les immunothérapies et le cancer

publié le 31.08.26 |par laurent genestier, christelle harly

ce webinaire, coorganisé par le cnrs et le ministère de l'éducation nationale, est composé de deux conférences enregistrées le 18 décembre 2024. la première, par laurent genestier, porte sur les différents traitements qui peuvent être utilisés en immunothérapie contre le cancer (cytokines, anticorps, cellules car-t, vaccins thérapeutiques…). la seconde, par christelle harly, a pour objet de présenter la diversité des lymphocytes, en particulier des cellules tueuses naturelles, des lymphocytes t γδ et de cellules lymphoïdes innées, avec notamment comme enjeu d'identifier les facteurs impliqués dans la localisation tissulaire des lymphocytes. le texte qui suit est une synthèse de ces deux interventions.

1. sommaire de la vidéo

- conférence 1 : les immunothérapies et le cancer
- les mécanismes clés de la réponse immunitaire antitumorale
- l'immunothérapie
- les thérapies cellulaires
- les vaccins thérapeutiques
- conférence 2 : apports de la recherche fondamentale
- diversité des lymphocytes et implications
- les lymphocytes antitumoraux naturels
- le défi des tumeurs solides
- apport de l'étude de lymphocytes tissulaires
- les thérapies futures
- questions/réponses

2. conférence 1 : les immunothérapies et le cancer

2.1. les mécanismes clés de la réponse immunitaire antitumorale

2.1.1. l'immunité adaptative : activation et différenciation des lymphocytes

la compréhension des immunothérapies nécessite d'introduire quelques éléments sur l'immunité antitumorale. les acteurs de l'immunité adaptative sont les lymphocytes. les lymphocytes t et les lymphocytes b sont capables de reconnaître des antigènes grâce à des récepteurs antigéniques situés à leur surface. ces antigènes, lorsqu'ils sont sous forme native, vont pouvoir être reconnus par les lymphocytes b qui se différencient alors en deux types de cellules différentes : les cellules b à mémoire et les plasmocytes, qui vont sécréter les anticorps. ceci se fait grâce à l'aide de lymphocytes t, notamment les lymphocytes t cd4 qui, eux, sont activés par des cellules présentatrices de l'antigène qui présentent des peptides dérivés de ces antigènes. ces peptides vont être présentés aux lymphocytes t cd4 et aux lymphocytes cd8.

les lymphocytes t cd4 sont des cellules auxiliaires qui vont pouvoir aider les cellules b à se différencier et elles vont pouvoir également favoriser la différenciation des lymphocytes t cd8 cytotoxiques, permettant ainsi une réponse cytotoxique contre des cellules tumorales ou des cellules infectées par des virus.

2.1.2. récepteurs antigéniques des lymphocytes t et b

les récepteurs antigéniques des lymphocytes b sont des anticorps de surface, ayant à peu près la même structure qu'un anticorps circulant, avec des parties constantes et des parties variables, ces dernières reconnaissant les antigènes. ensuite, des molécules couplées à ces récepteurs antigéniques des cellules b vont permettre la signalisation et l'activation des cellules b.

le principe est similaire pour les cellules t. le récepteur antigénique, appelé tcr (***t-cell receptor***), est composé de deux chaînes αβ et d'un complexe de molécules cd3. le tcr reconnaît les peptides antigéniques présentés par les cellules dendritiques. l'antigène est reconnu spécifiquement par le tcr. la signalisation et l'activation des lymphocytes t se réalise par l'intermédiaire des résidus itam des molécules cd3, qui vont permettre d'activer un certain nombre de cascades de signalisation aboutissant à l'activation de ces lymphocytes.

2.1.3. réponse des lymphocytes t aux antigènes tumoraux

les lymphocytes t sont impliqués dans la réponse antitumorale. en cas de cancer, les cellules dendritiques immatures vont capturer des débris des cellules tumorales. ces antigènes tumoraux permettent la maturation des cellules dendritiques qui ensuite migrent jusqu'aux ganglions drainant le site tumoral. les cellules dendritiques matures y présentent alors ces antigènes, sous forme de peptides, présentés par le cmh de classe i aux lymphocytes t cd8 et par le cmh de classe ii aux lymphocytes t cd4.

2.1.4. activation des lymphocytes t par les antigènes tumoraux

la cellule dendritique présente les peptides dérivés des antigènes tumoraux. ces peptides sont reconnus par le tcr, qui va permettre une activation, un premier signal. les cellules dendritiques matures expriment également des molécules de costimulation, ici représentées par cd80 et cd86, qui vont fournir un deuxième signal qui va être reconnu par la molécule cd28 à la surface des lymphocytes t. ces deux signaux induisent activation des lymphocytes t, cd4 ou cd8. un troisième signal est fourni par les cytokines, qui sont elles-mêmes produites par les lymphocytes t, de façon autocrine ou paracrine. les cytokines, et notamment l'il2 (interleukine 2), jouent un rôle très

important dans l'activation des lymphocytes t. l'il2 se fixe sur son récepteur présent à la surface des cellules t et fournit un troisième signal qui permet une prolifération importante des lymphocytes t.

2.2. l'immunothérapie

l'immunothérapie repose sur deux principes essentiels. le premier consiste à lever le frein immunitaire, c'est-à-dire à réorienter le système immunitaire contre le cancer, en lui permettant de reconnaître les cellules cancéreuses comme étrangères. le deuxième principe repose sur la stimulation de la réponse immunitaire. en effet, parfois la réponse immunitaire existe, mais elle n'est pas assez forte. dans ce cas-là, il s'agit de mieux stimuler le système immunitaire.

ces deux principes peuvent être en réalité complémentaires. il peut être en effet nécessaire d'activer le système immunitaire contre le cancer, puis de le stimuler afin d'obtenir une efficacité maximale des traitements.

2.2.1. les cytokines

la plus ancienne immunothérapie repose sur les cytokines. je vais vous présenter l'exemple de l'il2, une cytokine qui est produite par les lymphocytes t et qui permet d'induire l'activation de ces lymphocytes t.

les traitements à base d'il2 ont été injectés pendant plusieurs années à des patients atteints de cancers. la réponse antitumorale était efficace, avec une régression des tumeurs dans certains cas, du fait de la très bonne activation des lymphocytes t et des cellules nk par l'il2. par contre, les traitements à forte dose d'il2 présentaient des effets toxiques importants qui pouvaient conduire à de l'hypotension, de l'hypoxie, des lymphopénies, des thrombocytopénies… cette immunothérapie était donc très difficile à supporter par les patients.

depuis quelques années, il a été développé un nouveau moyen d'utiliser ces cytokines de façon à avoir un effet plus spécifique et moins toxique pour les patients. il s'agit de coupler les cytokines à des particules qui sont ensuite injectées au niveau de la tumeur. les particules couplées aux cytokines empêchent la diffusion de ces dernières dans l'organisme. l'activation des lymphocytes t va donc être locale, se limitant à l'activation de ceux présents au niveau de la tumeur.

