

IMMUNOTHÉRAPIE CELLULAIRE AU CHU DE LIÈGE :

AVANÇÉES, DÉFIS ET PERSPECTIVES

GRÉGOIRE C (1, 2), SERVAIS S (1, 2), WILLEMS E (1), BAUDOUX E (3), LECHANTEUR C (3), BRIQUET A (3),
BETTONVILLE V (3), DETRY O (4), ERPICUM P (5, 6), JOURET F (5, 6), LOUIS E (7, 8), BARON F (1, 2),
BEGUIN Y (1, 2, 3)

RÉSUMÉ : L'immunothérapie cellulaire consiste en l'utilisation de cellules du système immunitaire comme arme thérapeutique. Dans ce domaine en évolution constante, les stratégies thérapeutiques développées au CHU de Liège sont la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les cellules stromales mésenchymateuses et la thérapie ciblée par cellules CAR-T («Chimeric Antigen Receptor T cells»). Les deux premières approches représentent une forme de thérapie cellulaire non ciblée, développées depuis de nombreuses années. Si la greffe de cellules souches hématopoïétiques est établie comme le traitement de référence de nombreuses hémopathies, les cellules stromales mésenchymateuses sont, quant à elles, toujours à l'étude dans diverses pathologies (notamment maladie de Crohn, transplantation d'organes, COVID-19 et fibrose pulmonaire). À l'opposé, les cellules CAR-T représentent une immunothérapie ciblée, développée récemment et extrêmement prometteuse. Cette modalité thérapeutique a déjà révolutionné le traitement des lymphopathies B, et elle possède le potentiel d'en faire de même pour de nombreuses autres pathologies dans un avenir proche.

MOTS-CLÉS : *Immunothérapie - Thérapie cellulaire - Greffe de cellules souches hématopoïétiques - Cellules stromales mésenchymateuses - Cellules CAR-T*

CELLULAR IMMUNOTHERAPY AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF LIEGE : ADVANCES, CHALLENGES AND PROSPECTS

SUMMARY : Cellular immunotherapy consists in using the cells of the immune system as a therapeutic weapon. In this constantly evolving field, the therapeutic strategies developed at the University Hospital of Liege are hematopoietic stem cell transplantation, mesenchymal stromal cells and targeted therapy with CAR-T cells (Chimeric Antigen Receptor T cells). The first two modalities represent a form of non-targeted cell therapy that has been developed over the past decades. While hematopoietic stem cell transplantation is established as the reference treatment for many hematological diseases, mesenchymal stromal cells are still under investigation in various pathologies (notably Crohn's disease, organ transplantation, COVID-19 and pulmonary fibrosis). By contrast, CAR-T cells represent a recently developed and extremely promising targeted immunotherapy. This therapeutic approach has already revolutionized the treatment of B-cell lymphopathies, and has the potential to do the same for many other diseases in the near future.

KEYWORDS : *Immunotherapy - Cell therapy - Hematopoietic stem cell transplantation - Mesenchymal stromal cells - CAR-T cells*

INTRODUCTION

La thérapie cellulaire consiste en l'administration de cellules autologues ou allogéniques, manipulées *ex vivo* ou non, pour le traitement d'une pathologie, que ce soit pour remplacer, réguler ou éliminer les cellules dysfonction-

nelles. Depuis la première greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques par l'équipe de E. Donnall Thomas en 1957, le domaine de l'immunothérapie cellulaire a connu des avancées qui ont permis - ou promettent - de révolutionner la prise en charge des hémopathies, mais également de diverses pathologies cancéreuses, auto-immunes ou infectieuses. Dans cet article, nous revenons sur les principaux types d'immunothérapie cellulaire appliqués au CHU de Liège, avec un focus sur les thérapies innovantes que sont les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) et les cellules CAR-T (pour «Chimeric Antigen Receptor T cells»).

