



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Genève | 26 septembre 2024



Hôpitaux
Universitaires
Genève

Des cellules programmées pour cibler les tumeurs cérébrales

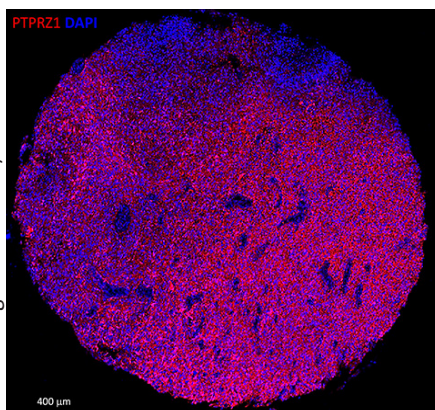
Des scientifiques de l'UNIGE et des HUG ont mis au point des cellules CAR-T capables de cibler les gliomes malins en préservant les tissus sains.

Le glioblastome est la tumeur primaire cérébrale la plus fréquente et la plus agressive — la survie moyenne après le diagnostic est de moins de deux ans — et les traitements actuels restent peu efficaces. Depuis quelques années, les immunothérapies ravivent l'espoir pour les malades, avec toutefois un succès relativement modeste. Une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) et des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) est parvenue à identifier un marqueur spécifique sur la surface des cellules tumorales, et à générer des cellules immunitaires porteuses d'un anticorps pour les détruire. De plus, ces cellules, dites «CAR-T», semblent capables de cibler, dans la tumeur, les cellules malades non porteuses de cet antigène tout en épargnant les cellules saines. Ces résultats, à lire dans la revue [Cancer Immunology Research](#), constituent un premier pas vers le développement d'essais cliniques sur l'être humain.

Les glioblastomes possèdent des caractéristiques biologiques qui les rendent particulièrement difficiles à soigner. Capables d'induire un micro-environnement limitant l'attaque du système immunitaire, ils échappent aux traitements standards et récidivent rapidement.

Denis Migliorini, professeur assistant au Département de médecine de la Faculté de médecine de l'UNIGE, titulaire de la Chaire Fondation ISREC en immunologie des tumeurs cérébrales, membre du Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie (CRTOH) et médecin-adjoint agrégé, responsable de l'Unité de neuro-oncologie des HUG, est un spécialiste des «CAR-T cells», ou lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique. Cette immunothérapie consiste à prélever des lymphocytes T — des cellules immunitaires — sur la personne malade, puis à les modifier génétiquement en laboratoire afin de les doter d'anticorps capables de détecter des éléments spécifiques aux cellules tumorales, avant de les réinjecter pour qu'ils puissent s'attaquer à la tumeur de manière ciblée.

«Nous cherchons depuis plusieurs années à identifier les marqueurs protéiques exprimés par les cellules composant ces gliomes malins», explique Denis Migliorini. «L'un de ces marqueurs, PTPRZ1, s'est avéré particulièrement important: nous avons pu générer des CAR-T cells porteuses d'anticorps ciblant PTPRZ1. Il s'agissait d'une première étape vers des CAR-T efficaces contre ces tumeurs.»



© Denis Migliorini - UNIGE/HUG

Coloration par immunofluorescence d'une coupe de tissus de glioblastome humain. En rouge, les marqueurs PTPRZ1, et en bleu les noyaux cellulaires (échelle: 400 μm).

Illustrations haute définition

L'ARNm pour fabriquer une cellule sur mesure

La plupart des CAR-T cells sont générées à l'aide de vecteurs viraux, une technique qui a fait ses preuves dans certaines maladies mais peu adaptée pour le cerveau. «Elles persistent en effet très longtemps dans les cancers des cellules sanguines. Or, le cerveau est un organe fragile

contact

Denis Migliorini

Professeur assistant
Chaire Fondation ISREC
en immunologie
des tumeurs cérébrales
Département de médecine
Centre de recherche
translationnelle
en onco-hématologie (CRTOH)
Faculté de médecine
UNIGE

Médecin-adjoint agrégé
Responsable
Unité de neuro-oncologie
Département d'oncologie
HUG

+41 21 545 11 06
Denis.Migliorini@unige.ch

Darel Martinez Bedoya

Chercheur post-doctoral
Département de médecine
Faculté de médecine
UNIGE

Darel.MartinezBedoya@unige.ch

DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-23-1094](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-23-1094)

et cette persistance peut générer un risque de toxicité», explique Darel Martinez Bedoya, post-doctorant dans le laboratoire de Denis Migliorini et premier auteur de ces travaux. Les scientifiques ont alors introduit, dans les lymphocytes T, l'ARN messager propre à l'anticorps désiré. La machinerie cellulaire se charge ensuite de produire la bonne protéine pour fabriquer le récepteur qui se placera à la surface du lymphocyte et reconnaîtra la cible tumorale. «Cette technique présente de nombreux avantages. Les CAR-T offrent une plateforme flexible: elles permettent en effet de multiples adaptations selon les spécificités et l'évolution de la tumeur», détaille Darel Martinez Bedoya.

Efficacité et innocuité

Pour vérifier que les CAR-T ne s'attaquent qu'aux cellules tumorales, l'équipe genevoise les a d'abord testées in vitro sur des cellules saines et malades. «Nous avons eu la bonne surprise de constater que non seulement les CAR-T ne s'attaquaient pas aux cellules saines, mais qu'elles étaient également capables, par effet de proximité, d'identifier et de combattre des cellules malades non porteuses du marqueur PTPRZ1», se réjouit Denis Migliorini. «Dans ce contexte, les CAR-T sont probablement capables de sécréter des molécules pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'élimination des cellules tumorales, même en l'absence du marqueur d'origine.»

La deuxième étape a consisté à tester le traitement in vivo avec des modèles murins de glioblastome. La croissance tumorale était maîtrisée, prolongeant de fait la vie des souris de manière remarquable sans signes de toxicité. «Nous avons administré les CAR-T directement dans la tumeur. Cela permet d'utiliser moins de cellules et de réduire fortement le risque de toxicité périphérique. Tous les signaux sont au vert pour maintenant envisager un premier essai clinique sur l'être humain», concluent les scientifiques.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch