

Chapitre II : Immunothérapie des Maladies Autoimmunes

Immunothérapie

Hadjidj Zeyneb

Table des matières



I - Chapitre II : Immunothérapie des Maladies Autoimmunes	3
1. Objectifs spécifiques	3
2. Prérequis	3
3. Généralités	3
4. Polyarthrite rhumatoïde	4
4.1. Inhibiteurs de TNF	6
4.2. Inhibiteurs d'interleukines	6
4.3. Agents ciblant les lymphocytes	7
5. Diabète de type 1	7
5.1. Thérapies spécifiques à l'antigène	8
5.2. Thérapies ciblant les cytokines	8
5.3. Thérapie cellulaire	8
6. Sclérose en plaques	8
6.1. Antagonistes de TLR	9
7. Psoriasis	9
7.1. Antagonistes de TNF	10
7.2. Agents ciblant l'interleukine 12 et interleukine 23	10
7.3. Inhibiteurs d'interleukine 17	11
7.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase	12
7.5. Inhibiteurs de Janus kinase	12
7.6. Agonistes des récepteurs A3 de l'adénosine	13
7.7. Antagonistes d'interleukine 1	14
8. Lupus érythémateux disséminé	14
8.1. Thérapie cellulaire	15
8.2. Thérapie peptidique	15
8.3. Agents ciblant BAFF	16
8.4. Agents ciblant les molécules de costimulation	16
8.5. Agents ciblant les cytokines	16
8.6. Agents ciblant les lymphocytes B	17
8.7. Inhibiteurs des molécules de signalisation	18
Glossaire	19
Abréviations	20

Chapitre II : Immunothérapie des Maladies Autoimmunes

Objectifs spécifiques	3
Prérequis	3
Généralités	3
Polyarthrite rhumatoïde	4
Diabète de type 1	7
Sclérose en plaques	8
Psoriasis	9
Lupus érythémateux disséminé	14

1. Objectifs spécifiques

A l'issu de ce chapitre l'étudiant sera capable de

- Expliquer les avantages des thérapies immunologiques
- Catégoriser les principaux agents thérapeutiques immunologiques
- Participer à l'élaboration d'une approche immunothérapeutique

2. Prérequis

- Mécanismes immunopathologiques des maladies autoimmunes
- Produits issus d'ingénierie des anticorps monoclonaux

3. Généralités

Les maladies auto-immunes sont causées par une auto-réactivité spécifique ou non spécifique des lymphocytes T et B dirigée contre des auto-antigènes. Cette auto-réactivité est originaire d'une prédisposition génétique et environnementale et engendre de variables dommages tissulaires.

Dans l'immunothérapie, les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion modifiées sont appelés `` *agents biologiques* '', ou `` *produits biologiques* '' et commencent à devenir des traitements standard pour l'auto-immunité. Ils interviennent dans l'auto-immunité par immuno-modulation, déplétion des

lymphocytes T ou B et blocage des cytokines en utilisant des anticorps monoclonaux anti cytokines cibles ou anti récepteurs des cytokines.

Une autre approche potentielle pour traiter les maladies auto-immunes consiste aux traitements spécifiques à l'antigène. L'antigène est introduit par voie orale ou sous forme soluble pour diminuer les réponses immunitaires ultérieures à cet antigène. Cette méthode permet aux cellules immunitaires protectrices de rester intactes et de maintenir leurs fonctions normales de surveillance immunitaire, tout en ciblant spécifiquement les cellules considérées comme responsables de la pathogenèse de la maladie. Ce concept a été exploré dans le DT1^{p.20 AA}, où les auto-antigènes candidats « acide glutamique décarboxylase » et « l'insuline » étaient efficaces dans le traitement du diabète chez les souris NOD^{p.19} mais n'a jusqu'à présent pas réussi à prévenir ou à inverser le DT1^{p.20 AA} chez l'homme, bien qu'une amélioration modeste des taux du peptide C ait été observée après l'administration d'un codant plasmide pour la proinsuline au cours du DT1^{p.20 AA}.

