

Thèse remarquée

Rôle de l'endothélium dans les dommages radio-induits aux tissus sains. F. Milliat. Thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie – Paris VI, soutenue le 2 mai 2007, laboratoire d'accueil : IRSN/DRPH/SRBE, laboratoire de radiopathologie. Directeur de thèse : Pr. J.C. Sabourin, tuteur IRSN : M. Benderitter.

Plus de la moitié des patients atteints de cancer sont traités par radiothérapie seule ou en combinaison avec d'autres traitements. La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant les rayonnements ionisants dont l'objectif est de délivrer à la tumeur une dose maximale tout en préservant l'intégrité des tissus sains adjacents. Cependant, la toxicité radio-induite aux tissus sains est un facteur limitant dans l'escalade de dose pouvant être délivrée à la tumeur et constitue un problème clinique majeur. Ainsi, la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires associés aux dommages radio-induits est indispensable dans l'objectif de mettre en place des stratégies thérapeutiques visant à protéger les tissus sains sans compromettre et même améliorer le contrôle tumoral.

Les cellules endothéliales contribuent à l'initiation et la progression des dommages tissulaires radio-induits. Les lésions vasculaires sont des complications sévères observées au niveau des tissus sains après radiothérapie et pourraient résulter des dysfonctionnements des relations entre les cellules endothéliales (CE) et les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Des co-cultures ont été réalisées afin de déterminer si les CE influencent le phénotype (prolifération, migration, phénotype fibrogénique) des CMLV après irradiation. En présence de CE irradiées, la prolifération des CMLV est stimulée ainsi que leur capacité à migrer dans une zone lésée. De plus, nous avons montré que les CE irradiées stimulent le phénotype pro-fibrosant des CMLV par un mécanisme dépendant de la voie TGF- β /Smad3. La suite de ce travail de thèse a été d'étudier le rôle de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type I (PAI-1) dans les dommages radio-induits aux tissus sains. PAI-1 est un acteur déterminant dans la régulation de la fibrinolyse et du remodelage matriciel. Dans un modèle d'irradiation d'une anse intestinale extériorisée, nous avons suivi l'état clinique et les lésions histologiques 2 et 6 semaines après exposition à 19 Gy, chez des souris génétiquement déficiente en PAI-1 (PAI-1 $-/-$) et des souris sauvages (Wt). Les résultats montrent que les souris PAI-1 $-/-$ sont protégées des dommages intestinaux radio-induits. L'irradiation induit une augmentation des interactions des leucocytes et des plaquettes avec l'endothélium chez les souris Wt mais pas chez les souris PAI-1 $-/-$. De manière intéressante, nous avons observé une forte surexpression de PAI-1 dans l'endothélium vasculaire sur prélèvements de rectum de patients traités par radiothérapie. *In vitro*, l'expression de PAI-1 est stimulée dans les CE après irradiation par mécanisme de coopération entre SMAD3 et p53.

Ce travail contribue aux connaissances fondamentales concernant les mécanismes moléculaires associés aux dommages radio-induits aux tissus sains. Il a permis de démontrer, *in vitro*, que les CE stimulent la prolifération, la migration et la différenciation fibrogénique

THÈSE REMARQUÉE

des CMLV après irradiation. De plus, deux nouveaux rôles clefs de la voie TGF- β /Smad dans la pathogénèse des dommages radio-induits ont été mis en évidence. Ainsi, la voie TGF- β /Smad est impliquée à la fois dans le phénotype fibrogénique des CMLV induit par les CE et dans la stimulation radio-induite de PAI-1 dans les CE. Enfin, le rôle essentiel de PAI-1 dans les dommages radio-induits aux tissus sains a été démontré suggérant que PAI-1 constitue une cible thérapeutique prometteuse pour limiter les effets secondaires des radiothérapies.