



HAL
open science

Développement des CAR-T allogéniques

Vincent Alcazer, Stéphane Depil

► **To cite this version:**

Vincent Alcazer, Stéphane Depil. Développement des CAR-T allogéniques. Bulletin du Cancer, 2021, 108 (10), pp.S73-S80. <10.1016/j.bulcan.2021.01.025>. <hal-03784063>

HAL Id: hal-03784063

<https://hal.science/hal-03784063v1>

Submitted on 8 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Développement des CAR T allogéniques

Development of allogeneic CAR T cells

Vincent Alcazer ^(1,2) et Stéphane Depil ^(1,3,4,*)

1. Centre de Recherche en Cancérologie, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France
2. Hospices civils de Lyon, Service d'hématologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France
3. Centre Léon Bérard, 28 Prom. Léa et Napoléon Bullukian, 69008 Lyon, France
4. Université Claude Bernard Lyon 1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne

* corresponding author : Stéphane Depil

Centre de Recherche en Cancérologie, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France

e-mail : stephane.depil@lyon.unicancer.fr

Déclaration de liens d'intérêt

Stéphane Depil déclare une activité de consultance ou de participation à des comités scientifiques pour Smart Immune et Atara Biotherapeutics.

Vincent Alcazer : aucun.

Résumé

Les cellules CAR (*chimeric antigen receptor*) T représentent une avancée thérapeutique majeure en onco-hématologie. Le développement de CAR T allogéniques « *off-the shelf* » dérivés de cellules de donneurs possède de nombreux avantages potentiels par rapport aux approches autologues, tels que la disponibilité immédiate, la standardisation possible du produit cellulaire, la possibilité de réaliser des modifications cellulaires multiples, la ré-administration facilitée et un coût réduit. Cependant les cellules T allogéniques, en tant que cellules immunologiquement étrangères, peuvent être responsables d'une réaction de type greffon contre hôte (GVH) ou être rejetées par le système immunitaire du receveur. Dans cette Revue, nous présentons les différentes approches proposées pour fabriquer des CAR T allogéniques dénués de risque de GVH et capables de persister chez le patient receveur. Nous présentons les résultats cliniques préliminaires obtenus avec la première génération de CAR T allogéniques ainsi que les perspectives dans les hémopathies malignes et les tumeurs solides.

Mots clés : Cellules T allogéniques, CAR T, édition génique, immunothérapie, lymphocyte T virus-spécifique

Abstract

Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy represents a major breakthrough in the field of hematology. "Off-the-shelf" allogeneic CAR T cells from donors have many potential advantages over autologous approaches, such as the immediate availability of cryopreserved batches, possible standardization of the cell product, time for multiple cell modifications, redosing and decreased cost. However, allogeneic T cells possess foreign immunological identities that can lead to graft-versus-host disease (GvHD) and their rejection by the host immune system. In this Review, we describe the different approaches to produce allogeneic CAR T cells with limited potential for GvHD and that can persist in the recipient. The preliminary clinical results obtained with the first generation of allogeneic CAR T cells are presented as well as the perspectives in hematological malignancies and solid tumors.

Key words: allogeneic T cell, CAR T cell, gene editing, immunotherapy, virus-specific T cell

Introduction

Les CAR T représentent sans aucun doute une avancée thérapeutique majeure en onco-hématologie, notamment dans les hémopathies lymphoïdes. La plupart des résultats obtenus sont fondés sur l'utilisation de cellules T issues du patient lui-même pour y intégrer le CAR d'intérêt. Cependant, cette approche autologue est associée à un certain nombre de problèmes qui viennent en limiter potentiellement l'utilisation :

- (i) un processus de fabrication long et complexe, qui peut entraîner la nécessité de mettre en place une thérapeutique d'attente
- (ii) une difficulté à obtenir un nombre suffisant de cellules T notamment chez les patients lourdement prétraités et lymphopéniques [1,2]

(iii) des problèmes de qualité des cellules T et de variations en termes de sous-populations [3], la présence de cellules T épuisées (« *exhausted T cells* ») [4] avec une variabilité liée à l'âge, la pathologie et les lignes de traitement antérieures[5].

(iv) un risque théorique de contamination par des cellules tumorales

(v) un nombre limité de cellules CAR T rendant difficile une ré-administration de ces cellules

(vi) un prix élevé de traitement (supérieur à 300 k€)

La génération de CAR T à partir de cellules allogéniques apparaît dans ce contexte comme une solution théoriquement intéressante et permettant d'obtenir des CAR T immédiatement disponibles et avec des caractéristiques cellulaires davantage standardisées (Tableau 1). Il convient néanmoins de résoudre deux problèmes majeurs liés au conflit immunologique généré par l'utilisation de cellules allogéniques: (i) la réactivité des cellules T administrées à l'encontre des cellules de l'hôte (réaction de type « greffon contre hôte » ou GVH) et (ii) le rejet des cellules CAR T par le système immunitaire de l'hôte. Nous détaillerons ici les principales technologies développées pour éviter cet écueil. Nous présenterons les résultats cliniques préliminaires obtenus avec des CAR T allogéniques et envisagerons les perspectives de cette approche dans les hémopathies et les tumeurs solides.

