



**HAL**  
open science

## Approches d'immunothérapie cellulaire T dans les tumeurs solides

Estelle Baulu, Aurore Dougé, Nicolas Chuvin, Jacques-Olivier Bay, Stéphane Depil

► **To cite this version:**

Estelle Baulu, Aurore Dougé, Nicolas Chuvin, Jacques-Olivier Bay, Stéphane Depil. Approches d'immunothérapie cellulaire T dans les tumeurs solides. Bulletin du Cancer, 2021, 108 (10), pp.S96-S108. 10.1016/j.bulcan.2021.06.004 . hal-03784069

**HAL Id: hal-03784069**

**<https://hal.science/hal-03784069v1>**

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 Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Approches d'immunothérapie cellulaire T dans les tumeurs solides

---

## *T cell-based immunotherapies in solid tumors*

**Estelle Baulu<sup>1,2</sup>, Aurore Dougé<sup>3</sup>, Nicolas Chuvin<sup>2</sup>,  
Jacques-Olivier Bay<sup>3,4#</sup>, Stéphane Depil<sup>1,2, 5, 6##</sup>**

1. Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France
  2. ErVaccine Technologies, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France
  3. Service d'Hématologie, CHU Estaing, 1 Rue Lucie et Raymond Aubrac, 63100 Clermont-Ferrand, France
  4. Faculté de Médecine, 28 Place Henri Dunant, 63000 Clermont-Ferrand, France
  5. Centre Léon Bérard, 28 Prom. Léa et Napoléon Bullukian, 69008 Lyon, France
  6. Université Claude Bernard Lyon 1, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne
- # equally contributing senior authors

\* Auteur Correspondant : Stéphane Depil

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

e-mail : [stephane.depil@lyon.unicancer.fr](mailto:stephane.depil@lyon.unicancer.fr)

## Résumé

Dans les tumeurs solides, les stratégies de thérapie cellulaire adoptive basées sur l'amplification *ex vivo* de cellules T anti-tumorales reposent sur trois approches majeures et complémentaires : (i) la réinjection de cellules T infiltrant la tumeur (TILs pour « *tumor infiltrating lymphocytes* ») amplifiés *in vitro*, (ii) les cellules T modifiées avec récepteur d'antigène chimérique ou CAR-T, (iii) les cellules T modifiées par introduction d'un récepteur T spécifique ou TCR-T. Malgré des résultats encourageants, certains obstacles persistent, liés principalement au choix des cibles et au micro-environnement des tumeurs solides. Nous présentons dans cette revue les avantages et inconvénients de ces différentes stratégies qui ouvrent des perspectives thérapeutiques particulièrement intéressantes.

**Mots clés : thérapie cellulaire, tumeurs solides, TILs, CAR T, TCR T**

## Abstract

In solid tumors, adoptive T cell therapies based on *ex vivo* amplification of antitumor T cell are represented by three main complementary approaches: (i) tumor infiltrating lymphocytes (TILs) which are amplified *in vitro* before reinjection to the patient, (ii) chimeric antigen receptor (CAR) engineered T cells and (iii) T cell receptor (TCR) engineered T cells. Despite encouraging results, some obstacles remain, such as optimal target selection and tumor microenvironment. In this Review, we discuss pros and cons of these different therapeutic strategies that may open new perspectives in the treatment of solid tumors.

**Key words: cell therapy, solid tumors, TIL, CAR T, TCR T**

## Introduction

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire ont révolutionné la prise en charge de certaines tumeurs. Leur efficacité reste malheureusement limitée à une minorité de patients. De nombreuses tumeurs possèdent une charge mutationnelle faible, associée à un nombre plus limité de néoépitopes, une faible infiltration par des lymphocytes T spécifiquement dirigés contre les cellules tumorales (« tumeurs froides »), une composante immunosuppressive complexe associant lymphocytes T régulateurs, cellules myéloïdes et fibroblastes immunosuppresseurs, etc. Les approches de thérapie cellulaire adoptive basées sur l'amplification *ex vivo* de cellules T anti-tumorales présentent dans ce contexte une opportunité de choix pour contourner les obstacles mis en place par la tumeur afin de limiter la réponse immune [1]. Nous discuterons dans cette revue trois approches majeures et complémentaires dans les tumeurs solides : (i) la réinjection de cellules T infiltrant la tumeur (TILs pour « *tumor infiltrating lymphocytes* ») amplifiés *in vitro*, (ii) les cellules T modifiées avec récepteur d'antigène chimérique ou CAR-T, (iii) les cellules T modifiées par introduction d'un récepteur T (TCR) spécifique.

## Administration de TILs

La première approche de thérapie cellulaire adoptive a consisté à isoler les TILs à partir de la résection chirurgicale d'un fragment de tumeur, en général une métastase, et réaliser une expansion non spécifique *in vitro* avec de fortes doses d'IL-2 afin d'obtenir une quantité thérapeutique de cellules ( $10^9$  à  $10^{11}$  cellules) pour les réinjecter ensuite au patient [2]. La population obtenue est composée de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> avec un répertoire oligoclonal. Il a été montré que les TILs étaient capables de reconnaître un large spectre d'antigènes tumoraux, incluant les antigènes de différenciation tissulaire, les antigènes « cancer germline » et les néoantigènes [3]. L'utilisation d'un conditionnement lymphopéniant non-myéloablatif de type fludarabine-cyclophosphamide avant la réinjection des cellules permet d'obtenir une expansion homéostatique des lymphocytes T administrés ainsi qu'une diminution des cellules immunosuppressives [4]. Cette approche a donné d'excellents résultats dans le mélanome avec des taux de réponse objective de l'ordre de 40 % [5]. En revanche, seule une minorité de patients (< 15%) ont répondu dans les tumeurs épithéliales testées (sein, poumon, digestif, rein, ovaire...) [6]. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer l'absence d'efficacité : (i) difficultés à isoler des TILs à partir de tumeurs « froides », (ii) le faible nombre de lymphocytes T dirigés spécifiquement contre la tumeur, comparativement aux lymphocytes T de type « bystander » [7], (iii) la réactivité faible ou le caractère épuisé des cellules T obtenues. Au contraire, la charge mutationnelle forte et donc l'immunogénicité associée et un nombre plus élevé de lymphocytes T anti-tumoraux parmi les TILs pourrait expliquer le niveau élevé de réponses dans le mélanome [8].

Le protocole développé initialement par le *National Cancer Institute* nécessitait six semaines de fabrication. Le *process* a pu être optimisé par une société de biotechnologie pour ne prendre que 22 jours. Des essais sont en cours avec ce nouveau *process* dans diverses pathologies, mélanome, cancers du col, ORL, poumon, ovaire, colorectal, pancréas et sarcome, en monothérapie ou association avec pembrolizumab. Les patients reçoivent un conditionnement associant cyclophosphamide (60 mg/kg, IV x 2 doses) et fludarabine ( $25 \text{ mg/m}^2$  x 5 doses) et jusqu'à six doses d'IL-2 (600 000 UI/kg) après l'injection des TILs. Les résultats préliminaires de l'étude de phase 2 NCT02360579 dans le mélanome ont été communiqués. Un taux de réponse de 36 % a été rapporté sur les 66 premiers patients. De manière intéressante, le taux de réponse est de 40 % dans le sous-groupe de 42 patients réfractaires primaires aux anti-PD1 [9]. Les résultats préliminaires obtenus dans le cancer du col (NCT03108495) chez 27 patientes sont également très encourageants avec un taux de réponse de 44 % et une durée de réponse non atteinte avec un suivi médian de 7,4 mois [10].

Malgré ces résultats positifs, l'approche reste limitée par la nécessité d'obtenir chirurgicalement un tissu tumoral de taille suffisante. Les autres approches développées ci-dessous reposent sur l'utilisation de cellules T d'origine sanguine, modifiées pour être redirigées vers les cellules tumorales.

## CAR T et tumeurs solides

Le développement des CAR-T dans les tumeurs solides est en plein essor, malgré des résultats toujours très modestes par rapport à ceux des CAR T utilisés en onco-hématologie. Toutefois, de nombreuses pistes d'amélioration sont actuellement explorées afin de contrecarrer les facteurs limitant l'efficacité des cellules CAR-T : l'hétérogénéité des cibles antigéniques, le micro-environnement immunosuppresseur, les difficultés d'accès du CAR-T au site tumoral ainsi que la persistance des CAR T dans le temps. Les différentes approches d'optimisation des CAR T ont été décrites dans un numéro précédent [11]. Nous renvoyons le lecteur à cet article pour les technologies développées et présentons plutôt ici un résumé des données publiées ces dernières années par type de pathologie (liste non exhaustive).