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La greffe de CSH autologues ou allogéniques est le traitement de choix de nombreuses hémopathies. Au CHU de Liège, environ 100 patients en bénéficient chaque année (1). L'autogreffe

- (1) Service d'Hématologie clinique, CHU Liège, Belgique.
- (2) Laboratoire d'Hématologie, GIGA-I3, ULiège, Belgique.
- (3) Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génique (LTCG), CHU Liège, Belgique.
- (4) Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
- (5) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale, CHU Liège, Belgique.
- (6) Laboratoire de Recherche Translationnelle en Néphrologie, GIGA-Cardiovascular Sciences, ULiège, Belgique.
- (7) Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.
- (8) Laboratoire de Gastroentérologie Translationnelle, GIGA-I3, ULiège, Belgique.

repose sur l'administration de CSH autologues (provenant du patient) préalablement collectées et cryopréservées. Elle permet de restaurer l'hématopoïèse après l'administration d'une chimiothérapie à haute dose, essentiellement pour le traitement du myélome multiple et de certains lymphomes ou, plus rarement, de tumeurs solides. L'allogreffe de CSH associe, à ce principe de rétablissement de l'hématopoïèse, un effet allo-immun anti-cancéreux. L'administration d'un conditionnement (chimiothérapie avec ou sans radiothérapie) permet d'éradiquer l'hématopoïèse de l'hôte, de fournir une immunoablation suffisante pour prévenir le rejet du greffon, et de réduire la charge tumorale (dans le cas des pathologies malignes). L'administration de CSH allogéniques permet, ensuite, de rétablir l'hématopoïèse, mais aussi de produire des réponses allo-immunes dirigées contre les cellules tumorales, induisant un puissant effet de la greffe contre la tumeur (GVT pour «graft-versus-tumour»). Malheureusement, les lymphocytes T allogéniques contenus dans le greffon peuvent également reconnaître les tissus sains du receveur comme étrangers, provoquant l'une des complications principales de l'allogreffe, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, pour «graft-versus-host disease»).

Les progrès récents de l'allogreffe de CSH incluent l'utilisation de donneurs haplo-identiques en association avec une immunosuppression post-transplantation par cyclophosphamide ciblant les cellules T alloréactives, et le développement de nouveaux immunosuppresseurs pour le traitement de la GVHD (notamment, l'inhibiteur JAK1/2 ruxolitinib).

CELLULES STROMALES MÉSENCHYMATEUSES

Les CSM sont des cellules progénitrices multipotentes présentes dans la plupart des tissus, où elles exercent d'importantes fonctions d'homéostasie. Leur définition repose sur trois critères minimaux :

- l'adhérence au plastique en culture,
- un phénotype caractéristique,
- la capacité de différenciation en ostéoblastes, adipocytes et chondrocytes *in vitro*.

L'intérêt suscité par les CSM provient de leurs propriétés pléiotropes (support à l'hématopoïèse, adressage vers les sites d'inflammation, stimulation de la régénération tissulaire, et immunomodulation), leur capacité d'échapper, dans une certaine mesure, à la reconnaissance par le système immunitaire, et leur facilité de

prélèvement, culture et stockage. De multiples mécanismes sont impliqués dans ces actions, incluant la sécrétion de facteurs solubles, les contacts intercellulaires directs, la sécrétion de vésicules extracellulaires ou d'exosomes et la phagocytose de CSM apoptotiques, résultant en une polarisation des cellules phagocytaires vers un phénotype régulateur.

Les propriétés immunorégulatrices des CSM impliquent des interactions avec l'immunité adaptative (essentiellement les lymphocytes T, mais également B), et l'immunité innée (comprenant les cellules NK, macrophages et cellules dendritiques). Globalement, les CSM sont capables de réduire la prolifération et l'activation de ces cellules, et de les polariser vers un phénotype régulateur (2). En raison de ces propriétés pléiotropes, les CSM sont étudiées dans la prévention et le traitement de nombreuses pathologies inflammatoires, telles que la GVHD, la maladie de Crohn ou le rejet d'organes transplantés, ainsi que dans les situations de lésions tissulaires.

