

Impact d'un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase, le DIMATE, sur l'immunité anticancéreuse

Colle J ^{1,2,3,4*}, Baier C ^{1,4*}, Labiad Y ^{1,4}, Rihet P^{1,2}, Pérez-Alea M⁴, Martin G⁴, Ceylan I⁴, Venton G^{1,2,3†}, and Costello R^{1,2,3†}

¹ INSERM, UMR1090 TAGC, Marseille, France ; ² Aix-Marseille Université, UMR1090 TAGC, Marseille, France ; ³ Service d'hématologie, APHM, Hôpital de la Conception, Marseille, France ; ⁴ Advanced BioDesign, Parc Technologique de Lyon, 655 Allée des Parcs, Saint-Priest, France ; [†] les auteurs ont contribué de manière équivalente.

INTRODUCTION

Le traitement de la leucémie myéloïde aigüe (LMA) chez les patients consiste à un traitement fortement immunosuppresseur induisant une forte perte d'efficacité du système immunitaire. Hors cette réponse qu'elle soit adaptative ou innée joue un rôle important dans la défense antitumorale spontanée [1]. En effet, la seule approche reconnue comme étant curative est l'allogreffe entraînant un effet de greffe versus leucémie. De même, des nouvelles thérapies interagissent avec le système immunitaire. Dans ce cadre, l'utilisation de thérapies peu ou pas immunosuppressives s'avère être un challenge.

Parmi les nouveaux traitements en développement, le DIMATE (dont le médicament expérimental s'appelle ABD-3001), un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) actuellement en essai clinique de Phase 1, dans 3 centres français (ODYSSEY ; NCT05601726), semble remplir ces conditions.

En effet, la faible toxicité de cet inhibiteur sur les cellules souches saines [2] mais aussi le fait que l'ALDH en plus d'être associé à la chimiorésistance [3], à un rôle prépondérant dans l'immunosuppression via la production de l'acide rétinolique, permettrait de supprimer l'effet peu néfaste de ce produit sur le système immunitaire [4].

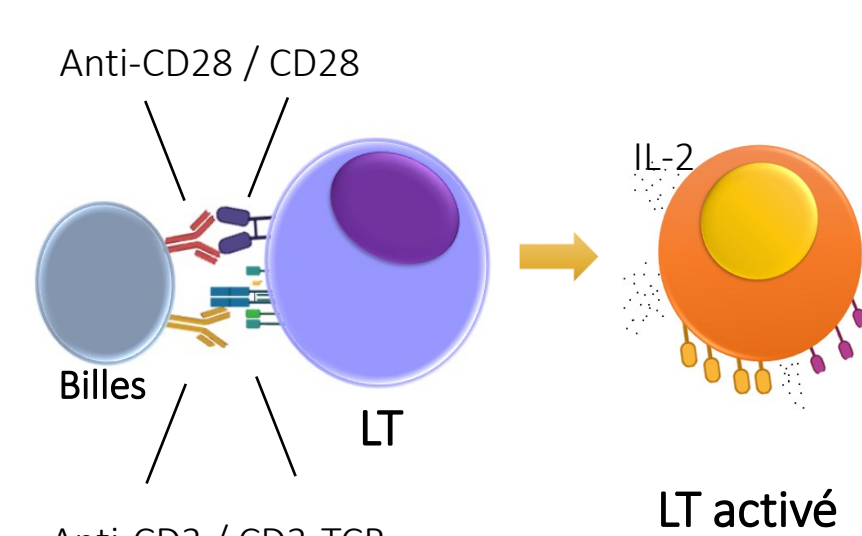
OBJECTIFS

Dans cette étude, l'effet immunomodulateur de l'inhibition de l'ALDH va être observé en particulier sur les sous-populations lymphocytes T (LT), et les lymphocytes Natural Killer (NK).