2.2.2. les anticorps

les anticorps sont utilisés depuis maintenant une vingtaine d'années en immunothérapie. il s'agit d'anticorps monoclonaux qui sont produits en laboratoire et qui sont quasi équivalents aux anticorps qui sont normalement fabriqués par le corps chez l'homme. ils reconnaissent de façon spécifique un antigène particulier. la liaison de l'anticorps à l'antigène va initier la destruction de la cellule portant cet antigène.

les anticorps monoclonaux peuvent être fabriqués *in vivo*, soit en immunisant des souris avec des antigènes tumoraux, soit en prenant des patients ayant été atteints de cancers et aujourd'hui guéris, et qui ont donc été soumis à ces antigènes. ensuite, les plasmocytes produisant ces anticorps sont purifiés permettant de déterminer les gènes qui ont permis leur synthèse. il est également possible de purifier ces gènes d'anticorps à partir de cultures *in vitro* et notamment des systèmes de levure. une fois ces gènes isolés, il est possible de les transférer dans des cellules usines qui, cultivées dans des bioréacteurs, vont permettre de produire de grandes quantités d'anticorps. ces anticorps peuvent ensuite être utilisés pour traiter des cas de cancers.

la reconnaissance des cellules tumorales par les anticorps active deux mécanismes. le premier est la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (adcc). les anticorps sont reconnus par leur partie terminale, fc, par les cellules immunitaires qui possèdent un récepteur au fragment fc : les macrophages, les cellules nk et d'autres. lorsque ces cellules sont activées par leurs récepteurs à fc, elles détruisent les cellules tumorales.

le deuxième mécanisme de cytotoxicité associé à ces anticorps est une cytotoxicité dépendante du complément. les anticorps activent le système du complément et, grâce aussi à des cellules effectrices associées à ce système complément, entraînent la lyse des cellules tumorales reconnues spécifiquement par ces anticorps.

prenons l'exemple du rituximab, un anticorps qui est utilisé maintenant depuis plus de vingt ans. il s'agit d'un anticorps anti-cd20, utilisé dans le traitement des lymphomes, notamment des lymphomes b, parce qu'il se trouve que cd20 est exprimée par les lymphocytes b et donc par les cellules tumorales dérivées de ces lymphocytes b. cet anticorps reconnaît les lymphocytes b tumoraux et provoque leur destruction par les deux mécanismes précités [1]. par rapport à la chimiothérapie seule, la combinaison rituximab, donc rituximab + chimiothérapie a amélioré considérablement la survie des patients.

le rituximab a d'abord été produit chez la souris. l'injection d'anticorps de souris à l'homme pose problème car ces anticorps de souris vont être reconnus comme étrangers par l'homme : très rapidement des anticorps anti-anticorps de souris vont être produits. afin d'éviter la neutralisation de ces anticorps thérapeutiques d'origine murine, ceux-ci ont été modifiés pour garder les régions variables murines spécifiques de cd20, mais remplacer les parties constantes par des parties humaines. aujourd'hui, il est même possible de produire des anticorps complètement humains.

2.2.3. les anticorps armés

une deuxième façon d'utiliser des anticorps armés, appelés ainsi car ils sont conjugués à des toxines, c'est-à-dire à des molécules à effet chimiothérapeutique. le fait de coupler cette toxine à un anticorps reconnaissant les cellules tumorales permet d'adresser la toxine directement au contact des cellules tumorales et donc d'éviter les effets non spécifiques des chimiothérapies. après sa fixation à la cellule tumorale, l'anticorps est endocyté et, lorsqu'il arrive dans le lysosome, la toxine va se dissocier de l'anticorps, être libérée à l'intérieur de la cellule tumorale et ainsi permettre de la tuer. le système des anticorps armé permet donc le ciblage de la chimiothérapie directement sur les cellules tumorales.

dans le cadre du cancer du poumon par exemple, de nombreux anticorps armés différents sont disponibles. ils ciblent des récepteurs différents présents sur les cellules tumorales.

2.2.4. les anticorps bispécifiques et trispécifiques

un troisième type d'anticorps, développé beaucoup plus récemment, correspond aux anticorps bipécifiques ou trispécifiques engageant les lymphocytes t. un anticorps bispécifique est un anticorps ne possédant pas les mêmes régions variables sur ses deux bras. un premier bras est capable de se fixer au complexe cd3, et donc d'activer n'importe quel lymphocyte t, indépendamment des antigènes que ceux-ci sont capables de reconnaître par leur tcr. autrement dit, les anticorps bispécifiques, grâce à leur bras reconnaissant cd3, peuvent activer tous les lymphocytes t. le second bras est quant à lui spécifique d'un antigène tumoral. par conséquent, les anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes t permettent d'activer les lymphocytes t au contact de la tumeur. la tumeur peut donc être détruite directement au niveau local.

pour l'instant, les anticorps bispécifiques ont été utilisés dans des tumeurs liquides : lymphomes et leucémies [2], notamment des leucémies b et des lymphomes b. ce sont principalement des anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes t. mais il existe de la même façon des anticorps bispécifiques engageant les cellules nk. s'ils ne sont utilisés que depuis 2017, les essais cliniques qui utilisent des anticorps bispécifiques sont en très forte expansion au cours de ces dernières années.

il existe également des anticorps trispécifiques, qui ont trois valences. le premier bras peut cibler à la fois cd3 et cd28, responsables de deux des trois signaux d'activation des lymphocytes t, ce qui permet une activation plus forte qu'avec les anticorps bispécifiques. l'autre bras, comme dans le cas des anticorps bispécifiques, reconnaît un antigène présenté par les cellules tumorales.

il existe également des anticorps trispécifiques reconnaissant un seul élément au niveau des cellules t (par exemple cd3) ou des cellules nk, mais deux éléments des cellules tumorales. l'intérêt est d'éviter un phénomène qui peut se produire lorsque les anticorps ne reconnaissent qu'un seul antigène des cellules tumorales, à savoir la perte de l'expression de cet antigène. en reconnaissant deux antigènes distincts, les anticorps trispécifiques peuvent continuer à cibler les cellules tumorales même si l'un des antigènes n'est plus exprimé.

