

LES FAIBLES DOSES D'IRRADIATION FAVORISENT LE STRESS OXYDANT ET DIMINUENT L'AUTO-RENOUVELLEMENT DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIÉTIQUES

Nathalie Gault^{1,2,3,4}, Stéphanie Moreno^{1,2,3,4}, Giulia Ghinatti^{1,2,3,4}, Daniel Lewandowski^{1,2,3,4},
Françoise Hoffschir^{1,2,3,4}, Federica Ferri^{1,2,3,4}, Paul-Henri Roemo^{1,2,3,4}.

¹ CEA/DRF/iRCM/LRTS, 92265 Fontenay-aux-Roses cedex, France.

² Inserm U967, 92265 Fontenay-aux-Roses cedex, France.

³ Université Paris-Diderot, Paris 7, France.

⁴ Université Paris-Sud, Paris 11, France.

Des études épidémiologiques montrent que l'exposition prolongée à de faibles doses de rayonnements ionisants augmente le risque de développer certains cancers hématologiques comme la leucémie, le lymphome et le myélome multiple. Néanmoins, les effets des faibles doses de rayonnements sur les cellules souches hématopoïétiques (CSH), à l'origine de toutes les cellules spécialisées sanguines, restent encore peu documentés. Nous montrons que les CSH adultes isolées à partir de moelle osseuse de souris sont hyper-radiosensibles aux faibles doses de rayonnements γ (20mGy). Cette hyper-radiosensibilité est dépendante d'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène. Pour se protéger de ce stress oxydant et maintenir leur survie, les CSH activent la voie anti-oxydante Keap1/Nrf2 et favorise l'autophagie. Cependant, cette protection immédiate est transitoire et un retour du stress oxydant est observé *in vivo* dans les CSH compromettant à long terme leur fonctionnalité et leur nombre. Des irradiations corporelles totales de souris à faibles doses ne diminuent pas le nombre de CSH excepté lorsque le microenvironnement médullaire, qui régule les activités d'auto-renouvellement, de prolifération et de différenciation des CSH est altéré par une inflammation. Ainsi, les faibles doses de rayonnements ionisants peuvent avoir des effets néfastes sur les cellules souches hématopoïétiques et pourraient favoriser le développement d'hémopathies malignes. Les normes actuelles utilisées en matière de radioprotection restent principalement basées sur des expositions aiguës à de fortes doses. Ces nouveaux résultats soulignent la nécessité de prendre en compte l'exposition aux rayonnements à de faibles doses dans le cadre du diagnostic médical de patient présentant des inflammations.