



**Donnons
au sang**
*Le pouvoir
de soigner*

CELLULES NK : SENTINELLES POST-GREFFE ET NOUVELLES STARS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Christelle Retière

Directrice de recherche EFS

Directrice scientifique EFS

EFS Centre Pays de la Loire



PLAN

- L'équipe de recherche de l'EFS-CPDL
- L'EFS, acteur majeur dans les greffes de CSH
- Les greffes de CSH
- Les cellules NK dans le contexte des greffes de CSH
- Les cellules NK
- Les immunothérapies cellulaires NK

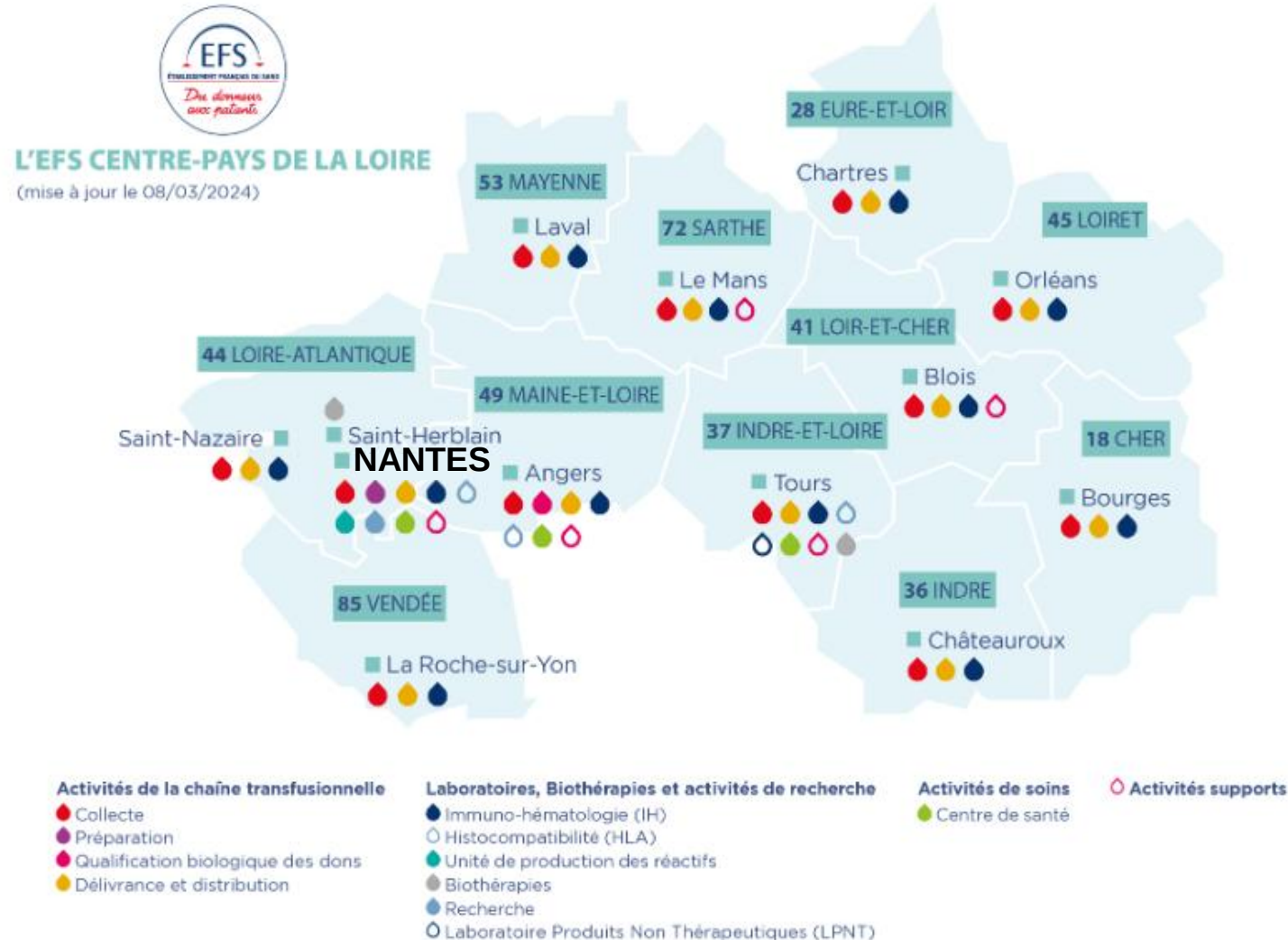


1

L'EQUIPE DE RECHERCHE

EFS-CPDL

Une équipe de recherche située à Nantes

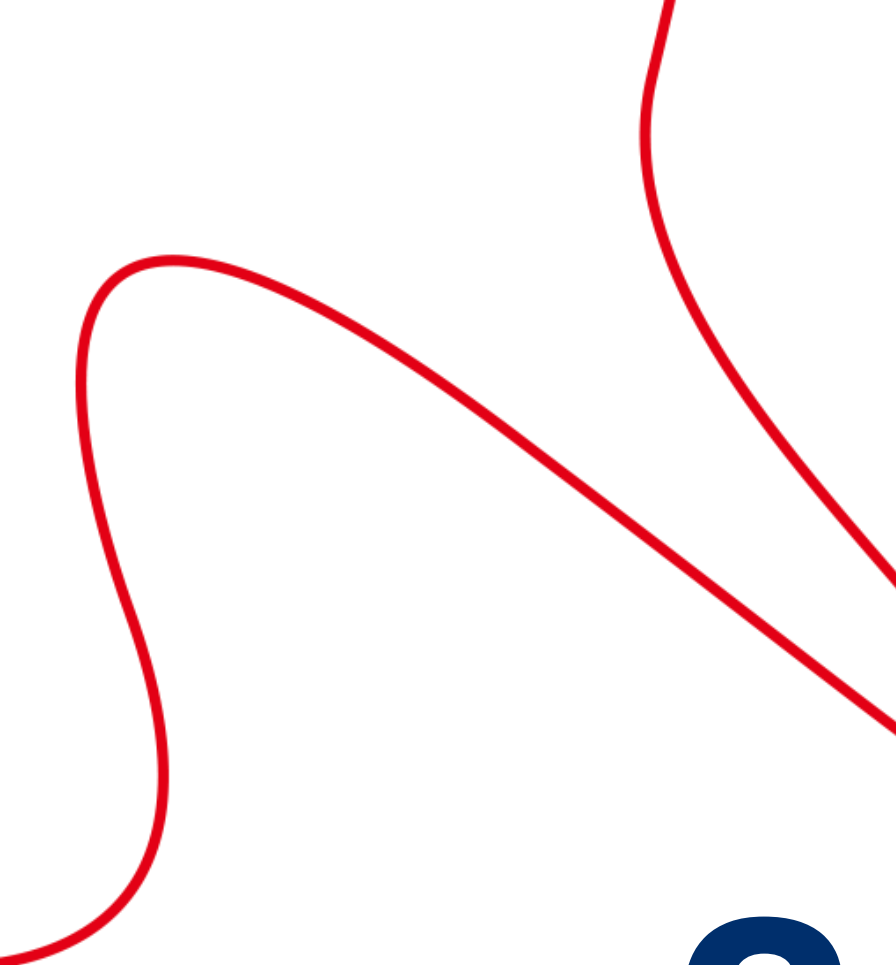


Equipe 12

INSERM UMR1307 CNRS UMR6075

Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée Nantes-Angers





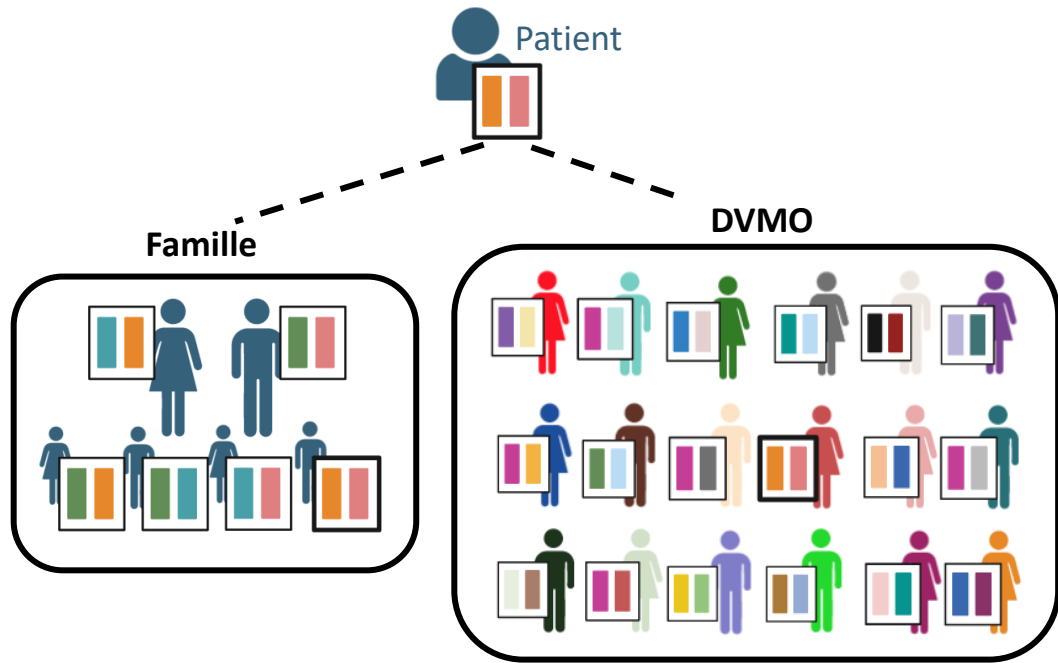
2

L'EFS, ACTEUR MAJEUR DANS LES GREFFES DE CSH

L'EFS est un acteur majeur dans les greffes de CSH



1 Typage HLA des patients et des donneurs
Laboratoire HLA

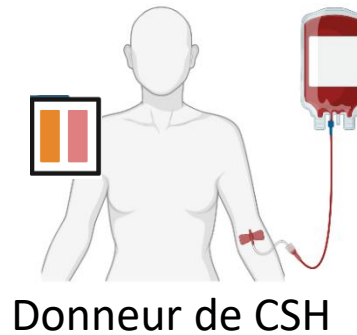


2

Recrutement des DVMO

DVMO : Donneurs Volontaires de Moelle Osseuse
Prélèvements, Communication, laboratoire HLA