### Dans le glioblastome

L'immunothérapie est en plein essor en onco-neurologie, en particulier pour le traitement des glioblastomes. En plus de nombreux essais cliniques visant à tester l'efficacité des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire, quelques essais cliniques de phase précoce ont été réalisés avec des cellules CAR-T. Tout d'abord un essai de phase I publié en 2017 dans lequel était évalué un CAR-T autologue ciblant la mutation EGFRvIII (*Epidermal Growth Factor Receptor variant III*) retrouvée dans une proportion non négligeable de glioblastomes (24 à 67 %) [12]. Ces cellules CAR-T étaient injectées par voie intra-veineuse chez dix patients atteints d'une forme récurrente de glioblastome avec une survie globale médiane obtenue de 8,25 mois. De manière intéressante, l'analyse des pièces opératoires de quatre patients, obtenues par chirurgie réalisée après l'infusion des cellules CAR-T (délai variable selon les patients), a montré la présence d'un infiltrat de cellules CAR-T et d'un taux de lymphocytes activés plus important [13]. Toutefois, ces résultats d'efficacité clinique d'un CAR-T anti-EGFRvIII n'ont pas été confirmés dans un autre essai de phase I publié en 2019 [14]. Une autre cible antigénique intéressante est l'interleukin-13 alpha 2 (IL13R $\alpha$ 2), qui est présente dans plus de la moitié des cas de glioblastome chez l'adulte. L'injection intra-crânienne d'un CAR-T spécifique de cette cible semble prometteuse d'après les résultats préliminaires d'un essai de phase I, avec une régression des lésions tumorales intra-crâniennes mais aussi de lésions situées plus à distance au niveau spinal [15]. Globalement, les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents dans ces essais étaient des céphalées ou des troubles neurologiques transitoires (ou des perturbations hématologiques liées à la chimiothérapie de conditionnement lorsqu'elle était utilisée). D'autres essais cliniques sont en cours afin de confirmer la tolérance et l'efficacité de ces cellules CAR-T anti-EGFRvIII et anti-IL13R $\alpha$ 2, seuls ou en association à des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire. D'autres cibles antigéniques sont également évaluées dans le cadre d'essais cliniques telles que CD147, HER2, B7-H3, ou encore des CAR-T exprimant le récepteur activateur NKG2D et ciblant les ligands NKG2DL exprimés par les cellules tumorales (et par les cellules immunosuppressives et

endothéliales du micro-environnement). De nombreux travaux visent également à identifier la voie d'administration la plus performante dans le cadre des tumeurs cérébrales (intra-veineuse, intracavitaire, intra-tumorale, intra-ventriculaire) [12].

### Dans le carcinome hépato-cellulaire (CHC)

Dans le cadre des carcinomes hépatocellulaires, deux essais cliniques de phase I ont été publiés récemment. Le premier visait à tester des cellules CAR-T anti-CD133 chez des patients atteints d'un CHC CD133+ (quatorze patients) ou d'une autre tumeur solide CD133+ (sept cancers du pancréas et deux cancers colo-rectaux). Le CD133 est classiquement surexprimé dans les CHC de stade avancé et son expression est souvent associée à un pronostic péjoratif. Sur les 23 patients ayant reçu les cellules CAR-T anti-CD133, trois ont obtenu une réponse partielle et quatorze une stabilisation de leur maladie à la suite de l'injection. Le taux de contrôle de la maladie était de 65,2 % à trois mois et de 30,4 % à six mois. La survie sans progression était de cinq mois (2-15,2 mois) toute pathologie confondue, et de sept mois pour les patients inclus avec un CHC. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  étaient peu fréquents et étaient essentiellement une hyperbilirubinémie, des nausées, et une toxicité hématologique liée à la chimiothérapie de conditionnement (réalisée uniquement pour les patients non CHC) [16]. Le second essai clinique visait à évaluer l'intérêt de cellules CAR-T autologues ciblant spécifiquement le récepteur glypican-3 (GPC3). Treize patients atteints d'un CHC GPC3+ ont ainsi reçu un CAR-T anti-GPC3 après lymphodépletion par cyclophosphamide et fludarabine. Le traitement était globalement bien toléré. Douze patients ont présenté une lymphopénie transitoire de grade 3/4, neuf ont présenté un syndrome de relargage cytokinique (dont cinq de grade 1), et aucun effet neurotoxique de grade 3/4 n'a été relevé. Les taux de survie globale à six mois, un an et trois ans étaient respectivement de 50,3 %, 42 % et 10,5 % avec une réponse tumorale corrélée au niveau d'expansion des cellules CAR-T [17]. Parmi les données pré-cliniques prometteuses, notons celles de cellules CAR-T anti-CD147 associées à un système Tet-On 3G inducible par la doxycycline visant à faire exprimer le CAR au bon moment et au bon endroit [18]. Les cellules CAR-T NKG2D (ciblant les ligands NKG2DL exprimés par les cellules tumorales) semblent également intéressantes dans le cadre du CHC [19], ainsi que l'association de cellules CAR-T anti-GPC3 au sorafenib [20]. Les essais cliniques en cours visent essentiellement à confirmer l'intérêt de cellules CAR-T anti-CD133, anti-GPC3, et anti-CD147, avec des voies d'administration parentérale ou intra-hépatique.

### Dans le cancer colo-rectal

Encore une fois, peu d'essais cliniques publiés à ce jour dans le domaine des cancers colo-rectaux, mais de nombreuses données pré-cliniques intéressantes. Concernant les essais cliniques publiés, nous retrouvons d'abord l'essai décrit dans le paragraphe précédent avec les cellules CAR-T anti-CD133 [16], ainsi qu'un autre essai de phase I visant à déterminer l'efficacité et la tolérance d'un CAR-T anti-CEA (*Carcino-Embryonic Antigen*) chez dix patients atteints d'un cancer colorectal CEA+ métastatique. Aucun effet indésirable sévère n'a été noté et sept patients sur dix ont obtenu une

stabilisation de leur maladie (dont deux avec une maladie encore stable 30 semaines après l'injection des CAR-T) [21]. D'autres essais cliniques visant à évaluer l'intérêt des CAR-T anti-CEA dans divers types histologiques sont en cours. Parmi les cibles antigéniques également étudiées dans les cancers colorectaux, NKG2DL paraît de nouveau être une cible intéressante, notamment avec l'association d'un CAR-T NKG2D à une chimiothérapie par FOLFOX, avec une bonne tolérance d'après les résultats préliminaires d'un essai de phase I encore en cours [22]. Se basant sur des données pré-cliniques satisfaisantes, un certain nombre d'essais cliniques de phase I ou II sont en cours (CAR-T anti-EGFR, MU1, HER2, ...) [23].

### [Dans le cancer du poumon et le mésothéliome pleural](#)

Dans le cadre du cancer du poumon non à petites cellules, les CAR-T anti-EGFR ont déjà démontré leur tolérance satisfaisante et leur potentielle efficacité dans un essai de phase I dans lequel onze patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules EGFR+ en rechute recevaient des cellules CAR-T anti-EGFR autologues par voie intra-veineuse. Aucune toxicité sévère n'a été relevée, et en termes d'efficacité, deux patients ont obtenu une réponse partielle de leur maladie et cinq une stabilisation pendant deux à huit mois [24]. Les données pré-cliniques concernant l'efficacité anti-tumorale des CAR-T anti mésothéline (MSLN) [25] ont encouragé un certain nombre d'essais cliniques de phase I ou de phase I/II dont nous attendons les résultats. En effet, la mésothéline est sur-exprimée dans un grand nombre de cancers bronchiques non à petites cellules [25]. En revanche, les cellules CAR-T anti-HER2, anti-CEA ou anti-ROR1 (*receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1-specific*) semblent être associées à une toxicité plus importante, ce qui reste à confirmer dans les études à venir [26].

Concernant les CAR-T dans le mésothéliome pleural, la cible antigénique privilégiée reste la mésothéline, faiblement exprimée par les cellules mésothéliales normales et fortement exprimée par les cellules tumorales. Plusieurs essais cliniques ont déjà été publiés avec des résultats vraiment encourageants. Parmi ces essais, citons l'essai de phase I de Haas et al, dans lequel quinze patients ont reçu des cellules CAR-T anti-MSLN par voie parentérale, dont cinq patients avec un mésothéliome pleural, cinq patientes avec un cancer de l'ovaire, et cinq patients avec un cancer du pancréas, tous réfractaires à la chimiothérapie. Onze patients sur les quinze ont obtenu une stabilisation de leur maladie, sans effet indésirable sévère [27]. Il semblerait que l'administration intra-pleurale des cellules CAR-T anti-MSLN offre des résultats très prometteurs. En effet, un essai de phase I a récemment démontré une bonne tolérance de cette procédure avec des données d'efficacité intéressantes. Sur vingt patients ayant reçu les cellules CAR-T (dont dix-huit avec un mésothéliome pleural), deux ont obtenu une réponse métabolique complète au TEP scanner, cinq une réponse partielle et quatre une maladie stable. Notons que quatorze patients dans cet essai recevaient en plus un anticorps anti-PD1, suggérant une synergie potentielle de ces deux thérapeutiques [28].

De nombreux essais cliniques avec des CAR-T anti-MSLN sont en cours, visant à tester différentes constructions de CAR-T, différentes combinaisons de traitement, ou encore différentes voies d'administration [29].

