

Les travaux que nous présentons portent sur le rôle des lymphocytes T régulateurs dans la modulation de l'alloréactivité après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Nous avons en particulier analysé la relevance d'un nouveau marqueur membranaire de ce type cellulaire (le récepteur à l'interleukine 7 ou CD127) pour notamment mettre en évidence des corrélations bio-cliniques dans le contexte de l'injection de lymphocytes du donneur (cf. résumé joint).

Ces travaux sont déterminants pour le développement d'une stratégie d'optimisation de l'effet anti-tumoral par déplétion des lymphocytes T régulateurs avant injection de lymphocytes du donneur, que nous avons jusqu'à présent menée à l'échelle clinique en utilisant un autre marqueur cellulaire moins spécifique, la molécule CD25. Les perspectives des travaux de recherche que nous présentons ici s'envisagent donc d'ores et déjà à l'échelle clinique (cf. document joint).

Résumé

Le récepteur à l'interleukine 7 (CD127) comme nouveau marqueur des lymphocytes T régulateurs : Corrélations bio-cliniques après injection de lymphocytes du donneur

Introduction : La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique est une approche largement utilisée dans le traitement d'hémopathies malignes ou non malignes. Les LyT du donneur alloréactifs vis-à-vis des antigènes majeurs et mineurs d'histocompatibilité du receveur sont responsables à la fois de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD pour « graft versus host disease ») et de l'effet anti-tumoral (GVT pour « graft versus tumor ») après allogreffe. Ce dernier effet bénéfique est mis en exergue dans le cadre de l'injection de lymphocytes du donneur (ILD) chez des patients en rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de CSH. Le rôle des LyT régulateurs (Treg) dans l'inhibition des effets alloréactifs après allogreffe de CSH a été clairement documenté, tant chez la souris que, plus récemment, chez l'homme. L'ILD constitue l'un des rares modèles d'immunothérapie adoptive anti-tumorale utilisée en routine clinique et donc une situation appropriée à l'étude du rôle d'un type cellulaire comme les Treg dans les effets cliniques attendus.

Objectif : Nous avons cherché à déterminer l'impact du contenu en Treg de lymphaphérèses sur le développement de la GVHD et de la réponse hématologique (effet GVL) observées après ILD chez 25 patients.

Résultats : En comparant le contenu en différentes sous-populations de LyT CD4⁺ et CD8⁺ au sein des lymphaphérèses transfusées à différents groupes de patients, nous avons observé un pourcentage de Treg CD4⁺CD25^{high} FoxP3⁺, CD4⁺FoxP3⁺CD127^{lo/-} ou CD4⁺CD127^{lo/-} inférieur chez les patients répondeurs à l'ILD (p=0.04). La corrélation entre

le contenu des lymphaphérèses en Treg CD4⁺CD127^{lo/-} et la réponse hématologique a ensuite pu être confirmée en analyse multivariée, en intégrant plusieurs co-variables caractérisant le patient, son type de greffe et l'indication de l'ILD ainsi que sa dose totale.

Conclusion : Les Treg inhibent l'effet GVT après ILD, dans un contexte où l'effet anti-tumoral observé n'est lié qu'à des mécanismes cytotoxiques lymphocytaires T. En comparaison avec le marqueur intra-cytoplasmique FoxP3, le marqueur membranaire CD127 laisse entrevoir la possibilité de développer des procédures de sélection cellulaire visant à amplifier l'effet anti-tumoral de l'ILD.

Perspectives de développement de cette étude

Optimisation de l'effet anti-tumoral par déplétion des lymphocytes T régulateurs
avant injection de lymphocytes du donneur

De nombreux résultats obtenus dans des modèles animaux ont permis de montrer que la déplétion des lymphocytes T régulateurs $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ (Treg) pouvait rétablir l'immuno-surveillance anti-cancéreuse et déclencher une auto-immunité anti-tumorale. Nous développons cette stratégie d'immunothérapie anti-tumorale dans le cadre d'un essai clinique reposant sur la déplétion des Treg avant injection de lymphocytes du donneur (ILD) pour le traitement d'hémopathies malignes rechutant après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cet essai a déjà inclus 17 patients sur 21 prévus.

Toutefois, la déplétion des Treg sur la base de l'expression du marqueur CD25 pose la question de l'élimination des lymphocytes T activés qui expriment aussi l'antigène CD25. Ces derniers étant potentiellement responsables d'un effet anti-tumoral puissant, il est donc essentiel d'utiliser un marqueur qui permettra de discriminer les Treg des lymphocytes activés. Plusieurs éléments nous incitent à modifier le processus de déplétion des Treg en utilisant comme marqueur de sélection le récepteur à l'interleukine 7 (CD127). En effet, des données récentes indiquent que CD127 est fortement exprimé par les lymphocytes T activés alors que les Treg l'expriment peu ou pas. Notre équipe a récemment montré la pertinence de ce marqueur comme facteur prédictif de l'effet anti-tumoral observé après ILD (présente publication soumise au prix PARI). Nous souhaitons maintenant comparer deux stratégies de déplétion des Treg, soit par déplétion des cellules CD25+ soit par sélection positive des cellules CD127^{forte}, en espérant un bénéfice de la seconde stratégie quant au maintien des lymphocytes T effecteurs de l'activité anti-tumorale après déplétion. Dans la perspective d'une utilisation clinique, nous souhaitons tester la faisabilité de cette nouvelle approche à grande échelle chez l'homme à partir de lymphaphérèses chez plusieurs donneurs sains, en vue de la réalisation du processus bio-technologique en conditions de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ce travail constituera l'étape dite de « runs pré-cliniques » relative au développement d'un futur essai clinique de thérapie cellulaire (« ILD-Treg-2 »), via notamment le dépôt d'un dossier à la commission de thérapie cellulaire de l'AFSSAPS.