

## **Cytheris annonce la publication d'une étude portant sur l'IL-7 chez les primates, qui montre une migration massive et rapide des lymphocytes T vers l'intestin**

**Ces résultats indiquent que l'IL-7 peut stimuler la repopulation lymphocytaire de l'intestin, un organe qui est aujourd'hui inaccessible par la thérapie anti-rétrovirale et qui constitue un réservoir viral important, où le VIH continue de se multiplier et de compromettre l'immunité du patient**

Paris (France) – le 12 mai 2009 – Cytheris S.A., société biopharmaceutique spécialisée dans l'immuno-modulation, annonce aujourd'hui la publication des résultats d'une étude chez le primate qui identifie une nouvelle fonction majeure de l'Interleukine-7. L'IL-7 induit une migration massive et rapide des lymphocytes T du compartiment sanguin vers différents organes, dont les ganglions lymphatiques, certaines parties de l'intestin et la peau. L'étude souligne l'importance d'évaluer le potentiel de l'IL-7 en combinaison avec le traitement anti-rétroviral de référence (HAART), pour stimuler la repopulation lymphocytaire de l'intestin, un réservoir latent du VIH, où le virus peut continuer à se multiplier et à supprimer l'immunité du patient. La disparition massive des lymphocytes T de l'appareil digestif au début de l'infection par le VIH rend les patients particulièrement sensibles aux infections opportunistes et aux tumeurs, qui sont fréquemment associées à un système immunitaire fragilisé chez ce type de patient.

L'article intitulé « Injection of Glycosylated Recombinant Simian IL-7 Provokes Rapid and Massive T-cell Homing in Rhesus Macaques » a été pré-publié sur le site Internet de *Blood*, le journal de l'American Society of Hematology (Beq S et al, April 7, 2009; [doi: 10.1182/blood-2008-11-191288](https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-191288)).

« Les études comme celle qui est décrite dans cet article évoquent directement le rôle fondamental que joue l'intestin dans l'entretien du réservoir du VIH, » indique Michel Morre, le président de Cytheris. « Cette question est au cœur du défi qui vise à améliorer l'efficacité du traitement anti-rétroviral dans le tissu lymphoïde de l'appareil gastro-intestinal. Elle peut également être la clé pour développer des vaccins qui engendrent plus qu'une simple réponse du sang périphérique et s'attaquent au défi de l'immunité muqueuse. »

### **A propos de l'étude**

Cette étude, réalisée au sein de l'Institut Pasteur, à Paris, consistait à évaluer la migration des lymphocytes T dans les heures suivant une injection d'IL-7. Cinq macaques Rhésus sains ont reçu une injection sous-cutanée de 80 microgrammes/kg d'IL-7 simienne recombinante glycosylée (R-sIL-7gly).

Comme chez les patients traités par IL-7, tous les animaux ayant reçu une dose de R-sIL-7gly ont montré une forte lymphopénie périphérique pendant le premier jour

suivant l'injection. Un seul animal sur cinq n'a montré aucune augmentation des lymphocytes T à J7 post-injection (appelé dès lors faible répondeur), toutefois la baisse initiale du taux de lymphocytes a également été observée chez cet animal. Deux animaux contrôles qui n'avaient pas reçu d'injection, ont été prélevés au même rythme que les singes sous traitement et n'ont montré aucun changement significatif dans leur taux de lymphocytes circulants.

Quatre mois plus tard, une fois les paramètres mesurés revenus à la normale, deux des singes précédemment traités ont reçu une seconde injection de R-sIL-7gly qui a de nouveau engendré une baisse importante des lymphocytes circulants.

Les chercheurs ont observé chez les animaux une migration importante et rapide des lymphocytes T hors du compartiment sanguin. En effet, une disparition de 70% des lymphocytes T circulants, y compris les émigrants thymiques récents, les lymphocytes naïfs, à mémoire centrale et à mémoire effectrice dans les sous-populations de CD4 et de CD8, a été mise en évidence. Dans le même temps, une augmentation de l'expression de différents récepteurs de chimiokines impliqués dans les mécanismes de migration lymphocytaire a été observée sur ces lymphocytes T périphériques. De plus, la concentration plasmatique d'un certain nombre de chimiokines/cytokines particulièrement impliquées dans les phénomènes de migration a augmenté significativement.

