



HAL
open science

Les cellules CAR-T. Des nouvelles armes dans la lutte contre la fibrose musculaire ?

Alexandra Bayer Wildberger, Jean-Thomas Vilquin

► **To cite this version:**

Alexandra Bayer Wildberger, Jean-Thomas Vilquin. Les cellules CAR-T. Des nouvelles armes dans la lutte contre la fibrose musculaire ?. 2022, pp.40-41. 10.1051/medsci/2022179 . hal-03957222

HAL Id: hal-03957222

<https://hal.science/hal-03957222v1>

Submitted on 26 Jan 2023

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.

Les CAR-T cells, vers de nouvelles utilisations contre les fibroses musculaires ?

[Would CAR-T cells become new useful tools to fight muscle fibrosis?]

Alexandra BAYER WILDBERGER¹, Jean-Thomas VILQUIN¹.

1 : SU - INSERM UMRS 974, Centre de Recherche en Myologie, AIM, Groupe Hospitalier Pitié-Sapêtrière, Paris, France

alexandrabayerw@gmail.com

jt.vilquin@institut-myologie.org

Résumé:

La reprogrammation de cellules T en CAR-T cells peut être réalisée *in vivo*, et permet la destruction sélective de cellules responsables de la fibrose dans un modèle d'insuffisance cardiaque chez la souris.

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T modifiés génétiquement pour exprimer un récepteur antigénique chimérique, et qui sont activées au contact de la cellule exprimant l'antigène correspondant. Ce concept a été initialement développé pour cibler différents types de cancers, mais pourrait être étendu à la destruction, par des cellules T activées, de tout type cellulaire, pourvu qu'il exprime l'antigène d'intérêt. La modification génétique nécessaire peut être réalisée par des outils classiques (vecteurs viraux) mais aussi par l'introduction des ARNm codants pour ces séquences chimériques, d'une manière plus transitoire et liée au caractère furtif de la stabilité des ARNm. Une grande efficacité peut être obtenue en incorporant ces ARNm dans des nanoparticules lipidiques. Les phénomènes de fibrose que l'on observe dans de nombreux tissus résultent de l'activation de cellules spécialisées, appelées tantôt fibroblastes, cellules stromales, ou progéniteurs fibro-adipogéniques. Si la fibrose est nécessaire dans de nombreux processus physiologiques, elle peut s'avérer pathogène et entraîner des dysfonctionnements tels que l'insuffisance cardiaque. La fibrose musculaire est également l'une des causes des insuffisances régénératives des muscles, dans certaines myopathies, et de leur perte de fonction. L'activation de ces cellules s'accompagne de

l'expression de protéines de surface, dont la FAP (Fibroblast Activation Protein) qui peut être ciblée par des récepteurs chimériques portés par des CAR-T cells.

Dans cette étude, dans un premier temps, des nanoparticules lipidiques (LNP) sont décorées d'anticorps anti-CD5, ce qui leur permet d'être captées sélectivement par les cellules T, et cette efficacité d'incorporation est validée *in vitro*. Puis les ARNm codant un récepteur antigénique chimérique reconnaissant la protéine FAP ou des protéines permettant le suivi des cellules (GFP) sont incorporés dans ces LNP ; l'efficacité de transduction est d'abord établie *in vitro*, puis *in vivo* par injection intraveineuse chez la souris. L'expression du récepteur chimérique de FAP est observée, à haut niveau, dans les cellules T des animaux, particulièrement concentrées dans la rate. Cette expression est transitoire, comme anticipé. Ces cellules T modifiées, en étant capables d'extraire les molécules de surface FAP exprimées par les cellules en contact, réalisent le phénomène de trogocytose *in vitro* et *in vivo*, ce qui valide leur fonctionnalité. Elles sont également capables de tuer les cellules exprimant la protéine FAP, *in vitro*. Enfin, l'efficacité fonctionnelle est éprouvée dans un modèle murin d'insuffisance et de fibrose cardiaques induites par l'administration continue d'angiotensine II et de phényléphrine. Après apparition de la fibrose, l'injection intraveineuse de 10µg de LNP entraîne une amélioration des paramètres fonctionnels (amélioration de la fraction d'éjection, stabilisation des volumes) et une régression de la fibrose cardiaque interstitielle en deux semaines, tandis que les CAR-T cells sont observées aux sites initiaux de fibrose.

Discussion:

Cette preuve de concept d'une utilisation alternative des CAR-T cells, qui ont fait leurs preuves dans le traitement de certains cancers, tire un grand parti des récents progrès accomplis dans la conception, la réalisation et l'administration chez l'Homme à très grande échelle des vaccins dits « à ARN » utilisés pour lutter contre la pandémie de SARS-Cov2. La stabilisation des ARNm par l'incorporation de motifs nucléosidiques, l'addition de queues de poly-A, l'optimisation des codons a permis d'améliorer leur stabilité et leur efficacité, de même que leur incorporation à des nanoparticules lipidiques décorées d'anticorps de ciblage spécifiques. Le concept de la production de CAR-T cells *in situ* permet ici de s'affranchir des étapes complexes de séparation des populations cellulaires, de modification génique, d'expansion éventuelle *in vitro*, de qualifications et d'administration au patient rencontrées dans les thérapies adoptives.

La faisabilité d'une transduction directe *in vivo*, avec ces nouveaux outils, paraît plus grande que l'administration de vecteurs classiques. Enfin, le caractère transitoire de l'expression des récepteurs chimériques, qui est conféré par l'utilisation des ARNm qui sont labiles par nature, permet d'envisager un effet ponctuel, pouvant être renouvelé si besoin, gage de flexibilité et de sécurité de l'approche. Dans certaines pathologies, en effet, cibler un mécanisme physiologique tel que la fibrose, nécessaire aux cicatrisations naturelles, peut s'avérer délabrant sur le long terme, et la présence permanente de CAR-T cells n'est pas nécessairement souhaitée, au contraire des effets recherchés dans le traitement des cancers.

De la fibrose cardiaque, à la fibrose qui touche et caractérise de nombreuses formes de myopathies, il n'y aurait qu'un pas, que l'on aimerait s'autoriser à franchir... Il serait tentant en effet d'expérimenter cette approche, et ces constructions, dans des modèles animaux de dystrophies musculaires caractérisés par une ou plusieurs formes de fibroses, tels que les Souris DBA2-MDX, les Rats DMD-MDX, ou même les Chiens GRMD si l'on veut suivre un ordre de volume croissant. Ce traitement permettrait-il de ré-équilibrer les balances entre dégénérescence et régénération ? Chez ces animaux, il serait en outre intéressant d'évaluer l'impact simultané sur les fibroses musculaires cardiaques et squelettiques, d'autant qu'une régression de la fibrose est même observée ici. Cependant, il pourrait être nécessaire d'identifier la cible cellulaire exacte parmi les différentes populations de cellules fibrogéniques, l'impact à long terme sur les différentes populations de lymphocytes T devrait être évalué, et le délicat équilibre entre les acteurs cellulaires de la régénération musculaire (cellules myogéniques, stromales, angiogéniques, pro- et anti-inflammatoires...) devrait être disséqué.

Référence:

[1] Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, Méndez Fernández PO, Shewale SV, Li L, Kimura T, Soliman OY, Papp TE, Tam YK, Mui BL, Albelda SM, Puré E, June CH, Aghajanian H, Weissman D, Parhiz H, Epstein JA. CAR T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury. *Science*. 2022 Jan 7;375(6576):91-96.