

TRAITEMENT DU SYNDROME AIGU D'IRRADIATION ACCIDENTEL PAR LA GREFFE COMBINEE DE CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

A. Chapel¹, J.M. Bertho¹, M. Bensidhoum², J. Frick¹, C. Demarquay¹, F. Cuvelier¹, E. Mathieu¹, C. Germain¹, C. Mazurier², N. Dudoignon¹, F. Trompier¹, J. Aigueperse¹, N.C. Gorin², P. Gourmelon¹ et D. Thierry¹
¹DPHD, IRSN, BP n°17 F92262, Fontenay-aux-Roses, ²LTCRA, Laboratoire de Thérapie Cellulaire et de Radiopathologie Accidentelle, IRSN-Paris 6, Paris, France.

Notre étude porte sur l'intérêt de combiner la greffe de cellules hématopoïétiques (HSC) et de cellules mésenchymateuses (MSC) pour traiter le syndrome de défaillance multi-organe consécutif à une irradiation. Nos travaux récents ont montré que l'expansion *ex vivo* des cellules hématopoïétiques pouvait être une thérapie particulièrement efficace pour le traitement de l'aplasie médullaire radioinduite (*Bertho J.M. et al. J. Hematotherapy & Stem Cell Research. 11, 3 : 549-564. 2002*).

Cependant, en fonction de l'énergie, de la dose, du débit de dose et de la géométrie de l'irradiation l'aplasie médullaire peut être combinée avec, entre autre, un syndrome gastrointestinal, une atteinte du système nerveux central, des brûlures cutanées, une atteinte pulmonaire. Les travaux récents sur la transdifférenciation et la plasticité cellulaire suggèrent que les MSC pourraient être une source de cellules capables de se greffer dans de nombreux organes et de réparer ceux-ci après des lésions. Nous avons donc testé en les combinant ces deux approches thérapeutiques dans un modèle de primates non-humain irradié. A partir d'un petit prélèvement de moelle osseuse des HSC et des MSC ont été préparées et amplifiées en culture. Une partie des MSC a été marquée avec le gène de la Green Fluorescent Protein (GFP) dans le but de pouvoir suivre leur descendance dans l'organisme du receveur. Au total douze animaux ont été étudiés. Neuf animaux ont été irradiés corps entiers (8 Gy source neutron/gamma), trois ont été utilisés comme témoins. Le rapport neutron/gamma était de 1/9 pour 3 animaux et 1/1 pour les 6 autres. Une dosimétrie précise a été établie pour chaque animal. Trois animaux ont été traités avec des expansions de HSC et de MSC, deux ont reçu des greffons de moelle osseuse non manipulés, un a reçu uniquement des MSC et les trois derniers uniquement des HSC amplifiées. En fonction du rapport gamma/neutron, un syndrome aigu d'irradiation de sévérité et d'hétérogénéité variable mais de nature comparable est apparu. Les animaux ont été suivis cliniquement et pour une série de paramètres biochimiques, cellulaires et de biologie moléculaire. Les résultats mettent en évidence l'amélioration de la récupération hématopoïétique liée aux traitements. Les MSCs greffées ont été retrouvées dans la plupart des tissus lésés des animaux traités. Un processus de réparation globale des tissus a été observé pour ces animaux.