3 Prélèvement des CSH périphériques
Centre de santé



4 Préparation des greffons
Unité d'Ingénierie Cellulaire

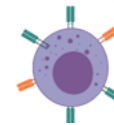


6

5

Grefe de CSH
Service d'hématologie

CHU NANTES



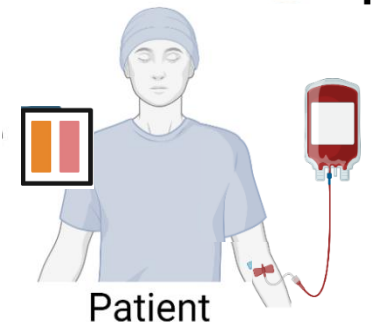
Fabrication
des CAR T

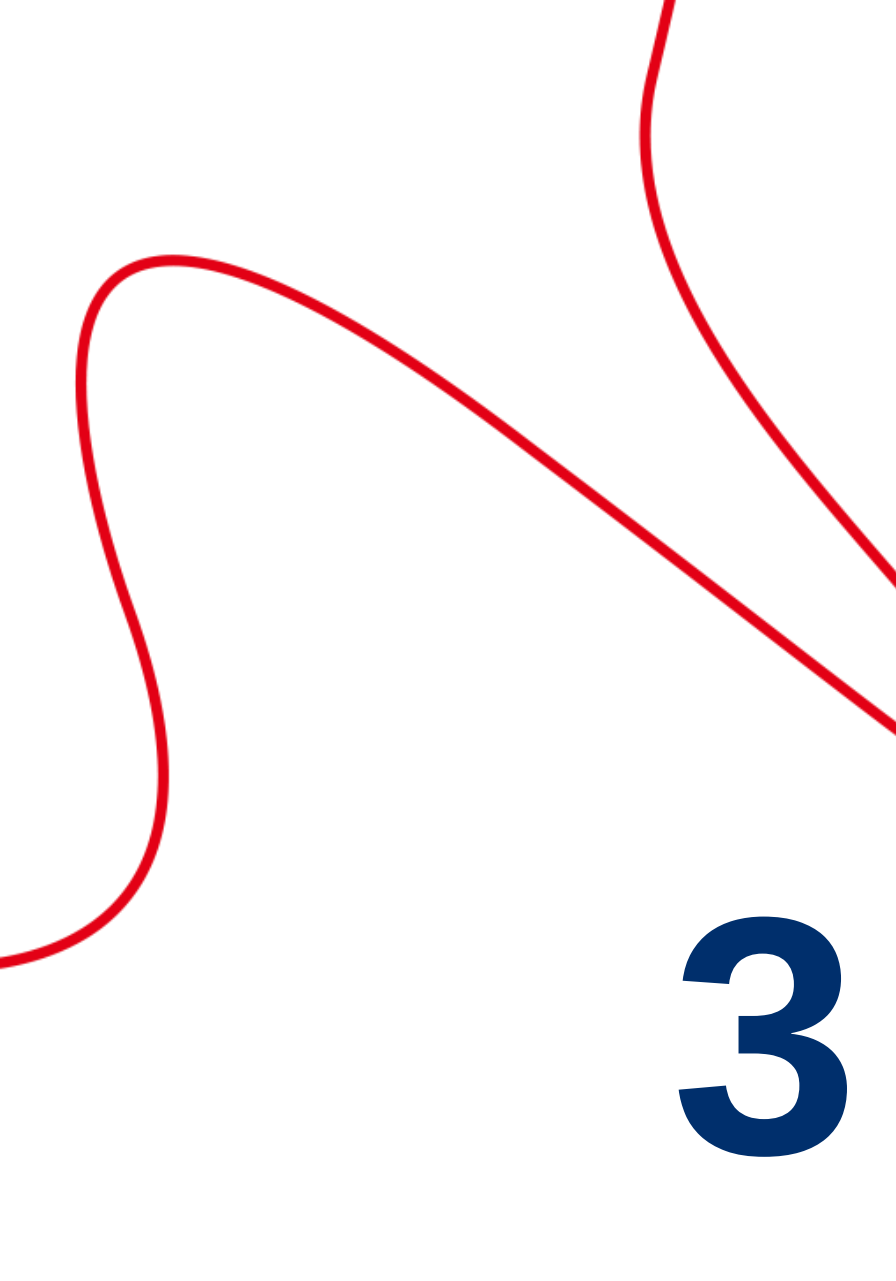
7

Unité de Thérapie
Cellulaire et Génétique

UTCG
Unité de Thérapie Cellulaire et Génétique
CHU de Nantes

8





3

LES GREFFES DE CSH

La greffe de cellules Souches Hématopoïétiques permet de remplacer la moelle malade par une moelle saine

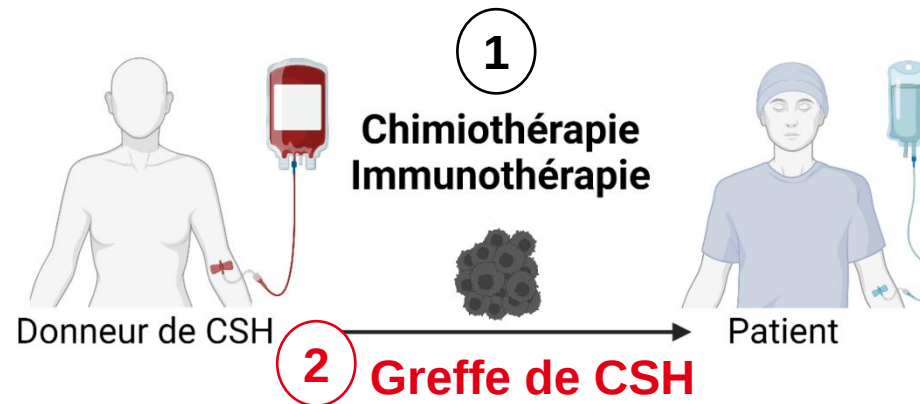
1

Le patient reçoit une
1^{ère} ligne de traitement

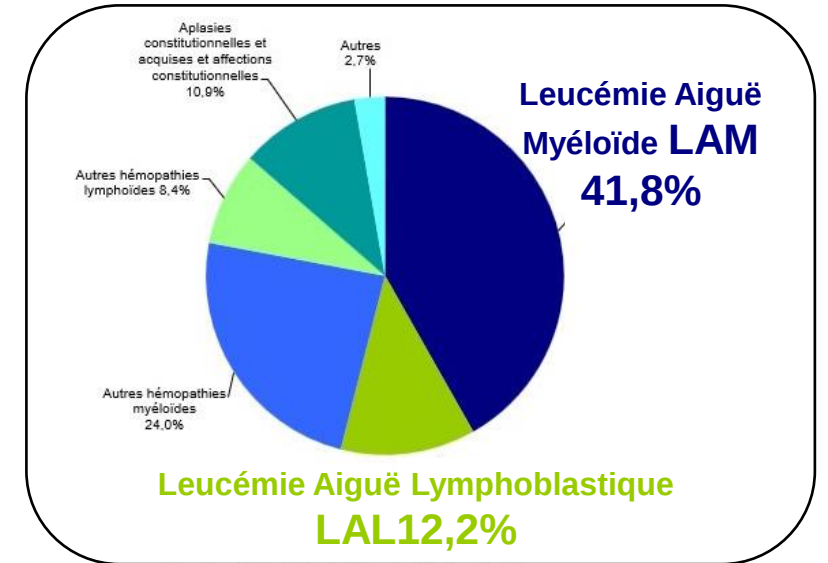
Si les **cellules leucémiques** sont toujours présentes

2

Le patient reçoit une
greffe de CSH
pour remplacer sa
moelle malade par une
moelle saine

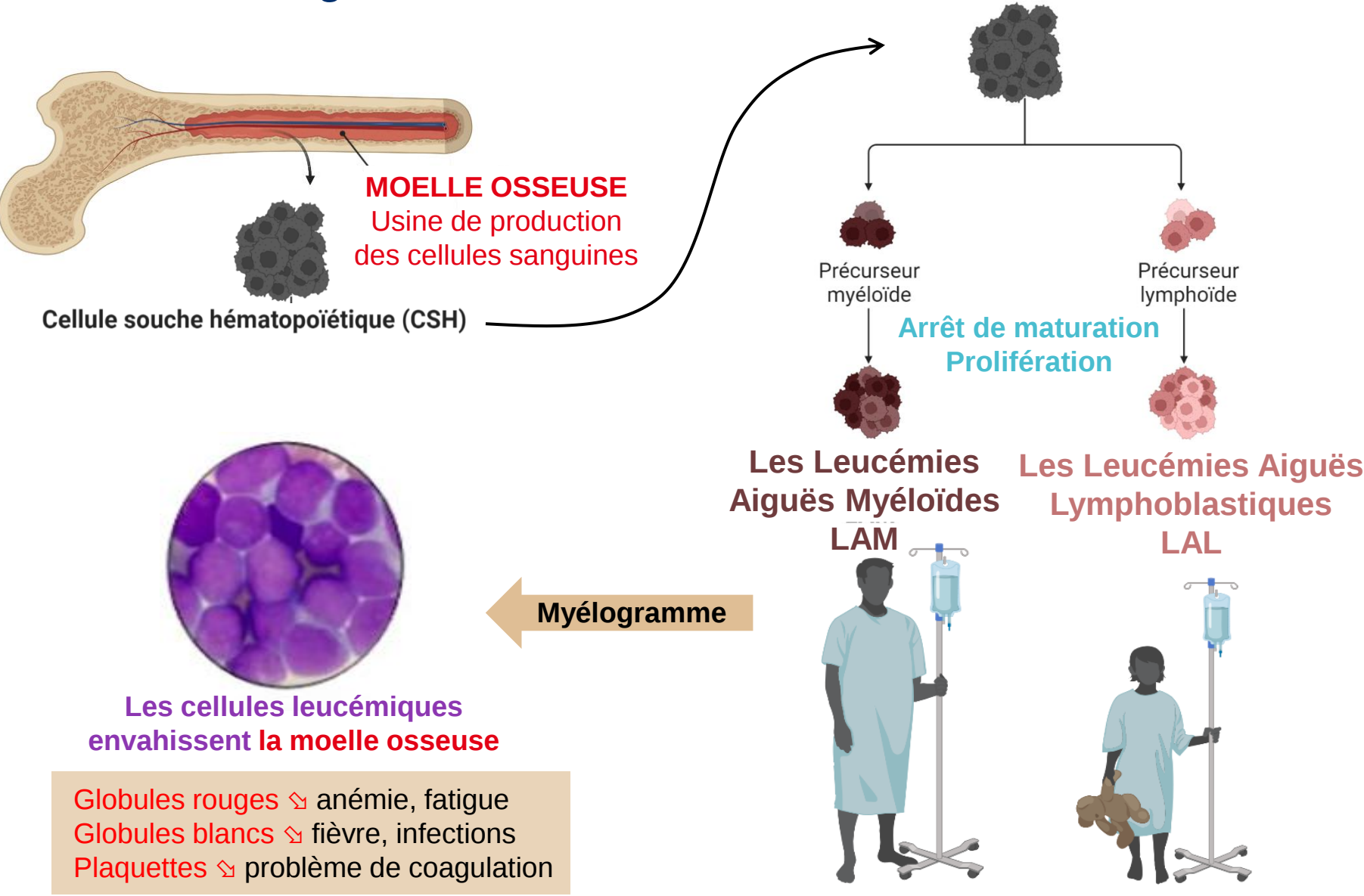


Répartition des indications
d'allogreffes de CSH en 2022



* Parmi les patients dont les données sont saisies dans ProMiSe
Source : Base ProMiSe (extraction du 14 juin 2023)

Les Leucémies Aiguës, des cancers du sang



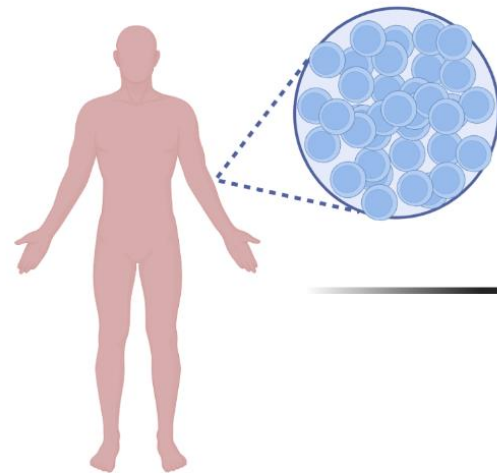
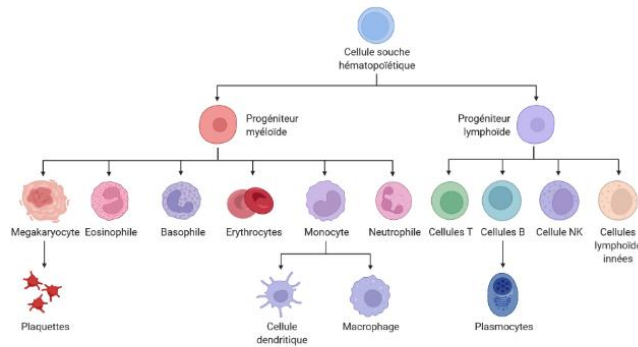
1% des cancers

+ de 4000 nouveaux cas/an en France

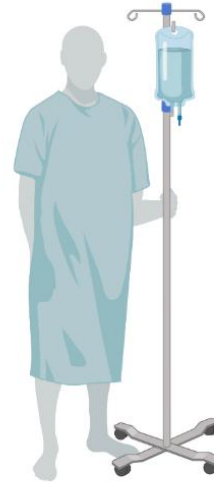
Les LAM touchent principalement les **adultes**

