

Titre : Immunothérapie par transfert adoptif de lymphocytes T CAR dans le neuroblastome de haut grade : Évaluation de l'efficacité et de la neurotoxicité sur modèles cellulaires de lymphocytes T V δ 2 CAR ciblant GD2-O-acétylé

Mots clés : neuroblastome ; immunothérapie T-CAR ; lymphocytes T gamma delta ; OAcGD2

Le neuroblastome à haut risque reste associé à un pronostic défavorable malgré des traitements multimodaux intensifs, soulignant la nécessité de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'immunothérapie anti-GD2 a permis d'améliorer la survie, mais son utilisation est limitée par des douleurs neuropathiques dose-dépendantes liées à l'expression de GD2 sur les tissus dérivés de la crête neurale, notamment les nerfs périphériques. Plus récemment, les lymphocytes T CAR ciblant GD2 ont montré une efficacité prometteuse, au prix de toxicités parfois sévères, soulevant la question des effets « on-target, off-tumor », en particulier lors d'une augmentation des doses administrées.

Le dérivé O-acétylé du GD2 (OAcGD2) constitue un antigène tumoral spécifique, exprimé par les cellules de neuroblastome mais absent des nerfs périphériques, permettant d'envisager une amélioration de la fenêtre thérapeutique.

Par ailleurs, les lymphocytes T $\gamma\delta$, et en particulier les V δ 2, présentent une faible alloréactivité et pourraient constituer une alternative intéressante aux lymphocytes T $\alpha\beta$ conventionnels, notamment en termes de production standardisée.

Dans ce travail, nous avons évalué l'activité antitumorale de lymphocytes T V δ 2 modifiés pour exprimer un CAR dirigé contre OAcGD2 dans des modèles précliniques de neuroblastome, et comparé leur efficacité à celle du dinutuximab bêta. Nous avons également étudié leurs effets « on-target, off-tumor » à l'aide d'un modèle in vitro de nerfs périphériques.

Nos résultats suggèrent que les CAR T V δ 2 ciblant OAcGD2 présentent une activité antitumorale efficace tout en limitant la neurotoxicité, constituant ainsi une approche immunothérapeutique prometteuse pour le neuroblastome à haut risque.

Title: CAR-T cell therapy in high-risk neuroblastoma: efficacy and neurotoxicity assessment OAcGD2.CAR V δ 2 T cells on preclinical models

Keywords : neuroblastoma ; CAR-T therapy ; gamma delta T cells ; OAcGD2

Abstract : High-risk neuroblastoma remains associated with poor outcomes despite intensive multimodal treatment, highlighting the need for innovative therapeutic strategies. Anti-GD2 immunotherapy has improved survival but is limited by dose-dependent neuropathic toxicity due to GD2 expression on peripheral nerves. Recently, GD2-targeted CAR T cells have shown promising clinical efficacy, although severe toxicities persist, raising concerns about on-target, off-tumor effects, particularly with increasing CAR T-cell doses.

The O-acetylated derivative of GD2 (OAcGD2) represents a tumor-specific antigen, as it is expressed on neuroblastoma cells but absent from peripheral nerves. Targeting OAcGD2 may therefore improve the therapeutic window by reducing neurotoxicity.

In parallel, $\gamma\delta$ T cells, and particularly V δ 2 T cells, offer a promising alternative to conventional $\alpha\beta$ T cells due to their low alloreactivity and potential for scalable, off-the-shelf manufacturing.

In this study, we evaluated the antitumor efficacy of OAcGD2-targeted CAR V δ 2 T cells in neuroblastoma preclinical models and compared their activity with Dinutuximab beta. We also assessed their on-target, off-tumor effects using a peripheral nerve in vitro model.

Our results demonstrate that OAcGD2 CAR V δ 2 T cells exhibit potent antitumor activity while limiting neurotoxic effects, supporting their potential as a safer and effective immunotherapeutic strategy for high-risk neuroblastoma.