Stratégies pour éviter la réaction de GVH

La réaction de GVH dépend de la reconnaissance de complexes HLA-peptide par les récepteurs des lymphocytes T (TCR) de type $\alpha\beta$ [3]. Différentes approches peuvent donc être utilisées pour éliminer la GVH médiée par les lymphocytes $T\alpha\beta$:

(i) Utilisation de cellules autres que les lymphocytes $T\alpha\beta$

(ii) Elimination par édition génique (« *gene editing* ») du TCR sur les cellules $T\alpha\beta$

(ii) Utilisation de cellules $T\alpha\beta$ virus-spécifiques et non alloréactives

Utilisation de cellules autres que les lymphocytes $T\alpha\beta$

Les cellules NK possèdent une activité cytotoxique importante à l'encontre des cellules tumorales. Il est possible de favoriser leur expansion *in vivo* par transduction du gène de l'IL-15 [6]. Des résultats remarquables ont ainsi été observés dans une phase 1/2 évaluant l'utilisation de cellules NK modifiées pour exprimer un CAR anti-CD19 et l'IL-15 dans les hémopathies lymphoïdes B [7]. Une réponse clinique a ainsi été observée chez huit patients sur onze, dont sept réponses complètes (RC) et une rémission d'un lymphome de Richter avec persistance de la composante de leucémie lymphoïde chronique d'origine.

Les cellules NKT représentent un sous-type de lymphocytes T exprimant des marqueurs NK. Certaines cellules NKT, les NKT invariants (iNKTs) expriment un TCR restreint qui reconnaît des antigènes lipidiques présentés par le CD1d, une molécule HLA de classe I non polymorphique [8]. Il a été montré

en préclinique que des cellules iNKT transduites avec un CAR anti-CD19 possédaient une activité anti-lymphomateuse en reconnaissant à la fois le CD19 et le CD1d exprimé par les cellules de lymphome [9]. Leur utilisation en clinique nécessiterait toutefois une expansion massive *ex vivo* en raison de leur faible nombre.

Les lymphocytes $T\gamma\delta$ représentent également une population cellulaire d'intérêt dans ce contexte, notamment en raison de leur localisation préférentielle dans certains tissus épithéliaux et du fait que leur TCR n'est pas HLA-restreint. Les cellules $T\gamma\delta$ peuvent de plus être amplifiés facilement *ex vivo* [10]. Les cellules MAIT (« *mucosal-associated invariant T cells* ») expriment un TCR α invariant et reconnaissent la molécule non polymorphique MR1 (« *major histocompatibility complex class I-related* ») exprimée par des cellules infectées par certaines bactéries ou dans des conditions de stress métabolique. Une sous-population de cellules T cytotoxiques MR-1 restreinte, distincte des MAIT en termes de TCR, a également été décrite récemment pour sa capacité à reconnaître des cellules tumorales exprimant la molécule MR1 [11]. Ces cellules n'ont pour le moment pas été manipulées pour fabriquer des CAR T mais il est en théorie possible de les utiliser comme cellules effectrices HLA-indépendantes et donc potentiellement non alloréactives.

Enfin, il a été montré récemment que les macrophages pouvaient être transduits pour exprimer un CAR d'intérêt. Outre la phagocytose antigène-spécifique liée au CAR, il a pu être montré en préclinique que des CAR macrophages exprimaient des cytokines et chémokines pro-inflammatoires, étaient capables de convertir des macrophages intra-tumoraux d'un phénotype M2 vers un phénotype M1 et de présenter des antigènes aux lymphocytes T suite à l'activation de leur capacités de présentation [12].

[Edition génique du TCR](#)

Le principe de l'édition génique repose sur l'utilisation de nucléases réalisant des coupures de l'ADN double-brin à des emplacements précis, coupures auxquelles les cellules répondent par des mécanismes de réparation de l'ADN. Parmi les nucléases utilisées on distingue les méganucléases, les nucléases à doigt de zinc (« *zinc finger* »), les nucléases effectrices de type activateur de transcription ou TALEN (« *Transcription activator-like effector nucleases* ») et les CRISPR (« *clustered regularly interspaced short palindromic repeat* »). Pour les trois premières familles de nucléases, la spécificité est dépendante d'une interaction protéine-ADN. En revanche, pour couper un gène avec la méthode CRISPR, il faut un ARN guide (ARNg) complémentaire à une séquence de dix-sept à vingt nucléotides du gène cible, et l'ARNg forme un complexe avec l'ADN et la nucléase Cas9 (pour une description détaillée voir [3]).

