

Intérêt d'implémentation de mesures multiparamétriques radio-biologiques pour mieux prédire les risques de complications aux tissus sains après radiothérapie

M. Ben Kacem¹, M. Benadjaoud², F. Soysouvanh¹, M. Dos Santos³, G. Tarlet¹, V. Buard¹, A. François¹, O. Guipaud¹, F. Milliat¹ & V. Paget¹

¹Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Médicales (LRMed) – Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-Aux-Roses

²Service de Recherche en Radiobiologie et Médecine Régénératrice (SERAMED) - Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-Aux-Roses

³Laboratoire de Radiobiologie des Expositions Accidentelles (LRAcc) – Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-Aux-Roses
IRSN, 31 avenue Division Leclerc 92262 Fontenay-aux-roses
mariam.benkacem@irsn.fr

Objectif de l'étude

Les mesures d'Efficacité Biologique Relative (EBR) permettent de prédire les effets biologiques d'un rayonnement d'intérêt par rapport à un rayonnement de référence. Elles sont principalement basées sur le test de survie clonogénique qui, selon plusieurs études, ne peut suffire à lui seul pour prédire le devenir de tissus sains exposés aux rayonnements. Les techniques de radiothérapie les plus récentes utilisent des débits de dose de plus en plus élevés sans que les effets radio-biologiques soient bien connus. Il apparaît donc nécessaire de développer des mesures d'EBR multiparamétriques permettant de mieux prédire les effets biologiques des protocoles de radiothérapie émergents.

Matériel et Méthodes

Les irradiations sont réalisées sur des HUVECs (cellules endothéliales CE issues de veine de cordon ombilical humain) et HMVEC-L (CE microvasculaires de poumon humain) avec un accélérateur linéaire médical (4MV) à deux débits de dose (0,6 et 2,5 Gy/min). Les CE ont été choisies en raison de leur forte implication dans le développement des lésions radio-induites. La survie clonogénique, la viabilité cellulaire, le cycle cellulaire, la sénescence et l'expression de gènes (impliqués dans la survie, la prolifération, le processus de sénescence et son sécrétome associé) sont mesurés à différents temps (3, 7, 14 et 21 jours post-irradiation). Une modélisation mathématique de ces données est réalisée sur Matlab. Des irradiations localisées de l'anse intestinale sur un modèle préclinique murin (C57BL/6J) ont été menées pour valider les données obtenues *in vitro*.

Résultats

Les résultats *in vitro* montrent un impact du débit de dose sur la morphologie des HUVECs. La survie clonogénique ($EBR \approx 0,8$) et la viabilité cellulaire ($EBR < 1$) sont supérieures au débit de dose le plus faible. De plus, l'activité β -galactosidase (reflet de la sénescence radio-induite) est inférieure ($EBR = 0,5$) au plus faible débit de dose. La proportion de cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire et l'expression de 44 gènes impliqués dans les processus de sénescence sont également impactées par le débit de dose. *In vivo*, les souris irradiées au niveau de l'anse intestinale extériorisée (19 Gy, dose unique) ont une perte de poids significativement plus importante suite à une irradiation au plus fort débit de dose.

Conclusion

Les modèles radiobiologiques classiques basés sur la survie clonogénique de cellules tumorales ou de fibroblastes définissent une EBR à 1 en irradiation photon quel que soit le débit de dose utilisé. Cependant, nos données *in vitro* sur des CE montrent un effet plus délétère au débit de dose le plus élevé. La modélisation mathématique des données va être complétée et consolidée par des mesures réalisées *in vitro* sur les HMVEC-L mais aussi par des scores lésionnels sur l'étude *in vivo* pour confirmer l'impact du débit de dose.

Afin de compléter cette étude, nous nous sommes également intéressés aux effets biologiques des irradiations fractionnées *in vitro* (HUVECs) et *in vivo* (irradiations du thorax entier sur un modèle préclinique murin C57BL/6J).