

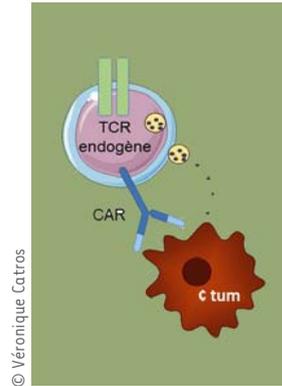
Les cellules CAR-T

Des nouvelles armes dans la lutte contre la fibrose musculaire ?

Résumé

La reprogrammation de cellules T en CAR-T *cells* peut être réalisée *in vivo* et permet la destruction sélective des cellules responsables de la fibrose dans un modèle d'insuffisance cardiaque chez la souris. Les CAR-T *cells* sont des lymphocytes T génétiquement programmés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique et sont activés 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) et aussi par l'introduction d'ARN messagers (ARNm) codant ces séquences chimériques, d'une manière plus transitoire du fait du caractère fugace de la stabilité des ARNm. Une plus grande efficacité peut également 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 fibroblastes, cellules stromales, ou progéniteurs fibro-adipogéniques. Si le remodelage matriciel est nécessaire dans de nombreux processus physiologiques, un excès persistant de matrice extracellulaire sous forme de fibrose peut s'avérer pathologique et entraîner des dysfonctionnements tels qu'une insuffisance cardiaque. La fibrose musculaire est également l'une des causes des défauts de régénération des muscles, dans certains processus myopathiques, et de leur perte de fonction. L'activation de ces cellules s'accompagne de l'expression de plusieurs protéines de surface dont la FAP (Fibroblast Activation Protein) qui peut être ciblée par des récepteurs chimériques portés par des CAR-T *cells*.

Dans l'étude citée en référence [1], des nanoparticules lipidiques (LNP) sont décorées d'anticorps anti-CD5, ce



Sorbonne Université - Inserm,
Centre de Recherche en
Myologie, Institut de Myologie,
Paris, France.
alexandrabayerw@gmail.com
jt.vilquin@institut-myologie.org

qui leur permet d'être captées sélectivement par les cellules T, cette efficacité d'incorporation étant ainsi validée *in vitro*. Les ARNm codant un récepteur antigénique chimérique reconnaissant ensuite 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, en particulier dans la rate. Cette expression est transitoire, comme anticipé. En étant capables d'extraire les molécules de surface FAP exprimées par les cellules en contact, ces cellules T modifiées réalisent le phénomène dit 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 testée 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 10 µg de LNP entraîne une amélioration des paramètres fonctionnels (amélioration de la fraction d'éjection, stabilisation des volumes cardiaques) et une régression en deux semaines de la fibrose cardiaque interstitielle, tandis que les CAR-T *cells* sont observées aux sites initiaux de la fibrose.

Commentaire

Cette preuve de concept d'une utilisation alternative des CAR-T *cells*, qui ont déjà fait leurs preuves dans le traitement de certains cancers, tire aussi parti des récents progrès accomplis dans la conception, la réalisation et l'administration chez l'homme, et ce à très grande échelle, de vaccins dits « à ARN » utilisés pour lutter contre la récente pandémie de SARS-Cov2. La stabilisation des ARNm obtenue par l'incorporation de motifs nucléosidiques, l'addition de queues de poly-A et l'optimisation de codons a permis d'améliorer leur stabilité et leur efficacité, tout comme leur incorporation à des LNP 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 qualification, et d'administration au patient, toutes choses inhérentes à ces thérapies par transfert adoptif, ce dernier procédé consistant à utiliser les cellules T des patients (autologues) après les avoir potentialisées *in vitro*. La faisabilité d'une transduction directe *in vivo* avec ces nouveaux outils paraît meilleure que celle obtenue par l'administration de vecteurs classiques. Enfin, le caractère transitoire de l'expression des récepteurs chimériques, conféré par l'utilisation des ARNm qui sont labiles par nature, permet d'envisager un effet ponctuel, cet effet 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, un phénomène essentiel à la cicatrisation naturelle des tissus, peut s'avérer délétère sur le long terme. 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 a qu'un pas conceptuel que l'on aimerait s'autoriser à franchir... Il serait tentant en effet d'expérimenter cette approche innovante et ces constructions dans des modèles animaux de dystrophie musculaire caractérisés par un ou plusieurs types de fibrose, tels que les souris DBA2-MDX, les rats DMD-MDX, ou même les chiens GRMD par ordre de volume tissulaire croissant. Ce traitement

permettrait-il de rétablir l'équilibre entre dégénérescence et régénération? Chez ces animaux, il serait en outre intéressant d'évaluer l'impact simultané sur les fibroses musculaires cardiaque et squelettique, d'autant qu'une régression de la fibrose est même observée ici. Cependant, il sera nécessaire d'identifier la cible cellulaire exacte parmi les différentes sous-populations de cellules fibrogéniques, d'évaluer l'impact à long terme sur les différentes sous-populations de lymphocytes T, et de mieux comprendre le délicat équilibre entre les différents acteurs cellulaires de la régénération musculaire (cellules myogéniques, stromales, angiogéniques, pro- et anti-inflammatoires...). ♦

CAR-T cells: therapeutic weapons to fight muscle fibrosis?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCE

1. Rurik JG, Tombácz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science* 2022 ; 375 : 91-96.

LE BILLET DU LUNDI



Un nouveau service de la Filière de Santé FILNEMUS est disponible depuis début 2020

Une info-lettre hebdomadaire gratuite vous tient informés :

- de l'actualité de la filière
- des publications du domaine
- des webinars programmés
- des appels à collaboration en cours
- et d'un agenda événementiel régulièrement mis à jour

Pour l'obtenir, et si ce n'est pas déjà fait, inscrivez-vous sur le site Filnemus
<http://www.filnemus.fr/>