

- > cellules immunitaires synthétiques ont été testées dans des dizaines d'études, impliquant au total près de mille patients atteints de leucémie ou de lymphomes (des cancers du sang) avancés. Selon la maladie, plus de la moitié de ces patients ont survécu au-delà des espérances, et parmi eux, des centaines semblent en rémission.

L'idée selon laquelle des lymphocytes T CAR – seuls ou combinés à d'autres thérapies – guériront à long terme des cancers du sang fait de plus en plus consensus parmi les cancérologues. La prochaine étape consistera à déterminer si ces thérapies peuvent être efficaces contre d'autres types de tumeurs, mais aussi à contrôler leurs effets secondaires, dont certains peuvent être fatals. Quoi qu'il en soit, les succès de la technique sont encourageants. Ils sont l'aboutissement de nombreux défis relevés.

NAISSANCE D'UNE ARME

Dans les années 1980, des chercheurs ont tenté de renforcer la réponse immunitaire de patients en leur prélevant quelques lymphocytes T afin de les multiplier en laboratoire puis de leur réinjecter l'armada de cellules obtenue. Cette méthode a fonctionné, mais ses effets ne duraient pas : les cellules s'épuisaient rapidement juste après l'injection. Pouvait-on améliorer l'efficacité des lymphocytes T issus des patients ?

L'idée que des lymphocytes T CAR guériront un jour les cancers du sang fait de plus en plus consensus

Au milieu des années 1990, deux d'entre nous (Carl June et Bruce Levine) ont exploré cette piste. À l'époque, ils travaillaient sur le sida et espéraient renforcer la combativité du système immunitaire contre le VIH et d'autres infections liées. Pour être activés, les lymphocytes T doivent recevoir un signal de la part des cellules dendritiques, un autre type de cellules immunitaires. Ce n'est qu'après que les

lymphocytes T atteignent leur plein potentiel : ils se divisent et se multiplient en copies toutes dirigées contre la même cible. Ils libèrent également des cytokines, des molécules qui renforcent la réponse immunitaire. Mais, après quelques jours, les lymphocytes T perdent leur vigueur ; le corps et le système immunitaire retrouvent un état normal.

En théorie, nous pouvions donc activer les lymphocytes T en les exposant à des cellules dendritiques également issues de chaque patient. Cependant, ces dernières varient en nombre et en qualité, en particulier chez les personnes atteintes du VIH ou d'un cancer.

Pour contourner le problème, nous avons développé des substituts artificiels aux cellules dendritiques, en l'occurrence de minuscules billes magnétiques recouvertes de deux protéines capables d'imiter et d'en améliorer le comportement stimulant. Ces billes ont bien activé des lymphocytes T prélevés dans le sang de patients atteints du sida : au bout de cinq à dix jours, chaque lymphocyte T avait donné naissance à cent cellules supplémentaires. Notre méthode est désormais l'un des principaux outils pour cultiver des lymphocytes T. Pouvait-on transposer cette procédure dans le cadre du cancer ?

DES CELLULES TRÈS MALIGNES

Pour mettre en place une réponse immunitaire contre le cancer, le corps fait face à deux difficultés majeures. La première, c'est que les cellules malignes proviennent de ses propres cellules. En conséquence, le système immunitaire distingue difficilement les cellules normales des cellules cancéreuses. La seconde difficulté réside dans les stratégies déployées par les cellules cancéreuses pour contrecarrer la réponse immunitaire. Elles ont appris à se cacher des cellules immunitaires, mais aussi à perturber la réponse en elle-même.

Afin de protéger les tissus sains d'un éventuel « tir ami », les lymphocytes T inspectent la surface des cellules cancéreuses à la recherche de deux molécules qui déclenchent l'attaque. L'une est un large complexe protéique, connu sous le nom de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui contient un fragment protéique, ou antigène – la cible présentée aux lymphocytes T par les cellules dendritiques. La seconde molécule, un ligand costimulant, active l'attaque du lymphocyte T. Un de ces deux éléments est absent, et le lymphocyte T passe son chemin. Ainsi, une cellule maligne dispose d'au moins deux façons pour passer inaperçue : cesser de produire le CMH ou présenter un ligand costimulant délivrant un signal désactivateur.

