

Les anticorps bispécifiques ciblant les lymphocytes T dans le myélome multiple

Margaux Lejeune¹, Murat Cem Köse¹, Elodie Duray¹, Yves Beguin^{1,2}, Jo Caers^{1,2}

1. Laboratoire d'Hématologie, GIGA I3, Université de Liège

2. Département d'Hématologie, CHU de Liège

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique causé par la prolifération monoclonale de plasmocytes malins dans la moelle osseuse. La survie des patients s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce à l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques comme les inhibiteurs du protéasome et les médicaments immunomodulateurs. Malgré ces progrès, la grande majorité des patients rechutent, soulignant la nécessité de nouvelles options de traitement. Au cours de ces dernières années, un intérêt croissant pour l'utilisation de thérapies basées sur l'immunité a vu le jour, afin de cibler plus sélectivement les cellules du MM et de créer des réponses durables avec moins d'effets secondaires. Les stratégies immunothérapeutiques explorées sont principalement les anticorps monoclonaux, les anticorps bispécifiques (AcBs) et les cellules T porteuses d'un récepteur d'antigène chimérique. Parmi ces différentes stratégies, les AcBs permettent la reconnaissance et leur liaison à deux antigènes ou épitopes différents. À ce jour, il existe plus d'une centaine de formats d'AcBs différents, et de nouvelles constructions émergent constamment. Cet article se concentre sur les différents formats d'AcBs développés et sur les AcBs mobilisant les cellules T actuellement à l'étude dans le contexte du MM.

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une tumeur maligne incurable, causée par la prolifération monoclonale de plasmocytes non fonctionnels dans la moelle osseuse (1). Au cours des dernières décennies, les avancées thérapeutiques ont permis l'introduction de nouveaux médicaments efficaces (inhibiteurs du protéasome, agents immunomodulateurs, anticorps monoclonaux) qui, en conjonction avec une utilisation grandissante de la greffe autologue et des stratégies de thérapies de soutien améliorées, offrent une meilleure survie des patients. Cependant, une grande majorité rechute malgré les traitements actuels, et le MM reste ainsi une maladie de mauvais pronostic (1).

Les développements actuels en immunothérapie, tels que les anticorps bispécifiques et les cellules T porteuses d'un récepteur d'antigène chimérique, montrent des résultats prometteurs dans les premières études cliniques (2).

Anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques (AcBs) sont conçus pour se lier à deux antigènes (Ag) ou épitopes différents. Ces Ag peuvent être présents sur la même cellule, améliorant ainsi la sélectivité et la cinétique de liaison de ces formats d'anticorps (Ac). Toutefois, la plupart des AcBs sont développés pour lier différentes cibles sur différentes cellules, ce qui élargit leurs applications potentielles. En immunothérapie, ils sont utilisés pour améliorer l'éradication des cellules tumorales en mettant les cellules cytotoxiques [cellules T ou cellules tueuses naturelles (*natural killer*, NK)] directement en contact avec les cellules tumorales. À l'heure actuelle, plus de 100 formats différents ont déjà été conçus (3). Cet article se concentre sur les différents formats d'AcBs développés et sur ceux mobilisant les lymphocytes T actuellement à l'étude dans le contexte du MM. Les différents AcBs produits pour les hémopathies malignes de cellules B ont été détaillés dans l'article de revue de Lejeune et al. (4).

Les AcBs sont généralement constitués d'un domaine de liaison aux cellules effectrices lié à un domaine de liaison à l'Ag tumoral. Ces constructions d'AcBs guident les cellules effectrices immunitaires vers les cellules tumorales par des récepteurs spécifiques aux cellules tels que le CD3 sur les cellules T ou le CD16 sur les cellules NK. Actuellement, environ la moitié des AcBs évalués dans les essais cliniques sont des AcBs qui recrutent des lymphocytes T (2). Ensuite, le choix de la cible est un point

primordial qui influencera l'efficacité de l'activité de l'AcBs. Les principaux facteurs qui déterminent si un Ag est une bonne cible comprennent la spécificité tumorale et son absence sur les tissus sains (5), la prévalence et le niveau d'expression sur les cellules tumorales (5), l'expression potentielle sur les tumeurs malignes des cellules précurseurs ou souches (6), et de faibles niveaux de formes solubles circulantes.

