

Série/2024 sur la superconvergence en matière de biotechnologie/: former le système immunitaire à combattre le cancer

Publié le 29 août 2024

Christopher Gannatti, CFA

Global Head of Research

- Le système immunitaire est puissant, et il présente une capacité intéressante à se « souvenir » des infections passées.
- Le système immunitaire est remarquablement efficace pour identifier et neutraliser l'impact de nombreux agents pathogènes.
- La thérapie CAR-T présente une efficacité certaine dans le traitement de plusieurs cancers du sang.
- Les chercheurs étudient différents aspects de la CAR-T afin d'affiner davantage son utilisation contre certaines tumeurs solides incurables, et même contre les maladies auto-immunes.

Lors de l'élaboration de notre [stratégie Biorevolution](#), nous avons travaillé aux côtés du futurologue [Dr Jamie Metzl](#), qui est membre du comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé sur l'édition du génome humain. Nous sommes convaincus d'être sur le point de connaître une formidable période, qui pourrait durer plusieurs décennies, au cours de laquelle nous remettrons en question et feront en fin de compte évoluer notre mode de fonctionnement, notamment :

- La manière dont nous gérons les soins de santé pour les individus
- La manière dont nous adaptons la production alimentaire à une population mondiale croissante
- La manière dont nous générons des énergies, matériaux et produits chimiques novateurs à partir de sources biologiques
- La manière dont nous appréhendons le stockage de quantités massives de données avec une densité et une fidélité plus élevées que par le passé

Le Dr Metzl a récemment publié l'ouvrage intitulé [Superconvergence: How the Genetics, Biotech, and AI Revolutions will Transform our Lives, Work and World](#) (Superconvergence : comment les révolutions de la génétique, de la biotechnologie et de l'IA transformeront notre existence, notre travail et notre monde). Au cours de l'été, nous publierons une série d'articles qui mettront en lumière quelques-unes des idées présentées dans cet ouvrage.

L'investissement thématique consiste avant tout à construire un récit cohérent. L'ouvrage *Superconvergence* réussit parfaitement à présenter le récit qui se cache derrière l'indice [WisdomTree BioRevolution ESG Screened](#).

Votre système immunitaire est puissant

La puissance du système immunitaire humain est absolument incroyable. Je me souviens avoir attrapé la varicelle lorsque j'avais cinq ans. Même si cela m'avait semblé pénible à l'époque, mes parents n'ont cessé de m'expliquer que si je contractais une fois la maladie, je ne l'attraperais plus jamais. Je ne le comprenais pas encore, mais cet exemple illustre la manière dont fonctionnent les vaccins.

Le système immunitaire possède une « mémoire » intégrée. Une fois qu'il rencontre un agent pathogène particulier, généralement une bactérie ou un virus, des cellules spécifiques sont capables de « se souvenir » de ces « envahisseurs », et de réagir plus efficacement lors de rencontres ultérieures.

Malheureusement, bien que nous n'ayons tendance à attraper la varicelle qu'une seule fois, en cherchant à comprendre pourquoi nous pouvons contracter plusieurs rhumes, nous nous sommes rendu compte que les agents pathogènes sont capables de muter. En réalité, dans le cas du rhume, nous contractons de nombreuses variantes d'une infection fondamentalement similaire. C'est également la raison pour laquelle une telle attention a été accordée aux différentes mutations du virus pendant la pandémie de COVID-19.

Qu'est-ce que la thérapie CAR-T ?

Il est fascinant de constater à quel point notre compréhension humaine collective des maladies et du système immunitaire a évolué. À la fin des années 1800, deux découvertes majeures ont permis de comprendre ce que nous savons aujourd'hui :

- Elias Metchnikoff a identifié les cellules phagocytaires, qui sont capables d'attaquer les agents pathogènes envahissants.
- Emil Behring et Paul Ehrlich ont découvert des anticorps capables de neutraliser les toxines microbiennes.

Comprendre le système immunitaire est une chose, mais lui donner des instructions afin qu'il accomplisse des tâches utiles et spécifiques en est une autre.

Nous présentons ici le concept de « récepteurs antigéniques chimériques » (« CAR », pour Chimeric Antigen Receptors), utilisés dans la thérapie CAR-T.

