

1. Synthèse des travaux de recherche

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue une alternative thérapeutique pour les maladies hématologiques grâce à son effet anti tumoral ou effet Graft versus Leukemia (GVL). Cependant, la maladie du « greffon contre l'hôte » (GVH), ainsi que la rechute demeurent les causes majeures de l'échec de ce traitement. Par une étude prospective, notre équipe a montré qu'une proportion élevée de cellules T CD4⁺CCR7⁺ (naïves et mémoire centrale) dans du greffon était un facteur de risque indépendant de survenue de la GVH aiguë,¹⁰ tandis qu'une reconstitution lymphocytaire avec un contingent insuffisant de cellules T CD8⁺CD28^{neg} à J+60 s'associait à un risque accru de rechute de la maladie.¹¹

La reconstitution immunitaire, qui fait suite à la lymphopénie profonde engendrée par le conditionnement pré-greffe, dépend étroitement des cytokines homéostatiques, principalement l'IL-7 et l'IL-15, qui contrôlent à la fois la survie des cellules T naïves et mémoires, mais aussi leur degré de prolifération homéostatique. Afin de préciser l'implication respective de l'IL-7 et l'IL-15 dans l'homéostasie des différentes sous-populations T CD4⁺ et CD8⁺, naïves et mémoires, nous avons entrepris d'analyser les taux d'IL-7 et d'IL-15 ainsi que l'expression de leurs récepteurs respectifs (IL-7R α et IL-2/15R β) sur les sous populations T naïves et mémoires, en situation d'homéostasie lymphocytaire, chez des sujets adultes sains, et en situation de lymphopénie sévère, de façon prospective chez des receveurs d'allogreffe de CSH. Enfin, nous avons évalué l'impact de ces cytokines sur la survenue de la GVH aiguë et de la rechute.

1. L'IL-7, l'IL-15 et leur récepteur chez des sujets adultes sains en situation d'homéostasie

Les cellules T mémoires sont hétérogènes et se différencient en cellules « mémoire centrale » (T_{CM}), « mémoire effectrice » (T_{EM}) et de « différenciation terminales » (T_{TD}) par l'expression de deux marqueurs membranaires : le CD45RA et le CCR7. L'étude des sous-populations de lymphocyte T (LT) CD4⁺ et CD8⁺ naïves et mémoires de 38 sujets adultes sains a révélé la présence de l'IL-7R α sur la quasi-totalité des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ naïves. L'IL-2/15R β (CD122) n'est détectée que sur une minorité de cellules CD4⁺T_{NA} et s'accroît faiblement sur les LT CD4⁺ mémoires. Pour les cellules T CD8⁺, on observe une régulation inverse de l'IL-7R α et l'IL-2/15R β sur les LT CD8⁺ très différenciées. La dépendance vis-à-vis de l'IL-7 observée pour les cellules CD8⁺T_{NA} diminue apparemment au profit de l'IL-15 au cours de leur différenciation puisque beaucoup d'entre elles deviennent IL-7R α négatives (*Figure 1*). Ce processus ne semble pas ou peu concerner les cellules T CD4⁺, sans doute en raison d'une différenciation des cellules T CD4⁺ rarement menée jusqu'au stade terminal (T_{TD}).

Il existe une variabilité interindividuelle des taux plasmatiques d'IL-7 (médiane= 2.7 (0.9-6.5) pg/ml) et d'IL-15 (médiane= 6.4 (2.7-13.3) pg/ml). Les valeurs absolues des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ naïves et le taux plasmatique d'IL-7 concordent (coefficient de Kendall $W= 0.94$; $P<0.001$), confirmant ainsi une dépendance majeure des cellules T_{NA} vis-à-vis de l'IL-7, donnée qui n'a jusqu'ici été établie que dans les modèles murins. Cette dépendance vis-à-vis de l'IL-7 reste sans doute prépondérante pour les lymphocytes T CD4⁺ T_{CM} et T_{EM} qui restent très majoritairement IL-7R α ^{pos}.

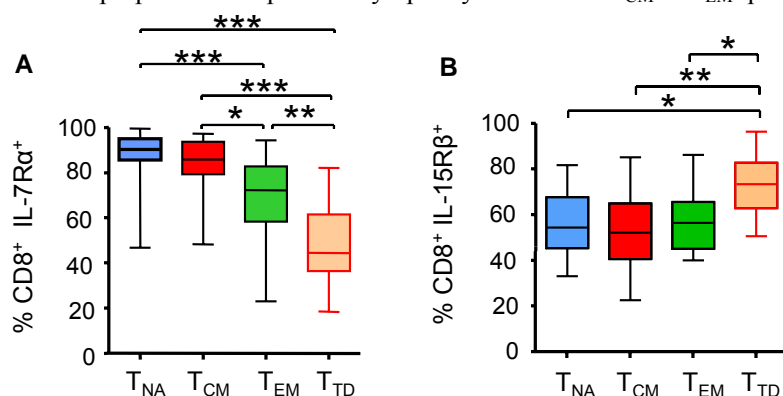


Figure 1 : Expression du CD122 (IL-2/15R β) et du CD127 (IL-7R α) à la surface des sous-populations T CD8⁺
(A) Pourcentage de cellules exprimant le CD127 dans chacune des sous-populations T CD8⁺ (H=69,7 ; P<0,0001) (B) Pourcentage de cellules exprimant le CD122 dans chacune des sous-populations T CD8⁺ (H=37,99 ; P<0,0001) (* P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 par le post-test de Dunn)

2. L'IL-7, l'IL-15 et leur récepteur chez les receveurs d'allogreffe de CSH

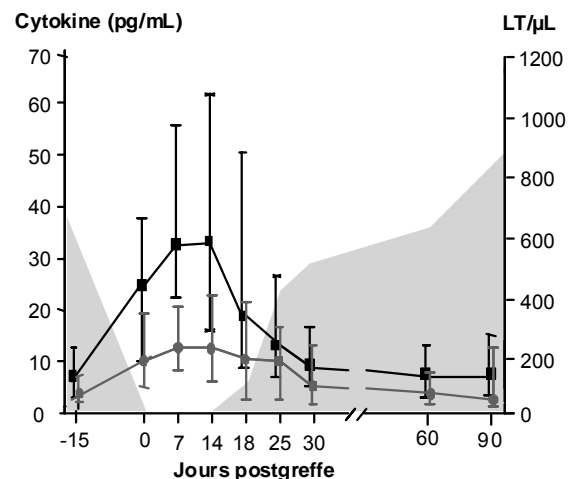
Une étude prospective a été menée sur les taux plasmatiques d'IL-7 et d'IL-15 dans un groupe homogène de 40 patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif, puis une transplantation de moelle osseuse en condition HLA identique (10/10). Avant le conditionnement myéloablatif, tous les patients présentent des taux plasmatiques situés dans les valeurs normales retrouvées chez les sujets sains. Après la greffe, l'IL-7 et l'IL-15 présentent des cinétiques identiques, atteignant un pic à J+14 avec une médiane à 11.9 et 33.3 pg/mL, respectivement, (Figure 2). Les taux d'IL-7 et d'IL-15 sont positivement corrélés pour les valeurs de J0 à J+25 et le sont fortement à J+14 ($R = .731$; $P = .00005$).⁹ Les deux cytokines retournent progressivement à des valeurs normales 3 mois après la greffe.

Ces variations ne sont pas associées à des profils particuliers d'expression membranaire des récepteurs. Les receveurs d'allo-CSH ne présentant pas de signe d'activation immunitaire (absence d'expression du marqueur HLA-DR à la surface des LT) présentent le même profil d'IL-7R α et d'IL-2/15R β sur les sous populations T, au cours des 3 premiers mois postgreffe, que les sujets sains en situation d'homéostasie. Les patients présentant des signes d'activation immunitaire ont des LT avec une expression diminuée d'IL-7R α , mais un profil d'expression normal pour l'IL-2/15R β .

Les taux d'IL-7 et d'IL-15 évoluent inversement au nombre absolu de LT circulants, confirmant les études précédentes analysant séparément l'IL-7 ou l'IL-15.^{4,5} Cependant à J+14, il existe des variations individuelles d'IL-7 (3.8-30.2 pg/ml) et d'IL-15 (14.3-66 pg/mL) qui ne peuvent être expliquées par les variations individuelles de LT circulants, puisque les 40 patients présentent une lymphopénie très importante voire totale à cette date et aux jours précédents. Nous avons dès lors examiné les relations entre les taux plasmatiques d'IL-7 et d'IL-15 et la survenue de complications postgreffe.