MATERIEL & METHODE

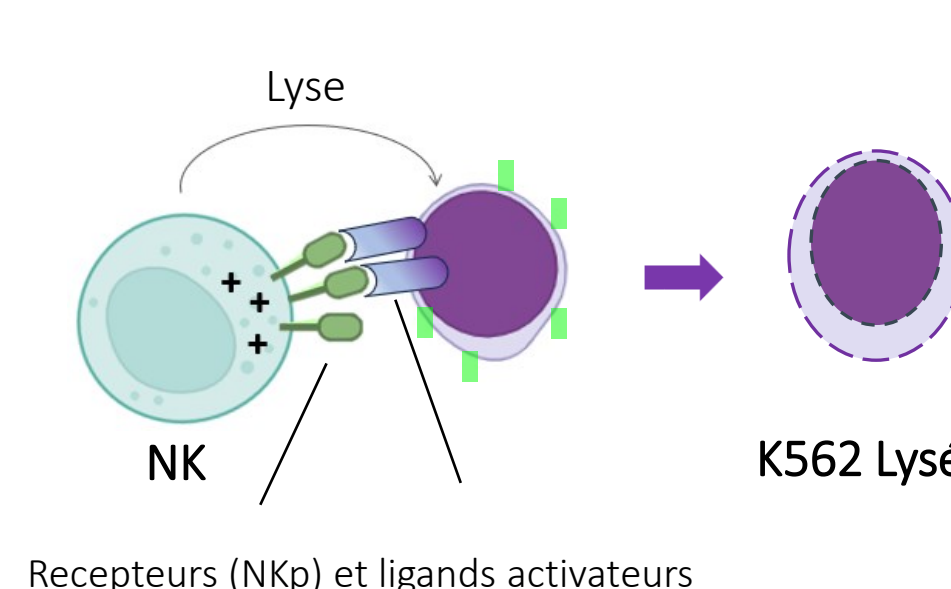
PBMCs & Lymphocytes T

- Prolifération cellulaire
- Activation des LT:



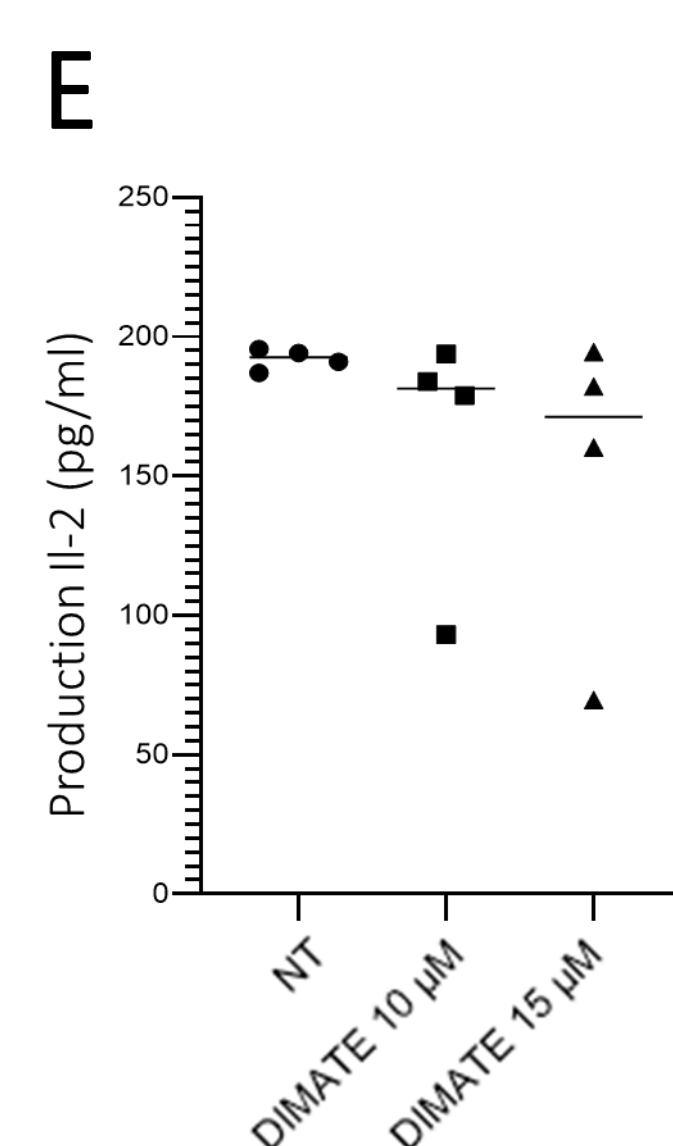
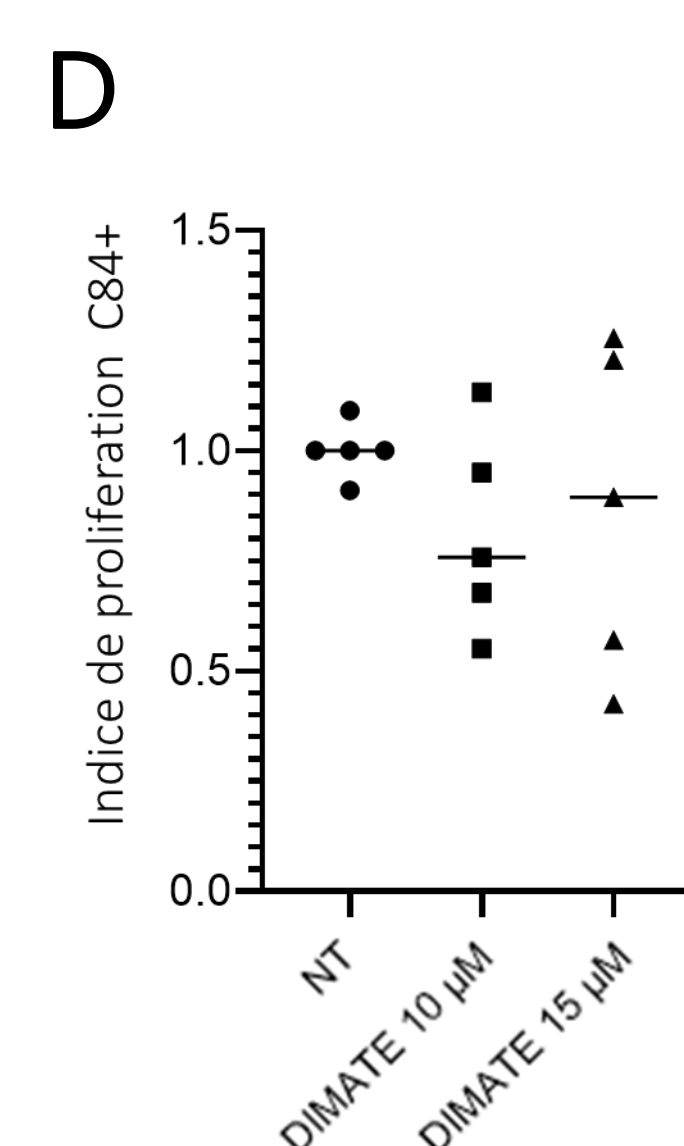