Les LAL touchent principalement les **enfants**

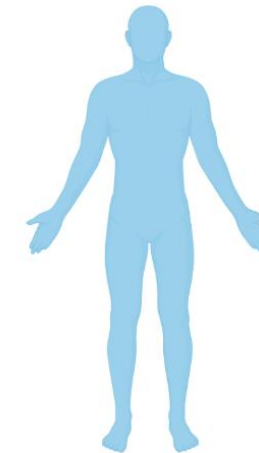
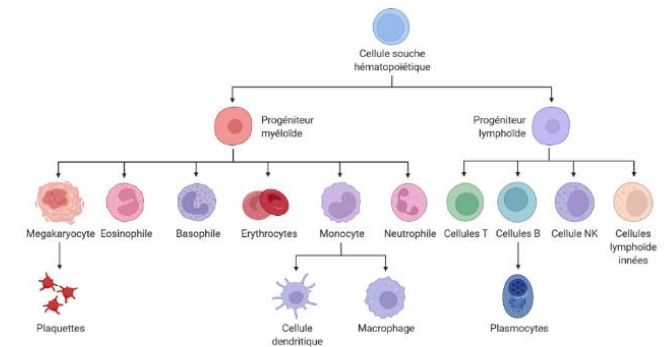
Reconstitution de l'hématopoïèse du receveur à partir des CSH du donneur



Donneur de CSH



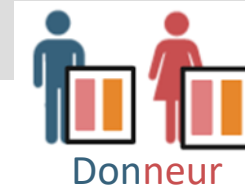
**Patient
receveur de CSH**



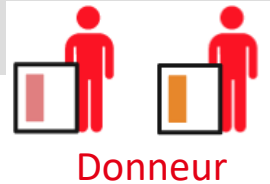
Patient guéri

Recherche du donneur basée sur la « carte d'identité biologique » transmise génétiquement : le système HLA

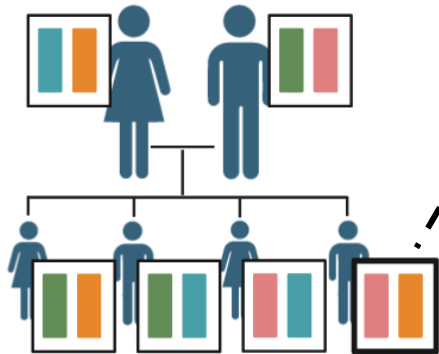
Une compatibilité HLA complète



Une compatibilité à 50%
(haplo-identique)

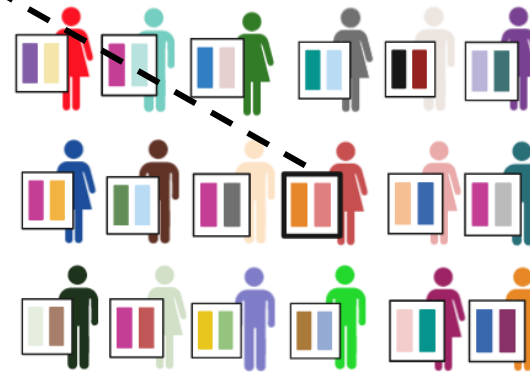


Famille



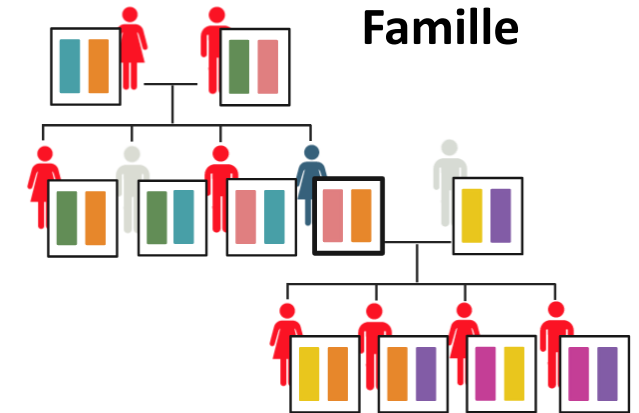
1 chance sur 4
d'avoir un frère ou
une sœur HLA
compatible

DVMO

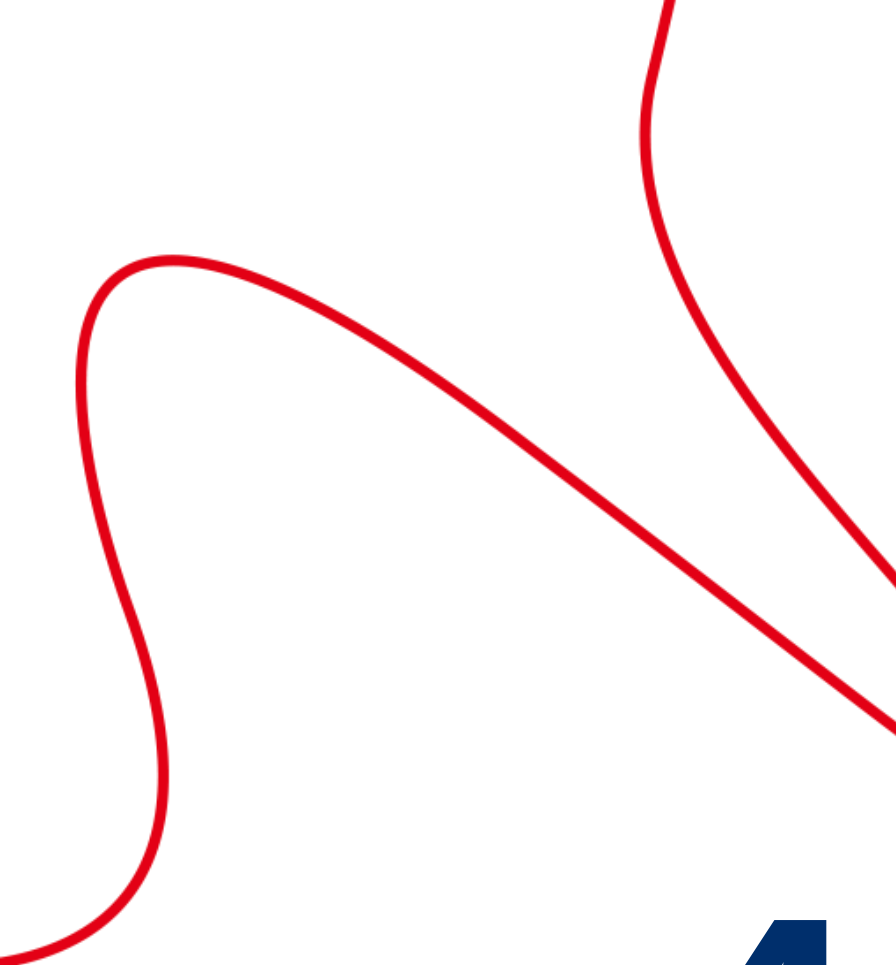


1 chance sur 1 million
d'avoir un donneur HLA
compatible

Famille



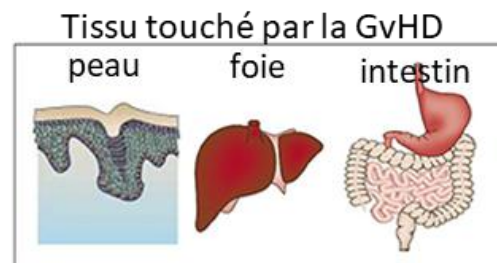
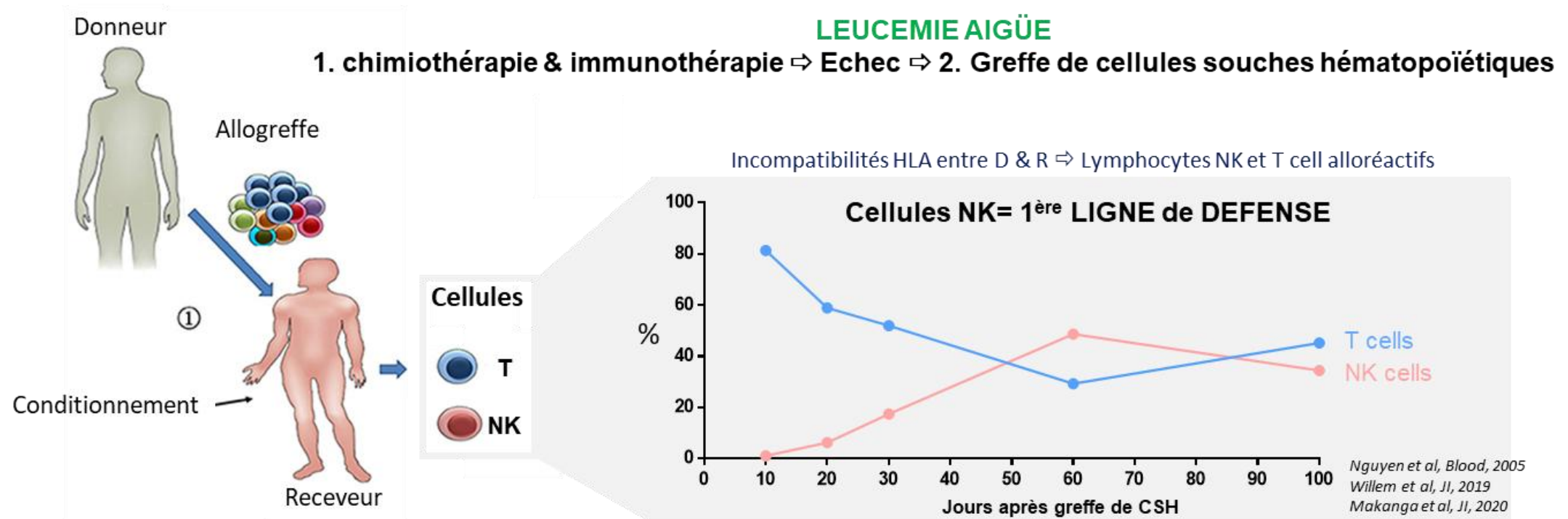
100% de chance
d'avoir un membre
de sa famille HLA
haplo compatible



4

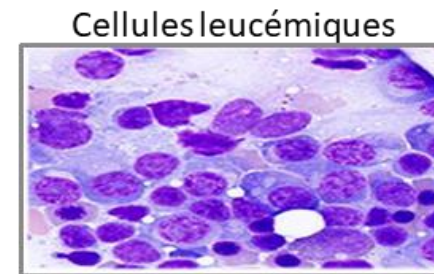
LES CELLULES NK DANS LES GREFFES DE CSH

Les cellules NK, première ligne de défense après greffe de CSH



GvHD

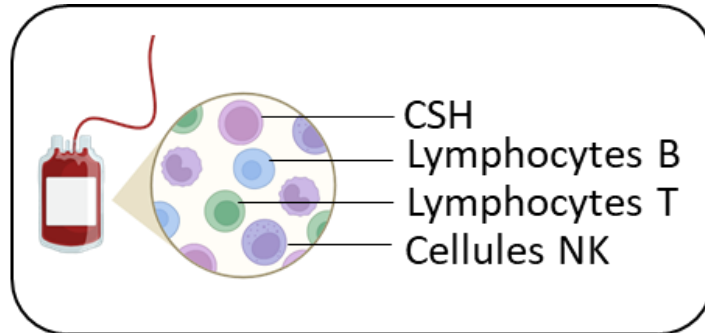
GvL



Ruggeriet al, Blood, 1999
Ruggeriet al, Science, 2002
Sheng et al, Front immunol, 2020