Figure 2 : Cinétiques des taux plasmatiques d'IL-7 et d'IL-15 au cours des premiers mois de reconstitution immunitaire après ACSH.

Taux médians d'IL-7 (●) et d'IL-15 (■) du conditionnement au troisième mois postgreffe. Les barres d'erreurs représentent les 10th-90th percentiles. L'aire en gris symbolise les médianes des valeurs absolues de cellules T CD3⁺ au cours du suivi.



3. L'IL-7, l'IL-15 et leur impact sur la survenue de complications majeures (GVH aiguë et rechute) chez les receveurs d'allogreffe de CSH

L'incidence cumulative de la survenue d'une GVH aiguë est plus élevée pour les patients ayant un taux d'IL-7 supérieur à la médiane à J+14 (11.9 g/ml) (Figure 2A). Le pic d'IL-7 est positivement corrélé au grade de la GVH aiguë ($R = .61$; $P = .0015$) et négativement corrélé au moment de la survenue de la GVH aiguë après la transplantation ($R = -.43$; $P = .030$). Le taux d'IL-15 est aussi plus élevé chez les patients développant une GVH aiguë (médiane de 38.7 versus 21.3 pg/mL; $P = .040$), et sa corrélation avec le grade tend à être significative ($R = .401$; $P = .052$). Un taux élevé d'IL-7 à J+14 représente un facteur prédictif d'un risque de survenue de GVH aiguë (HR= 4.61; 95% CI: 1.23 - 17.32; $P = .014$).⁹

Ces résultats s'expliquent notamment par le phénomène de prolifération homéostatique des cellules T apportées par le greffon. Les cellules T naïves sont connues pour contenir des précurseurs alloréactifs.^{6,10} Des taux élevés d'IL-7 favorisent l'expansion et la réactivité des LT naïfs aux alloantigènes^{7,12} et peuvent ainsi promouvoir leur différenciation en effecteurs de type Th1⁸ comme ceci a été démontré dans les modèles animaux de GVH.³

Comme le montre la figure 2B, les patients qui développent une rechute ont des taux d'IL-15 significativement plus faible à J+14. C'est également la tendance pour leur taux d'IL-7 (médiane= 8.9 versus 13.9 pg/mL). Un faible pic d'IL-15 à J+14 est ainsi prédictif d'un risque de rechute (HR = .93; 95%CI: .86 - 1.00; $P = .035$).⁹ Une reconstitution insuffisante en lymphocytes T CD8⁺, et tout particulièrement un faible contingent de cellules T CD8⁺CD28^{neg} mémoires circulantes à J+60 après la greffe, précèdent la survenue d'une rechute.¹¹ Ceci s'accorde avec la capacité de l'IL-15 à promouvoir l'expansion des LT CD8⁺,² conduisant à un effet GVL.¹

L'ensemble de ces résultats indique que les taux d'IL-7 et d'IL-15 lors de la phase de lymphopénie après conditionnement myéloablatif diffèrent en fonction des patients. La détermination précoce des taux plasmatiques d'IL-7 et d'IL-15 pourrait aider à construire un algorithme afin d'ajuster au mieux les traitements immunosuppresseurs et à prédire la survenue d'évènements majeurs qui compliquent la réussite d'une allogreffe de CSH : la GVH aiguë et la rechute.

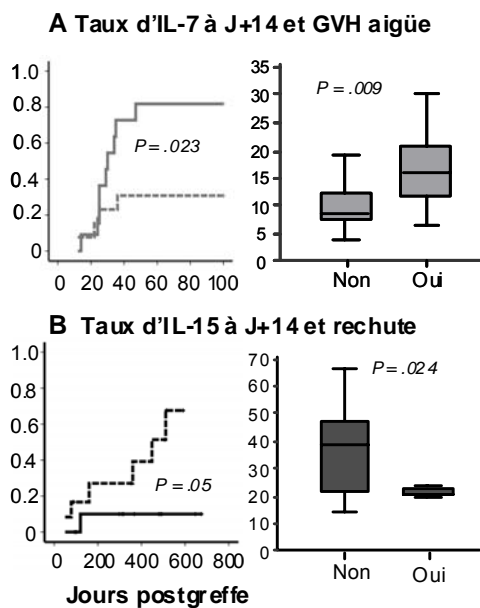


Figure 2. Incidence de la GVH aiguë et de la rechute en fonction des taux plasmatiques d'IL-7 et d'IL-15

