

Bestrahlung mit dem FLASH: Effekt auf Überleben und Mutationen

Irradiations au FLASH: effet sur la survie et les mutations

Sarah Carlier, Marine Hebeisen, Adelina Ismajli, Noémie Repond, Patrik Gonçalves Jorge, Sandrine Ding

Einleitung

Immer mehr Arten von Bestrahlung wie Tomotherapie, Cyberknife und Gammaknife haben sich in den letzten Jahren entwickelt mit dem Ziel, gezieltere Strahlentherapiebehandlungen anzubieten, bei denen benachbarte gesunde Gewebe verschont bleiben. Eine neue Technik unter ihnen auf Grundlage von Hochdosis-Bestrahlung, genannt «FLASH», wird derzeit an Tiermodellen untersucht (Abbildung 1). Das Gerät ist der Prototyp eines Linearbeschleunigers, der horizontale Elektronenstrahlbündel mit einer Dosisleistung von 0,1 Gy/s (die in der klinischen Strahlentherapie eingesetzte Leistung) bis zu mehr als 100 Gy/s erzeugen kann (Montay-Gruel et al. 2017). Die Bestrahlungszeit ist damit wesentlich kürzer als die derzeit in der klinischen Praxis übliche.

FLASH-Bestrahlung zeigt eine Steigerung der therapeutischen Breite, wobei Schäden an gesunden Geweben minimiert werden, die Antitumorwirkung jedoch gewährleistet ist. Das ist vielversprechend für die Strahlentherapie zur Krebsbehandlung (Favaudon et al. 2015), auch wenn die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen zurzeit noch identifiziert werden. Ein weiterer Vorteil ist die kurze Bestrahlungszeit, welche die Probleme in Verbindung mit Körperbewegungen (wie der Atmung) während der Bestrahlung mindern und so eine präzisere Ausrichtung auf den Tumor ermöglichen könnte.



Abbildung 1: FLASH-Gerät

Figure 1: Appareil FLASH

Ganz allgemein hat ionisierende Strahlung eine schädliche Wirkung auf Zellen, gleich ob diese gesund oder Krebsartig sind. Läsionen können auf direktem Weg erfolgen, wenn die Strahlen die Zellbestandteile wie DNA, Lipide und Proteine direkt berühren, oder indirekt, d.h. die Strahlen kommen in Kontakt mit dem im Körper vorhandenen Wasser und bewirken die Entstehung von freien Radikalen, die dann wiederum Schäden an lebenswichtigen Molekülen verursachen. In Bezug auf die DNA können diese Läsionen lokalisiert, mehrfach, ein einfacher Bruch oder am Doppelstrang der DNA sein oder die Basen betreffen, die den genetischen Code darstellen (Al-Isa et al. 2017, Gambini u. Granier 2013). Wird die Läsion nicht repariert, behält die Zelle ihre Mutation oder stirbt.

Die Strahlungsempfindlichkeit der Zellen hängt von mehreren Faktoren ab. So widerstehen weniger entwickelte Organismen Strahlungen besser (Gambini u. Granier 2013). Das

De plus en plus de modalités d'irradiation comme la tomotherapie, le Cyberknife ou le Gammaknife se sont développées ces dernières années dans le but d'offrir des traitements de radiothérapie plus ciblés tout en épargnant les tissus sains voisins. Parmi elles, une technique récente basée sur l'irradiation à haut débit, appelée «FLASH», est en cours d'investigation sur des modèles animaux (Figure 1). L'appareil, à l'état de prototype, est un accélérateur linéaire capable de produire des faisceaux d'électrons horizontaux à un débit de dose allant de 0,1 Gy/s (débit utilisé en radiothérapie clinique) à plus de 100 Gy/s (Montay-Gruel et al. 2017). Le temps d'irradiation est donc beaucoup plus court que celui actuellement réalisé en clinique.

L'irradiation FLASH montre une augmentation de l'index thérapeutique en minimisant les dommages aux tissus sains, tout en garantissant l'activité antitumorale. Cela s'annonce prometteur pour les traite-

ments de radiothérapie anticancéreuse (Favaudon et al. 2015), même si les mécanismes biologiques sous-jacents sont en cours d'identification. A cet avantage s'ajoute le temps très court d'irradiation qui pourrait diminuer les problèmes liés aux mouvements du corps (comme la respiration) lors de l'irradiation et ainsi permettre de cibler plus précisément la tumeur.

