

Un crible fonctionnel par ARNi ciblant l'ensemble des kinases humaines révèle le rôle de la signalisation FGF dans la phosphorylation de l'histone H2AX en réponse aux irradiations

Sami Benzina^{1,2,3}, Amandine Pitaval^{1,2,3}, Claudie Lemerrier^{1,2,3}, Celine Lustremant⁴, Vincent Frouin⁴, Alexandre Papine⁵, Françoise Soussaline⁵ and Xavier Gidrol^{1,2,3}

1 CEA, DSV, IRTSV, BGE.17 rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex, France

2 INSERM, U1038, Grenoble, France

3 UJF-Grenoble 1, Grenoble, France

4 CEA, DSV, IRCM Fontenay aux Roses

5 IMSTAR, 60 Rue Notre Dame-des-Champs, Paris 75006, France

La phosphorylation de l'histone H2AX aux abords des cassures doubles brins (DSB) de l'ADN a été caractérisée comme l'une des réponses les plus précoces aux rayonnements ionisants, dès 3 minutes après une irradiation. La détection des foyers γ H2AX (forme phosphorylée de l'histone H2AX) est aussi la méthode la plus sensible pour détecter les DSB et par conséquent, elle constitue une approche intéressante en biodosimétrie pour estimer les niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants chez l'homme. En revanche, les mécanismes moléculaires qui président à la phosphorylation de H2AX ou à la formation des foyers γ H2AX aux abords des DSB restent mal connus. Une meilleure connaissance de ces mécanismes permettrait d'exploiter leur potentiel en biodosimétrie, mais elle pourrait également ouvrir de nouvelles perspectives en radiothérapie anticancéreuse. Nous avons donc cherché à caractériser toutes les kinases humaines qui participent directement ou indirectement à la phosphorylation de l'histone H2AX en réponse aux irradiations.

Pour identifier ces enzymes nous avons utilisé une approche de génétique inverse. Elle consiste à inhiber systématiquement et consécutivement grâce à des ARN interférents (siRNA), chacune des kinases du génome dans des cellules de l'épiderme humain et à observer les conséquences sur la phosphorylation de l'histone H2AX en réponse aux irradiations. Pour ce faire nous avons utilisé deux innovations technologiques majeures : des puces à cellules et une méthode automatique et à haut débit d'imagerie et d'analyse microscopiques cellule à cellule.

Nous avons montré que la voie de signalisation liée au récepteur membranaire du FGF (Fibroblast Growth Factor) est impliquée dans la réponse aux dommages de l'ADN. En corollaire, il se pourrait qu'elle participe à la transmission des effets induits à distance dans les cellules non directement irradiées. A plus long terme, nos travaux permettent d'envisager l'utilisation d'inhibiteurs de kinases de cette voie pour optimiser la radiothérapie en inhibant la réparation de l'ADN dans les cellules cancéreuses irradiées pour favoriser leur mort, tout en limitant les effets induits à distance vers les cellules saines voisines.