4. Polyarthrite rhumatoïde

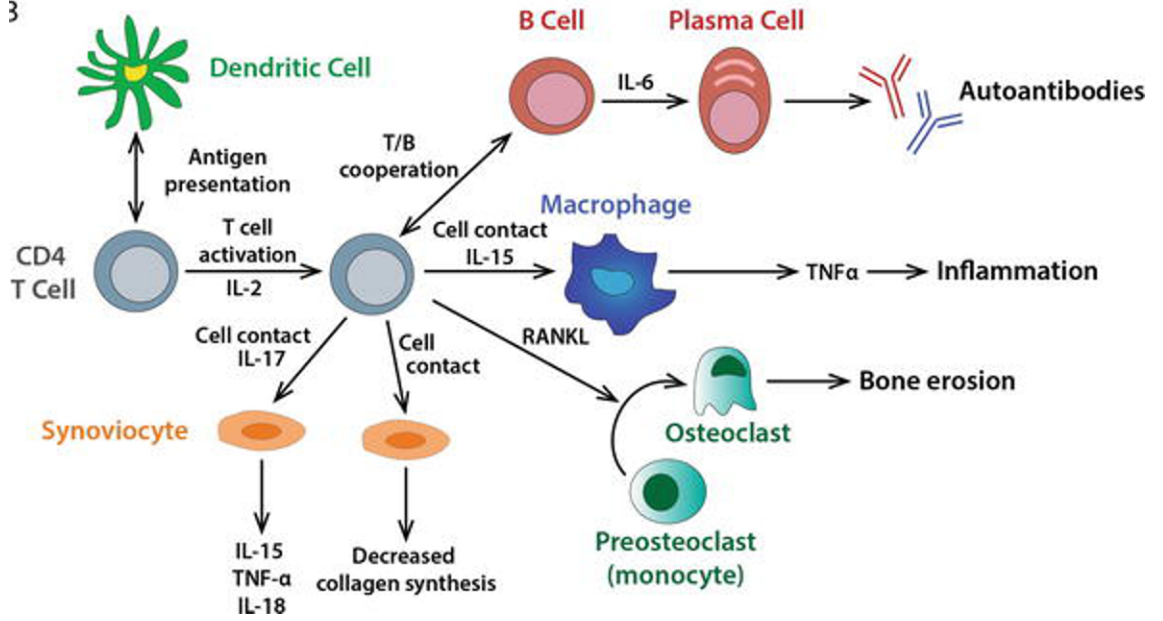
Inhibiteurs de TNF	6
Inhibiteurs d'interleukines	6
Agents ciblant les lymphocytes	7

Les lymphocytes T CD4 et les cytokines jouent un rôle important dans l'immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde et la polarisation des monocytes en ostéoclastes responsables de l'érosion osseuse. Plusieurs agents thérapeutiques sont proposés pour l'inhibition des cytokines et des lymphocytes.

Cytokine	Rôle pathologique
TNF- α	•Activation des leucocytes, fibroblastes synoviaux, cellules endothéliales et ostéoclastes
	•Induit la production de cytokines inflammatoires
	•Suppression des Treg
IFN- γ	•Augmente la présentation antigénique
	•Activation des macrophages
	•Augmente la sécrétion des chimiokines
IL-1	•Active les leucocytes, les fibroblastes synoviaux, les cellules endothéliales et les ostéoclastes
IL-6	•Active les leucocytes et les ostéoclastes
	•Stimule la production d'anticorps

Rôle pathologique des cytokines dans la polyarthrite rhumatoïde

3



Rôle pathologique des lymphocytes T CD4 dans la polyarthrite rhumatoïde

4.1. Inhibiteurs de TNF

4.1.1. Etanercept

l'Etanercept est une protéine soluble humaine recombinante qui intervient comme un récepteur compétitif de TNF^{p.21 AA} - α

4.1.2. Infliximab

l'Infliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin-humain IgG^{p.20 AA} 1 anti-TNF^{p.21 AA} - α . Il a la capacité de se lier au TNF^{p.21 AA} - α circulant et transmembranaire

4.1.3. Adalimumab

l'Adalimumab est un anticorps monoclonal humain anti-TNF^{p.21 AA} - α qui pour avantage un intervalle d'injection moins fréquent comparé aux autres inhibiteurs de TNF^{p.21 AA} . Cet intervalle est défini par une injection toutes les deux semaines.