Le format final peut être constitué de divers fragments d'Ac connus tels que le fragment variable à chaîne unique, le domaine variable de la chaîne lourde, le domaine variable de la chaîne légère, la région variable d'une chaîne lourde d'un Ac uniquement à chaîne lourde, un diabody, etc.; ou ressembler à l'architecture générale des immunoglobulines (Ig). Ces fragments présentent des avantages et des inconvénients en fonction de leurs caractéristiques et de leurs propriétés spécifiques. Par conséquent, la sélection des fragments d'Ac nécessite une évaluation minutieuse, afin de créer les AcBs les plus appropriés pour les applications souhaitées, un seul format ne convenant probablement pas à toutes les applications (7). Les deux formes les plus courantes d'AcBs sont les formats de type IgG et les formats à base de fragment d'Ac. Certains des formats des AcBs actuellement utilisés pour les cancers hématologiques sont décrits dans les **tableaux 1 et 2**, et ces différents formats sont présentés dans la **figure 1**.

Anticorps bispécifiques de type IgG

Le domaine Fc d'une Ig facilite la purification des AcBs, améliore la solubilité et la stabilité, prolonge leur demi-vie *in vivo* (7) et active plusieurs cellules immunitaires. Lorsque ses fonctions effectrices sont maintenues, cette région Fc induira une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'Ac en recrutant des cellules NK et/ou des macrophages, ainsi qu'une cytotoxicité dépendante du complément en se liant au complément (7). De préférence, les AcBs ciblant le CD3 nécessitent la suppression complète des fonctions effectrices médiées par le Fc afin de maximiser l'efficacité thérapeutique et de minimiser la toxicité hors cible, car la liaison du Fc au récepteur gamma Fc (Fc γ R) conduit à l'activation des cellules effectrices immunitaires. En réalité, la majorité des AcBs ciblant le CD3 actuellement en pratique clinique ont des domaines Fc avec une activité de liaison au Fc γ R réduite ou sont des fragments d'AcBs intentionnellement sans la région Fc (8) (**Tableau 1**).

Anticorps bispécifiques sans région Fc

Les AcBs dépourvus de région Fc peuvent être produits en liant deux anticorps différents à chaîne unique. Leur partie de liaison à l'Ag ne contient que les régions variables des chaînes lourdes et légères reliées entre elles par un linker (**Tableau 2**). Elles sont

plus petites que les molécules bispécifiques avec une région Fc, et cette taille réduite se traduit par une pénétration tissulaire accrue, mais également par une élimination rénale rapide entraînant une courte demi-vie plasmatique. Ce temps de circulation réduit nécessite des administrations plus fréquentes ou une perfusion continue (9). La demi-vie peut être prolongée en utilisant différentes technologies d'ingénierie, telles que le couplage à des polymères inertes (polyéthylène glycol) (10), en ajoutant une partie Fc (11), en fixant une partie de liaison à l'albumine (12) ou même des domaines de liaison aux Ig (13).

Développement clinique des AcBs pour le myélome multiple

CD19 – CD3

Le blinatumomab est un anticorps BiTE (*bispecific T cell engager*) doté d'excellentes capacités de liaison cellulaire en raison de sa petite taille, permettant une meilleure pénétration tumorale par rapport aux Ig. Il a été approuvé par la *Food and Drug Administration* en décembre 2014 et par l'*European Medicines Agency* en décembre 2015 pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B récurrente/réfractaire (r/r) Ph-négative (14, 15). Cependant, il est actuellement testé dans des essais cliniques pour d'autres tumeurs malignes hématologiques, comme le lymphome non hodgkinien (NCT02811679) et le MM (NCT03173430).

CD38 – CD3

L'Ag CD38 uniformément surexprimé est la cible la plus étudiée dans le traitement du MM (16). Curieusement, il est également exprimé par de nombreuses autres cellules hématopoïétiques. Toutefois, le traitement avec l'Ac monoclonal anti-CD38 daratumumab, actuellement approuvé dans le cadre du MM, est sûr et sans effets secondaires majeurs (16).

Plusieurs AcBs anti-CD38/CD3 de type XmAb humanisés ont été évalués simultanément lors de la phase préclinique. Les meilleurs résultats *in vitro* et *in vivo*, démontrant d'importants effets antitumoraux, ont été obtenus avec l'AMG424 (17). Une étude de phase I (NCT03445663) évaluant l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de l'AMG424 dans le MM r/r a commencé en 2018.