Une délétion du TCR peut être réalisée en ciblant le gène codant la chaîne constante α du TCR (*TRAC*). La première étude apportant une preuve de concept préclinique a été publiée en 2012, montrant que l'élimination du TCR par des nucléases à doigts de zinc ne modifiait pas les propriétés anti-tumorales de cellules CAR T anti-CD19 [13]. La première approche réalisée en clinique a utilisé des TALEN pour

cibler *TRAC*, avec un renforcement de la lymphodéplétion par un anticorps monoclonal anti-CD52, nécessitant une délétion associée de CD52 sur les cellules T modifiées pour éviter leur destruction[14]. Cette approche a montré que des cellules CAR T anti-CD19 allogéniques étaient capables de s'expandre chez le patient avec une efficacité clinique objectivée dans deux essais de phase 1, réalisés dans la leucémie aiguë lymphoblastique de phénotype B (LAL B). Il n'était pas observé de GVH significative avec seulement un grade 1 cutané chez deux patients sur 21. Quatorze patients sur 21 (61%) ont présenté une RC ou une RC avec récupération hématologique incomplète à J28. A noter que les quatre patients qui n'ont pas reçu l'anticorps anti-CD52 alemtuzumab n'ont pas répondu en l'absence d'expansion des cellules injectées. La durée médiane de réponse était de 4,1 mois, avec dix patients répondeurs sur quatorze (71%) directement amenés vers l'allogreffe. La question de la durée de réponse en l'absence d'allogreffe reste donc ouverte, sachant que les CAR T n'étaient plus détectés au-delà de 28 jours chez 86% des patients. La réinjection de CAR T allogéniques chez deux patients sur trois en échec après une première administration a permis l'obtention d'une RC, montrant l'intérêt de l'approche allogénique en termes de possibilité de ré-administration [15]. Les données préliminaires d'un essai de phase 1 dans les lymphomes de phénotype B ont également été présentées en 2020 au congrès de l'ASCO. Sur les dix-neuf patients évalués, un taux de réponse globale de 63 %, dont 37% de RC, était observé, avec neuf patients sur douze toujours en réponse pour un suivi médian de 3,8 mois. Aucune réaction de GVH n'était rapportée. Enfin, les données initiales d'un essai de phase 1 évaluant des CAR T allogéniques dirigés contre BCMA dans le myélome ont été présentées au dernier congrès de l'ASH, avec des résultats encourageants en termes de réponse objective (60%) chez les dix patients traités à la dose la plus élevée.

D'autres technologies d'édition génique du TCR sont également utilisées en préclinique ou en clinique, notamment les CRISPR et megaTALs [16].

Les approches d'édition génique sont associées à une fréquence faible de coupures hors cible (malgré une optimisation de la spécificité de reconnaissance des nucléases, des coupures d'autres gènes restent possibles), qui doivent être contrôlées lors du processus de fabrication. A noter que le fait de réaliser en simultané plusieurs éditions augmente ce risque et que les translocations induites doivent être monitorées et leur effet évalué [17].

Les approches développées ont principalement utilisé des cellules sanguines périphériques de donneur sain pour générer les CAR T. Il est également proposé d'obtenir des cellules T clonales ingénierées à partir de cellules souches pluripotentes induites ou iPSCs. L'avantage de cette approche est la disponibilité d'une source cellulaire renouvelable avec des caractéristiques définies, telles que l'absence de translocation ou la qualité de la délétion du TCR. La preuve de concept a pu être apportée pour la génération de cellules T ou NK [18]. Les données montrant une équivalence d'activité fonctionnelle avec des cellules T conventionnelles restent attendues.

Utilisation de cellules T $\alpha\beta$ non alloréactives

Une autre approche pour réduire le risque de GVH est l'utilisation de cellules T mémoires de spécificité contrôlée. Le transfert adoptif de lymphocytes T spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV), issus de donneurs partiellement matchés pour le HLA, a ainsi montré une efficacité clinique dans des pathologies liées à l'EBV comme les lymphomes post-transplantation, avec une incidence faible de GVH [19]. Considérant que le risque d'alloréactivité est proportionnel à la quantité de cellules T $\alpha\beta$ et à la diversité de leur TCR, l'absence de GVH s'expliquerait par le caractère restreint du répertoire de ces cellules mémoires. Il est ainsi envisagé par certaines sociétés de biotechnologie de développer des CAR T allogéniques à partir de lignées T EBV-spécifiques. Des résultats cliniques préliminaires d'une étude de phase 1 utilisant des cellules T allogéniques EBV-spécifiques transduites avec un CAR anti-CD19 ont ainsi été communiqués. Cinq sur six patients (83%) avec une hémopathie de phénotype B en rechute ou réfractaire ont répondu sans GVH significative [20]. A noter également dans ce contexte qu'une étude de phase 1 réalisée dans le neuroblastome et évaluant des CAR T autologues anti-GD2 dérivés de lymphocytes T EBV-spécifiques a montré une persistance accrue de ces cellules par apport à des CAR T générés à partir de cellules T non spécifiques [21,22], renforçant l'intérêt de l'utilisation de ce type de cellules mémoires pour générer des CAR T.

