

M/S : médecine sciences



## Peut-on séparer GVH et GVT après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques?

### Segregating effectors for graft *versus* host and graft *versus* tumor reactions

Mohamad Mohty and Daniel Olive

Volume 19, Number 5, mai 2003

Neurosciences

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006621ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Mohty, M. & Olive, D. (2003). Peut-on séparer GVH et GVT après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques? *M/S : médecine sciences*, 19(5), 540-541.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**é**rudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

## Peut-on séparer GVH et GVT après greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ?

Mohamad Mohty, Daniel Olive

> L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est une thérapie validée dans la prise en charge des hémopathies malignes. Classiquement, le pouvoir curatif de l'allo-CSH repose essentiellement sur le contrôle de la maladie par certains effecteurs issus du greffon. Ces effecteurs du greffon sont capables de déclencher une réaction immunitaire dirigée contre les cellules du receveur et responsable de la réaction du greffon contre l'hôte ou GVH (*graft versus host*). Preuve en est l'existence d'un risque de rechute de la maladie, supérieur en cas d'allogreffe syngénique [1]. Si l'on considère le versant bénéfique, cet effet GVH se traduit par une éradication de la tumeur et réalise ainsi une réaction du greffon contre la tumeur ou effet GVT (*graft versus tumor*) [2]. À l'opposé, cette réaction de GVH peut revêtir des aspects délétères quand les cellules normales (peau, foie, tube digestif, etc.) de l'hôte deviennent elles-mêmes la cible de cette réaction; c'est ce qu'on appelle communément la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (*graft-versus-host disease*) (→). Comme en témoignent plusieurs observations, les effecteurs impliqués dans les phénomènes de GVT ou de GVHD sont les lymphocytes T. Ainsi, l'inactivation ou encore la déplétion des lymphocytes T du greffon, en vue de diminuer l'incidence de la GVH, s'accompagne d'une augmentation significative du taux de rechute chez les malades ayant reçu une allogreffe de CSH [3]. De même, la réinjec-

tion de lymphocytes du donneur peut amplifier ou déclencher cet effet GVT, en particulier en cas d'hémopathies myéloïdes [4]. Ainsi, les taux de rechute baissent et la survie est améliorée chez les patients présentant une GVH après une allo-CSH par comparaison à ceux qui ne développent pas de GVH [1, 2]. Cependant, des rémissions complètes ont pu être observées en l'absence de GVH, comme cela a été rapporté chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique [5] ou de leucémies aiguës myéloblastiques [1]. Ces données suggèrent que les réactions de GVT et de GVH sont intimement liées, mais peuvent être dissociées. En raison du rôle prédominant de la GVT dans le pouvoir curatif de l'allo-CSH, mais aussi de la forte morbidité et mortalité induite par la GVHD, la dissociation des phénomènes de GVT et de GVH apparaît comme un élément critique dans cette approche d'immunothérapie. Dans un récent article, Michalek et al. ont établi un modèle *in vitro* visant à séparer GVH et GVT [6]. Ils ont pu ainsi montrer que des effecteurs T CD4<sup>+</sup> alloréactifs de type GVH (obtenus dans une réaction lymphocytaire mixte entre des cellules stimulatrices irradiées non leucémiques et des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> allogéniques) sont distincts des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> alloréactifs de type GVT (obtenus dans une réaction lymphocytaire mixte entre des cellules stimulatrices leucémiques issues du même donneur que précédemment, et

des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> allogéniques). L'analyse se fondait sur la clonalité du récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR, *T cell receptor*) par la technique du *complementarity-determining region 3* (CDR3) pour les différents locus du TCRβ [6]. Malgré les nombreuses limites de ce modèle, ces données laissent supposer l'existence de cibles antigéniques spécifiques des cellules tumorales, que ne parta-

gent pas les cellules saines cibles de la GVH. Cependant, ces antigènes ne sont pas encore clairement identifiés: plusieurs candidats existent comme les antigènes tumoraux, mais aussi les antigènes mineurs d'histocompatibilité, laissant encore le débat ouvert quant à la possibilité d'une séparation GVH-GVT. L'allo-CSH connaît actuellement un essor considérable (855 patients recensés en France en 2001), non seulement dans le traitement des hémopathies malignes, mais aussi dans certaines tumeurs solides [7]. Cela est principalement lié au développement de conditionnements dits d'intensité réduite. Dans ces conditions de myélo-ablation courte, ces allo-CSH permettent une prise de greffe rapide avec une toxicité limitée, et leur objectif ultime est de favoriser l'émergence de l'effet GVT par rapport aux autres effets toxiques comme ceux qui sont associés à la GVHD. Plusieurs études pilotes ont démontré la faisabilité, la tolérance et, dans certains cas, l'efficacité de ce type de conditionnement. Ainsi, la mortalité immédiate (< 3 mois) en rapport avec l'allo-CSH est significativement plus faible après un conditionnement d'intensité réduite qu'après un conditionnement classique myélo-ablatif. Cependant, malgré la diminution de la toxicité immédiate, la forte immunosuppression à laquelle sont soumis ces