De manière générale, les rayonnements ionisants engendrent des effets néfastes sur les cellules, qu'elles soient saines ou cancéreuses. Les lésions peuvent être induites par voie directe, lorsque les rayons touchent directement les composants cellulaires, comme l'ADN, les lipides, les protéines, ou indirecte, c'est-à-dire que les rayons entrent en contact avec l'eau présente dans le corps provoquant la formation de radicaux libres qui eux-mêmes créent des dommages aux molécules vitales. Au niveau de l'ADN, ces lésions peuvent être localisées, multiples, de type cassure simple ou double brin de l'ADN ou concerner les bases qui constituent le code génétique (Al-Isa et al. 2017, Gambini et Granier 2013). Si la lésion n'est pas réparée, la cellule conserve sa mutation ou meurt.

La radiosensibilité des cellules dépend de plusieurs facteurs. Ainsi, les organismes moins évolués résistent mieux aux radiations (Gambini et Granier 2013). Cela signifie qu'un virus ou une levure peut survivre à

bedeutet, dass ein Virus oder eine Hefe wesentlich höhere Dosen überleben kann als die Zellen von Säugetieren. Der Differenzierungsgrad der Zellen spielt ebenfalls eine Rolle bei der Strahlenempfindlichkeit. Stammzellen sind ein sehr gutes Beispiel für dieses Phänomen. Sie replizieren sich enorm und haben noch keine gut definierte Funktion. Die Zellen des Nervensystems (Neuronen) dagegen vermehren sich weniger und haben bereits eine feste Funktion, somit sind sie weniger strahlenempfindlich.

Die durch ionisierende Strahlung verursachten Schäden haben zwei Arten von Effekten. Die (deterministischen) Effekte am Gewebe erscheinen schnell, wenn die Dosis einen Schwellenwert überschreitet (z. B. Hautrötung, Schuppung), während die stochastischen Effekte erst Jahre später in Folge von Mutationen in den Zellen auftreten (z. B. durch Strahlung induzierter Krebs) und haben vermutlich keine Schwelle.

Vor diesem Hintergrund ist das Ziel dieser Arbeit, den Effekt der Dosis ionisierender Strahlung auf das Überleben und die Mutationsrate von Zellen aufzuzeigen. Als Studentinnen in medizinisch-technischer Radiologie (S. Carlier, M. Hebeisen, A. Ismajli, N. Repond) sprechen wir auch den Beitrag dieser Studie im Rahmen unserer Ausbildung an.

Bedeutung der Forschung für unsere Ausbildung

Die Studie hat es uns ermöglicht, eine neue Bestrahlungstechnik (FLASH) zu entdecken, die später für die Tumorbehandlung eingesetzt werden könnte. Diese Arbeit gab uns auch Gelegenheit, eine Methode – den klonogenen Assay – zu testen, mit der die Wirksamkeit eines Agens (z. B. Röntgenstrahlen, Chemotherapie) auf das Überleben der Zellen untersucht werden kann. Der Assay wird auch

zum Vergleich der Strahlungsempfindlichkeit unterschiedlicher Zellen eingesetzt (Foray et al. 2013). Dieser Test wird aktuell in der präklinischen Forschung verwendet (z. B. in der Krebsforschung). Dank der Forschung werden also laufend technische Fortschritte gemacht, was bedeutet, dass wir uns in unserem Beruf als Radiologiefachpersonen ständig anpassen und auf den neuesten Stand bringen müssen. Wir müssen Veränderungen gegenüber offen bleiben und bereit sein, unsere Praktiken zu ändern.