Approches destinées à éviter le rejet des CAR T allogéniques

Les stratégies présentées ci-dessus permettent un contrôle de la réaction de GVH. Le challenge qui demeure à ce jour est celui de la persistance des cellules T allogéniques chez le receveur. L'efficacité clinique des CAR T est en effet associée à un niveau d'expansion initiale permettant d'obtenir un ratio effecteurs-cibles suffisant. Il a ainsi été rapporté que le niveau d'expansion post-infusion des CAR T autologues anti-CD19 représentait un facteur majeur associé à la réponse clinique dans la LAL B [23]. Cette expansion est favorisée par des cytokines homéostatiques comme l'IL-7 et l'IL-15, augmentées après la lymphodéplétion induite par le conditionnement. La durée optimale de persistance des CAR T pour maintenir une réponse pourrait varier selon la pathologie, la biologie de la tumeur et la persistance ou non d'un réservoir de cellules tumorales après une première phase d'élimination de la tumeur. Ainsi, une persistance prolongée semble nécessaire pour maintenir un contrôle au long cours de la maladie dans la LAL B en l'absence d'allogreffe [2]. En revanche, dans les lymphomes B à grandes cellules, il semble que la plupart des patients en RC à six mois maintiennent leur réponse [24]. Ce point reste certainement à garder en mémoire dans les stratégies de positionnement de CAR T allogéniques.

Nous allons présenter ici les différentes approches proposées pour éviter un rejet immédiat des cellules injectées et permettre un niveau de persistance suffisant pour obtenir un effet thérapeutique.

Constitution de banques cellulaires HLA matchées

Une possibilité pour éviter le rejet des CAR T allogéniques est l'utilisation de banques de cellules T avec une diversité HLA suffisante pour sélectionner un lot matchant avec les allèles HLA du patient. Il a pu être estimé qu'une banque cellulaire établie à partir de 150 donneurs sélectionnés pourrait permettre de proposer des cellules allogéniques matchées pour les principaux allèles HLA pour 93% de la population britannique [25].

La constitution de banques de cellules T EBV-spécifiques pour traiter les pathologies associées à l'EBV a été proposée et il semble qu'un niveau faible de *matching* HLA (juqu'à un seul allèle HLA) soit suffisant dans ce contexte pour assurer une persistance correcte associée à un effet thérapeutique [26]. Ces éléments suggèrent qu'une banque cellulaire de taille limitée pourrait ainsi permettre une approche basée sur un *matching* HLA partiel. Il sera néanmoins important de préciser les allèles HLA les plus critiques dans ce contexte.

Renforcement de la lymphodéplétion

Une autre solution consiste à accroître l'intensité et la durée de la lymphodéplétion. Cette approche a été utilisée dans les premiers essais cliniques (présentés ci-dessus) évaluant l'édition génique du TCR. Une délétion de CD52 a ainsi été réalisée en plus de celle du TCR afin de permettre l'utilisation d'un anticorps anti-CD52 sans toucher les cellules CAR T administrées [27]. Il est également possible de rendre les cellules CAR T résistantes aux analogues de purine en déléant la deoxycytidine kinase (enzyme impliqué dans la transformation de la prodrogue) [28]. Ce type d'approche s'accompagne cependant d'un risque accru d'infections et de réactivation virale, nécessitant une sélection des patients, une prophylaxie adaptée et un suivi strict.

Élimination des molécules HLA sur les cellules CAR T

Une approche séduisante est la fabrication de « cellules universelles » capables d'échapper au système immunitaire du receveur. Dans le cadre du rejet par les lymphocytes T CD8⁺, la priorité est d'éliminer l'expression des molécules HLA de classe I. Pour ce faire, la délétion de la beta 2-microglobuline permet d'éliminer efficacement l'expression des complexes de classe I en surface [29]. Ceci s'accompagne cependant d'un risque accru de reconnaissance par les cellules NK (« *missing self* »). Il est alors possible de prévenir la lyse par les cellules NK en faisant exprimer par les cellules CAR T des ligands des récepteurs inhibiteurs des NK tel HLA-E [30]. A noter toutefois que le risque de lyse NK pourrait dépendre de la pathologie et du contexte clinique. Il a ainsi été montré que les cellules NK avaient des fonctions cytotoxiques réduites dans certaines pathologies malignes [31]. Un premier essai évaluant des cellules CAR T anti-CD19 avec élimination du TCR endogène (par intégration du CAR dans le locus TRAC) et de la beta 2-microglobuline par CRIPSR est en cours (NCT04035434). Des données

communiquées de manière préliminaire suggèrent que des CAR T seraient détectées jusqu'au jour 180 après administration. Les cellules T CD4⁺ pourraient également contribuer au rejet des CAR T exprimant les molécules HLA de classe II. Il a été proposé d'inhiber l'expression des molécules HLA de classe II par délétion de facteurs de transcription tels que CIITA ou RFXANK [32].