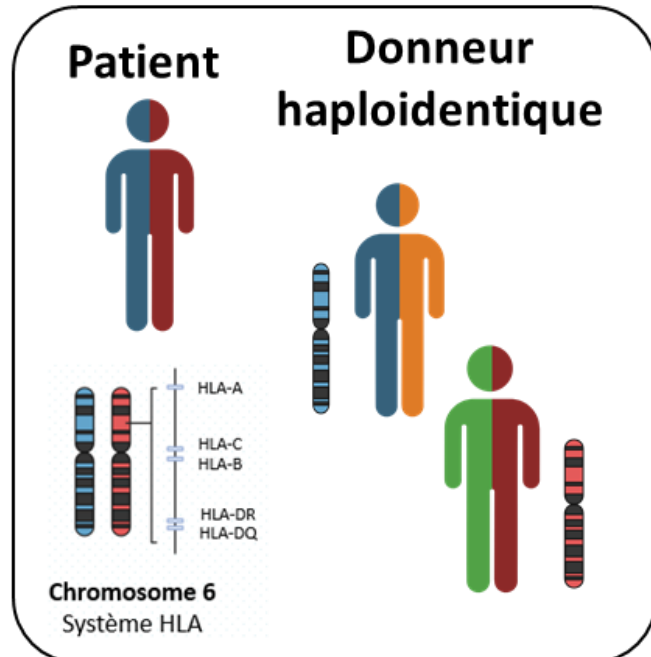
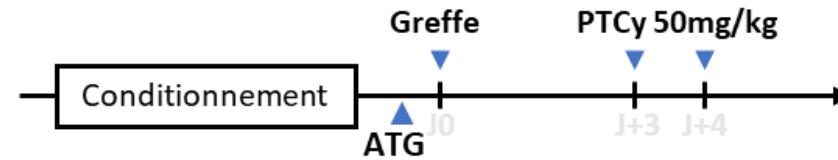
Adapté de Chang and al. Frontiers in Immunology 2018

Greffe HLA haploidentique de CSH : principe et modalités



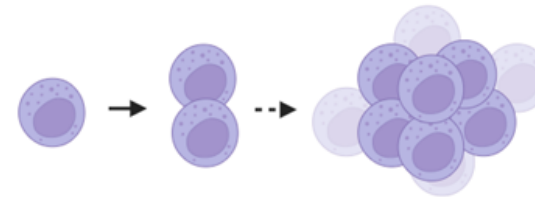
Greffon non manipulé : administration de cyclophosphamide post-greffe (**PTCy**) et de globulines antithymocytaires (**ATG**)

Luznik et al., BBMT 2008



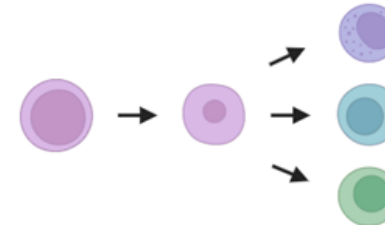
Les NK représentent la principale population lymphocytaire post-allo :