Methodik

Das untersuchte biologische Modell ist die Backhefe *Saccharomyces cerevisiae* (Abbildung 2). Sie wird insbesondere zur Brot- und Bierherstellung verwendet und kann leicht manipuliert werden. Es handelt sich um einen Pilz, der seit der Antike wegen seiner Gärungseigenschaften eingesetzt wird; Gärung ist eine Umwandlung eines organischen Stoffs mittels Enzymen. Die Zellen der *S. cerevisiae* sind eiförmig bis rund und messen 6 bis 12 Mikrometer in der Länge und 6 bis 8 Mikrometer in der Breite.

des doses beaucoup plus élevées que des cellules de mammifères. Le niveau de différenciation des cellules joue également un rôle dans la radiosensibilité. Les cellules souches sont un très bon exemple de ce phénomène. Elles se répliquent énormément et n'ont pas de fonction encore bien définie. En revanche les cellules du système nerveux (neurones) se reproduisent moins et ont déjà leur fonction établie, elles sont donc moins radiosensibles. Les dommages causés par les rayonnements ionisants engendrent deux types d'effets. Les effets tissulaires (déterministes) apparaissent rapidement lorsque la dose dépasse un seuil (ex : érythème, desquamation) tandis que les effets stochastiques surviennent seulement des années plus tard, suite à des mutations dans les cellules (ex: cancers radio-induits) et sont supposés sans seuil.

Dans ce contexte, le but de ce travail est de montrer l'effet de la dose de rayonnement ionisant sur la survie et le taux de mutation de cellules. En tant qu'étudiantes TRM (S. Carlier, M. Hebeisen, A. Ismajli, N. Repond), nous abordons également l'apport de cette étude dans le cadre de notre cursus de formation.

Importance de cette recherche dans notre formation de TRM

L'étude nous a permis de découvrir une nouvelle technique d'irradiation (FLASH) qui pourrait plus tard être utilisée pour le traitement de tumeur. Ce travail nous a aussi offert l'opportunité de tester une méthode, le test de clonogénicité, qui permet d'étudier l'efficacité d'un agent (ex : rayons X, chimiothérapie) sur la survie des cellules. Il est aussi utilisé pour comparer la radiosensibilité de cellules différentes (Foray et al. 2013). Ce test est couramment utilisé en recherche préclinique (ex: en cancérologie). Grâce à la recherche, les avancées techniques sont donc en constante progression ce qui implique que dans notre profession de TRM, nous devons sans cesse nous adapter et nous mettre à niveau. Nous devons rester ouverts aux changements et disposés à modifier nos pratiques.

Méthodologie

Le modèle biologique étudié est la levure de bière *Saccharomyces cerevisiae* (Figure 2). Employée notamment pour la fabrication du pain et de la bière, elle peut être manipulée facilement. Il s'agit d'un champignon utilisé depuis l'Antiquité pour ses propriétés de fermentation ; cette dernière correspond à la transformation d'une substance organique par des enzymes. Les cellules de *S. cerevisiae* sont de forme ovoïde à arrondie et peuvent mesurer de 6 à 12 micromètres de long et de 6 à 8 micromètres de large. Les cellules utilisées dans cette étude possèdent une mutation sur un gène (*ade 2*) qui leur confère une couleur rouge (Pol, 1996). Après l'irradiation, il est possible d'observer à l'œil nu l'apparition de cellules nouvellement mutées se caractérisant par une couleur blanche.

La méthodologie a été élaborée sur la base d'un protocole

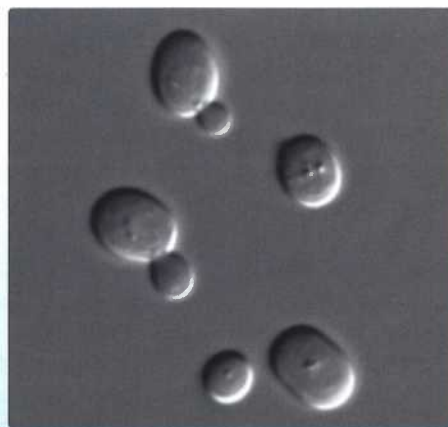


Abbildung 2: *Saccharomyces cerevisiae* unter dem Elektronenmikroskop; oben links zwei Hefen, die sich durch «Knospung» vermehren (Wikipedia, 2018)

Figure 2: *Saccharomyces cerevisiae* au microscope électronique, montrant en haut à gauche deux levures qui se multiplient en «bourgeonnant» (Wikipédia, 2018)

Die in dieser Studie verwendeten Zellen verfügen über eine Mutation an einem Gen (ADE2), die ihnen eine rote Farbe gibt (Pol 1996). Nach Bestrahlung ist es möglich, mit bloßem Auge das Auftauchen neu mutierter Zellen zu beobachten, die sich durch eine weiße Farbe kennzeichnen. Die Methodik wurde auf Grundlage eines für Bestrahlung mit ultravioletter Strahlung ausgearbeiteten Protokolls entwickelt (Pol 1996).

