

## **Analyse des facteurs génétiques pouvant influencer la capacité de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques : rôle du polymorphisme des gènes *SDF1* et *GNB3* et perspectives d'optimisation de la collecte des greffons sanguins**

**I Desbois<sup>1</sup>, S Lissandre<sup>2</sup>, B Hérault<sup>1</sup>, H Watier<sup>2</sup>, L Benboubker<sup>2</sup>, P Turlure<sup>3</sup>, JL Deprade<sup>8</sup>, F Lefrere<sup>4</sup>, F Audat<sup>4</sup>, B Drenou<sup>5</sup>, C Le Berre<sup>6</sup>, S Lesage<sup>7</sup>, D Jaulmes<sup>7</sup>, JM Boiron<sup>8</sup>, B Dazey<sup>8</sup>, N Azar<sup>9</sup>, F Noroi<sup>9</sup>, JP Jouet<sup>10</sup>, F Boulanger<sup>11</sup>, N Ifrah<sup>12</sup>, N Piard<sup>13</sup>, C Bruneau<sup>14</sup>, J Domenech<sup>2</sup>**

1-EFS Centre Atlantique ; 2-CHU Tours ; 3 - CHU Limoges ; 4-CHU Cochin ; 5-CHU Rennes ; 6-EFS Bretagne ; 7-CHU Saint Antoine ; 8-EFS Aquitaine Limousin ; 9-CHU La Pitié Salpêtrière ; 10-CHU Lille ; 11 - EFS Nord de France ; 12 -CHU Angers ; 13 - EFS Pays de la Loire ; 14 -CRB TOURAINE

### **Introduction**

La capacité de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le sang périphérique est assez variable d'un sujet à un autre aboutissant parfois à des échecs de recueil inexplicables. Une étude conduite par l'équipe de Tours a montré pour la première fois chez l'homme, que cette capacité de mobilisation était associée à un facteur génétique, le polymorphisme du gène *SDF1* (Benboubker et al., 2001), représenté par la substitution d'une base G→A dans le 4<sup>ème</sup> exon du gène (G801A). Ce gène code la chimiokine SDF-1 qui est considérée comme le facteur chimiotactique majeur des CSH permettant leur domiciliation au sein du microenvironnement médullaire. Afin de tenter de confirmer cette hypothèse, une étude multicentrique a été proposée pour mieux préciser le rôle de facteurs génétiques dans la capacité de mobilisation des CSH dans le sang périphérique. Elle s'appuie sur une cohorte plus large de sujets provenant 9 centres français de thérapie cellulaire, afin d'évaluer l'influence de ce polymorphisme chez les sujets normaux, mais aussi chez les patients en fonction de la pathologie. En outre le rôle du polymorphisme de *SDF1* a été comparé à celui de *GNB3*, autre polymorphisme récemment décrit dans le gène codant la sous-unité  $\beta 3$  de la protéine G. Cette étude a fait l'objet d'un avis favorable du CCPRB de la région Centre en 2002. Il s'agissait d'une recherche sans bénéfice individuel direct.

### **Patients, Matériel et Méthodes**

Au total, 183 sujets ont été inclus dans l'étude, dont 167 ont eu un prélèvement interprétable d'ADN et/ou de plasma sanguin (127 patients dont 77 LMNH, 13 maladies de Hodgkin, 30 myélomes, 7 tumeurs solides et 40 donneurs sains). L'extraction d'ADN et la conservation de l'ensemble des échantillons a été assurée par le Centre de Ressources Biologiques de Touraine. Les génotypages *SDF1* et *GNB3* ont été pris en charge par le Laboratoire d'Immunologie du CHU de Tours. Les molécules suivantes ont été dosées dans le plasma par ELISA par le Laboratoire d'Hématologie de Tours : SDF-1, MMP-2, MMP-9, VCAM-1s. Les contrôles des cellules CD34+ (dans le sang avant cytophères et dans le greffon) et des CFU-GM (dans le greffon) ont été réalisés par chacun des Centres participants.

## Résultats

Les caractéristiques des 127 patients explorés sont précisées dans le tableau 1. Les fréquences des génotypes GG, GA et AA étaient respectivement de 72,0%, 25,5% et 2,5%.

Parmi les 127 patients inclus, nous confirmons l'association entre la présence de l'allèle A et la capacité de mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques notamment sur le nombre de cellules CD34+ ( $p = 0,028$ ) ; et le nombre de CFU-GM ( $p = 0,0014$ ) collectées par litre de sang traité. Cette différence est également retrouvée dans la sous-population des hémopathies ( $n = 120$  ; respectivement  $p = 0,032$  et  $p = 0,0015$ ). Elle est particulièrement nette parmi les lymphomes surtout en considérant le nombre de CFU-GM ( $n = 90$  ; respectivement  $p = 0,044$  et  $p = 0,0008$ ). Concernant l'analyse spécifique des autres pathologies, les effectifs restent trop faibles pour pouvoir interpréter les résultats. En particulier, dans les myélomes ( $n = 30$ ) nous n'avons pas pu montrer de différence significative entre les porteurs de l'allèle A et les autres patients. Par ailleurs au sein de la population de donneurs ( $n = 40$ ), aucune différence significative n'a pu être mise en évidence, cela étant probablement lié d'une part au faible effectif, d'autre part à un certain nombre de données manquantes. Nous n'avons pas trouvé de relation entre le polymorphisme GNB3 et la capacité de mobilisation des progéniteurs. Les dosages de médiateurs solubles dans le plasma des sujets sont en cours de réalisation.

**TABEAU 1**

	<b>moyenne</b>	<b>médiane (extrêmes)</b>
<b>age (ans)</b>	49,6	51 (19-67)
<b>Nbe de cures avant cytophérèse</b>	4	4 (0-15)
<b>Nombre de cytophérèses</b>	1,3	1 (0-5)
<b>Volume sanguin traité (litres)</b>	13,6	10,9 (0-75)
<b>% CD 34 circulants</b>	0,54	0,36 (0-6,89)
<b>CD34 totales (<math>\times 10^6/\text{kg}</math>)</b>	8,29	6,80 (0-38,40)
<b>CFU totales (<math>\times 10^5/\text{kg}</math>)</b>	8,24	5,98 (0-30,8)
<b>CD 34 (<math>\times 10^6/\text{kg}</math>) / l sang traité</b>	0,80	0,56 (0-4,30)
<b>CFU-GM (<math>\times 10^5/\text{kg}</math>) / l sang traité</b>	0,75	0,51 (0-3,91)

## Conclusion :

Cette étude multicentrique confirme que la présence de l'allèle A du polymorphisme du gène *SDF1 G801A* est bien associée à une meilleure mobilisation des progéniteurs. Cette association est maintenant montrée sur une population de patients plus importante, en particulier dans les lymphomes. Néanmoins ces résultats restent difficiles à extrapoler aux autres pathologies et aux donneurs sains, en raison d'effectifs qui restent faibles. Par ailleurs, il n'a pas été possible de comparer les homozygotes AA avec les autres sujets, là encore du fait d'un effectif trop faible dans cette catégorie ( $n = 3$ ). Le nombre prévu de donneurs à recruter n'ayant pas été atteint, il est souhaitable que l'étude soit poursuivie pour augmenter l'effectif de cette population.