2.2.5. les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

lorsqu'un lymphocyte t est activé, il prolifère et exprime des fonctions, notamment cytotoxiques, aboutissant à l'élimination de cellules tumorales. cependant, la tumeur peut persister un certain temps, et la simulation chronique des lymphocytes t entraîne un phénomène d'épuisement (***exhaustion*** en anglais) de ces derniers. cet épuisement se produit car les lymphocytes t se mettent à exprimer des points de contrôle immunitaire. il s'agit de récepteurs exprimés à la surface de ces cellules, par exemple, des récepteurs pd-1, tim3… il en existe de nombreux. l'activation de ces récepteurs entraîne, même en cas de nouvelles stimulations par des antigènes une absence de réponse des lymphocytes t. par exemple, le récepteur pd-1 des lymphocytes t peut se lier au ligand pd-l1 exprimé à la surface des cellules tumorales. ainsi, ces dernières inactivent la réponse immunitaire.

pour éviter ce phénomène d'épuisement des lymphocytes t, des anticorps capables d'inhiber les points de contrôle immunitaire ont été développés. ces anticorps ciblent les récepteurs responsables de l'épuisement et empêchent alors l'interaction de ces derniers avec leurs ligands. c'est ainsi qu'ont été développés des anticorps anti-pd-1, reconnaissant le récepteur pd-1 à la surface des lymphocytes t, ou anti pd-l1, reconnaissant le ligand à la surface des cellules tumorales. en se fixant, ces anticorps bloquent l'interaction pd-1 et pd-l1, interaction qui normalement empêche l'activation des lymphocytes t. les anticorps empêchant l'interaction entre pd-1 et pd-l1 permettent d'améliorer la survie des personnes atteintes de cancer du poumon et dont les cellules cancéreuses expriment pd-l1.

un autre point de contrôle immunitaire concerne la molécule ctla-4. exprimée par les lymphocytes t activés, elle interagit avec ses ligands cd80 et cd86, présents au niveau des cellules présentatrices de l'antigène, ce qui induit une inhibition de l'activité des lymphocytes t. des anticorps bloquant l'interaction entre ctla-4 et ces ligands permettent de lever ce point de contrôle immunitaire et donc de permettre aux lymphocytes t de détruire les cellules tumorales.

les anticorps ciblant pd-1 et ctla-4 peuvent également être utilisés en combinaison, ce qui améliore encore leur efficacité antitumorale. par ailleurs, de nombreux autres anticorps, ciblant différents points de contrôle immunitaire, sont en cours de

développement.

2.3. les thérapies cellulaires

2.3.1. les premiers développements : les lymphocytes t infiltrant les tumeurs

les lymphocytes t et d'autres cellules actrices de l'immunité sont capables d'infiltrer les tumeurs. parmi ces lymphocytes t, certains sont capables de détruire la tumeur, mais d'autres, au contraire, favorisent plutôt le développement de la tumeur. pendant des années, une thérapie cellulaire du cancer a donc visé à récupérer, au sein de biopsies de tumeurs, les lymphocytes t capables de détruire la tumeur. ces lymphocytes étaient ensuite cultivés *in vitro* puis réinjectés aux patients.

ces techniques ont été finalement assez peu efficaces. depuis quelques années maintenant, une autre approche consiste à utiliser non pas les lymphocytes t tels quels mais, au préalable, de les modifier génétiquement pour les rendre plus efficaces, pour augmenter leur cytotoxicité, pour permettre à ces lymphocytes t d'aller mieux cibler la tumeur, en modifiant certains gènes qui vont permettre l'adressage de ces cellules antitumorales directement au niveau de la tumeur et en permettant, par exemple, d'éviter l'épuisement cellulaire. ces lymphocytes t, génétiquement modifiés, sont ensuite réinjectés aux patients. dans ce cas-là, la thérapie cellulaire est beaucoup plus efficace.

2.3.2. les cellules car-t

les cellules car-t sont des lymphocytes t modifiés pour exprimer un récepteur antigénique chimérique (car pour *chimeric antigen receptor*). les récepteurs car sont qualifiés de chimériques, car ils combinent des éléments issus de différentes molécules. la partie extracellulaire du récepteur correspond à la partie variable d'anticorps, capable de reconnaître des antigènes tumoraux. la partie intracellulaire correspond quant à elle à un domaine d'activation (issue de la molécule cd3) associée à des domaines de coactivation (issus de cd28). lorsque la partie anticorps qui reconnaît une cellule tumorale, l'activation du domaine intracellulaire permet une activation des lymphocytes t.

les cellules car-t sont principalement utilisées, pour l'instant, dans le cadre de lymphomes ou de leucémies, notamment b. le sang du patient est prélevé et la fraction riche en lymphocytes est isolée. les lymphocytes t sont ensuite activés grâce à des billes couplées à des molécules anti-cd3, puis modifiés génétiquement pour exprimer le récepteur antigénique chimérique. enfin, les lymphocytes t génétiquement modifiés sont cultivés *in vitro* pour avoir suffisamment de cellules qui vont être ensuite réinjectées au patient.

les lymphocytes t cd4 exprimant le récepteur chimérique vont sécréter des cytokines aidant les lymphocytes t cd8 à être plus performants, et qui vont également recruter d'autres acteurs de l'immunité participant à la réponse antitumorale. les lymphocytes t cd8 cytotoxiques exprimant le récepteur chimérique vont quant à eux mettre en action les mécanismes de cytotoxicité.

les cellules car-t ont été approuvées pour des usages cliniques aux états-unis dès 2017 et en europe en 2019. mais, avant cela, la mise au point des cellules car-t a nécessité un travail long de plusieurs années. dès les années 90, les premières modifications génétiques de lymphocytes ont été réalisées par le chercheur français michel sadelain. les premiers essais ont été effectués chez l'animal, avant que des essais cliniques ne

soient menés chez l'être humain, jusqu'à obtenir finalement l'approbation des autorités de santé pour autoriser l'emploi de ce médicament chez les patients.