1) Vor dem Beginn

- Drei Kolonien von *S. cerevisiae*-Hefen (SOM/SMC, Awyco AG) wurden in 10 ml sterilem Wasser suspendiert.
- Das Reagenzglas wurde kräftig geschüttelt, um die Suspension zu homogenisieren.
- 100 µl Lösung wurden dem Reagenzglas entnommen und mit 5 ml sterilem Wasser verdünnt.

2) Aufstreichen der Hefe-Suspensionen auf dem Agar der Petrischalen

- Mithilfe einer Pipette wurden 100 µl der letzteren Suspension entnommen und auf eine Petrischale aufgebracht, die das Kulturmedium enthielt (SOM/SMC, Awyco AG). Die Suspension wurde sofort mit einem sterilen Aufstreicher in einer wiederholten kreisförmigen Bewegung aufgestrichen, um die Flüssigkeit mit den Hefen bestmöglich auf der gesamten Oberfläche des Mediums zu verteilen.

Der Vorgang wurde für 40 Schalen wiederholt, die somit zur Bestrahlung bereitstehen.

3) Bestrahlung der Schalen

- Die Schalen wurden in 80 cm Abstand von der Strahlenquelle vertikal und gut zentriert positioniert (Abbildung 3).
- Die durch das FLASH-Bestrahlungsgerät am CHUV gelieferten Dosen betragen 0; 0,5; 1; 10; 50; 100; 150;

200; 250 und 300 Gray (Gy) und mit jeder Dosis wurden vier Schalen bestrahlt.

- Vor jeder Bestrahlungsstufe wurde eine Dosimetrie-Kontrolle durchgeführt, um die richtige Dosis sicherzustellen.

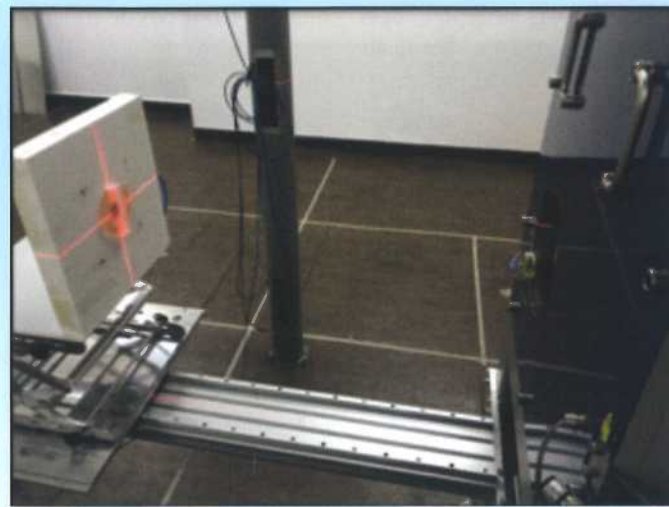


Abbildung 3: Vorrichtung zur Bestrahlung der Schalen

proposé pour des irradiations avec des ultraviolets (Pol, 1996).

1) Avant de débiter

- Trois colonies de levures *S. cerevisiae* (SOM/SMC, Awyco AG) ont été mises en suspension dans 10 mL d'eau stérile.

Figure 3: Dispositif pour l'irradiation des boîtes

- Le tube a été agité énergiquement pour rendre la suspension homogène.

- Dans ce tube, 100 µl de solution ont été prélevés et dilués dans 5 mL d'eau stérile.

2) Etalement des suspensions de levures sur la gélose des boîtes de pétri

- A l'aide d'une pipette, 100 µl de la dernière suspension ont été prélevés et déposés sur une boîte de pétri contenant le milieu de culture (SOM/SMC, Awyco AG).

- La suspension a été étalée immédiatement avec un étaleur stérile d'un mouvement circulaire et répété, afin de répartir le mieux possible le liquide contenant les levures sur toute la surface du milieu.

- L'opération a été répétée pour 40 boîtes, qui sont ainsi prêtes pour l'irradiation.

3) Irradiation des boîtes

- Les boîtes ont été positionnées à la verticale et bien centrées à 80 cm de la source (Figure 3).
- Les doses délivrées grâce à

l'irradiateur FLASH du CHUV étaient de 0; 0,5; 1; 10; 50; 100; 150; 200; 250 et 300 Gray (Gy) et quatre boîtes ont été irradiées pour chaque dose.

