

Analyse des déterminants immunologiques de la réponse clinique observée chez des patients atteints de sclérodémie systémique traités par cellules souches mésenchymateuses allogéniques

Effet de l'injection de CSM sur le phénotypage et la fonction des Lymphocytes B

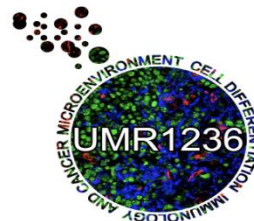
^{1,2} Séverine Loisel, ^{3,4} Pauline Lansiaux, ^{1,2} Cédric Ménard,
^{1,2} Karin Tarte, ^{3,4} Dominique Farge

¹ SITI Laboratory, Etablissement Français du Sang Bretagne, CHU Rennes, France

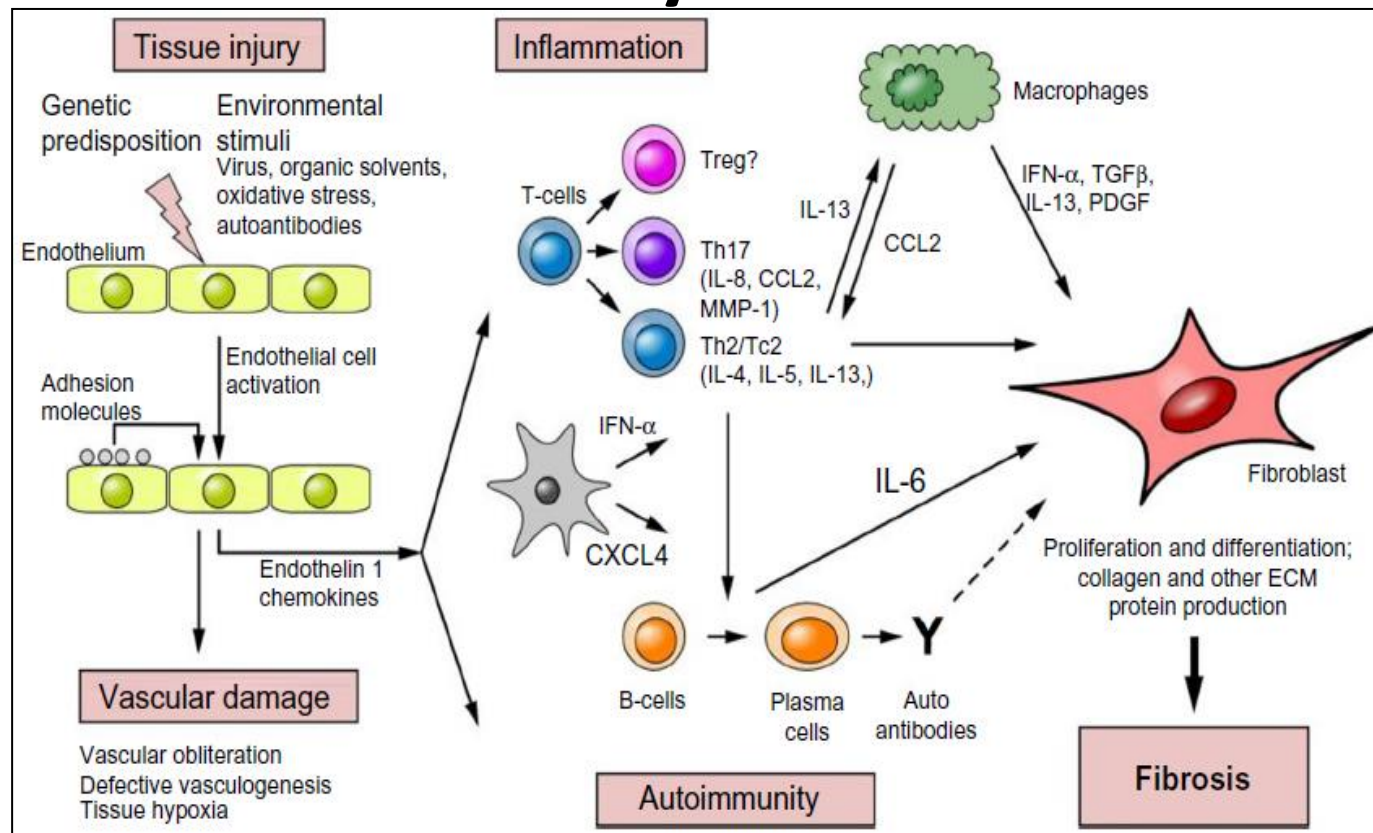
² UMR U1236, INSERM, Université Rennes 1, Rennes, France