Afin de confirmer que l'injection de R-sIL-7gly engendre bien la migration des lymphocytes T vers les ganglions lymphatiques, l'intestin et la peau, des échantillons de tissus ont été prélevés sur quatre animaux pour être soumis à un examen immuno-histologique. Deux des animaux ont été euthanasiés 24 heures après l'injection et le troisième sept jours après l'injection. Le quatrième animal euthanasié était un animal contrôle qui n'avait pas reçu d'injection.

Dans ces échantillons de tissus, on observe une infiltration de lymphocytes T dans la peau et dans la *lamina propria* (un des constituants de la muqueuse) de l'iléon, du colon et du rectum. La quantification des lymphocytes T CD3 dans 7 à 10 zones de 0,09 mm<sup>2</sup> chacune, sélectionnées au hasard sur 4 lames pour chaque organe, a permis de confirmer que le nombre de lymphocytes CD3 par zone avait augmenté de façon significative à J1 pour la peau ( $p=0,001$ ), l'iléon ( $p=0,003$ ), le colon ( $p=0,018$ ) et le rectum ( $p=0,05$ ). Dans tous les organes sauf le colon, le nombre de lymphocytes T était toujours significativement plus élevé à J7 chez les animaux ayant reçus le R-sIL-7gly que chez l'animal contrôle. En revanche, aucune modification de la densité de lymphocytes T CD3 n'a pu être mise en évidence de façon significative dans les ganglions lymphatiques.

Ces données confirment que le R-sIL-7gly induit une migration des lymphocytes T périphériques vers plusieurs organes non-lymphoïdes, y compris la *lamina propria* de plusieurs parties de l'intestin (iléon, colon et rectum) et la peau. De plus, l'expression des récepteurs aux chimiokines CCR7 et CXCR4 sur les lymphocytes T circulants, l'augmentation de la concentration plasmatique de CXCL12, ainsi que la production d'ARN messager CCL19 et/ou CCL21 dans les ganglions lymphatiques, suggèrent également une migration vers des organes lymphoïdes secondaires plus difficile à mettre en évidence. En effet, la proportion de cellules venant de la périphérie représente moins de 2% du nombre total de lymphocytes présents dans un ganglion.

De la même façon, la production de CCL19 dans l'iléon et le rectum, ainsi que la production de CCL21 dans le jéjunum suggèrent que l'injection de R-sIL-7gly déclenche également la migration des lymphocytes T vers les follicules lymphoïdes de l'intestin, où se produit en conséquence une prolifération massive de lymphocytes T.

### **Etudes sur les humains et sur les primates**

Le suivi à long terme d'une étude de phase I/II présentée récemment dans le *Journal of Clinical Investigation* ("Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment", Lévy, Y et al, 2009, Vol. 119, No. 4) montre que l'IL-7 induit une prolifération des lymphocytes T. Cet effet est désormais largement confirmé par de nombreuses études réalisées chez des primates, y compris par celle présentée ici. D'autres études ont été réalisées en collaboration avec le Seattle Biomedical Research Institute (SBRI), le Vaccine and Gene Therapy Institute (VGTI) et l'Oregon National Primate Research Center (ONPRC) à l'Oregon Health and Science University, Emory University.

Ces études sur le primate ciblent l'appareil digestif, où la taille spectaculaire de la muqueuse gastro-intestinale est reconnue comme un élément fondamental de la pathogenèse de l'infection au VIH. Il est de notoriété publique que le VIH est capable de survivre dans les tissus muqueux de l'appareil gastro-intestinal humain, qui agit comme un réservoir. A l'heure actuelle, la thérapie anti-rétrovirale de référence (HAART), qui permet de réduire significativement la charge virale et d'augmenter le nombre de lymphocytes T dans le sang, s'est montrée largement inefficace pour atteindre le virus au sein des muqueuses de l'appareil digestif.

Caché dans les tissus lymphoïdes de l'intestin, le VIH continue à se multiplier et supprime les fonctions immunitaires du patient en attaquant ses cibles préférées, les lymphocytes T CD4. Ces lymphocytes constituent les défenses du corps humain contre les virus qui l'envahissent, leur déclin précède la forte baisse des lymphocytes T CD4 qui circulent dans le sang. Le patient est alors potentiellement vulnérable à une vaste gamme d'infections opportunistes et/ou à la progression du sida déclaré.

