

Caractérisation de la réponse dynamique inflammatoire et immunitaire après une irradiation fractionnée colorectale chez le rat : relation avec les modifications du microbiote fécal.

Le stage de Master 2 proposé au laboratoire de recherche en radiobiologie des expositions médicales s'inscrit dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes pour réduire les complications gastro-intestinales associées aux traitements par radiothérapie des cancers de la zone abdomino-pelvienne.

En France, 30% des cancers diagnostiqués se trouvent dans la zone pelvienne (cancers colorectaux, urologiques et gynécologiques...) et le traitement par radiothérapie externe est utilisé chez 60 % d'entre eux. Le nombre croissant de patients développant des complications gastro-intestinales tardives ont amené à la définition d'une nouvelle maladie la « *Pelvic radiation disease* ». Sa complexité physiopathologique est aujourd'hui mal décrite et le contexte septique intestinal limite l'efficacité des thérapies disponibles.

Des données récentes décrivent une implication du microbiote intestinal dans les effets secondaires toxiques de la radiothérapie. Les résultats d'une thèse précédente au laboratoire montrent chez les rongeurs qu'un traitement prophylactique par *Faecalibacterium prausnitzii*, « un probiotique de nouvelle génération » préserve à court terme les cryptes coliques de l'irradiation (Lapierre et al, Gut Microbes 2020), mais néanmoins n'a que peu d'efficacité à long terme. Une thèse en cours au LRMed a pour objectif d'étudier si la transplantation du microbiote fécal (TMF), en rétablissant après irradiation un microbiote sain, pourrait de façon plus efficace limiter l'ulcération de la muqueuse colique à long terme chez le rat. Dans cette thèse deux points sont abordés: 1. Le développement et la caractérisation de la dysbiose après une irradiation colorectale fractionnée, 2. L'étude de l'efficacité thérapeutique de la TMF sur les atteintes radio-induites de la barrière colique et les mécanismes d'action impliqués.

Le stage proposé s'inscrit dans ce projet de thèse et renforcera les premiers résultats obtenus (point 1) et permettra d'orienter les analyses réalisées dans le point 2. Il s'agira de valider le modèle préclinique développé en caractérisant la réponse dynamique inflammatoire à l'irradiation. La régulation phénotypique des cellules immunitaires (réponses innée et adaptative) sera analysée par imagerie, immunohistologie, cytométrie de flux et la réponse inflammatoire par cytokine Array. Une attention particulière sera portée sur l'implication des cellules lymphoïdes innées (innate lymphoid cells) et leur interaction « *in vitro* » avec les cellules épithéliales en brosse ou tuft cells (utilisation d'organoïdes coliques). Actuellement, une analyse métagénomique du microbiote est réalisée en collaboration avec Métagénomopolis (INRAE). Les premières données sur la dysbiose radio-induite, prévues début 2021, pourront être corrélées aux modifications inflammatoires observées dans le cadre de ce travail de M2.

Missions : Caractérisation et validation d'un modèle d'ulcération après irradiation colorectale fractionnée, étude de la réponse dynamique inflammatoire et immunitaire dans ce modèle

Intérêt du stage : Travail en équipe, Histologie, Immunohistologie, cytométrie en flux, Elisa Bioplex, Organoïdes coliques

Personne à contacter : Alexandra Sémont, alexandra.semont@irsn.fr, 0608147644