

Vers une production *in vivo* de cellules CAR-T

Une révolution annoncée ?

Emmanuel Donnadieu 

Inserm UMR 1356,
unité d'immuno-oncologie de nouvelle
génération – cancers pédiatriques
et de l'adulte, institut Gustave Roussy,
faculté de médecine, université Paris-Saclay,
Villejuif, France.
emmanuel.donnadieu@gustaveroussy.fr

► Les thérapies fondées sur les lymphocytes T exprimant un récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor T lymphocytes* [CAR-T]) ont transformé la prise en charge de certaines hémopathies lymphoïdes B [1]. Leur capacité à induire des rémissions complètes, parfois durables, constitue l'une des avancées majeures de l'immuno-oncologie moderne. Toutefois, leur diffusion reste limitée par un processus de fabrication complexe, long et coûteux, reposant sur la modification *ex vivo* de lymphocytes T autologues, une chimiothérapie préparatoire pour obtenir une lymphodéplétion, et des infrastructures hautement spécialisées. Ces contraintes freinent l'accès au traitement par lymphocytes CAR-T, et limitent son déploiement à grande échelle, notamment contre les tumeurs solides et les maladies auto-immunes [2].

Produire des lymphocytes CAR-T directement dans l'organisme

Hunter *et al.* décrivent une approche conceptuellement novatrice permettant de produire des lymphocytes CAR-T directement *in vivo* [3]. Ce travail est issu d'une collaboration entre la société américaine de biotechnologie *Capstan Therapeutics* et l'université de Pennsylvanie (États-Unis). Le principe repose sur l'utilisation de nanoparticules lipidiques ciblant spécifiquement les lymphocytes T et encapsulant un ARN messager (ARNm) codant un CAR dirigé contre CD19 ou CD20, deux molécules présentes à la surface des lymphocytes B normaux et tumoraux.

Les auteurs ont développé une formulation de nanoparticules lipidiques intégrant un lipide non ionisable (L829) et un anticorps de ciblage (anti-CD5 ou anti-CD8), permettant, après l'injection des nanoparticules par voie intraveineuse, une délivrance préférentielle de l'ARNm aux lymphocytes T. Chez la souris, cette stratégie induit une expression efficace mais transitoire du CAR par ces lymphocytes, associée à une élimination rapide des lymphocytes B tumoraux (*Figure 1*). L'optimisation des régions non traduites et des codons de l'ARNm améliore l'expression du CAR, la production de cytokines, et l'activité cytotoxique des lymphocytes T humains *in vitro*.

Validation préclinique et premiers succès dans un essai clinique

L'efficacité de cette approche a été confirmée dans des modèles murins humanisés, ainsi que sur des cellules mononucléées du sang provenant de personnes atteintes de maladies auto-immunes. Chez le macaque cynomolgus, deux à trois injections de ces nanoparticules contenant un ARNm codant un CAR dirigé contre CD20 entraînent une déplétion quasi complète des lymphocytes B circulant dans le sang ou présents dans les ganglions lymphatiques. Fait notable, les cellules B réémergentes présentent un phénotype « naïf »¹, sug-

gérant un possible « *reset* » immunologique.

La principale question reste toutefois celle de l'application à la médecine. Lors du congrès annuel de la Société américaine d'hématologie en décembre 2025 ont été présentés des résultats préliminaires d'un essai clinique utilisant une stratégie apparemment de production *in vivo* de lymphocytes CAR-T (KLN-1010, *Kelonia Therapeutics*) ciblant l'antigène de maturation des lymphocytes B (*B-cell maturation antigen* [BCMA]). Chez les quatre premiers patients traités, atteints de myélome multiple, une franche réduction de la masse tumorale a été constatée, sans recours à une chimiothérapie préalable de déplétion lymphocytaire, et avec un profil de tolérance du traitement jugé acceptable. Même s'il convient d'attendre la confirmation de cette efficacité sur un plus grand nombre de patients, ces premiers résultats témoignent de la faisabilité clinique de cette approche.

Enjeux industriels et perspectives thérapeutiques

Les lymphocytes CAR-T produits *in vivo* représentent aujourd'hui un champ en forte expansion, porté par de gros investissements industriels. Cette dynamique reflète le potentiel thérapeutique d'une telle approche, susceptible de lever plusieurs obstacles associés à la production *ex vivo* de ces cellules. Les bénéfices attendus incluent, outre la suppression des étapes de manipulation des cellules *ex vivo*, une simplification des

¹ Phénotype caractéristique des lymphocytes B nouvellement produits, n'ayant pas encore rencontré d'antigène et dépourvus de marqueurs de mémoire immunitaire.