(A) (top left) Le Kaplan-Meier estime la survenue d'une GVH aiguë chez 40 patients répartis en fonction de leur taux plasmatique d'IL-7 à J+14 égal ou supérieur (trait plein) versus inférieur (trait pointillé) à la médiane; la valeur de P est calculé par un test de Log-rank. (top right) Le taux d'IL-7 à J+14 postgreffe avec les médianes, le quartile inférieur et supérieur et le minimum et maximum chez les patients qui ont ou non développé une GVH aiguë; la valeur de P par un test de Mann-Whitney. (B) (bottom left) Le Kaplan-Meier estime la survenue d'une rechute chez 40 patients répartis en fonction de leur taux plasmatique d'IL-15 à J+14 égal ou supérieur (trait plein) versus inférieur (trait pointillé) à la médiane; la valeur de P est calculé par un test de Log-rank.; P value by the Log-rank test. (bottom right) Le taux d'IL-15 à J+14 postgreffe avec les médianes, le quartile inférieur et supérieur et le minimum et maximum chez les patients qui ont ou non développé une rechute; la valeur de P par un test de Mann-Whitney.

- Alpdogan O, Eng JM, Muriglan SJ, Willis LM, et al. Interleukin-15 enhances immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2005;105:865-873
- Chiu WK, Fann M, Weng NP. Generation and growth of CD28nullCD8⁺ memory T cells mediated by IL-15 and its induced cytokines. *J Immunol*. 2006;177:7802-7810
- Chung B, Dudl E, Toyama A, Barsky L, Weinberg KI. Importance of interleukin-7 in the development of experimental graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:16-27
- Dean RM, Fry T, Mackall C, Steinberg SM, et al. Association of serum interleukin-7 levels with the development of acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2008;26:5735-5741
- Dulphy N, Haas P, Busson M, et al. An unusual CD56(bright) CD16(low) NK cell subset dominates the early posttransplant period following HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 2008;181:2227-2237
- Foster AE, Marangolo M, Sartor MM, et al. Human CD62L⁻ memory T cells are less responsive to alloantigen stimulation than CD62L⁺ naive T cells: potential for adoptive immunotherapy and allodepletion. *Blood*. 2004;104:2403-2409
- Guimond M, Veenstra RG, Grindler DJ, et al. Interleukin 7 signaling in dendritic cells regulates the homeostatic proliferation and niche size of CD4⁺ T cells. *Nat Immunol*. 2009;10:149-157
- Lozza L, Rivino L, Guarda G, et al. The strength of T cell stimulation determines IL-7 responsiveness, secondary expansion, and lineage commitment of primed human CD4⁺IL-7R^{hi} T cells. *Eur J Immunol*. 2008;38:30-39
- S Thiant, 1-3 I Yakoub-Agha, 1,2,4 L Magro, 4 J Trauet, 3 V Coiteux, 4 JP Jouet, 1,2,4 JP Dessaint, 1-3 and M Labalette 1-3. Plasma levels of IL-7 and IL-15 in the first month after myeloablative bone marrow transplantation are predictive biomarkers of acute GVHD and relapse. *Bone Marrow Transplant* (article in submission). 2009
- Yakoub-Agha I, Saule P, Depil S, et al. A high proportion of donor CD4⁺ T cells expressing the lymph node-homing chemokine receptor CCR7 increases incidence and severity of acute graft-versus-host disease in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancy. *Leukemia*. 2006;20:1557-1565
- Yakoub-Agha I, Saule P, Magro L, et al. Immune reconstitution following myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the impact of expanding CD28negative CD8⁺ T cells on relapse. *BBM Transplant*. 2009;15:496-504
- Williams KM, Hakim FT, Gress RE. T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Semin Immunol*. 2007;19:318-330

