

Le médicament de micro-immunothérapie 2LPAPI® exerce un effet immunomodulateur dans un modèle humain de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs) traitées avec la protéine L1 de la capside du HPV-16 mais aussi des effets antiprolifératifs dans un modèle cellulaire de cancer du col de l'utérus.



Article original

Jacques, C et al. Cancers 2024, 16 :1421

Contexte

- Le papillomavirus humain (HPV) est un agent pathogène sexuellement transmissible dont l'infection est reconnue comme un facteur de risque majeur de cancer.
- Le HPV est associé à l'apparition de néoplasie intraépithéliale et du cancer du col utérin, ainsi que des verrues anogénitales et d'autres formes moins courantes de cancer (par exemple, le cancer oropharyngé et le cancer anogénital).
- La réponse immunitaire cellulaire est essentielle pour contrôler le virus, mais l'activation immunitaire chronique peut favoriser une inflammation de bas grade, un cofacteur impliqué dans le processus de cancérogénèse.

Objectifs

Analyser le potentiel de la micro-immunothérapie dans le cadre d'infections à papillomavirus en tant qu'outil d'immunomodulation et de clairance virale, mais aussi en tant qu'option thérapeutique pour réduire le risque de carcinogenèse. L'étude porte sur le mode d'action du médicament de micro-immunothérapie 2LPAPI® dans deux modèles in vitro d'infection à HPV à haut risque.

Méthodologie

1. Développer un nouveau modèle d'infection par le HPV-16 pour étudier les réponses immunitaires cellulaires et l'effet du traitement.
2. Étudier l'effet in vitro du 2LPAPI® sur le profil de sécrétion de cytokines inflammatoires et sur la prolifération des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs) exposées aux protéines de la capside du HPV-16.
3. Examiner l'effet in vitro du 2LPAPI® sur la prolifération et la viabilité d'une lignée cellulaire de cancer du col de l'utérus (HeLa), positive au HPV-18.

Principaux résultats

- Modulation de l'immunité à médiation cellulaire dans les infections à HPV-16 par la stimulation de cytokines impliquées dans la réponse antivirale, telle que l'IL-6.
- Réduction de la prolifération des lymphocytes T et de l'expression de marqueurs de surface d'activation impliqués dans le développement d'une réponse inflammatoire chronique.
- Diminution de la viabilité des cellules HeLa dans des conditions de privation nutritionnelle.

Conclusion

Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique des principes actifs de la formule 2LPAPI® dans le cadre des infections à HPV à haut risque, en tant que traitement immunomodulateur et antiprolifératif.

1. Création d'un modèle d'infection par le HPV-16

Afin de créer un modèle approprié d'infection par le HPV, le potentiel de prolifération des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMCs) a été analysé sous l'exposition à différents peptides dérivés de la protéine L1 de la capside du HPV-16, en utilisant 20 ng/mL d'IL-2 comme contrôle positif. De plus, les niveaux de sécrétion de cytokines inflammatoires et antivirales ont été analysés, compte tenu de leur double rôle dans la clairance virale et le déclenchement d'une réponse inflammatoire nocive en réponse au HPV.

Les résultats préliminaires démontrent une augmentation de 17 à 34 % de la prolifération des lymphocytes T par rapport au contrôle non traité (B), ainsi qu'une augmentation significative du TNF-alpha (A), validant ainsi le modèle d'immunomodulation.

