

# Paires KIR3DL1/HLA-Bw4 et KIR2DS2/HLA-C1: Etude d'association avec la leucémie myéloïde chronique

Sirine Louati <sup>1</sup>, Mohamed Chafer Rabah <sup>1</sup>, Aida Charfi <sup>1</sup>, Imen Daoued <sup>1</sup>, Rim Frikha <sup>2</sup>, Hassen Kamoun <sup>2</sup>, Moez Elloumi <sup>3</sup>, Arwa Kamoun <sup>1</sup>, Nadia Mahfoudh <sup>1</sup>

1. Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie
3. Service d'Hématologie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie

7-8 novembre  
**2024**

À LA RENCONTRE DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE MÉDICALE

## Introduction

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale des cellules souches myéloïdes, liée à la translocation chromosomique t(9;22), qui entraîne la formation du gène de fusion BCR-ABL. Ce dernier est un oncogène qui code pour une protéine de fusion (BCR-ABL) dont l'activité tyrosine kinase est dérégulée. Le traitement de la LMC repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK).

- Cette hémopathie se caractérise par un déficit quantitatif et fonctionnel des cellules NK associé à l'évolution de la maladie. Plusieurs études suggèrent le rôle central de ces cellules dans la physiopathologie de la LMC (1).

- Le fonctionnement des cellules NK est régi par le rapport entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs perçus *via* une multitude de récepteurs situés à leur surface qui détectent les modifications survenant dans les cellules transformées.

- Les KIR (*killer-cell immunoglobulin-like receptor*) font partie des récepteurs des cellules NK qui modulent le fonctionnement de ces cellules après interaction avec leurs ligands respectifs, HLA de classe I.

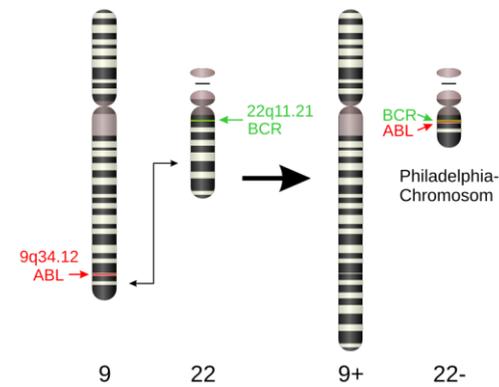


Figure 1: Le chromosome Philadelphia portant le gène BCR-ABL

- Le rôle de différents récepteurs KIR et leurs ligands HLA a été étudié dans la susceptibilité aux hémopathies malignes (figure 2). Parmi eux, les paires KIR3DL1-HLA-Bw4 et KIR2DS2-HLA C1

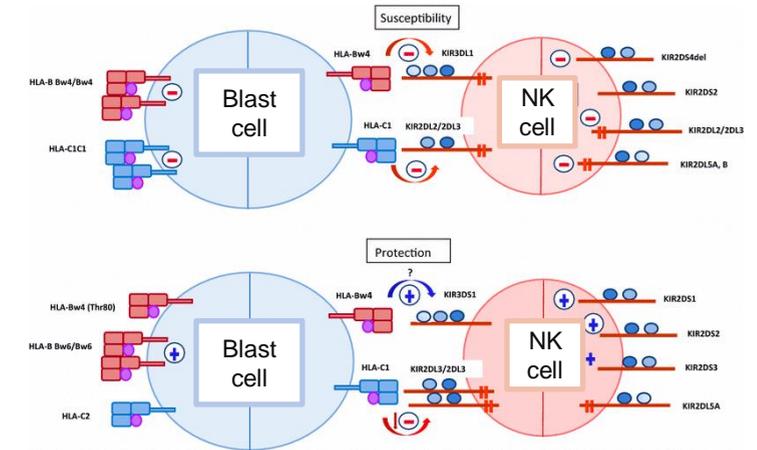


Figure 2: Les associations KIR/HLA les plus couramment observées dans les maladies hématologiques malignes.

## Objectif

- Etudier les relations des paires KIR2DS2/HLA-C1 et 3DL1/HLA-Bw4 avec le développement de la LMC.
- Etablir l'effet de la présence de la paire activatrice KIR2DS2/HLA-C1 et la paire inhibitrice KIR3DL1/HLA-Bw4 sur la réponse au traitement.