Extrait de l'ouvrage *Superconvergence* :

Nos lymphocytes T, piliers de notre système immunitaire naturel, sont capables de différencier nos propres cellules de celles des envahisseurs étrangers dangereux. Ces cellules se comportent comme des agents de sécurité, toujours prêtes à identifier les éléments indésirables. Mais au lieu de simplement renvoyer les intrus, elles libèrent des enzymes pour les éliminer et prennent note de les garder à l'œil en cas de nouvelle intrusion. Pour tirer parti de ce processus naturel dans le cadre d'une thérapie génique, le sang du patient est prélevé, et les lymphocytes T sont extraits, puis génétiquement modifiés pour exprimer de

manière plus marquée les récepteurs antigéniques chimériques (CAR), leur conférant ainsi des pouvoirs accrus pour combattre les maladies. Une fois que la chimiothérapie a réduit le nombre de lymphocytes T du patient, des cellules modifiées, dotées de nouvelles instructions génétiques et de la capacité à se multiplier plus rapidement, sont réintroduites. Ce concept se décline sous de nombreuses formes.

En 2022, lors d'un essai clinique de grande envergure, une adolescente britannique de Leicester nommée Alyssa, qui souffrait d'une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T, un cancer agressif dans le cadre duquel les cellules immunitaires s'attaquent entre elles, et qui ne répondait pas aux autres traitements, a bénéficié d'un traitement par des cellules immunitaires modifiées provenant d'un donneur.

Pour que les lymphocytes T du donneur puissent remplacer les cellules défaillantes d'Alyssa, il a été nécessaire de désactiver leur mécanisme de ciblage naturel afin qu'elles n'attaquent pas l'organisme de la jeune fille, de supprimer un identifiant chimique afin que les nouvelles cellules puissent échapper à la détection, et de les rendre résistantes à un médicament de chimiothérapie spécifique. Les lymphocytes T modifiés du donneur ont ensuite été ajustés pour attaquer le marqueur génétique spécifique des lymphocytes T défaillants du patient. Après l'introduction des cellules modifiées du donneur, Alyssa a reçu une nouvelle greffe de moelle osseuse afin que les cellules modifiées puissent se multiplier dans son organisme. Malgré le coût élevé et la complexité de la procédure, les résultats se sont révélés incroyablement positifs. À ce jour, l'organisme d'Alyssa ne présente plus aucune cellule cancéreuse.

Bien que tout progrès dans la lutte contre le cancer soit encourageant, comme le démontre l'ouvrage *Superconvergence*, il convient de noter que les thérapies CAR-T semblent prêtes à connaître une expansion significative dans de nombreux domaines d'application. Le succès est cependant loin d'être garanti, et nous devons respecter la complexité des processus biologiques sous-jacents.

Une nouvelle ligne d'attaque contre le cancer du cerveau chez l'enfant ?

Outre la lecture de l'ouvrage *Superconvergence*, le titre suivant de l'article paru dans la revue *Nature* a inspiré la rédaction de cet article² :

Bien que ce cancer du cerveau chez l'enfant soit incurable, l'immunothérapie est prometteuse en la matière : la thérapie CAR-T, qui exploite les cellules immunitaires du patient, obtient des résultats remarquables dans la lutte contre les tumeurs cérébrales mortelles chez les enfants.

L'article présente le cas d'un enfant de cinq ans à Seattle, dans l'État de Washington, qui a bénéficié de 70 traitements CAR-T ayant permis de stabiliser la croissance d'un gliome diffus de la ligne médiane (tumeur cérébrale et rachidienne). Les médecins recherchent activement des explications, et ce cas particulier reste pour l'heure un cas isolé. Du moins jusqu'à présent, les résultats d'un essai plus vaste n'ont pas atteint le même niveau de succès. Il s'agit néanmoins d'un type de cancer pour lequel il n'existe pas vraiment d'autres options.

Les thérapies CAR-T ont abouti à de meilleurs résultats dans le traitement des cancers du sang que dans le traitement des tumeurs solides, telles que celles présentes dans les poumons ou le cerveau. En ce qui concerne ces dernières, la thérapie doit être capable de traiter différentes mutations des cellules

cancéreuses, et de produire un « effet de pénétration » permettant de franchir la couche superficielle de la tumeur.

Des applications possibles pour soigner les maladies auto-immunes

Un autre article publié dans la revue Nature Biotechnology a présenté deux études plutôt intéressantes concernant d'autres cas d'utilisation possibles des thérapies CAR-T3 :

- Les premiers résultats cliniques, publiés en mars 2024, ont révélé que les cellules CAR-T étaient capables d'éliminer les cellules B défaillantes du système immunitaire dans le cadre de la sclérose en plaques progressive.
- En juin 2024, une étude de phase 1 chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique a été présentée par iCell Gene Therapeutics au Congrès de l'Alliance européenne des associations de rhumatologie à Vienne. Cette étude a révélé qu'une thérapie CAR-T avait permis d'éliminer tous les auto-anticorps chez 11 patients traités sur 12.