*Prolifération
homéostatique*

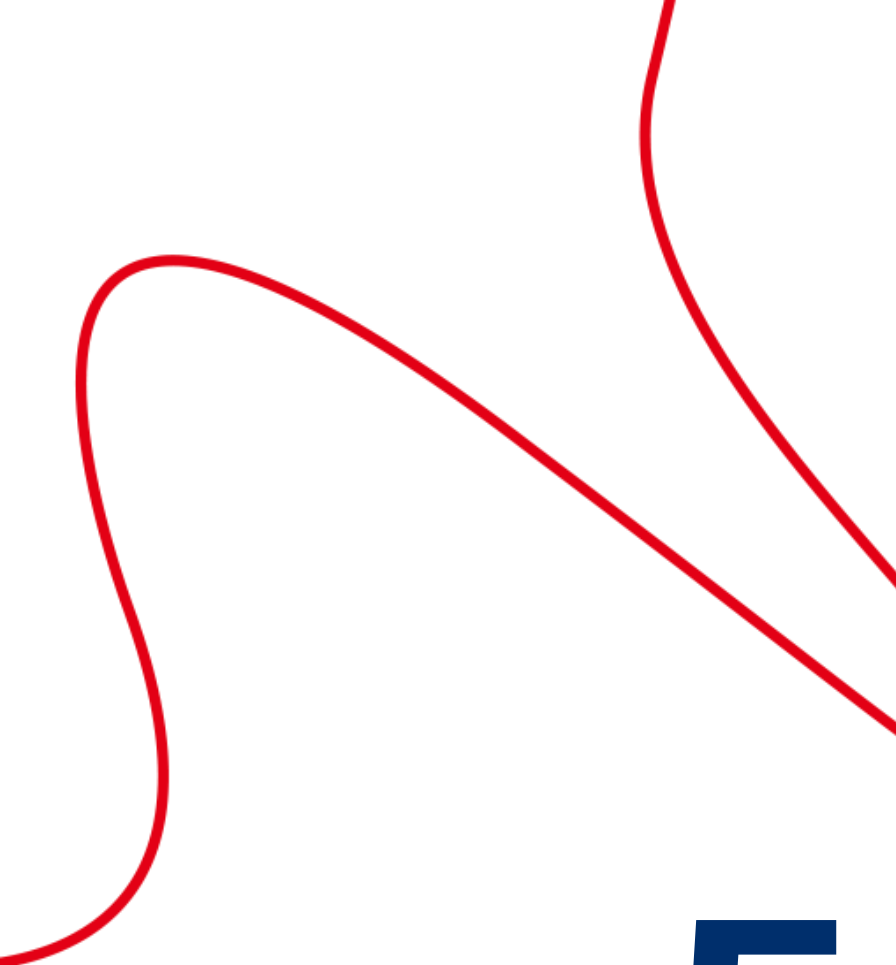


Précoce, IL-15 dépendant

*Reconstitution de novo
à partir de la CSH*



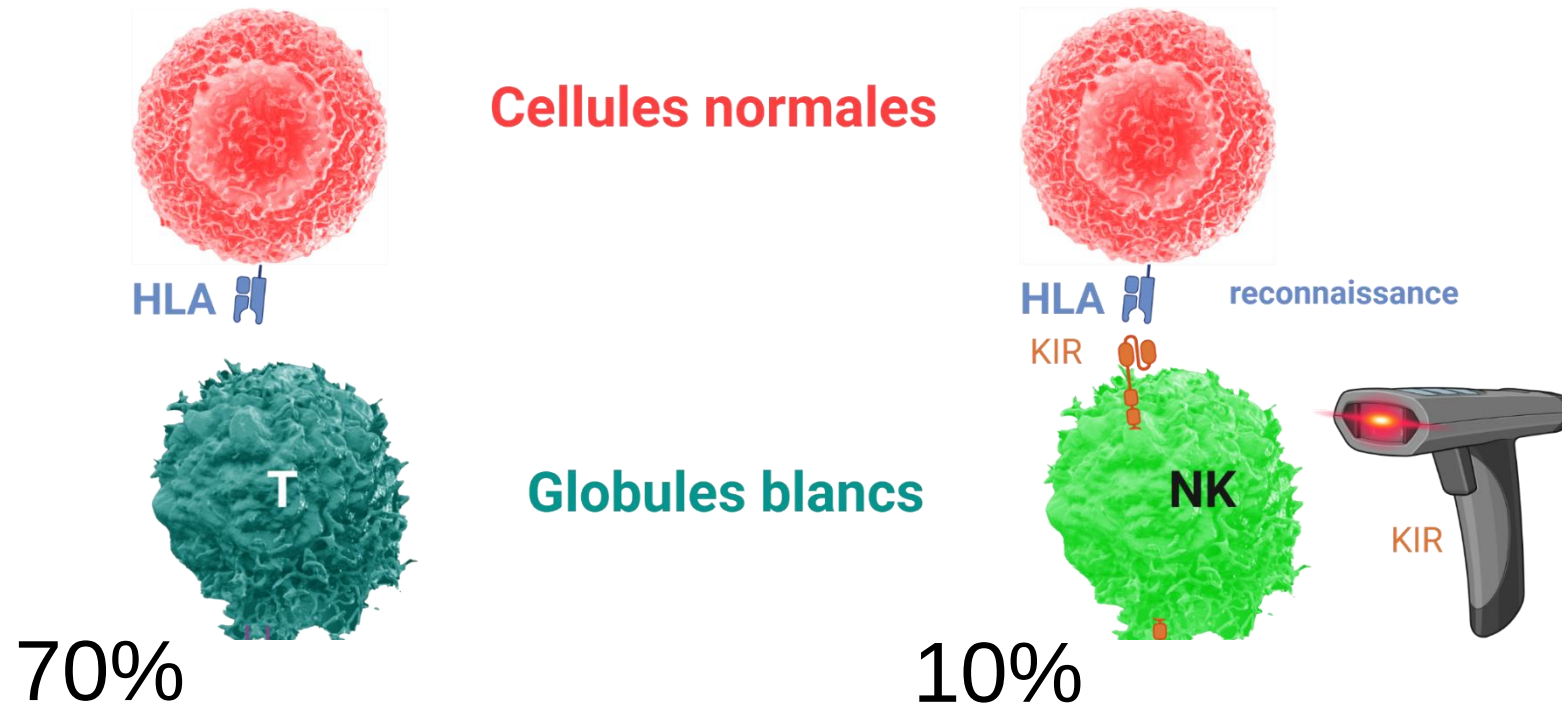
+ tardif



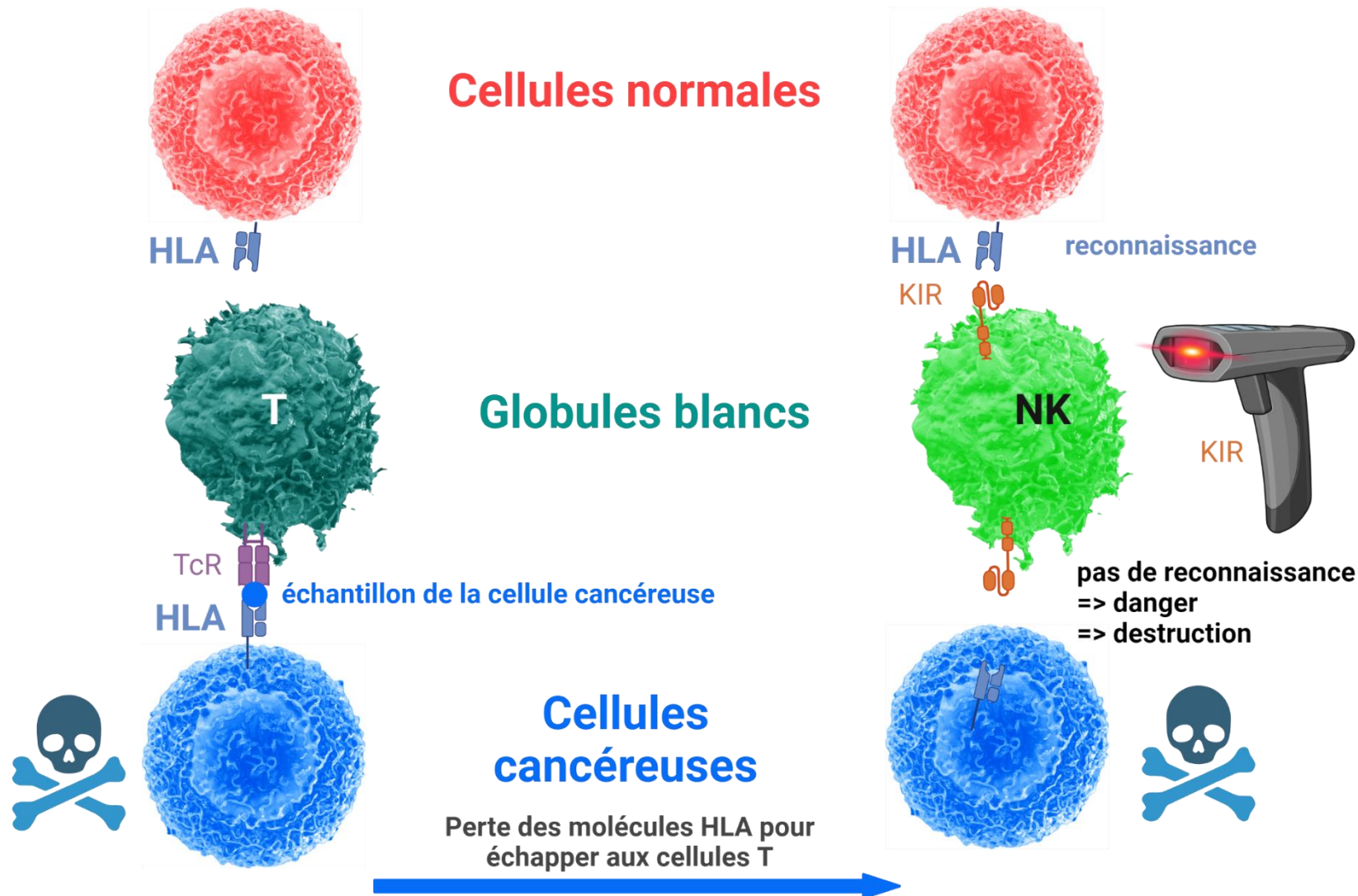
5

LES CELLULES NK

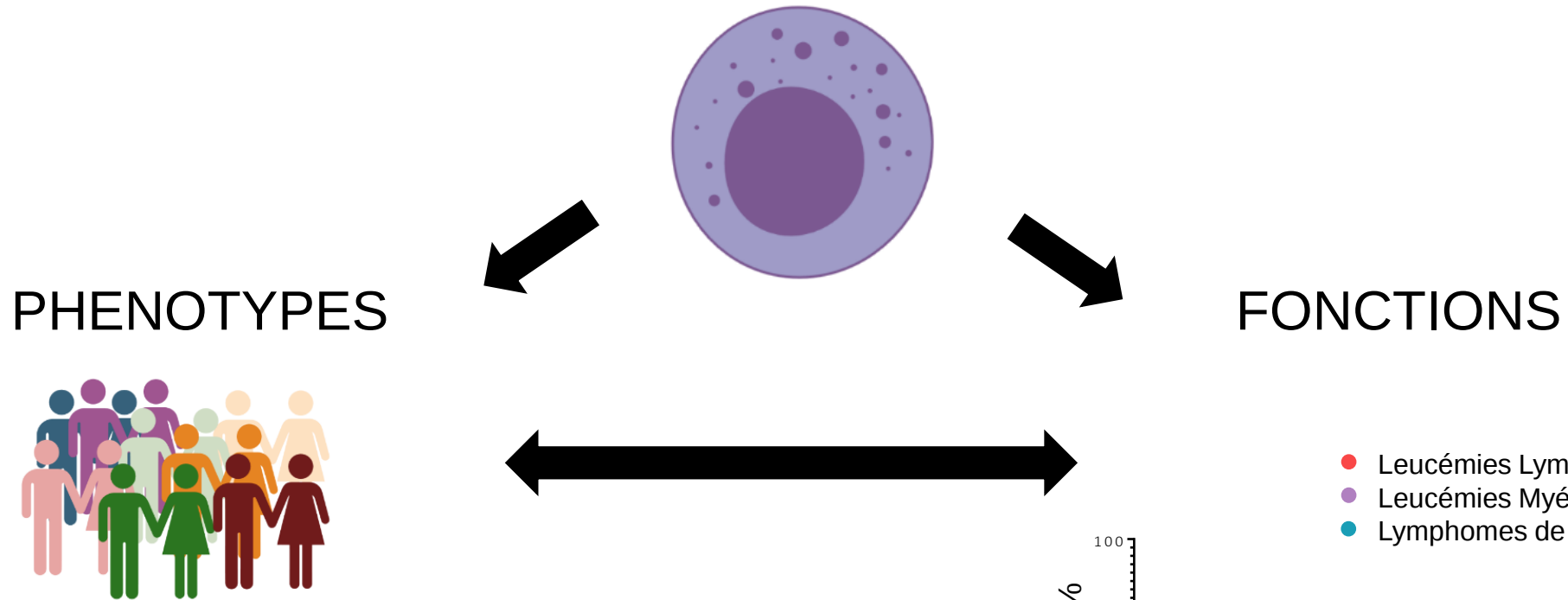
Comment fonctionnent les principaux lymphocytes ?



Comment fonctionnent les principaux globules blancs contre les cellules leucémiques ?



Diversité du répertoire NK

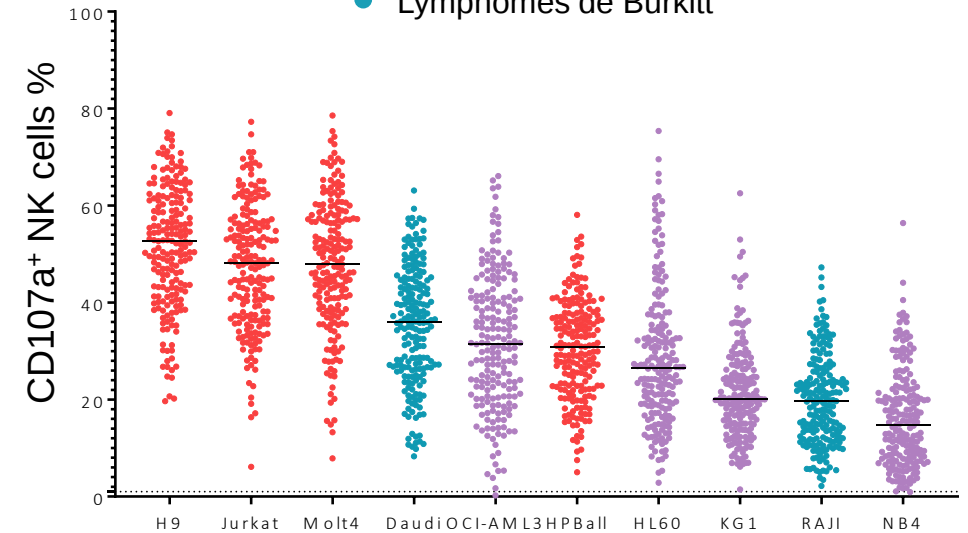


Cytométrie de masse multiparamétrique

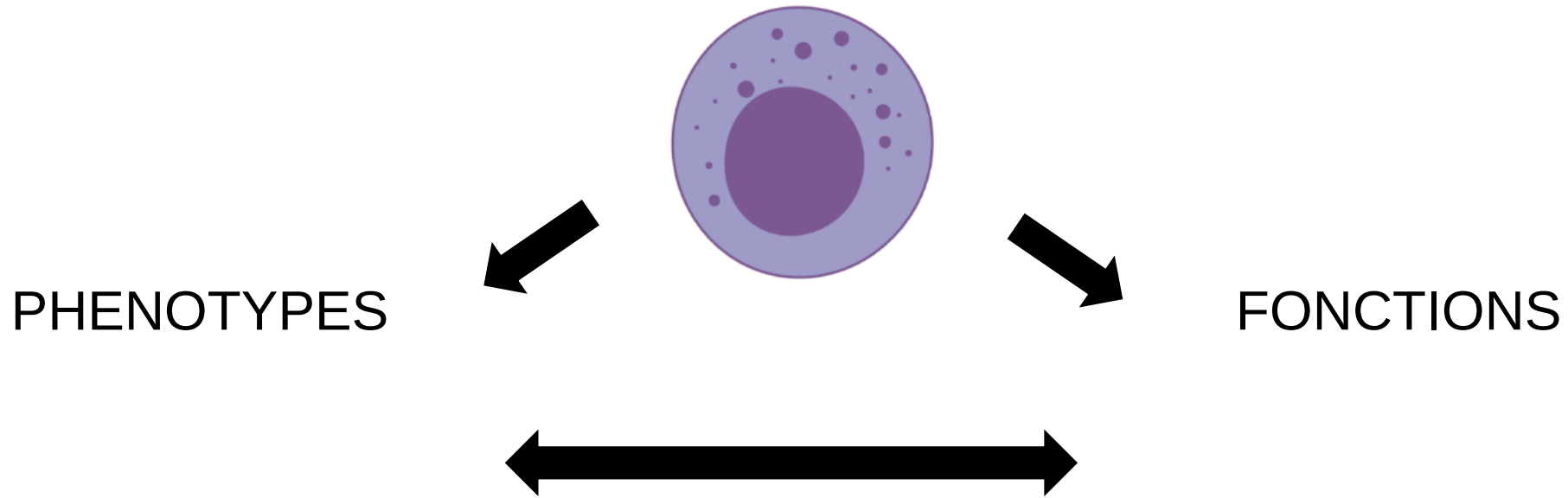
(28 marqueurs de surface des NK) Horowitz et al.2013

6000–30000 populations phénotypiques chez un individu

Plus de 100000 phenotypes dans le panel de donneurs étudiés

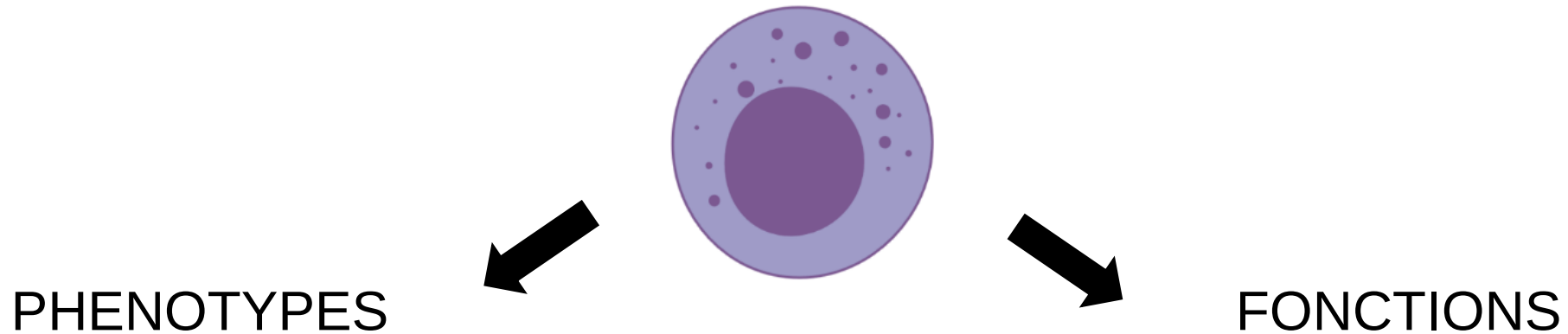


Diversité du répertoire NK



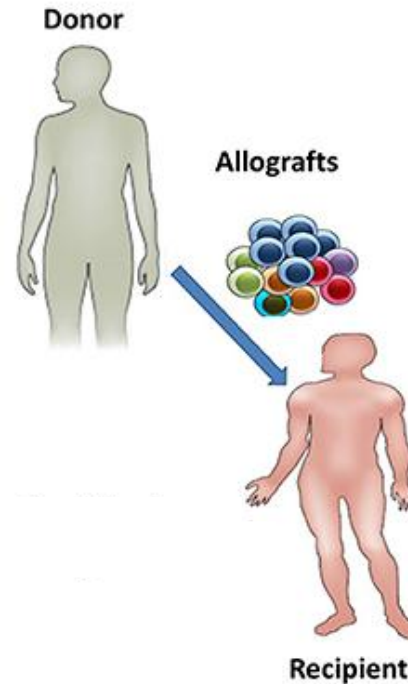
**Règles qui gouvernent le répertoire
phénotypique et fonctionnel des cellules NK ?**

