

IHU CESTI : développer des stratégies innovantes d'induction de tolérance chez le patient transplanté

Nantes, le 21/09/2016

Ce programme de recherche, piloté par le Dr. Sophie Conchon, (CRTI – Inserm 1064 – ITUN) utilise les propriétés immunologiques particulières du foie pour induire la tolérance chez le patient receveur d'un organe.

Le foie est un organe vital qui est le siège de nombreuses fonctions métaboliques. Il est irrigué par du sang artériel mais aussi du sang veineux portal en provenance directe du système digestif, et donc chargé en antigènes alimentaires et bactériens. Le système immunitaire hépatique est de ce fait plus enclin à la tolérance, afin d'éviter un état inflammatoire chronique qui nuirait aux fonctions métaboliques.

« Nos travaux visent à mieux comprendre les bases de la tolérance hépatique, en étudiant par exemple d'un point de vue immunologique des patients chez qui le système immunitaire hépatique est perturbé (hépatite auto-immune).

Notre projet consiste aussi à tirer profit des propriétés tolérogènes hépatiques dans un but thérapeutique : induire la tolérance à une greffe allogénique. », indique Sophie Conchon.

La greffe allogénique d'organe est le traitement de choix pour bon nombre de maladies en stade terminal. Les traitements immunosuppresseurs non spécifiques au long cours sont nécessaires afin d'éviter le rejet du greffon, mais ils présentent des effets secondaires toxiques pour les patients greffés. Trouver des approches innovantes visant à induire une tolérance allogénique spécifique constitue donc un but majeur.

Des travaux de thérapie génique ont démontré que le transfert de gène dans le foie induisait une tolérance au produit du transgène. Ceci a été confirmé pour divers transgènes, modèle (GFP) ou thérapeutique (Facteur IX).

« Notre projet consiste à induire l'expression hépatique d'un alloantigène dans le but d'induire une tolérance à une greffe allogénique. Nous avons testé cette stratégie dans un modèle de greffe d'îlots pancréatiques allogéniques chez la souris diabétique. Nous montrons que l'expression d'un unique alloantigène de la souche de souris donneuse d'îlots dans le foie des souris diabétiques receveuses permet d'augmenter la survie du greffon chez toutes les souris greffées. De plus, plus de 40% de ces souris restent normoglycémiques sans limite de temps, et sans traitement immunosuppresseur.

Nous avons identifié une population de lymphocytes T régulateurs spécifiques qui est responsable de cette tolérance allogénique. Nous poursuivons actuellement leur caractérisation phénotypique et fonctionnelle, et nous étudions la robustesse et la stabilité de la tolérance induite, après divers stimuli pro inflammatoires non spécifiques. »

« En conclusion, nous avons établi la preuve de concept d'une stratégie innovante d'induction de tolérance allogénique qui pourrait être bénéfique dans les situations cliniques où l'alloréactivité constitue un obstacle à l'efficacité d'un traitement. », conclue-t-elle.