³ Hôpital Saint-Louis, UF04 Médecine Interne Maladies Auto-immunes et Pathologie vasculaire, Centre de Référence Maladies systémiques rares d'Iles de France, Paris, France

⁴ Institut Universitaire d'Hématologie, EA 3518, Paris, France



Sclérodermie Systémique (SSc) : activation du système immunitaire



De [Fuschiotti P 2016]

Lymphocytes T reg dans le sang : \searrow nombre, \searrow activité

[Barault J. et al. 2014]

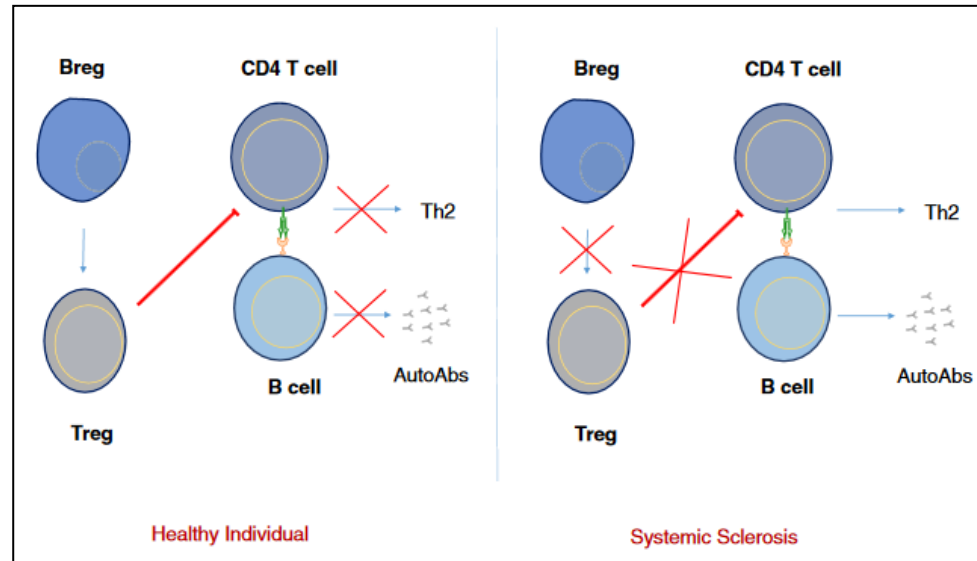
Lymphocytes B dans le sang : \nearrow activité

[Mavropoulos A et al. 2016], [Matsushita T et al. 2016]

Lymphocytes Breg dans le sang: \searrow nombre, \searrow activité

Caractérisation des Lymphocytes B reg

Définition: Lymphocytes B aux capacités immuno-régulatrices avec expression de cytokines telles que IL-10 [Fillatreau et al. 2002; Couper et al. ; Lund et al 2010]
TGF- β [Kesselet et al. 2011; Nouël et al. 2015]