Laboratoire d'Immunologie des Tumeurs et Inserm U.119, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France. [mohty@marseille.fnclcc.fr](mailto:mohty@marseille.fnclcc.fr) [olive@marseille.inserm.fr](mailto:olive@marseille.inserm.fr)

(→) m/s  
1997, n° 3,  
p. 312



malades (sérum anti-lymphocytaire, fludarabine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, etc.), peut inhiber une réponse immune efficace, et met donc l'accent sur la nécessité d'adjoindre à l'allo-CSH d'autres stratégies d'immunothérapie comme la vaccination par cellules dendritiques ou la manipulation des effecteurs avant réinjection des lymphocytes du donneur, capables d'induire à long terme un véritable effet GVT avec contrôle durable et efficace de la maladie. ♦

### Segregating effectors for graft versus host and graft versus tumor reactions

## RÉFÉRENCES

1. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, *et al.* Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555-62.
2. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981; 304: 1529-33.
3. Maraninchi D, Gluckman E, Blaise D, *et al.* Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias. *Lancet* 1987; 2: 175-8.
4. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, *et al.* Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European group for blood and marrow transplantation working party chronic leukemia. *Blood* 1995; 86: 2041-50.
5. Falkenburg JH, Wafelman AR, Joosten P, *et al.* Complete remission of accelerated phase chronic myeloid leukemia by treatment with leukemia-reactive cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 1999; 94: 1201-8.
6. Michalek J, Collins RH, Durrani HP, *et al.* Definitive separation of graft-versus-leukemia- and graft-versus-host-specific CD4<sup>+</sup> T cells by virtue of their receptor beta loci sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1180-4.
7. Childs R, Chernoff A, Contentin N, *et al.* Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.

## NOUVELLE

### Rôles physiologiques de l'AMP-activated protein kinase (AMPK)

Fabrizio Andreelli, Benoît Viollet, Sophie Vaulont

Département de génétique développement et pathologie moléculaire, Inserm-Cnrs, Institut Cochin, Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[andreelli@cochin.inserm.fr](mailto:andreelli@cochin.inserm.fr)

► L'AMP-activated protein kinase (AMPK), enzyme ubiquitaire, est proposée comme le détecteur métabolique de la cellule lui permettant de s'adapter aux modifications de son environnement [1]. L'AMPK est un complexe trimérique constitué d'une sous-unité catalytique  $\alpha$  et de deux sous-unités régulatrices  $\beta$  et  $\gamma$ . Il existe deux isoformes  $\alpha$  ( $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ ), deux isoformes  $\beta$  ( $\beta 1$  et  $\beta 2$ ) et trois isoformes  $\gamma$  ( $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$ ) [1]. Chacune de ces isoformes est codée par un gène différent. L'AMPK est activée physiologiquement par l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMP lors des situations de carence énergétique cellulaire (hypoxie, hypoglycémie et exercice physique) [2]. L'activation de l'AMPK réduit les voies métaboliques consommatrices d'énergie (comme la lipogenèse ou la synthèse stéroïdienne) et augmente les voies productrices d'ATP (comme l'oxydation des acides gras). Grâce au 5-amino-imidazolecarboxamide riboside (AICAR), analogue non

métabolisable de l'AMP capable d'activer l'AMPK, les rôles de l'AMPK ont pu être peu à peu précisés *in vitro* [2] et *in vivo* [3, 4]. Dans le muscle, l'activation de l'AMPK stimule l'augmentation du captage insulino-indépendant du glucose [2] et l'oxydation des acides gras [2]. On connaît le rôle de la leptine dans l'augmentation de l'oxydation musculaire des acides gras, mais cet effet nécessite l'activation de l'AMPK [5]. Dans le foie, l'activation de l'AMPK par l'AICAR diminue la néoglucogenèse *in vitro* [6] et la production hépatique de glucose *in vivo* [3, 6]. Les effets métaboliques de l'AMPK que nous venons de décrire dépendent surtout de l'isoforme catalytique  $\alpha 2$  de l'AMPK [2]. Ainsi, en stimulant le captage de glucose insulino-indépendant et l'oxydation lipidique des acides gras dans le muscle, et en diminuant la production hépatique de glucose, l'activation de l'AMPK pourrait avoir des effets bénéfiques sur les anomalies métaboliques observées

au cours du diabète de type 2 et de l'obésité [2]. Pour mieux connaître les rôles physiologiques de l'isoforme catalytique  $\alpha 2$  de l'AMPK sans avoir à utiliser de moyens pharmacologiques comme l'AICAR, nous avons créé au laboratoire un modèle de rongeurs dont le gène codant pour cette sous-unité a été invalidé [7]. Les souris *AMPK $\alpha 2$ <sup>-/-</sup>* n'ont pas d'anomalies apparentes. Ces souris ont, après un jeûne court, une glycémie et une insulémie similaires à celles des souris témoins. Lorsque l'apport nutritif n'est pas limité, et lors d'une hyperglycémie provoquée par voie intrapéritonéale, on observe chez les souris mutantes une hyperglycémie associée à une sécrétion réduite d'insuline. De manière surprenante, la sécrétion d'insuline chez ces animaux, mesurée après exposition *in vitro* d'îlots pancréatiques isolés à une large gamme de concentrations de glucose (de 3 à 25 mM), est normale. Par ailleurs, le contenu en insuline et l'expres-