## Matériel et méthodes

- Quinze cas de LMC confirmée dont 8 bons répondeurs au traitement et 7 patients résistants au traitement ITK, et 120 témoins sains non apparentés.
- Le typage KIR 2DS2 et 3DL1 pour les malades et les témoins a été fait par PCR-SSP.
- Le typage HLA-C a été réalisé par deux réactions PCR-SSP (C1 et C2) pour les patients.
- Les témoins ont été typés pour les allèles HLA de classe I par séquençage (NGS), puis ont été classés en C1 et C2 et en Bw4 et Bw6 en utilisant la base de données IMGT-HLA.

# Paires KIR3DL1/HLA-Bw4 et KIR2DS2/HLA-C1: Etude d'association avec la leucémie myéloïde chronique

Sirine Louati <sup>1</sup>, Mohamed Chaher Rabah <sup>1</sup>, Aida Charfi <sup>1</sup>, Imen Daoued <sup>1</sup>, Rim Frikha <sup>2</sup>, Hassen Kamoun <sup>2</sup>, Moez Elloumi <sup>3</sup>, Arwa Kamoun <sup>1</sup>, Nadia Mahfoudh <sup>1</sup>

1. Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie
3. Service d'Hématologie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie

7-8 novembre  
**2024**

À LA RENCONTRE DE L'INNOVATION EN BIOLOGIE MÉDICALE

## Résultats

Tableau 1: Les fréquences des KIR et ligands HLA étudiés dans les deux groupes

Paramètre	Fréquence chez les leucémiques (%)	Fréquence chez les témoins (%)	P
KIR2DS2	73,3	55	0,141
Ligand C1	86,7	64,2	0,091
KIR2DS2/HLA-C1	66,7	32,5	<b>0,012</b>
KIR3DL1	100	99	NS
Paire 3DL1/Bw4	46,7	65	0,256