Diversité du répertoire NK



OBJECTIF 1

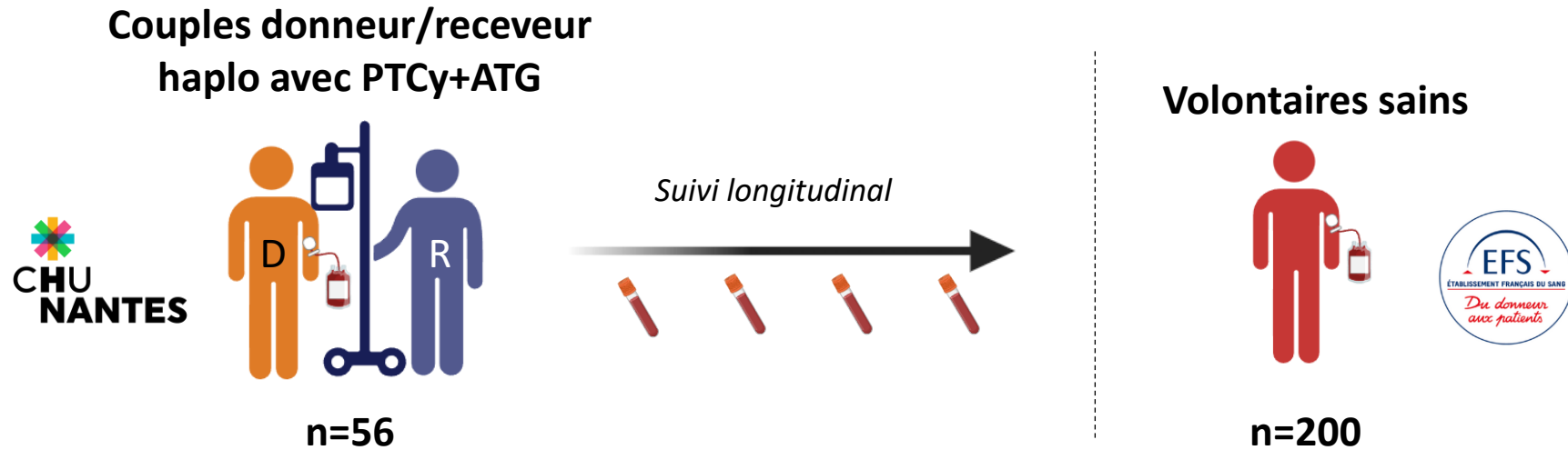
Mieux sélectionner les donneurs de CSH pour limiter la rechute



OBJECTIF 2

Développer des immunothérapies pour traiter les leucémies myéloïdes aiguës

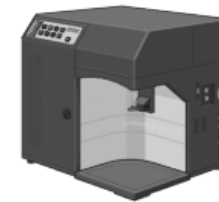
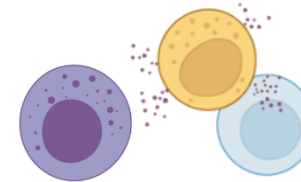
Etude du répertoire NK après greffe haplo-identique de CSH



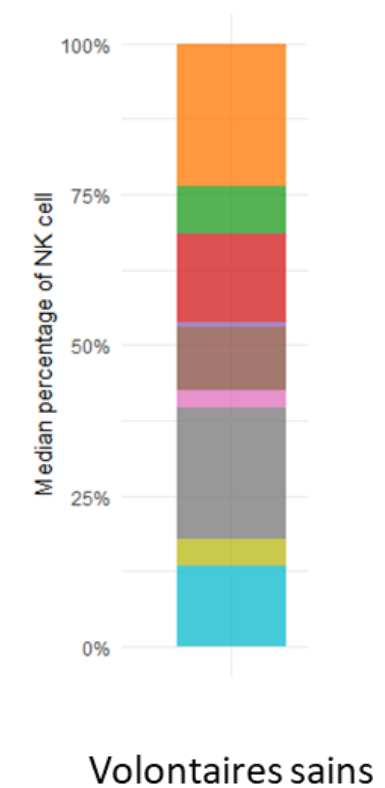
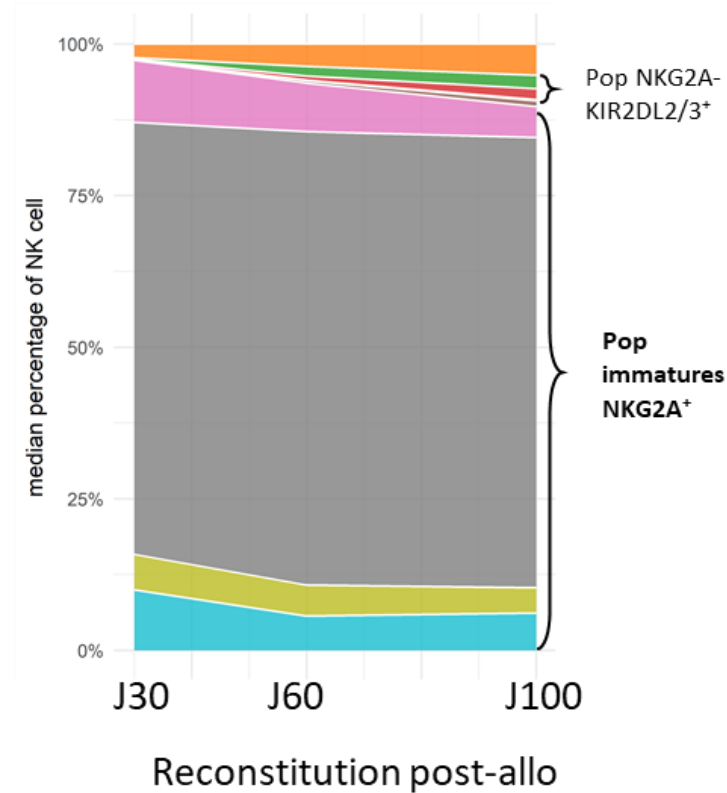
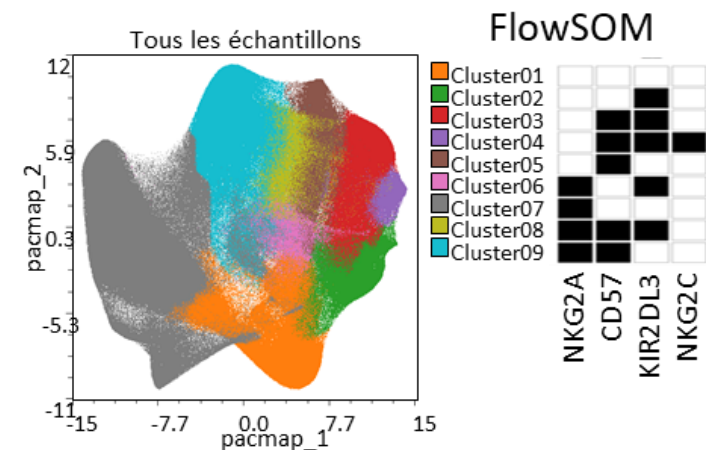
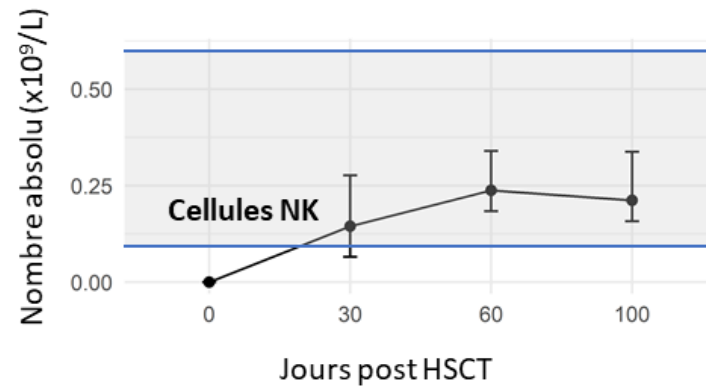
⇒ Reconstitution phénotypique des cellules NK

⇒ Reconstitution fonctionnelle des cellules NK

Analyses de cytométrie en flux

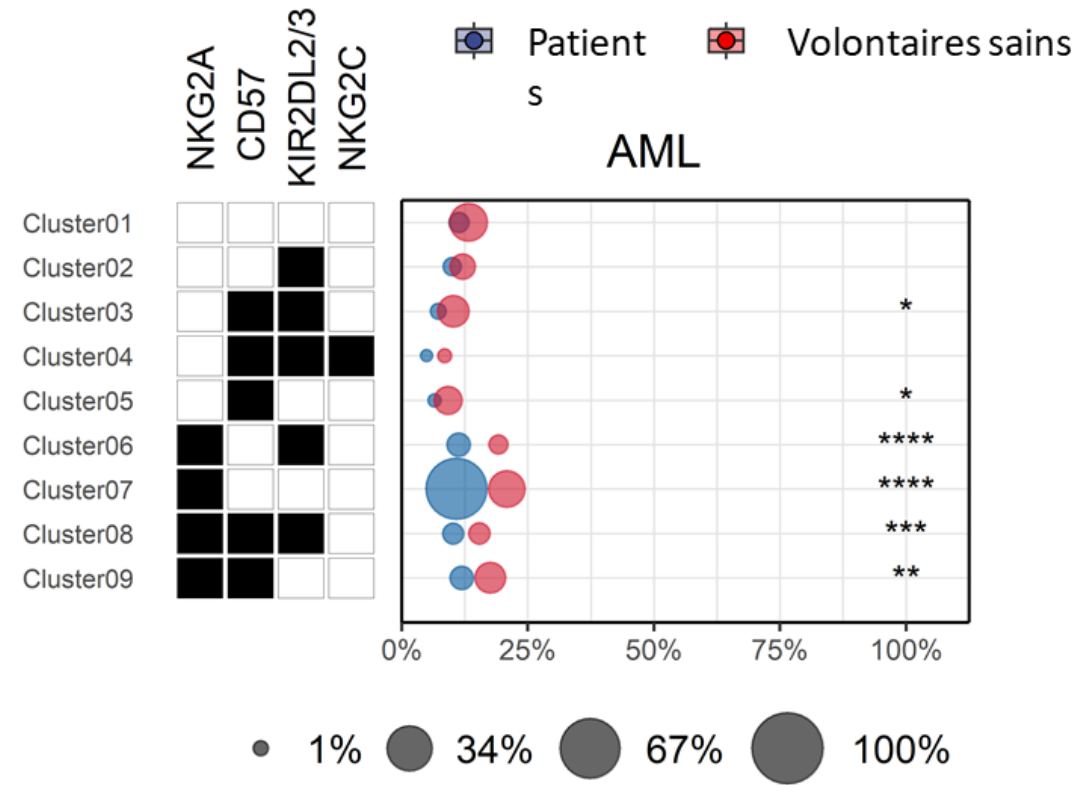
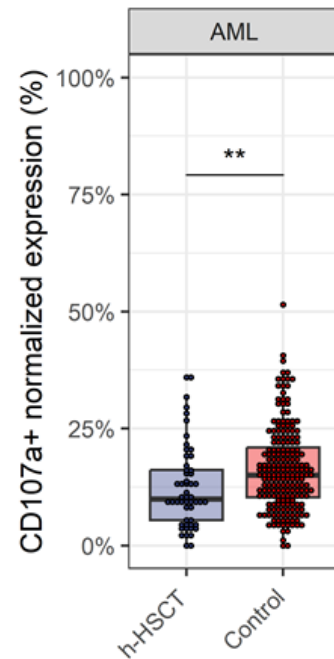


Reconstitution rapide d'un compartiment NK immature



Répertoire NK peu cytotoxique envers les leucémies myéloïdes aiguës

J+100
 n=56
 n=200



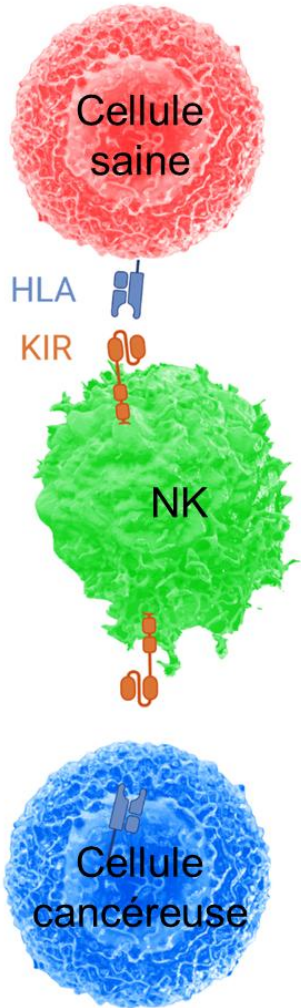
Nécessité de renforcer l'effet anti-leucémique après la greffe de CSH

Après une greffe haploidentique avec PTCy et ATG :

