

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : <b>Réponses des lymphocytes T à la radiothérapie FLASH et au fractionnement spatial de dose</b>		3 mots-clés : Réponse immunitaire ; Nouvelles modalités de radiothérapie ; Imagerie de cellules vivantes
Unité/équipe encadrante : <b>CRCI2NA – Équipe 4</b>		
Directeurs de thèse : <b>Yves Delneste / Pierre-Alexandre Vidi</b>		N° de tél : 06 76 20 38 47 Mail : yves.delneste@univ-angers.fr / pierre.vidi@ico.unicancer.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u>  La majorité des tumeurs solides sont traitées par radiothérapie (RT). Bien que les effets immunologiques influencent les résultats de la RT, les propriétés immunomodulatrices des rayonnements ionisants sont encore mal comprises. En particulier, il est important de savoir comment la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses par les lymphocytes T est influencée par la RT 'classique' ainsi que par de nouvelles approches prometteuses de RT, telles que la RT fractionnée dans l'espace (SFRT) et la RT à haut débit de dose (FLASH). Ces connaissances permettront d' <b>optimiser les synergies entre l'immunothérapie et la radiothérapie</b> . Dans les études cliniques, les effets des rayonnements sont généralement mesurés des mois après la RT, bien plus tard que les réponses biologiques déterminantes. Il est également difficile de saisir les réponses immunitaires précoces dans les modèles animaux. La mesure des interactions tumeur-immunité avec une résolution spatio-temporelle élevée permettrait d'éclairer les mécanismes de potentialisation immunitaire par la RT et d'évaluer les avantages potentiels de la SFRT et du FLASH. Les modèles de culture cellulaire permettent d'obtenir cette résolution temporelle élevée.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u>  Notre <b>hypothèse</b> est que la (FLASH)SFRT permet d'épargner les lymphocytes T (très sensibles aux rayons), et donc d'améliorer l'effet anti-cancéreux. Les <b>objectifs</b> du projet sont (1) de caractériser la viabilité et la dynamique des lymphocytes T dans les modèles SFRT et de FLASH, (2) de relier les résultats des lymphocytes T à la survie des cellules tumorales ainsi qu'aux phénotypes tumoraux (dommages à l'ADN, prolifération, etc.), et (3) de calibrer des modèles mathématiques de RT avec des données biologiques. Le but de ces modèles étant d'optimiser les paramètres tels que la répartition de dose et la géométrie SFRT.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u>  1) Nous utiliserons des microscopes couplés à une source de rayons X ou à un faisceau de protons (ARRONAX) pour l'imagerie en direct des cellules tumorales (pancréas et mélanome) et des lymphocytes T en co-cultures. <i>L'instrumentation et les lignées cellulaires sont déjà en place dans notre laboratoire, avec notamment un générateur de rayons X intégré au microscope.</i> 2) La dynamique des lymphocytes T sera mesurée pour déduire les fréquences et durées de contacts avec les cellules tumorales dans les différents modèles de RT. 3) La survie des cellules (tumorales et immunitaires) sera quantifiée selon les différents modes de RT. 4) Les phénotypes tumoraux tels que la prolifération, sénescence, formation de radicaux libres et cassures à l'ADN seront mesurés. 5) Ces données biologiques seront introduites dans des modèles <i>in silico</i> de (FLASH)SFRT afin d'optimiser les géométries de collimation et l'administration de dose. <i>Cet aspect sera en collaboration avec H. Enderling (MD Anderson Cancer Center).</i>		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u>  Le (la) candidat(e) devra avoir une formation de niveau Master 2 en biologie cellulaire/moléculaire, cancérologie, ou biophysique. Des connaissances en culture cellulaire, ainsi que l'intérêt pour la microscopie et l'analyse d'images sont désirées.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u>  Locatelli M, ..., Vidi PA. DNA damage reduces heterogeneity and coherence of chromatin motions. <i>PNAS</i> . 2022; 119(29): e2205166119. Prajapati S, ..., Vidi PA. Characterization and implementation of a miniature X-ray system for live cell microscopy. <i>Mutat Res</i> . 2022;824:111772. Kefer P, ..., Vidi PA <sup>®</sup> , Liu J <sup>®</sup> . Performance of deep learning restoration method for the extraction of particle dynamics in noisy microscopy image sequences. <i>Mol. Biol. Cell</i> . 2021;32(9):903-914.		
<u>Collaborations nationales et internationales :</u> (pour ce projet spécifiquement)  <b>Sophie Chiavassa, Charbel Koumeir</b> (Subatech) : physique médicale, dosimétrie ; <b>Stéphane Supiot, Vincent Potiron</b> (ICO) : Aspects translationnels de la RT ; <b>Heiko Enderling</b> (MD Anderson Cancer Center, TX, USA) modèles mathématiques ; <b>Keith Bonin</b> (Wake Forest University, Physics) : imagerie multifocale et modèle bayésien pour le suivi des lymphocytes T		