- Un contrôle dosimétrique a été effectué avant chaque palier d'irradiation pour s'assurer de la dose.

4) Incubation des boîtes

- Après l'irradiation, les boîtes ont été placées pendant une semaine à température ambiante et à l'obscurité, couvercle vers le bas. Cela permet la multiplication des cellules et donc la formation de colonies visibles à l'œil nu.

Après ce temps d'incubation, les colonies de levures rouges et blanches ont été comptées. Le nombre de colonies survivantes, dans chacune des quatre boîtes irradiées à une dose donnée, a permis d'estimer le taux de survie moyen et l'écart type pour cette dose. Après ces étapes, nous avons réalisé une courbe de survie en fonction de la dose.

Par ailleurs, le pourcentage moyen de cellules mutantes (blanches) à une dose donnée a été calculé à partir du nombre de colonies blanches et rouges dans chacune des quatre boîtes irradiées à cette dose.

Résultats

Le taux de survie des colonies diminue avec la dose, suivant une courbe en forme de double exponentielle (Figure 4). Cette diminution est rapide entre 0 et 200 Gy (de 440 colonies en moyenne à 0 Gy, à 12 colonies à 200 Gy) puis relativement stable jusqu'à 300 Gy (avec 12 colonies en moyenne observées). Le taux de survie est diminué de moitié à environ 35 Gy; ce qui correspond à la dose semi-létale (DL50).

Le pourcentage de cellules ayant muté est faible pour 0, 0,5, 1, 10 et 50 Gy, avec des valeurs moyennes de 0, 1, 0, 0 et 0% respectivement (Figure 5). A 100 Gy, une forte augmen-

Ergebnisse

Die Überlebensrate der Kolonien nimmt mit steigender Dosis ab und folgt einer doppelt exponentiellen Kurve (Abbildung 4). Diese Abnahme ist zwischen 0 und 200 Gy steil (von durchschnittlich 440 Kolonien bei 0 Gy auf 12 Kolonien bei 200 Gy), dann bis zu 300 Gy relativ stabil (mit durchschnittlich 12 beobachteten Kolonien). Die Überlebensrate nimmt bei etwa 35 Gy um die Hälfte ab, was der mittleren letalen Dosis (DL50) entspricht.

Der Prozentsatz der mutierten Zellen ist bei 0, 0,5, 1, 10 und 50 Gy niedrig, mit Mittelwerten von 0, 1, 0, 0 bzw. 0 % (Abbildung 5). Bei 100 Gy ist ein starker Anstieg der Mutationen mit durchschnittlich 11% mutierte Zellen zu beobachten. Nach Erhöhung der verabreichten Dosis ist die Mutationsrate niedriger, steigt aber leicht an.

Diskussion

Dieses Experiment ermöglichte es uns, einen Anstieg der Sterblichkeit und der Mutationen bei dieser Art von Hefe zu beobachten. Diese Phänomene sind Ergebnis der schädlichen Wirkung der Strahlung auf biologische Moleküle (z. B. DNA, Zellmembranen), die genetische Anomalien und/oder

