

- > 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

