



HAL
open science

Impact de l'hadronthérapie par ions carbone et protons sur les cellules souches cancéreuses de chondrosarcome en hypoxie

Antoine Gilbert, Juliette Montanari, Kévin Commenchail, Marilyne Guillamin, Samuel Valable, François Chevalier

► To cite this version:

Antoine Gilbert, Juliette Montanari, Kévin Commenchail, Marilyne Guillamin, Samuel Valable, et al.. Impact de l'hadronthérapie par ions carbone et protons sur les cellules souches cancéreuses de chondrosarcome en hypoxie. 14^{ème} journée scientifique de la cancéropôle Nord-Ouest, May 2022, Deauville, France. hal-03757233

HAL Id: hal-03757233

<https://hal.science/hal-03757233>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Impact de l'hadronthérapie par ions carbone et protons sur les cellules souches cancéreuses de chondrosarcome en hypoxie

Antoine Gilbert^{1*}, Juliette Montanari¹, Kévin Commenchail¹, Marilynne Guillamin², Samuel Valable³ et François Chevalier¹

1 ARIA Team, UMR6252 CIMAP Caen, France

2 SF4206 ICORE Université de Caen Normandie Caen, France

3 CERVOXY group, UMR6030 ISTCT Caen, France

* thèse 2021 – 2024 cofinancée par le CEA et le Centre F. Baclesse



avec le soutien de la région Normandie
au sein du projet RIN CHOXRACC



Le chondrosarcome est une tumeur maligne caractérisée par une abondante matrice extracellulaire, responsable d'un microenvironnement hypoxique. L'hypoxie peut entraîner une résistance au traitement conventionnel de radiothérapie par rayons X par l'absence d'oxygène, essentiel à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) associées à une toxicité cellulaire. L'hypoxie est également liée à une éventuelle stabilisation d'une sous-population de cellules souches cancéreuses (CSC) potentiellement impliquées dans la radiorésistance [1]. L'hadronthérapie devrait induire plus de dommages dans un environnement d'hypoxie, selon les caractéristiques des ions, mais l'effet des hadrons sur les CSC doit être analysé plus en détail.

Pour cette étude, l'impact des différentes qualités d'irradiations (rayons X, protons et ions carbone) dans des conditions basses (1%) et hautes (20%) d'oxygène a été analysé sur des lignées cellulaires de chondrosarcome. La survie cellulaire a été évaluée par test clonogénique et l'impact des traitements sur la sous-population de CSC a été étudié à l'aide d'un test d'activité ALDH par cytométrie en flux.

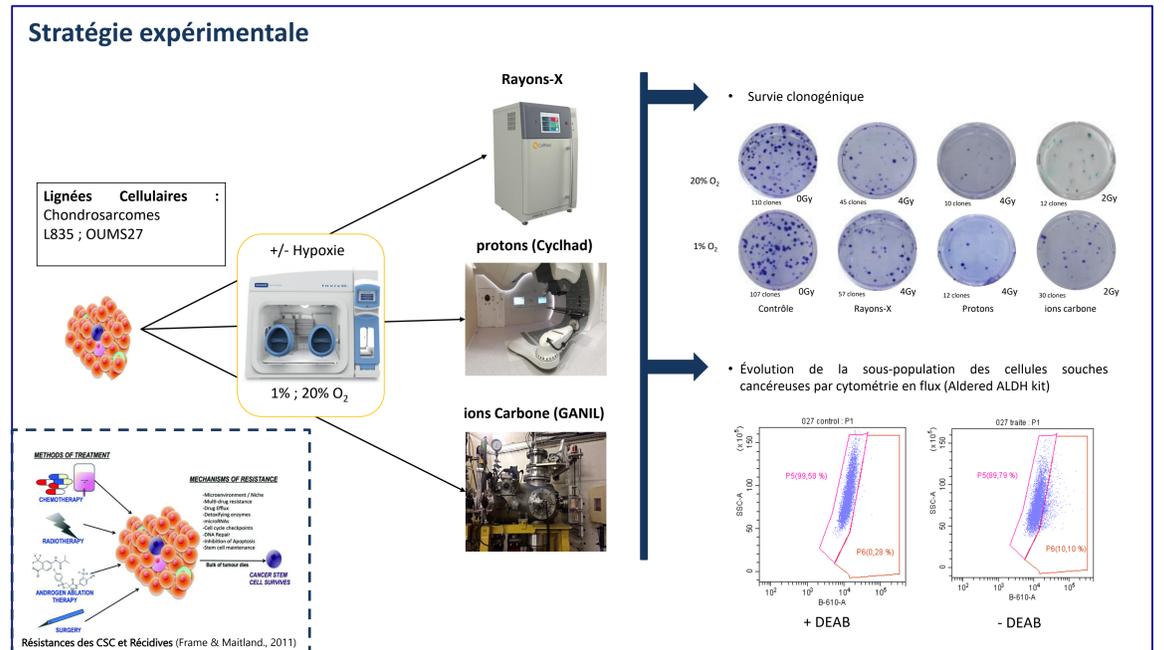
[1] : Vares G, Ahire V, Sunada S, Ho Kim E, Sai S, Chevalier F, et al. *Radiother Oncol.* 2020;150:253–61.