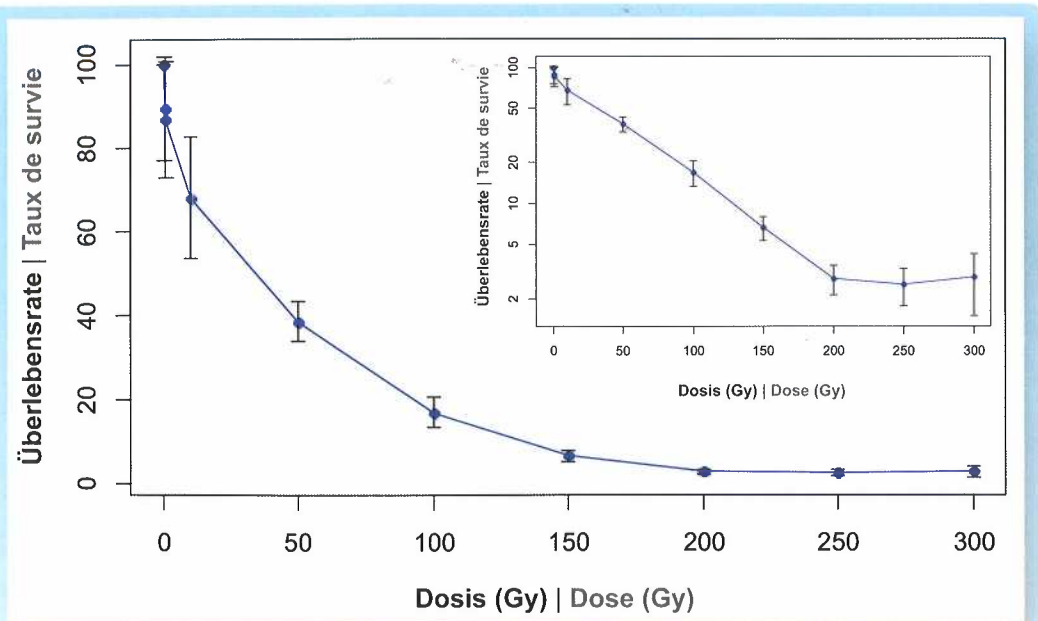


Abbildung 4: Überlebensrate je nach Dosis (Mittelwert \pm Standardabweichung). Das Nebenschaubild zeigt die Überlebensrate nach Dosis auf einer logarithmischen Skala.

Figure 4: Taux de survie en fonction de la dose (Moyenne \pm écart type). Le médaillon montre le taux survie (sur une échelle logarithmique) en fonction de la dose.

den Tod der Zellen herbeiführen.

So zeigt sich eine Minderung der Überlebensrate der Kolonien in Verbindung mit der Dosis. Anders formuliert: je höher die Dosis, desto weniger Kolonien kann man im Vergleich zu nicht bestrahlten Schalen zählen. Eklund (1977) erhält mit steigenden Dosen Rönt-

tation des Mutationen, mit 11% von Zellen mutiert in der Mitte, ist beobachtet. Mit der Erhöhung der Dosis, die Mutationenrate ist niedriger, steigt aber leicht an.

Discussion

Cette expérience nous a permis d'observer une augmenta-

tion de la mortalité et des mutations chez cette espèce de levure. Ces phénomènes résultent des effets néfastes du rayonnement sur les molécules biologiques (ex: ADN, membranes de la cellule) entraînant des anomalies génétiques et/ou la mort des cellules.

Ainsi, il apparaît une diminution du taux de survie des colonies liée à la dose. Autrement dit, plus la dose augmente, moins on peut compter de colonies par rapport aux boîtes qui n'ont pas été irradiées. Avec des doses croissantes de rayons X, Eklund (1977) obtient également une courbe de survie en forme de double exponentielle, même si la forme est un peu différente de la nôtre. Ces «doubles» exponentielles suggèrent l'existence de deux radiosensibilités différentes. Ainsi, certaines cellules seraient plus sensibles, et donc mourraient à plus basse dose que les plus radio-résistantes (Eklund 1977). Les cellules de levures se multiplient très rapidement, au moment de l'ir-

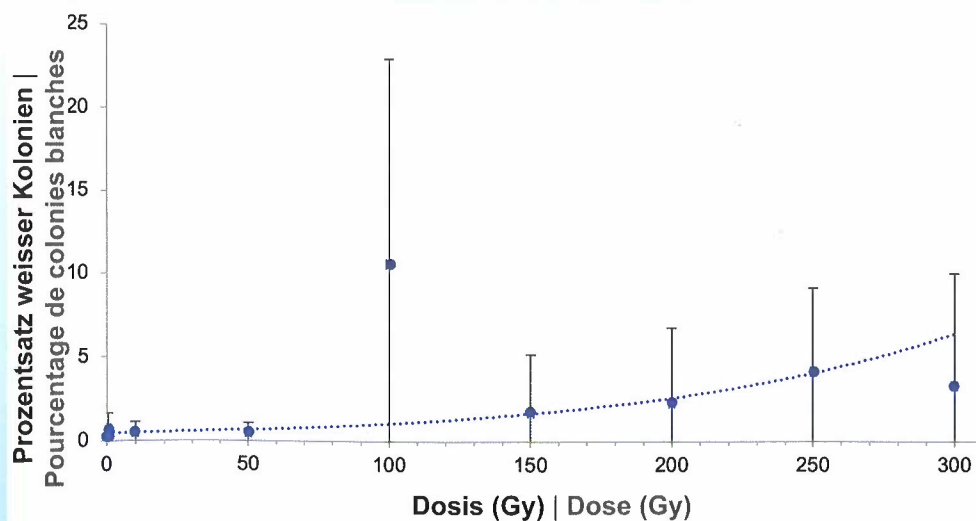


Abbildung 5: Mutationsrate nach Dosis (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Figure 5 : Taux de mutation par dose (Moyenne \pm écart type)