ces thérapies cellulaires utilisant des cellules car-t sont très efficaces et sont utilisées actuellement en deuxième ligne chez les patients. en effet, lorsque l'on traite des patients atteints de lymphomes b par des chimiothérapies classiques en première ligne, un certain nombre de ces patients échappe aux traitements. lorsque ces patients sont traités par une deuxième ligne de chimiothérapie, leur survie est vraiment très mauvaise. par contre, si on traite des patients ayant le même type de lymphome par des cellules car-t, l'efficacité est bien meilleure.

les cellules car-t ont tout de même pour inconvénient d'induire deux phénomènes toxiques différents. le premier est spécifique aux cellules car-t ciblant cd19. il correspond à une neurotoxicité qui s'explique en partie parce qu'il existe, au niveau des vaisseaux sanguins du cerveau, des cellules musculaires exprimant cd19. ces molécules sont donc ciblées par la partie anticorps des récepteurs antigéniques chimériques des cellules t. cela induit des lésions des cellules endothéliales qui peuvent entraîner des hémorragies au niveau du cerveau. la deuxième cause de toxicité correspond à un syndrome de relargage cytokinique majeur. en effet, les cellules car activent d'autres acteurs de l'immunité, et notamment des macrophages qui vont relarguer des cytokines pro-inflammatoires, notamment de l'il6 et de l'il1β, qui présentent un effet toxique important. pour les éviter, les cellules car-t sont combinées à une autre forme d'immunothérapie : on injecte des anticorps qui vont neutraliser cytokines pro-inflammatoires.

en france, depuis 2019, plus de 3000 patients ont été enrôlés dans des protocoles utilisant ces cellules car-t. cette solution thérapeutique est désormais très utilisée, en deuxième ligne de traitement après la chimiothérapie, dans tout un tas d'hémopathies, notamment des hémopathies b. et maintenant, on utilise d'autres cellules car-t pour traiter d'autres types de cancers, comme les myélomes, en ciblant d'autres antigènes présentés par ces cellules tumorales.

les cellules car-t sont, petit à petit, testées pour d'autres applications que le traitement des cancers. par exemple, chez la souris, l'emploi de cellules car-t reconnaissant des antigènes spécifiques aux fibroses cardiaques permet d'améliorer l'état de ces souris. les cellules car-t peuvent également être utilisées dans le cas d'infections, de transplantations et dans l'auto-immunité. dans le cas du lupus, une maladie auto-immune, ces cellules ont été le seul moyen de guérir des patients. jusqu'ici, on utilisait différents anticorps qui induisaient des rémissions, mais sans réelle guérison de ces patients. depuis quatre ans maintenant, des essais cliniques ont permis de traiter ces patients lupiques avec des cellules car-t anti-cd19. ces cellules ciblent les cellules b, qui expriment cd19, et qui sont les cellules productrices des auto-anticorps à l'origine de la maladie.

le principal problème des cellules car-t est qu'elles sont pour le moment développées par des industriels qui font payer les coûts de production très cher. en france, le coût de ces médicaments est de l'ordre d'environ 300 000 euros par patient. d'un pays à l'autre, cela varie entre 200 000 et plus de 400 000 euros. aux états-unis, c'est plus de 450 000 dollars. si la thérapie cellulaire utilisant des cellules car-t est en train de rentrer complètement dans le traitement des cancers, cela induit un coût sociétal très important que la sécurité sociale et les organismes de santé ne vont pas pouvoir supporter. il va donc falloir trouver un moyen de diminuer les coûts ou de produire ces cellules de façon académique, sans dépendre des industriels.

2.4. les vaccins thérapeutiques

les vaccins thérapeutiques sont des vaccins non pas conçus pour prévenir une maladie,

mais pour en traiter une. dans le cas des cancers, deux voies sont actuellement explorées : soit des vaccins personnalisés qui sont élaborés en laboratoire pour chaque patient, soit des vaccins génériques ciblant plutôt des antigènes communs à un certain groupe de malades. dans la plupart des cas, ces vaccins sont associés à d'autres immunothérapies, comme celles capables de bloquer les points de contrôle immunitaire.

les vaccins thérapeutiques peuvent être préparés de deux façons différentes. il peut s'agir de vaccins peptidiques, c'est-à-dire qui contiennent des peptides dérivés des antigènes tumoraux, ou bien de vaccins utilisant des cellules dendritiques, qui vont exprimer directement ces peptides. dans le second cas, les cellules dendritiques expriment ces peptides soit parce qu'elles sont cultivées en présence d'antigènes tumoraux, soit parce qu'elles sont transfectées avec des arn messagers codant ces antigènes tumoraux. la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques permet d'activer les lymphocytes t qui vont ensuite détruire la tumeur.

3. conférence 2 : apports de la recherche fondamentale

l'immunité adaptative recouvre d'une part l'immunité humorale, réalisée par les lymphocytes b qui sont capables de sécréter leur récepteur à l'antigène sous forme d'anticorps d'autre part l'immunité cellulaire avec les lymphocytes t αβ. cette présentation porte sur une foule d'autres effecteurs qui sont capables de faire le même travail que les lymphocytes t αβ et qui peuvent donc être utilisés en immunothérapie à la place de ces derniers.

3.1. diversité des lymphocytes et implications

les lymphocytes t αβ adaptatifs conventionnels possèdent des tcr qui, collectivement, sont capables de reconnaître n'importe quel antigène, à condition qu'il soit présenté par une molécule de cmh. les lymphocytes t αβ répondent ainsi de façon extrêmement spécifique aux dangers auxquels ils sont confrontés, mais cette réponse est plutôt lente. à l'inverse, il existe des lymphocytes innés qui peuvent jouer les mêmes fonctions, mais qui cette fois vont être activés par des récepteurs qui ne sont pas variables, qui sont innés, et donc qui vont permettre de répondre de façon générique et très rapide. entre ces deux types cellulaires extrêmes, il existe tout un spectre de lymphocytes qui sont regroupés sous les termes « ***innate-like*** » (ou non-conventionnels ou transitionnels). ces lymphocytes possèdent des tcr un peu plus conservés que les lymphocytes t αβ adaptatifs et vont répondre de façon plus rapide que ces derniers. une autre particularité des lymphocytes innés et ***innate-like*** est qu'ils sont très présents dans les tissus, alors que les lymphocytes t adaptatifs αβ se situent surtout dans la circulation.

chez la souris, lorsque l'on supprime les lymphocytes innés, d'autres cellules, comme des lymphocytes ***innate-like***, remplacent leur fonction : il n'y a pas vraiment de défauts immunitaires majeurs. la même situation se produit si l'on supprime une sous-population de lymphocytes ***innate-like***, sa fonction va être remplie par un autre type de lymphocytes. ces observations mettent en évidence en évidence une grande redondance entre les différents acteurs du système immunitaire, en tout cas au niveau des acteurs à médiation cellulaire.