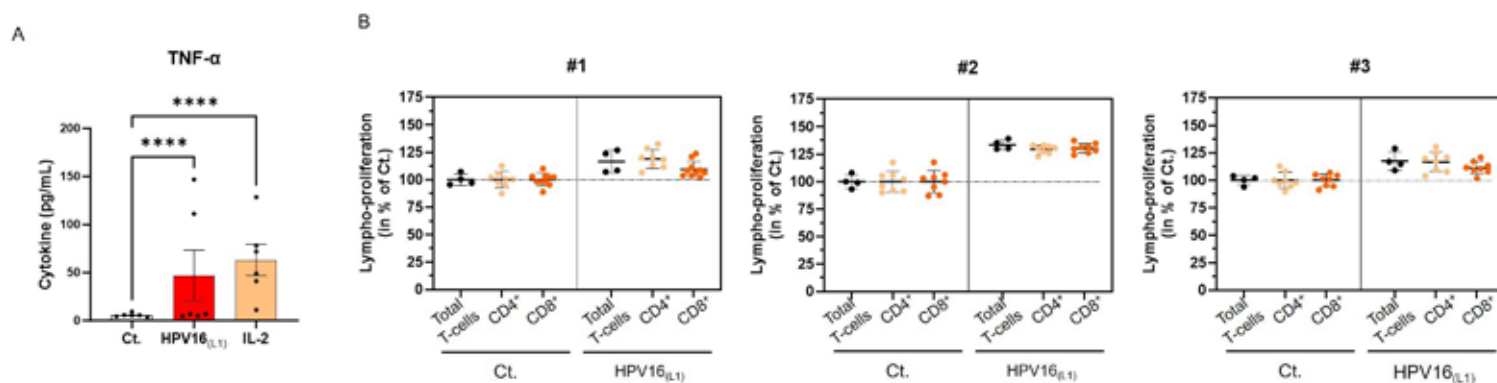


Figure 1 : A. ****p < 0,0001, ns : non significatif.

2. Évaluation du potentiel immunomodulateur du 2LPAPI®

Dans le modèle d'infection décrit plus haut, l'effet du 2LPAPI® sur la sécrétion de cytokines inflammatoires et antivirales a été testé, avec une augmentation significative de l'IL-6 pour 4 des 5 gélules du traitement séquentiel et une légère, mais pas toujours statistiquement significative, augmentation de la sécrétion d'IFN-γ et d'IP-10 pour certaines d'entre elles (A/B/C). Des corrélations positives ont également été obtenues entre les niveaux d'IL-6 et d'IFN-γ ($r = 0,55$, $p = 0,001$) et entre IP-10 et IFN-γ ($r = 0,53$, $p = 0,0008$) (D/E).

