

Vaccination thérapeutique à base de cellules dendritiques contre la leucémie aiguë myéloïde

Dendritic cell-based therapeutic vaccination for acute myeloid leukemia

Sébastien Anguille^{1,2}, Vigor Van Tendeloo^{1,2}, Zwi Berneman^{1,2}

¹ Université d'Anvers/University of Antwerp, laboratoire d'hématologie expérimentale, Universiteitsplein 1, 2610 Wilrijk, Anvers, Belgique

<sebastien.anguille@uza.be>

² Centre hospitalier universitaire d'Anvers/Antwerp University Hospital, centre de thérapie cellulaire et médecine régénérative, service d'hématologie, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, Anvers, Belgique

Article reçu le 26 octobre 2011,
accepté le 06 mars 2012
Tirés à part : S. Anguille

Pour citer cet article : Anguille S, Van Tendeloo V, Berneman Z. Vaccination thérapeutique à base de cellules dendritiques contre la leucémie aiguë myéloïde. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 635-42.
doi : 10.1684/bdc.2012.1587.

Résumé. Le pronostic de survie à long terme de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez l'adulte reste défavorable. La cause principale de cette situation réside dans le fait que la majorité des patients atteints de LAM finissent par rechuter, même après avoir obtenu une rémission complète à l'issue du traitement de première ligne par chimiothérapie. Ces récurrences sont généralement imputées à la persistance d'une population très minoritaire de cellules (souches) leucémiques résistantes à la chimiothérapie, phénomène connu sous le nom de maladie résiduelle minimale (MRM). L'élimination de la MRM est donc aujourd'hui un objectif prioritaire du traitement de la LAM afin de réduire le risque de récurrence. Il est maintenant bien établi que le système immunitaire joue un rôle décisif dans la défense de l'organisme contre la LAM. C'est à partir de cette notion que se développent actuellement les approches immunothérapeutiques visant à contrôler la MRM et, au final, à prévenir les rechutes. L'une des stratégies prometteuses à cet égard est la vaccination thérapeutique par cellules dendritiques (CD). Cet article de synthèse se donne pour objectif d'initier le lecteur aux aspects conceptuels et pratiques concernant la vaccination anti-LAM à base de CD. Nous revoyons ensuite les premiers résultats cliniques obtenus avec cette forme d'immunothérapie dans la LAM. Finalement, nous nous penchons brièvement sur le rôle que pourrait jouer la vaccination par CD dans le futur traitement de la LAM. ▲

Mots clés : vaccination thérapeutique, cellules dendritiques, immunothérapie, leucémie aiguë myéloïde

Abstract. The long-term outlook for adult patients with acute myeloid leukemia (AML) remains dismal. The main reason for this state of affairs lies in the fact that the majority of AML patients will eventually relapse, even after obtaining complete remission following front-line chemotherapy. Relapses are generally attributed to the persistence of a small number of chemotherapy-resistant leukemic (stem) cells, a condition known as minimal residual disease (MRD). The eradication of MRD, with the eventual aim of reducing the risk of relapse, therefore represents a high-priority goal of modern AML therapy. It is now well established that the immune system plays a crucial role in the defense against AML. This knowledge has fueled the development of immune-based approaches to control MRD and, ultimately, to prevent relapse. One of the promising strategies that have emerged in this regard involves the use of dendritic cells for therapeutic vaccination. This review article aims to introduce the reader into the conceptual and practical aspects of DC-based vaccination for AML. Next, we will review the first clinical results obtained with this immunotherapeutic approach in AML patients. Finally, we will briefly reflect on the potential place of DC vaccination in the future therapy of AML. ▲

Key words: therapeutic vaccination, dendritic cells, immunotherapy, acute myeloid leukemia

Introduction

Au cours des 30 dernières années, les options thérapeutiques pour la prise en charge des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) se sont considérablement améliorées et diversifiées. Aujourd'hui, une polychimiothérapie intensive permet d'obtenir une rémission complète (RC) chez l'immense majorité des patients. Par ailleurs, l'arrivée de la greffe de cellules souches hématopoïétiques a ouvert la perspective d'une guérison complète de cette forme agressive de cancer du sang [1]. Malgré tout, le pronostic à long terme des patients atteints de LAM reste extrêmement défavorable, avec un taux moyen de survie à cinq ans d'environ 25 %. Au-delà de 65 ans, le pronostic des patients est particulièrement mauvais, comme en témoigne leur taux de survie à cinq ans de seulement 5 % approximativement. Les analyses épidémiologiques révèlent que ce taux n'a pratiquement pas évolué au fil des ans. On peut donc en déduire que les avancées thérapeutiques ont presque exclusivement concerné les patients de moins de 65 ans [2].