4.1.4. Golimumab

Le Golimumab est un anticorps monoclonal humain anti-TNF^{p.21 AA} - α d'une demi-vie d'environ 2 semaines. Il se lie aux formes solubles et transmembranaires du TNF^{p.21 AA} - α et est utilisé pour le traitement des formes modérées et sévères de polyarthrite par des injections sous-cutanées mensuelles.

4.1.5. Certolizumab pegol

Le Certolizumab pegol est un fragment Fab^{p.20 AA} d'anticorps humanisé anti-TNF^{p.21 AA} et sans fragment Fc^{p.20 AA} . Son mécanisme d'action est différent avec une efficacité plus élevée par rapport aux autres inhibiteurs du TNF^{p.21 AA} .

4.2. Inhibiteurs d'interleukines

4.2.1. Anakinra

L'Anakinra est un inhibiteur d'IL-1^{p.20 AA} . C'est un antagoniste recombinants de l'IL-1^{p.20 AA} qui représente le seul traitement de la polyarthrite rhumatoïde qui cible l'IL-1^{p.20 AA} .

4.2.2. Tocilizumab

Le Tocilizumab est un inhibiteur des récepteurs d'IL-6^{p.20 AA} solubles et membranaires. C'est un anticorps monoclonal IgG^{p.20 AA} 1 recombinant humanisé qui peut être administré en perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines.

4.3. Agents ciblant les lymphocytes

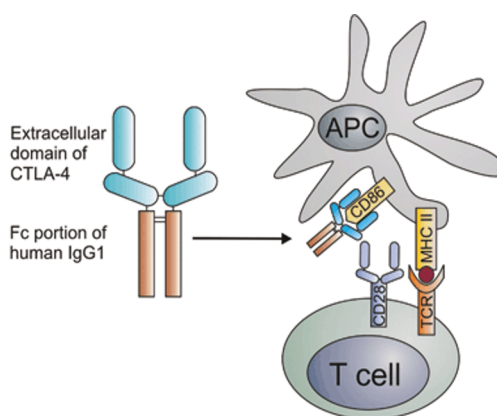
4.3.1. Rituximab

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, utilisé chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère qui n'ont pas répondu de manière adéquate au traitement par antagonistes du TNF^{p.21 AA}.

4.3.2. Abatacept

L'Abatacept est composé d'un domaine extracellulaire du CTLA-4^{p.20 AA} humain et d'un domaine Fc ^{p.20 AA} de l'IgG^{p.20 AA} 1 humaine. Il module sélectivement la co-stimulation des lymphocytes T en inhibant l'interaction entre CD80 / CD86 les CD28 exprimé par les cellules T.

C'est un traitement administré par injection sous-cutanée, une fois par semaine, ou par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments non biologiques pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérée et sévère.



Mode d'action de l'Abatacept

5. Diabète de type 1

Thérapies spécifiques à l'antigène	8
Thérapies ciblant les cytokines	8
Thérapie cellulaire	8

Le DT1^{p.20 AA} est une maladie auto-immune complexe caractérisée par la présence de lymphocytes T auto-réactifs et d'auto-anticorps. Cette auto-réactivité est responsable d'une hyperglycémie causée par la destruction spécifique des cellules β des îlots de Langerhans retrouvés dans le pancréas.

5.1. Thérapies spécifiques à l'antigène

5.1.1. DPT-1 (Diabetes Prevention Trial–Type 1)

c'est un traitement préventif qui consiste en une administration d'insuline compatible à des individus porteurs d'auto-anticorps positifs.

5.1.2. ENDIT

C'est un traitement qui consiste en une administration d'insuline issu des parents du premier et deuxième degré. Cette administration se fait par voie orale pour des individus atteints de DT1^{p.20 AA} ou à haut risque génétique de développer un DT1^{p.20 AA} .

5.2. Thérapies ciblant les cytokines

5.2.1. Etanercept

l'Etanercept est une protéine recombinante soluble qui joue le rôle d'un récepteur antagoniste de TNF^{p.21 AA} - α . Elle est administré aux enfants nouvellement diagnostiquées avec le DT1^{p.20 AA} et a montré une diminution significative de l'HbA1c^{p.19} = observé après 24 semaines de traitement.