Après des résultats prometteurs dans des modèles pré-cliniques, les débuts de la thérapie cellulaire par CSM chez l'humain remontent à 2004, lorsque l'équipe de K. Le Blanc rapporte, pour la première fois, le traitement par CSM d'un enfant souffrant de GVHD aiguë sévère réfractaire, avec une spectaculaire réponse complète sans effet secondaire. Les nombreuses études cliniques, menées depuis lors, ont confirmé l'innocuité des CSM. Cependant, les données concernant leur efficacité sont plus nuancées (résumé dans (3)). Plusieurs études de phases 1/2 ont rapporté des résultats positifs, mais les CSM n'ont pas encore clairement démontré leur supériorité par rapport au placebo pour le traitement de la GVHD aiguë dans une étude de phase 3 (seules deux études sont publiées, dont les résultats sont décevants) (4, 5).

Si les CSM ne sont pas encore approuvées pour le traitement de la GVHD, elles le sont, au contraire, depuis 2018 dans la maladie de Crohn fistulisante. Les CSM dérivées de tissu adipeux (darvadstrocel) ont, en effet, démontré leur supériorité par rapport au placebo en injections locales pour le traitement des fistules périanales complexes (6), devenant ainsi la première thérapie allogénique par CSM approuvée en Europe. Les CSM sont également étudiées dans la maladie de Crohn luminale (7), et plusieurs essais cliniques de phase 1 ont été menés au CHU de Liège pour étudier l'effet des CSM, en administration systémique (8), ou encore en injections locales, dans les ulcérations ou sténoses secondaires à la maladie de Crohn (9). Dans ces études, l'administration de

CSM s'est avérée sûre, mais les données sont encore insuffisantes concernant l'efficacité de cette approche.

Les CSM présentent, également, un intérêt théorique dans la greffe d'organes solides. Ceci est dû à leurs capacités immunomodulatrices, pouvant diminuer l'alloréactivité, et à leurs propriétés de stimulation de la réparation tissulaire, pouvant limiter les lésions d'ischémie-reperfusion du greffon (10). Comme dans la GVHD, les résultats des études de phases 1/2 dans la greffe hépatique et rénale sont globalement prometteurs, mais mitigés (y compris au CHU de Liège), et aucune étude de phase 3 n'a encore démontré la supériorité des CSM par rapport au placebo (11-14).

Plusieurs études ont montré un trapping précoce des CSM administrées par voie intraveineuse dans la microcirculation pulmonaire, où elles interagissent avec les cellules cytolytiques et les phagocytes et sécrètent des facteurs solubles responsables d'effets paracrines et systémiques. Il n'est donc pas étonnant que les CSM représentent également une piste intéressante pour le traitement de plusieurs pathologies pulmonaires. Elles ont démontré leur efficacité dans plusieurs modèles animaux de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), et deux essais cliniques évaluant la sécurité et l'efficacité des CSM chez les patients atteints de SDRA ont démontré des résultats encourageants (15). Sur base de ces premières données, un intérêt croissant s'est développé, récemment, pour leur utilisation dans la pneumopathie COVID-19, avec l'objectif de limiter l'hyperinflammation pulmonaire; plusieurs essais cliniques sont actuellement menés, y compris dans notre institution, avec des résultats très prometteurs. De même, après des résultats précliniques intéressants, les CSM sont étudiées dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Si les premières études de phase 1 ont montré leur innocuité dans cette application, leur efficacité reste encore à démontrer, et une étude clinique est en préparation au CHU de Liège.

En conclusion, les CSM suscitent l'intérêt dans de nombreuses pathologies, mais leur hétérogénéité et leur plasticité, qui sont un atout face à des maladies complexes et multifactorielles, compliquent également leur étude et leur standardisation. Les avancées futures viendront d'une meilleure compréhension de leur mécanisme d'action dans ces différentes pathologies, et de l'optimisation des CSM (origine, conditions de culture, timing d'injection et dosage, ...) (16). Un des axes de développement est la thérapie acellulaire, utilisant le sécrétome des CSM, les vésicules extracellulaires dérivées des CSM, ou

encore les CSM apoptotiques (17). En outre, les interactions entre les CSM et le système immunitaire des patients sont bidirectionnelles. Dès lors, plus que l'optimisation des CSM, l'identification des conditions dans lesquelles les cellules immunitaires du patient répondent le mieux aux CSM et l'optimisation de ces conditions pourraient être cruciales.