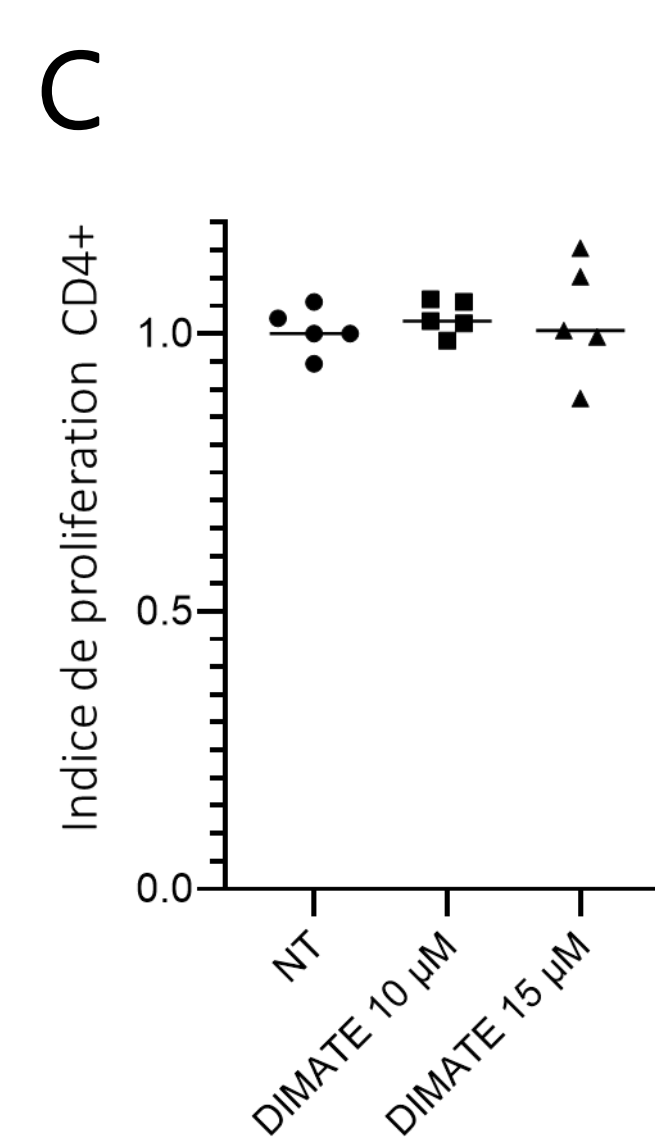
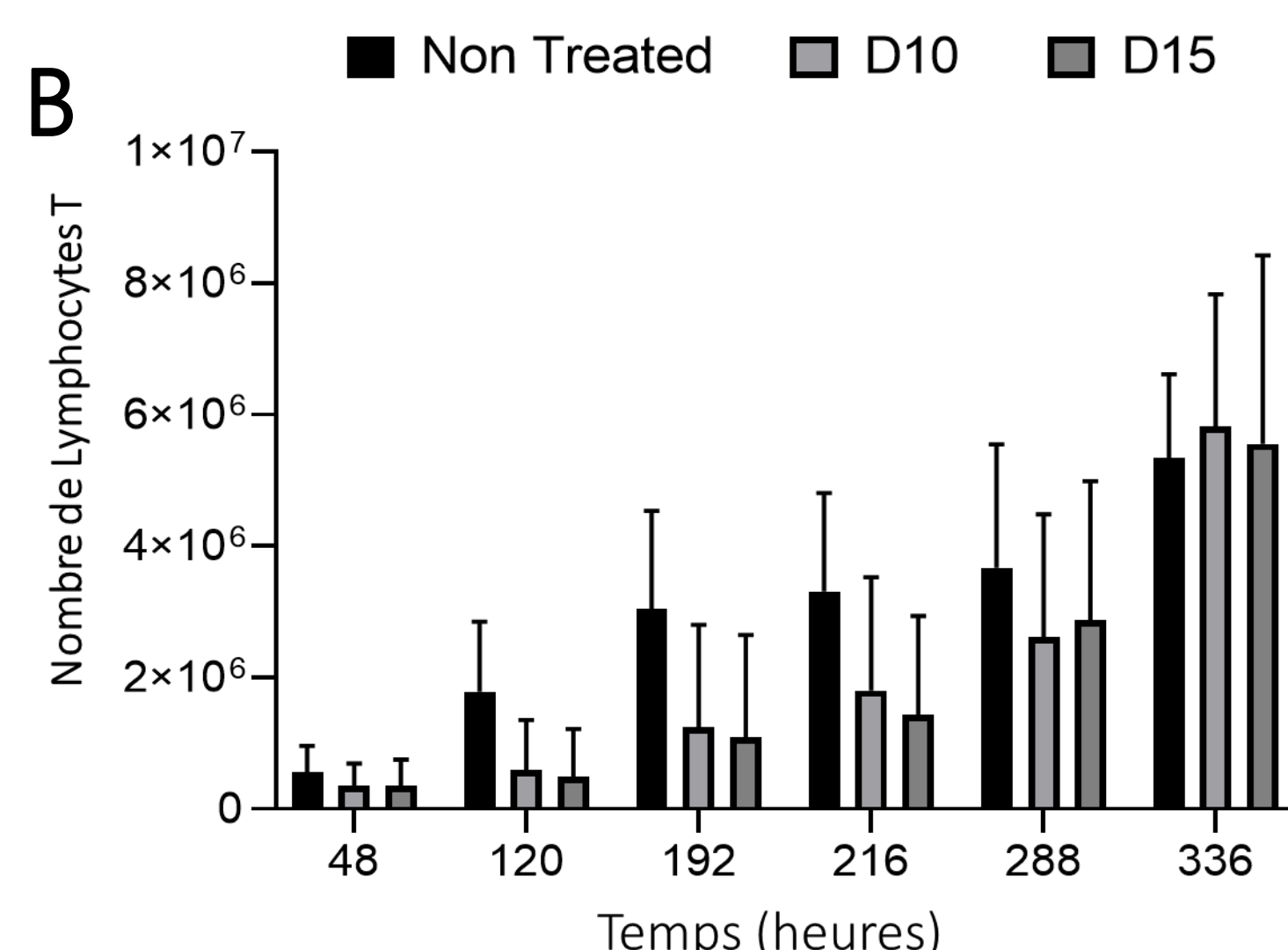