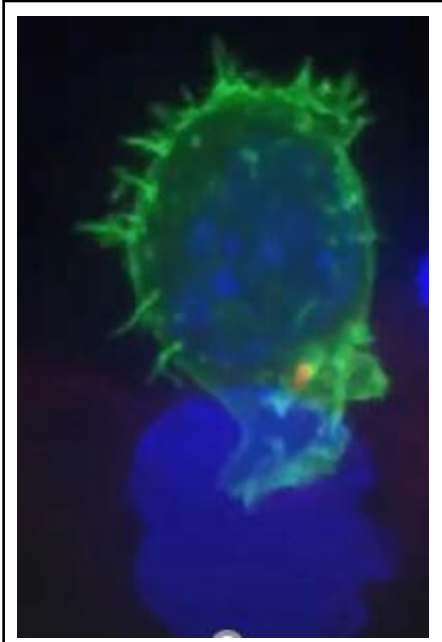
Constat de la reconstitution rapide d'une population NK, mais :

- Immature  Destruction des NK matures continues dans le greffon par l'administration du PTCy
- Populations NK faiblement cytotoxiques vis-à-vis des LAM  **Nécessité de stratégies pour renforcer l'effet anti-leucémique dans cette période critique**

Les cellules NK, naturellement tueuses, 1ère ligne de défense immunitaire après la greffe de CSH



Le **HLA** carte d'identité des cellules reconnu par les cellules NK grâce **aux récepteurs KIR**

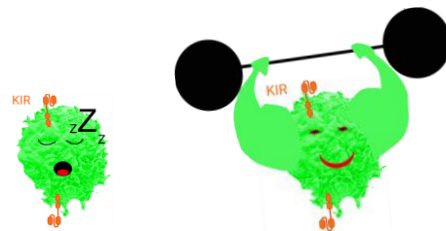


Le HLA est souvent absent sur les cellules cancéreuses ⇒ Les cellules NK ne les reconnaissent plus comme des cellules normales **et les détruisent.**

Grande diversité des gènes KIR et HLA

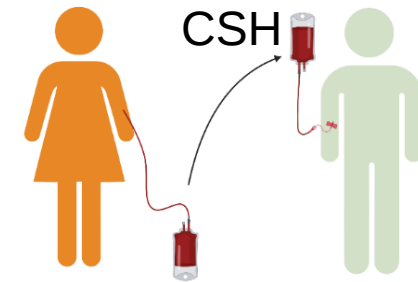


Grande diversité des cellules NK



OBJECTIFS

Meilleure sélection des donneurs de CSH sur la base **des gènes KIR/HLA**



Identifier les « meilleures » cellules NK pour éliminer les leucémies



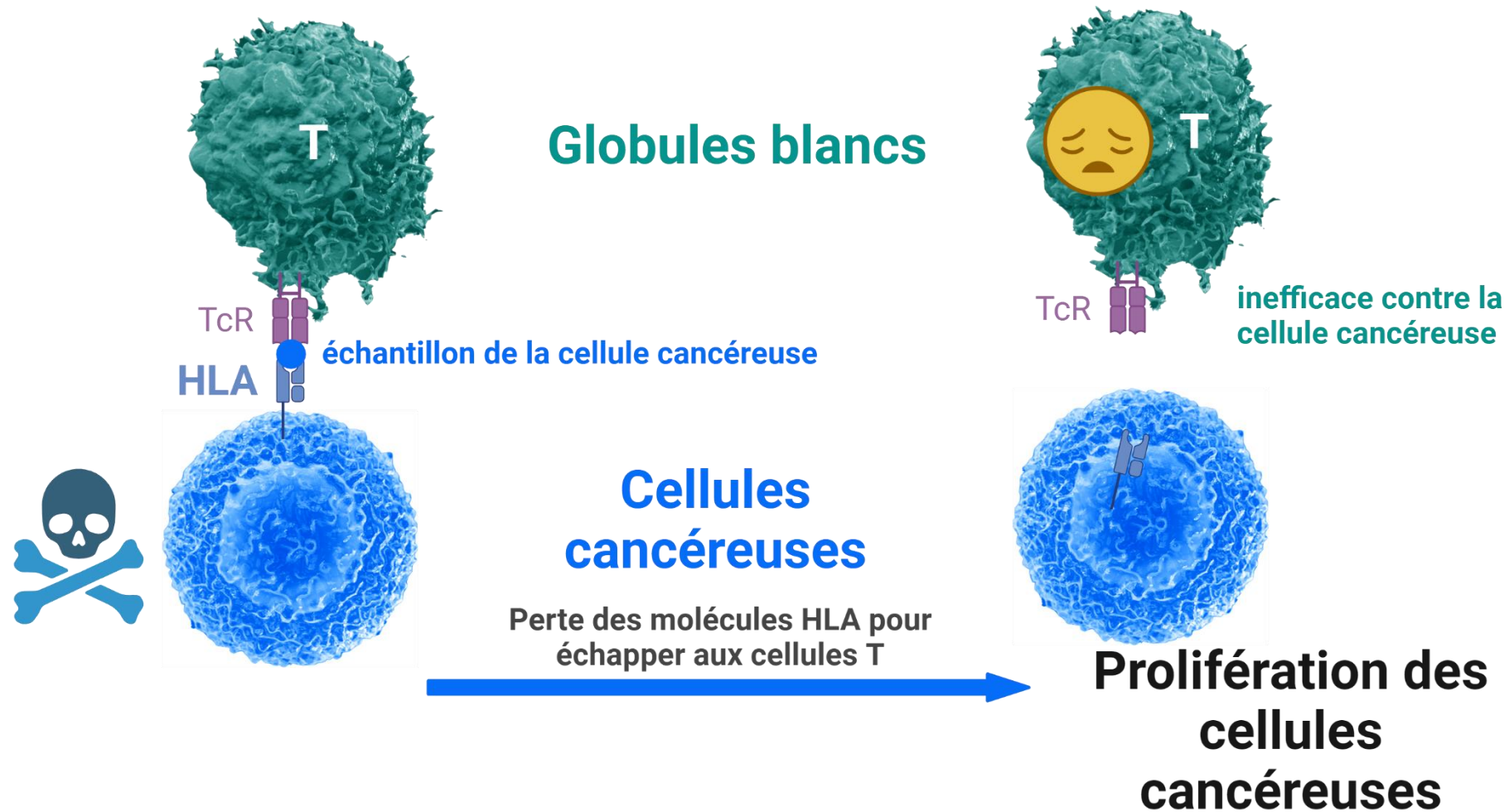
Développer des immunothérapies basées sur les cellules NK



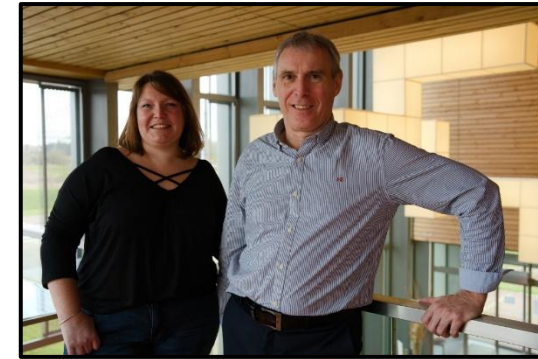
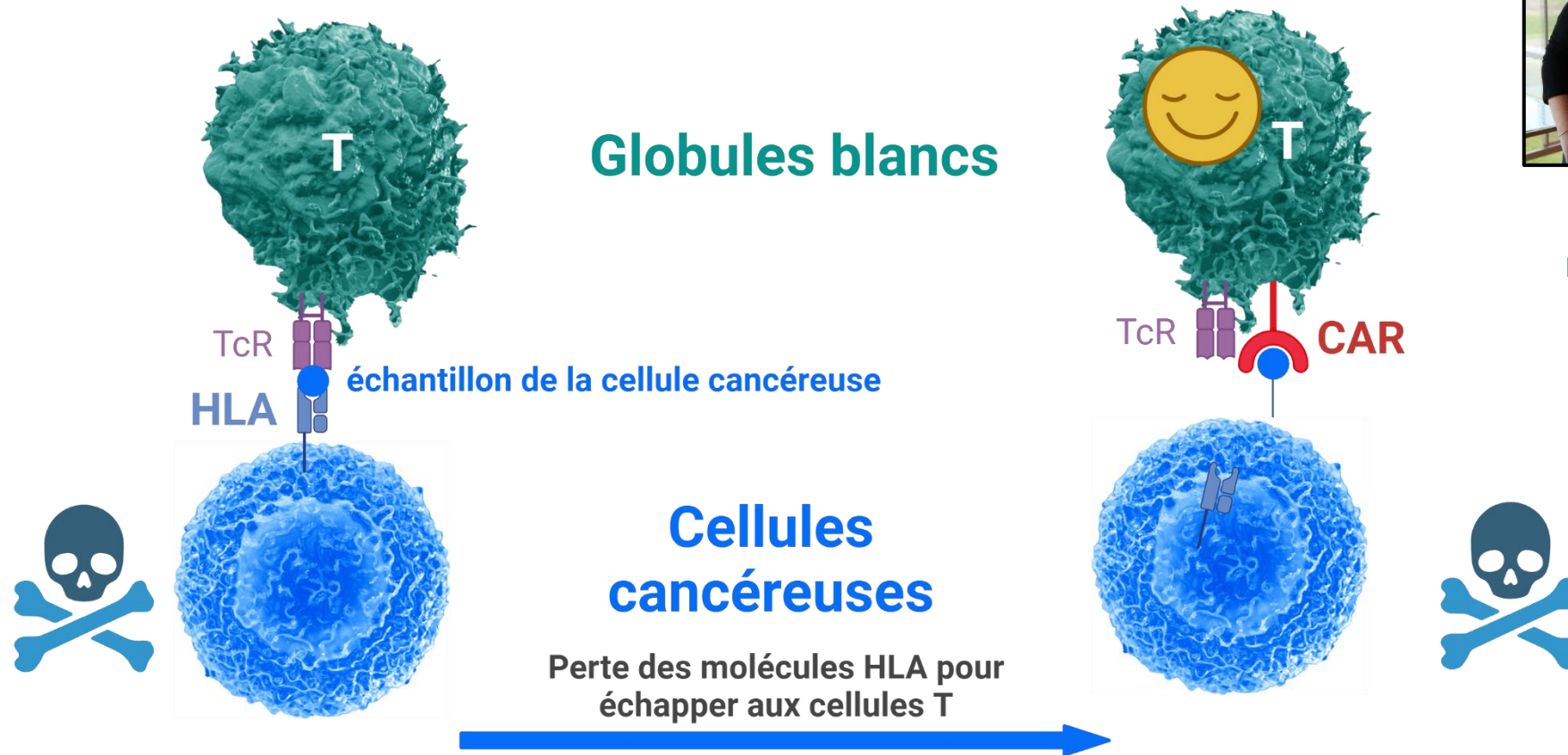
5

LES IMMUNOTHERAPIES CELLULAIRES NK

Les lymphocytes T du patient sont inefficaces pour éliminer les cellules cancéreuses



Les lymphocytes T du patient sont armés en **CAR-T** pour éliminer les cellules cancéreuses



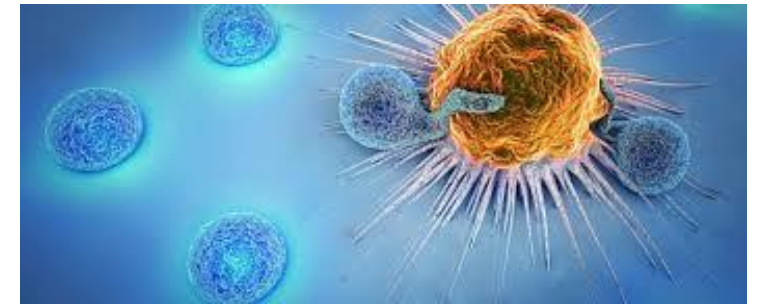
Marina Deschamps, DR
Christophe Ferrand, DR
EFS Bourgogne Franche-Comté

UNIVERSITÉ
FRANCHE-COMTÉ

Inserm
La science pour la santé
From science to health

Right
UNITÉ DE RECHERCHE EN SANTÉ

CART-CELLS ?