CELLULES CAR-T

À côté de l'utilisation de cellules hétérogènes non modifiées telles que les CSH et les CSM, les recherches récentes dans le domaine de l'immunothérapie cellulaire se sont orientées vers des thérapies plus ciblées, par la sélection et/ou la modification de cellules, avant leur administration au patient. La meilleure réussite, à ce jour, est la thérapie par cellules CAR-T. Ce traitement personnalisé utilise des lymphocytes T autologues, transduits avec un gène codant pour un récepteur antigénique chimérique («chimeric antigen receptor», CAR) pour rediriger ces cellules T contre les cellules tumorales. Le récepteur chimérique CAR est constitué d'un domaine extracellulaire spécifique de la cible antigénique, généralement dérivé d'un anticorps (scFv, pour «single chain variable fragment»), ainsi que d'un module d'ancrage transmembranaire et d'un ou plusieurs modules de signalisation intracellulaire dérivés des cellules T (domaine de costimulation, par exemple CD28 ou 4-1BB, et domaine d'activation CD3 ζ). Les lymphocytes T sont prélevés par cytophérèse, génétiquement modifiés *ex vivo*, cultivés puis réinfusés au patient après un conditionnement lymphodéplétant. Les cellules CAR-T ciblent et détruisent alors spécifiquement les cellules tumorales, de manière indépendante du complexe majeur d'histocompatibilité. Le CHU de Liège est l'un des quatre centres belges agréés pour l'administration des cellules CAR-T, et le seul à être agréé GMP («Good Manufacturing Practice») pour leur fabrication.

Les cellules CAR-T anti-CD19 représentent les premières cellules CAR-T approuvées en clinique, suite à la démonstration de leur efficacité dans le traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et des leucémies lymphoblastiques aiguës B (LLA-B). Dans les LBDGC en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement, deux types de CAR-T ciblant le CD19 ont démontré leur efficacité : taux de réponse de 83 % dont 58 % de rémission complète (RC) avec un suivi médian de 27,1 mois dans l'étude ZUMA-1 (axicabtagene ciloleucel) (18), et taux de réponse de 53 %

dont 39 % de RC avec un suivi médian de 40,3 mois dans l'étude JULIET (tisagenlecleucel) (19). Dans la LLA-B en rechute ou réfractaire, les résultats sont encore plus impressionnants, avec un taux de RC de 81 % à 3 mois chez les enfants et jeunes adultes (20). Les cellules CAR-T anti-CD19 sont également efficaces dans la leucémie lymphoïde chronique et les lymphomes folliculaires et du manteau, avec, cependant, des taux de réponse inférieurs (21). Les principaux effets secondaires sont le syndrome d'activation cytokinique et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunes effectrices (22). Les études cliniques actuelles dans les lymphomes et la LLA visent à évaluer l'utilisation plus précoce des cellules CAR-T, dès la deuxième ligne de traitement, à la place de la chimiothérapie conventionnelle.

Les cellules CAR-T sont applicables, en principe, à de nombreux cancers, et des avancées sont attendues dans l'identification de nouvelles cibles antigéniques. L'utilisation de cellules CAR-T ciblant d'autres antigènes tumoraux est déjà à l'étude, avec, notamment, des essais cliniques au CHU de Liège dans la leucémie myéloblastique aiguë (cellules CAR-T anti-NKG2D) et le myélome multiple (cellules CAR-T anti-BCMA). Dans cette dernière indication, les cellules CAR-T anti-BCMA (idecabtagene vicleucel) viennent d'ailleurs d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en Europe pour le traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire, suite à la démonstration, dans une étude de phase 2, de résultats nettement supérieurs aux thérapies conventionnelles (taux de réponse de 73 %, dont 33 % de RC) (23). L'oncologie représente également un vaste champ de développement possible des cellules CAR-T, avec de nombreux efforts concentrés sur la mise au point de cellules CAR-T dirigées contre divers types de tumeurs solides.