CML patients: M1 M2 M3 M4 NC

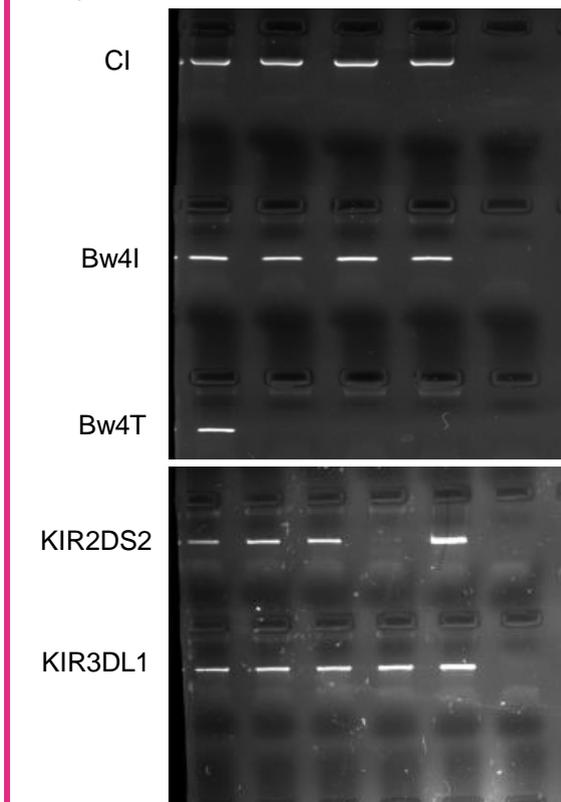


Figure 3: Résultat de la PCR SSP de HLA-Bw4 et KIR2DS2 et 3DL1 des patients LMC

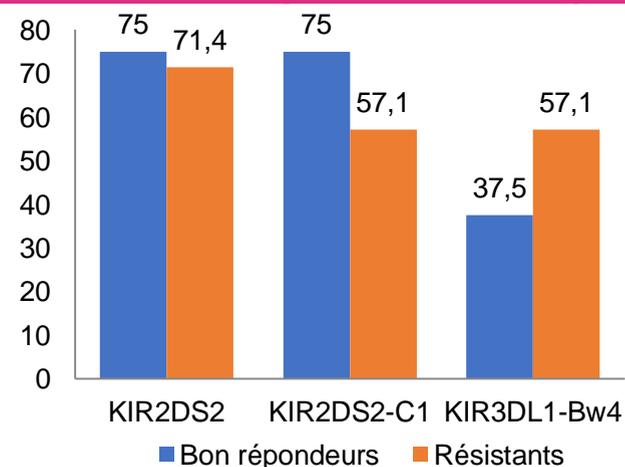


Figure 4: Les fréquences des KIR et ligands HLA étudiés selon la réponse au traitement par ITK

## Discussion

Plusieurs études ont lié le KIR2DS2 à une plus forte activité anti-cancéreuse des cellules NK (2). Nos résultats sont contradictoires avec les études classant la paire 2DS2/C1 comme protectrice contre la LMC tout en notant une différence de la distribution de ces gènes dans les populations témoins (3).

En revanche, l'expression de ce récepteur activateur dans notre étude a été plus fréquente chez les bons répondeurs, en présence du HLA-C1. Dans la littérature, ce dernier a été associé à un risque réduit de rechute après greffe HLA-appariée chez les patients atteints de leucémie myéloïde (4).

Dans une étude Japonaise multicentrique, la réponse au traitement a été associée au KIR3DL1 (5). La fréquence élevée de ce KIR dans notre population et le faible effectif de patients limite l'interprétation de nos résultats.

## Conclusion

Un plus grand effectif de patients atteints de LMC, répondeurs et résistants au traitement, est nécessaire.

## Références

- (1) Toubert A, Turhan A, Guerci-Bresler A, Dulphy N, Réa D. Lymphocytes NK : un rôle majeur dans le contrôle immunologique de la leucémie myéloïde chronique [NK cells: a major role in the antitumoral immunomodulation in CML]. Med Sci (Paris). 2018 Jun-Jul;34(6-7):540-546. French. doi: 10.1051/medsci/20183406013. Epub 2018 Jul 31. PMID: 30067206.
- (2) Blunt MD, Vallejo Pulido A, Fisher JG, Graham LV, Doyle AD, Fulton R, Carter MJ, Polak M, Johnson PWM, Cragg MS, Forconi F, Khakoo SI. KIR2DS2 Expression Identifies NK Cells With Enhanced Anticancer Activity. J Immunol. 2022 Jul 15;209(2):379-390. doi: 10.4049/jimmunol.2101139. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35768150; PMCID: PMC7613074.
- (3) Middleton D, Diler AS, Meenagh A, Sleator C, Gourraud PA. Killer immunoglobulin-like receptors (KIR2DL2 and/or KIR2DS2) in presence of their ligand (HLA-C1 group) protect against chronic myeloid leukaemia. Tissue Antigens. 2009 Jun;73(6):553-60. doi: 10.1111/j.1399-0039.2009.01235.x. PMID: 19493232.
- (4) Arima N, Kanda J, Tanaka J, Yabe T, Morishima Y, Kim SW, Najima Y, Ozawa Y, Eto T, Kanamori H, Mori T, Kobayashi N, Kondo T, Nakamae H, Uchida N, Inoue M, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Kanda Y. Homozygous HLA-C1 is Associated with Reduced Risk of Relapse after HLA-Matched Transplantation in Patients with Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Apr;24(4):717-725. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.029. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29197675.
- (5) Hiroshi Ureshino, Yasunori Ueda, Shin Fujisawa, Kensuke Usuki, Hideo Tanaka, Masaya Okada, Shugo Kowata, Kazunori Murai, Asao Hirose, Motohiro Shindo, Takashi Kumagai, Tomoharu Takeoka, Kazuharu Kamachi, Keisuke Kidoguchi, Takero Shindo, Satoshi Iyama, Junki Inamura, Takafumi Nakao, Tsutomu Kobayashi, Eri Kawata, Hiroshi Ohkawara, Takayuki Ikezoe, Atsushi Kawaguchi, Shinya Kimura, KIR3DL1-HLA-Bw status in CML is associated with achievement of TFR: the POKSTIC trial, a multicenter observational study, Blood Neoplasia