



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

 **Université
Paris Cité**

 **université
PARIS-SACLAY**



Proposition de stage de MASTER 2 pour l'année 2024-2025

Laboratoire d'accueil

Intitulé et n° : LSHL – Laboratoire des cellules Souches Hématopoïétiques et des Leucémies
Adresse complète : CEA (JACOB/iRCM/SCSR) – INSERM UMR 1274, 18 route du Panorama
92265 Fontenay-aux-Roses cedex

Thématique de recherche : Étude sur les cellules souches hématopoïétiques en condition homéostasique, leucémique ou après irradiation, et sur leur microenvironnement.

École doctorale de rattachement : HOB Paris-Cité

Responsable de l'équipe : Françoise PFLUMIO

N° de téléphone : 01 46 54 86 17

Adresse électronique : francoise.pflumio@cea.fr

Sujet proposé pour un stage de M2 (6 mois)

Nom de l'encadrante et correspondante : Stéphanie MORENO, *PhD*

N° de téléphone : 01 46 54 86 33

Adresse électronique : stephanie.moreno@cea.fr

Titre du sujet : Thérapie médicamenteuse ou cellulaire pour la prise en charge du syndrome hématopoïétique induit par l'irradiation

Mots clefs : Irradiation aiguë, cellules souches, syndrome d'irradiation hématopoïétique

Résumé (FR)

Ce projet de M2 propose de tester et comprendre les mécanismes, par le biais de collaborations industrielles et cliniques, de nouvelles thérapies médicamenteuse et cellulaire pour améliorer la récupération hématopoïétique après irradiation.

En effet, les conséquences d'une irradiation (IR) accidentelle ou délibérée à haute dose peuvent être dramatiques et inclure un nombre important de blessures et de décès si aucune intervention thérapeutique n'est proposée. Il existe également des cas non accidentels d'irradiation à forte dose qui peuvent être d'ordre médical dans le cadre d'un conditionnement de patients à la transplantation de moelle osseuse (MO), de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou de cellules souches sanguines (CSS), afin de traiter des maladies telles que l'aplasie médullaire acquise, la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou l'anémie aplastique héréditaire.

Ces fortes doses d'IR délivrées à l'ensemble du corps ou sur un grand volume sont à l'origine d'un syndrome d'irradiation aiguë (SIA) qui affecte principalement les tissus hématologiques (sang, moelle osseuse), gastro-intestinaux et neuro-vasculaires. Le syndrome hématopoïétique (SH) est une composante majeure du SIA. Il se développe après une irradiation corporelle totale (TBI) à des doses supérieures à 1 Gy. Le SH se caractérise par une destruction partielle ou totale des CSH et de leur environnement dans la MO. La prise en charge thérapeutique du SH repose sur des traitements médicaux par des facteurs de croissance pour stimuler une hématopoïèse



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

 **Université
Paris Cité**

**université
PARIS-SACLAY**



résiduelle, mais ceux-ci peuvent s'avérer inefficaces en cas d'atteinte sévère de la MO. La greffe de CSH est alors le meilleur traitement, mais elle est invasive, pas toujours réalisable faute de donneurs et son taux de réussite reste extrêmement faible en raison notamment d'effets secondaires sévères (risque de maladie du greffon contre l'hôte).

Il est donc essentiel de développer de nouvelles méthodes thérapeutiques pour traiter les patients fortement irradiés le plus rapidement possible après l'exposition à des radiations et avec un minimum d'effets secondaires et ainsi réduire les conséquences du Syndrome d'Irradiation Aiguë hématopoïétique.

Résumé (GB)

The M2 project proposes to test and understand the mechanisms through industrial and clinical collaborations, of new drugs and cell therapies to improve hematopoietic recovery after irradiation.

The consequences of accidental or deliberate high-dose irradiation (IR) can be dramatic, including a significant number of injuries and deaths if no therapeutic intervention is offered. There are also non-accidental cases of high-dose irradiation, which may be medical in nature, as part of the conditioning of patients for bone marrow (BM), hematopoietic stem cells (HSC) or blood stem cell (BSC) transplantation, to treat diseases such as acquired bone marrow aplasia, acute myeloblastic leukemia (AML) or hereditary aplastic anemia.

These high doses of IR delivered to the whole body or over a large volume are the cause of an Acute Radiation Syndrome (ARS), which mainly affects hematological (blood, bone marrow), gastrointestinal and neurovascular tissues. Hematopoietic syndrome (HS) is a major component of ARS. It develops after total body irradiation (TBI) with doses above 1 Gy. HS is characterized by partial or total destruction of HSC and their environment in BM. The therapeutic management of HS is based on medical treatments using growth factors to stimulate residual hematopoiesis, but these may be ineffective in cases of severe damage to the BM. HSC transplantation is then the best treatment, but it is invasive, not always feasible due to a lack of donors, and its success rate remains extremely low due in particular to severe side-effects (risk of graft-versus host disease).

It is therefore essential to develop new therapeutic methods to treat highly irradiated patients as quickly as possible after exposure to radiation and with minimal side effects, and thus reduce consequences of the hematopoietic ARS.