Le GBR 1342 est un autre AcBs anti-CD38/CD3 qui contient un domaine Fc complet avec une fonction effectrice réduite. Dans les études précliniques, le GBR 1342 a efficacement recruté des cellules T et induit une déplétion des cellules CD38+ dans le sang, et en particulier la moelle osseuse (18). Une étude de phase I (NCT03309111) a débuté en octobre 2017 pour en évaluer l'innocuité et la tolérance.

Tableau 1: Formats utilisés pour les cancers hématologiques: anticorps bispécifiques de type IgG (adapté de [4]).

Nom/Plateforme	Caractéristiques	Production	Remarques
BAT (AcBs ciblant les cellules T)	Combinaison d'un mAc ciblant l'Ag tumoral avec un mAc ciblant les cellules effectrices	Hétéroconjugaison chimique de 2 mAcS	Combiné avec des cellules T activées <i>ex vivo</i>
CrossMab®	Échange du domaine constant, des domaines variables ou du fragment Fab entier	Anticorps IgG1 humanisé presque naturel de taille normale	Non immunogène, également appliqué aux formats 2 + 1 et 2 + 2
Veloci-Bi™	Approche commune de la chaîne légère combinée à la mutation du site de liaison de la protéine A pour une meilleure purification	Production recombinante, la purification permet d'identifier les hétérodimères corrects	Non immunogène
SEEDbodies	Appariement spécifique grâce à la conception de segments alternés d'IgA et d'IgG humaines	Production recombinante	Assurent un appariement correct des chaînes lourdes, mais une ingénierie supplémentaire des chaînes légères peut être nécessaire
Biclonics®	Paires de charges dans le CH3 qui favorisent l'hétérodimérisation	Gènes VH clonés dans le squelette IgG1; production recombinante d'IgG complète	/
XmAb®	En règle générale, scFv fusionné à un Fc au lieu du fragment Fab pour permettre la bispécificité	Production et purification recombinantes par chromatographie d'affinité sur protéine A	Ac IgG1 humanisé de taille normale, presque identique à l'Ac naturel (structure et séquence similaires)
Duobody®	Échange de bras Fab contrôlé à partir de deux anticorps homodimères parents	Anticorps IgG1 humanisé presque naturel de taille normale	Ac IgG1 humanisé de taille normale, modifications minimales de la structure native de l'Ac
TriFab (Ac trifonctionnel)	Produit à partir de deux demi-anticorps d'isotypes parentaux IgG2a de souris et IgG2b de rat	Produit à l'aide de la technologie quadroma et capturé par chromatographie d'affinité sur protéine A	Trifonctionnel => hautement immunogène et toxique

mAc: anticorps monoclonal

BCMA – CD3

Le BCMA est un Ag membranaire exprimé par les plasmocytes malins ainsi que par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. En revanche, il n'est pas exprimé sur les cellules B naïves, les cellules hématopoïétiques CD34+ ou toute autre cellule tissulaire normale, ce qui en fait une cible très étudiée dans le cadre du traitement du MM (19).

Plusieurs AcBs sont actuellement en cours d'essais cliniques pour évaluer leur efficacité principalement chez les patients atteints de MM r/r.

AMG420 est un BiTE qui a un temps de demi-vie court et doit donc être administré par voie intraveineuse durant plusieurs semaines. L'AMG420 induit une lyse puissante des cellules MM BCMA+ sans

affecter les cellules BCMA- *in vitro* et *in vivo*. En conséquence, des essais cliniques ont commencé pour le traitement du MM r/r en 2015 (NCT02514239) et en 2019 (NCT03836053) (20). Dans une étude de phase I, un taux de réponse élevé de 70% a été observé, dont 50% de réponses complètes MRD-négatives (*minimal residual disease*). AMG701 est un BiTE à demi-vie prolongée qui contient les fragments variables à chaîne unique de l'AMG420. Il convient pour une administration hebdomadaire et est actuellement testé dans un essai de phase I (NCT03287908).

