

EFFETS HÉRÉDITAIRES DES EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Radioécotoxicologie

Christelle Adam-Guillermin, IRSN

- Effets héréditaires préconceptionnels uniquement chez la souris (présentation S. Grison)
 - En raison de spécificités biologiques des espèces (environnement hypoxique des ovocytes immatures les rendant résistants, taux basal de mutations plus élevé chez la souris, taux de fausses couches plus élevé chez l'Homme, Nakamura et al., 2023 ; temps d'exposition courts chez l'Homme, Bridges et al., 2013)

INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY
<https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2187478>



REVIEW

OPEN ACCESS Check for updates

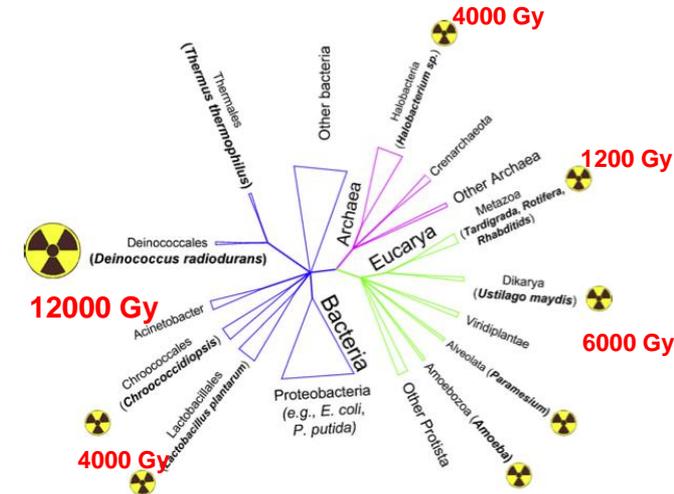
Three major reasons why transgenerational effects of radiation are difficult to detect in humans

Nori Nakamura^a , Noriaki Yoshida^b , and Tatsuya Suwa^c

^aDepartment of Molecular Biosciences, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan; ^bDepartment of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan; ^cDepartment of Genome Dynamics, Radiation Biology Center, Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Kyoto, Japan

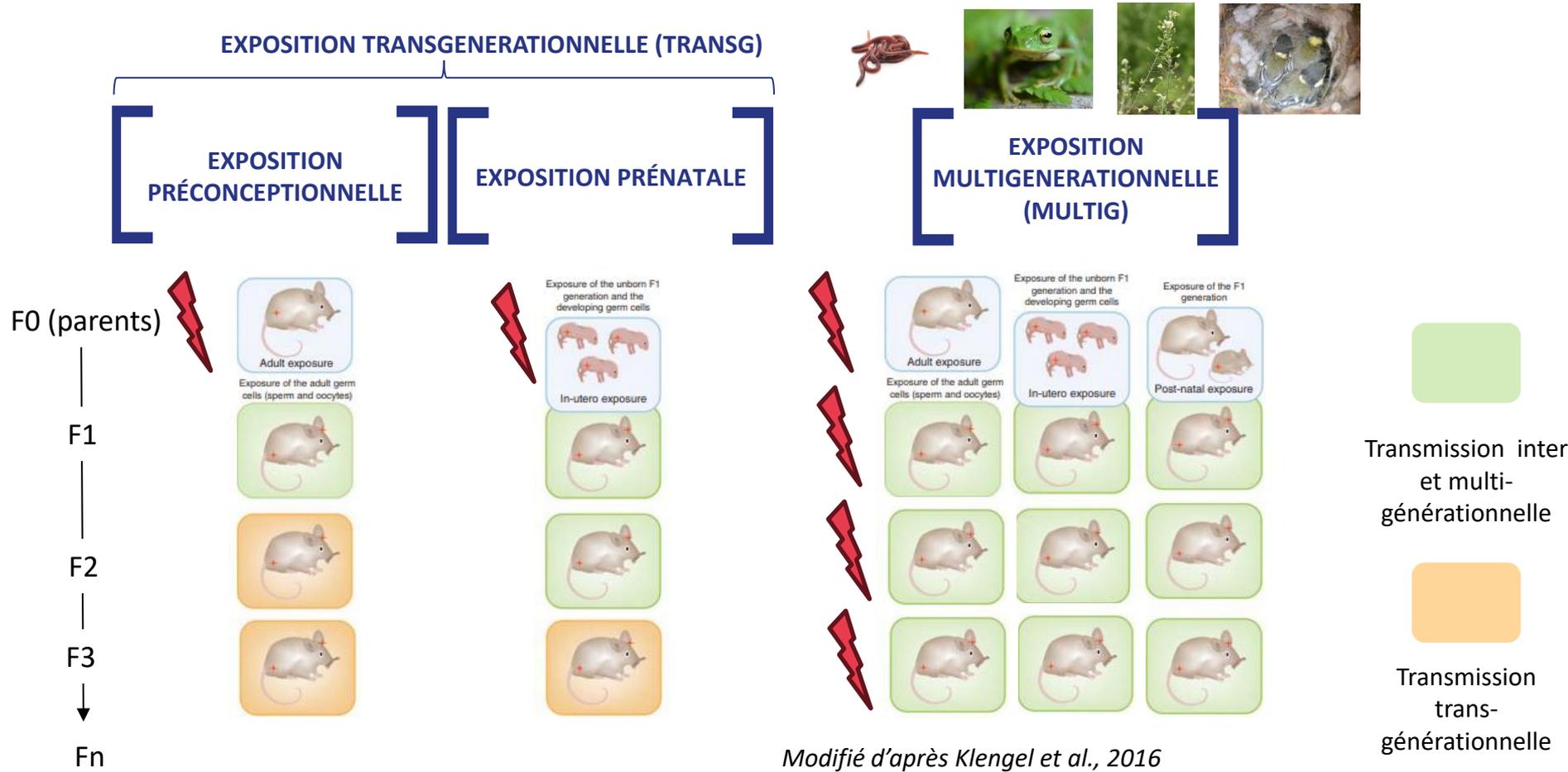
Contexte (2/2)

