

## INDUCTION DE DOMMAGES A L'ADN DANS LES CELLULES STROMALES MEDULLAIRES PAR DE FAIBLES CONCENTRATIONS DE <sup>90</sup>Sr : CONSEQUENCES FONCTIONNELLES

Stefania MUSILLI<sup>1</sup>, Nour NICOLAS<sup>1</sup>, Zeina EL ALI<sup>2</sup>, Patricia ORELLANA-MORENO<sup>1</sup>, Céline GRAND<sup>1</sup>, Karine TACK<sup>1</sup>, Saadia Kerdine-Romer<sup>2</sup>, Jean-Marc BERTHO<sup>1</sup>

- 1- IRSN, PRP-HOM SRBE, Laboratoire de radiotoxicologie expérimentale  
31 avenue de la division Leclerc, Fontenay aux roses, France.
- 2- UMR 996 – Inflammation, chémokines et immunopathologie - INSERM, Université Paris Sud, Châtenay Malabry, France.

[Jean-marc.bertho@irsn.fr](mailto:Jean-marc.bertho@irsn.fr)

Le strontium 90 est l'un des radionucléides relâchés en masse à la suite d'un accident nucléaire majeur. L'étude des populations de la rivière Techa a montré que le <sup>90</sup>Sr peut induire l'apparition de leucémies et une diminution significative de l'hématopoïèse et des défenses immunitaires. De plus, une diminution du remodelage osseux a été observée, pouvant conduire à une accélération des pathologies ostéoporotiques avec l'âge. Ces observations chez l'homme ont été retrouvées dans un modèle murin de contamination chronique par ingestion de <sup>90</sup>Sr, avec une modification de la physiologie osseuse et une atteinte significative de la réponse immunitaire à la vaccination.

Nous avons émis l'hypothèse que, du fait de l'accumulation osseuse du <sup>90</sup>Sr, les effets observés pourraient être dus à l'irradiation bêta par le <sup>90</sup>Sr des cellules de la bordure osseuse. Ces cellules de la bordure osseuse regroupent à la fois les ostéoblastes et les ostéoclastes, impliqués dans l'équilibre osseux, et les cellules souches mésenchymateuses et hématopoïétiques, qui sont à l'origine des systèmes hématopoïétiques et immunitaires. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle *in vitro* de cellules stromales, soit des cellules primaires de moelle osseuse de rat, soit des cellules de la lignée MS5 (lignée pré-adipocytaire de souris), cultivées en présence de 1 ou 10 KBq.mL<sup>-1</sup> de <sup>90</sup>Sr. Une modélisation dosimétrique a montré que ces conditions d'exposition induisent un débit de dose d'environ 6,5 mGy.h<sup>-1</sup>, en considérant une distribution homogène du radionucléide dans le milieu de culture, et pour la plus forte concentration de <sup>90</sup>Sr.

Les résultats ont montré que le <sup>90</sup>Sr induit l'apparition de cassures double-brin 30 minutes après le début de l'exposition. Ces cassures double-brin sont réparées avec une cinétique similaire à celle observée à la suite d'une irradiation externe de 1 Gy (avec un débit de dose de 0,5 Gy.min<sup>-1</sup>), et un retour de la fréquence des cassures double-brin au même niveau que dans les cultures contrôles 24 heures après le début de l'exposition.

Par la suite, une induction de senescence dans les cellules exposées au <sup>90</sup>Sr est observée, accompagnée d'une diminution de la capacité proliférative des cellules et une augmentation de leur différenciation vers la voie adipocytaire. Après 7 jours d'exposition, les cellules MS5 montrent une modification de leur capacité à soutenir la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques, qui s'accompagne d'un changement de leur profil de production de cytokines.

Ces résultats montrent que l'exposition continue *in vitro* de cellules stromales médullaires au <sup>90</sup>Sr à faibles concentrations (et donc à faible débit de dose) peut induire l'apparition de dommages cellulaires et des modifications fonctionnelles de ces cellules stromales. Les niveaux de modification fonctionnelle restent faibles mais néanmoins supérieurs à ce qui pourrait être attendu par comparaison avec une irradiation externe à 1 Gy avec un fort débit de dose. L'ensemble de ces résultats suggère que l'exposition continue des cellules MS5 au <sup>90</sup>Sr pourrait au moins en partie expliquer les effets sanitaires observés aussi bien dans les modèles murins d'exposition chronique au <sup>90</sup>Sr que chez les populations humains exposées aux rejets dans la rivière Techa.