

Discipline : Neurosciences, Radiobiologie, Oncologie

Sujet : Cibler le compartiment vasculaire pour améliorer la radiothérapie tout en réduisant ses effets indésirables sur le tissu sain cérébral.

Acronyme : RadioVasc

Mots clés : Radiothérapie, vaisseaux cérébraux, tumeurs cérébrales, vasoréactivité, cognition

Direction de thèse : TOUZANI Omar

Unité de recherche : UMR6030 ISTCT "Imagerie et Stratégies Thérapeutiques pour les Cancers et Tissus Cérébraux"

Etablissement : Université de Caen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 100% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : touzani@cyceron.fr

La radiothérapie (RT) aux rayons X est le traitement standard des tumeurs cérébrales. Cependant, il est rapporté qu'après une irradiation cérébrale, les patients souffrent de fatigue et de troubles cognitifs, qui altèrent leur qualité de vie. Ces effets secondaires sont souvent attribués à l'irradiation du tissu cérébral sain entourant la tumeur. Cependant, les mécanismes sous-jacents à la radiotoxicité cérébrale ne sont pas bien connus, ce qui explique l'absence de thérapies permettant de contrer les effets indésirables de la RT. Les travaux publiés se sont principalement intéressés aux phénomènes délétères classiques tels que l'inflammation, le stress oxydatif, la démyélinisation et la mort neuronale. Néanmoins, les vaisseaux cérébraux, forment un compartiment crucial pour le tissu cérébral, lui assurant une irrigation sanguine continue et finement régulée, ont été très peu étudiés. De plus, il est bien connu que les tumeurs cérébrales, et plus particulièrement celles de haut grade, sont caractérisées par un système vasculaire étendu mais inefficace, entraînant une réduction de l'oxygénation tumorale, caractéristique utilisée par la tumeur pour résister à la radiothérapie et la chimiothérapie.

Ainsi, dans le projet proposé, nous étudierons en premier lieu comment la vascularisation du tissu cérébral sain ainsi que celle de la tumeur réagissent à l'irradiation aux rayons X, et en deuxième lieu, nous tenterons de moduler la réaction de ces vaisseaux en utilisant des agents vasoactifs pour les protéger et améliorer leur fonctionnement. Ces études se feront sur des modèles animaux de manière séquentielle, au moment de l'irradiation et à différents temps (jusqu'à 1 mois) après l'exposition du tissu cérébral à l'irradiation. Diverses techniques et approches seront utilisées, telles que l'irradiation cérébrale focalisée avec un irradiateur dédié aux petits animaux, le laser Doppler, l'IRM et les tests comportementaux ainsi que les analyses immunohistologiques.

X-ray radiotherapy (RT) is the standard treatment for brain tumors. However, it is increasingly reported that after brain irradiation, patients suffer from fatigue and cognitive impairment, which greatly impair their quality of life. These side effects are often attributed to irradiation of healthy brain tissue surrounding the tumor. However, the mechanisms underlying cerebral radiotoxicity are not well known, which explains, at least in part, the absence of therapies to counter the adverse effects of RT. In the literature, available works have mainly focused on classic deleterious phenomena such as inflammation, oxidative stress, demyelination and neuronal death. However, cerebral vessels, which form a crucial compartment for brain tissue, providing it with continuous and finely regulated blood perfusion, have been some ignored. Furthermore, it is well known that brain tumors, especially high-grade ones, are characterized by an extensive but ineffective vascular system, leading to a reduction in tumor oxygenation, a factor used by the tumor to resist radiotherapy and chemotherapy.

Thus, in the proposed project, we will firstly study how the vascularization of healthy brain tissue as well as that of the tumor react to X-ray irradiation, and secondly, we will attempt to modulate the reaction of these vessels using vasoactive agents to protect them and improve their functioning. These studies

will be carried out on animal models sequentially, at the time of irradiation and at different times (up to 1 month) after exposure of brain tissue to irradiation. Various techniques and approaches will be used, such as focused brain irradiation with a dedicated small animal irradiator, laser Doppler, MRI and behavioral testing as well as immunohistological analyses.