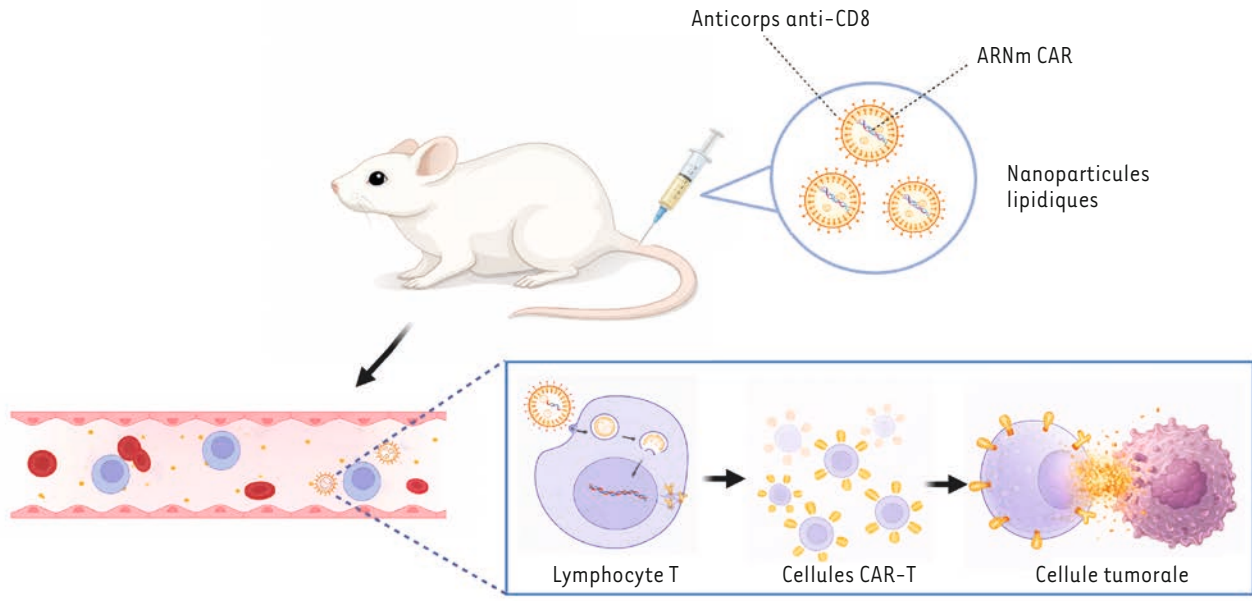


Figure 1. Principe de la production *in vivo* de lymphocytes CAR-T par injection de nanoparticules lipidiques. Après leur injection par voie intraveineuse, des nanoparticules lipidiques (*lipid-based nanoparticle* [LNP]) ciblant les lymphocytes T leur délivrent un ARN messager (ARNm) codant un récepteur antigénique chimérique (*chimeric antigen receptor* [CAR]). Les lymphocytes T internalisent les LNP, expriment transitoirement le CAR, et acquièrent une activité cytotoxique dirigée contre les cellules tumorales exprimant l'antigène cible.

modalités d'administration aux patients, potentiellement en ambulatoire, ainsi qu'une réduction des coûts et une meilleure accessibilité du traitement pour un plus grand nombre de patients. Si leur efficacité et leur sécurité sont confirmées, les lymphocytes CAR-T produits *in vivo* pourraient, à terme, remplacer certaines thérapies « classiques », en particulier dans des indications nécessitant des traitements rapides ou répétés.

Questions ouvertes et conclusion

Malgré ces avancées prometteuses, plusieurs questions demeurent. Elles concernent notamment la durée d'expression du CAR par les lymphocytes T modifiés, le contrôle fin de l'activation immunitaire, l'immunogénicité des nanoparticules lipidiques, et le risque d'effets « hors-cible ». La maîtrise spa-

tiale et temporelle de l'expression du CAR par les lymphocytes constituera un enjeu central pour garantir la sécurité de cette thérapie.

En conclusion, la production *in vivo* de lymphocytes CAR-T représente un tournant majeur en immunothérapie cellulaire. Soutenue par des résultats pré-cliniques solides, des premiers résultats cliniques encourageants, et un fort engagement industriel, cette stratégie pourrait modifier considérablement le paysage thérapeutique. Seules des études cliniques à plus grande échelle permettront toutefois de déterminer si cette révolution annoncée deviendra la nouvelle norme.

En France, le réseau UNITC – Consortium national de recherche sur les thérapies cellulaires et géniques, labellisé par l'Institut national du cancer (INCa)

– a lancé un programme spécifique dédié aux lymphocytes CAR-T produits *in vivo*. Cette « force opérationnelle » vise à renforcer l'attractivité du territoire français pour les essais cliniques et à fédérer les acteurs académiques autour du développement de cette nouvelle génération de lymphocytes CAR-T. ♦

Towards *in vivo* production of CAR-T cells: an announced revolution?

CONFLITS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare qu'il n'a aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 64-73.
2. Posey AD, Young RM, June CH. Future perspectives on engineered T cells for cancer. *Trends Cancer* 2024 ; 10 : 687-95.
3. Hunter TL, Bao Y, Zhang Y, et al. *In vivo* CAR T cell generation to treat cancer and autoimmune disease. *Science* 2025 ; 388 : 1311-17.