Résistance aux cellules T alloréactives du receveur

L'expression par les CAR T de molécules immunomodulatrices, tels que PD-L1 ou FASL, pourrait réduire l'activité ou dépléter les lymphocytes T activés du receveur [32]. Cette approche est néanmoins limitée par l'expression possible de PD-1 et FAS sur les cellules CAR T activées elles-mêmes avec donc un risque d'effet fratricide. L'expression des molécules CD47 et CD200 par les CAR T pourrait permettre d'éviter leur destruction par les macrophages, mais le rôle joué par ces cellules dans l'élimination des cellules T allogéniques reste mal connu [32,33]. Enfin, une approche très intéressante a été proposée récemment, basée sur l'expression par les cellules CAR T d'un récepteur chimérique spécifique de la molécule 4-1BB exprimée par les cellules T et NK alloréactives activées, de manière à éliminer sélectivement ces dernières [34].

Perspectives cliniques

Dans les hémopathies malignes

La disponibilité de CAR T allogéniques offrirait la possibilité de traiter rapidement des pathologies en rechute ou réfractaires, sans la mise en place d'un processus complexe et le risque d'évolution avant la disponibilité d'un produit cellulaire. Des essais sont en cours dans la LAL B, les lymphomes de phénotype B et le myélome. Les cibles sont les mêmes que pour les CAR T autologues, CD19 et CD22 dans la LAL et les lymphomes de phénotype B, BCMA et SLAMF7/CS1 dans le myélome, CD123 dans la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) par exemple (Tableau 2). Compte tenu de la persistance limitée des premières versions de CAR T allogéniques, il est envisageable d'utiliser ce type de thérapeutiques comme « *bridge* » vers la greffe. Les nouvelles générations de CAR T allogéniques (partiellement HLA matchés ou rendus invisibles au système immunitaire) pourraient cependant persister plus longtemps ou être administrées plusieurs fois après un conditionnement modéré, de manière à maintenir un nombre suffisant de ces cellules dans le temps et permettre ainsi une approche curative.

Dans les tumeurs solides

L'efficacité des CAR T dans les tumeurs solides est limitée par plusieurs facteurs : le manque de cibles tumeur-spécifiques, le micro-environnement tumoral immunosuppresseur, le problème de « *homing* » et d'accès au site tumoral, l'absence associée d'expansion des CAR T (pour revue voir [35]). Les CAR T allogéniques pourraient dans ce contexte présenter de nombreux avantages. Leur persistance limitée pourrait représenter un atout dans le cas de cibles un peu moins spécifiques de tumeur, en réduisant le

risque de toxicité de type « *on-target off-tumor* » chronique, tout en permettant de transformer une tumeur « froide » en « tumeur chaude » afin de venir par la suite avec des approches d'immunothérapie complémentaire [36]. L'approche « *off-the shelf* » permet également de venir plus facilement réaliser des modifications complexes des CAR T, comme l'interruption ou la modification de la signalisation PD1 [37,38], la sécrétion locale de scFV anti-PD1 [39], le blocage de l'inhibition par le TGFβ [40] pour contrecarrer les mécanismes d'immunosuppression, ou l'introduction de récepteurs de chémokines pour favoriser le *homing* des cellules injectées [41–43]. Les capacités fonctionnelles et la persistance des CAR T peuvent aussi être renforcées par l'expression contrôlée d'IL-12, 15 ou 18 [38,44,45]. Une combinaison de ces différentes approches peut ainsi être envisagée pour l'obtention de CAR T allogéniques armés, résistants aux facteurs d'immunosuppression et capables d'expansion dans la tumeur.

Conclusion

De nombreuses stratégies sont proposées pour fabriquer des CAR T allogéniques dénués de risque de GVH et capables de persister chez le patient receveur. Les premiers résultats cliniques ont apporté la preuve de concept que des CAR T avec TCR édité étaient capables de s'expandre et d'exercer un effet anti-tumoral. Les cellules NK avec CAR anti-CD19 semblent également donner des résultats remarquables. De nombreuses questions restent ouvertes. Quelle est la meilleure source cellulaire pour la génération de cellules CAR : lymphocytes Tαβ ou Tγδ, cellules NK ou macrophages ? Utilisation de cellules Tαβ avec TCR édité ou cellules Tαβ mémoires EBV-spécifiques ? Quelle est la meilleure approche pour éviter le rejet précoce et assurer un niveau de persistance compatible avec une réponse clinique durable ? De très nombreux groupes de recherche et sociétés de biotechnologie travaillent activement dans ce domaine et l'on peut s'attendre rapidement à de nouvelles avancées. Il sera néanmoins important que les essais mis en place s'associent à une recherche translationnelle de qualité afin de pouvoir définir les paramètres essentiels au succès de ces approches. On peut imaginer, un jour, disposer de solutions autologues ou allogéniques avec un choix entre les deux approches qui pourrait être établi en fonction de la cible, de la pathologie et des caractéristiques immunitaires du patient (Fig. 1).