- Pour la faune et la flore, revues scientifiques sur les effets des Rayonnements Ionisants (RI) (e.g. UNSCEAR 2008; ICRP108 et 124) : peu de description d'effets héréditaires.
- Nouvelles approches moléculaires et nouvelles données doivent être considérées (travail TG 121).
- Importance de cette thématique, compte-tenu de la durée de vie (e.g. 3 semaines vers *C. elegans* vs ~900 ans chêne) et de la radiosensibilité très variées des espèces ?



Blanchard et De Groot, 2017 ; Adam-Guillermin et al., 2019

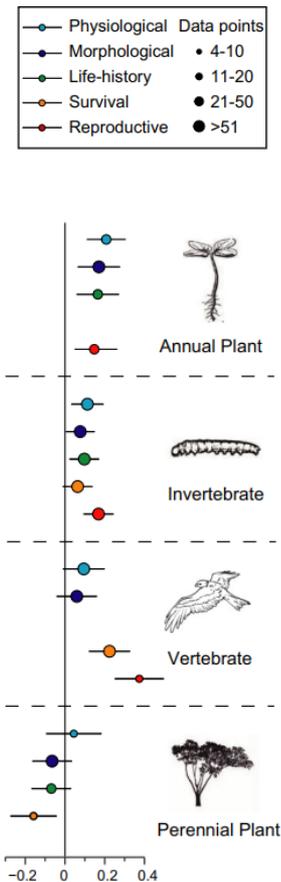
Effets héréditaires chez la faune et la flore (1/2)



Modifié d'après Klengel et al., 2016

Effets héréditaires chez la faune et la flore (2/2)

- En biologie évolutive, la valeur adaptative des effets transgénérationnels (les effets environnementaux des ancêtres sur la progéniture) dans des environnements changeants, a été beaucoup étudiée ces dernières années de façon théorique, mais les preuves empiriques restent équivoques.
- Yin et al. (2019) montrent dans une méta-analyse, que les effets transgénérationnels améliorent généralement les performances de la progéniture en réponse à des conditions stressantes. Qu'en est-il pour les RI?



Observation d'effets phénotypiques en laboratoire sur 3 à 4 générations



VERTEBRÉS

F1 poissons transG γ (Hurem et al., 2017 9 mGy/h ; Guirandy, 2022, 5 mGy/h):

Baisse de la reproduction,
Changement du sex ratio,
Eclosion précoce,
Malformations,
Augmentation instabilité génomique.