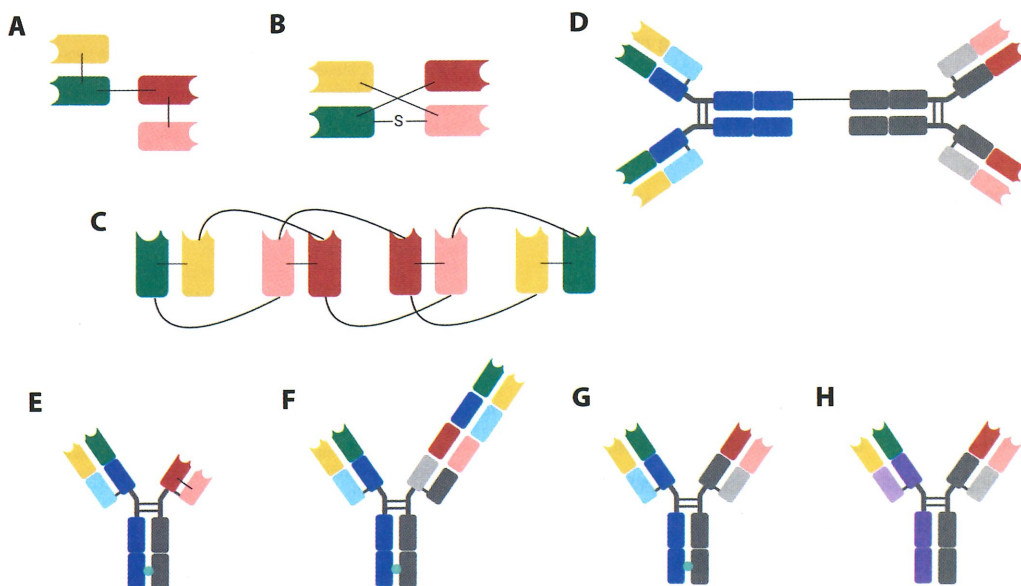
EM801 est un CrossMab au format 2 + 1 (trivalent hétérodimérique). Sa demi-vie prolongée due au maintien de la région Fc permet un traitement intraveineux hebdomadaire. Néanmoins, il est éliminé du système circulatoire dans les 1 à 2 mois suivant

Tableau 2: Formats utilisés pour les cancers hématologiques: anticorps bispécifiques avec des formats à chaîne unique (adapté de [4]).

	Caractéristiques	Poids moléculaires	«Linker»	Administration (temps de demi-vie)	Remarques
BiTE	2 fragments scFv, reliés par des peptides de liaison flexibles	~55 kDa	15 – acide aminé (G4S) 3 (code d'acides aminés à une seule lettre)	Infusion continue (2h)	S'appuie exclusivement sur la formation de synapse effectrice-tumorale
BiKE	2 fragments scFv, connectés par des peptides de liaison flexibles Conception similaire aux BiTE mais ciblant le CD16 sur les cellules NK	58-60 kDa	Segment de 20 acides aminés de l'aldolase musculaire humaine	Non déterminé (ND)	Non immunogène, expansion supplémentaire des cellules NK
TriKE	Constitué d'un BiKE dans lequel l'IL-15 a ensuite été pris en sandwich	~96 kDa	IL-15 humaine avec substitution N72D, flanquée de deux séquences flanquantes	Non déterminé (ND)	La forme mutée d'IL-15 permet l'expansion des cellules NK
Diabodies	Format à chaîne unique basé sur 2 peptides, chacun contient une région variable de chaîne lourde d'un site de reconnaissance à l'Ag couplée avec une région variable de chaîne légère (VL) d'un 2 ^e site de reconnaissance à l'Ag	58 kDa	15 acides aminés avec séquence GGGGSGGRASGGGGS	Injections ou perfusions fréquentes (2 heures)	Les variantes des diabodies consistent en des molécules de recyclage à double affinité (DART) ou des constructions tétravalentes qui combinent deux diabodies (TandAb)

Figure 1: Formats d'AcBs étudiés pour les tumeurs malignes hématologiques à cellules B (4).