Objectifs de cette étude

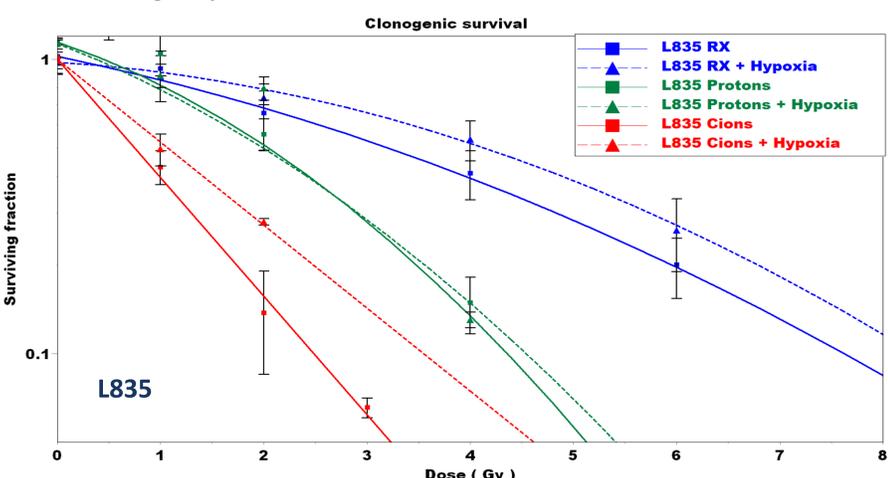
1- Explorer les réponses cellulaires différentielles des chondrosarcomes à la radiothérapie conventionnelle et à l'hadronthérapie

2- Estimer l'impact de l'hadronthérapie et de l'hypoxie sur les cellules souches cancéreuses de chondrosarcome

