

PROJET 3

Optimiser les effets anti-leucémiques de la greffe



Identification via une approche de criblage à grande échelle des effecteurs moléculaires impliqués dans la réponse du greffon contre la leucémie dans un modèle préclinique de leucémie aiguë myéloïde

PORTEUR DU PROJET

Dr Alexandre Puissant

INSERM U944, Hôpital Saint-Louis, Paris

CONTEXTE

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est un cancer du sang affectant les cellules souches myéloïdes. De mauvais pronostic, la maladie présente un taux de survie à 5 ans de 17 %, appelant à un renforcement de la prise en charge. Si la chimiothérapie reste le traitement de référence, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques représente un traitement curatif majeur pour les patients éligibles. Le greffon, en provenance d'un donneur aux leucocytes compatibles, s'attaque aux cellules leucémiques résiduelles pour favoriser la rémission/guérison ; on parle alors d'effet « greffon versus leucémie » (GvL).

ENJEU

Il arrive qu'une greffe de moelle osseuse ne soit pas efficace, notamment lorsque l'effet GvL n'est pas suffisant pour contenir la progression de la maladie. Les causes biologiques d'une réaction insuffisante sont mal comprises, notamment du fait d'une méconnaissance des mécanismes moléculaires sous-jacents. Une lacune appelant à plus amples investigations afin d'identifier les déterminants biologiques impliqués dans une réaction GvL optimale et, ainsi, de découvrir de nouvelles cibles moléculaires immunomodulatrices pertinentes pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë.

VOIE DE RECHERCHE

En vue de décrypter les mécanismes moléculaires régissant la réponse GvL dans la LAM, l'équipe lauréate de l'appel à projets du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain a développé un modèle murin spécifique. Des souris leucémiques ont reçu des cellules immunitaires (lymphocytes T CD8+ activés) capables de cibler les cellules leucémiques présentant une mutation bien spécifique : une translocation du gène MLL-AF9, associé à des cas agressifs de leucémies. Ce modèle va servir de support à une étude permettant de caractériser les gènes candidats immunomodulateurs contribuant à une bonne réponse GvL.

LE PROJET

L'étude consiste à combiner des méthodes de criblage de petits ARN en épingle à cheveux (ARNsh) et des approches analytiques reposant sur l'utilisation de technologies de pointe (imagerie intravitale, séquençage d'ARN unicellulaire...) pour identifier et caractériser les régulateurs critiques impliqués dans l'effet GvL.

En jeu : une meilleure compréhension des moyens de les moduler, de façon à maximiser la réponse immunitaire du greffon contre les cellules leucémiques, tout en minimisant la toxicité sur les tissus sains du receveur.

PERSPECTIVES

Cette étude pourrait conduire au développement d'une approche immunomodulatrice innovante susceptible d'optimiser l'efficacité de la greffe allogénique de moelle osseuse pour contourner durablement les rechutes de leucémie myéloïde aiguë, qui impliquent à 40 % une insuffisance de l'effet GvL.