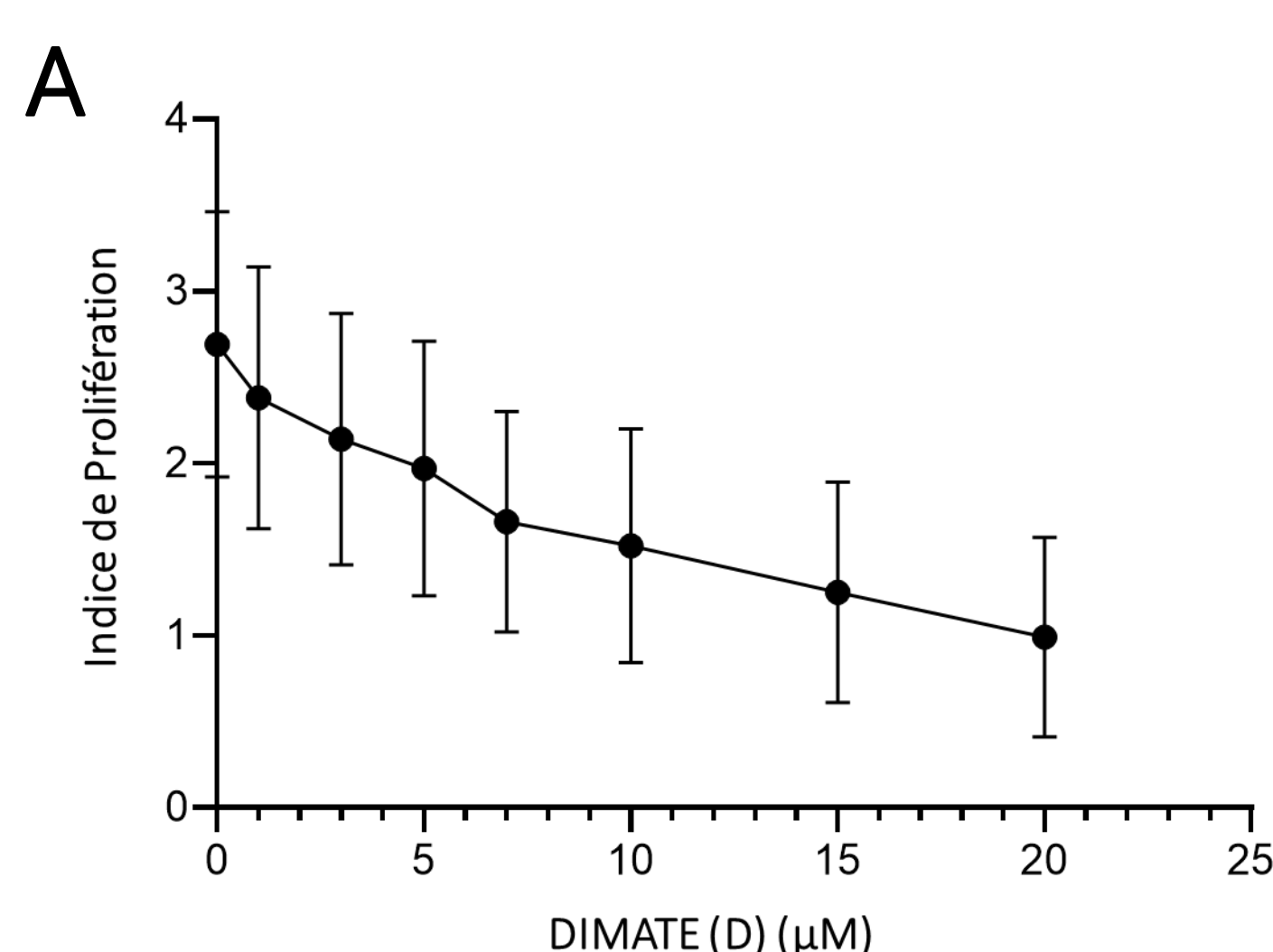
Lymphocytes NK

