



Communiqué de presse

30 janvier 2025

Cellules allo-CAR-T : un pas de plus vers des thérapies cellulaires standardisées et accessibles

Dans le cadre des projets de développement de thérapies cellulaires allogéniques (issues d'un donneur sain), des chercheurs de l'Institut Curie, de Gustave Roussy, du CNRS et de l'Inserm, ont identifié une combinaison de gènes à cibler pour réduire la destruction des cellules injectées par le système immunitaire des patients, obstacle majeur de ces nouveaux traitements. Publiés dans *Nature Biomedical Engineering*, ces premiers résultats ouvrent la voie à un développement académique de cellules CAR-T standardisées à l'efficacité renforcée.

Les thérapies par cellules CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) représentent une approche innovante et personnalisée en oncologie, particulièrement efficace contre certains cancers du sang, tels que les leucémies et les lymphomes. Cette technique repose sur la modification génétique (CAR) de lymphocytes T, des cellules du système immunitaire, pour leur rendre leur capacité à éliminer les cellules cancéreuses. Les lymphocytes T modifiés peuvent être issus du patient lui-même, ou d'un donneur sain - on parle alors de cellules CAR-T allogéniques. Ces dernières présentent plusieurs avantages, notamment en termes d'accessibilité, de coût, de standardisation, de même que leur qualité est homogène.

Cependant, comme pour toute injection d'un corps étranger, dans le cas des greffes par exemple, il existe un risque de rejet. Contourner cet obstacle médical et scientifique majeur est tout l'objet de cette étude. **Grâce à la technique d'édition CRISPR à l'échelle du génome développée par le Dr Laurie Menger (chercheuse Inserm, cheffe d'une équipe de recherche Inserm/Gustave Roussy centrée sur les cellules CAR-T), les chercheurs ont testé 18 400 gènes en même temps et ainsi identifié les cibles majeures permettant la résistance au rejet dans un hôte non compatible (allogénique). Parmi ces cibles, le gène FAS, codant pour un récepteur membranaire impliqué dans la mort cellulaire.** « Notre utilisation systématique des « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas9 et l'interrogation *in vivo* des gènes candidats, nous ont permis de mieux comprendre la biologie impliquée dans le rejet cellulaire allogénique et d'accélérer la découverte des cibles améliorant la persistance et l'efficacité des thérapies cellulaires », explique le **Dr Laurie Menger**.

Le Dr Silvia Menegatti, chercheuse postdoctorale à l'Institut Curie dans l'équipe du Dr Sebastian Amigorena, directeur de recherche CNRS et chef d'équipe dans l'unité Immunité et cancer (Institut Curie, Inserm U932) a ensuite apporté la preuve de concept et de faisabilité de l'approche en établissant des modèles de validation complexes impliquant des cellules CAR-T. « Notre objectif dans cette étude était d'identifier des gènes des cellules injectées qui pourraient agir en réduisant cette réponse du système immunitaire de l'hôte, tout en limitant la croissance tumorale. Il serait ainsi possible de produire des lymphocytes T modifiés pour traiter des patients avec des systèmes immunitaires différents. On appelle ces lymphocytes des cellules allo-CAR-T¹ » explique le **Dr Silvia Menegatti**. « Nous avons observé l'intérêt de la désactivation de deux gènes : B2M, démontré dans de précédentes études, et un nouveau

¹ Cellules allo-CAR-T : cellules T à récepteurs antigéniques chimériques allogéniques, signifiant qu'elles sont modifiées génétiquement et qu'elles proviennent d'un donneur.

gène, FAS », poursuit-elle. « En effet, quand l'expression du gène FAS est bloquée dans les cellules CAR-T, leur survie dans l'hôte est plus longue, indiquant que le système immunitaire de celui-ci met plus de temps pour les détruire. C'est dans un groupe de cellules allo-CAR-T, où nous avons bloqué l'expression de FAS et d'un autre gène appelé CD3, que nous avons observé la meilleure efficacité de contrôle de la croissance des cellules tumorales leucémiques dans notre modèle » continue **Silvia Menegatti**.

« J'ai ensuite établi une collaboration avec l'université du Minnesota et l'équipe du Dr Moriarty, pour valider nos cibles en développant une technologie d'édition du génome précise, hautement efficace et fiable pour l'injection chez les patients, le base-editing », poursuit le **Dr Laurie Menger**.

Ces résultats suggèrent que la modification génétique de FAS dans les cellules allo-CAR-T améliorerait leur efficacité et réduirait leur destruction dans l'hôte, ouvrant ainsi la voie de potentielles applications cliniques très prometteuses. « Les approches et technologies que nous avons développées dans cette étude pourront conduire à un transfert réel des résultats de recherche vers la clinique, de manière à proposer des thérapies innovantes, rapides et accessibles aux patients dans les années à venir » conclut le **Dr Sebastian Amigorena**.

Référence : Silvia Menegatti, Sheila Lopez-Cobo, Aurelien Sutra Del Galy, Jaime Fuentealba, Lisseth Silva, Laetitia Perrin, Sandrine Heurtebise-Chrétien, Valentine Pottez-Jouatte, Aurelie Darbois, Nina Burgdoff, Anne-Laure Privat, Albane Simon, Marguerite Laprie-Sentenac, Michael Saitakis, Bryce Wick, Beau R. Webber, Branden S. Moriarity, Olivier Lantz, Sebastian Amigorena & Laurie Menger. [Ablation of FAS confers allogeneic CD3-CAR T cells with resistance to rejection by T cells and natural killer cells](#). *Nature Biomedical Engineering*. 18 novembre 2024. DOI: 10.1038/s41551-024-01282-8

Contacts presse :

Elsa Champion - elsa.champion@curie.fr / 07 64 43 09 28

Claire Parisel - claire.parisel@gustaveroussy.fr / 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 800 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : curie.fr, [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#), [Bluesky](#)

À propos de Gustave Roussy

Classé premier centre français, premier européen et quatrième au niveau mondial, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients vivant avec un cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris-Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille chaque année près de 50 000 patients dont 3 500 enfants et adolescents et développe une approche intégrée entre recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 4 100 salariés répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; 40 % des patients traités sont inclus dans des études cliniques.

Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : www.gustaveroussy.fr, [X](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

A propos de l'Inserm :

Créé en 1964, l'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.

A propos du CNRS

Acteur majeur de la recherche fondamentale à l'échelle mondiale, le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) est le seul organisme français actif dans tous les domaines scientifiques. Sa position singulière de multi-spécialiste lui permet d'associer les différentes disciplines scientifiques pour éclairer et appréhender les défis du monde contemporain, en lien avec les acteurs publics et socio-économiques. Ensemble, les sciences se mettent au service d'un progrès durable qui bénéficie à toute la société.