2. Projet de recherche :

Homéostasie des lymphocytes T et reconstitution immunitaire chez des receveurs de CSH :

Implication des LT CD4⁺ naïfs dans l'alloréactivité aux antigènes mineurs d'histocompatibilité et la survenue de la GVH

La ligne directrice de la thématique de recherche de notre équipe EA2686 repose sur l'implication des différentes sous populations T naïves et mémoires dans les événements post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Par une étude clinique prospective, nous avons établi qu'une proportion élevée de lymphocytes T (LT) CD4⁺ CCR7⁺ (incluant les cellules naïves (T_{NA}), et mémoires centrales (T_{CM})) dans le greffon augmentait le risque, la précocité et la gravité d'une GvH aiguë (Yakoub-Agha, 2006).

Pour valider *in vitro* ces résultats, nous avons comparé l'alloréactivité des différentes sous populations T CD4⁺ (T_{NA}, T_{CM}, T_{EM}) envers les antigènes mineurs d'histocompatibilité. Dans ce but, nous avons développé un modèle de réaction lymphocytaire mixte sensibilisée utilisant des cellules dendritiques matures dérivées de monocytes circulants comme cellules stimulantes, et les différentes sous populations T CD4⁺ purifiées comme cellules répondeuses.

Nos résultats mettent en évidence une réponse proliférative maximale pour les LT CD4⁺ naïfs purifiés qui se différencient en réponse aux alloantigènes mineurs d'histocompatibilité et constituent, dans ces conditions de co-culture, la seule sous-population capable d'une production soutenue d'IFN- γ , d'IL-6 et de TNF.

Notre étude clinique et ces résultats acquis *in vitro* valident le concept d'une déplétion partielle des greffons riches en cellules T CD4⁺ naïves, afin de réduire le risque de survenue d'une GvH aiguë. Cette modulation du potentiel alloréactif du greffon doit préserver une réponse anti-leucémique et anti-infectieuse initiale suffisante.

Dans les prochains mois, nos travaux porteront sur l'évaluation de l'immunité anti-infectieuse après une réduction de la population de cellules T CD4⁺ naïves au sein des CD4⁺ des greffons. Nous nous proposons d'évaluer l'impact d'une déplétion partielle des greffons riches en cellules T naïves. L'objectif est d'obtenir une proportion de cellules T CD4⁺ naïves inférieure à 40%, seuil discriminant selon les derniers résultats cliniques. Notre équipe a montré une corrélation positive entre les proportions de cellules T présentes dans les greffons des donneurs et celles retrouvées dans leur sang périphérique (Yakoub-Agha, 2007) ; ce qui autorise à évaluer les capacités de réponse anti-infectieuse sur un prélèvement de sang total périphérique.

Pour évaluer l'immunité anti-infectieuse, après réduction de la population de cellules T CD4⁺ naïves, nous étudierons la capacité de réponse des LT CD4⁺ à l'antigène pp65 du cytomégalovirus (CMV). Ce virus est, en effet, responsable d'infections sévères, primaires ou non, notamment dans les 6 premiers mois post-allogreffe. Pour accroître la sensibilité de notre approche, les réponses prolifératives et fonctionnelles (ELISPOT IFN- γ) seront réalisées avec des cellules dendritiques stimulantes autologues préalablement cultivées en présence de l'antigène pp65 lors de leur étape de maturation. Cette étude se divisera en trois étapes :

1. Mise au point de la méthode (« contrôle positif ») par étude de la réponse proliférative et fonctionnelle des cellules T CD4⁺ de sujets CMV séro**POSITIFS**. Nous comparerons les réponses des différentes sous-populations T CD4⁺ purifiées.
2. Etude de la réponse des cellules T CD4⁺ de sujets CMV séro**NEGATIFS** vis-à-vis de l'antigène pp65 présenté par leurs cellules dendritiques autologues, afin d'évaluer la capacité de réponse primaire à un antigène. Pour cela, la sensibilité de l'approche fonctionnelle ELISPOT IFN- γ constitue un facteur déterminant dans la mise au point de notre protocole.
3. Si cette deuxième approche s'avère possible, nous évaluerons le devenir de cette réponse lorsqu'on stimule, dans ces mêmes conditions, des PBMC (peripheral blood mononuclear cells) d'un sujet CMV-séronégatif après déplétion partielle en cellules T CD4⁺ naïves (TN \leq 40%).