### **Résumé et implications potentielles**

Ces résultats basés sur des modèles animaux et des essais cliniques chez l'homme indiquent que l'effet de l'IL-7 sur la production de lymphocytes T est potentiellement stable dans la durée. De plus, ils montrent un impact possible sur la stimulation de la prolifération des lymphocytes T dans la couche lymphoïde de la muqueuse digestive. En stimulant la réponse immunitaire par le biais de la migration des lymphocytes T vers la muqueuse intestinale, où se cache le réservoir viral et en portant ainsi la bataille thérapeutique directement dans un site connu comme étant à la fois une porte d'entrée, un lieu d'infection précoce et de dissémination du VIH, l'IL-7 pourrait, *in fine*, démontrer qu'elle joue un rôle thérapeutique important en interférant dans la pathogenèse de l'infection par le VIH.

Le maintien de l'efficacité immunologique démontrée dans le suivi à long terme de l'étude de phase I/II (Lévy, Y et al, 2009. *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 119, No. 4) suggère qu'un court traitement par l'IL-7 pourrait renforcer le système immunitaire et induire une activité proliférative de large spectre des lymphocytes T CD4 et CD8 dans le sang, les ganglions lymphatiques et l'intestin grêle. Il s'agit là

d'un effet thérapeutique crucial pour stabiliser la maladie à long terme chez les patients infectés par le VIH.

### **A propos de l'Interleukine-7 (CYT107)**

L'interleukine-7 recombinante humaine (r-hIL-7) est un facteur de croissance crucial pour la récupération et le maintien des taux de lymphocytes T. Les cytokines qui utilisent en partie comme récepteur la chaîne gamma commune (gamma c) forment un ensemble de molécules thérapeutiques prometteuses en partie à cause de leur capacité à induire l'augmentation des populations lymphocytaires T. Dans cette famille, l'IL-7 est une cytokine prototypique homéostatique, produite constitutivement par des cellules non lymphoïdes. Son récepteur (IL-7Ralpha+gamma c) est exprimé sur des lymphocytes T quiescents et est rapidement régulé à la baisse suite à l'activation des lymphocytes T ou au signal de l'IL-7.

L'IL-7 est essentielle au développement des lymphocytes T chez la souris et l'homme, ainsi que pour l'homéostasie des lymphocytes T puisqu'elle est nécessaire pour maintenir les lymphocytes T naïfs CD4 et CD8 in vivo. Les niveaux d'IL-7 plasmatiques sont inversement corrélés au nombre de lymphocytes T périphériques. En effet, un patient infecté par le VIH et lymphopénique présente un taux élevé d'IL-7. Ce taux tend à se normaliser lorsque l'individu est mis sous traitement anti-rétroviral et que son taux de lymphocytes remonte.

Lors des études précliniques, la thérapie par IL-7 a montré des effets marqués sur la reconstitution immunitaire chez la souris et le primate. L'IL-7 augmente les réponses mémoires et effectrices à la vaccination chez la souris avec de préférence une amélioration des réponses aux antigènes faiblement immunogéniques. Dans les modèles précliniques, la thérapie par IL-7 augmente la réponse anti-tumorale, ce qui induit une amélioration de la survie lorsque cette thérapie est associée à des vaccins anti-tumeur.

Des essais cliniques conduits sur plus de 110 patients en Europe, en Amérique du Nord et à Taiwan ont permis de démontrer le fort potentiel de l'IL-7 à augmenter et protéger les lymphocytes T CD4 et CD8. Cytheris mène actuellement plusieurs essais cliniques internationaux utilisant l'IL-7 dans le VIH, le VHC et le cancer.

### **A propos de Cytheris – [www.cytheris.com](http://www.cytheris.com)**

Cytheris est une société biopharmaceutique française centrée sur la recherche et le développement de molécules innovantes, pivots de l'immuno-modulation. Ces médicaments visent à reconstituer et renforcer l'activité du système immunitaire de patients atteints de cancer, d'infections virales ou bactériennes chroniques (comme le VIH ou l'hépatite C) ou ayant subi des traitements lymphopéniants (ex. greffe de moelle ou de cellules hématopoïétiques, ou après une chimiothérapie.)

Fondée en 1999, la société est basée à Issy-les-Moulineaux (Paris, France) et possède une filiale à Rockville (MD, Etats-Unis).

### **Pour plus d'information, contactez:**

#### **Relations media et analystes -- Andrew Lloyd & Associates :**

Andrew Lloyd ([allo@ala.com](mailto:allo@ala.com)), Juliette dos Santos ([juliette@ala.com](mailto:juliette@ala.com))  
Tel: +33 1 5654 0700

# # #