Remarque

Cibler une cytokine à part ne guérit probablement pas le DT1^{p.20 AA} , en raison de la redondance des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans l'apparition et le maintien de la maladie.

5.3. Thérapie cellulaire

5.3.1. aHSCT (allogeneic haematopoietic stem cell therapy)

C'est le seul traitement avec un taux de rémission satisfaisant. C'est une approche combinatoire qui sert à réinitialiser le système immunitaire des personnes atteintes de DT1^{p.20 AA} et reconstituer une population équilibrée de cellules Treg fonctionnelles. Une baisse des taux de peptide C après 15 mois de traitement a été observé en plus des effets indésirables diffus nécessitant une amélioration de cette approche avant d'être généralisée.

6. Sclérose en plaques

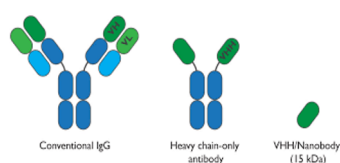
La sclérose en plaques est une maladie autoimmune neuro-inflammatoire chronique caractérisée par une démyélinisation et une atteinte axonale des neurones. Actuellement, aucune thérapie ne s'est

révélée totalement efficace pour la sclérose en plaques mais les médicaments ciblant les TLR^{p.19} ne présentent pas d'effets secondaires et de toxicité importants par rapport aux médicaments couramment utilisés.

6.1. Antagonistes de TLR

6.1.1. Nanobodies

Ce sont des anticorps murins recombinants humanisés composés de domaines variables simples à base de VHH^{p.21} avec de très longues régions CDR3^{p.20} et capables d'inhiber efficacement différents antigènes protéiques. leur petite taille (12-15 kDa) leur confère la capacité de pénétrer les tissus et les cellules plus rapidement que les anticorps conventionnels et même de franchir la barrière sanguine cérébrale. Ils sont aussi extrêmement stables face aux changements de température et d'environnement chimique, et résistants aux pH extrêmes.



Structure des Nanobodies

6.1.2. Ampligen®

C'est une molécule d'ARN double brin non appariée dotée d'une spécificité élevée de liaison au TLR^{p.19} 3 et d'une capacité d'activation sélective ultérieure des gènes codant pour les IFN^{p.20}, et la protéine kinase p68.

7. Psoriasis

Antagonistes de TNF	10
Agents ciblant l'interleukine 12 et interleukine 23	10
Inhibiteurs d'interleukine 17	11
Inhibiteurs de la phosphodiesterase	12
Inhibiteurs de Janus kinase	12
Agonistes des récepteurs A3 de l'adénosine	13
Antagonistes d'interleukine 1	14

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau caractérisée par une dérégulation des fonctions cellulaires et immunologique des kératinocytes.

L'immunothérapie ciblée, en particulier pour les cytokines, a joué un rôle important dans l'immunothérapie du psoriasis, tels que l'utilisation des antagonistes du TNF^{p.21} qui se sont avérés très efficaces pour le traitement du psoriasis.

7.1. Antagonistes de TNF

7.1.1. Infliximab

L'Infliximab est un anticorps monoclonal neutralisant chimérique utilisé pour le traitement de psoriasis modéré et sévère.

7.1.2. Adalimumab

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal IgG^{p.20 AA} 1 entièrement humanisé.

7.1.3. Etanercept

L'Etanercept est une protéine de fusion recombinante comprenant un domaine Fc^{p.20 AA} d'anticorps monoclonal IgG^{p.20 AA} 1 humain lié à un ligand du récepteur du TNF^{p.21 AA} -α.

7.2. Agents ciblant l'interleukine 12 et interleukine 23

7.2.1. Ustékinumab

L'Ustékinumab est un anticorps monoclonal humanisé capable de neutraliser la sous-unité p40 commune à l'IL-23^{p.20 AA} et l'IL-12^{p.20 AA}. Ceci empêche la liaison de l'IL-23^{p.20 AA} et l'IL-12^{p.20 AA p.20 AA} à leurs récepteurs, inhibant ainsi les voies de signalisation Th17^{p.21 AA} et Th1^{p.21 AA}.