- Capacité de lyse des NK
- Récepteurs d'activation des NK

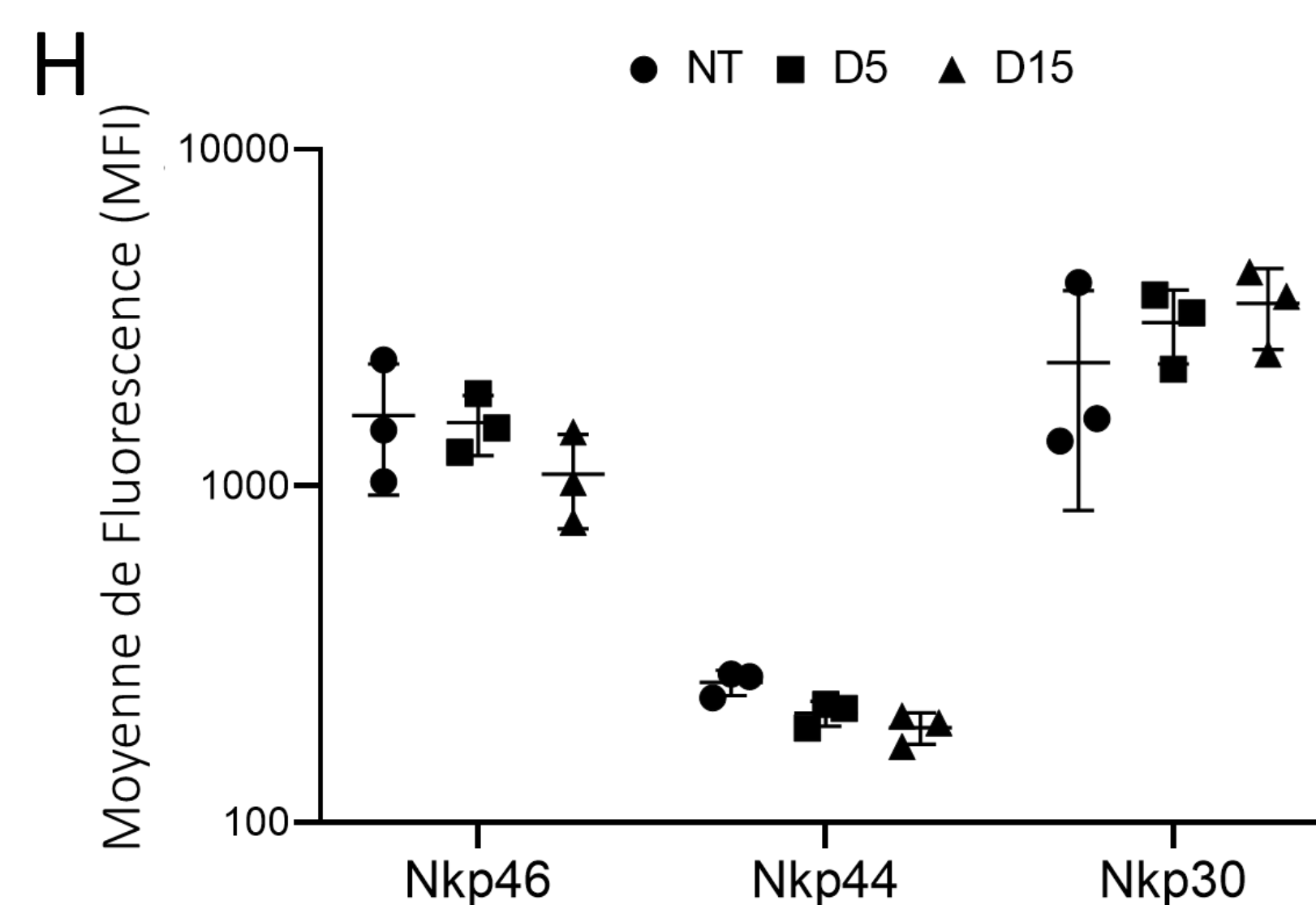