(A) BiTE (*bispecific T-cell engager*): scFv en tandem (B) DART (*dual-affinity re-targeting*) (C) TandAb (*diabodies tandem*) (D) BAT (*bispecific antibody armed activated T cells*) (E) TDB (*T cell-dependent bispecific antibodies*): Xmab (scFv-Fab IgG) (F) TCB: CrossMab (G) TDB: DuoBody (H) TriFAB (anticorps trifonctionnel, triomab): IgG hybride rat-souris. Les différents domaines d'anticorps sont les suivants: vert, région variable de la chaîne lourde 1 (VH 1); rouge, région variable rouge de la chaîne lourde 2; jaune, région variable de la chaîne légère 1; rose, région variable de la chaîne légère 2; violet clair, région constante de la chaîne légère du rat; violet foncé, chaîne lourde d'immunoglobuline G2b; bleu clair et gris clair, régions constantes de la chaîne légère de souris; bleu foncé et gris foncé, chaînes lourdes d'IgG2b de souris; cercles turquoise, Knob-in-Hole, région Fab, disulfure, fragment variable à chaîne unique.



l'arrêt du traitement. EM801 a atteint la lyse de 90% des cellules myélomateuses après 48h avec un très faible ratio effecteur/cible (21). Les premiers résultats d'une molécule apparentée, EM901/CC-93269, ont été récemment présentés: une activité clinique a été observée, avec près de 90% des patients répondant à la dose la plus élevée (NCT03486067).

PF-06863135 est un AcBs humanisé de type DuoBody avec des mutations dans la partie Fc qui réduisent la liaison au FcγR. Cet AcBs a montré une puissante activité anti-myélome dans les modèles *in vitro* et *in vivo* avec un profil de toxicité acceptable. Il fait actuellement l'objet d'une étude de phase I pour évaluer sa sécurité et sa tolérance (NCT03269136) (22).

JNJ-64007957 est un DuoBody dont l'innocuité et la tolérance sont évaluées dans une étude de phase I (NCT03145181) depuis mai 2017 (23).

Enfin, REGN5458 a montré des résultats préliminaires positifs lors d'une étude de phase I/II (NCT03761108) (24).

FcRL5 – CD3 et GPRC5D – CD3

Deux nouvelles cibles ont récemment émergé dans le cadre du MM: le FcRL5 (*Fc Receptor-Like 5*) et le GPRC5D (*G-protein coupled receptor family C group 5 member D*).

Le premier (également connu sous le nom de FcRH5, IRTA2 ou CD307) est un marqueur de surface spécifique et exclusif de la lignée des cellules B. Son expression est détectée à partir du stade pré-cellule B (25). Cependant, contrairement à d'autres protéines de surface spécifiques des cellules B, l'expression de FcRL5 est préservée dans les cellules B normales et malignes (y compris les plasmocytes). Cela suggère une applicabilité potentielle plus large de cette cible dans les tumeurs malignes des cellules B, telles que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome à cellules du manteau, le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome folliculaire (25).

En revanche, le GPRC5D est exprimé à la surface des cellules malignes impliquées dans le MM sans être exprimé à des niveaux appréciables par les cellules normales, telles que les cellules T, les cellules NK, les monocytes, les granulocytes et les progéniteurs de la moelle osseuse, y compris les cellules souches hématopoïétiques (26). En conséquence, son profil d'expression très limité en fait une médication appropriée dans le traitement du MM. Deux AcBs ont été développés contre ces deux cibles et sont actuellement dans un essai clinique de phase I: RG6160, qui cible le FcRL5 (NCT03275103), et le DuoBody JNJ-64407564, qui cible le

GPRC5D (NCT03399799). Les deux ont montré une déplétion des cellules B *in vitro* et *in vivo*, ainsi qu'une suppression de la croissance tumorale dans les modèles de myélome (26, 27).

Conclusion

Les AcBs sont des outils prometteurs pour le traitement des tumeurs malignes hématologiques à cellules B. Toutefois, une expertise combinée en immunologie, pharmacologie et ingénierie des anticorps est nécessaire pour améliorer leur efficacité. Au vu de la diversité des cibles, des indications, des mécanismes d'action et des entreprises impliquées, il est clair que les AcBs deviendront des acteurs clés dans le domaine de l'immunothérapie.