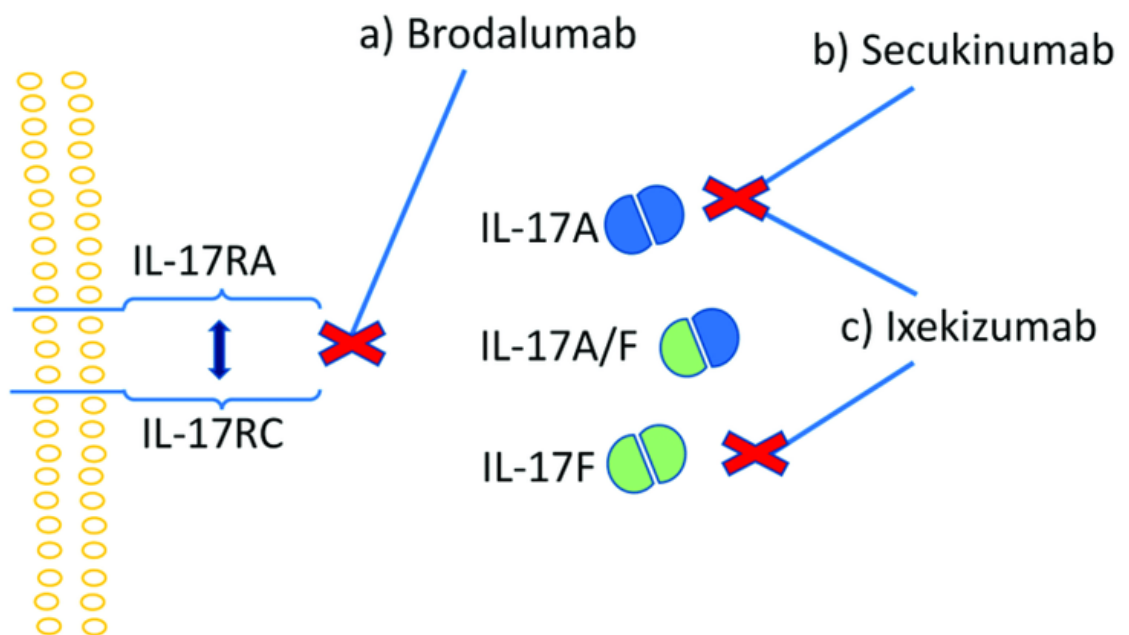
7.3. Inhibiteurs d'interleukine 17

7.3.1. Secukinumab et Ixekizumab

Secukinumab et ixekizumab sont des anticorps monoclonaux humanisés (IgG $\rho.20$ AA 4 et IgG $\rho.20$ AA 1, respectivement) qui se lient à l'IL-17A $\rho.20$ AA. Ces anticorps sont approuvés pour le traitement du psoriasis modéré et sévère.

7.3.2. Brodalumab

Le Brodalumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la sous-unité A du récepteur d'IL-17 $\rho.20$ AA. Son champ d'action est potentiellement plus large car il antagonise le récepteur qui se lie aux hétérodimères IL-17A $\rho.20$ AA, IL-17F $\rho.20$ AA et IL-17A / F $\rho.20$ AA.