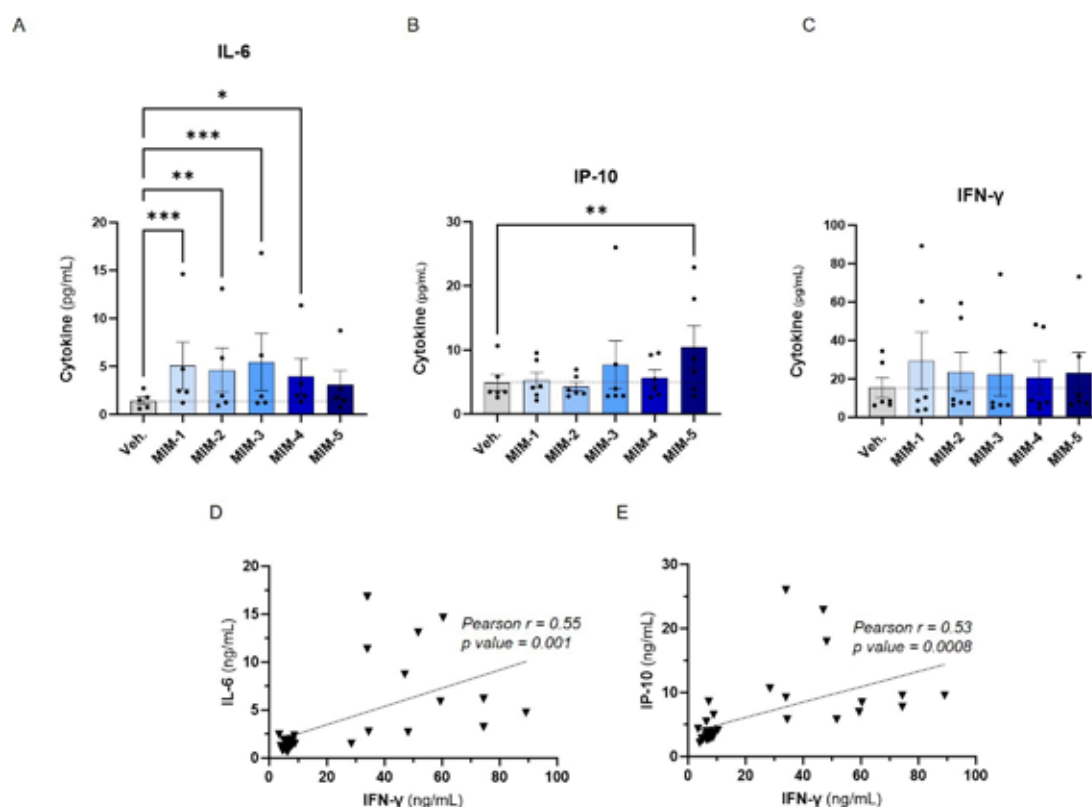


Figure 2 : ***p < 0,0001, **p < 0,01, *p < 0,05



Le potentiel de prolifération des lymphocytes T a ensuite été analysé dans ce modèle, et une réduction significative de la population CD4-/CD8- traitée a été observée pour 1 des 5 gélules (A-F).

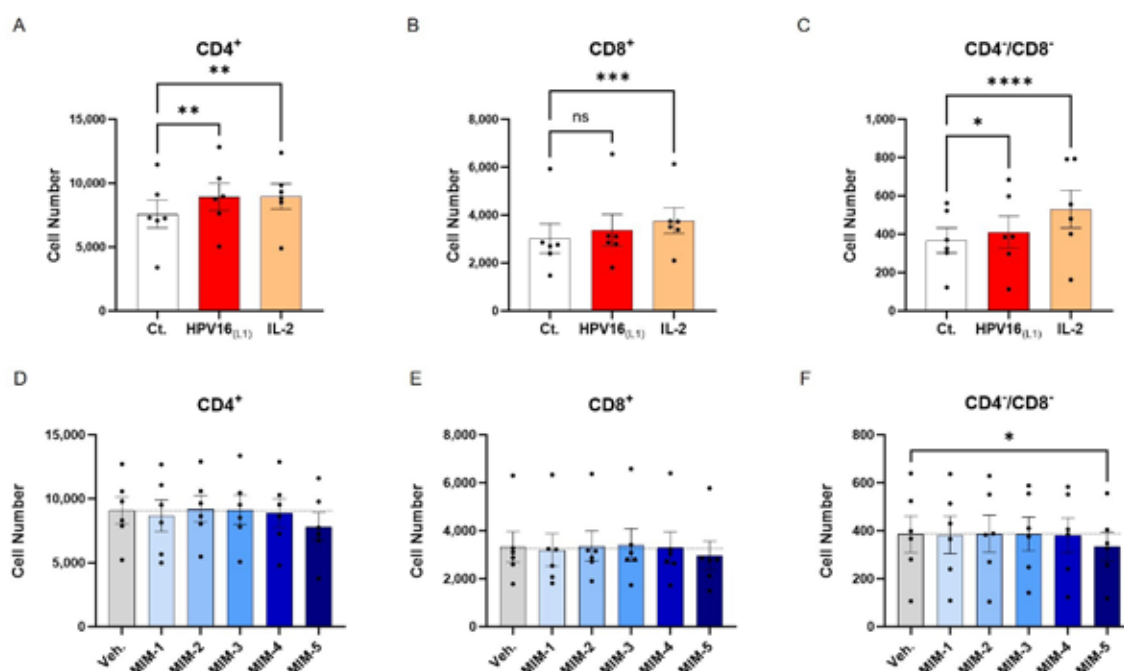


Figure 3 : **** p < 0.0001, *** p < 0.001, ** p < 0.01, * p < 0.05, ns: non-significatif

Parallèlement, les niveaux d'activation de ces cellules ont été étudiés en analysant l'expression des marqueurs de surface HLA-DR. Il en résulte que 4 des 5 gélules de la formule 2LPAPI® sont capables de réduire significativement l'expression des marqueurs HLA-DR dans les populations CD4⁺, CD8⁺ et CD4-/CD8- (A-F). D'autres marqueurs, tels que les CD71, CD95 et CD28, ont montré des différences de leurs niveaux d'expression dans divers sous-types de lymphocytes T traités avec les gélules du 2LPAPI®.

