

Demande de financement stage de M2

Rôle des protéines oxydées et de la réponse UPR dans la réponse cellulaire à une irradiation photonique et par ions carbone

Laboratoire de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire – Groupe PRISME
Faculté de médecine Lyon-Sud - IP21 CNRS UMR 5822 BP12 69921 Oullins Cedex

Notre équipe, dont l'un des axes de recherche est l'étude des spécificités de la réponse aux ions carbone par rapport à la radiothérapie conventionnelle, a récemment démontré que la distribution des radicaux libres oxygénés (RLO) à l'échelle nanométrique, localisés dans la trace des ions carbone, et spatialement diffuse en réponse aux photons, est à l'origine des réponses cellulaires différentielles obtenues entre ces deux types d'irradiation ; Ceci nous a permis de proposer le paradigme du « bombardier furtif » comme mécanisme d'action des ions carbone. Concernant l'effet furtif, nous démontrons que la distribution uniforme des RLO produits par une irradiation photonique active des voies de signalisation conduisant à l'invasion et la migration cellulaires, la prolifération et la survie cellulaires, alors que l'absence de RLO en dehors des traces des ions carbone ne permet pas d'atteindre le seuil nécessaire à l'activation de ces mécanismes. À l'inverse, lorsque les cibles cellulaires et moléculaires se trouvent dans les traces des RLO, les lésions de l'ADN sont complexes et moins réparées, conduisant à la mort cellulaire, ce qui est défini comme l'effet « bombardier ». (Wozny et al. *BJC* 2017, *Cancers* 2019)

Ce projet vise à conforter le rôle des RLO dans le mécanisme de l'effet « bombardier furtif ». L'exposition aux rayonnements pénétrants de haut ou bas TEL génère des RLO, responsables d'un stress cellulaire, directement ou indirectement. Ces derniers induisent des dommages à l'ADN (déjà amplement décrits) mais également une augmentation des molécules oxydées comme les lipides et les protéines matures ou en voie de synthèse (Kim et al. *Cells* 2019). L'accumulation de protéines oxydées étant néfaste pour la cellule, celles-ci sont, en conditions physiologiques, éliminées par le protéasome (Voorhees et al. *Clin Can Res* 2003). Cependant, en réponse à une irradiation photonique, non seulement le protéasome est débordé face à l'afflux massif de protéines oxydées mais son activité est également modifiée. En parallèle, les protéines, qui sont pour la majorité synthétisées dans le réticulum endoplasmique où elles sont repliées et assemblées avant d'être transportées, peuvent dans certaines conditions cellulaires, être mal conformées et ainsi s'accumuler dans le réticulum. Cette accumulation va déclencher un stress du réticulum et permettre l'activation sélective de trois voies de signalisation qui conduiront à la réponse UPR (Unfolded Protein Response). En fonction de son niveau de saturation, la réponse UPR autorisera la survie des cellules dont les protéines sont « réparables » ou elle induira l'apoptose des autres cellules.

Ce projet porte un intérêt particulier au rôle des protéines oxydées dans le paradigme du « bombardier furtif » et vise à déterminer la dose seuil d'irradiation (photons ou ions carbone) qui déclenche un signal UPR pro- ou anti-survie dans des lignées cellulaires tumorales radiosensibles et radiorésistantes.