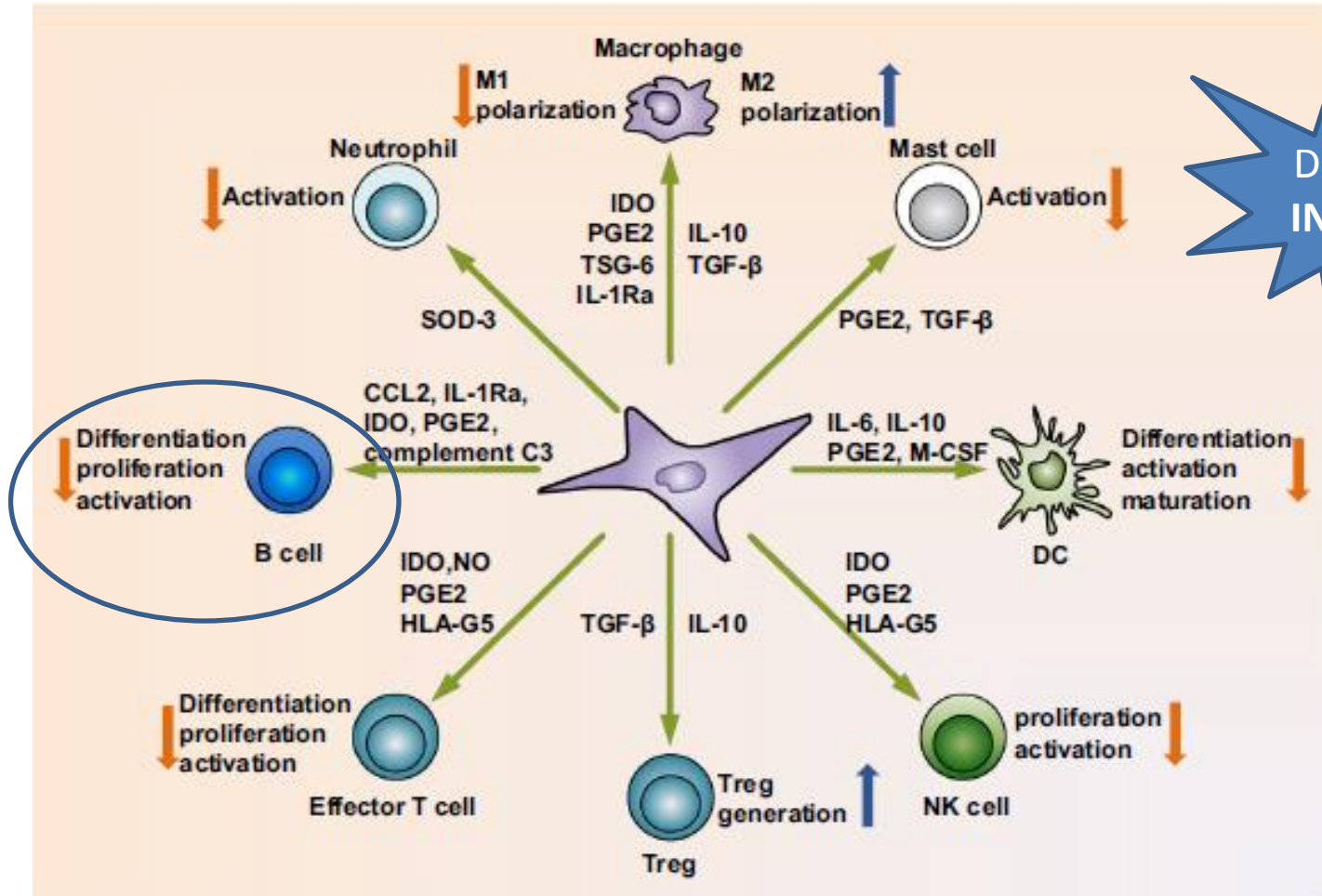


De [Sakkas et al, 2016]

Phénotype : hétérogène

- Breg contenus dans le compartiment B transitionnel (CD24^{hi} CD38^{hi} CD27⁻) aux fonctions régulatrices [Blair et al., *Immunity*, 2010] , diminué dans la SSC [Mavropoulos, 2016]
- CD5 = marqueur spécifique des **Breg** [Tedder et al., 2011 and 2015; Peng et al., 2015]
- Identification de Breg mémoires [Khoder et al, 2014]

Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM) immuno-modulatrices et immunosuppressives



Données
IN VITRO

[De Li, 2017, Cell. Mol. Life Sci]

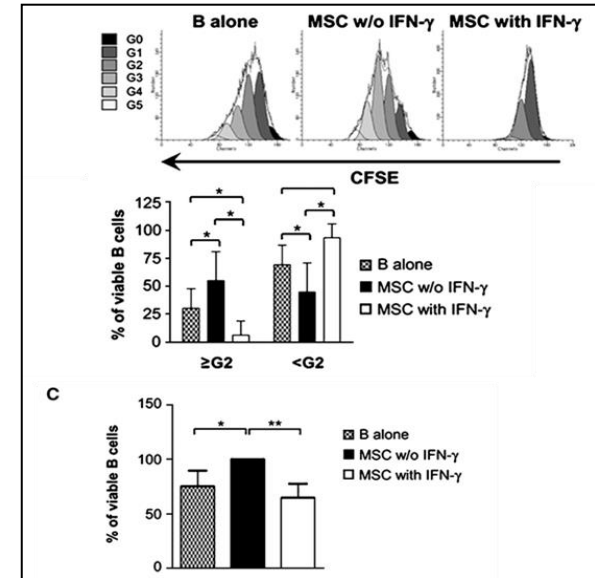
CSM multipotentes dérivées Moelle Osseuse, Cordon ombilical, adipocytes

Effet des CSM sur les Lymphocytes *in vitro*

Sur les Lymphocytes B:

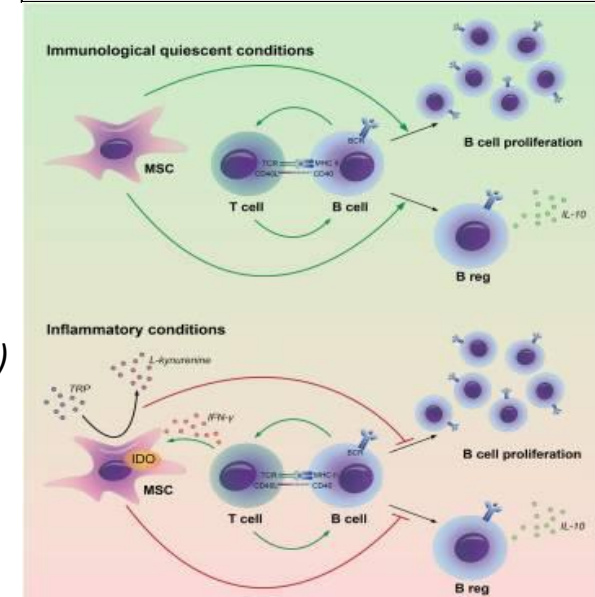
- **CSM sans IFN- γ** : favorise prolifération et la survie des LB
- **CSM avec IFN- γ** : inhibition de la prolifération des LB

[Maby-El Hajjami H et al., Cancer Res. 2009]



Sur les Lymphocytes B reg : LB produisant IL-10

- **CSM sans IFN- γ** : induction des Bregs
[Qin Y et al., Cell Physiol. Biochem 2015; Gupte KS et al., Biomed J. 2017]
- **CSM avec IFN- γ** : inhibition des Breg (contact cellulaire + voie Cox 2)
[Hermankova B et al., Immunobiology. 2016]



[Luk F et al., Front. Immunol. 2017]

Effet des CSM sur les Lymphocytes B *in vivo*

⇒ INDUCTION des Bregs

Injection de CSM chez des patients cGvHD *

Bénéfice clinique

↗ **Breg CD5⁺ produisant IL-10**

[Peng Y. *et al.*, Leukemia 2015]

Transfert de CSMs de cordon ombilical humain dans un modèle murin de colite*

Réduit la colite

Augmente la sous-population B reg CD5⁺ [Chao K *et al.*, Stem Cell Res Ther. 2016]

Transfert de CSM d'amygdales humaines chez des souris traitées par oestradiol

Réduit la réponse immunitaire dépendante des LB (production IgG)

↗ **B reg produisant IL-10**

Réponse dépendante de l'**IL-35** sécrétée par les CSM [Cho KA *et al.*, Cell. Mol. Immunol. 2017]

* MTI autorisé Canada, USA, Japon, Espagne

OBJECTIFS

Effet d'une injection unique iv de CSM sur les sous-populations lymphocytaires – gènes de la fonction LB - chez les patients SSc

- **Phénotypage Lymphocytaires, notamment sous-populations LB**
- **Analyse approfondie des B régulateurs**
- **Modification de l'expression des gènes nécessaires à la fonctionnalité B**
 - à partir de LB totaux circulants
 - dans les sous-populations lymphocytaires B

Patients avec Sclérodermie Systémique sévère

**Traités par injection de CSM allogéniques issues de moelle osseuse/
étude clinique de phase I-II (PHRC AOM -11250) :**

- Age entre 18 et 70 ans
- SSc diagnostiqué selon critères ACR/EULAR 2013
- SSc de mauvais pronostic avec atteintes viscérales sévères
- Contre-indiquant ou résistant aux traitements immunosuppresseurs conventionnels
- **mRSS > 15**
- **Atteinte pulmonaire ou cardiaque ou rénale**

Critères d'éligibilités détaillés sur www.gfrs.com, www.mathec.com, www.fai2r.org

→ **13 patients** inclus à ce jour sur les **20** prévus au total
Collecte d'échantillons sanguins à **M0, M1 et M3**

Conclusion et Perspectives

- **Développement de nouveaux outils pour évaluer les LBreg circulants**
- **Développement de la compréhension de la physiopathologie de la SSc et du mécanisme d'action des CSM**

Projets complémentaires

- ***Analyse de l'effet anti-fibrosant des CSM sur des biopsies de peau***
- ***Corrélation avec réponse clinique des patients***



www.mathec.com



MERCI!



Suivi Immunologique
des Thérapies Innovantes