F4 amphibiens transG X aigu (1 à 3,5 Gy) (Nishiyoka, 1978):

Baisse de la reproduction,
Changement du sex ratio



INVERTEBRES

Microcrustacés (Alonzo et al., 2008; Parisot et al., 2015) exposés en multiG (^{241}Am , ^{137}Cs) :

Aggravation de la mortalité, de la fécondité, des dommages à l'ADN chez les F1 et F2 (35 mGy/h à 70 $\mu\text{Gy/h}$) mais pas lors d'exposition transG (Trijau et al., 2018, 43 mGy/h— effet sur F0 mais pas F1 à F3)

Vers nématodes (Buisset-Goussen et al., 2014 43 mGy/h; Guédon et al 2021, 50 mGy/h) :

Baisse fécondité chez F2 (transG) et F1 à F3 (multiG)



PLANTES

F2 *Arabidopsis thaliana* (Van de Walle, 2016 ; Saenen, 2017, 460 mGy/h) en exposition multiG :

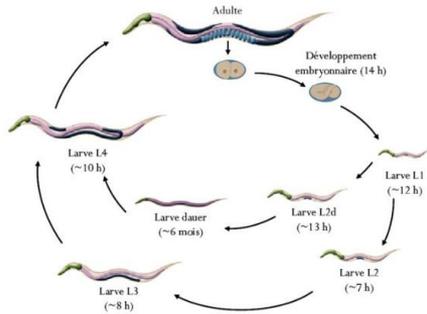
Accélération floraison,
Changements de la production d'enzymes anti-oxydantes

F2 *Pisum sativum* (Zaka et al., 2004) en exposition transG aigüe (6 à 60 Gy):

Effets sur la croissance, productivité, taille, plus sévères chez la F1 et F2 que sur la F0

Sreetharan et al., 2022 & méta-analyse en cours TG121

Observation d'effets phénotypiques en laboratoire sur le long terme



INVERTEBRES

Vers nématodes irradiés (^{137}Cs) pendant 20 générations (multiG, 50 mGy/h) (Quévarec) :

- baisse de la croissance, de la reproduction, de la survie et augmentation de la fréquence des mâles
- Pression de sélection entraînant une adaptation :
 - amélioration de la survie des embryons et histoire de vie plus lente
 - reproduction par croisement favorisée (Quevarec et al. 2022, 2023)
 - coût associé (mortalité accrue après un challenge d'infection) (Quevarec et al., 2024)

Sreetharan et al., 2022 & méta-analyse en cours TG121

Observation d'effets phénotypiques sur le terrain (Tchernobyl, Fukushima)



VERTEBRÉS

Oiseaux (Møller et Mousseau, 2003, Møller et al., 2005, ~100 $\mu\text{Gy/h}$)

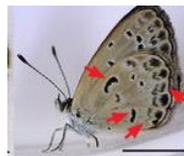
Changements morphologiques, croissance, baisse reproduction

Poissons (Lerebours et al., 2018, 10-16 $\mu\text{Gy/h}$)

Délai de maturation des gonades

Rongeurs (Burdo et al., 2020, ~10n $\mu\text{Gy/h}$; Ryabokon et al., 2006, ~10n $\mu\text{Gy/h}$)

Modifications hématologiques, dommages ADN, léthalité



INVERTEBRES

Vers de terre (Tsytsugina & Polikarpov, 2003)

Dommages chromosomiques et augmentation de la reproduction sexuée

Papillons (Fukushima, 4 $\mu\text{Gy/h}$): Anomalies morphologiques, s'aggravant chez les générations suivantes élevées en laboratoire. Retour à la normale après 2 ans (Hiyama et al., 2012, 2015)



PLANTES

Arabidopsis thaliana (Kovalchuk et al., 2004)

Plus grande (radio)résistance des plantes collectées dans les régions très contaminées

Pins (Kovalchuck et al., 2003).

Adaptation des pins aux fortes doses à Tchernobyl en dépit de malformations et dommages à l'ADN.

Sreetharan et al., 2022 & méta-analyse en cours TG121



• Facteurs génétiques :

- Corrélation entre une augmentation des dommages à l'ADN et une aggravation des effets sur la croissance et la reproduction au fil des générations de crustacés (Parisot et al., 2015) et de poissons (Guirandy et al., 2019). Mêmes observations sur le terrain chez les hirondelles (Ellegren et al., 1997 ; Bonisoli-Alquati et al., 2010) et les souris à Tchernobyl (Pomerantseva et al., 1997).
- Populations naturelles de *Drosophila melanogaster* échantillonnées en 2007 sur des sites de Tchernobyl présentant différents niveaux de contamination (jusqu'à 49 $\mu\text{Gy/h}$) étudiées en laboratoire :
 - Baisse taux de survie de la progéniture sur 160 générations et corrélation avec des réarrangements chromosomiques importants (niveaux de mutations dominantes léthales) ; aucun changement significatif de la fréquence des mutations ponctuelles/géniques (mutations léthales récessives liées au sexe) (Yushkova et Bashlykova, 2020).