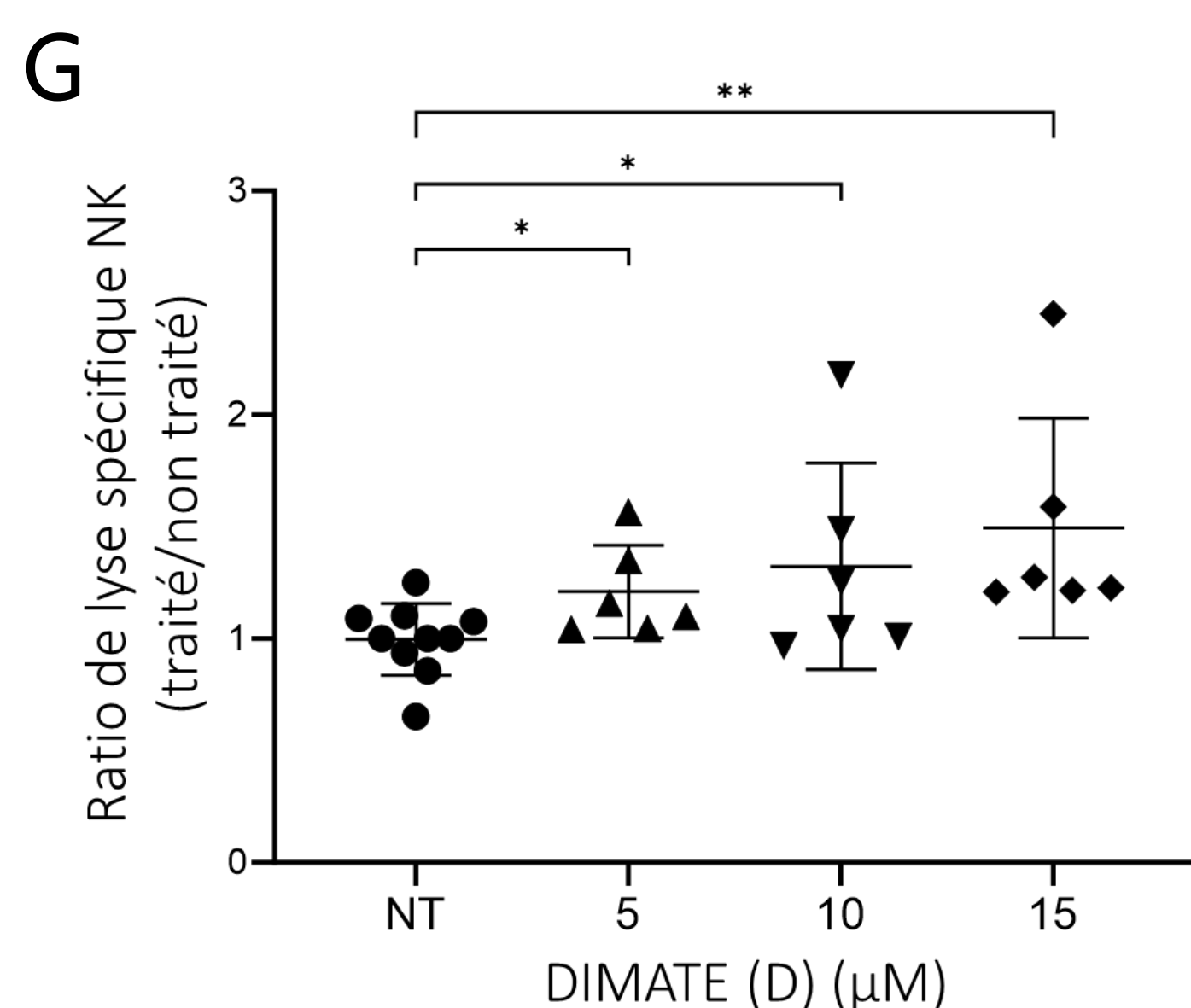
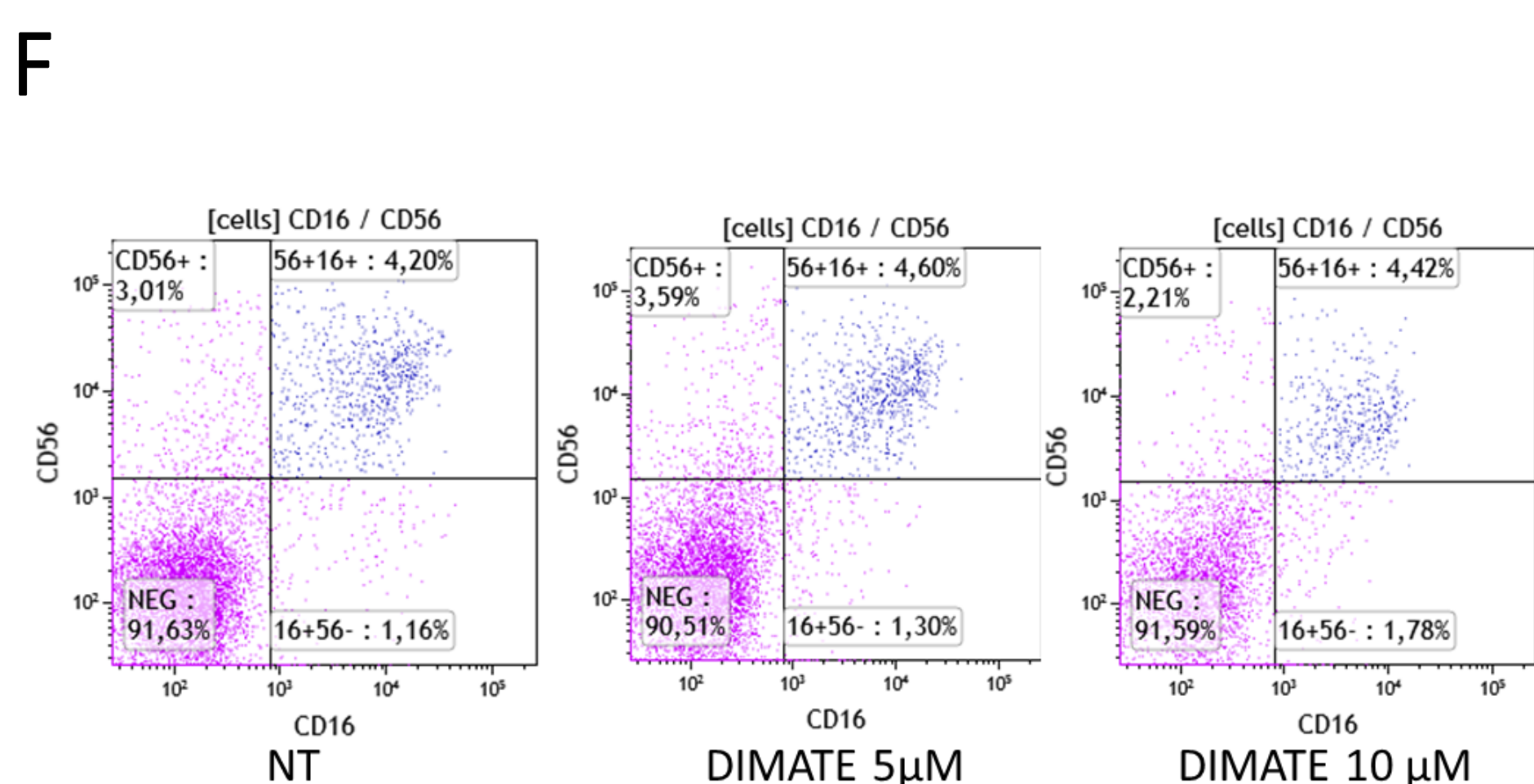