Stratégie expérimentale



Survie clonogénique

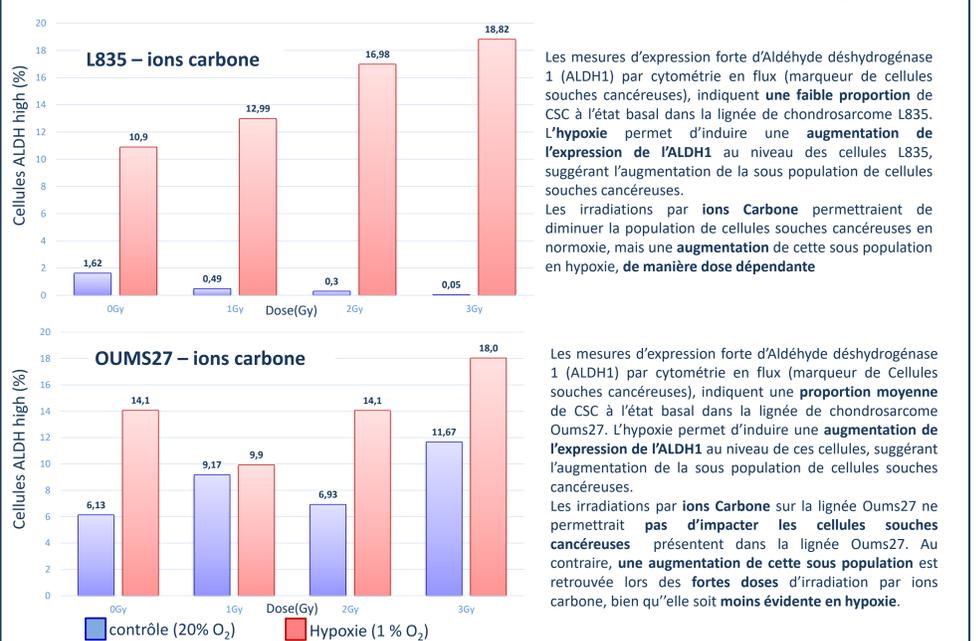


	D10	RBE	OER
X-Rays	7,6		
Protons	4,2	1,8	
C-ions	2,5	3,0	
X-Rays + Hypoxia (1%)	8,4		1,1
Protons + Hypoxia (1%)	4,4	1,9	1,0
C-ions + Hypoxia (1%)	3,5	2,4	1,4

Les courbes de survie indiquent que les ions carbone sont plus efficaces que les protons eux-mêmes plus efficaces que les rayons X pour éliminer les cellules de chondrosarcome L835 (en normoxie et en hypoxie). L'hypoxie induit une résistance aux rayons X et aux ions carbone, mais pas aux protons.

D10: Dose nécessaire pour éliminer 90% des cellules. RBE: Réponse Biologique Effective OER: Rapport d'Augmentation de l'Oxygène

Proportion de cellules souches cancéreuses: quantification ALDH par cytométrie



Discussion

Ces résultats indiquent donc que l'efficacité des ions carbone > protons > Rayons X sur les cellules de chondrosarcome, en conditions normoxiques et hypoxiques.

Comme attendu, nous avons pu observer au niveau des deux lignées cellulaires que l'hypoxie pouvait induire une résistance vis-à-vis des rayons X, mais pas vis-à-vis des protons. Cependant, une réponse différente a été observée concernant l'impact de l'hypoxie sur l'efficacité des ions carbone. En effet, alors que nous attendions une efficacité semblable des ions carbone en fonction des conditions de culture liées à l'oxygène, l'hypoxie a réduit l'impact des ions carbone sur la lignée L835.

L'étude menée par cytométrie nous a montré que l'hypoxie seule permettait d'augmenter la proportion de cellules cancéreuses exprimant fortement l'aldéhyde déshydrogénase 1 (ALDH1), enzyme fortement étudiée comme marqueur de CSCs. Nous avons pu observer que les ions carbone étaient capables de réduire la sous population de CSCs uniquement sur la lignée L835, en condition normoxique. A l'inverse, ceux-ci permettent d'augmenter cette proportion sur la lignée L835 en hypoxie qui semble dose dépendante.

Concernant la lignée Oums27, les ions carbone permettent d'augmenter la proportion de CSCs aux fortes doses, indépendamment de l'hypoxie.

Conclusion et Perspectives

Les résultats préliminaires obtenus indiquent que les ions carbone ne seraient pas capable d'éliminer les CSCs, d'autant plus en hypoxie (conditions proches du centre des tumeurs). Afin de confirmer ces résultats, il sera impératif de cibler d'autres marqueurs de CSCs (CD133 par cytométrie en flux, Sox2 – CD133 par RT-qPCR).

Également, pour compléter les observations, il serait intéressant d'utiliser une autre lignée cellulaire possédant une plus grande population de CSCs, afin de mieux quantifier l'efficacité des irradiations sur la sous population de CSCs.