

## Comprendre le mode d'action d'un médicament de micro-immunothérapie : Données pré-cliniques issues de l'étude des principes actifs du 2LEBV®.

Jacques et al. Life (Basel) 2024 Jan 9;14(1):102



Article original

### Objectifs

Analyser le potentiel de la micro-immunothérapie comme une option thérapeutique de soutien immunitaire lors de la réactivation virale de l'EBV en étudiant l'effet du médicament 2LEBV® dans différents modèles immunitaires *in vitro* de cellules non infectées.

### Méthodologie

Étudier les effets des principes actifs du traitement sur :

- la capacité phagocytaire des granulocytes humains ;
- le potentiel de sécrétion et de production intracellulaire d'IL-2 dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) ;
- la sécrétion de différentes cytokines impliquées lors de la réponse inflammatoire, dans les PBMCs ;
- la prolifération de différentes sous-populations de PBMCs ;
- l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe II (HLA-II) dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) et les macrophages humains M1.

### Principaux résultats

Effets des principes actifs sur les cellules humaines stimulées :

1. Stimulation des capacités phagocytaires des granulocytes : dans les conditions expérimentales testées, un effet immunostimulant des principes actifs sur la fonction phagocytaire de ces cellules a été observé. **Ce résultat suggère un potentiel dans la gestion des réponses antivirales.**
2. Stimulation de l'expression intra- et extracellulaire de l'IL-2 : la sécrétion d'IL-2 a augmenté dans tous les échantillons testés, à la fois dans les PBMCs non stimulées et stimulées par la concanavaleine A (Con A). L'expression intracellulaire de l'IL-2 a augmenté dans différentes sous-populations de PBMCs traitées à la Con A, en particulier les lymphocytes B et les cellules NK.
3. Modulation des profils de cytokines : il a été observé une augmentation de la sécrétion d'IL-4, d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  dans les PBMCs stimulées et non stimulées par la Con A, une diminution de la sécrétion d'IL-9 dans les PBMCs non stimulées et une diminution de la sécrétion d'IL-5, d'IL-17 et d'IL-22 dans les PBMCs stimulées par la Con A. **Ces résultats suggèrent une réponse immunomodulatrice spécifique.**
4. Réduction de la prolifération cellulaire : il a été observé une réduction de la prolifération cellulaire des lymphocytes TCD4+, TCD8+, des lymphocytes B et des monocytes dérivés des PBMCs et stimulés par la Con A.
5. Diminution de l'expression des antigènes d'histocompatibilité (HLA-DR et HLA-DP) : une diminution de l'expression de HLA-DR et HLA-DP a été observée dans les cellules endothéliales stimulées par l'IFN- $\gamma$  et dans les macrophages M1 traités par LPS, respectivement. **Ce résultat suggère un effet modulateur potentiel sur le système immunitaire.**

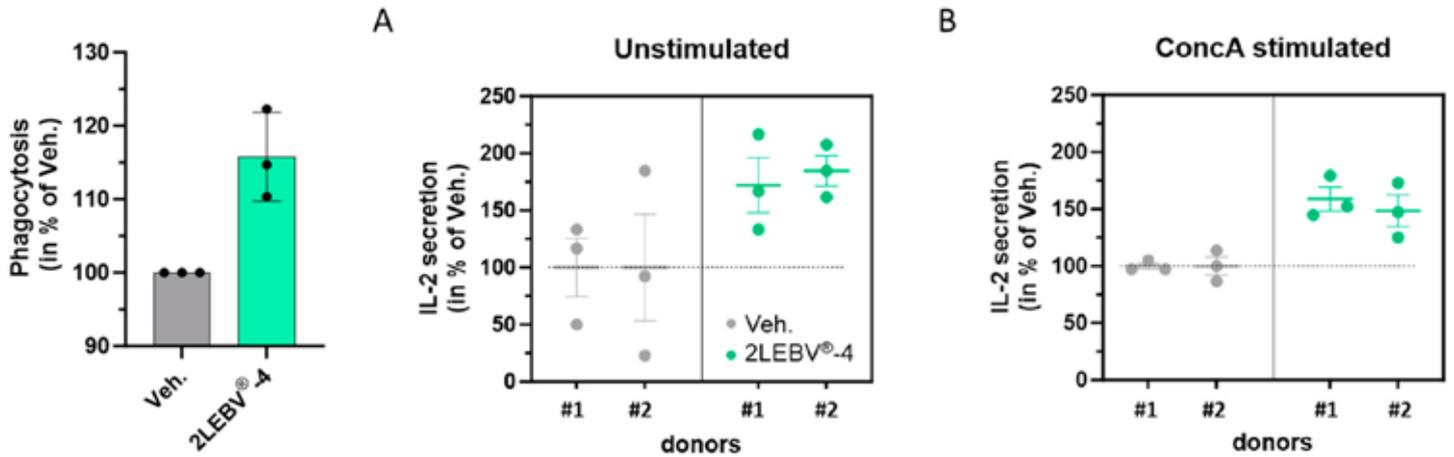
### Conclusion

Ces résultats confirment le double potentiel thérapeutique de la micro-immunothérapie en stimulant et en modulant certaines des fonctions immunitaires impliquées dans la réponse antivirale, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour corroborer ces résultats et pour étudier l'effet global du traitement dans des modèles spécifiques d'infection.

