



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 juin 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LOUATI Safa**

Titre de la thèse : « *Formation différentielle des granules de stress dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en réponse à l'irradiation photonique et par ions carbone* »

Résumé



Les granules de stress (GS) sont des structures cytoplasmiques dans lesquelles les ARNm et des protéines spécifiques sont séquestrés en réponse à divers agents cytotoxiques. Elles participent ainsi aux mécanismes de défense cellulaire. Très peu de données de la littérature concernent leur formation en réponse aux radiations ionisantes et leur rôle dans la réponse des cellules tumorales à la radiothérapie.

La formation des GS a d'abord été démontrée en réponse à l'arsenite de sodium (AS) (stress de référence) dans quatre lignées cellulaires de carcinome épidermoïde de la tête et du cou de radiosensibilités différentes et la lignée HeLa (référence). L'irradiation photonique à différentes doses a conduit à la formation de foyers cytoplasmiques positifs pour différents marqueurs de GS, entre 30 minutes et deux heures après l'exposition, dans les trois lignées radiosensibles (Cal60, SCC61 et HeLa) mais pas dans les deux radiorésistantes (SQ20B et FaDu). Leur morphologie et leur localisation cellulaire étaient différentes de celles observées en réponse à l'AS. De plus, les mécanismes moléculaires mis en jeu n'impliquaient ni la phosphorylation d'eIF2 α , ni l'inhibition de la traduction. La formation des GS était significativement réduite par le blocage de la production des radicaux libres oxygénés (RLO) à l'aide du diméthylsulfoxyde dans les cellules radiosensibles SCC61, confirmant leur rôle dans ce processus. A l'inverse, la déplétion des défenses anti-oxydantes par la buthionine sulfoximine dans les cellules radiorésistantes SQ20B n'induisait pas la formation de GS. Enfin, l'irradiation par ions carbone, impliquant une distribution très localisée des RLO à l'échelle nanométrique contrairement à l'irradiation photonique, ne conduisait pas à la formation de GS dans les cellules SCC61 et SQ20B.

En conclusion, nos résultats démontrent que la formation des GS dépend de la radiosensibilité tumorale et de la distribution des RLO formés au cours de l'irradiation. Ils sont en faveur d'un processus original de tentative d'adaptation des cellules radiosensibles au stress oxydatif induit par l'irradiation photonique mais pas dans les cellules radiorésistantes qui en sont beaucoup mieux protégées.

Mots clés : granules de stress, cancer de la tête et du cou, irradiation photonique, ions carbone, radiosensibilité.