RESULTATS

Malgré la pression du DIMATE à des concentrations supérieures à celle efficace (20 μ M), les cellules mononuclées du sang périphérique continuent à proliférer (A). Ce phénomène est aussi observé sur les lymphocytes T (B). En effet la prolifération de ce sous-type cellulaire CD4+ et CD8+, après activation par des anti-CD3 et anti-CD28, est peu impactée par une pression au DIMATE (15 μ M) (C-D). De même, la production d'IL-2 n'est pas impactée (E).



En ce qui concerne les lymphocytes NK, un traitement jusqu'à 10 μ M n'entrave pas la prolifération de ce sous-type cellulaire (F). Une augmentation de la lyse spécifique des cellules NK est même observée après traitement au DIMATE. L'activation de la lyse spécifique est corrélée avec la dose de drogue (G). Néanmoins, cette augmentation de l'activité des cellules NK est associée à une augmentation du marqueur NKp30 et non significative (H).



CONCLUSION & PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous démontrons qu'en plus de l'effet sur les cellules leucémiques en tant que telles, le traitement DIMATE épargne les cellules immunitaires [2] et renforce même l'efficacité des cellules NK, ce qui semble être une bonne option pour éradiquer la MRD.

Cette étude préliminaire devra être complétée par une étude plus détaillée des multiples et diverses populations du système immunitaire mais aussi l'impact du traitement au inhibiteur d'ALDH sur l'effet pro ou anti-réponse immunitaire. Ainsi qu'un immuno-monitoring des premières injections chez l'homme (ODYSSEY ; NCT05601726) seront nécessaires pour confirmer nos hypothèses.

REFERENCES

- Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D. & Smyth, M. J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 29, 235–271 (2011).
- Venton, G. *et al.* Aldehyde dehydrogenase inhibition eradicates leukemia stem cells while sparing normal progenitors. *Blood Cancer J.* 6, e469 (2016).
- Dancik, G. M., Varisli, L. & Vlahopoulos, S. A. The Molecular Context of Oxidant Stress Response in Cancer Establishes ALDH1A1 as a Critical Target: What This Means for Acute Myeloid Leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 9372 (2023).
- Bazewicz, C. G., Dinavahi, S. S., Schell, T. D. & Robertson, G. P. Aldehyde dehydrogenase in regulatory T-cell development, immunity and cancer. *Immunology* 156, 47–55 (2019).

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier les donateurs, pour leurs consentements nous permettant de faire avancer la Recherche scientifique. Merci à l'entreprise pharmaceutique Advanced Biodesign pour le développement et l'utilisation du DIMATE. Nous remercions l'INSERM pour l'utilisation de la Plateforme Cellulaire ainsi que Mme Thi-Tien NGUYEN qui en est la responsable (CRCM U1068). BioRender a été utilisé pour réaliser une partie des figures.