Si la conservation de l'immunité anti-infectieuse s'avère possible, nous pourrions alors aborder le dernier volet de notre projet clinique qui sera d'évaluer l'impact d'une déplétion partielle en cellules T CD4⁺ naïves sur l'immunité anti-tumorale.

1. Yakoub-Agha I, Saule P, Depil S, et al. A high proportion of donor CD4⁺ T cells expressing the lymph node-homing chemokine receptor CCR7 increases incidence and severity of acute graft-versus-host disease in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancy. *Leukemia*. 2006;20:1557-1565
2. Yakoub-Agha I, Saule P, Depil S, et al. Comparative analysis of naïve CD4⁺ and CD8⁺ T cells subset in bone marrow and G-CSF-mobilized peripheral blood stem cell allografts : impact of donor characteristics. *Experimental Hematology*. 2007;35:861-871



Lille le 25/08/09

Mlle Thiant Stéphanie
62 rue des Stations, APP 264
59 000 Lille
stephanie.thiant@yahoo.fr

OBJET : Candidature Prix PARI 2009
« Les cellules hématopoïétiques et la thérapie cellulaire »

Mesdames, Messieurs les membres du Jury

En 2008, 1472 allogreffes de CSH ont été réalisées en France contre 799 en 2000 selon le Registre national France Greffe de Moelle ; soit un nombre de greffe qui a doublé en seulement 8 ans. Améliorer les conditions de vie des receveurs et assurer la survie après allogreffe de CSH sont plus que jamais des enjeux déterminants. C'est dans cette perspective que notre équipe d'accueil EA2686 a engagé des travaux dans le domaine de l'allogreffe de CSH depuis maintenant 6 ans.

Notre équipe de recherche EA2686, implantée dans le Pôle d'immunologie du Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille, est composée d'immunologistes et de cliniciens du service des Maladies de Sang de l'Hôpital Huriez au CHRU de Lille, qui réalise en moyenne une soixantaine d'allogreffe de CSH par an.

La ligne directrice de la thématique de recherche de notre équipe EA2686 repose sur l'implication des différentes sous populations T naïves et mémoires dans les événements post allogreffe de CSH. L'objectif de notre équipe est de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu au cours de la greffe et d'identifier de nouveaux marqueurs biologiques qui permettront de déterminer précocement la survenue de complications postgreffe majeures.

Mon travail de recherche au sein du laboratoire a débuté en 2006 dans le cadre d'un Master 2 « Physiologie et Physiopathologie des Systèmes Intégrés et Neurosciences ». Il se poursuit par la réalisation d'une thèse d'Université (2^{ème} année en cours) après obtention d'une allocation de recherche par le Ministère de la Recherche et de la Technologie (MRT). La thématique que l'on m'a initialement confié repose sur plusieurs travaux réalisés antérieurement au sein du laboratoire. Dans une étude prospective, notre équipe a montré qu'une proportion élevée de lymphocytes T (LT) CD4⁺/CCR7⁺ (incluant les cellules naïves, et mémoires centrales) présentes dans le greffon augmentait le risque d'une GvH aiguë (Yakoub-Agha, 2006). L'étude de la dynamique des sous-populations T naïves et mémoires lors de la reconstitution immunitaire était initiée en parallèle et dans ce cadre on m'a confié l'étude des facteurs influençant la prolifération homéostatique des cellules T après allogreffe, et plus particulièrement vers le rôle de l'interleukine-7 et de l'interleukine-15, ainsi que l'expression de leur récepteur par les sous populations de cellules T naïves et mémoires, au cours de la reconstitution immunitaire, chez des receveurs de CSH. Nos résultats ont montré qu'un taux plasmatique élevé d'IL-7 à J14 après la greffe, au stade où les receveurs sont très lymphopéniques, est un facteur prédictif d'un risque de survenue de GVH aiguë (HR= 3.63 ; P=0.014) comparé aux autres facteurs connus comme favorisant cette complication (i.e. infection à CMV, sex-mismatch). Ces travaux ont été présentés en communication orale lors du 35^{ème} congrès annuel de « l'European group for Blood and Marrow Transplantation », à Göteborg en Suède, en Avril 2009, et un article est actuellement en soumission à Bone Marrow Transplantation.