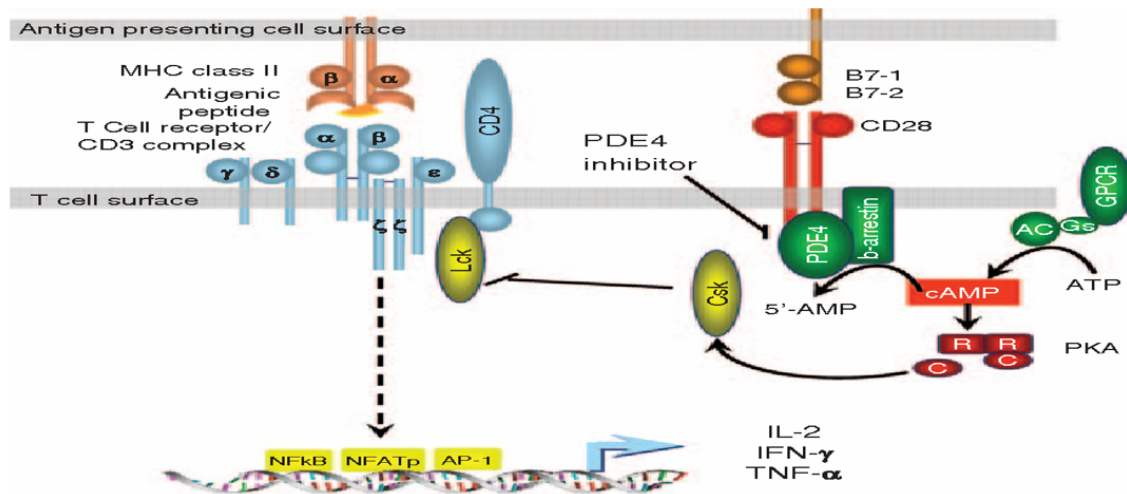


Inhibiteurs d'interleukine 17

7.4. Inhibiteurs de la phosphodiesterase

7.4.1. Aprémilast

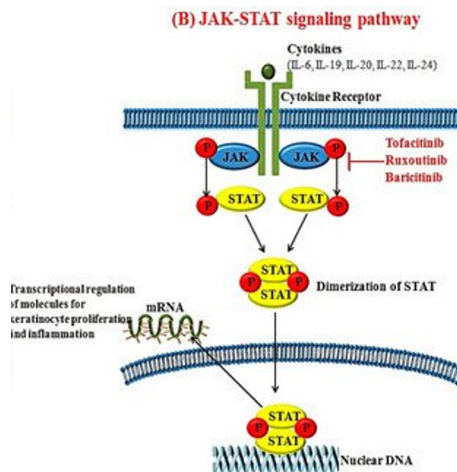
L'Aprémilast est un inhibiteur oral de PDE-4^{p.20 AA}. Il empêche la conversion de l'AMPc^{p.20 AA} en AMP^{p.20 AA}. Son effet bénéfique est donc attribuable à des niveaux accrus d'AMPc^{p.20 AA}, qui réduisent l'inflammation en régulant à la baisse les cytokines telles que le TNF^{p.21 AA}-α et l'IL-23^{p.20 AA} et également à la hausse la production de molécules anti-inflammatoires telles que l'IL-10^{p.20 AA}.