### Dans les cancers urologiques

Parmi les cibles antigéniques étudiées dans le cancer de prostate, les cellules CAR-T anti-PSMA semblent être bien tolérées [30], et font l'objet d'un nombre important d'études pré-cliniques et cliniques visant à améliorer leur efficacité anti-tumorale et leur tolérance. À la suite de la preuve de concept réalisée en préclinique dans un modèle de prostate [31], un essai de phase I est en cours dans le cancer de la prostate avec un CAR PSMA- TGF $\beta$  Récepteur II dominant négatif (NCT03089203).

Deux autres cibles font l'objet d'essai de phase I : PSCA et EpCAM [32].

Concernant les cancers du rein, quelques pistes potentielles de développement de CAR-T ont vu le jour ces dernières années. Un essai de phase I/II publié en 2016 visait à évaluer l'intérêt de cellules CAR-T anti-CAIX (carboxy-anhydrase-IX) chez douze patients présentant un cancer du rein métastatique. Malheureusement, aucune réponse clinique n'a été obtenue et l'injection des cellules était associée à une toxicité hépatique non négligeable [33]. Les cellules CAR-NK-92 anti-EGFR ont montré des résultats intéressants dans des modèles murins en association au cabozantinib [34], ainsi que les cellules CAR-T anti-c-met dans des modèles murins de carcinome papillaire [35]. Parmi les essais cliniques en cours, notons un essai de phase I visant à évaluer l'intérêt d'un CAR-T allogénique anti-CD70, et un autre de phase I/II visant à évaluer l'intérêt de CAR-T anti ROR2 ou anti-AXL.

### Dans les cancers du sein

La plupart des données d'utilisation de cellules CAR-T dans le traitement des cancers du sein concernent des cancers de type triple négatif, le type histologique le plus agressif et le moins sensible aux traitements conventionnels. Toutefois, il s'agit pour la plupart de données pré-cliniques, mais qui donnent des résultats encourageants. Diverses cibles antigéniques sont explorées : MUC1 (mucin1) [36], integrine  $\alpha\beta 3$  [37], ROR1 [38] avec un effet potentialisé par l'association à un inhibiteur du TGF- $\beta$  [39], CAR-T NKG2D [40], CAR-T anti-EGFR [41,42], anti-HER2 [43,44], anti-TEM8 [45], ou anti-GD2 [46].

Parmi le peu d'essais cliniques publiés à ce jour, citons l'essai clinique de phase 0 de Tchou et al, qui a démontré la bonne tolérance de l'injection intra-tumorale de CAR-T spécifiques de c-Met chez six patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, avec en revanche l'obtention d'une seule stabilisation de la maladie (trois décès liés au cancer et deux maladies en progression) [47]. Un certain nombre d'essais cliniques de phase I ou II sont en cours avec différentes cibles antigéniques : EpCAM, combinaison Her2/GD2/CD44v6, MUC1, Her2, NKG2DL, CEA, mésotheline, ROR1.

### Quelques pistes d'amélioration

Comme démontré dans les quelques essais de phase précoce réalisés jusqu'à présent, l'efficacité des traitements par cellules CAR-T dans le cadre des tumeurs solides est loin d'approcher celle obtenue dans les hémopathies malignes, même si les résultats restent encourageants. De nombreux facteurs propres aux tumeurs solides peuvent expliquer, en partie, ce manque d'efficacité : l'absence d'antigène membranaire spécifique d'un tissu tumoral donné, l'hétérogénéité d'expression d'une potentielle cible antigénique par les différents clones tumoraux, la présence d'un microenvironnement fortement immunosuppresseur peu propice à l'expansion et à la persistance des cellules CAR-T, ou encore les difficultés d'accès des cellules CAR-T aux différents sites tumoraux [11]. Les travaux visant à contrecarrer ces différents facteurs limitants sont nombreux. Parmi eux, on retrouve d'abord ceux évaluant de nouvelles cibles antigéniques, notamment en association dans le cadre des CAR bispécifiques. On retrouve ensuite de nombreuses approches portant sur l'inhibition de l'immunosuppression associée au microenvironnement tumoral, notamment par combinaison des cellules CAR-T avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire. Afin d'améliorer l'accès des cellules CAR-T au site tumoral, l'ajout de récepteurs de chémokines semble favoriser la migration des cellules T vers leur cible. Enfin, le développement de CAR-T « armés » capables de sécréter des cytokines semble être une approche prometteuse pour favoriser leur expansion et leur persistance dans le temps [11,86].

## Utilisation de cellules T modifiées avec TCR spécifique

Une autre approche majeure de thérapie cellulaire adoptive repose sur l'utilisation de cellules T modifiées par introduction d'un TCR spécifique (cellules TCR-T). Comme pour les CAR-T, les cellules T périphériques du patient (stratégie autologue) ou d'un donneur (stratégie allogénique) sont isolées et modifiées génétiquement *in vitro* pour permettre l'expression d'un TCR spécifique. Les cellules TCR-T sont ensuite amplifiées *in vitro* avant d'être réinjectées au patient. Ce TCR exogène est composé, comme le TCR endogène, d'une chaîne  $\alpha$  et  $\beta$  permettant de reconnaître de manière spécifique un antigène tumoral présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ceci confère d'ailleurs aux cellules TCR-T un avantage majeur dans le traitement des tumeurs solides puisqu'elles peuvent reconnaître tout type d'antigène présenté par le CMH, contrairement aux cellules CAR-T limitées aux antigènes de surface. De plus, la densité d'antigène nécessaire pour induire l'activation des cellules TCR-T est bien plus faible que pour les cellules CAR-T (environ 1-50 épitopes par cellule *versus*  $10^3$  pour les cellules CAR-T) [6]. Cela pourrait s'expliquer en partie par la plus faible affinité des TCR pour le complexe peptide-CMH (pCMH) en comparaison avec les CAR et leur cible. Cette propriété permettrait aux TCR d'interagir avec plusieurs pCMH consécutivement, contribuant ainsi à une amplification du signal antigénique.

### [Les défis des stratégies TCR](#)

#### Choix de l'antigène

Le choix de l'antigène cible est un point clé dans le développement de cellules TCR-T en thérapie cellulaire, que ce soit pour leur efficacité ou leur sécurité. L'antigène idéal serait exprimé exclusivement et de façon homogène sur les cellules tumorales, participerait à la pathogénicité et posséderait un épitope présenté par un CMH de classe I. Différentes classes d'antigènes sont actuellement étudiées en clinique, dont les antigènes associés à la tumeur (AAT), les oncogènes viraux et les néoantigènes [48]. Parmi les AAT on retrouve les antigènes de différenciation, tels que MART-1 [49,50], gp100 [49] ou CEA [51], surexprimés dans les cancers et faiblement exprimés dans les cellules normales, et les antigènes « cancer germline » (ou « cancer-testis »), tels que la famille de protéines MAGE-A [52–54] ou NY-ESO-1 [55–59], surexprimés également dans les cancers et exprimés de façon restreinte dans les cellules germinales. Les antigènes viraux peuvent, quant à eux, être ciblés dans certains cancers viro-induits tels que ceux associés à HPV ou EBV. Des TCR-T ciblant HPV-16 E6 [60] et E7 [61], ainsi que la protéine oncogène LMP1 d'EBV sont actuellement testés en clinique. Même si les applications restent limitées à certains cancers, ces antigènes viraux présentent l'avantage d'être exprimés de façon spécifique et homogène sur les cellules tumorales et peuvent être communs à l'ensemble des patients d'un même type de cancer d'origine virale [6]. Concernant les néoantigènes mutationnels, ces derniers résultent de mutations ponctuelles liées à l'instabilité génétique des cancers [62]. Comme les antigènes viraux, ces néoantigènes ont l'avantage d'être exclusivement exprimés par les cellules tumorales. Cependant, leur expression peut être hétérogène au sein même de la tumeur, et pour la grande majorité propre à chaque patient, ce qui peut compromettre une utilisation large en clinique. Les stratégies actuelles de thérapie cellulaire ciblent des mutations partagées d'oncogènes majeurs, tels que KRAS ou TP53 [63].

### **Identification et optimisation du TCR**

L'identification du TCR spécifique de l'épitope ciblé est une étape délicate étant donné l'étendue du répertoire TCR et les caractéristiques d'interaction entre le TCR et le pCMH. En effet, on évalue à  $10^6$  le nombre de peptides pouvant être reconnus par chaque TCR [64]. À l'inverse, un épitope peut être reconnu par plusieurs récepteurs TCR [65]. Les techniques d'identification de TCR spécifique d'un pCMH reposent sur l'induction d'une réponse T *in vitro*. Les cellules T peuvent être isolées de la tumeur, du sang du patient ou d'un donneur sain de CMH connu. Pour cela, les cellules T sont d'abord stimulées avec l'antigène d'intérêt afin d'enrichir la population de départ en cellules spécifiques par expansion clonale (*priming*) (Figure 1A). Les cellules T spécifiques sont ensuite isolées et amplifiées. Les séquences des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR issues du clone T isolé sont ensuite déterminées par séquençage et éventuellement reconstituées à partir de la base de données IMGT (*international ImMunoGeneTics information system*) [66].

