

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Modulation de la sénescence vasculaire afin de limiter l'agressivité des glioblastomes après radiothérapie		3 mots-clés : Sénescence, endothélium, vasculaire
Unité/équipe encadrante : CRCI²NA, Inserm UMR1307 / Equipe 10 PETRY		
Directeur de thèse : François Paris		N° de tél : 0765181302 Mail : francois.paris@inserm.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> Le Glioblastome multiforme (GBM) est la tumeur cérébrale la plus létale avec une médiane de survie de seulement 15 mois. Le traitement standard des patients atteints de GBM inclut une chirurgie d'exérèse suivie d'une combinaison de chimio-radiothérapies. Malgré ce traitement agressif une tumeur récurrente et résistante réapparaît systématiquement. Cette résistance aux traitements s'explique par la grande hétérogénéité moléculaire des cellules tumorales de GBM favorisant son adaptation et sa résistance aux traitements. De nombreuses études essaient de comprendre les mécanismes de mise en place de cette résistance aux traitements et le rôle des cellules du microenvironnement tumoral également impacté par la chimio-radiothérapie. Récemment, l'équipe a démontré que le sécrétome (endoSASP) des cellules endothéliales présentes dans la zone péri-tumorale et devenues sénescentes suite à la radiothérapie est directement impliqué dans une cascade délétère incluant une augmentation de l'instabilité génomique dans les cellules tumorales et conduisant à une forte agressivité des GBM récurrents.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Nous émettons l'hypothèse que la modulation de la sénescence endothéliale radioinduite limitera l'agressivité des cellules tumorales de glioblastome. Pour cela, nous souhaitons explorer 2 stratégies complémentaires afin d'améliorer le traitement contre le glioblastome:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Chercher à mieux caractériser les acteurs moléculaires impliqués dans la sénescence vasculaire radioinduite afin de proposer de nouvelles drogues pharmacologiques sénotherapeutiques 2) Repositionner des médicaments connus comme sénotherapeutique tuant spécifiquement contre les cellules endothéliales sénescentes. 3) Définir si les nouveaux traitements de radiothérapie (Protonthérapie, Flashthérapie et Boronothérapie...) induisent une sénescence vasculaire comme observé en radiothérapie classiquement administré (photonthérapie) 		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>1^{ère} année</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche des acteurs moléculaires par criblage d'une banque de shRNA sur cellules endothéliales sénescence radioinduites • Recherche des sénotherapeutiques par criblage d'une banque de médicaments répositionnés sur cellules endothéliales sénescence radioinduites • Mise en place d'un modèle de bioimpression incluant cellules de glioblastome, cellules endothéliales, neurones et cellules gliales <p>2^{ème} année</p> <ul style="list-style-type: none"> • Validation des cibles d'intérêt sur modèle bioimprimé 3D de glioblastome après radiothérapie classique • Définir la sénescence des cellules endothéliales en culture et dans modèles bioimprimés 3D de glioblastome après radiothérapie innovante <p>3^{ème} année</p> <ul style="list-style-type: none"> • Validation des sénotherapeutiques d'intérêt sur modèle modèle murin après radiothérapie classique • Validation des sénotherapeutiques d'intérêt sur modèle modèle murin après radiothérapie innovante 		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Compétences scientifiques en Biologie cellulaire et en Oncologie Compétences techniques en ingénierie moléculaire et en culture cellulaire. Le projet nécessitera des expériences sur la souris</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>1: Ketteler J, Wittka A, Leonetti D, Roy VV, Estephan H, Maier P, Reis H, Herskind C, Jendrossek V, Paris F, Klein D. Caveolin-1 regulates the ASMase/ceramide-mediated radiation response of endothelial cells in the context of tumor-stroma interactions. Cell Death Dis. 2020 Apr 9;11(4):228. doi:10.1038/s41419-020-2418-z. PMID: 32273493; PMCID: PMC7145831.</p> <p>2: Leonetti D, Estéphan H, Ripoche N, Dubois N, Aguesse A, Gouard S, Brossard L, Chiavassa S, Corre I, Pecqueur C, Neunlist M, Hadchity E, Gaugler MH, Mahé MM, Paris F. Secretion of Acid Sphingomyelinase and Ceramide by Endothelial Cells Contributes to Radiation-Induced Intestinal Toxicity. Cancer Res. 2020 Jun 15;80(12):2651-2662. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1527. Epub 2020 Apr 14. PMID:32291318.</p> <p>3: Awada H, Paris F, Pecqueur C. Exploiting radiation immunostimulatory effects to improve glioblastoma outcome. Neuro Oncol. 2023 Mar 14;25(3):433-446. doi: 10.1093/neuonc/noac239. PMID: 36239313; PMCID: PMC10013704.</p>		

Collaborations nationales et internationales :

Collaborations Nationales

ART Inserm Bioprint, Bordeaux

GIP ARRONAX, Nantes

Plateforme de criblage PARI, CEA Fontenay aux Roses

Signalisation, radiobiologie et cancer, CNRS UMR3347, Inserm U1021, Institut Curie

LP2I, CNRS UMR5797, Bordeaux