Si l'efficacité de l'ARNm est bien connue grâce au vaccin contre la COVID-19, il constitue en réalité une plateforme prometteuse pour le développement de nombreuses autres thérapies. Il se pourrait que les thérapies CAR-T, qui ont déjà atteint une certaine maturité dans le traitement de certains cancers du sang, puissent se révéler utiles dans d'autres domaines thérapeutiques.

Nous sommes impatients d'observer comment les choses continueront d'évoluer dans ce domaine.

1 Source : Kaufmann SHE. L'immunologie atteint son plein potentiel. *Front Immunol.* 3 avr. 2019 ;10:684. doi : 10.3389/fimmu.2019.00684. Erratum dans : *Front Immunol.* 6 juin 2019 ; 10:1214. doi : 10.3389/fimmu.2019.01214. PMID : 31001278 ; PMCID : PMC6456699.

2 Source : Ledford, Heidi. "This Childhood Brain Cancer is Incurable—But Immune Therapy Holds Promise." (« Bien que ce cancer du cerveau chez l'enfant soit incurable, l'immunothérapie est prometteuse en la matière. ») *Nature.* Volume 631. 25 juillet 2024.

3 Source : Harrison, Charlotte. "CAR-Ts Sweep Into Autoimmunity." (« Les thérapies CAR-T s'attaquent à l'auto-immunité. ») *Nature Biotechnology.* Volume 42, juillet 2024.

Important Risks Related to this Article

Informations importantes

Communications commerciales publiées dans l'EEE Ce document est publié et approuvé par WisdomTree Ireland Limited, une société autorisée et réglementée par la Central Bank of Ireland.

Communications commerciales émises dans des juridictions en dehors de l'EEE Ce document est publié et approuvé par WisdomTree UK Limited, une société autorisée et réglementée par la Financial Conduct Authority du Royaume-Uni.

WisdomTree Ireland Limited et WisdomTree UK Limited sont toutes les deux désignées comme « WisdomTree » (le cas échéant). Notre Politique sur les conflits d'intérêts et notre Inventaire sont disponibles sur demande.

Réservé aux clients professionnels uniquement. Les informations figurant dans ce document sont fournies à titre informatif et ne constituent pas une ore de vente, ou une sollicitation d'ore d'achat de titres ou d'actions. Ce document ne doit pas être utilisé comme fondement d'une décision d'investissement. La valeur des investissements peut fluctuer et vous êtes susceptible de perte tout ou partie du montant investi. La performance passée ne constitue pas nécessairement une indication des performances futures. Toute décision d'investissement doit être fondée sur les informations figurant dans le prospectus approprié et sur des conseils indépendants en matière d'investissement, fiscaux et juridiques.

L'application des réglementations et lois fiscales peut souvent conduire à des interprétations diérentes. Tous les points de vue ou opinions exprimés dans cette communication représentent les points de vue de WisdomTree et ne doivent pas être interprétés comme des conseils réglementaires, fiscaux ou juridiques. WisdomTree ne donne aucune garantie ou représentation quant à l'exactitude des vues ou opinions exprimées dans cette communication. Toute décision d'investissement doit être fondée sur les informations contenues dans le prospectus approprié et après avoir sollicité des conseils indépendants en matière d'investissement, fiscaux et juridiques. Ce document n'est pas et ne doit en aucun cas être interprété comme une publicité ou une ore publique d'actions ou de titres aux États-Unis ou dans toute province ou tout territoire des États-Unis. L'introduction, la transmission et la distribution (directes ou indirectes) de l'original ou d'une copie de ce document sont interdites aux États-Unis.

Bien que WisdomTree s'efforce d'assurer l'exactitude du contenu de ce document, WisdomTree ne peut en garantir l'exactitude. Les fournisseurs de données tiers sollicités pour obtenir les informations contenues dans le présent document ne donnent aucune garantie ou représentation de quelque sorte en rapport avec ces données. Lorsque WisdomTree exprime ses propres opinions concernant le produit ou l'activité du marché, ces opinions sont susceptibles de changer. WisdomTree, ses alliés et leurs dirigeants, directeurs, partenaires ou employés respectifs déclinent toute responsabilité pour toute perte directe ou indirecte découlant de l'utilisation de ce document ou de son contenu.