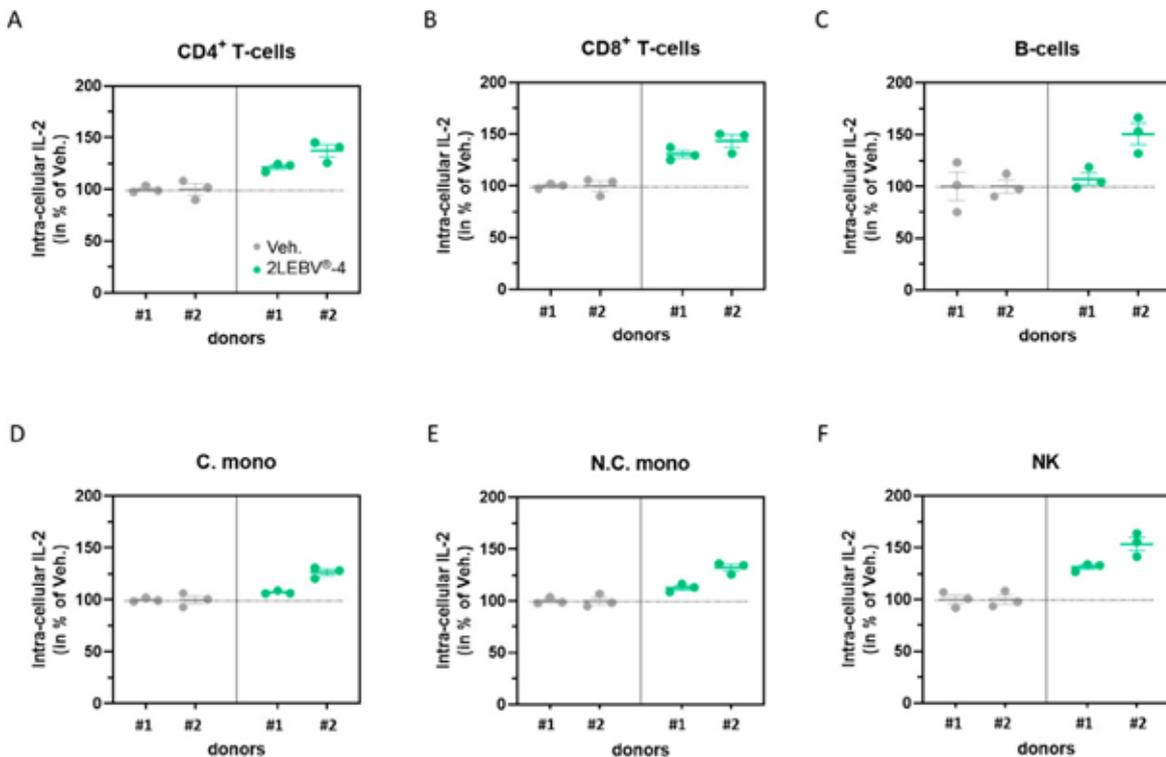
## Essais réalisés

Dans l'une des expériences réalisées, les effets des principes actifs sur la capacité de phagocytose des granulocytes humains ont été testés. L'histogramme représente la moyenne +/- de l'écart-type de la fluorescence (mesurée par cytométrie en flux) exprimée en pourcentage du contrôle, fixé à 100 % (A).

L'IL-2 étant une cytokine clé dans la régulation des programmes métaboliques des lymphocytes T, l'un des essais a eu pour objectif d'analyser par ELISA le potentiel de sécrétion d'IL-2 des PBMCs soumis aux principes actifs étudiés. À cette fin, la Con A a été utilisée comme stimulateur des lymphocytes T et inducteur de la sécrétion d'IL-2 (B/C).

