

Projet de thèse: *Implication des effets paracrines et abscopaux dans l'efficacité des traitements anti-tumoraux par radioimmunothérapie Auger et alpha*

La radioimmunothérapie (RIT) consiste à traiter des patients atteints de cancer par l'administration d'anticorps monoclonaux (AcM), préalablement radiomarqués, ciblant spécifiquement les cellules tumorales pour les irradier. Plusieurs mécanismes ont été proposés afin de décrire le mode d'action de la RIT (1). **Le premier** met en jeu **les effets directs** des rayonnements ionisants, qui sont observés dans les cellules ou tissus effectivement traversés par les particules ionisantes. **La deuxième catégorie correspond à des effets indirects qui regroupent les effets dits paracrines ou « bystander » et les effets abscopaux.** Les effets paracrines mettent en jeu la communication entre cellules voisines (signalisation intercellulaire) *via* la sécrétion de facteurs solubles (cytokines, Ca^{2+} , etc.) ou de facteurs transmis par les jonctions intercellulaires. Les effets abscopaux sont observés à distance de la tumeur irradiée, et impliquent le système immunitaire (2-6).

Objectif du sujet: Le sujet de thèse vise à étudier à différentes échelles (cellules, tissus et organisme entier), la capacité de la RIT utilisant des émetteurs de particules alpha et Auger à participer au contrôle local de la tumeur par des effets directs et indirects /impliquant les cellules tumorales et leur microenvironnement. Un des objectifs sera d'identifier notamment par des approches d'analyse du sécrétome et multiplexe la nature des facteurs libérés (DAMPs, cytokines, etc.) au cours de la RIT. Les effets de la RIT sur la réponse immunitaire anti-tumorale seront aussi étudiés par immunophénotypage du microenvironnement tumoral et des organes lymphoïdes. L'objectif final est d'optimiser la RIT par prise en compte des effets directs et indirects (e.g. associations thérapeutiques).

1. Pouget, J. P., Navarro-Teulon, I., Bardies, M., Chouin, N., Cartron, G., Pelegrin, A., and Azria, D. (2011) *Nat Rev Clin Oncol* **8**, 720-734
2. Boyd, M., Ross, S. C., Dorrens, J., Fullerton, N. E., Tan, K. W., Zalutsky, M. R., and Mairs, R. J. (2006) *J Nucl Med* **47**, 1007-1015
3. Chakraborty, M., Gelbard, A., Carrasquillo, J. A., Yu, S., Mamede, M., Paik, C. H., Camphausen, K., Schlom, J., and Hodge, J. W. (2008) *Cancer Immunol Immunother* **57**, 1173-1183
4. Paillas, S., Ladjohounlou, R., Pichard, A., Lozza, C., Boudousq, V., Deshayes, E., Sosabowski, J., Chardès, T., Navarro-Teulon, I., Mairs, R., and Pouget, J. (2016) *Antioxidant and Redox Signaling* (under revision)
5. Prise, K. M., and O'Sullivan, J. M. (2009) *Nat Rev Cancer* **9**, 351-360
6. Xue, L. Y., Butler, N. J., Makrigiorgos, G. M., Adelstein, S. J., and Kassis, A. I. (2002) *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 13765-13770