certains arguments permettent tout de même de penser que les différentes catégories de lymphocytes sont intéressantes. ces arguments viennent notamment de l'étude des lymphocytes au travers de l'évolution. les travaux de max cooper et d'autres laboratoires ont permis de mettre en évidence en fait que tous les vertébrés à mâchoire (gnathostomes) possèdent les différentes populations de lymphocytes : lymphocytes b,

lymphocytes t αβ, lymphocytes t γδ et lymphocytes innés. max cooper a également mis en évidence chez la lamproie – un animal appartenant au groupe de vertébrés mais pas à celui des gnathostomes – l'existence d'une immunité adaptative, avec notamment la formation d'une mémoire immunitaire. mais malgré beaucoup d'efforts, il a été incapable d'identifier dans cet organisme les protéines structurales qui sont connues pour être responsables de l'immunité adaptative des vertébrés à mâchoire, c'est-à-dire des molécules de cmh, des immunoglobulines ou encore des enzymes rag qui permettent la génération de diversité des récepteurs adaptatifs. les travaux de max cooper ont en revanche mis en évidence un mécanisme alternatif de génération de diversité, qui est basé sur des cytidines désaminases qui permettent de recopier des répétitions de régions riches en leucine de façon à générer des récepteurs variables qu'il a appelés les vlr, pour *variable lymphocyte receptors*. il a ensuite étudié les cellules qui exprimaient ces récepteurs et a redécouvert chez la lamproie l'existence de lymphocytes *b-like* qui étaient capables, après activation, de sécréter leurs récepteurs sous forme d'anticorps de lamproie, mais qui sont très différents des anticorps des vertébrés à mâchoire, et des lymphocytes *t-like*, qui sont capables d'une réponse à médiation cellulaire. max cooper a également découvert, quelque temps plus tard, une autre sous-population de lymphocytes qui exprimaient un vlr très différent, le vlra, et qui était également capable d'une réponse cellulaire. mais les vlr étaient plus conservés que les vlra et ces lymphocytes étaient plutôt localisés dans les tissus. ces données montrent que, chez la lamproie comme chez les vertébrés à mâchoire, il existe de nombreux types de lymphocytes à médiation cellulaire.

comment expliquer ce parallèle ? l'hypothèse actuelle, c'est que des organismes ancestraux auraient possédé des lymphocytes ancestraux, mais sans diversité. et après l'émergence des vertébrés à mâchoire, ces lymphocytes auraient été le substrat de deux mécanismes distincts de génération de diversité, l'un à la base des vlr et l'autre à la base des immunoglobulines. suite à cela, il y aurait eu plusieurs événements de diversification qui auraient conduit à la génération des lymphocytes t ou *t-like* et des b et *b-like* et, ensuite, à la génération des diverses populations de lymphocytes t et *t-like* qui ont été mises en évidence. l'hypothèse est que ces mécanismes de diversification ont eu lieu de façon complètement indépendante dans ces deux types d'organismes – lamproie et vertébrés à mâchoire – par évolution convergente. cela suggère très fortement que cette séparation des tâches avec toutes ces sous-populations de lymphocytes est une solution de protection extrêmement avantageuse pour les organismes et qu'il est donc probable que tous ces lymphocytes aient des complémentarités de fonction. de nombreux travaux de recherche visent à déterminer quelle va être la contribution relative de chaque acteur au cours de différentes réactions immunitaires et quels sont les mécanismes de ces contributions relatives. pour cela, on développe des modèles de plus en plus sophistiqués pour étudier les réactions immunitaires, avec notamment l'utilisation de souris « sales » qui sont un peu plus représentatives de l'humain. ces souris offrent un système immunitaire soumis à davantage de sollicitation que les souris presque stériles qu'on utilise en temps normal dans les laboratoires. la recherche utilise également des modèles génétiques de plus en plus sophistiqués afin de supprimer très spécifiquement certaines populations.

du point de vue de la recherche appliquée, ces lymphocytes représentent des solutions thérapeutiques potentielles à différents problèmes que l'on peut rencontrer.

3.2. les lymphocytes antitumoraux naturels

un lymphocyte antitumoral idéal devrait avoir un effet direct en reconnaissant spécifiquement des cellules tumorales et en exerçant sur celles-ci un effet cytotoxique, et un effet indirect en sécrétant des médiateurs comme des cytokines pouvant recruter d'autres acteurs immunitaires ayant également un effet antitumoral. de nombreux

lymphocytes sont capables de ces actions, comme les lymphocytes t αβ cd8 conventionnels, qui sont donc ceux que j'ai qualifiés d'adaptatifs.

plutôt que de parler de ces lymphocytes, je vais vous présenter des lymphocytes innés qui s'appellent des *natural killers* (ou nk) ainsi que des lymphocytes t *innate-like*. ces derniers peuvent être de type αβ, mais je vais me focaliser sur les lymphocytes t γδ, notamment les lt γ9δ2. les lymphocytes innés et *innate-like* présentent un avantage par rapport aux lymphocytes adaptatifs, puisque ce sont des cellules spécialisées dans la reconnaissance du soi altéré : elles reconnaissent naturellement les cellules tumorales. cette reconnaissance peut être améliorée par l'ensemble des stratégies déjà employée pour les lymphocytes t αβ, notamment les récepteurs antigéniques chimériques (car). en plus de cela, les lymphocytes innés et *innate-like* vont être relativement résistants à l'inhibition par les tumeurs, que subissent davantage les lymphocytes t αβ. un autre avantage majeur de ces cellules est que leur activation ne dépend pas de molécules de cmh-i classiques particulières. il est donc possible d'utiliser ces cellules dans le cadre d'une utilisation non personnalisée, c'est-à-dire d'un individu vers un autre, sans avoir à se soucier de la compatibilité des cmh de ces individus. il s'agit d'un avantage considérable par rapport au coût et au temps que prend le développement des médecines personnalisées. un dernier avantage réside dans le fonctionnement pré-programmé de ces cellules, qui va être rapide et qui ne nécessitera pas de présentation par des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles. l'activation de ces cellules est ainsi beaucoup moins contrainte que celle des lymphocytes t αβ.