La question est alors de modifier ou non la séquence du TCR dans un but d'optimisation. Par exemple, les TCR spécifiques des AAT sont souvent de faible affinité en raison de l'élimination des cellules T de haute affinité pour les épitopes dérivés d'antigènes du soi lors du processus de sélection thymique

[67]. Or, le potentiel cytotoxique des lymphocytes T diminue d'autant plus que l'affinité du TCR est faible [68]. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour améliorer l'affinité du TCR, telles que la mutation aléatoire du site de reconnaissance du complexe peptide-CMH, des systèmes de *phage display* ou l'immunisation de souris humanisées avec l'épitope cible. Augmenter l'affinité du TCR est cependant une arme à double tranchant [67]. La capacité des cellules T à détruire une cellule tumorale présentant l'épitope d'intérêt dépend non seulement de la réponse cytotoxique au niveau de la synapse immunitaire, mais aussi de la labilité de l'interaction TCR-pCMH qui permet à la cellule T d'éliminer successivement plusieurs cibles. Un TCR de trop forte affinité peut aussi mener à un épuisement précoce des cellules T à la suite de la reconnaissance de l'antigène cible. De plus, l'optimisation du TCR dans le but d'augmenter son affinité peut engendrer différents types de toxicités liées à la perte de sélectivité, comme détaillé plus loin [49-52,54]. Pour éviter cela, une analyse poussée de la cross-réactivité doit être réalisée lors des essais pré-cliniques [69]. À l'inverse, les antigènes viraux et les néoantigènes étant retrouvés exclusivement sur les cellules tumorales, il est plus probable d'identifier des TCR spécifiques de haute affinité et à fort potentiel cytotoxique préservés lors de la sélection thymique.

D'autres modifications des séquences TCR peuvent être réalisées pour améliorer l'expression et la stabilité du TCR exogène exprimé dans la cellule T. Ces modifications, mises en évidence par l'équipe de Steven Rosenberg, permettent une augmentation de la fonctionnalité des cellules T modifiées (Figure 1B). La substitution du domaine constant humain de chaque chaîne du TCR ( $\alpha$  et  $\beta$ ) par le domaine constant murin est primordial pour empêcher les mésappariements [70]. En effet, en l'absence de ces substitutions, les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR exogène peuvent s'apparier respectivement avec les chaînes  $\beta$  et  $\alpha$  du TCR endogène, menant à la création de nouveaux TCR potentiellement cross-réactifs. L'introduction d'un second pont disulfure dans la partie constante du domaine murin permet d'augmenter la stabilité à la membrane du complexe TCR exogène [71] tandis que l'augmentation de l'hydrophobicité de la partie transmembranaire de la chaîne alpha murine facilite son expression à la membrane [72]. Récemment, de nouvelles approches utilisant la technologie CRISPR-Cas9 ont été utilisées pour introduire le TCR exogène au locus du TCR endogène, éliminant ainsi le problème de mésappariements tout en permettant un niveau physiologique de l'expression du TCR transduit [73].

Après avoir validé le TCR d'intérêt, les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR exogène sont exprimées dans les cellules T activées, le plus souvent via transduction virale. L'efficacité et la sécurité des cellules TCR-T produites doivent ensuite être évaluées *in vitro* et *in vivo* [66,67] (Figure 1C).

### **Évaluation de la toxicité**

Différentes toxicités liées aux cellules TCR-T ont été décrites en clinique. Tout d'abord, les toxicités « *on-target/ off-tumor* » sont liées à l'expression de l'antigène cible sur les tissus normaux. Elles sont principalement causées par les cellules TCR-T ciblant les AAT. Des toxicités oculaires, cutanées et

auditives ont été décrites dans des essais cliniques ciblant MART-1 et gp100, dues à l'expression de ces antigènes au niveau des mélanocytes [49,50]. Dans un autre essai clinique, des cas de colite inflammatoire sévère ont été observés chez des patients traités par des cellules TCR-T ciblant le *carcinoembryonic antigen* (CEA), du fait de l'expression de l'antigène sur les cellules intestinales normales [51]. D'autres toxicités, de type « *off-target/ off-tumor* » ou cross-réactivité, ont également été décrites. Elles sont généralement liées à la création de cellules TCR-T de haute affinité qui, n'ayant pas subi de sélection thymique, peuvent potentiellement reconnaître une protéine du soi. Un essai clinique utilisant un TCR modifié de haute affinité ciblant MAGE-A3 a causé de graves toxicités neurologiques ainsi que la mort de deux patients, à la suite de la cross-réactivité du TCR ciblant MAGE-A3 avec un épitope de l'antigène MAGE-A12 dont l'expression cérébrale a été identifiée ultérieurement [52]. Un autre essai clinique évaluant l'efficacité de cellules TCR-T ciblant un autre épitope de MAGE-A3 a engendré des toxicités cardiaques sévères et la mort de deux patients. Il a été montré *a posteriori* que le TCR modifié de haute affinité pour cet épitope de MAGE-A3 reconnaissait également la TITIN, une protéine exprimée par les cardiomyocytes [54,74]. Il est donc indispensable d'inclure une stratégie d'évaluation de la capacité du TCR identifié à interagir avec des épitopes du soi. De récentes études proposent des cribles haut débit à partir de bibliothèques de peptides permettant de tester la reconnaissance de milliers de peptides par les TCR sélectionnés [75,76]. Ces criblages sont encore peu répandus et d'autres stratégies, basées sur la modélisation 3D des complexes TCR-pCMH ou sur l'identification de points communs dans les séquences au sein de groupes de TCR (*TCR clustering*) reconnaissant le même peptide [77–79], cherchent à rendre davantage accessible la prédiction de cross-réactivité sans perdre en sensibilité. Cependant une validation clinique de ces approches prédictives n'a pas encore été publiée. Une conception rationalisée doit donc être mise en place pour l'optimisation des cellules TCR-T, prenant en compte l'affinité et l'avidité des TCR mais également l'efficacité et la sécurité des cellules TCR-T de façon globale [67,80]. Ainsi, un compromis doit être trouvé individuellement pour chaque TCR entre son affinité pour la cible, son potentiel anti-tumoral, et le risque de générer des effets indésirables sévères en ciblant des tissus sains (« *on-target/off-tumor* » ou « *off-target/on-tumor* »).

### **Mécanismes de résistance**

Les cellules TCR-T peuvent reconnaître un large panel d'épitopes présentés par le CMH de classe I. Le mécanisme d'échappement principal à cette thérapie cellulaire est donc la perte d'expression des molécules de CMH de classe I au niveau des cellules tumorales, empêchant ainsi la reconnaissance de l'antigène cible par les cellules TCR-T [6]. Cette perte de l'expression du CMH de classe I peut également être primaire et résulter de l'« *editing* » immunitaire précédant toute thérapie. Des phénomènes de perte d'hétérozygotie des gènes HLA ont récemment été caractérisés en clinique chez deux patients traités par cellules TCR-T ciblant une mutation de KRAS [81] et TP53 [82]. Un mécanisme de régulation épigénétique des gènes HLA a également été décrit dans un essai clinique.

Aucune mutation ou perte d'hétérozygotie n'était détectée par séquençage ADN de la tumeur après rechute, mais le traitement par un agent hypométhylant, l'azacytidine, a permis de restaurer l'expression des molécules HLA [83]. De manière intéressante, une récente étude clinique utilisant des cellules TCR-T dirigées contre l'antigène E7 de HPV-16 dans les cancers épithéliaux HPV-16+ a démontré que des mécanismes de résistance primaire ou secondaire impliquaient de nombreux acteurs du processus de présentation des antigènes : *HLA-A2*, *IFNGR*, *TAP1*, *TAP2* [61].

### Résultats cliniques

Depuis les premiers résultats cliniques publiés en 2006, le transfert adoptif de cellules TCR-T a connu un intérêt grandissant. Aujourd'hui, on compte plus d'une centaine d'essais cliniques en cours, majoritairement dans les tumeurs solides [66]. Les principaux résultats cliniques publiés sont résumés dans le Tableau 1.

#### **Antigènes de différenciation**

Les résultats mitigés des essais cliniques ciblant les antigènes de différenciation démontrent une efficacité limitée. Malgré quelques réponses cliniques, de nombreuses toxicités liées à la reconnaissance de l'antigène dans les tissus sains (« *on-target* » / « *off-tumor* ») ont été décrites. Dans le premier essai clinique utilisant les cellules TCR-T ciblant l'antigène MART-1 dans le mélanome, le taux de réponse objective (ORR) ne dépasse pas 12 % (2/17) [84]. Cet antigène a également été ciblé dans deux autres essais cliniques, en utilisant un TCR modifié de haute affinité. Dans la première étude, une réponse clinique a été observée chez 30 % des patients atteints de mélanome (6/20), mais de nombreuses toxicités cutanées, oculaires et auditives (atteinte de l'oreille interne) ont été décrites [49]. Ces événements indésirables ont également été observés dans la seconde étude dans laquelle aucune réponse clinique n'a été observée [50]. Concernant l'essai utilisant les cellules TCR-T ciblant l'antigène CEA dans le traitement de cancers colorectaux, un patient sur trois a répondu au traitement (ORR 33 %). Des effets indésirables de type colite inflammatoire sévère ont été observés chez tous les patients [51]. Enfin, l'efficacité clinique de cellules TCR-T ciblant l'antigène gp100 est limitée dans le mélanome, avec un ORR de 16 % (3/16), et s'accompagne également de nombreux effets indésirables (cutanés, oculaires, auditifs) [49].