Les recherches actuelles visent également à améliorer la puissance et la persistance des cellules CAR-T, tout en réduisant les toxicités. De nombreuses études translationnelles investiguent l'importance de l'affinité de la partie extracellulaire du CAR pour l'antigène-cible, l'influence du type de molécule de costimulation utilisée dans la construction du CAR (24), ou encore l'importance du phénotype des lymphocytes T (naïf, effecteur, mémoire, régulateur) (21) dans la rapidité d'expansion, la persistance et l'efficacité des cellules CAR-T. Parmi les pistes actuellement explorées en recherche fondamentale, mais également dans les études cliniques, nous pouvons identifier deux axes principaux : l'utilisation d'autres sources cellulaires, et notamment des cellules T allogéniques,

et les innovations dans la conception des CAR et l'ingénierie des cellules T.

Les cellules CAR-T autologues présentent un certain nombre d'inconvénients tels que leur délai de production (plusieurs semaines entre le prélèvement des cellules et leur réinfusion au patient, avec risque de progression de la maladie entretemps) et leur coût élevé. De plus, il y a les risques d'échec de production et la variabilité du produit cellulaire (répertoire lymphocytaire T altéré par les traitements antérieurs ou le microenvironnement tumoral, ou en raison d'une sénescence liée à l'âge). La mise au point de nouveaux modes de production de cellules CAR-T autologues, automatisés et directement sur site (dans un laboratoire hospitalier agréé GMP pour thérapie cellulaire et génique), pourrait permettre de simplifier la logistique et réduire les délais de production (jusqu'à 1 semaine) ainsi que les coûts. Ce type de production est actuellement développé au Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génique (LTCG), et une étude clinique utilisant des cellules CAR-T autologues produites au CHU de Liège devrait prochainement débiter.

L'utilisation de cellules CAR-T allogéniques (allo-CAR-T), provenant de donneurs sains, présente, également, de nombreux avantages potentiels : disponibilité immédiate de lots cryopréservés, standardisation possible du produit cellulaire, possibilité de multiples administrations, combinaison de cellules CAR-T dirigées contre différentes cibles, et diminution des coûts grâce à un procédé industrialisé. En revanche, l'utilisation d'allo-CAR-T expose au risque de GVHD et de rejet. Pour limiter ces risques, une des méthodes employées est l'inactivation ciblée des gènes TRAC (codant pour le TCR) et CD52. L'absence d'expression du TCR permet à ces cellules d'être tolérantes aux antigènes des tissus de l'hôte. Les allo-CAR-T expriment, par contre, les antigènes de classes I et II du CMH et sont donc une source riche de stimulus antigénique pour les cellules immunitaires de l'hôte, exposant au risque de rejet. L'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD52 permet la déplétion des lymphocytes du patient, et l'expansion préférentielle des allo-CAR-T (25).

Les stratégies visant à améliorer la conception des CAR et l'ingénierie des cellules T sont multiples. Étant donné le rôle crucial de plusieurs interleukines (IL) dans l'activation, la différenciation et la prolifération des lymphocytes, leur utilisation (essentiellement IL-2, IL-7 et IL-15) est étudiée pour optimiser l'efficacité et la persistance des cellules CAR-T. C'est le cas avec l'ajout d'interleukines lors de l'expansion

ex vivo, ou avec l'induction d'une co-expression d'une ou plusieurs interleukines (ou leur récepteur) par les cellules CAR-T (26).

Un des mécanismes principaux de la rechute après traitement par cellules CAR-T est la perte d'antigène par les cellules tumorales, et les stratégies étudiées pour résoudre ce problème incluent les cellules CAR-T bispécifiques (exprimant deux CAR différents) ou l'utilisation d'un pool de cellules CAR-T dirigées contre des cibles antigéniques différentes (27). La méthode et le site d'intégration du CAR dans le génome de la cellule T ont récemment démontré leur importance capitale (28). La construction des cellules CAR-T actuellement commercialisées repose sur l'intégration du CAR dans le génome par un lentivirus, ce qui résulte en une intégration aléatoire du vecteur dans le génome. Deux conséquences en résultent : une expression variable et non régulée du CAR, et un risque de perturbation de l'expression d'autres gènes. L'utilisation de méthodes d'intégration ciblée du CAR permet d'éviter ces risques et d'améliorer l'efficacité des cellules CAR-T. Par exemple, l'intégration du CAR par CRISPR-Cas9 dans le locus TRAC codant pour le TCR α permet simultanément d'éliminer l'expression du TCR naturel (réduisant le risque d'alloréactivité dans le cas des allo-CAR-T) et de réguler l'expression du CAR en fonction du stimulus antigénique, comme un TCR naturel, ce qui ralentit les phénomènes d'épuisement des cellules T (29).