3.2.1. les cellules *natural killer* (nk)

les cellules tueuses naturelles (*natural killer*, ou nk) sont connues depuis 1961. elles expriment de nombreux récepteurs de surface leur permettant d'intégrer différents signaux activateurs ou inhibiteurs. parmi ces récepteurs, les cellules nk expriment :

- des récepteurs nk inhibiteurs qui reconnaissent des molécules du soi, telles que celles du cmh de classe i[3], ce qui va leur permettre de détecter le soi manquant ;
- des récepteurs nk activateurs qui reconnaissent des molécules de stress ;
- des récepteurs au fragment constant (fc) des immunoglobulines, qui permettent aux cellules nk de détecter et de tuer des cellules couvertes d'anticorps.

dans un contexte normal, les molécules de cmh de classe i inhibent la réponse des cellules nk, même dans le cas d'une faible expression d'antigènes de stress. cependant, lors de transformations tumorales ou d'infections, il se produit très souvent une diminution de l'expression du cmh de classe i par les cellules, ce qui aboutit à la perte du signal inhibant les cellules nk. à ce moment-là, les molécules de stress exprimées par les cellules cibles permettent l'activation des cellules nk et donc la réponse cytotoxique. cette réponse est extrêmement intéressante en complément des réponses réalisées par les lymphocytes t αβ puisque ces derniers ne sont capables de reconnaître leurs cibles que dans le contexte d'une présentation par les molécules de cmh. en cas de perte de ces molécules, notamment au niveau de cellules cancéreuses, ils deviennent complètement incapables de détecter celles-ci. le rôle des nk est donc crucial en contexte tumoral.

les cellules nk sont également capables de reconnaître les molécules de stress exprimées par les cellules cibles et dont l'expression peut augmenter dans le cadre de transformations tumorales ou d'infections. les cellules nk peuvent alors être activées, même en présence de molécules de cmh de classe i.

les cellules nk peuvent être recrutées en immunothérapie grâce à l'utilisation d'anticorps bispécifiques reconnaissant à la fois des antigènes de tumeurs à la surface

des cellules tumorales et des récepteurs de nk activateurs. par ailleurs, l'administration d'anticorps reconnaissant « seulement » des antigènes tumoraux va tout de même induire l'activation des cellules nk, grâce à leurs récepteurs au fragment fc.

3.2.2. les lymphocytes t γδ

les lymphocytes t γδ ont été découverts en même temps que les lymphocytes t αβ. les chaînes γ du tcr ont été clonées la même année que les chaînes α et β par le laboratoire de tonegawa, qui a d'ailleurs obtenu un prix nobel pour sa découverte du mécanisme de recombinaison vdj, qui permet la diversification des récepteurs adaptatifs. rapidement après le clonage de ces gènes, il a été décrit un type cellulaire portant le récepteur cd3, mais pas de tcr αβ, et qui était capable d'être activé et fonctionnel en réponse à des anti-cd3. il s'agissait des lymphocytes t γδ.

à l'époque, cette découverte n'a pas vraiment suscité d'intérêt, car ces lymphocytes t γδ ne représentent « que » 1 à 5 % des lymphocytes t circulant chez l'homme. par ailleurs, leur tcr était plus conservé que celui des αβ, ce qui suggérait une reconnaissance de ligands conservés et donc un rôle non adaptatif. en outre, on s'est rendu compte que leurs fonctions étaient redondantes avec celles des lymphocytes t αβ. les lymphocytes t γδ ont donc été très longtemps considérés comme un reliquat évolutionnaire d'intérêt limité.

plus tard, il a cependant été observé que, si les lymphocytes t γδ sont peu présents dans le sang, ils sont beaucoup plus abondants dans les tissus. ils peuvent être même majoritaires chez certaines espèces, comme chez les bovins, par rapport aux lymphocytes t αβ. par ailleurs, de nombreuses corrélations positives entre l'abondance des lymphocytes t γδ dans le sang ou les tumeurs et les pronostics favorables des patients ont pu être mises en évidence. enfin, des études ont révélé une fonction antitumorale naturelle très intéressante des lymphocytes t γδ, notamment parce qu'ils sont capables d'intégrer à la fois les capacités des cellules *natural killer*, grâce à une expression de beaucoup de récepteurs de nk, et également grâce à leur tcr très particulier. en effet, les lymphocytes t γδ sont capables de reconnaître une grande variété de cellules, dont des cellules tumorales, des cellules infectées ou stressées, et ils sont capables de discriminer de façon très fine les cellules à éliminer des cellules saines. le secret de cette reconnaissance est le tcr γδ, qui combine deux types de reconnaissance dans une même molécule. ce tcr est capable, grâce à des régions conservées, de reconnaître des molécules de la famille des butyrophylines (btn), exprimées par toutes les cellules normales. cette interaction est très importante pour le développement des lymphocytes t γδ, et notamment pour leur localisation et la mise en place de leurs fonctions effectrices. dans des conditions de danger, il peut se produire une diminution de l'expression des butyrophylines, qui va activer les lymphocytes t γδ. le tcr γδ peut également détecter des antigènes divers, comme ceux exprimés par les cellules tumorales.

les lymphocytes t γδ commencent à être utilisés dans le cadre d'essais cliniques contre le cancer. l'avantage de ces cellules est qu'elles reconnaissent des molécules conservées et non des antigènes dont l'expression par les cellules cancéreuses peut être perdue, ce qui est une des limites de l'utilisation des cellules car-t. des essais comparant les lymphocytes t γδ et t αβ en parallèle, ont montré que les premiers offraient une performance supérieure aux seconds, pourtant conventionnellement plus utilisés. l'un des obstacles à l'utilisation des lymphocytes t γδ est la faible disponibilité de ces cellules, puisqu'elles sont surtout présentes dans les tissus.

parmi les lymphocytes t γδ, il existe une sous-population caractérisée par un tcr formé des chaînes vγ9 et vδ2 : il s'agit des lymphocytes t γ9δ2. ces lymphocytes sont abondants dans le sang, puisqu'ils y représentent entre 1 et 5 % des lymphocytes t. cette disponibilité a permis de les étudier de manière beaucoup plus approfondie que les

autres populations de lymphocytes t γδ et d'envisager leur utilisation en thérapie. les lymphocytes t γ9δ2 sont capables de reconnaître de façon très spécifique la surexpression de phosphoantigènes, qui sont des intermédiaires de voies métaboliques qui sont surexprimées dans différentes conditions de stress. le modèle actuel postule que les phosphoantigènes présents à l'intérieur des cellules tumorales interagissent avec les parties intracellulaires des butyrophylines et induisent ainsi une modification de la conformation de ces dernières. ces modifications de conformation sont alors reconnues par les lymphocytes t γ9δ2.

