

Présentation

ImCelVir regroupe chercheurs et cliniciens qui travaillent synergie pour développer des approches immunothérapeutiques innovantes basées sur l'injection de lymphocyte T antiviraux (immunothérapies adoptives). Nos travaux visent à mieux comprendre les mécanismes de la réponse lymphocytaire antivirale, notamment chez les patients transplantés traités par des immunosuppresseurs, et chez les patients atteints de carcinomes d'étiologie virale. Ces travaux permettent d'optimiser les conditions d'activation et de production de lymphocytes T antiviraux à visée thérapeutique. Les approches d'immunothérapie adoptive connaissent un essor clinique important, en particulier aux USA, la mise à disposition d'une plateforme spécialisée représente un enjeu majeur sur le site Hospitalo-Universitaire nicois.

Responsable

Dr Alain DOGLIO
doglio@unice.fr
Tél. : 04 92 03 76 38

Lieu d'implantation

UTCG
CHU de Nice
Hôpital Pasteur

Services transversaux

ImCelVir est associé à la plateforme hospitalière UTCG de production clinique de produits de thérapie cellulaire (UTCG)

Tutelles :

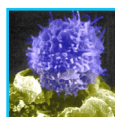


Domaines scientifiques

- 1) **Immunologie antivirale** : Lymphocytes T antiviraux ; Cellules dendritiques inflammatoires ; immunosuppression et réponse T antivirale
- 2) **Virologie** : Physiopathologie de l'infection EBV dans les muqueuses ; physiopathologie de l'infection à virus BK chez les transplantés rénaux
- 3) **Immunothérapie cellulaire** : Procédé de production optimisé de lymphocytes T antiviraux à usage thérapeutique – aspects réglementaires

Thèmes de recherche

- 1) **Physiopathologie de l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV)** : EBV est un herpesvirus hautement prévalent associé à de nombreux cancers et des anomalies immunitaires. Nous avons démontré que les tissus et tumeurs infectés par ce virus sont infiltrés par des cellules dendritiques atypiques qui pourraient moduler le micro environnement immunitaire dans les muqueuses infectées (P. Braz, 2011). De plus, nous avons récemment mis en évidence que EBV infecte efficacement les épithéliums buccaux et pourrait jouer un rôle étiologique majeur dans l'évolution des pathologies buccales (Vincent-Bugnas, 2013). La possibilité de contrôler le développement des carcinomes ORL EBV par injection de lymphocytes anti-EBV représente un objectif majeur pour ImCelVir
- 2) **Physiopathologie de l'infection par le virus BK (BKV)** : Le BKV est un polyomavirus responsable d'infections bénignes persistantes, cependant, chez les individus sous immunosuppresseurs, et notamment chez les patients transplantés, ce virus peut devenir très pathogène. Les travaux en cours concernent l'étude des réponses lymphocytaires contre le BKV qui caractérisent cette infection chez les patients transplantés.
- 3) **Production de lymphocytes T antiviraux à usage thérapeutique** : Une partie importante de nos travaux est consacrée à l'optimisation des procédés de production clinique de doses de lymphocytes T antiviraux (S. Olivero, 2012). Nous avons validé au stade préclinique des procédés sécurisés de production de lymphocytes anti-EBV. Les développements en cours concernent la sélection de lymphocytes anti-CMV Cytomégalovirus (CMV) ou plus récemment anti-BKV. Parmi les principales innovations figurent la validation de procédés simplifiés d'activation/amplification lymphocytaire réalisés dans des conditionnements clos pour répondre aux bonnes pratiques de fabrication.



Publications majeures

- EBV infection is common in gingival epithelial cells of the periodontium and worsens during chronic periodontitis. Vincent S, Vitale S, Mouline C, Khaali W, Charbit Y, Mahler P, Maryanski J, Prêcheur I, Hofman P, Doglio A. Plos One in Press
- Traitement par lymphothérapie adoptive des infections virales chez les patients transplantés ; de réelles raisons d'espérer. S. Olivero, F. Spirito, C. Mouline, L. Fantin, J.L. Maryanski, W. Khaali, J. Thariat, L. Albano, A. Doglio (déc 2012) ; Revue Francophone des Laboratoires, décembre 2012, 447 : 55-64
- Specific infiltration of langerin-positive dendritic cells in EBV-infected tonsil, Hodgkin lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. Braz-Silva PH, Vitale S, Butori C, Guevara N, Santini J, Magalhães M, Hofman P, Doglio A. Int J Cancer. 2011 128:2501-8.
- An envelope-determined endocytic route of viral entry allows HIV-1 to escape from secreted phospholipase A2 entry blockade. Maurin T, Fenard D, Lambeau G, Doglio A. J Mol Biol. 2007 367:702-14.
- A natural structural variant of the mouse TCR beta-chain displays intrinsic receptor function and antigen specificity. Aublin A, Ciofani M, Willkomm N, Hamrouni A, Szymczak-Workman AL, Takahashi T, Sandjeu Y, Guillaume P, Vignali DA, Michielin O, Zúñiga-Pflücker JC, Maryanski JL. J Immunol. 2006 177:8587-94.
- T cell receptor gene rearrangement lineage analysis reveals clues for the origin of highly restricted antigen-specific repertoires. Hamrouni, A., A. Aublin, P. Guillaume, and Maryanski J.L. J Exp Med 2003 197:601-14.
- Terminal minihelix, a novel RNA motif that directs polymerase III transcripts to the cell cytoplasm. Terminal minihelix and RNA export. Gwizdek C, Bertrand E, Dargemont C, Lefebvre JC, Blanchard JM, Singer RH, Doglio A. J Biol Chem. 2001 276:25910-8.
- Secreted phospholipases A(2), a new class of HIV inhibitors that block virus entry into host cells. Fenard D, Lambeau G, Valentin E, Lefebvre JC, Lazdunski M, Doglio A. J Clin Invest. 1999 104:611-8.

Réseau / rayonnement

Partenariats scientifiques et cliniques :

- Cell and Gene Therapy Center du Baylor College, Houston USA ;
- Department of Oral Pathology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil ;
- Cellules souches et Différenciation, iBV - CNRS 7277, Nice ;
- UMR 8126 IGR Villejuif ;
- Laboratoire de Santé Buccale en Odontologie, UFR Odontologie, Nice ;
- Département de Radiothérapie du Centre Antoine Lacassagne, Nice ;
- Unité de Transplantation Rénale, CHU de Nice ;
- Service d'Hématologie, CHU de Nice ;

Partenariats avec des industriels :

- Solidage SAS
- TxCell

Equipes de recherche

Immunological development of anti-viral adoptive lymphocyte therapy

(Dr. Janet MARYANSKI)

Mucosal réplication of herpesviruses

(Dr. Alain DOGLIO)

T-cell production for clinical use

(Dr. Sylvain OLIVERO)

Mots clés

- Immunopathologie des infections virales
- Immunothérapie adoptive
 - Lymphocytes T
 - Thérapie cellulaire

Chiffres clés

Equipe universitaire créée en mars 2012

3 chercheurs statutaires,
3 praticiens hospitaliers rattachés,
1 ingénieur de recherche
Associée à l'Unité de Thérapie Cellulaire du CHU de Nice
2 tutelles UNS et CHU

Contrats de recherche :
ANRS, ARC, CG06, ANRS, ARC,
CHU Nice,

Autorisations réglementaires :
UTCG autorisations d'établissement
d'exercer les activités de thérapie
cellulaire, autorisations produits
dans le domaine de l'hématologie
clinique ;
demande de type MTI-PP
en cours