

THESE DE DOCTORAT EN COTUTELLE

NANTES UNIVERSITE
ET L'UNIVERSITE LIBANAISE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Cancérologie*

Par

Hala AWADA

Implication of radiation-induced endothelial senescence in recurrent glioblastoma

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 24 avril 2025

Unité de recherche : CRCI²NA, INSERM U1307, CNRS UMR 6075

Rapporteurs avant soutenance :

David BERNARD
Isabelle LE ROUX

DR – CRCL, INSERM U1052, CNRS UMR 5286, Université de Lyon, Lyon
CR – ICM, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris

Composition du Jury :

Examineurs: Bassam BADRAN
Corinne ABBADIE

PR – Université Libanaise, Hadath, Beirut, Lebanon
PR – INSERM U1277, CNRS UMR 9020, Université de Lille, Lille

Dir. de thèse : François PARIS
Co-dir. de thèse : Elie HADCHITY

DR – CRCI²NA, INSERM U1307, CNRS UMR 6075, Nantes Université, Nantes
PR – Université Libanaise, Hadath, Beirut, Lebanon

Titre : Implication de la sénescence radio-induite des cellules endothéliales dans le GBM récurrent

Mots clés: Sénescence, endothélium, glioblastome, microenvironnement, radiothérapie, résistance

Résumé: La sénescence est une barrière naturelle à la prolifération, suite à divers stimuli physiologiques et pathologiques. Les agents génotoxiques, largement utilisés dans le traitement du cancer, peuvent accélérer ce processus en affectant, à la fois, les cellules tumorales et stromales. Bien que la sénescence stoppe la croissance tumorale, sa persistance chronique est néfaste. Dans le cas du GBM, la plupart des récurrences ont lieu au niveau des marges tumorales, où les cellules stromales ont été irradiées. Des cellules endothéliales sénescents sont détectées dans les nécropsies de patients atteints de GBM récurrents, mais leur impact n'a pas été élucidé. Ma thèse vise à caractériser la sénescence endothéliale et son rôle dans les récurrences de GBM.

Mes travaux mettent en évidence la présence de cellules endothéliales sénescents dans la zone péri-tumorale d'un modèle murin de GBM préalablement irradié, et où les tumeurs sont les

plus agressives. L'administration d'un sénolytique a permis d'améliorer le phénotype induit. Le sécrétome des cellules endothéliales sénescents favorise l'instabilité génomique et l'agressivité du GBM en induisant une élévation aberrante de l'ADN, une polyploïdie et la génération de micronoyaux. Les chimiokines CXCL5 et CXCL8, identifiées comme des contributeurs clés, ont été détectées autour des vaisseaux dans les biopsies de patients atteints de GBM récurrent. Le ciblage de CXCL5/8 ou leur récepteur CXCR2 a permis de réverser le phénotype induit. L'établissement d'une signature de sénescence endothéliale après irradiation peut alors améliorer le théranostique du GBM.

Ainsi, mon projet de thèse apporte une preuve de plus par rapport à l'impact négatif de la sénescence induite du microenvironnement tumoral, offrant de nouvelles pistes pour le traitement du GBM.

Title: Implication of radiation-induced endothelial senescence in recurrent GBM

Keywords: Senescence, endothelium, glioblastoma, microenvironment, radiotherapy, resistance

Abstract: Senescence is a natural proliferation barrier upon multiple physiological and pathological stimuli. Genotoxic agents, widely used in cancer treatment, can accelerate this process impacting both tumor and stroma cells. Although senescence halts tumor growth, its chronic persistence is detrimental. In GBM, most recurrences occur at tumor margins wherein stroma cells are irradiated. Senescent endothelial cells are detected in necropsies of recurrent GBM patients, after irradiation, but their impact has not been elucidated. My thesis aims to characterize endothelial senescence and its role in GBM aggressive recurrences.

My work highlights the presence of senescent endothelial cells in the peritumoral zone of a cranially pre-irradiated GBM mouse model, in which tumors were more aggressive. ABT-263

senolytic improved the induced phenotype. Indeed, the secretome of radio-induced senescent endothelial cells primed GBM genomic instability and aggressiveness through aberrant DNA elongation, polyploidy, and micronuclei induction. CXCL5 and CXCL8 chemokines, identified as key contributors, were specifically detected around vessels in patient biopsies with recurrent GBM. Hence, targeting of CXCL5/8 or their CXCR2 receptor reversed the induced phenotype. Establishing an endothelial senescence signature, upon irradiation, can improve GBM theranostic.

Thus, my thesis project brings additional proof regarding the detrimental impact of treatment-induced senescence in the tumor microenvironment, opening new avenues for GBM treatment.