#### **Antigènes « cancer germline »**

Concernant les essais cliniques ciblant les antigènes « cancer germline », les premiers résultats sur les antigènes de la famille MAGE-A n'ont pas démontré d'efficacité clinique. Deux études ont été conduites en utilisant des cellules TCR-T avec un TCR modifié de haute affinité ciblant MAGE-A3. Les résultats cliniques de la première ont montré une efficacité clinique chez 56 % des patients (5/9) atteints de mélanome, sarcome synovial ou cancer œsophagien. Cependant, deux patients sont décédés à la suite de toxicités neurologiques sévères. Il a été montré *a posteriori* que l'antigène MAGE-A12, également reconnu par ce TCR, était faiblement exprimé dans le cerveau [52]. Le deuxième essai

a été arrêté prématurément à la suite des toxicités cardiaques entraînant la mort de deux patients. Malgré les tests pré-cliniques menés, la cross-réactivité avec la protéine TITIN exprimée par les cardiomyocytes n'avait pas été anticipée [54,74]. L'antigène MAGE-A4 a également été ciblé par des cellules TCR-T dans le traitement de cancers œsophagiens, mais aucune réponse clinique n'a été observée [53].

Les résultats cliniques utilisant des cellules TCR-T ciblant NY-ESO-1 sont en revanche très prometteurs (Tableau 1). Les principaux cancers ciblés par ce traitement sont le mélanome et le sarcome synovial. Dans l'un des essais cliniques, un taux de réponse de 58 % a été rapporté sur les 38 patients traités, avec cinq réponses complètes allant de six à plus de 58 mois, et 17 réponses partielles allant de trois à plus de 47 mois [56]. Parmi 107 patients traités dans cinq essais cliniques au total, un taux de réponse moyen de 47 % (20 % à 67 %) est rapporté, avec au total huit réponses complètes et 40 réponses partielles, sans toxicité majeure [55–58,85]. Des cellules TCR-T ciblant NY-ESO-1, dont des gènes du TCR endogène et de PD-1 ont été délétés par CRISPR-Cas9, ont également été testées en clinique. Parmi les trois patients traités, aucune réponse clinique n'a été observée mais la persistance *in vivo* des cellules TCR-T était retrouvée augmentée par rapport aux autres essais cliniques testant NY-ESO-1, dans lesquels la décroissance des cellules injectées était observée à partir d'une semaine [59]. Le succès de NY-ESO-1 comme cible thérapeutique pour les cellules TCR-T pourrait s'expliquer par les qualités intrinsèques de l'antigène. En effet, l'expression de NY-ESO-1 semble strictement restreinte au tissu tumoral et à la lignée germinale. De plus, une immunité humorale et cellulaire naturelle contre NY-ESO-1 a été identifiée dans de nombreux cancers, suggérant une forte immunogénicité de cet antigène [86].

### **Néoantigènes et antigènes viraux**

Des TCR-T dirigés contre des néoépitopes partagés, tels que KRAS (NCT03190941, NCT03745326) et TP53 mutés (NCT00393029), et contre des épitopes issus des protéines virales de HPV [60,61] ou EBV (NCT03648697, NCT03925896) sont actuellement évalués en clinique. Les derniers résultats publiés évaluent l'efficacité de cellules TCR-T ciblant l'antigène HPV16-E6 dans le traitement de tumeurs épithéliales HPV positives. Des réponses cliniques ont été observées chez 17 % des patients (2/12), sans toxicité apparente [60]. Dans un second essai clinique testant l'efficacité de cellules TCR-T ciblant l'antigène HPV16-E7, des réponses cliniques de type réponse partielle ont été observées chez 50 % des patients (6/12) sans toxicité majeure et avec une durée de réponse de trois à neuf mois. Cependant, des mécanismes de résistance primaire et secondaire liés à des mutations dans le complexe de présentation de l'antigène ont été décrits chez plusieurs patients [61].

### **Conclusion et perspectives**

CAR-T et TCR-T représentent deux approches complémentaires d'immunothérapie cellulaire (Tableau 2). De nombreux travaux sont en cours afin d'améliorer l'efficacité de ces thérapeutiques en

(i) favorisant l'infiltrat intra-tumoral des cellules CAR-T ou TCR-T (par exemple avec une administration régionale ou en stimulant l'expression de chimiokines), (ii) réduisant les médiateurs immunosupresseurs, (iii) limitant l'exhaustion des cellules T (par combinaison avec des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire ou en intégrant un système de *silencing* de PD1), (iv) favorisant la persistance des cellules T en modifiant la construction génétique du CAR, et en (v) limitant l'effet « *on target/off tumor* » par des systèmes d'expression transitoire ou de système suicide [29,87]. S'il existe encore de nombreux *challenges* pour améliorer la persistance et l'efficacité, ce type de stratégie ouvre des perspectives majeures pour révolutionner à terme la prise en charge des tumeurs solides, notamment les tumeurs immunologiquement froides.

## Déclaration d'intérêt

SD : Fondateur de ErVaccine Technologies. Consultant pour Atara Biotherapeutics et CanCell Therapeutics.

NC : employé de ErVaccine Technologies.

**Cet article fait partie du numéro supplément Nouvelles stratégies en immunothérapie : CAR-T et cellules bispécifiques réalisé avec le soutien institutionnel de Celgene – BMS et Gilead – Kite.**

## Références

- [1] 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.
- [2] Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986;233:1318–21.
- [3] Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, Xu H, Lu Y-C, Zheng Z, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 2018;24:724–30.
- [4] Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850–4.
- [5] Dafni U, Michielin O, Lluesma SM, Tsourti Z, Polydoropoulou V, Karlis D, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;30:1902–13.
- [6] Chandran SS, Klebanoff CA. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance. *Immunol Rev* 2019;290:127–47..
- [7] Scheper W, Kelderman S, Fanchi LF, Linnemann C, Bendle G, de Rooij MAJ, et al. Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers. *Nat Med* 2019;25:89–94.
- [8] Lauss M, Donia M, Harbst K, Andersen R, Mitra S, Rosengren F, et al. Mutational and putative neoantigen load predict clinical benefit of adoptive T cell therapy in melanoma. *Nat Commun* 2017;8:1738.
- [9] Sarnaik A, Khushalani NI, Chesney JA, Lewis KD, Medina TM, Kluger HM, et al. Long-term follow up of lifileucel (LN-144) cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte therapy in patients with advanced melanoma progressed on multiple prior therapies. *J Clin Oncol* 2020;38:10006–10006.

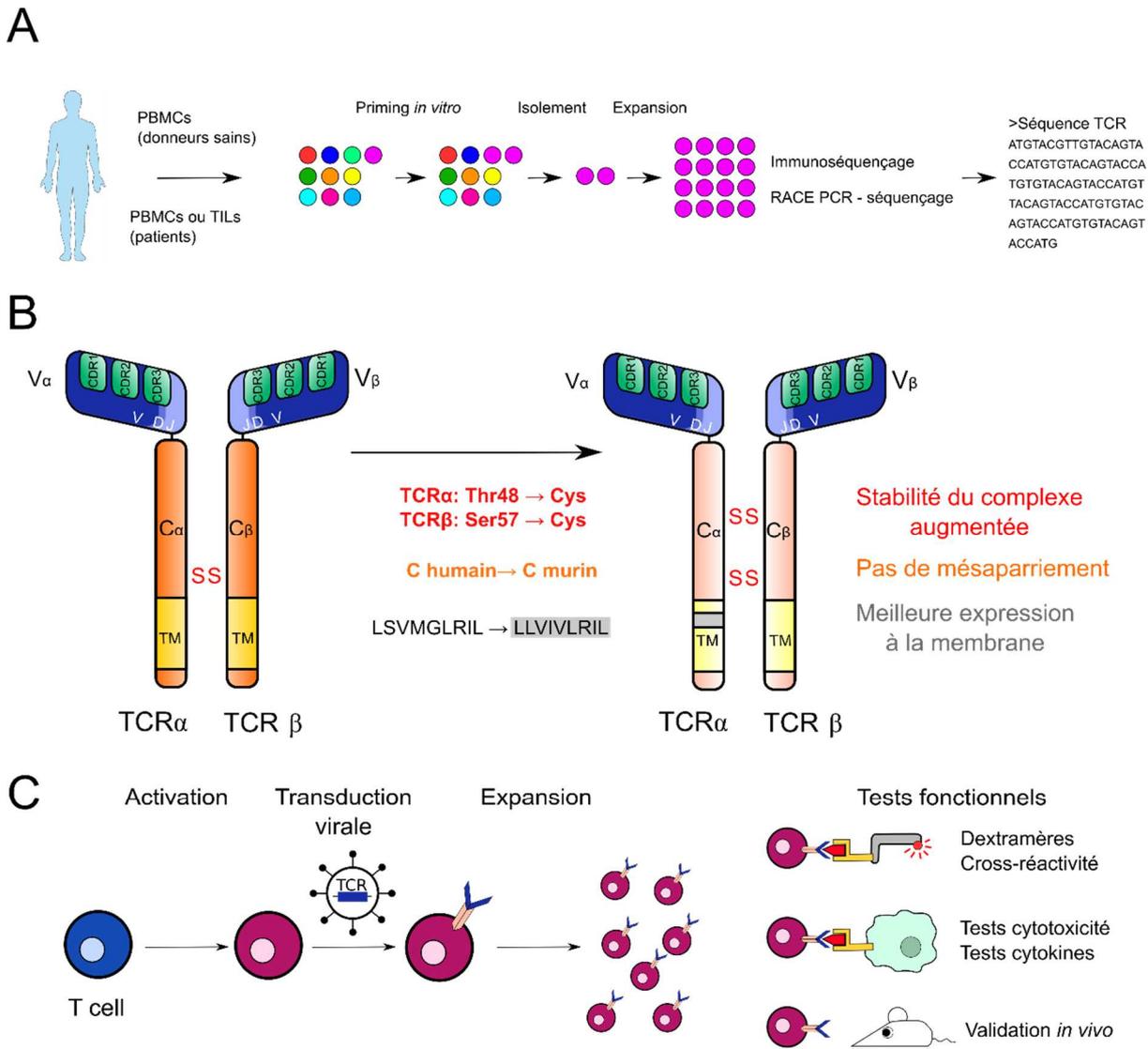
- [10] Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, Artz AS, Edwards RP, Wenham RM, et al. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:2538–2538.
- [11] V A, C D, L P, S D. Développement des CAR-T dans les tumeurs solides. *Bull Cancer (Paris)* 2018;105 Suppl 2. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(19\)30048-7](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(19)30048-7).
- [12] Mende AL, Schulte JD, Okada H, Clarke JL. Current Advances in Immunotherapy for Glioblastoma. *Curr Oncol Rep* 2021;23:21.
- [13] O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, Melenhorst JJ, Mansfield K, Morrisette JJD, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 2017;9.
- [14] Goff SL, Morgan RA, Yang JC, Sherry RM, Robbins PF, Restifo NP, et al. Pilot Trial of Adoptive Transfer of Chimeric Antigen Receptor-transduced T Cells Targeting EGFRvIII in Patients With Glioblastoma. *J Immunother Hagerstown Md* 1997 2019;42:126–35.
- [15] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:2561–9.
- [16] Wang Y, Chen M, Wu Z, Tong C, Dai H, Guo Y, et al. CD133-directed CAR T cells for advanced metastasis malignancies: A phase I trial. *Oncoimmunology* 2018;7:e1440169.
- [17] Shi D, Shi Y, Kaseb AO, Qi X, Zhang Y, Chi J, et al. Chimeric Antigen Receptor-Glypican-3 T-Cell Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of Phase I Trials. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2020;26:3979–89.
- [18] Zhang R-Y, Wei D, Liu Z-K, Yong Y-L, Wei W, Zhang Z-Y, et al. Doxycycline Inducible Chimeric Antigen Receptor T Cells Targeting CD147 for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:233.
- [19] Sun B, Yang D, Dai H, Liu X, Jia R, Cui X, et al. Eradication of Hepatocellular Carcinoma by NKG2D-Based CAR-T Cells. *Cancer Immunol Res* 2019;7:1813–23.
- [20] Wu X, Luo H, Shi B, Di S, Sun R, Su J, et al. Combined Antitumor Effects of Sorafenib and GPC3-CAR T Cells in Mouse Models of Hepatocellular Carcinoma. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2019;27:1483–94.
- [21] Zhang C, Wang Z, Yang Z, Wang M, Li S, Li Y, et al. Phase I Escalating-Dose Trial of CAR-T Therapy Targeting CEA+ Metastatic Colorectal Cancers. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2017;25:1248–58.
- [22] Cutsem EV, Machiels J, Eynde MV den, Prenen H, Hendlisz A, Shaza L, et al. Phase 1 studies assessing the safety and clinical activity of autologous and allogeneic NKG2D-based CAR-T therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019;30:iv124–5.
- [23] Li H, Yang C, Cheng H, Huang S, Zheng Y. CAR-T cells for Colorectal Cancer: Target-selection and strategies for improved activity and safety. *J Cancer* 2021;12:1804–14.
- [24] Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci* 2016;59:468–79.
- [25] Carpenito C, Milone MC, Hassan R, Simonet JC, Lakhali M, Suhoski MM, et al. Control of large, established tumor xenografts with genetically retargeted human T cells containing CD28 and CD137 domains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3360–5.
- [26] Zhong S, Cui Y, Liu Q, Chen S. CAR-T cell therapy for lung cancer: a promising but challenging future. *J Thorac Dis* 2020;12:4516–21.
- [27] Haas AR, Tanyi JL, O'Hara MH, Gladney WL, Lacey SF, Torigian DA, et al. Phase I Study of Lentiviral-Transduced Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells Recognizing Mesothelin in Advanced Solid Cancers. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2019;27:1919–29.

- [28] Adusumilli PS, Zauderer MG, Rusch VW, O’Cearbhaill RE, Zhu A, Ngai DA, et al. Abstract CT036: A phase I clinical trial of malignant pleural disease treated with regionally delivered autologous mesothelin-targeted CAR T cells: Safety and efficacy. *Cancer Res* 2019;79:CT036–CT036.
- [29] Castelletti L, Yeo D, van Zandwijk N, Rasko JEJ. Anti-Mesothelin CAR T cell therapy for malignant mesothelioma. *Biomark Res* 2021;9:11.
- [30] Slovin SF, Wang X, Hullings M, Arauz G, Bartido S, Lewis JS, et al. Chimeric antigen receptor (CAR+) modified T cells targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) in patients (pts) with castrate metastatic prostate cancer (CMPC). *J Clin Oncol* 2013;31:72–72.
- [31] Kloss CC, Lee J, Zhang A, Chen F, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. Dominant-Negative TGF- $\beta$  Receptor Enhances PSMA-Targeted Human CAR T Cell Proliferation And Augments Prostate Cancer Eradication. *Mol Ther* 2018;26:1855–66.
- [32] Yu YD, Kim TJ. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Therapy for the Management of Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* 2021;22.
- [33] Lamers CHJ, Klaver Y, Gratama JW, Sleijfer S, Debets R. Treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with CAIX CAR-engineered T-cells-a completed study overview. *Biochem Soc Trans* 2016;44:951–9.
- [34] Zhang Q, Tian K, Xu J, Zhang H, Li L, Fu Q, et al. Synergistic Effects of Cabozantinib and EGFR-Specific CAR-NK-92 Cells in Renal Cell Carcinoma. *J Immunol Res* 2017;2017:6915912.
- [35] Mori J-I, Adachi K, Sakoda Y, Sasaki T, Goto S, Matsumoto H, et al. Anti-tumor efficacy of human anti-c-met CAR-T cells against papillary renal cell carcinoma in an orthotopic model. *Cancer Sci* 2021.
- [36] Zhou R, Yazdanifar M, Roy LD, Whilding LM, Gavrill A, Maher J, et al. CAR T Cells Targeting the Tumor MUC1 Glycoprotein Reduce Triple-Negative Breast Cancer Growth. *Front Immunol* 2019;10:1149.
- [37] Wallstabe L, Madas A, Frenz S, Einsele H, Rader C, Hudecek M. CAR T cells targeting  $\alpha\beta 3$  integrin are effective against advanced cancer in preclinical models. *Adv Cell Gene Ther* 2018;1.
- [38] Wallstabe L, Göttlich C, Nelke LC, Kühnemundt J, Schwarz T, Nerreter T, et al. ROR1-CAR T cells are effective against lung and breast cancer in advanced microphysiologic 3D tumor models. *JCI Insight* 2019;4.
- [39] Stüber T, Monjezi R, Wallstabe L, Kühnemundt J, Nietzer SL, Dandekar G, et al. Inhibition of TGF- $\beta$ -receptor signaling augments the antitumor function of ROR1-specific CAR T-cells against triple-negative breast cancer. *J Immunother Cancer* 2020;8.
- [40] Han Y, Xie W, Song D-G, Powell DJ. Control of triple-negative breast cancer using ex vivo self-enriched, costimulated NKG2D CAR T cells. *J Hematol Oncol* 2018;11:92.
- [41] Liu Y, Zhou Y, Huang K-H, Li Y, Fang X, An L, et al. EGFR-specific CAR-T cells trigger cell lysis in EGFR-positive TNBC. *Aging* 2019;11:11054–72.
- [42] Xia L, Zheng Z-Z, Liu J-Y, Chen Y-J, Ding J-C, Xia N-S, et al. EGFR-targeted CAR-T cells are potent and specific in suppressing triple-negative breast cancer both in vitro and in vivo. *Clin Transl Immunol* 2020;9:e01135.
- [43] Priceman SJ, Tilakawardane D, Jeang B, Aguilar B, Murad JP, Park AK, et al. Regional Delivery of Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells Effectively Targets HER2+ Breast Cancer Metastasis to the Brain. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2018;24:95–105.
- [44] Szöör Á, Tóth G, Zsebik B, Szabó V, Eshhar Z, Abken H, et al. Trastuzumab derived HER2-specific CARs for the treatment of trastuzumab-resistant breast cancer: CAR T cells penetrate and eradicate tumors that are not accessible to antibodies. *Cancer Lett* 2020;484:1–8.
- [45] Byrd TT, Fousek K, Pignata A, Szot C, Samaha H, Seaman S, et al. TEM8/ANTXR1-Specific CAR T Cells as a Targeted Therapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res* 2018;78:489–500.