Références

1. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. *Semin Oncol Nurs* 2017;33(3):225-36.
2. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren PWHI. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(8):585-608.
3. Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. *MABs* 2017;9(2):182-212.
4. Lejeune M, Köse MC, Duray E, Einsele H, Beguin Y, Caers J. Bispecific, T-cell-recruiting antibodies in B-cell malignancies. *Front Immunol* 2020;11(762):1-20.
5. Ilyas S, Yang JC. Landscape of tumor antigens in T cell immunotherapy. *J Immunol* 2015;195(11):5117-22.
6. Valent P, Sadovnik I, Eisenwort G, et al. Immunotherapy-based targeting and elimination of leukemic stem cells in AML and CML. *Int J Mol Sci* 2019;20:4233.
7. Thakur A, Huang M, Lum LG. Bispecific antibody based therapeutics: Strengths and challenges. *Blood Rev* 2018;32(4):339-47.
8. Schlothauer T, Herter S, Koller CE, et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions. *Protein Eng Des Sel* 2016;29(10):457-66.
9. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today* 2015;20(7):838-47.
10. Pan H, Liu J, Deng W, Xing J, Li Q, Wang Z. Site-specific PEGylation of an anti-CEA/CD3 bispecific antibody improves its antitumor efficacy. *Int J Nanomedicine* 2018;13:3189-201.
11. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol* 2015;35(2):235-54.
12. Stork R, Campigna E, Robert B, Müller D, Kontermann RE. Biodistribution of a bispecific single-chain diabody and its half-life extended derivatives. *J Biol Chem* 2009;284(38):25612-9.
13. Hutt M, Färber-Schwarz A, Unverdorben F, Richter F, Kontermann RE. Plasma half-life extension of small recombinant antibodies by fusion to immunoglobulin-binding domains. *J Biol Chem* 2012;287(7):4462-9.
14. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):57-66.
15. Przepiorka D, Ko C-W, Deisseroth A, et al. FDA approval: blinatumomab. *Clin Cancer Res* 2015;21(18):4035-9.
16. Deaglio S, Aydin S, Vaisitti T, Bergui L, Malavasi F. CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target. *Trends Mol Med* 2008;14(5):210-8.
17. Zafrá CLZ De, Fajardo F, Zhong W, et al. Targeting multiple myeloma with AMG 424, a novel anti-CD38/CD3 bispecific T-cell – recruiting antibody optimized for cytotoxicity and cytokine release. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):3921-33.
18. Chu SY, Pong E, Hsing C, et al. Immunotherapy with long-lived anti-CD123 x anti-CD3 bispecific antibodies stimulates potent T cell-mediated killing of human AML cell lines and of CD123+ cells in monkeys: a potential therapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2014;124(21):2316.
19. Carpenter RO, Ebuomwan MO, Pitaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19(8):2048-60.
20. Hipp S, Tai Y-T, Blanset D, et al. A novel BCMA/CD3 bispecific T-cell engager for the treatment of multiple myeloma induces selective lysis *in vitro* and *in vivo*. *Leukemia* 2017;31(8):1743-51.
21. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, et al. Target expression, generation, preclinical activity, and pharmacokinetics of the BCMA-T cell bispecific antibody EM801 for multiple myeloma treatment. *Cancer Cell* 2017;31(3):396-410.
22. Lesokhin AM, Raju N, Gasparetto CJ, et al. A phase I, open-label study to evaluate the safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical activity of PF-06863135, a B-cell maturation antigen/CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory advanced multiple myeloma. *Blood* 2018;132(Suppl_1):3229.
23. Girgis S, Shetty S, Jiao T, et al. Exploratory pharmacokinetic/pharmacodynamic and tolerability study of BCMAXCD3 in cynomolgus monkeys. *Blood* 2016;128(22):5668.
24. Dillillo DJ, Olson K, Mohrs K, et al. REGN5458, a bispecific BCMAXCD3 T cell engaging antibody, demonstrates robust *in vitro* and *in vivo* anti-tumor efficacy in multiple myeloma models, comparable to that of BCMA CAR T cells. *Blood* 2018;132(Supplement 1):1944.
25. Polson AG, Zheng B, Elkins K, et al. Expression pattern of the human FcRH/IRTA receptors in normal tissue and in B-chronic lymphocytic leukemia. *Int Immunol* 2006;18(9):1363-73.
26. Kodama T, Kochi Y, Nakai W, et al. Anti-GPRC5D/CD3 bispecific T-cell-redirecting antibody for the treatment of multiple myeloma. *Mol Cancer Ther* 2019;18(9):1555-64.
27. Li J, Stagg NJ, Johnston J, et al. Membrane-proximal epitope facilitates efficient T cell synapse formation by anti-FcRH5/CD3 and is a requirement for myeloma cell killing. *Cancer Cell* 2017;31(3):383-95.

Reçu: 07/08/2020 – Accepté: 20/08/2020