

Résumé scientifique du projet EXOME

Séquençage des exomes de couple patient / donneur pour prédire la survenue d'une GvHD lors d'une greffe de moelle

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste la seule option curative dans de nombreuses hémopathies malignes. L'incompatibilité entre le donneur et le receveur est la clé de l'efficacité thérapeutique de la greffe de CSH par l'effet anti tumoral (Graft Versus Leukemia (GVL)) où les cellules immunitaires du donneur vont détruire les cellules tumorales du receveur présentant des protéines/peptides différents du « soi » du donneur. Cependant, l'allogreffe de CSH se complique dans 1 cas sur 2 de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD, Graft-Versus-Host Disease), définie comme un syndrome dans lequel les cellules immunocompétentes du donneur reconnaissent et attaquent les tissus de l'hôte par le même mécanisme d'allo-réactivité que l'effet GVL. La GVHD est classiquement divisée en GVHD aiguë, plus précoce et caractérisée par des manifestations inflammatoires aiguës et en GVHD chronique (cGVHD) plus tardive caractérisée par des manifestations inflammatoires et fibrosantes des tissus du receveur.

La principale incompatibilité génétique responsable de cette alloréactivité en greffe de CSH (et en transplantation d'organe) est l'incompatibilité des molécules HLA-A, -B, -C, -DR, ou-DQ entre le donneur et le receveur. Afin de bénéficier d'un effet GVL et d'éviter au maximum un effet GVH très délétère pour le receveur, le meilleur donneur est un donneur possédant les mêmes molécules HLA que le receveur. Ce donneur peut-être apparenté (fratrie) ou non apparenté. Dans ces deux cas, malgré la compatibilité HLA (10/10), l'allogreffe de CSH peut entraîner une réaction du greffon contre l'hôte.

Grâce aux avancées technologiques, il est désormais possible de comparer la composition des protéines de deux individus en étudiant les séquences de leurs gènes qui codent les protéines (appelé exome).

Le premier objectif de notre projet est de déterminer un score qui permettrait de « quantifier » les différences protéiques de deux individus. Nous faisons l'hypothèse que plus ce score est élevé entre un donneur et un receveur, plus le receveur a de risques de développer de la GVH, car les cellules immunocompétentes du donneur ont plus de « chance » de reconnaître une protéine du receveur différente des siennes et ainsi d'attaquer les cellules du receveur qui les expriment.

Si cela s'avère vérifié, cette indice prédictif de GVH permettrait soit de choisir le meilleur donneur (en cas de plusieurs donneurs potentiels), soit d'adapter le traitement préventif de la GVH chronique en fonction du risque de survenue.

Le second objectif de notre projet est d'identifier précisément les protéines mises en cause dans la GVH des receveurs. En effet, toutes les GVH ne s'expriment pas de la même façon. Certaines sont dirigées contre les cellules de l'intestin, d'autres contre les cellules du foie, ou de la peau. Nous faisons l'hypothèse que les protéines qui seront identifiées comme responsables de la GVH ont des expressions tissulaires différentes et que cette différence d'expression peut expliquer les différents aspects cliniques

Equipe de recherche

Pr Marie-Thérèse Rubio et Dr Alice Aarnink (Service hématologie du CHU de Nancy –
Hopitaux de Brabois)
Académiques du réseau CRYOSTEM

Chiffres clés

Année de l'appel à projets : 2017

Durée du projet: 3 ans

Nombre de patients impliqués: 50

Nombre total d'échantillons: 150 (Culot leucocytaire)

Coût des ressources biologiques : 4 006.00 €

Budget total : 46 777.00 €

Statut du projet : en cours

Publication : NA