- [46] Seitz CM, Schroeder S, Knopf P, Krahl A-C, Hau J, Schleicher S, et al. GD2-targeted chimeric antigen receptor T cells prevent metastasis formation by elimination of breast cancer stem-like cells. *Oncoimmunology* 2020;9:1683345.
- [47] Tchou J, Zhao Y, Levine BL, Zhang PJ, Davis MM, Melenhorst JJ, et al. Safety and Efficacy of Intratumoral Injections of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Metastatic Breast Cancer. *Cancer Immunol Res* 2017;5:1152–61.
- [48] Manfredi F, Cianciotti BC, Potenza A, Tassi E, Noviello M, Biondi A, et al. TCR Redirected T Cells for Cancer Treatment: Achievements, Hurdles, and Goals. *Front Immunol* 2020;11:1689.
- [49] Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, Cassard L, Yang JC, Hughes MS, et al. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood* 2009;114:535–46.
- [50] Chodon T, Comin-Anduix B, Chmielowski B, Koya RC, Wu Z, Auerbach M, et al. Adoptive transfer of MART-1 T-cell receptor transgenic lymphocytes and dendritic cell vaccination in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2014;20:2457–65.
- [51] Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC, Dudley ME, Nathan D-AN, Feldman SA, et al. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2011;19:620–6.
- [52] Morgan RA, Chinnasamy N, Abate-Daga D, Gros A, Robbins PF, Zheng Z, et al. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J Immunother Hagerstown Md* 1997 2013;36:133–51.
- [53] Kageyama S, Ikeda H, Miyahara Y, Imai N, Ishihara M, Saito K, et al. Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21:2268–77.
- [54] Linette GP, Stadtmauer EA, Maus MV, Rapoport AP, Levine BL, Emery L, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood* 2013;122:863–71.
- [55] Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, et al. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:917–24.
- [56] Robbins PF, Kassim SH, Tran TLN, Crystal JS, Morgan RA, Feldman SA, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2015;21:1019–27.
- [57] D'Angelo SP, Melchiori L, Merchant MS, Bernstein D, Glod J, Kaplan R, et al. Antitumor Activity Associated with Prolonged Persistence of Adoptively Transferred NY-ESO-1 c259T Cells in Synovial Sarcoma. *Cancer Discov* 2018;8:944–57.
- [58] Ramachandran I, Lowther DE, Dryer-Minnerly R, Wang R, Fayngerts S, Nunez D, et al. Systemic and local immunity following adoptive transfer of NY-ESO-1 SPEAR T cells in synovial sarcoma. *J Immunother Cancer* 2019;7:276.
- [59] 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.
- [60] Doran SL, Stevanović S, Adhikary S, Gartner JJ, Jia L, Kwong MLM, et al. T-Cell Receptor Gene Therapy for Human Papillomavirus-Associated Epithelial Cancers: A First-in-Human, Phase I/II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37:2759–68.
- [61] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, Adhikary S, Meyer TJ, Lack JB, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers. *Nat Med* 2021.

- [62] Kast F, Klein C, Umaña P, Gros A, Gasser S. Advances in identification and selection of personalized neoantigen/T-cell pairs for autologous adoptive T cell therapies. *Oncoimmunology* 2021;10:1869389.
- [63] Malekzadeh P, Pasetto A, Robbins PF, Parkhurst MR, Paria BC, Jia L, et al. Neoantigen screening identifies broad *TP53* mutant immunogenicity in patients with epithelial cancers. *J Clin Invest* 2019;129:1109–14.
- [64] Wooldridge L, Ekeruche-Makinde J, van den Berg HA, Skowera A, Miles JJ, Tan MP, et al. A single autoimmune T cell receptor recognizes more than a million different peptides. *J Biol Chem* 2012;287:1168–77.
- [65] Bentzen AK, Such L, Jensen KK, Marquard AM, Jessen LE, Miller NJ, et al. T cell receptor fingerprinting enables in-depth characterization of the interactions governing recognition of peptide-MHC complexes. *Nat Biotechnol* 2018.
- [66] Gaissmaier L, Elshiaty M, Christopoulos P. Breaking Bottlenecks for the TCR Therapy of Cancer. *Cells* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/cells9092095>.
- [67] Campillo-Davo D, Flumens D, Lion E. The Quest for the Best: How TCR Affinity, Avidity, and Functional Avidity Affect TCR-Engineered T-Cell Antitumor Responses. *Cells* 2020;9.
- [68] Zhong S, Malecek K, Johnson LA, Yu Z, Vega-Saenz de Miera E, Darvishian F, et al. T-cell receptor affinity and avidity defines antitumor response and autoimmunity in T-cell immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:6973–8.
- [69] Border EC, Sanderson JP, Weissensteiner T, Gerry AB, Pumphrey NJ. Affinity-enhanced T-cell receptors for adoptive T-cell therapy targeting MAGE-A10: strategy for selection of an optimal candidate. *Oncoimmunology* 2019;8:e1532759.
- [70] Cohen CJ, Zhao Y, Zheng Z, Rosenberg SA, Morgan RA. Enhanced antitumor activity of murine-human hybrid T-cell receptor (TCR) in human lymphocytes is associated with improved pairing and TCR/CD3 stability. *Cancer Res* 2006;66:8878–86.
- [71] Cohen CJ, Li YF, El-Gamil M, Robbins PF, Rosenberg SA, Morgan RA. Enhanced Antitumor Activity of T Cells Engineered to Express T-Cell Receptors with a Second Disulfide Bond. *Cancer Res* 2007;67:3898–903. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3986>.
- [72] Haga-Friedman A, Horovitz-Fried M, Cohen CJ. Incorporation of transmembrane hydrophobic mutations in the TCR enhance its surface expression and T cell functional avidity. *J Immunol Baltim Md 1950* 2012;188:5538–46.
- [73] Roth TL, Puig-Saus C, Yu R, Shifrut E, Carnevale J, Li PJ, et al. Reprogramming human T cell function and specificity with non-viral genome targeting. *Nature* 2018;559:405–9.
- [74] Cameron BJ, Gerry AB, Dukes J, Harper JV, Kannan V, Bianchi FC, et al. Identification of a Titin-Derived HLA-A1-Presented Peptide as a Cross-Reactive Target for Engineered MAGE A3-Directed T Cells. *Sci Transl Med* 2013;5:197ra103-197ra103.
- [75] De Mattos-Arruda L, Vazquez M, Finotello F, Lepore R, Porta E, Hundal J, et al. Neoantigen prediction and computational perspectives towards clinical benefit: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020;31:978–90.
- [76] Lee CH, Salio M, Napolitani G, Ogg G, Simmons A, Koohy H. Predicting Cross-Reactivity and Antigen Specificity of T Cell Receptors. *Front Immunol* 2020;11:565096.
- [77] Mösch A, Raffegerst S, Weis M, Schendel DJ, Frishman D. Machine Learning for Cancer Immunotherapies Based on Epitope Recognition by T Cell Receptors. *Front Genet* 2019;10:1141.
- [78] Antunes DA, Abella JR, Hall-Swan S, Devaurs D, Conev A, Moll M, et al. HLA-Arena: A Customizable Environment for the Structural Modeling and Analysis of Peptide-HLA Complexes for Cancer Immunotherapy. *JCO Clin Cancer Inform* 2020;4:623–36.

