

Nom du candidat : Maxime TOMEZAK

JURY

Président de Jury

Directeurs de Thèse

C. ABBADIE Professeur à l'Université de Lille1
F. CLERI Professeur à l'Université de Lille1, IEMN

Rapporteurs

L. SABATIER Directrice de Recherche au CEA, Laboratoire Toxicologie
E. CARLON Professeur à l'Université de Louvain, Belgique

Membres

E. LARTIGAU Professeur à l'Université de Lille2
J.L. RAVANAT Directeur de Recherche au CEA, Laboratoire Endommagement
Acides Nucléiques
J. HALL Directrice de Recherche au Centre de Recherche en Cancérologie,
CRCL Inserm Lyon

TITRE DE LA THESE



Radiothérapie du cancer :
de la physique de l'ADN irradié à la dormance tumorale
Cancer Radiotherapy :
from the physics of irradiated DNA to tumor dormancy

RESUME

La radiothérapie utilise les radiations dans le but d'éradiquer les cellules cancéreuses, principalement par la génération de cassures double-brin de l'ADN. Un des effets secondaires de la radiothérapie est l'émergence de seconds cancers, préférentiellement en bordure du volume traité, où des cellules normales reçoivent un niveau de dose non léthal. Ces seconds sarcomes se développent principalement après une période de latence de 3 à 20 ans. Nous avons déterminé la distribution des dommages à l'ADN (CSB et CDB) dans le champ d'irradiation et en bordure de celui-ci, après différentes conditions d'irradiations. Nous avons évalué les dommages à l'ADN et l'induction de sénescence après un traitement fractionné. La détection des foyers XRCC1 et 53BP1 par immunofluorescence a été utilisée comme marqueurs des CSB et CDB respectivement. Enfin, la sénescence a été évalué par la mesure de l'activité de l'enzyme SA-*beta*-galactosidase. Nous avons également développé un modèle théorique d'évolution cellulaire, avec pour objectif le suivi des cellules après l'action d'un traitement géno-toxique, tel que la radiothérapie ou la chimiothérapie. Les caractéristiques principales de cycle cellulaire, d'endommagement et de réparation de l'ADN, et de la diffusion chimique ont été incluses. Le modèle d'évolution cellulaire est basé sur la théorie des chaînes de Markov. Deux applications du modèle sont présentées (survie cellulaire et effet bystander).

Radiotherapy uses ionizing radiations in order to eradicate cancer cells mainly through the generation of DNA double-strand breaks. A side effect of radiotherapy is the emergence of second cancer, preferentially at the border of the treated volume, where normal cells receive some non-lethal leaking radiations. These second cancers are mainly sarcomas and develop with a latency of 3 to 20 years. We have determine the distribution of DNA damage (SSBs and DSBs) both in-and at the border of the irradiation field following various conditions of irradiation. We also investigated DNA damages and induction of senescence after multi-session of treatment. Fluorescent detection of 53BP1 and XRCC1 foci was used as a marker of DSBs and SSBs respectively. Finally senescence state has been tested by measurement of SA-*beta*-galactosidase activity. We also developed a theoretical agent-based model of cell evolution under the action of cytotoxic treatments, such as radiotherapy or chemotherapy. The major features of cell cycle and proliferation, cell damage and repair, and chemical diffusion are included. Cell evolution is based on a discrete Markov chain. Two showcase applications of the model are then presented (survival curves and bystander effect).

Soutenance le 06 décembre 2016 à 14h00
Amphi du LCI