Liens d'intérêts :

Stéphane Depil: bords ou consultance: Atara Biotherapeutics et Smart Immune

Aucun pour les autres auteurs

Références

- [1] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2545–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708566>.
- [2] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018;378:439–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>.
- [3] Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2020;19:185–99. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0051-2>.
- [4] Deng Q, Han G, Puebla-Osorio N, Ma MCJ, Strati P, Chasen B, et al. Characteristics of anti-CD19 CAR T cell infusion products associated with efficacy and toxicity in patients with large B cell lymphomas. *Nat Med* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1061-7>.
- [5] Das RK, Vernau L, Grupp SA, Barrett DM. Naïve T-cell Deficits at Diagnosis and after Chemotherapy Impair Cell Therapy Potential in Pediatric Cancers. *Cancer Discov* 2019;9:492–9. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1314>.
- [6] Liu E, Tong Y, Dotti G, Shaim H, Savoldo B, Mukherjee M, et al. Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia* 2018;32:520–31. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.226>.
- [7] Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *New England Journal of Medicine* 2020;382:545–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607>.
- [8] Exley M, Garcia J, Wilson SB, Spada F, Gerdes D, Tahir SM, et al. CD1d structure and regulation on human thymocytes, peripheral blood T cells, B cells and monocytes. *Immunology* 2000;100:37–47. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00001.x>.
- [9] Rotolo A, Caputo VS, Holubova M, Baxan N, Dubois O, Chaudhry MS, et al. Enhanced Anti-lymphoma Activity of CAR19-iNKT Cells Underpinned by Dual CD19 and CD1d Targeting. *Cancer Cell* 2018;34:596–610.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.017>.
- [10] Nagamine I, Yamaguchi Y, Ohara M, Ikeda T, Okada M. Induction of gamma delta T cells using zoledronate plus interleukin-2 in patients with metastatic cancer. *Hiroshima J Med Sci* 2009;58:37–44.
- [11] Crowther MD, Dolton G, Legut M, Caillaud ME, Lloyd A, Attaf M, et al. Genome-wide CRISPR-Cas9 screening reveals ubiquitous T cell cancer targeting via the monomorphic MHC class I-related protein MR1. *Nat Immunol* 2020;21:178–85. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0578-8>.
- [12] Klichinsky M, Ruella M, Shestova O, Lu XM, Best A, Zeeman M, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy. *Nature Biotechnology* 2020;38:947–53. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0462-y>.
- [13] Torikai H, Reik A, Liu P-Q, Zhou Y, Zhang L, Maiti S, et al. A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR. *Blood* 2012;119:5697–705. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405365>.

- [14] Poirot L, Philip B, Schiffer-Mannioui C, Le Clerre D, Chion-Sotinel I, Derniame S, et al. Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for “Off-the-Shelf” Adoptive T-cell Immunotherapies. *Cancer Res* 2015;75:3853–64. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3321>.
- [15] Benjamin R, Graham C, Yallop D, Jozwik A, Mirci-Danicar OC, Lucchini G, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies. *The Lancet* 2020;396:1885–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32334-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32334-5).
- [16] Porteus M. Genome Editing: A New Approach to Human Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016;56:163–90. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124454>.
- [17] Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, Cohen AD, Weber KL, Lancaster E, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science* 2020;367. <https://doi.org/10.1126/science.aba7365>.
- [18] Themeli M, Kloss CC, Ciriello G, Fedorov VD, Perna F, Gonen M, et al. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2013;31:928–33. <https://doi.org/10.1038/nbt.2678>.
- [19] O’Reilly RJ, Prockop S, Hasan AN, Koehne G, Doubrovina E. Virus-specific T-cell banks for “off the shelf” adoptive therapy of refractory infections. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1163–72. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.17>.
- [20] Curran K, Sauter C, Kernan N, Prockop SE, Boulad F, Perales M, et al. Durable Remission Following “Off-the-Shelf” Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells in Patients with Relapse/Refractory (R/R) B-Cell Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.12.590>.
- [21] Pule MA, Savoldo B, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Dotti G, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med* 2008;14:1264–70. <https://doi.org/10.1038/nm.1882>.
- [22] Louis CU, Savoldo B, Dotti G, Pule M, Yvon E, Myers GD, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor-positive T cells in patients with neuroblastoma. *Blood* 2011;118:6050–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-354449>.
- [23] Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:449–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919>.
- [24] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2531–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>.
- [25] Taylor CJ, Peacock S, Chaudhry AN, Bradley JA, Bolton EM. Generating an iPSC bank for HLA-matched tissue transplantation based on known donor and recipient HLA types. *Cell Stem Cell* 2012;11:147–52. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.07.014>.
- [26] Barker JN, Doubrovina E, Sauter C, Jaroscak JJ, Perales MA, Doubrovin M, et al. Successful treatment of EBV-associated posttransplantation lymphoma after cord blood transplantation using third-party EBV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2010;116:5045–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281873>.
- [27] Benjamin R, Graham C, Yallop D, Jozwik A, Ciocarlie O, Jain N, et al. Preliminary data on safety, cellular kinetics and anti-leukemic activity of UCART19, an allogeneic Anti-CD19 CAR T-Cell product, in a pool of adult and pediatric patients with high-risk CD19+relapsed/refractory B-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Hematol* 2018;132. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111356>.

