

Immunothérapie pour la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B récidivante-réfractaire chez l'enfant et le jeune adulte : développement d'un essai clinique avec lymphocytes T-CAR

Projet

Dr Francesco Ceppi

Résumé

La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B (BCP-ALL) est la malignité pédiatrique la plus fréquente. Elle peut être traitée avec succès et est associée à un bon taux de survie. La plupart des échecs thérapeutiques sont dus à des récurrences. Celles-ci surviennent dans environ 15-20% des patients ; raison pour laquelle il est impératif de développer de nouvelles thérapies pour les enfants souffrant d'une BCP-ALL récidivante/réfractaire.

Les approches immunothérapeutiques se situent depuis peu au premier rang des traitements contre la BCP-ALL. Dans des essais cliniques précoces effectués aux États-Unis en rapport avec la BCP-ALL récidivante/réfractaire, l'infusion de lymphocytes T autologues modifiés de manière à exprimer un récepteur antigénique chimérique (CAR) à spécificité CD19 est associée à des réponses constantes (taux de rémission de 70-90%).

Bien que les taux initiaux de rémission dans ces essais aient été très impressionnants, environ 50% des patients ont subi une récurrence dans l'année suivant le traitement. Dans l'ensemble, environ la moitié des récurrences sont dues à un manque de persistance des lymphocytes T-CAR, suggérant qu'un temps minimal de persistance est indispensable à une rémission prolongée. Cette courte persistance s'explique en partie par un rejet à médiation immunitaire de la construction CAR, ciblant typiquement le domaine scFv murin. Par conséquent, les efforts récents se sont concentrés sur l'usage de constructions CAR humanisées ou humaines. L'hypothèse retenue est que l'utilisation d'un CAR anti-CD19 humanisé améliore la persistance et donc le cours de la maladie.

L'objectif principal des travaux de recherche prévus est le développement et le lancement d'un essai clinique pédiatrique avec un CAR humain ciblant CD19 pour le traitement de leucémies et de lymphomes CD19+ récidivants/réfractaires en Suisse (et en Europe). Les travaux seront effectués dans un environnement universitaire en collaboration avec le Seattle Children's Hospital, et bénéficieront des moyens mis à disposition par la plateforme du Département d'oncologie du CHUV (Prof. G. Coukos et Prof. L. Kandalaft). L'étude examinera l'efficacité de l'administration d'un produit T lymphocytaire dérivé de cellules autologues mononucléaires du sang périphérique, modifiées moyennant un vecteur lentiviral auto-inactivant (SIN) de manière à exprimer un CAR humain ciblant CD19. Les sujets recevront une dose unique de lymphocytes T CAR CD19 humanisés. Des sous-ensembles de lymphocytes T CD4 et CD8 seront isolés du produit d'aphérèse. Les cellules isolées seront ensuite stimulées moyennant des microbeads anti-CD3 x anti-CD28 et seront transduites à l'aide d'un vecteur

lentiviral SIN dirigeant la co-expression de la protéine CD19 humaine. Des cytokines humaines recombinantes serviront à multiplier les cellules modifiées, de manière à obtenir le nombre de cellules nécessaire à l'application clinique. Suivra la cryoconservation du produit et la réalisation des tests de libération. Le produit T lymphocytaire sera administré à chaque sujet suite à une chimiothérapie lymphodéplétante.