genstrahlen ebenfalls eine Überlebenskurve in doppelt exponentieller Form, auch wenn die Form ein wenig anders ist als unsere. Diese «doppelten» Exponentialkurven legen das Bestehen von zwei unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeiten nahe. So könnten bestimmte Zellen empfindlicher sein und damit bei einer niedrigeren Dosis absterben als die strahlungsresistentesten (Eklund 1977). Diese Hefezellen vermehren sich sehr schnell und waren im Moment der Bestrahlung in unterschiedlichen Stadien (z. B. Multiplikationsphase der DNA, Phase der Mitose). Diese Stadien weisen unterschiedliche Strahlenempfindlichkeiten auf, die bei den Hefen, aber auch beim Menschen bekannt sind (Hafer et al. 2010).

Bei diesen Organismen beobachten wir mit dieser Art von Bestrahlung eine DL50 bei etwa 35 Gy, während mit Röntgenstrahlen die DL50 bei etwa 20 Gy liegt (Eklund 1977). Zur Erinnerung: die DL50 bei einer Ganzkörper-Exponierung eines gesunden Menschen liegt bei 4 bis 5 Gy.

Was die Mutationen angeht, so erhält man bis 50 Gy fast keine Mutation. Dennoch mutierten bei 0,5 Gy im Mittel 1% der Zellen. Das könnte sich durch spontane Mutationen erklären, die also nicht Ergebnis der Wirkung der Bestrahlung sind. Tatsächlich können die Hefen wie jeder lebendige Organismus spontan mutieren und so im untersuchten Fall von roter zu weisser Farbe wechseln. Man beachte, dass wir in dieser Arbeit nur eine einzige Mutation beobachten können, die der Pigmentierung der Kolonien von Rot nach Weiss. Strahlungen erzeugen jedoch auch andere Mutationen, die mit blossen Auge nicht sichtbar sind.

Bei 100 Gy beobachtet man einen starken Prozentsatz an Mutationen, der den Bestrahlungen geschuldet sein könnte. Man beachte jedoch, dass bei zwei der vier mit dieser Dosis bestrahlten Schalen keiner-

lei Mutation beobachtet wurde. Zwischen der Dosis und der Mutationsrate wird oft eine lineare Beziehung erwartet. Diese Beziehung ist jedoch zuweilen mit einer «Beule» gezeigt worden, wie bei den Backhefen (Eklund 1977). Nach den Autoren könnte dies das Ergebnis unterschiedlicher Läsionen an der DNA oder verschiedener Reparaturfähigkeiten sein. Über 100 Gy ist die Mutationsrate schwächer, steigt aber mit der Dosis. Bei diesen Dosen ist die Anzahl der Mutationen zwischen den Schalen ebenfalls variabel.

Unsere Ergebnisse zeigen also im Ganzen einen Anstieg der Sterblichkeit und der Anzahl der Mutationen mit der Dosis.

Dank

Wir möchten M.-C. Vozenin, Leiterin des Labors für radioökologische Forschung, danken. Ohne sie hätte diese Studie nicht durchgeführt werden können. Auch danken wir ihr für ihre Anmerkungen zum Manuskript, ebenso I. Buchillier-Decka, I. Gremion und P. Monnin.

Autor/innen | Auteurs:

Carlier Sarah, Hebeisen Marine, Ismajli Adelina, Repond Noémie: Studentinnen Bachelor of Science, HES-SO Fachhochschule Westschweiz, in medizinisch-technischer Radiologie, HESAV Hochschule für Gesundheit Waadt.

Gonçalves Jorge Patrik: Doktorand in medizinischer Physik, CHUV Universitätsspital Waadt.
Ding Sandrine: Dozentin, Bildungsgang Medizinisch-technische Radiologie, HESAV Hochschule für Gesundheit Waadt, HES-SO Fachhochschule Westschweiz.