Globalement, les progrès de l'immunologie et de la biologie moléculaire permettent d'envisager des possibilités quasi infinies de modulation des cellules CAR-T pour obtenir un produit cellulaire à la fois puissant et ciblé, adapté à chaque situation.

AUTRES TYPES DE THÉRAPIE CELLULAIRE

D'autres types de thérapie cellulaire sont en cours de développement, chez l'homme, dans des études cliniques. Le transfert de cellules T régulatrices (Treg) est évalué dans la prévention ou le traitement de la GHVD et de pathologies auto-immunes (30). Le transfert de lymphocytes T allogéniques antiviraux est également étudié chez les patients immunodéprimés. Deux études sont en cours au CHU de Liège, l'une évaluant l'utilisation des lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV (tabelecleucel) pour le traitement des lymphomes post-transplantation associés à l'EBV, et l'autre visant à traiter les infections à adénovirus, CMV ou EBV survenant après greffe de

CSH par l'infusion de lymphocytes T multi-spécifiques sélectionnés et cultivés à partir de cellules du donneur.

Parmi les thérapies ciblées prometteuses, nous pouvons aussi citer les cellules T exprimant, non pas un CAR, mais un TCR transgénique (TCR T cells) et étudiées dans le traitement de certains cancers, ou encore les CAAR T cell («chimeric autoantibody receptor»), contenant un autoantigène comme domaine de liaison extracellulaire afin d'éliminer les cellules B sécrétant des auto-anticorps, pour le traitement des maladies auto-immunes.

Un autre concept en cours de développement est celui des cellules CAR-T universelles, c'est-à-dire non spécifiques d'un antigène tumoral (pouvant donc être utilisées dans diverses pathologies). Leur utilisation est associée à celle d'un ou plusieurs agents ciblés constitués d'une extrémité constante reconnue par le CAR universel et d'une extrémité variable reconnaissant l'antigène tumoral choisi. Toutes ces approches doivent encore faire face à de nombreux défis avant d'être appliquées en pratique clinique, mais permettent d'envisager des traitements d'immunothérapie cellulaire ciblés, sûrs et efficaces, pour de nombreuses pathologies dans un avenir proche (31).

CONCLUSION

Les avancées constantes dans la compréhension des mécanismes complexes régissant notre système immunitaire ont permis d'en prendre le contrôle pour utiliser les cellules immunitaires comme armes contre le cancer. Tout comme l'allogreffe de CSH a révolutionné la prise en charge des hémopathies malignes il y a une cinquantaine d'années, les cellules CAR-T sont en passe de modifier le paysage de l'hématologie dans les prochaines années. Ce type d'immunothérapie ciblée a également le potentiel de changer la prise en charge des tumeurs solides, et possiblement d'autres types de pathologies dans lesquelles le système immunitaire est impliqué.