- [28] Valton J, Guyot V, Marechal A, Filhol J-M, Juillerat A, Duclert A, et al. A Multidrug-resistant Engineered CAR T Cell for Allogeneic Combination Immunotherapy. *Mol Ther* 2015;23:1507–18. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.104>.
- [29] Wang D, Quan Y, Yan Q, Morales JE, Wetsel RA. Targeted Disruption of the β 2-Microglobulin Gene Minimizes the Immunogenicity of Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cells Transl Med* 2015;4:1234–45. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0049>.
- [30] Gornalusse GG, Hirata RK, Funk SE, Rioloobos L, Lopes VS, Manske G, et al. HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. *Nat Biotechnol* 2017;35:765–72. <https://doi.org/10.1038/nbt.3860>.
- [31] Baier C, Fino A, Sanchez C, Farnault L, Rihet P, Kahn-Perlès B, et al. Natural Killer Cells Modulation in Hematological Malignancies. *Front Immunol* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00459>.
- [32] Lanza R, Russell DW, Nagy A. Engineering universal cells that evade immune detection. *Nat Rev Immunol* 2019;19:723–33. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0200-1>.
- [33] Harding J, Vintersten-Nagy K, Shutova M, Yang H, Tang JK, Massumi M, et al. Induction of long-term allogeneic cell acceptance and formation of immune privileged tissue in immunocompetent hosts. *BioRxiv* 2019:716571. <https://doi.org/10.1101/716571>.
- [34] Mo F, Watanabe N, McKenna MK, Hicks MJ, Srinivasan M, Gomes-Silva D, et al. Engineered off-the-shelf therapeutic T cells resist host immune rejection. *Nature Biotechnology* 2020:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0601-5>.
- [35] Alcazer V, Delenda C, Poirot L, Depil S. Développement des CAR-T dans les tumeurs solides. *Bulletin du Cancer* 2018;105:S178–87. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(19\)30048-7](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(19)30048-7).
- [36] Bonaventura P, Shekarian T, Alcazer V, Valladeau-Guilemond J, Valsesia-Wittmann S, Amigorena S, et al. Cold Tumors: A Therapeutic Challenge for Immunotherapy. *Front Immunol* 2019;10:168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00168>.
- [37] Cherkassky L, Morello A, Villena-Vargas J, Feng Y, Dimitrov DS, Jones DR, et al. Human CAR T cells with cell-intrinsic PD-1 checkpoint blockade resist tumor-mediated inhibition. *J Clin Invest* 2016;126:3130–44. <https://doi.org/10.1172/JCI83092>.
- [38] Liu X, Ranganathan R, Jiang S, Fang C, Sun J, Kim S, et al. A chimeric switch-receptor targeting PD1 augments the efficacy of second generation CAR T-Cells in advanced solid tumors. *Cancer Res* 2016;76:1578–90. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2524>.
- [39] Rafiq S, Yeku OO, Jackson HJ, Purdon TJ, van Leeuwen DG, Drakes DJ, et al. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. *Nat Biotechnol* 2018;36:847–56. <https://doi.org/10.1038/nbt.4195>.
- [40] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 2018;554:544–8. <https://doi.org/10.1038/nature25501>.
- [41] Peng W, Ye Y, Rabinovich BA, Liu C, Lou Y, Zhang M, et al. Transduction of Tumor-Specific T Cells with CXCR2 Chemokine Receptor Improves Migration to Tumor and Antitumor Immune Responses. *Clin Cancer Res* 2010;16:5458–68. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0712>.
- [42] Moon EK, Carpenito C, Sun J, Wang L-CS, Kapoor V, Predina J, et al. Expression of a Functional CCR2 Receptor Enhances Tumor Localization and Tumor Eradication by Retargeted Human T cells Expressing a Mesothelin-Specific Chimeric Antibody Receptor. *Clin Cancer Res* 2011;17:4719–30. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0351>.

- [43] Craddock JA, Lu A, Bear A, Pule M, Brenner MK, Rooney CM, et al. Enhanced Tumor Trafficking of GD2 Chimeric Antigen Receptor T Cells by Expression of the Chemokine Receptor CCR2b. *J Immunother* 2010;33:780–8. <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181ee6675>.
- [44] Zhang L, Kerkar SP, Yu Z, Zheng Z, Yang S, Restifo NP, et al. Improving Adoptive T Cell Therapy by Targeting and Controlling IL-12 Expression to the Tumor Environment. *Molecular Therapy* 2011;19:751–9. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.313>.
- [45] Krenciute G, Prinzing BL, Yi Z, Wu M-F, Liu H, Dotti G, et al. Transgenic Expression of IL15 Improves Antiglioma Activity of IL13R α 2-CAR T Cells but Results in Antigen Loss Variants. *Cancer Immunol Res* 2017;5:571–81. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0376>.

Déclaration de liens d'intérêt

Stéphane Depil déclare une activité de consultance ou de participation à des comités scientifiques pour Smart Immune et Atara Biotherapeutics.