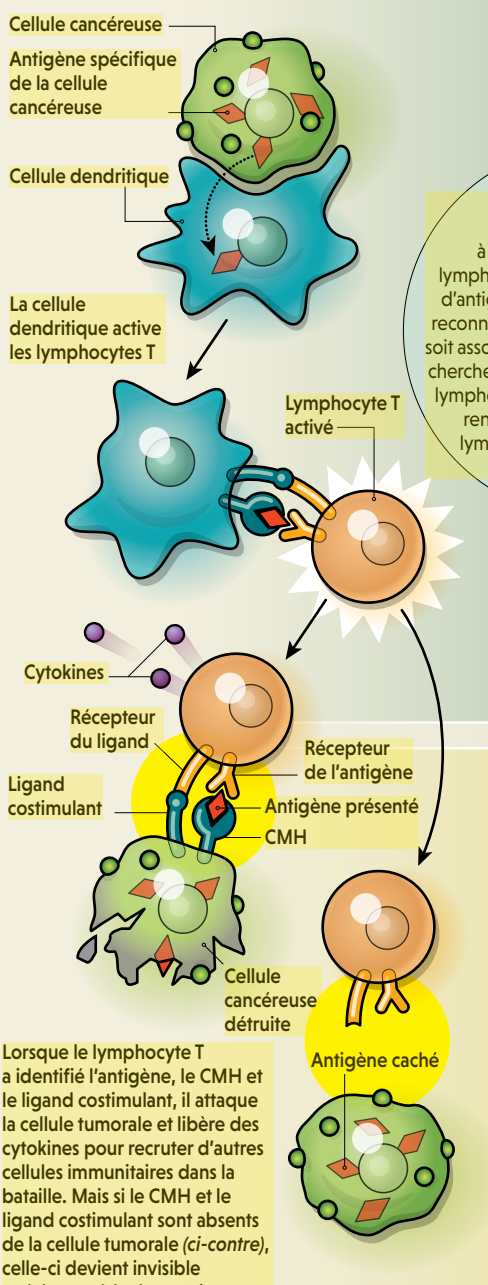
Qu'en serait-il si l'antigène cible était choisi par les chercheurs plutôt que par les cellules dendritiques ? Ils opéreraient par

DES CELLULES IMMUNITAIRES SYNTHÉTIQUES

Plusieurs traitements encore au stade expérimental renforcent la capacité du système immunitaire à identifier et détruire les cellules tumorales. Parmi ces thérapies, les lymphocytes T dits CAR (ils portent des *récepteurs antigéniques chimériques*), des cellules immunitaires synthétiques, se sont montrés particulièrement efficaces pour traiter des cas avancés de leucémie et de lymphomes. Chaque lymphocyte T CAR conçu sur mesure prend deux raccourcis, représentés ici, pour améliorer la réponse immunitaire.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE NORMALE EST COMPLEXE

Un système immunitaire sain reconnaît et détruit des cellules cancéreuses selon un processus complexe vulnérable. Les cellules dendritiques absorbent et transforment certaines des protéines des cellules malignes et en présentent, *via* le CMH, des morceaux (des antigènes) aux lymphocytes T. Ainsi activés, ils cherchent les cellules dotées de l'antigène et du CMH et (2) attaquent la cellule porteuse de l'antigène si elle possède aussi une troisième protéine, appelée ligand costimulant.

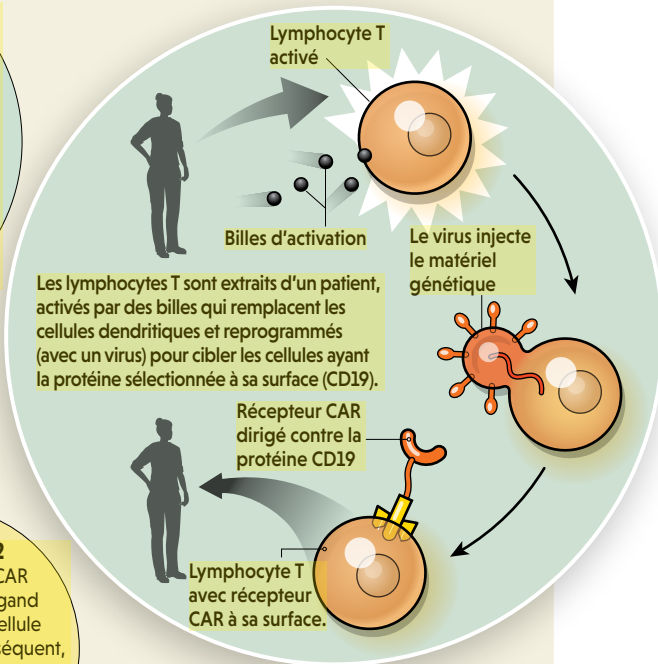


RACCOURCI 1

Les lymphocytes T CAR, à l'inverse de la plupart des lymphocytes T, portent un détecteur d'antigène (CAR) qui leur permet de reconnaître un antigène cible sans qu'il soit associé à une molécule de CMH. Les chercheurs définissent l'antigène que le lymphocyte T CAR doit cibler. Un virus rendu inoffensif insère dans les lymphocytes T les gènes codant le récepteur CAR.

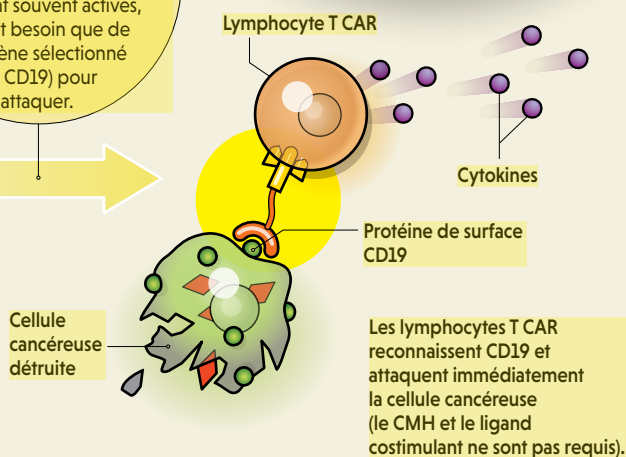
LA THÉRAPIE À LYMPHOCYTE T CAR EST SIMPLIFIÉE

Les lymphocytes T CAR (récepteur antigénique chimérique) sont bien plus efficaces que tout ce que le corps peut produire par lui-même. Alors que les lymphocytes T normaux interrompent leur attaque après quelques semaines, les chercheurs ont génétiquement modifié les lymphocytes T CAR pour qu'ils puissent rester actifs pendant des mois voire des années contre la cible choisie par les chercheurs, comme la protéine CD19.



