

Thèses remarquées

Rôle de l’Inhibiteur des Activateurs du Plasminogène de type-1 (PAI-1) dans les dommages radio-induits aux tissus sains. Rym Abderrahmani. Thèse de l’université Pierre et Marie Curie – Paris VI, École doctorale Physiologie et Physiopathologie (ED 394), soutenue le 16 décembre 2010. Laboratoire d’accueil : Laboratoire de radiopathologie et thérapies expérimentales, IRSN/DRPH/SRBE, Fontenay-aux-Roses. Tuteur IRSN : Fabien Milliat, directeur de thèse : Pr Jean-Christophe Sabourin, Université Paris VI.

La radiothérapie est un outil incontournable de l’arsenal thérapeutique anticancéreux. Comme pour tout traitement, il existe une balance bénéfique (destruction de la tumeur)/risque (toxicité aux tissus sains). Ce ratio est un paramètre important, la toxicité aux tissus sains étant un facteur limitant du traitement. La plupart des patients traités développent des effets secondaires à court terme et on estime que 5 à 10 % d’entre eux développeront des lésions tardives comme des fibroses intestinales dans le cas des radiothérapies des cancers abdomino-pelviques (François *et al.*, 2009). Au laboratoire, il a été montré que l’inhibiteur des activateurs du plasminogène de type-1 (PAI-1) joue un rôle important dans le développement des dommages intestinaux radio-induits tardifs. Dans un modèle murin d’irradiation localisée de l’intestin grêle, les souris génétiquement déficientes en PAI-1 survivent à l’irradiation alors que 50 % des souris sauvages meurent dans les 10 jours. Cette survie est associée à des lésions tissulaires moins importantes et une meilleure fonctionnalité intestinale. Ces résultats suggèrent que PAI-1 serait une cible thérapeutique intéressante dans la prévention du développement des lésions intestinales radio-induites. Les objectifs de cette thèse étaient, d’une part, d’étudier les effets d’un inhibiteur pharmacologique de PAI-1 (PAI-039) dans ce même modèle d’irradiation et, d’autre part, de comprendre comment PAI-1 est impliqué dans l’initiation des lésions. Ce travail a permis de montrer un bénéfice transitoire du traitement par le PAI-039 dans les phases aiguës post-irradiation, *in vivo* chez la souris (Abderrahmani *et al.*, 2009). D’autre part, il a été mis en évidence que PAI-1 joue un rôle clé dans les phases précoces après irradiation, notamment dans la mort radio-induite des cellules endothéliales *in vivo* et *in vitro*. Ainsi, les souris déficientes en PAI-1 irradiées présentent moins de cellules endothéliales apoptotiques et une conservation de la densité vasculaire dans la muqueuse intestinale, comparé aux souris sauvages. Par ailleurs, des modèles de cultures cellulaires humaines et murines ont été développés dans lesquels nous avons pu montrer que la modulation de l’expression de PAI-1 influence la radiosensibilité des cellules endothéliales. La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués permettra de mieux comprendre la physiopathologie des dommages radio-induits et de développer des stratégies thérapeutiques ciblées pour protéger les tissus sains.

- Abderrahmani R., François A., Buard V., Benderitter M., Sabourin J.C., Crandall D.L., Milliat F. (2009) Effects of pharmacological inhibition and genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 in radiation-induced intestinal injury, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **74**, 942-948.
- François A., Milliat F., Jullien N., Blirando K., Abderrahmani R., Benderitter M. (2009) Radiothérapie : quelles orientations thérapeutiques contre les séquelles digestives ? *Med. Sci.* **25**, 267-272.

Rôle des mastocytes dans le développement de la rectite radique *in vivo* et la réponse endothéliale à l'irradiation *in vitro*. Karl Blirando. Thèse de l'université Paris-Est Créteil, UFR des sciences et technologies, École doctorale sciences de la vie et de la santé (ED402), soutenue le 27 janvier 2011. Laboratoire d'accueil : Laboratoire de radiopathologie et de thérapie expérimentale, IRSN/DRPH/SRBE, Fontenay-aux-Roses. Tuteur IRSN : Agnès François, directeur de thèse : Pr Isabelle Martelly, Université de Paris-Est Créteil.

La radiothérapie de la sphère abdomino-pelvienne entraîne chez 80 % des patients des manifestations digestives aiguës (douleurs, diarrhées) et chez 5 à 10 % d'entre eux des lésions chroniques (saignements, fibrose) qui limitent le bénéfice thérapeutique lié à son utilisation (François *et al.*, 2009). Les mastocytes sont des cellules inflammatoires résidentes qui ont été impliqués dans le développement de pathologies inflammatoires intestinales telles que la rectocolite hémorragique. L'objectif de cette thèse a été d'évaluer leur implication dans le développement de la rectite radique.

L'observation des mastocytes dans des résections intestinales de patients traités par radiothérapie pour des adénocarcinomes du rectum a permis d'observer une hyperplasie mastocytaire au niveau des lésions histologiques, en particulier celles de la *muscularis propria*. L'influence de ces cellules sur le développement des lésions a été évaluée à travers un modèle murin de colo-rectite induite par une irradiation localisée de 27Gy. Dans ce modèle la déficience en mastocyte (souris Kit W^{sh}/W^{sh}) est associée à une diminution des lésions histologiques aiguës et chroniques. On note en particulier une diminution de la sclérose vasculaire et de la dystrophie de la *muscularis propria*. Nous avons montré *in vitro* que la stimulation de cellules musculaires lisses (CMLs) coliques humaines par des médiateurs mastocytaires (Tryptase, Chymase, Histamine) entraîne l'acquisition par ces cellules d'un phénotype pathologique caractérisé par l'augmentation de la prolifération, de la migration et de la sécrétion de médiateurs inflammatoires (Blirando *et al.*, 2011).

Afin de poursuivre notre étude du rôle des mastocytes dans le développement de l'inflammation radique, nous nous sommes intéressés à leur interaction avec l'endothélium. Cette interaction a été étudiée *in vitro*, en utilisant des cellules endothéliales primaires (HUVECs) et une lignée de mastocytes (HMC-1) toutes deux d'origine humaine. L'exposition des cellules endothéliales à un milieu conditionné par les mastocytes entraîne une potentialisation de leur expression de gènes inflammatoires en réponse à l'irradiation. Nous avons établi par la suite que cette potentialisation nécessitait l'activation du récepteur H1 à l'histamine et celle des voies de signalisation p38 MAP Kinase et NF- κ B au niveau des cellules endothéliales.

THÈSES REMARQUÉES

Ces résultats suggèrent un rôle délétère des mastocytes dans l'évolution de la rectite radique, notamment à travers leurs interactions avec les CMLs et l'endothélium. Ils suggèrent également que l'inhibition de la dégranulation des mastocytes, celle de ses principaux médiateurs et de la voie de signalisation p38 MAP Kinase dans l'endothélium pourrait être des stratégies permettant de limiter la progression des lésions radiques intestinales.

François A., Milliat F., Jullien N., Blirando K., Abderrahmani R., Benderitter M. (2009) Radiothérapie : quelles orientations thérapeutiques contre les séquelles digestives ? *Med. Sci.* **25** (3), 267-272.

Blirando K., Milliat F., Martelly I., Sabourin J.C., Benderitter M., François A. (2011) Mast cells are an essential component of human radiation proctitis and contribute to experimental colorectal damage in mice, *Am. J. Pathol.* **178** (2), 640-651.