L'augmentation des taux d'IL-7 observée au cours des premiers jours post greffe pourrait être due à une augmentation de production en réponse à la lymphopénie ou encore à une diminution de la consommation par les lymphocytes T. Ceci peut également suggérer un défaut de réceptivité par le récepteur de l'IL-7 dont la chaîne alpha (CD127) assure la spécificité. Afin de compléter mes travaux de recherche, nous avons établi un projet de collaboration avec l'équipe de recherche du Professeur Klaus Müller à l'Hôpital de Copenhague qui a mis en évidence l'existence de 4 polymorphismes au niveau de la séquence nucléotidique codant pour la chaîne alpha du récepteur de l'IL-7 chez les donneurs de moelle (Shamim, 2006). Les conséquences de ce polymorphisme sur la fonctionnalité du récepteur à l'IL-7 ne sont pas connues. Ces polymorphismes pourraient expliquer chez les receveurs des différences de capture de l'IL-7 et leurs conséquences sur le développement d'une GVH. Opportunité m'est donnée de me rendre sur place afin d'effectuer la recherche des polymorphismes du récepteur de l'IL-7 chez les donneurs et les receveurs de notre cohorte. Ce voyage nécessitera un mois de travail technique et d'analyse des résultats.

Par ailleurs, l'étude clinique de Yakoub-Agha (2006) sur le rôle prépondérant des lymphocytes T CD4⁺/CCR7⁺ dans le développement d'une GVH aiguë, a été récemment validé *in vitro*, dans le laboratoire grâce à une étude comparant l'alloréactivité des différentes sous-populations lymphocytaires T CD4⁺ (naïve, mémoire centrale et effectrice mémoire) envers les antigènes mineurs d'histocompatibilité. La rédaction d'un article est actuellement en cours.

La suite de mon travail va consister à évaluer l'impact d'une déplétion partielle des greffons riches en cellules T CD4⁺ naïves sur la réponse anti-infectieuse et anti-tumorale. Le développement d'un modèle de réaction lymphocytaire mixte sensibilisée utilisant des cellules stimulantes autologues préalablement cultivées en présence de l'antigène pp65 (CMV) est en cours.

L'étape suivante consistera à évaluer la réponse anti tumorale des cellules T après déplétion partielle des cellules T CD4⁺ naïves. La mise au point du protocole vient de débuter. Ce travail se fera en collaboration avec une équipe de recherche de l'IRCL (Institut de recherche contre le cancer de Lille –Pr B. QUESNEL) et les expérimentations commenceront au premier semestre de l'année 2010.

Si j'ai l'honneur d'obtenir le prix PARI, une partie de ce dernier me permettrait de financer mon déplacement à l'Hôpital de Copenhague et l'achat des réactifs, nécessaires à cette future collaboration qui nous l'espérons, se soldera par la publication d'un deuxième article scientifique. Ce budget serait également utilisé pour l'achat du matériel et des réactifs nécessaires à la réalisation du projet « Immunité anti-infectieuse et anti-tumorale après déplétion partielle des cellules T CD4⁺ naïves dans les greffons ». Ces résultats obtenus représenteront plusieurs années de recherche au sein de l'EA2686 dont mon travail de Master 2 et de Doctorat.

Si la conservation de l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale après déplétion partielle des greffons riches en cellules T CD4⁺ naïves s'avère possible, ce projet pourra à plus long terme aboutir à la mise en place d'un essai clinique basé sur la réduction partielle en cellules T CD4⁺ naïves des greffons dont la proportion est élevée. Ceci afin de modérer la réaction alloréactive et donc le risque de GVH aiguë, tout en préservant l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale. Ces travaux s'inscrivent dans une ambition commune : comprendre les mécanismes mis en jeu au cours d'une allogreffe de CSH afin d'adapter rapidement la thérapeutique du receveur, favoriser la réussite de l'allogreffe et améliorer, à plus long terme, les modalités et les conditions de transplantation.

Sensible à l'attention que vous accorderez à ma candidature et à mes travaux de recherche, veuillez agréer, Mesdames et Messieurs les membres du jury l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Mlle Thiant Stéphanie