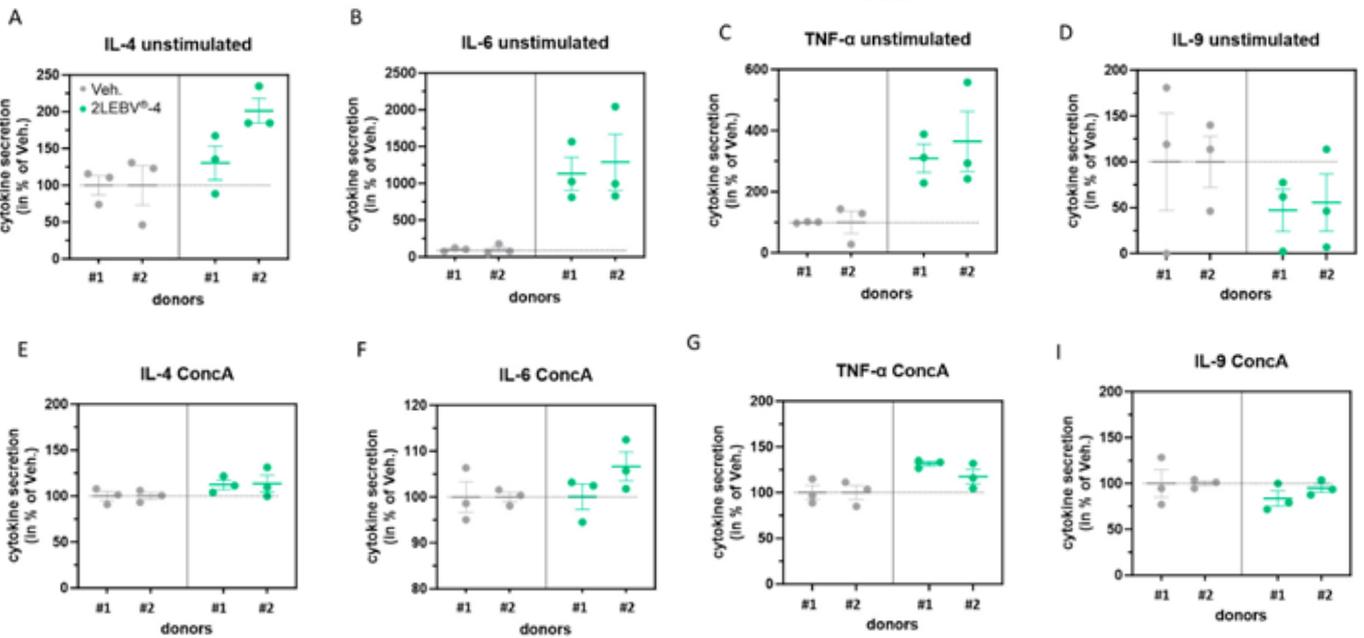


Compte tenu de l'effet observé sur la sécrétion d'IL-2, les niveaux intracellulaires d'IL-2 produits dans différentes sous-populations de PBMCs stimulées par Con A (A/F) ont également été étudiés par immunohistochimie et cytométrie.



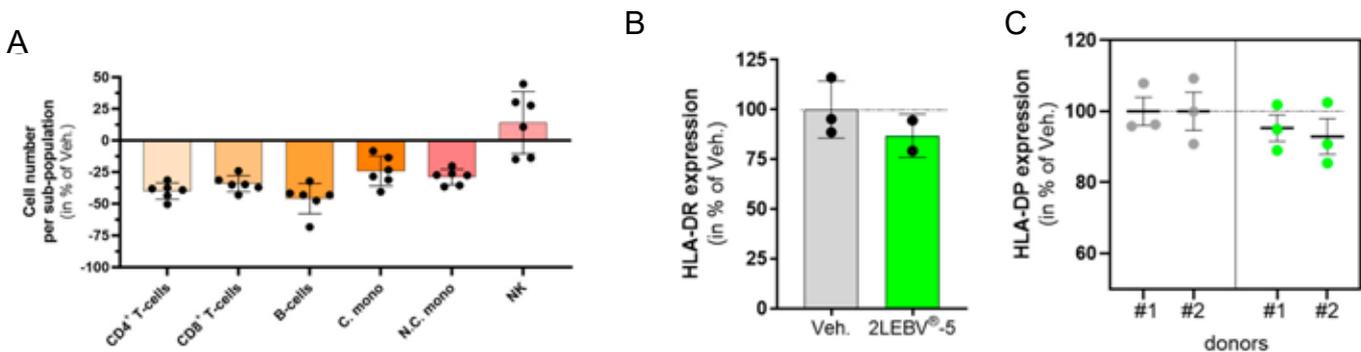
## Essais réalisés

Étant donné les effets observés sur la sécrétion d'IL-2 et sachant que cette cytokine influence l'homéostasie et le développement des cellules immunitaires ainsi que leur capacité à exprimer différentes cytokines, le même modèle cellulaire a été utilisé pour mesurer les niveaux de sécrétion d'un panel de cytokines connues pour être impliquées dans la réponse inflammatoire. Voici quelques-uns des résultats obtenus dans des conditions non stimulées (A-D) et stimulées par la Con A (E-I).



L'IL-2 jouant également un rôle important dans la stimulation de la prolifération cellulaire de divers sous-ensembles de cellules immunitaires, ce potentiel a été étudié dans les mêmes conditions expérimentales avec la Con A. Le graphique montre les valeurs cumulées des échantillons des deux donneurs (A).

Enfin, HLA-II étant l'un des principaux récepteurs d'entrée de l'EBV dans ses cellules cibles, et connaissant sa contribution à l'induction d'une anergie des cellules immunitaires, l'effet des principes actifs sur l'expression de cette molécule a été étudié dans deux modèles cellulaires, les HUVECs pour HLA-DR et les macrophages M1 pour HLA-DP (B/C).



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/PMC10821216/>