RACCOURCI 2

Les lymphocytes T CAR se dispensent d'un ligand costimulant sur une cellule pour l'attaquer. Par conséquent, elles sont souvent actives, et n'ont besoin que de l'antigène sélectionné (ici CD19) pour attaquer.



exemple pour un antigène naturellement abondant sur les cellules cancérigènes, mais non nécessairement présenté par une molécule de CMH. Et si ces lymphocytes T n'avaient pas besoin de suivre le procédé en deux étapes pour attaquer les cellules tumorales ? Les lymphocytes T CAR répondent à ces deux objectifs. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR, pour *chimeric antigen receptor*). Ils consistent à doter les lymphocytes T de gènes codant une molécule synthétique (CAR) qui pourrait à la fois détecter un antigène donné et activer le lymphocyte T, même en l'absence des signaux habituels. Cette molécule pourrait combiner des morceaux d'anticorps (des protéines qui ciblent habituellement les bactéries et les virus) avec ceux d'autres protéines connues pour stimuler les lymphocytes T.

DÉTournement de Virus

Nous avons d'abord conçu la partie extracellulaire de CAR, celle qui se lie à l'antigène cancéreux choisi – à la façon d'un anticorps. Puis nous avons construit le fragment intramembranaire de CAR, qui transmet un signal d'activation dans la cellule dès que l'antigène cancéreux est détecté.

Cibler des antigènes spécifiques au cancer pour combattre le cancer n'est pas un concept nouveau. Dans les années 1990, les médecins espéraient traiter des patients avec des anticorps monoclonaux, spécifiques de protéines situées principalement à la surface de diverses tumeurs. Le problème est que les anticorps n'ont qu'une courte durée de vie dans l'organisme. Cependant, fabriqués directement par les lymphocytes T, ils seraient actifs aussi longtemps que la cellule vit.

La difficulté était alors de faire produire l'anticorps-activateur sélectionné par les lymphocytes T. Pour y parvenir, nous avons détourné le VIH, qui infecte facilement les lymphocytes T, et remplacé ses gènes natifs par d'autres contenant les instructions nécessaires à la synthèse de la chimère anticorps-activateur. Les virus altérés, et rendus

inoffensifs, ont agi comme un cheval de Troie pour introduire les gènes du CAR dans les lymphocytes T prélevés chez des patients.

De la sorte, notre groupe, et d'autres, a remodelé les lymphocytes T de façon à ce qu'ils attaquent les cellules tumorales après n'avoir reconnu qu'une seule protéine de leur surface. Ces nouveaux lymphocytes T peuvent être taillés sur mesure pour cibler n'importe quel antigène, ou combinaison d'antigènes.

Les lymphocytes T CAR ont alors commencé à être testés chez des patients atteints de cancer. Nous avons alors compris à quel point cette nouvelle arme était efficace ! À ce stade, la meilleure cible pour les lymphocytes T CAR serait un antigène spécifique des cellules tumorales, mais ceux-ci sont très rares, les cellules tumorales étant, nous l'avons vu, issues de cellules normales. Or diriger des lymphocytes T CAR contre des antigènes partagés conduirait inévitablement à la destruction de nombreux tissus sains.

Toutefois, une exception permet de surmonter cette complication. Certains types de leucémies et de lymphomes, par exemple, se développent à partir d'un autre type de globules blancs, les lymphocytes B, les usines à anticorps. On peut survivre sans ces cellules, du moment que leur absence est compensée par l'injection régulière d'anticorps. Or les lymphocytes B, ainsi que les cellules malignes qu'ils peuvent devenir, sont les seuls à arborer à leur surface la protéine CD19. Elle est donc une cible idéale pour les lymphocytes T CAR.

Nous avons testé notre hypothèse sur la souris, puis, au début des années 2010, lors d'un essai clinique. Les trois premiers patients étaient des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) avancée qui ne répondaient à aucun autre traitement.

Le premier, William Ludwig, portait en lui un peu plus de deux kilogrammes de cellules leucémiques. Dix jours après l'injection de lymphocytes T CAR (élaborés à partir de ses propres lymphocytes), il a développé de sérieux effets secondaires (fièvre, difficultés respiratoires...) qui l'ont conduit en soins intensifs. Ces symptômes trahissaient une activité de son système immunitaire multipliée par trois en réponse à une grande quantité de cytokines. Le patient s'en est heureusement sorti et, un mois plus tard, toute trace de lymphocytes B leucémiques avait disparu de son corps. Ce résultat était si