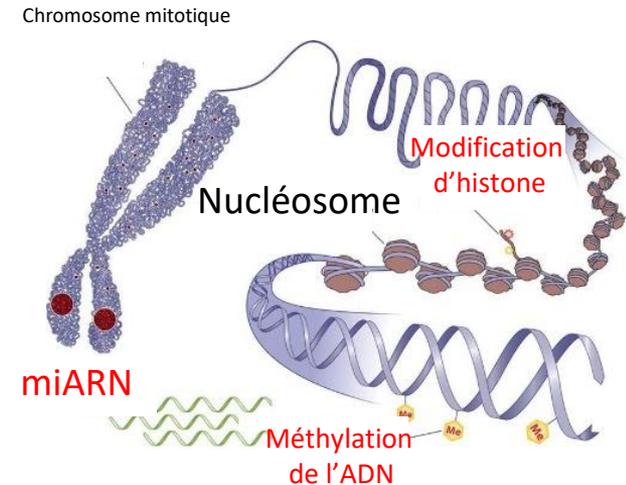
Mécanismes en jeu ?



Mécanismes transgénérationnels non génétiques ? Adaptation des pins aux fortes doses à Tchernobyl ont été observées malgré les déformations et dommages à l'ADN (Kovalchuck et al., 2003). Ces mécanismes adaptatifs ne peuvent être seulement génétiques (10^{-5} - 10^{-6} mutation par cellule germinale (gamète))...observation augmentation de la méthylation de l'ADN : mécanisme épigénétique

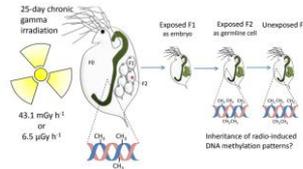
- **Facteurs épigénétiques** :

- Méthylation de l'ADN, modification des histones, miARN
- Contrôle de l'expression des gènes
- Modifiés par de nombreux facteurs environnementaux



Mécanismes en jeu?

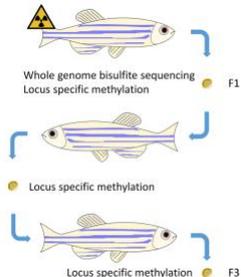
Facteurs épigénétiques



VERTEBRÉS

INVERTEBRES

PLANTES



Poissons (Kamstra et al., 2018, 9 mGy/h) :

Changement de méthylation de l'ADN jusqu'à la F3 (transG)

Régions différenciellement méthylées en lien avec des processus de développement, apoptose et cancérogénèse

Résultats persistant seulement à la F1 pour des temps d'exposition courts (Lindeman et al., 2019, 9 mGy/h)

Grenouilles Fukushima (Gombeau et al., 2020, 8 µGy/h)

Augmentation méthylation ADN

Microcrustacés (Trijau et al. 2018, 43 mGy/h) exposés en transG :

Changements de méthylation communs détectés entre les F2 et F3 (gènes impliqués dans défense contre RI)

Effets reproduction F0 mais pas F1 à F3

Vers nématodes, TransG aigu, 30 à 90 Gy (Wang et al. 2022) exposition **paternelle** mais non maternelle induit létalité embryonnaire & instabilité génomique s'accroissant entre F1 et F2. Démonstration causalité méthylation histone H3-Lys9

Arabidopsis thaliana (Laanen 2021, 450 mGy/h, Caplin 2020, 47 µGy/h) en exposition multiG :

Transmission de gènes différenciellement méthylés entre la F1 et la F2, liés à des processus impliquant la réparation de l'ADN et la réponse aux stress biotiques et abiotiques

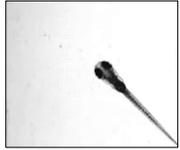
Persistance du phénotype (longueur racinaire) jusqu'à la F2 mais pas dans la F3

Pins Tchernobyl (Kovalchuk et al., 2003, 10 et 80 Gy)

Augmentation méthylation de l'ADN

Horemans et al. (2019) ; Sreetharan et al., 2022 & méta-analyse en cours TG121

Autres mécanismes en jeu ?