il existe déjà des outils thérapeutiques qui permettent d'envisager une utilisation des lymphocytes t γ9δ2. il s'agit par exemple d'inhibiteurs pharmacologiques augmentant la production des phosphoantigènes par les cellules tumorales, ou encore de phosphoantigènes synthétiques. grâce à ces outils, il est possible d'envisager une expansion des lymphocytes t γ9δ2 directement *in vivo*. il serait également possible de procéder à une expansion *in vitro* avec un transfert adoptif de la même manière qu'on génère des cellules car-t. cependant, comme pour ces dernières, les lymphocytes t γδ présentent un épuisement après amplification.

une autre façon de recruter les lymphocytes t γ9δ2 est d'employer des anticorps dirigés contre les butyrophylines btn3a. la fixation de tels anticorps entraîne une modification des btn3a qui mime leur interaction avec les phosphoantigènes, même dans des contextes où les phosphoantigènes ne sont pas suffisamment produits naturellement pour entraîner une réponse des lymphocytes t γ9δ2. ces anticorps sont développés par une start-up fondée en 2015, imcheck, qui a déjà réalisé plusieurs essais cliniques d'administration d'anticorps anti-btn3a dans différents types de tumeurs, qu'elles soient hématologiques ou solides, avec des résultats pour l'instant très prometteurs. ce traitement a d'ailleurs obtenu très récemment une annonce d'accélération par la fda pour devenir un des traitements de première ligne pour certains patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. cette start-up, pour la cinquième année consécutive, a été classée parmi les start-ups les plus prometteuses de france et vient d'obtenir la récompense de la french tech 2030, ce qui va permettre d'accélérer encore les recherches et donc d'espérer une mise sur le marché de ce médicament.

3.3. le défi des tumeurs solides

les effecteurs évoqués jusqu'ici sont plutôt efficaces sur des tumeurs liquides. mais chez l'adulte, la plupart des tumeurs sont solides et les effecteurs antitumoraux présents dans la circulation rencontrent donc de nombreux obstacles pouvant les empêcher d'atteindre la tumeur. le premier obstacle est de sortir de la circulation. ensuite, les lymphocytes doivent infiltrer la tumeur, ce qui est rendu très difficile par le stroma qui entoure la tumeur. par ailleurs, une fois à l'intérieur, la survie des lymphocytes est compliquée car l'environnement qui y règne est très différent de celui auquel ils sont adaptés dans la circulation : en particulier, les nutriments disponibles sont totalement différents et les facteurs de survie sont très rares. enfin, une fois dans la tumeur et vivants, la fonction antitumorale des lymphocytes va être compliquée par l'expression de molécules inhibitrices. certaines molécules produites par la tumeur peuvent même pervertir les fonctions antitumorales des lymphocytes en fonctions protumorales.

quelques stratégies ont été développées pour aider les lymphocytes effecteurs antitumoraux à franchir tous ces obstacles. la radiothérapie et la chimiothérapie permettent de tuer une partie des tumeurs et de commencer à désagréger les tumeurs solides. cela améliore l'infiltration des lymphocytes dans la tumeur et libère des antigènes de tumeur qui vont ensuite pouvoir être détectés par le système immunitaire. une autre stratégie consiste à utiliser des virus oncolytiques qui vont préférentiellement infecter et tuer les cellules tumorales. il est également possible d'administrer les

effecteurs localement.

par ailleurs, diverses manipulations génétiques ont été envisagées pour améliorer l'effet direct antitumoral des effecteurs :

- expression de molécules d'adhérence aidant à les faire sortir de la circulation et à infiltrer la tumeur
- expression d'enzymes leur permettant d'utiliser les nutriments présents dans le micro-environnement tumoral, afin d'améliorer leur survie
- inhibition de certains des récepteurs de molécules inhibitrices, comme le récepteur pd-1.

d'autres modifications visent à améliorer l'effet indirect des effecteurs sur le reste du système immunitaire :

- sécrétion de chimiokines qui vont attirer d'autres lymphocytes dans la tumeur.
- expression d'enzymes dégradant le stroma, et améliorant ainsi l'infiltration de la tumeur par d'autres cellules.
- expression de cytokines améliorant leur propre survie et celles d'autres effecteurs
- expression d'anticorps qui sont alors relargués directement dans le microenvironnement tumoral et qui y empêchent l'action de molécules inhibitrices qui sont produites par la tumeur.

le problème de toutes ces manipulations, c'est qu'il y a une solution spécifique à chaque obstacle et à chaque tumeur. idéalement, il faudrait trouver une solution plus globale qui permettrait de lever tous ces obstacles d'un coup. des stratégies émergent, qui portent sur l'expression de facteurs de transcription plutôt que de protéines structurales, afin de reprogrammer complètement les effecteurs et modifier drastiquement leur comportement. l'intérêt des facteurs de transcription, c'est qu'ils peuvent réguler des milliers de gènes et avoir un effet profond et durable sur le comportement des cellules. le problème qui se pose pour appliquer une telle stratégie est de réussir à identifier des facteurs de transcription qui permettraient de reprogrammer des lymphocytes circulants en lymphocytes tissulaires.

3.4. apport de l'étude de lymphocytes tissulaires

pour identifier les facteurs de transcription impliqués dans la localisation tissulaire des lymphocytes, il est possible de comparer des sous-populations de lymphocytes circulants avec leurs équivalents tissulaires et essayer d'identifier les facteurs qui sont différentiellement exprimés entre les deux. de telles études ont déjà été réalisées sur des lymphocytes t αβ. en séquençant l'ensemble des arn de chaque population, circulante ou tissulaire, il a été possible d'identifier des gènes surexprimés chez les premiers ou les seconds et qui pourraient donc être responsables de leur localisation. il est ensuite possible de modifier génétiquement des lymphocytes pour leur faire exprimer tel ou tel facteur de transcription et regarder ensuite si ces lymphocytes sont capables d'infiltrer les tumeurs et d'avoir une action antitumorale. pour le moment, ces travaux sont réalisés dans des modèles précliniques de souris.

une première limite de cette approche est que l'on teste des facteurs de transcription un par un, or, les facteurs de transcription fonctionnent généralement en combinaison et il est inenvisageable de tester toutes les combinaisons possibles. il est pourtant possible que plusieurs facteurs soient nécessaires à une reprogrammation en lymphocytes tissulaires.