- [79] Lanzarotti E, Marcatili P, Nielsen M. T-Cell Receptor Cognate Target Prediction Based on Paired  $\alpha$  and  $\beta$  Chain Sequence and Structural CDR Loop Similarities. *Front Immunol* 2019;10:2080. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02080>.
- [80] Spear TT, Evavold BD, Baker BM, Nishimura MI. Understanding TCR affinity, antigen specificity, and cross-reactivity to improve TCR gene-modified T cells for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* CII 2019;68:1881–9..
- [81] Tran E, Robbins PF, Lu Y-C, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer.
- [82] Lo W, Parkhurst M, Robbins PF, Tran E, Lu Y-C, Jia L, et al. Immunologic Recognition of a Shared p53 Mutated Neoantigen in a Patient with Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Immunol Res* 2019;7:534–43.
- [83] Paulson KG, Voillet V, McAfee MS, Hunter DS, Wagener FD, Perdicchio M, et al. Acquired cancer resistance to combination immunotherapy from transcriptional loss of class I HLA. *Nat Commun* 2018;9:3868.
- [84] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314:126–9.
- [85] Nowicki TS, Berent-Maoz B, Cheung-Lau G, Huang RR, Wang X, Tsoi J, et al. A Pilot Trial of the Combination of Transgenic NY-ESO-1-reactive Adoptive Cellular Therapy with Dendritic Cell Vaccination with or without Ipilimumab. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2019;25:2096–108.
- [86] Thomas R, Al-Khadairi G, Roelands J, Hendrickx W, Dermime S, Bedognetti D, et al. NY-ESO-1 Based Immunotherapy of Cancer: Current Perspectives. *Front Immunol* 2018;9:947.
- [87] Mardiana S, Solomon BJ, Darcy PK, Beavis PA. Supercharging adoptive T cell therapy to overcome solid tumor-induced immunosuppression. *Sci Transl Med* 2019;11.



### Figure 1 : Découverte, design et validation de TCR

A) Des PBMCs de donneur sain ou des PBMCs/TILs de patients sont isolés et soumis à un priming *in vitro* avec l'antigène souhaité afin d'amplifier les cellules possédant un TCR spécifique pour l'antigène. Après tri par cytométrie en flux sur la base de marquages dextramères, les cellules T spécifiques sont cultivées *in vitro* pour expansion. Lorsque >90% de la population obtenue est spécifique pour l'antigène, la séquence des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR est identifiée.

B) La séquence des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  des TCR peut être modifiée pour augmenter la stabilité du complexe et éviter les mésappariements avec le TCR endogène.

C) Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du TCR exogène sont exprimées dans les cellules T activées via transduction virale. Après expansion, la fonctionnalité des cellules TCR-T est déterminée par marquage dextramères, tests de cytotoxicité et de production de cytokines avant d'être validée *in vivo*.

**Tableau 1** : Synthèse des résultats des essais cliniques évaluant des cellules TCR-T dans les tumeurs solides.

CEA : Carcinoembryonic Antigen = Antigène carcinoembryonnaire, gp100 : Glycoprotein 100 = Glycoprotéine 100, HPV : Human papillomavirus = Papillomavirus humain, MAGE-A : Melanoma-associated antigen = Antigène associé au mélanome, MART-1 : Melanoma antigen recognized by T cells 1 = Antigène de mélanome reconnu par les cellules T1, NY-ESO-1 : New York esophageal squamous cell carcinoma-1, CR : Réponse complète, PR : Réponse partielle, MPNST : Malign Peripheral Nerve Sheath Tumors = tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, CRS : syndrome de relargage cytokinique, N.R : Non renseigné

Antigène cible	Epitope	HLA	Type cancer	de Vecteur	Dose	Patients (n)	Essai clinique	Phase	Taux réponse objective (%)	Réponses cliniques (mois)	Toxicités liées aux cellules TCR-T (%)	Références
<b>CEA</b>	IMIGVLVGV	HLA-A*02:01	Cancer colorectal	Rétrovirus	2 à 4.10 <sup>8</sup>	3	NCT00923806	I	1 (33 %)	1 PR (6)	3 colites inflammatoires sévères	Parkhurst et al, 2011
<b>gp100</b>	KTWGQYW QV	HLA-A*02:01	Mélanome	Rétrovirus	1,8.10 <sup>9</sup> et 1,1.10 <sup>11</sup>	16	NCT00509496	II	3 (16 %)	1 CR (14+) 2 PR (4, 3)	15 (94%) rashes, 4 (25%) uvéites, 5 (31%) pertes d'audition	Johnson et al, 2009
<b>HPV16-E6</b>	TIHDIILECV	HLA-A*02:01	Cancer épithélial HPV16 positif	Rétrovirus	1.10 <sup>9</sup> à 1,34.10 <sup>11</sup>	12	NCT02280811	I/II	2 (17%)	2 PR (3, 6)	Aucune	Doran et al, 2019
<b>HPV16-E7</b>	YMLDLQPET	HLA-A*02:01	Cancer épithélial HPV16 positif	Rétrovirus	1 10 <sup>9</sup> à 1,2.10 <sup>11</sup>	12	NCT02858310	I	6 (50 %)	6 PR (3, 4, 4, 8, 8, 9)	Aucune	Nagarsheth et al, 2021
<b>MAGE-A3</b>	KVAELVHFL	HLA-A*02:01	Mélanome Sarcome synovial Cancer œsophage	Rétrovirus	2,8 à 7,9. 10 <sup>10</sup>	9 (7+1+1)	NCT01273181	I/II	5 (56%)	1 CR (15+) 4 PR (4, 4, 5, 12+)	3 toxicités sévères neurologiques dont 2 décès	Morgan et al, 2013
<b>MAGE-A3</b>	EVDPIGHLY	HLA-A*01	Mélanome Myélome	Lentivirus	2,4 à 5,3.10 <sup>9</sup>	2 (1+1)	NCT01350401 NCT01352286	I	N.R		2 toxicités cardiaques et décès	Linette et al, 2013
<b>MAGE-A4</b>	NYKRCFPVI	HLA-A*24:02	Cancer oesophagien	Rétrovirus	0,2 à 5.10 <sup>9</sup>	10	UMIN00000239 5	I	0		Aucune	Kageyama et al, 2015
<b>MART-1</b>	EAAGIGILTV	HLA-A*02:01	Mélanome	Rétrovirus	1.10 <sup>9</sup> à 1.10 <sup>10</sup>	13	NCT00910650	II	0		3 rashes (23 %), 2 CRS (15 %)	Chodon et al, 2014
<b>MART-1</b>	AAGIGILTV	HLA-A*02:01	Melanome	Rétrovirus	0,5.10 <sup>9</sup> à 3,4.10 <sup>10</sup>	17	NR	NR	2 (12 %)	2 PR (20, 21)	Aucune	Morgan et al, 2006

<b>MART-1</b>	AAGIGILTV	HLA-A*02:01	Mélanome	Rétrovirus	1,5 10 <sup>9</sup> à 20 1.10 <sup>11</sup>		NCT00509288	II	6 (30 %)	6 PR (3, 4, 9, 17+, 17+)	14 (70%) rashes, 11 (55%) uvéites, 10 (50%) pertes d'audition	Johnson et al, 2009
<b>NY-ESO-1</b>	SLLMWITQC	HLA-A*02:01	Mélanome/ sarcome synovial / liposarcome / ostéosarcome/ MPNST	Rétrovirus	1.10 <sup>9</sup>	10	NCT02070406 NCT01697527	I	2 (20 %)	2 PR	1 CRS (10 %)	Nowicki et al, 2018
<b>NY-ESO-1</b>	SLLMWITQC	HLA-A*02:01	Mélanome Sarcome synovial	Rétrovirus	0,9 à 13.10 <sup>10</sup>	38 (20 + 16)	NCT00670748	II	11 (55%) 11 (61%)	4 CR (24, 40+, 54+, 58+), 7 PR (3, 3, 5, 6+, 8, 10, 28) 1 CR (6), 10 PR (3, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 18, 47+)	Aucune	Robbins et al, 2014
<b>NY-ESO-1</b>	SLLMWITQC	HLA-A*02:01 HLA-A*02:06	Sarcome synovial	Lentivirus	0,4 à 14,4 .10 <sup>9</sup>	12	NCT01343043	I/II	6 (50 %)	1 CR (8), 5 PR (4, 7, 8, 18)	5 CRS (42 %)	D'Angelo et al, 2018
<b>NY-ESO-1</b>	SLLMWITQC	HLA-A*02:01	Mélanome Sarcome synovial	Rétrovirus	1,6.10 <sup>9</sup> à 1,3.10 <sup>11</sup>	17 (11+6)	NCT00670748	I	5 (45 %) 4 (67 %)	2 CR (20+, 22+), 3 PR (3, 8, 9+) 4 PR (5, 8, 10, 18)	Aucune	Robbins et al, 2011
<b>NY-ESO-1</b>	SLLMWITQC	HLA-A*02:01 HLA-A*02:06	Sarcome synovial	Lentivirus	2,67.10 <sup>9</sup>	30	NCT01343043	I/II	9 (30 %)	9 PR (2 à 13)	N.R	Ramachandran et al, 2019
<b>NY-ESO-1 (CRISPR-Cas9)</b>	SLLMWITQC	HLA-A*02:01	Liposarcome/ myélome	Lentivirus	6.10 <sup>7</sup> à 7,1.10 <sup>8</sup>	3	NCT03399448	I	0		Aucune	Stadtmauer et al, 2020

	<b>CAR T</b>	<b>TCR T</b>
Quantité minimale de cibles par cellule	200-1000	1-50
Origine de la cible	Antigène membranaire	Antigène membranaire ou intracellulaire
Dépendance à l'expression de HLA	non	oui
Toxicité principale	Relargage cytokinique	Cross-réactivité potentielle
Mécanismes de résistance	Perte d'expression membranaire de la cible	Perte de HLA

Tableau 2 : Comparaison entre CAR-T et TCR-T