Tu peux répéter ? Ça s'écrit comment ? Autant le retenir tout de suite car les CAR-T (prononcer Ti) cells sont bien parties pour entrer dans le vocabulaire de la lutte anti-cancer.

- **Le CAR est en anglais le « Chimeric Antigen Receptor », c'est-à-dire le « récepteur antigénique chimérique ».**
- **Il permet aux lymphocytes T de reconnaître spécifiquement les cellules (cells) tumorales et s'attaquer à elles.**
- **Les lymphocytes T sont ainsi génétiquement modifiés en laboratoire afin d'être dotés du CAR qui sera injecté au patient.**

Les CART-cells sont des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI)

Développement de cellules NK-CAR qui ciblent les leucémies myéloïdes aiguës



Christelle
Retière



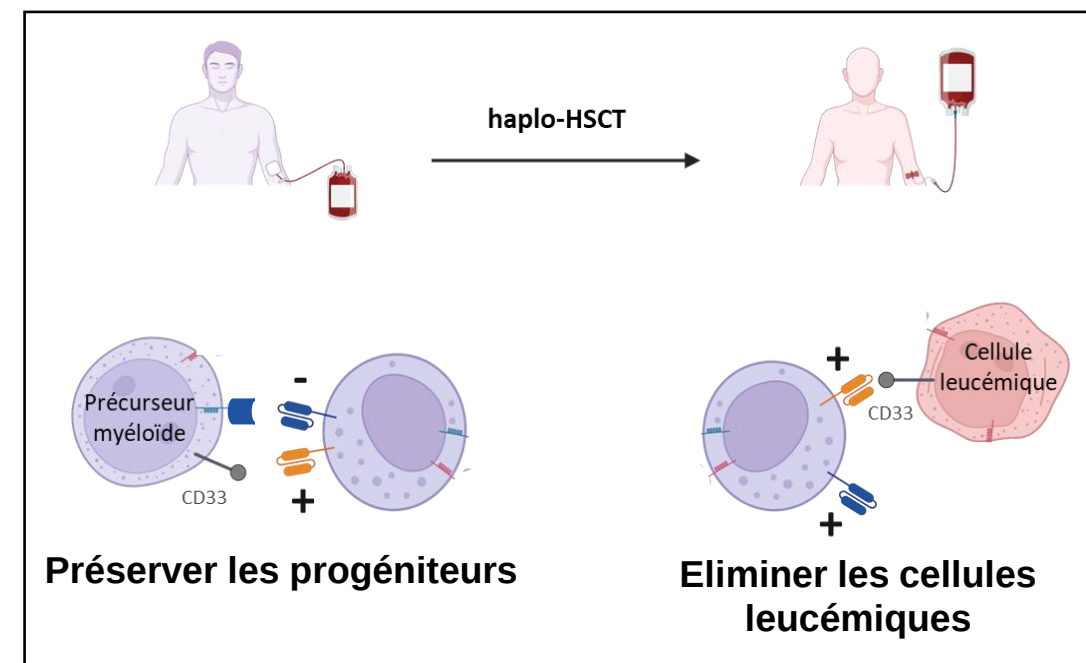
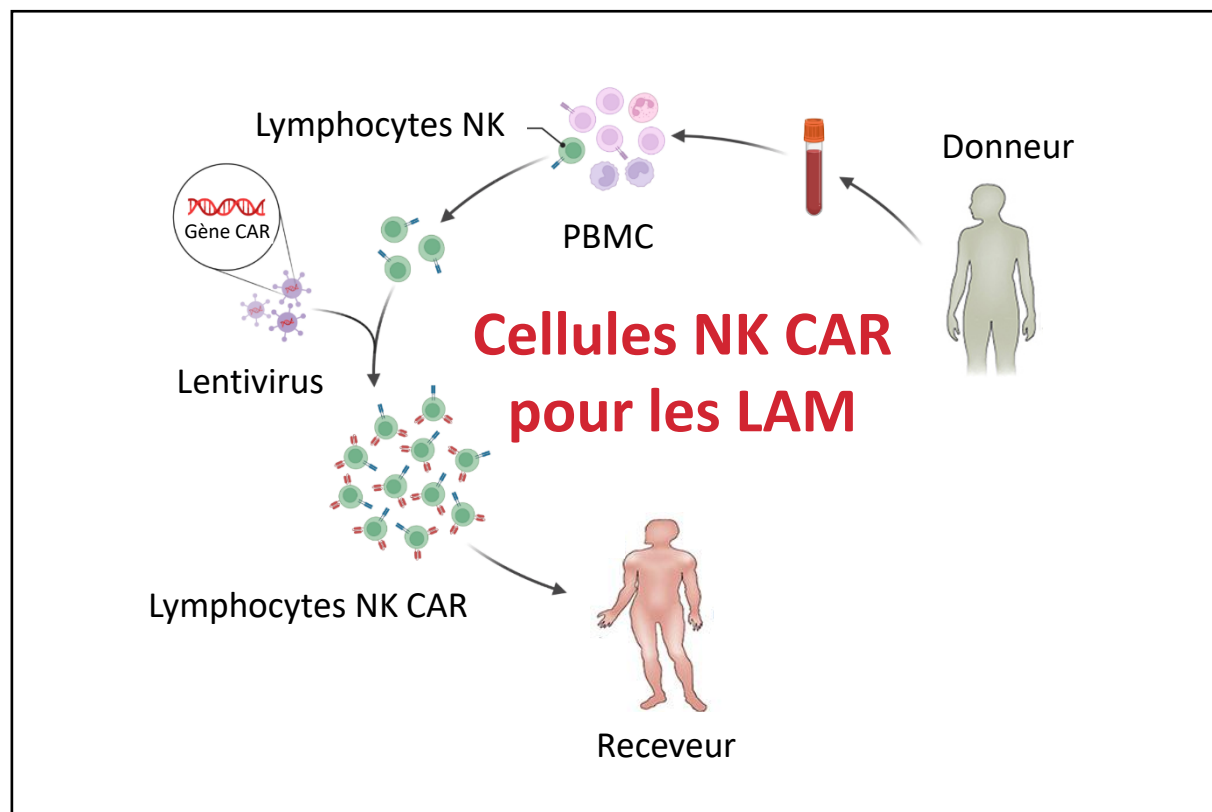
Maxime
Jullien



Gaëlle
David



Béatrice
Clémenceau



Ingénierie des cellules Natural Killer **par électrochimie** pour le traitement de la leucémie myéloïde aiguë



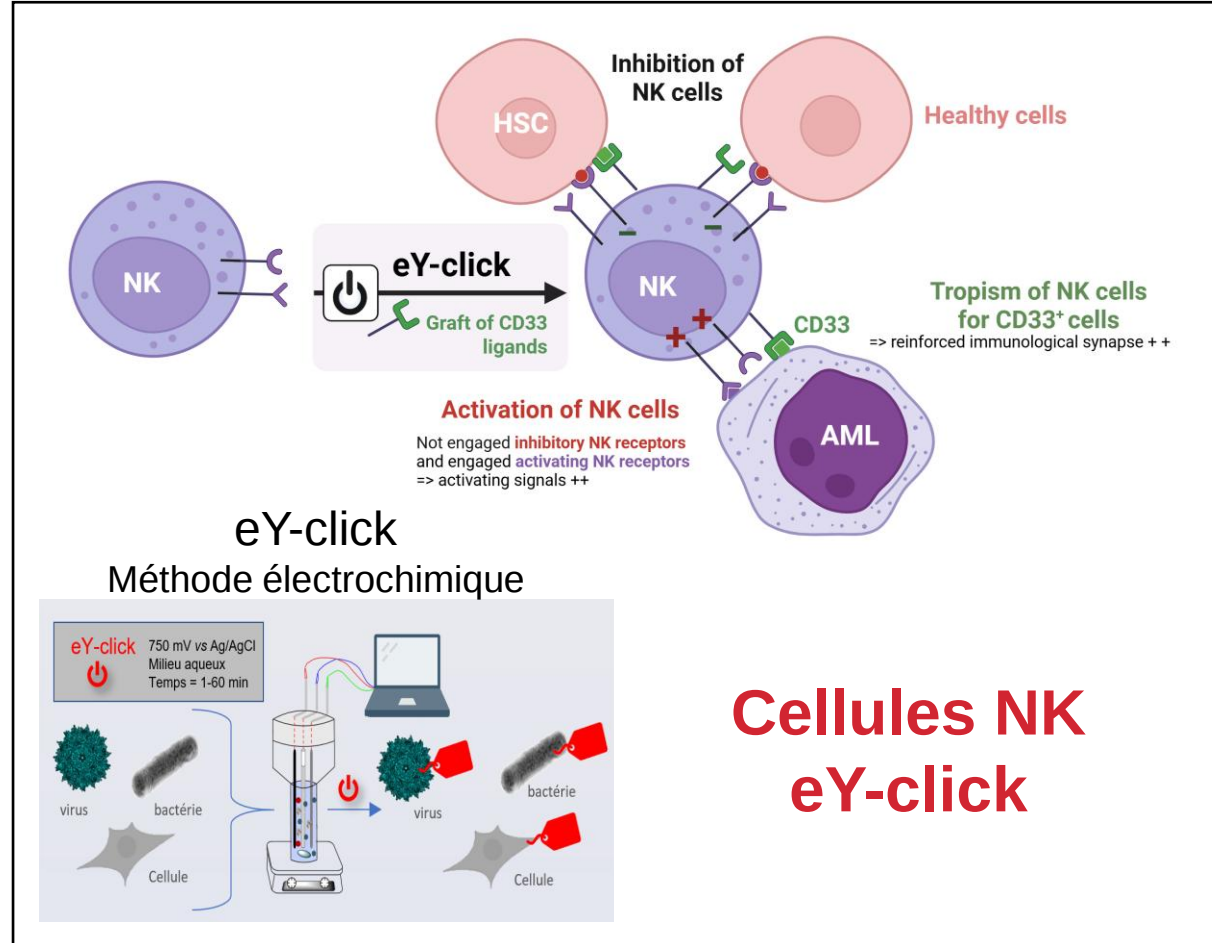
Christelle
Retière



Enora
Ferron



Béatrice
Clémenceau



CEISAM, Nantes

S. Gouin
D. Deniaud
M. Scalabrini



TaRGet, Nantes

M. Mével



SATT
Réseau
Les Sociétés d'Accélération
du Transfert de Technologies



anr



Remerciements



Les patients et leur famille
Les donateurs de l'EFS

PlateForme de Biothechnologies
Innovantes, EFS Rennes
Yannic Danger
Franck Vérité
Medhi Alizadeh



HLA Laboratory
EFS Nantes
Alexandre Walencik
Laetitia Anquetil

Equipe 12

Service d'hématologie

Patrice Chevallier

Thierry Guillaume

Pierre Peterlin

Alice Garnier

Amandine Le Bourgeois

Sophie Vantghem



Béatrice Clémenceau

Xavier Saulquin

Marie-Claire Devilder

Laetitia Gautreau-Rolland

Agnès Quémener



Katia Gagne



Christelle Retière



Enora Ferron



Perla Salameh



Maxime Jullien



Gaëlle David



Nolwenn Legrand



Catherine Willem

CEISAM, Nantes

Sébastien Gouin

David Deniaud

Mathieu Scalabrini



TaRGet, Nantes

Mathieu Mével



Institut du Thorax, UMR1087

Eric Charpentier

Denver Univ, USA

Paul Norman



Sao Paulo Univ, Brazil

Eric da Cruz Castelli



Geneva Univ, Switzerland

José Manuel Nunes



HLA Laboratory
city of Hope, CA, USA
Ketevan Gendzekhadze



CR2TI
Team 3

Nicolas Vince

Team 6

Jeremie Poschmann

Martin Braud

Cynthia Fourgeux



CRCI2NA
Team 7

Laurine Duarte

Frédérique Souaze

Philippe Juin



ASSOCIATION
CAPUCINE
pour GAGNER contre la leucémie





MERCI !

CONTACT

Christelle RETIERE
christelle.retiere@efs.sante.fr
02.40.12.34.71
06.64.95.36.37