

Intérêt des faibles doses d'irradiation comme stratégie thérapeutique pour atténuer les lésions cérébrales et les troubles cognitifs induits par une hypoperfusion cérébrale chronique.

Low-dose of ionizing radiation as a therapeutic strategy to alleviate brain damage and cognitive impairments following chronic cerebral hypoperfusion.

Unité de recherche / Research Unit

CNRS UMR 6030 - ISTCT

Université de Caen Normandie

Sujet de thèse / Thesis subject

Bien que l'effet délétère des fortes doses de rayonnements ionisants (RI) sur le cerveau (>1Gy), comme ceux utilisés en radiothérapie oncologique, ait été bien démontré, l'impact des faibles doses de RI (LDRI<1Gy) demeure peu documenté et très controversé. Des études menées sur les survivants des bombes atomiques et les enfants ayant subi des examens répétés par scanner ont rapporté une relation linéaire sans seuil entre la dose d'irradiation et l'incidence de cancers. A l'inverse, des études récentes étayent que les LDRI pourraient avoir des effets bénéfiques sur l'organisme. Ainsi, il a été proposé la notion d'hormesis radiologique indiquant que les LDRI induisent des réactions cellulaires antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques permettant la protection et la réparation tissulaires. A ce jour, les LDRI sont utilisées comme thérapie pour des pathologies articulaires inflammatoires et des malformations artérioveineuses.

Au regard des mécanismes physiologiques modulables par LDRI, notre hypothèse est que la thérapie LDRI cérébrale pourrait être pertinente pour la réparation et la régénération des tissus cérébraux après une lésion. Pour analyser cette hypothèse, nous examinerons les effets de l'irradiation cérébrale à faibles doses sur les lésions cérébrales et les déficits cognitifs dans un modèle d'hypoperfusion cérébrale chronique (HCC). Ce projet se décompose en 2 volets : 1/ Etude in vivo de la fenêtre thérapeutique (en pré- et post-conditionnement) des LDRI après une HCC chez le rat, 2/ Etude in vitro des effets des LDRI sur différents types de cellules cérébrales dans le but de disséquer les mécanismes sous-jacents aux effets bénéfiques des LDRI sur le cerveau. Ce projet sera réalisé grâce à des approches utilisant un irradiateur RX, l'IRM, des tests comportementaux et des analyses immunohistologiques et protéomiques. L'ensemble de ce projet de thèse devrait nous permettre de montrer l'existence d'effets bénéfiques des LDRI sur le cerveau lésé.

Although the deleterious effect of high doses of ionizing radiation (IR) on the brain (>1Gy), such as those used in radiation oncology, has been well demonstrated, the impact of low doses of IR (LDIR <1Gy) remains poorly documented and very controversial. Studies of atomic bomb survivors and children with repeated CT scans have reported a linear no-threshold relationship between radiation dose and cancer incidence. Conversely, recent experimental evidence support that LDIR may have beneficial effects on the body. Thus, the notion of radiological hormesis has been proposed, indicating that LDIR induce antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic cellular reactions allowing tissue protection and repair. To date, LDIR are used as therapy for inflammatory joint pathologies and arteriovenous malformations.

With regard to the physiological mechanisms modulated by LDRI, our hypothesis is that LDRI therapy could be relevant for the repair and regeneration of brain tissue after injury. To analyze this hypothesis, we will examine the effects of low-dose irradiation on brain damage and cognitive deficits in a model of chronic cerebral hypoperfusion (CCH). This project breaks down into 2 parts: 1/ In vivo study of the therapeutic window (pre- and post-conditioning) of LDIR after CCH in rats, 2/ In vitro study of the effects of LDIR on different types of brain cells with the aim of dissecting the mechanisms underlying the beneficial effects of LDIR on the brain. This project will be undertaken through the use of diverse techniques and approaches, such as controlled brain irradiation with an irradiator dedicated to small animals, MRI, behavioral tests and immunohistological and proteomic analyzes. This entire thesis project should allow us to show the existence of beneficial effects of LDIR on the injured brain.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Diplômé d'un Master 2, le candidat devra avoir une formation solide en neurosciences et présenter des compétences techniques en physiologie, en comportement animal (tests sensori-moteurs et cognitifs), en neuroimagerie (IRM) ainsi qu'en immunohistologie et en analyses biochimiques. Des aptitudes en expérimentation animale, notamment chez les rongeurs, sont fortement recommandées. Des connaissances en radiobiologie seraient également appréciées.

The candidate must have a Master's degree, a solid background in neuroscience and should have technical skills in physiology, animal behavior (sensorimotor and cognitive tests), neuroimaging (MRI) as well as immunohistology and biochemical analyzes. Skills in animal experimentation, especially in rodents, are strongly recommended. Knowledge of radiobiology would also be appreciated.

Contacts

TOUZANI Omar

touzani@cyceron.fr

02 31 47 02 73

PERES Elodie

peres@cyceron.fr

02 31 47 02 63