À l'opposé, les CSM, dont la plasticité joue un rôle crucial dans l'homéostasie de nos tissus, représentent un espoir de thérapie cellulaire non ciblée dans les pathologies associées à une activation dérégulée du système immunitaire. De nombreuses études fondamentales, cliniques et translationnelles sont encore nécessaires pour permettre le développement optimal de ces puissants outils thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Narinx J, Servais S, Baron F, et al. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques : Principes généraux et progrès récents. *Rev Med Liege* 2021;**76**:464-9.
2. Wang Y, Chen X, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunol* 2014;**15**:1009-16.
3. Servais S, Grégoire C, Baron F, et al. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bel J Hematol* 2016;**7**:229-35.
4. Kebriaei P, Hayes J, Daly A, et al. A phase 3 randomized study of remestemcel-I versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;**26**:835-44.
5. Purtill D, Cirillo M, Fogarty J, et al. Early cessation of a randomised study in acute graft versus host disease: upfront mesenchymal stromal cells with corticosteroids versus corticosteroids alone. *Bone Marrow Transplant* 2020;**55**:2199-201.
6. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;**388**:1281-90.
7. Grégoire C, Lechanteur C, Briquet A, et al. Review article: mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;**45**:205-21.
8. Gregoire C, Briquet A, Pirenne C, et al. Allogeneic mesenchymal stromal cells for refractory luminal Crohn's disease: A phase I-II study. *Dig Liver Dis* 2018;**50**:1251-5.
9. Vieujean S, Loly JP, Boutaffala L, et al. Mesenchymal Stem Cell Injection in Crohn's Disease Strictures: a phase I-II clinical study. *J Crohns Colitis* 2021;jjab154.
10. Ercicum P, Rowat P, Poma L, et al. Administration of mesenchymal stromal cells before renal ischemia/reperfusion attenuates kidney injury and may modulate renal lipid metabolism in rats. *Sci Rep* 2017;**7**:8687.
11. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille M-H, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I-II, open-label, clinical study. *J Hepatol* 2017;**67**:47-55.
12. Ercicum P, Weekers L, Detry O, et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int* 2019;**95**:693-707.
13. Vandermeulen M, Mohamed-Wais M, Ercicum P, et al. Infusion of allogeneic mesenchymal stromal cells after liver transplantation: a 5-year follow-up. *Liver Transpl* 2021. doi: 10.1002/lt.26323.
14. Vandermeulen M, Ercicum P, Weekers L, et al. Mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation. *Transplantation* 2020;**104**:923-36.
15. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med* 2019;**7**:154-62.
16. Grégoire C, Ritacco C, Hannon M, et al. Comparison of mesenchymal stromal cells from different origins for the treatment of graft-vs.-host-disease in a humanized mouse model. *Front Immunol* 2019;**10**:619.
17. Kordelas L, Rebmann V, Ludwig AK, et al. MSC-derived exosomes: a novel tool to treat therapy-refractory graft-versus-host disease. *Leukemia* 2014;**28**:970-3.
18. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;**20**:31-42.
19. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;**22**:1403-15.
20. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with b-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;**378**:439-48.
21. Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med* 2018;**24**:563-71.
22. Maquet C, Beguin Y, De Prijck B, et al. Le lymphome diffus à grandes cellules B : nouveau traitement révolutionnaire par des cellules immunitaires génétiquement modifiées appelées «CAR T cells». *Rev Med Liege* 2021;**75**:476-81.
23. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021;**384**:705-16.
24. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov* 2013;**3**:388-98.
25. Poirot L, Philip B, Schiffer-Mannioui C, et al. Multiplex Genome-Edited T-cell Manufacturing Platform for «Off-the-Shelf» Adoptive T-cell Immunotherapies. *Cancer Res* 2015;**75**:3853-64.
26. Zhang Z, Miao L, Ren Z, et al. Gene-edited interleukin CAR-T cells therapy in the treatment of malignancies: present and future. *Front Immunol* 2021;**12**:718686.
27. Cronk RJ, Zurko J, Shah NN. Bispecific chimeric antigen receptor T Cell therapy for B Cell malignancies and multiple myeloma. *Cancers (Basel)* 2020;**12**:2523.
28. Fraietta JA, Nobles CL, Sammons MA, et al. Disruption of TET2 promotes the therapeutic efficacy of CD19-targeted T cells. *Nature* 2018;**558**:307-12.
29. Eyquem J, Mansilla-Soto J, Giavridis T, et al. Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. *Nature* 2017;**543**:113-7.
30. Hannon M, Lechanteur C, Lucas S, et al. Infusion of clinical-grade enriched regulatory T cells delays experimental xenogeneic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2014;**54**:353-63.
31. Ellis GI, Sheppard NC, Riley JL. Genetic engineering of T cells for immunotherapy. *Nat Rev Genet* 2021;**22**:427-47.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Grégoire C, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : celine.gregoire@chuliege.be