

MEMBRANE-DEPENDENT BYSTANDER EFFECT CONTRIBUTES TO AMPLIFICATION OF THE RESPONSE TO ALPHA-PARTICLE IRRADIATION IN TARGETED AND NONTARGETED CELLS

MAITE HANOT, PH.D.,* JIM HOARAU, A.S.,* MARIE CARRIERE, PH.D.,* JAIME F. ANGULO, PH.D., AND HICHAM KHODJA, PH.D.*

*CEA, IRAMIS, SIS2M, F-91191 Gif-sur-Yvette, France, and CNRS, UMR9956, Laboratoire Pierre Sue, F-91191 Gif-sur-Yvette, France;
and CEA, Laboratoire de Génétique de la Radiosensibilité, Institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Direction des Sciences du Vivant, F-92265 Fontenay aux Roses, France

Purpose: Free radicals are believed to play an active role in the bystander response. This study investigated their origin as well as their temporal and spatial impacts in the bystander effect.

Methods and Materials: We employed a precise alpha-particle microbeam to target a small fraction of subconfluent osteoblastic cells (MC3T3-E1). gH2AX-53BP1 foci, oxidative metabolism changes, and micronuclei induction in targeted and bystander cells were assessed.

Results: Cellular membranes and mitochondria were identified as two distinct reactive oxygen species producers. The global oxidative stress observed after irradiation was significantly attenuated after cells were treated with filipin, evidence for the primal role of membrane in the bystander effect. To determine the membrane's impact at a cellular level, micronuclei yield was measured when various fractions of the cell population were individually targeted while the dose per cell remained constant. Induction of micronuclei increased in bystander cells as well as in targeted cells and was attenuated by filipin treatment, demonstrating a role for bystander signals between irradiated cells in an autocrine/paracrine manner.

Conclusions: A complex interaction of direct irradiation and bystander signals leads to a membrane-dependent amplification of cell responses that could influence therapeutic outcomes in tissues exposed to low doses or to environmental exposure.

2009 Elsevier Inc.

L' EFFET BYSTANDER MEMBRANE-DEPENDANT CONTRIBUE A L' AMPLIFICATION DE LA REPONSE A L'IRRADIATION DE CELLULES CIBLEES ET NON CIBLEES PAR DES PARTICULES ALPHA

MAITE HANOT, PH.D.,* JIM HOARAU, A.S.,* MARIE CARRIERE, PH.D.,* JAIME F. ANGULO, PH.D., AND HICHAM KHODJA, PH.D.*

*CEA, IRAMIS, SIS2M, F-91191 Gif-sur-Yvette, France, and CNRS, UMR9956, Laboratoire Pierre Sue, F-91191 Gif-sur-Yvette, France;
and CEA, Laboratoire de Génétique de la Radiosensibilité, Institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Direction des Sciences du Vivant, F-92265 Fontenay aux Roses, France

Objectif: On suspecte les radicaux libres de jouer un rôle actif dans l'effet bystander. Cette étude a enquêté sur les origines et sur les impacts temporels et spatiaux de l'effet bystander.

Méthodes and Matériels: Nous avons utilisé un microfaisceau précis de particules alpha pour cibler une petite fraction de cellules ostéoblastiques (MC3T3-E1) subconfluentes. Les foyers gH2AX-53BP1, les changements du métabolisme oxydatif, et l'induction de micronoyaux dans des cellules ciblées et les cellules bystander présentes ont été évalués.

Résultats: les membranes cellulaires et les mitochondries ont été identifiées comme deux producteurs distincts d'espèces réactives de l'oxygène. Le stress oxydatif global observé après irradiation a été considérablement atténué après traitement des cellules par la filipine, mettant en évidence le rôle primordial de la membrane dans l'effet bystander. Pour déterminer l'impact de la membrane à un niveau cellulaire, le taux de micronoyaux a été mesuré lorsque diverses fractions de la population cellulaire étaient individuellement ciblées la dose par cellule étant restée constante. L'induction de micronoyaux a augmenté dans les cellules bystander aussi bien que dans les cellules ciblées et a été atténuée par un traitement par la filipine, démontrant ainsi un rôle pour les signaux bystander entre les cellules irradiées de manière autocrine / paracrine.

Conclusions: une interaction complexe de l'irradiation directe et des signaux bystander conduit à une amplification membrane-dépendante de la réponse des cellules qui pourraient influencer les résultats thérapeutiques dans les tissus exposés à de faibles doses ou à une exposition environnementale.

2009 Elsevier Inc