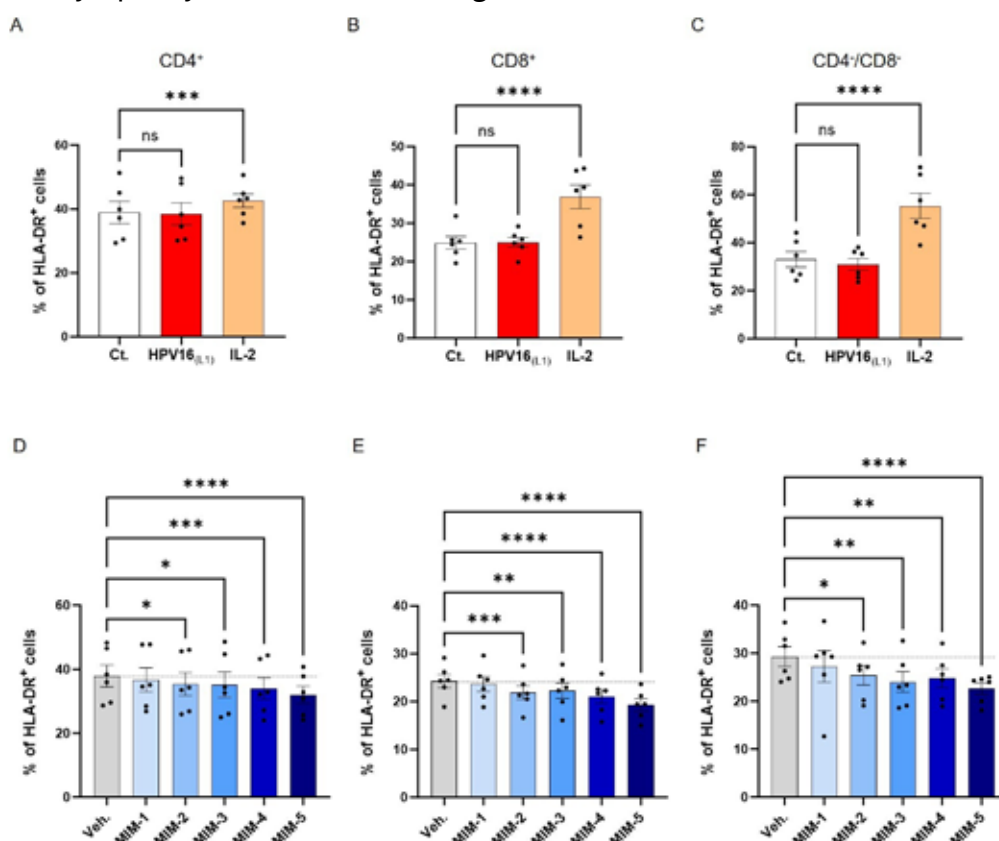
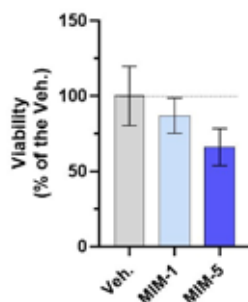


Figure 4 : **** p < 0.0001, *** p < 0.001, ** p < 0.01, * p < 0.05, ns: non-significatif



3. Diminution du potentiel prolifératif des cellules HeLa

Étant donné que la privation nutritionnelle sensibilise les cellules cancéreuses à la chimiothérapie par rapport aux cellules normales, et que le traitement 2LPAPI® se fait à jeun ou en dehors des repas, il a été décidé d'analyser l'effet du traitement sur la lignée HeLa en condition de privation de sérum afin de développer une étude de viabilité cellulaire. Les résultats préliminaires obtenus suggèrent que 2 des gélules 2LPAPI®, dans des conditions de restriction nutritionnelle, ont la capacité de réduire le potentiel prolifératif des cellules HeLa HPV-positives.



Conclusion générale

Dans les conditions expérimentales étudiées, les 5 gélules du médicament 2LPAPI® sont capables d'exercer un effet *in vitro* sur différents mécanismes impliqués dans la réponse immunitaire à l'infection par le HPV, ce qui pourrait suggérer un effet global du médicament séquentiel, et un potentiel thérapeutique en tant qu'adjuvant immunitaire de la clairance virale et dans la réduction du risque de cancérogénèse. Ces résultats constituent une base pour de futures recherches sur le mécanisme d'action du médicament dans le contexte de l'infection par le HPV.

Ce document est un résumé de l'article original en anglais.

Pour des informations complètes et détaillées, veuillez consulter la publication originale.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11010933/>