Kontakt | Contact:

Sandrine Ding
sandrine.ding@hesav.ch

radiation elles étaient à des stades différents (ex : phase de multiplication de l'ADN, phase de mitose). Or ces stades présentent des radiosensibilités différentes, connues chez ces levures mais aussi chez l'homme (Hafer et al. 2010).

Sur ces organismes, nous observons une DL50 avec ce type d'irradiation à environ 35 Gy, alors qu'avec les rayons X la DL50 est d'environ 20 Gy (Eklund 1977). Pour rappel, la DL50 pour une exposition corps entier d'un humain sain est de 4 à 5 Gy.

En ce qui concerne les mutations, jusqu'à 50 Gy on obtient presque aucune mutation. Cependant, à 0,5 Gy en moyenne 1% des cellules ont muté. Cela pourrait s'expliquer par des mutations spontanées, qui ne résultent donc pas de l'effet du rayonnement. En effet, comme tout organisme vivant, les levures peuvent muter spontanément et ainsi dans le cas étudié passer de la couleur rouge au blanc. Notons que dans ce travail nous ne pouvons observer qu'une seule mutation, celle de la pigmentation des colonies du rouge au blanc. Or les irradiations produisent d'autres mutations qui ne sont pas visibles à l'œil nu. A 100 Gy un fort pourcentage de mutations est observé qui pourrait être dû aux irradiations. Notons néanmoins qu'aucune mutation a été observée dans deux des quatre boîtes irradiées à cette dose.

Une relation linéaire est souvent attendue entre la dose et le taux de mutation. Pourtant, cette relation a parfois été montrée avec une «bosse», comme chez les levures de bière (Eklund 1977). D'après les auteurs, cela pourrait résulter de lésions différentes sur l'ADN ou de capacités de réparation distinctes. Au-dessus de 100 Gy le taux de mutations est plus faible mais augmente avec la dose. Pour ces doses, le nombre de mutation est également variable suivant les boîtes.

Nos résultats montrent donc globalement une augmentation de la mortalité et du nombre de mutations avec la dose.

Remerciements

Nous souhaitons remercier MC. Vozenin, cheffe du laboratoire de recherche de radiooncologie, sans qui cette étude n'aurait pu être menée. Nous la remercions également pour ses commentaires sur le manuscrit, ainsi que I. Buchillier-Decka, I. Gremion et P. Monnin.

Literaturverzeichnis | Bibliographie

- Al-Issa M., Balet G., Cutruzzola V., Fumeaux C., Hirschi L., Gagnebin M., Goumaz M., Ding S. (2017). Notions de radiobiologie et profession TRM. *Aktuell/Actuel/Attualità*, 10: 12-19
- Eklund T. (1977). Dynamics of X-ray-induced reversion in heterogeneous *S. cerevisiae* populations. *Mutation Research*, 44: 217-226
- Favaudon V., Fouillade C., Vozenin M.-C. (2015). Radiothérapie «FLASH» à très haut débit de dose : un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains. *Cancer/Radiothérapie* 19: 526-531
- Foray N., Colin C., Bourguignon M. (2013). Radiosensibilité. L'évidence d'un facteur individuel. *Médecine/sciences* 29: 397-403
- Gambini DJ., Granier R. (2013). Effets indésirables des rayons X. EMC – Radiologie et imagerie médicale – principes et technique – radioprotection 8: 1-20
- Hafer K., Rivina L., Schiestl RH. (2010). Cell cycle dependence of ionizing radiation-induced DNA délétions and antioxidant radioprotection in *Saccharomyces cerevisiae*. *Radiation Research* 172: 1-14
- Montay-Gruel P., Petersson K., Jaccard M., Boivin G., Germond J.-F., Petit B., Doenlen R., Favaudon V., Bochud F., Bailat C., Bourhis J., Vozenin M.-C. (2017). Irradiation in a FLASH: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rate above 100 Gy/s. *Radiotherapy and Oncology* 124: 365-369
- Pol D. (1996). *Traux pratiques de Biologie des levures*. Ellipses, Paris
- Wikipedia (2018). *Saccharomyces cerevisiae*-Hefen unter dem Elektronenmikroskop.