La cause de ce pronostic défavorable à long terme réside dans le pourcentage élevé de récurrence, en particulier chez les patients âgés de plus de 60 ans, dont environ 80 % finissent par rechuter même après avoir initialement obtenu une RC à l'issue du traitement de chimiothérapie. Les récurrences sont généralement imputées à la persistance de cellules (souches) leucémiques résiduelles résistantes à la chimiothérapie conventionnelle, phénomène connu sous le nom de « maladie résiduelle minimale (MRM) » (*minimal residual disease*–[MRD]) [3]. On sait qu'il est possible d'éradiquer la MRM et de prévenir les récurrences efficacement grâce à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et son effet « greffe *versus* leucémie (GvL) » médié par les cellules immunitaires du donneur. L'allogreffe de cellules souches est toutefois associée à un taux élevé de mortalité et de morbidité, raison pour laquelle cette modalité de traitement est généralement réservée aux patients plus jeunes. Ce constat souligne le besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-rechutes innovantes, en particulier pour le groupe toujours plus grand des patients de plus de 60-65 ans. L'une des stratégies prometteuses à cet égard est la vaccination par cellules dendritiques (CD) autologues [1].

Cet article de synthèse dresse un état de la situation actuelle concernant le développement d'un tel vaccin et se penche sur le rôle que pourra jouer cette forme d'immunothérapie dans le traitement de la LAM au XXI^e siècle.

Principes immunologiques de la vaccination anti-LAM par cellules dendritiques

Cellules dendritiques

L'effet GvL associé à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques nous a appris que le système immunitaire est capable de reconnaître et finalement d'éradiquer les cellules leucémiques. Les CD jouent un rôle clé dans le développement de cette immunité antileucémique [1]. La principale fonction de ces cellules consiste à capturer les antigènes, à les fragmenter en épitopes, puis à les présenter aux lymphocytes T *via* des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Cette présentation antigénique s'effectue essentiellement au niveau des organes lymphoïdes secondaires, en particulier aux endroits où se concentrent un grand nombre de lymphocytes T, tels que les zones riches en cellules T des ganglions lymphatiques. Une « synapse immunologique » peut alors se former entre les CD et les lymphocytes T et finalement induire une réponse immunitaire cellulaire de type T_H1 (T-helper 1).

Pour qu'une telle réaction immunitaire puisse se produire, plusieurs conditions préalables essentielles doivent toutefois être réunies [4]. Il faut tout d'abord qu'une liaison se forme entre le complexe épitope-CMH à la surface cellulaire de la CD et un TCR (récepteur des cellules T) à la surface du lymphocyte (condition 1 ou « signal 1 » ; *figure 1*). L'activation lymphocytaire nécessite cependant également la présence de signaux de costimulation positifs, médiés par l'interaction de CD80 ou de CD86 à la surface des CD avec CD28 à la surface du lymphocyte T (« signal 2 »). Enfin, la CD sécrète également des cytokines polarisant la réponse T_H1, en particulier l'interleukine 12 (IL-12). Celle-ci est libérée après l'interaction de CD40 avec son ligand, exprimés à la surface des CD et des lymphocytes respectivement (« signal 3 »). En présence de ces cytokines, les lymphocytes T naïfs peuvent se transformer en cellules T_H1 qui, à leur tour, peuvent induire des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) CD8+ spécifiques de l'antigène *via* des cytokines telles que l'interféron (IFN). Ces CTL sont les derniers intervenants de la réaction immunitaire cellulaire ; ils sont capables de reconnaître et d'induire la mort cellulaire des cellules cibles qui expriment l'antigène concerné [4].

Il est bien établi que les cellules malignes, y compris les cellules leucémiques, expriment à leur surface des antigènes tumoraux contre lesquels une réponse

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3978807>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3978807>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)