Mécanisme d'action des inhibiteurs de la phosphodiesterase

7.5. Inhibiteurs de Janus kinase

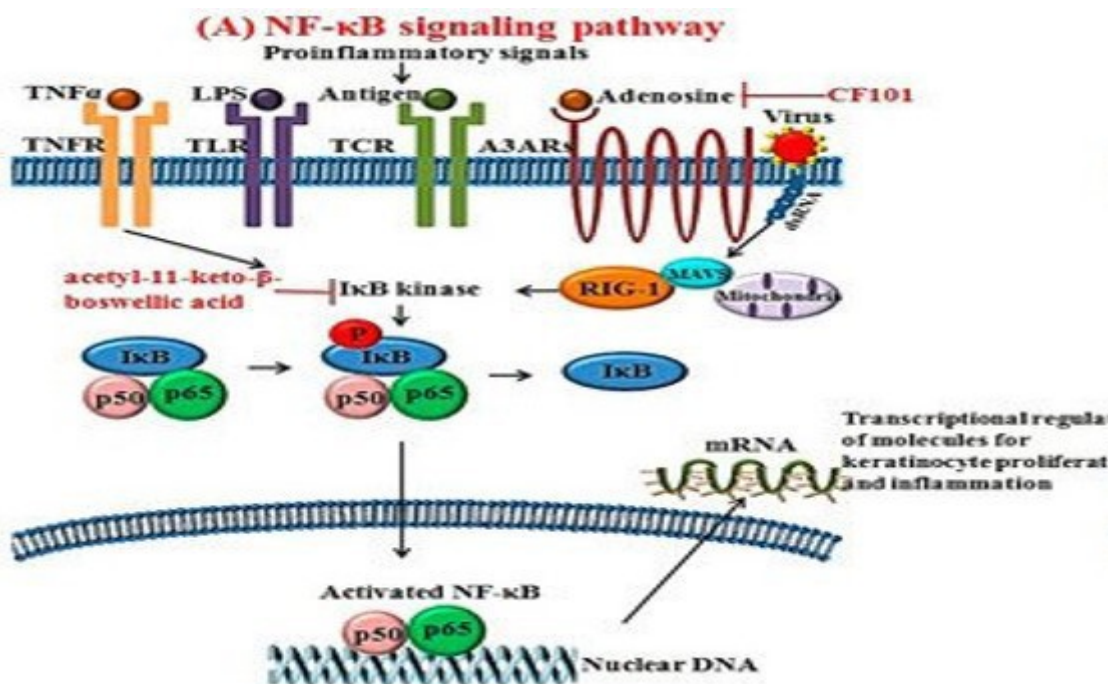
Les protéines de type JAK^{p.20 AA} sont des protéines tyrosine kinases cytoplasmiques qui interviennent dans l'activation des protéines STAT^{p.21 AA} et la signalisation intracellulaire JAK^{p.20 AA} / STAT^{p.21 AA} régule l'expression des gènes pro-inflammatoires. De nombreuses cytokines qui sont régulées à la hausse dans les lésions cutanées psoriasiques et impliquées dans la prolifération, l'activation et la survie des lymphocytes T, comme les IFN^{p.20 AA} de type I et III et l'IL-23^{p.20 AA}, utilisent la voie JAK^{p.20 AA} / STAT^{p.21 AA}; cependant, il existe quelques exceptions, notamment le TNF^{p.21 AA}-α et l'IL-17^{p.20 AA}. Le Tofacitinib est l'un des agents utilisés en Immunothérapie pour l'inhibition de la voie JAK^{p.20 AA} / STAT^{p.21 AA}.



Mécanisme d'action des inhibiteur de Janus kinase

7.6. Agonistes des récepteurs A3 de l'adénosine

Les A3AR^{p.20 AA} sont des récepteurs couplés aux protéines G qui se lient à l'adénosine. Ces récepteurs sont hautement exprimés dans les cellules mononucléées du sang périphérique de patients atteints de psoriasis.



Mécanisme d'action des agonistes des récepteurs A3 de l'adénosine

7.6.1. CF101

L'activation de A3AR^{p.20 AA} par l'agoniste CF101 réduit la signalisation NF-κB^{p.20 AA} et favorise l'apoptose des cellules inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF^{p.21 AA} -α, l'IL-6^{p.20 AA} et l'IL-12^{p.20 AA} sont également régulées à la baisse.

7.7. Antagonistes d'interleukine 1

Compte tenu de l'importance potentielle de la signalisation dérégulée d'IL-1^{p.20 AA} dans la pathogenèse du psoriasis pustuleux, les inhibiteurs d'IL-1^{p.20 AA} ont été étudiés pour une utilisation dans le traitement de ce phénotype clinique, avec des cas de succès rapportés. Cette méthode d'immunothérapie pour le psoriasis agit plus rapidement, plus efficacement et de manière plus ciblée.

8. Lupus érythémateux disséminé

Thérapie cellulaire	15
Thérapie peptidique	15
Agents ciblant BAFF	16
Agents ciblant les molécules de costimulation	16
Agents ciblant les cytokines	16
Agents ciblant les lymphocytes B	17
Inhibiteurs des molécules de signalisation	18

Le LED^{p.20 AA} est un syndrome auto-immun attaquant les tissus conjonctifs présents dans tout l'organisme : peau, yeux, tendons, muscles, organes.. et caractérisé par la présence d'autoanticorps dirigés contre des nucléosomes, des spliceosomes ou des complexes ribonucléoprotéiques cytoplasmiques ainsi que des dépôts de complexes antigènes-anticorps qui sont responsables d'inflammation locale (par activation du système du complément) dans les tissus tels que la peau et les muqueuses.