- Persistence des contaminants dans les tissus et transfert de la F0 vers la F1 : cas de l'uranium (Simon et al., 2011 ; Gombeau et al., 2017).
- Changements d'allocation de l'énergie : Budget Energétique Dynamique montre un effet des RIs sur le nombre d'oeufs et le coût de la croissance et de la maturation chez *C. elegans* (Lecomte-Pradines et al., 2017).
- Mitochondrie : altération transgénérationnelle des mitochondries induisant un stress oxydant chez *C. elegans* (Maremonti et al., 2020). Plus forte diversité génétique mitochondriale (taux de mutations ADNmt) chez des grenouilles exposées à Tchernobyl (Car et al., 2021)
- Transfert de facteurs biologiques ? Niveaux élevés d'ARNm codant pour des chélateurs de métaux dans des ovocytes et de jeunes larves de poissons (F1), leur conférant une résistance au Cd (Lin et al., 2000). Transfert de petits ARNnc via les spermatozoïdes, porteurs d'une mémoire épigénétique paternelle pour l'obésité (Barouki et al., 2018). Rayonnements ionisants ?

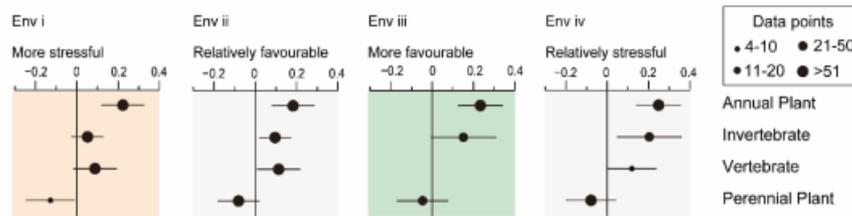


Conclusions

- Conclusions préliminaires :
 - Le temps de génération et l'échelle de changements environnementaux (niveau et temps d'exposition aux RI) sont des prédicteurs des effets transgénérationnels. Les organismes ayant un cycle de vie court et une capacité de dispersion semblent s'adapter plus facilement (e.g. basculement vers reproduction sexuée, modification des traits d'histoire de vie, migrations) vs ceux qui ont un cycle de vie long et sont sessiles (e.g. arbres) qui peuvent toutefois développer une plasticité (notamment épigénétique) importante
 - Un grand nombre d'études indiquent que les effets (phénotypiques) transgénérationnels sont transitoires (impact de la dose et de la durée d'exposition, du stade de vie exposé)
- Limites des études :
 - Besoin de lien causal clair entre les effets moléculaires et les alterations phénotypiques
 - Complexité des situations d'exposition sur le terrain (multi-stress)
 - Complexité de caractérisation des (débits de) dose d'exposition et comparaison des effets inter-espèces

Perspectives

- Finalisation de la revue systématique et méta-analyse commencée dans le cadre du TG121 (560 publications initialement collectées, dans Google Scholar, PubMed, Scopus) pour en faire ressortir un effet global des rayonnements ionisants lors d'expositions multigénérationnelles ou transgénérationnelles, et des paramètres influants



Yin et al., 2019

Impact potentiel sur le système de radioprotection environnementale

- Besoin d'intégration des conclusions du TG121 dans le système de radioprotection de l'environnement (actuel TG99) ?

RAP _{Family}	DCRL _{Family}	RAP _{Class or Phylum*}	DCRL _{Class or Phylum}	Broad groups
<i>Duck</i>	4-40	Birds	90-200	Vertebrates
Trout; Flat fish	40-400	Fish	70-200	
Deer; Rat	4-40	Mammals	20-60	
<i>Frog</i>	40-400	Amphibians	No data	Invertebrates
<i>Bee</i>	400-4000	Insects	No data	
<i>Crab</i>	400-4000	Crustaceans*	100-400	
Earthworm	400-4000	Worms*	50-100	Plants
<i>Pine tree</i>	4-40	Conifers	70-300	
<i>Wild grass</i>	40-400	Grasses and Monocots	200-1000	
none	—	Shrubs, Trees not coniferous, Dicots	200-600	60-600
Brown seaweed	40-400	Brown Algae	No data	

Arbitrary range of 10

EF from 3 to 5
Intermediate to high uncertainty

EF of 10 recommended for class or phylum with no data

Merci

christelle.adam-guillermin@irsn.fr



International Journal of Radiation Biology

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/irab20>

Ionizing radiation exposure effects across multiple generations: evidence and lessons from non-human biota

Shayenthiran Sreetharan, Sandrine Frelon, Nele Horemans, Patrick Laloi, Sisko Salomaa & Christelle Adam-Guillermin

To cite this article: Shayenthiran Sreetharan, Sandrine Frelon, Nele Horemans, Patrick Laloi, Sisko Salomaa & Christelle Adam-Guillermin (11 Dec 2023): Ionizing radiation exposure effects across multiple generations: evidence and lessons from non-human biota, International Journal of Radiation Biology, DOI: [10.1080/09553002.2023.2281512](https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2281512)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2281512>



Published online: 11 Dec 2023.

