

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT :	<input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : C-NU- Radiobiologie des rayonnements alpha : Étude de l'immunogénicité de la radiothérapie interne vectorisée alpha anti-tumorale dans un modèle syngénique murin.		3 mots-clés : Rayonnements alpha Radio-immunologie Cancer	
Unité/équipe encadrante : CRCI2NA (INSERM UMR 1307 / CNRS UMR 6075) / Equipe 2 Oncologie Nucléaire			
Directeurs de thèses : Pr Yannick Guilloux & Dr Mathilde Allard		N° de tél : 0228080234 Mail : Yannick.Guilloux@univ-nantes.fr/Mathilde.allard@univ-nantes.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Le groupe d'oncologie nucléaire du CRCI2NA est l'un des rares en France et en Europe, à développer la radiothérapie interne vectorisée (RIV) alpha pour le traitement des cancers hématopoïétiques et/ou disséminés. Cette stratégie thérapeutique repose sur l'administration de radionucléides vectorisés afin de cibler, et donc d'irradier spécifiquement, les cellules tumorales. L'efficacité et la sécurité de cette approche repose sur l'utilisation de radionucléides émetteurs de rayonnements de type alpha qui associent fort pouvoir ionisant et courte distance de pénétration afin de délivrer une activité cytotoxique aux cellules tumorales, tout en épargnant les tissus sains environnants. En outre, il semblerait que ces rayonnements ionisants puissent, en potentialisant leur immunogénicité, sensibiliser les cellules cancéreuses aux approches d'immunothérapies. Aussi, notre objectif est de caractériser en détail les mécanismes moléculaires et cellulaires associés à la modulation de l'immunogénicité des tumeurs traitées par RIV alpha. Ceci afin de préciser les conditions optimales d'utilisation de la RIV alpha, ainsi que les combinaisons thérapeutiques les plus susceptibles de potentialiser l'éradication des tumeurs.</p>			
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>L'étude <i>in vitro</i> de modèles de tumeurs d'origines histologiques variées nous a permis d'identifier des mécanismes moléculaires et cellulaires potentiellement impliqués dans la modulation de l'immunogénicité des cellules tumorales traitées par RIV alpha. Aussi, ce projet se propose désormais d'analyser les propriétés immuno-modulatrices de la RIV alpha <i>in vivo</i> dans des modèles murins syngéniques et immunocompétents d'adénocarcinome mammaire (4T1). Ceci afin de (i) valider l'implication et/ou d'étendre l'identification des acteurs moléculaires et cellulaires impliqués dans l'effet immunostimulant de la RIV alpha, mais également (ii) de caractériser l'impact de la RIV alpha sur la réponse immunitaire anti-tumorale, que ce soit à l'échelle locale (microenvironnement tumoral et ganglions lymphatiques drainants) ou systémique.</p>			
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Deux approches complémentaires seront développées dans le cadre de cette thèse.</p> <p>D'une part une approche de RIV alpha anti-tumorale <i>in vivo</i> dans un modèle murin orthotopique d'adénocarcinome mammaire (4T1), permettra de mieux caractériser l'impact de ce traitement au cours du temps et à plusieurs échelles : microenvironnement tumoral, ganglions lymphatiques drainants et périphérie (sang). Des techniques d'analyses multiparamétriques (RNAseq, spectrométrie Raman, cytométrie en flux et microscopie à fluorescence) seront notamment utilisées et leurs résultats intégrés afin de préciser et de cartographier les modifications (composition cellulaire, organisation spatiale et voies de signalisation activées/réprimées) induites dans les cellules/tissus tumoraux et immunitaires.</p> <p>D'autre part, une approche vaccinale prophylactique sera développée dans le même modèle murin d'adénocarcinome mammaire (4T1). Basée sur l'injection sous-cutanée de cellules tumorales préalablement traitées <i>in vitro</i> par RIV alpha, suivie d'un re-challenge par injection de cellules tumorales non traitées ; cette approche permettra (i) d'évaluer la capacité des traitements de RIV alpha à induire des réponses immunitaires anti-tumorales protectrices et durables, et (ii) d'étudier l'implication spécifique d'acteurs moléculaires (cellules tumorales ou souris KO) ou cellulaires (déplétions de populations immunitaires) dans cette protection.</p>			
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>Des connaissances en cancérologie et en immunologie seront requises, l'aptitude à communiquer et à interagir avec des interlocuteurs variés sera une compétence clé, et un intérêt pour les statistiques, l'informatique et le langage de programmation constituerait un atout.</p>			
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Perrin J., Capitaio M., Allard M. et al. Targeted Alpha Particle Therapy Remodels the Tumor Microenvironment and Improves Efficacy of Immunotherapy, <i>International Journal of Radiation Oncology*Biophysics</i>, 2022, https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.10.013.</p> <p>Capitaio, M.; Perrin, J.; Simon, S. et al. Anti-Tumor Efficacy of PD-L1 Targeted Alpha-Particle Therapy in a Human Melanoma Xenograft Model. <i>Cancers</i>, 2021, https://doi.org/10.3390/cancers13061256</p> <p>Gouard, S.; Maurel, C.; Marionneau-Lambot, S. et al. Targeted-Alpha-Therapy Combining Astatine-211 and anti-CD138 Antibody in a Preclinical Syngeneic Mouse Model of Multiple Myeloma Minimal Residual Disease. <i>Cancers</i> 2020, https://doi.org/10.3390/cancers12092721</p>			
<p><u>Collaborations nationales et internationales :</u></p> <p>E. Donnadieu – Institut Cochin – Paris -France Cyclotron Arronax, Saint-Herblain F. Bruchertseifer & A. Morgenstern – European Commission Joint Research Centre – Karlsruhe - Germany</p>			

