulaire, réparation de l'ADN, mort cellulaire). Un des plus célèbres est la protéine p53 qui, lorsqu'elle est activée, induit l'expression de gènes responsables de l'arrêt en G1 (la protéine p21) ou du déclenchement de l'apoptose (la protéine BAX).

Un défaut dans l'une de ces voies métaboliques confère une instabilité génétique accrue associée à une prédisposition au cancer. ATM (*Ataxia Télangiectasia Mutated*) est mutée dans le syndrome de l'ataxie télangiectasie, caractérisé par une sensibilité aux radiations ionisantes, une instabilité génétique accrue et une prédisposition tumorale (en particulier des lymphomes). MRE11 est mutée dans le syndrome ATLD (*Ataxia telangiectasia-like disorder*) et NBS1 (*Neijmegen breakage syndrome 1*) est mutée dans le syndrome de Nîmègue appelé aussi ataxie télangiectasie variant. BRCA1 est mutée dans près de 50 % des cancers familiaux du sein (5). Enfin, p53 est mutée dans 50 % de l'ensemble des tumeurs humaines (6,7).

Il existe de nombreux processus de réparation des dommages de l'ADN. Bien que spécifiques d'un type de lésion, ces processus peuvent se chevaucher et ainsi entrer en compétition pour la réparation d'un dommage ou encore coopérer en fonction de la phase du cycle cellulaire dans laquelle ils interviennent. Un défaut de réparation entraînera l'apparition d'une mutagenèse responsable de l'instabilité génétique ou de la mort de la cellule.

Mort cellulaire programmée

Si les dommages sont trop nombreux et débordent les systèmes de réparation ou s'ils persistent, une réponse radicale est déclenchée : l'apoptose, ou mort cellulaire programmée. Cette réponse permet d'éliminer de l'organisme des cellules porteuses de dommages irréparables qui représenteraient un risque tumorigène pour l'organisme. L'apoptose est un système contrôlé par la cellule qui nécessite la mise en place d'un programme d'expression de gènes et d'activation de protéines spécifiques. Elle se distingue en cela de la nécrose qui est subie par la cellule et qui peut donc être considérée comme une conséquence plutôt qu'une réponse cellulaire.

L'apoptose se traduit par une condensation puis une fragmentation de l'ADN. La cellule est alors elle-même fragmentée en vésicules qui sont éliminées par les macrophages, faisant ainsi disparaître toutes traces (au contraire de la nécrose qui peut provoquer une inflammation).

On considère qu'il existe une voie intrinsèque et une voie extrinsèque de l'apoptose (8) :

- La voie intrinsèque est déclenchée par la formation dans la membrane mitochondriale de canaux constitués d'homodimères de protéines, par exemple BAX.

Ces canaux permettent l'export du cytochrome c de la mitochondrie vers le cytoplasme. Dans le cytoplasme, le cytochrome c s'associe à un complexe protéique contenant APAF1 (*Apoptotic protease activating factor1*) et la procaspase 9, formant ainsi l'apoptosome. La procaspase 9 est alors activée en caspase 9 qui va cliver, et ainsi activer, les caspases 3 et 7. Ces dernières sont les caspases effectrices, des protéases qui vont cliver leurs cibles. Les conséquences sont l'activation d'une DNAase, qui dégrade l'ADN, et la dégradation de protéines de réparation de l'ADN, aboutissant ainsi à la fragmentation du génome.

- La voie extrinsèque utilise la signalisation *via* les récepteurs de mort, à la membrane cellulaire. Cette voie induit par exemple la liaison du récepteur Fas à son ligand Fas-L qui provoque la fixation de l'adaptateur FADD. Ce dernier recrute et active la caspase 8 qui va cliver et activer les caspases effectrices.

Enfin, il existe un autre processus de mort cellulaire, la mort mitotique, qui provoque un arrêt définitif de la prolifération des cellules. Cette voie met en jeu des processus complexes essentiellement liés au contrôle du cycle cellulaire.

Effets « bystanders »

Parmi les nombreux signaux émis par la cellule agressée, certains sont destinés aux cellules voisines qui n'ont pas été atteintes. Ces signaux activent alors une voie de signalisation qui permettrait de préparer une réponse cellulaire à l'agression. Ce sont les effets « bystanders ». Ceux-ci peuvent être transmis par les jonctions entre cellules confluentes. Autre signal la sécrétion de cytokines transportées par le sérum sanguin. Une cellule possédant un récepteur à ces cytokines peut alors déclencher une signalisation intracellulaire et donc une réponse. Un exemple de ces cytokines est l'interleukine IL8 qui est produite par les cellules exposées aux radiations ionisantes (9). IL8 est exportée dans le sérum et peut activer la voie de signalisation PI3kinase-AKT1 d'une cellule non irradiée (10). La kinase AKT1 activée peut phosphoryler une série d'effecteurs et ainsi affecter le métabolisme cellulaire, la réponse au stress oxydant et stimuler la prolifération cellulaire (11).

Une réponse variée et complexe

La cellule peut être soumise à une grande variété de stress chimiques et/ou radioactifs. Face à cette diversité, elle possède plusieurs lignes de défense : 1- la détoxification des contaminants, qui empêche la formation des dommages ; 2- la réparation des dommages qui auraient tout de même été produits ; 3- la mort cellulaire programmée qui élimine les cellules porteuses de dommages non réparables et donc potentiellement dangereuses pour un organisme multicellulaire.

Cette réponse complexe est optimisée par la coordination de différents processus cellulaires dans un même réseau (par exemple le contrôle du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN). Face à des dangers innombrables, la réponse cellulaire est donc extrêmement complexe mais coordonnée. ●

- (5) Narod SA, Foulkes WD (2004) *Nat Rev Cancer* 4, 665-76
- (6) Hollstein M *et al.* (1991) *Science* 253, 49-53
- (7) Levine AJ *et al.* (1991) *Nature* 351, 453-6
- (8) Riedl SJ, Salvesen GS (2007) *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, 405-13
- (9) Narayanan PK *et al.* (1999) *Radiat Res* 152, 57-63
- (10) Araki S *et al.* (2007) *Cancer Res* 67, 6854-62
- (11) Datta SR *et al.* (1999) *Genes Dev* 13, 2905-27