Vincent Alcazer : aucun.

Figure 1. Éléments susceptibles d'orienter à terme le choix entre CAR T autologues et CAR T allogéniques

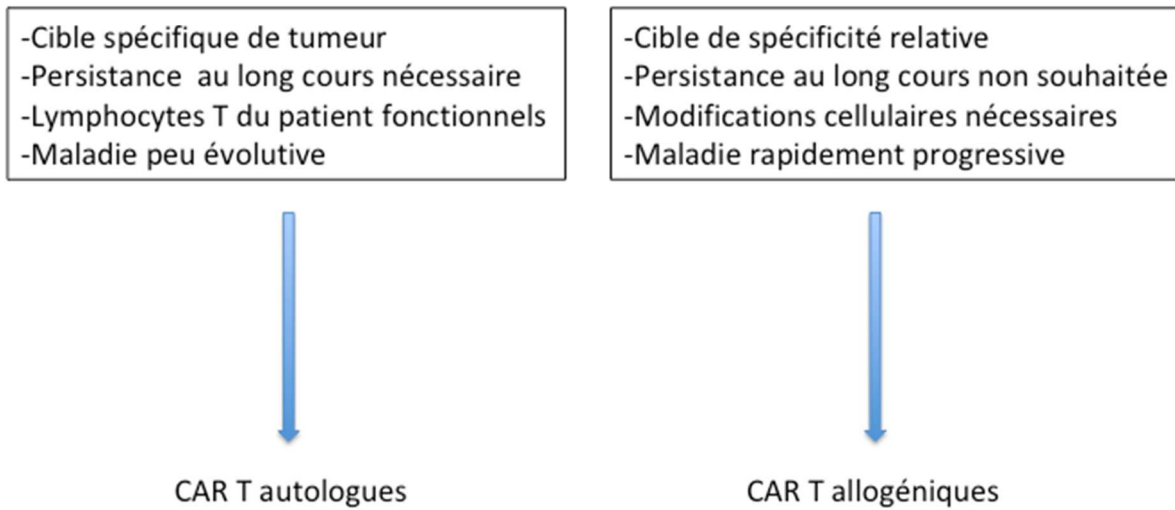


Tableau 1. Comparaison entre CAR T autologues et allogéniques

	CAR T autologous	CAR T allogéniques
Origine des cellules	- Patient	- Donneur sain (sang périphérique ou iPSCs)
Production	- Logistique complexe - Délai entre leucaphérèse et administration - Variations des caractéristiques cellulaires d'un patient à l'autre	- <i>Scale-up</i> industriel - Disponibilité immédiate - Possible standardisation des caractéristiques cellulaires
Toxicité	- Cytokine release syndrome - Toxicité neurologique (ICANS) - Risque mutationnel faible - Toxicité chronique si persistance (aplasie B après CAR anti-CD19)	- Cytokine release syndrome - Toxicité neurologique (ICANS) - Risques mutationnels si <i>édition génique</i> - GVH - Rejet des CAR T - Risques infectieux en cas de lymphodéplétion intense et prolongée
Persistance	Mois-années	Semaines-mois
Coût	Elevé	Pourrait être modéré

Tableau 2. Principaux essais cliniques en cours évaluant des CAR T allogéniques

Promoteur	Cible	Pathologie	Méthode	Stade	Essai clinique
Servier / Allogene Therapeutics	CD19	LAL B pédiatrique	Edition génique TCR et CD52	Phase 1	NCT02808442 (PALL)
Servier / Allogene Therapeutics	CD19	LAL B adulte	Edition génique TCR et CD52	Phase 1	NCT02746952 (CALM)
Precision Biosciences	CD19	LAL B et lymphomes B	Edition génique TCR	Phase 1/2	NCT03666000
Allogene Therapeutics	CD19	Lymphomes B	Edition génique TCR et CD52	Phase 1/2	NCT03939026 (ALPHA)
CRISPR Therapeutics	CD19	Lymphomes B	Edition génique TCR et beta2-microglobuline	Phase 1	NCT04035434
Collectis	CD22	LAL B	Edition génique TCR	Phase 1	NCT04150497 (BALLI-01)
Collectis	CD123	LAM	Edition génique TCR	Phase 1	NCT03190278 (AMELI-01)
Allogene Therapeutics	BCMA	Myélome	Edition génique TCR et CD52	Phase 1	NCT04093596 (UNIVERSAL)
Poseida	BCMA	Myélome	Edition génique TCR	Phase 1	NCT03288493
CRISPR Therapeutics	BCMA	Myélome	Edition génique TCR et beta2-microglobuline	Phase 1	NCT04244656
Collectis	CS1	Myélome	Edition génique TCR et CS1	Phase 1	NCT04142619 (MELANI-01)
Celyad	Ligands NKG2D	Cancer colorectal	Inhibition du TCR par un peptide (fragment CD3ζ)	Phase 1	NCT03692429 (alloSHRINK)