une autre limite est que l'on compare lymphocytes circulants et lymphocytes tissulaire à un temps *t*. or, il se peut que l'ordre d'expression des facteurs de transcription soit

extrêmement important, avec des premiers facteurs plutôt impliqués dans l'ouverture de la chromatine et d'autres facteurs plutôt dans l'initiation de la transcription. il est également possible que certains facteurs très importants soient exprimés de façon transitoire et donc soient perdus chez les lymphocytes qui sont déjà dans les tissus. pour pouvoir identifier tous ces paramètres, il est nécessaire d'avoir une vision dynamique du processus de différenciation des lymphocytes circulants en lymphocytes tissulaires. par conséquent, plutôt que de comparer des populations plus ou moins hétérogènes de lymphocytes circulants avec des populations plus ou moins hétérogènes de lymphocytes tissulaires, il faudrait reconstituer toute la progression de cette différenciation. un tel suivi est rendu possible par le séquençage arn sur cellules uniques, qui permet de caractériser la diversité des cellules et de reconstituer différents processus, notamment de différenciation.

le principe du séquençage arn sur cellules uniques est relativement simple. il repose sur la formation d'une émulsion de gouttelettes lipidiques qui vont chacune piéger une cellule. les cellules vont ensuite être lysées à l'intérieur des goutelettes et les arn ainsi relargués vont se fixer sur des billes recouvertes d'acides nucléiques. ces billes portent chacune un code barre distinct, permettant de les identifier. ensuite, des étapes de transcription inverse, d'amplification et de séquençage vont permettre de déterminer la séquence de chaque arn ainsi que l'identité de la cellule d'où provient cet arn (grâce au code barre). à partir de ces informations et grâce à des reconstructions informatiques, il est possible de reconstituer la population de lymphocytes de départ avec son profilage d'arn complet. ce type d'approche a été utilisé pour essayer de retracer la différenciation de lymphocytes t adaptatifs de la circulation aux tissus, au cours de réactions immunitaires. cependant, ces études n'ont pas permis pour le moment d'identifier les facteurs responsables de la pénétration des lymphocytes t dans les tissus.

une autre piste pour identifier des facteurs importants pour la résidence tissulaire consiste à étudier une famille de lymphocytes qui a été découverte en 2010. il s'agit des cellules lymphoïdes innées (ilc). ces lymphocytes sont présents dans les tissus et ne possèdent ni tcr ni bcr. il en existe trois grandes familles, en fonction des cytokines qu'ils sécrètent. la différence majeure entre les lymphocytes t et les cellules lymphoïdes innées, c'est que ces dernières se localisent quasi exclusivement dans les tissus, alors que les lymphocytes t sont plutôt dans la circulation. les cellules lymphoïdes innées sont activées par des signaux de danger et présentent une réponse beaucoup plus rapide que les lymphocytes t.

pour le moment, l'utilisation de cellules lymphoïdes innées en immunothérapie contre le cancer n'est pas vraiment évidente, puisque ces cellules peuvent avoir des fonctions protumorales et antitumorales et les mécanismes qui contrôlent l'engagement dans l'une ou l'autre de ces voies ne sont pas encore bien caractérisés. cependant les cellules lymphoïdes innées, puisqu'elles sont capables d'infiltrer tout type de tissus, pourraient représenter des effecteurs antitumoraux idéaux dans le cadre des tumeurs solides. l'enjeu est donc de réussir à identifier les voies de différenciation qui, à partir d'un précurseur situé dans la moelle osseuse, permettent d'obtenir une cellule lymphoïde innée située dans un tissu. l'identification d'un « programme » responsable de la résidence tissulaire permettrait d'envisager de transférer ce programme à différents types d'effecteurs antitumoraux de façon à les reprogrammer pour une fonction efficace dans les tumeurs solides.

3.5. les thérapies futures

les succès thérapeutiques de ces dernières années, notamment avec les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et les cellules car-t, ne doivent pas faire oublier que ces succès sont principalement limités aux tumeurs liquides. il faut également trouver des

moyens de combattre les tumeurs solides. cela nécessite de mieux comprendre les mécanismes naturels de défense pour pouvoir en tirer parti. dans le futur, différents effecteurs pourraient être combinés pour une meilleure réponse. de nouveaux pourraient être produits grâce aux progrès dans le domaine de l'ingénierie cellulaire. des fonctions existantes pourraient être combinées, et de nouvelles fonctions pourraient être créées grâce à la biologie synthétique et à l'intelligence artificielle. il sera également possible de combiner les immunothérapies avec des thérapies plus conventionnelles (chimiothérapie, radiothérapie). d'autres voies émergent avec l'utilisation des virus oncolytiques ou avec la modulation du microbiote, notamment à travers le régime alimentaire.

CRÉDITS

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

laurent genestier

directeur de recherche à l'inserm, il dirige l'équipe immuno-biologie du lymphome au sein du centre international de recherche en infectiologie.

christelle harly

chercheuse cnrs en immunologie à nantes, elle étudie les lymphocytes innés et t non conventionnels.

RELECTURE ÉDITORIALE ET MISE EN LIGNE

pascal combemorel

agrégé de svt, il est le responsable éditorial du site planet-vie depuis septembre 2016.

PARTENAIRE(S)

cette vidéo est diffusée en partenariat avec cnrs biologie.

cnrs biologie

notes

1

en reconnaissant cd20, les anticorps anti-cd20 vont, en plus des cellules cancéreuses, détruire complètement le compartiment b « normal », non cancéreux. il se trouve que l'impact sur les patients est modéré (à l'inverse d'une destruction complète des lymphocytes t). cela s'explique en partie par le fait que les plasmocytes, qui sont des cellules différenciées, n'expriment plus cd20. les plasmocytes à mémoires, qui ont une très longue durée de vie, continuent donc à produire des anticorps et à protéger contre les antigènes déjà rencontrés lors de la vie du patient (vaccins, infections…).

2

lymphomes et leucémies se différencient par le type cellulaire impliqué. dans le cas d'un lymphome, c'est une cellule mature, qui a fini sa différenciation et qui est en périphérie, qui est à l'origine du cancer. pour une leucémie, il s'agit d'une cellule immature venant de la moelle osseuse.

3

en plus de présenter des peptides, les molécules du cmh de classe i sont, en elles-mêmes, des molécules du soi.