

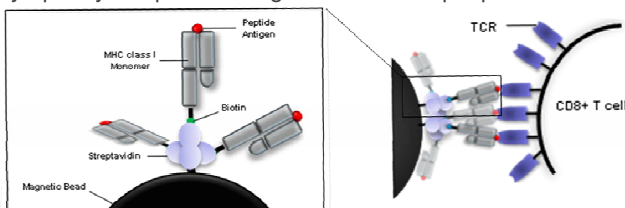
Production de réactifs pour la sélection au grade clinique de lymphocytes T anti-CMV PX'Therapeutics / Département de Biothérapie de l'Hôpital Necker

Contexte et objectifs

Parmi les thérapies anti-CMV, l'approche de sélection et de réinjection de lymphocytes T spécifiquement dirigés contre le CMV a donné des résultats très prometteurs. Cependant, elle ne peut pas être appliquée à des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques car les réactifs de tri de qualité clinique n'existent pas. Aussi, le projet TTM-CMV avait-il comme ambition de développer de nouveaux réactifs de tri pouvant être produits selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

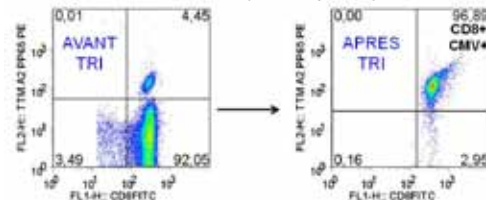
Obtention et validation de prototypes

Le design du réactif de tri est le suivant. Des billes magnétiques sont couplées de façon covalente à de la streptavidine tétramérique. Celle-ci interagit avec des monomères du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) biotinylés qui présentent un épitope du CMV. Le tri cellulaire est basé sur la reconnaissance spécifique qui a lieu entre le complexe CMH/CMV et les récepteurs T des lymphocytes qui sont dirigés contre cet épitope du CMV.



Un procédé de production BPF de la streptavidine a été mis au point et différents lots de billes ont été obtenus (différentes densités, différentes streptavidines). Les chaînes lourdes et légères du CMH ont été produites et purifiées, puis l'étape de repliement de ces 2 chaînes avec le peptide CMV a été optimisée. Le rendement du procédé initial a ainsi pu être multiplié par 3. Les banques cellulaires ont été caractérisées et les méthodes analytiques ont été développées pour contrôler la qualité du produit.

Le prototype initial issu de ces développements a ensuite été validé d'un point de vue fonctionnel. L'efficacité et la spécificité du tri ont été analysées par cytométrie de flux.



La limite de ce système est directement liée à la très haute spécificité des cellules triées. Celles-ci étant peu nombreuses dans le sang des donneurs, le tri aboutit à un faible nombre de cellules. C'est pourquoi le procédé a ensuite été appliqué pour produire différentes versions du réactif de tri, impliquant différents épitopes du CMV et différentes chaînes lourdes du CMH. Cela a démontré la robustesse du procédé, qui a également permis de produire des réactifs pouvant sélectionner des lymphocytes spécifiques d'autres virus.

Conclusions et valorisation

Le procédé de production du réactif de tri a été développé, optimisé et validé par d'excellents résultats en tri cellulaire. Il est parfaitement compatible avec les normes BPF et a pu être appliqué avec différentes chaînes lourdes du CMH, avec plusieurs peptides du CMV ainsi qu'avec des épitopes d'autres virus. Ainsi, des réactifs de tri cellulaires hautement spécifiques peuvent être produits à façon au grade clinique afin de répondre aux besoins de nouvelles approches thérapeutiques telle que l'immunothérapie adoptive.

PX'Therapeutics a créé une division dédiée aux thérapies cellulaires, PX'Cell Therapy, qui a notamment pour mission de promouvoir activement la plateforme de production à façon de réactifs de tri cellulaire au grade clinique.

CONTACT: CecileDucasse@px-therapeutics.com

PX' Cell Therapy
Division of PX'Therapeutics
Clinimers@px-celltherapy.com

PX'Therapeutics
The ProteinXpert group

PX' Cell Therapy
A Division of PX'Therapeutics

ASSISTANCE PUBLIQUE
HÔPITAUX DE PARIS