

Sujet : Effet d'une transplantation du microbiote fécal sur les atteintes épithéliales radio-induites du côlon de rat : potentialisation de l'efficacité thérapeutique induite par les cellules stromales mésenchymateuses

Thématiques : biologie ; médecine

Mots clés : irradiation colorectale, microbienne, cellules stromales mésenchymateuses

Laboratoire IRSN : Laboratoire de radiobiologie des expositions médicales (LRMed) – Fontenay-aux-Roses (92)

Description : Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, environ 9 millions de personnes en meurent chaque année. En France, 30 % des cancers diagnostiqués se trouvent dans la zone pelvienne, dont les majoritaires sont les cancers colorectaux, urologiques et gynécologiques. La radiothérapie externe est l'un des traitements incontournable dans la prise en charge des pathologies cancéreuses pelviennes, 60 % des patients en bénéficient. Le nombre croissant de patients développant des complications gastro-intestinales tardives (10 à 20 % des cas respectivement 10 à 20 ans après leur traitement) ont amené à la définition d'une nouvelle maladie la « Pelvic radiation disease ou PRD ». La complexité physiopathologique de la PRD, aujourd'hui encore mal décrite, ainsi que le contexte septique intestinal, limitent l'efficacité des thérapies disponibles. Notre travail mené au sein du Laboratoire de recherche en radiobiologie des expositions médicales (LRMed) s'inscrit dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques combinées afin de réduire les effets toxiques de l'irradiation au niveau de la sphère digestive et ainsi d'optimiser les processus de réparation. Nos travaux expérimentaux et ceux réalisés chez les patients ont montré une action pléiotropique des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) leur permettant d'induire un bénéfice thérapeutique significatif. Néanmoins, l'efficacité des CSM reste transitoire et partielle notamment sur la régénération de la muqueuse colique. Des données récentes mettent en évidence une implication du microbiote intestinal et notamment d'une altération de sa diversité et richesse dans les effets secondaires toxiques de la radiothérapie. La transplantation du microbiote fécal, en rétablissant après irradiation un microbiote sain pourrait être une stratégie thérapeutique permettant de limiter l'initiation et le développement de la PRD.

L'objectif de ce projet de thèse (2019-2022) est de démontrer que la TMF pourrait en supplémentation au traitement par CSM réduire de façon significative et pérenne les dommages sévères de la muqueuse colique (ulcération et perméabilité épithéliale) induits après une irradiation colorectale chez le rat. Nous tenterons principalement de répondre à trois questions :

1. La dysbiose radio-induite est-elle un élément essentiel au développement des atteintes radio-induites tardives de la barrière colique ?
2. La TMF a-t-elle une efficacité sur les atteintes radio-induites tardives de la barrière colique et permet-elle de potentialiser l'efficacité thérapeutique des CSM ?

3. Quels sont les mécanismes impliqués dans l'efficacité de nos traitements i.e TMF et/ou TMF+CSM ? Dans cette partie l'efficacité thérapeutique sera évaluée sur la capacité des traitements à maintenir l'intégrité du compartiment cellules souches/progénitrices du côlon et d'agir sur certains éléments de leur niche? Associée à nos travaux précédents, cette étude revêt un intérêt clinique majeur pour la prise en charge et le confort des patients traités par radiothérapie.

Compétences et diplôme demandés : M2 microbiologie ou biologie cellulaire et physiologie. Âge limite : 26 ans sauf dérogation.

Tutrice : Alexandra SÉMONT

Contact : Transmettre CV + lettre de motivation à Alexandra SÉMONT, 01 58 35 95 33

IRSN

PSE-SANTÉ/SERAMED/LRMed

BP17

92262 Fontenay-aux-Roses