Les nouvelles immunothérapies avec différents mécanismes d'action qui sont actuellement en cours de développement comprennent:

- Les thérapies cellulaires
- Les thérapies peptidiques
- Les agents biologiques ciblant les molécules de cotimulation, les cytokines ou leurs récepteurs, les molécules de signalisation, les lymphocytes B

8.1. Thérapie cellulaire

8.1.1. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est une stratégie prometteuse dans le traitement du LED^{p.20 AA} qui permet d'atteindre une bonne reconstitution immunitaire.

8.1.2. Greffe de cellules souches mésenchymateuses

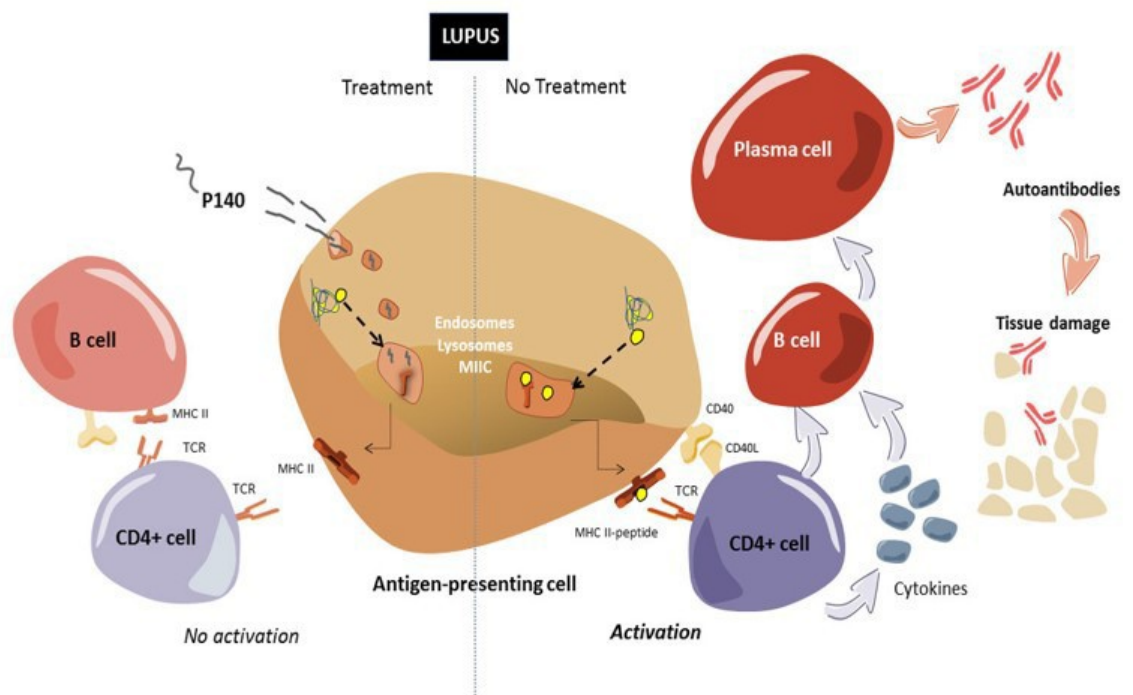
La greffe de cellules souches mésenchymateuses consiste en une transplantation des CSM^{p.20 AA} allogéniques dérivés de moelle osseuse ou une transplantation des CSM^{p.20 AA} dérivés de sang du cordon ombilical.

8.1.3. Cellules dendritiques tolérogènes

Les cellules dendritiques dérivés de monocytes mises en co-culture avec des cellules apoptotiques et opsonisées par iC3b^{p.19} acquièrent une certaine tolérogénicité mais donnent une faible efficacité dans le traitement du LED^{p.20 AA}.

8.2. Thérapie peptidique

La thérapie peptidique est une nouvelle stratégie dans le traitement du LED^{p.20 AA}. Elle présente une haute spécificité en ce qui concerne l'induction de la tolérance périphérique pour atteindre l'homéostasie immunitaire et pourrait théoriquement offrir une efficacité plus favorable et moins d'effets secondaires.



8.2.1. Peptide spliceosomique

Une bonne tolérance ainsi qu'une amélioration significative ont été observés chez les patients traités avec les peptides spliceosomiques ou P140.

8.3. Agents ciblant BAFF

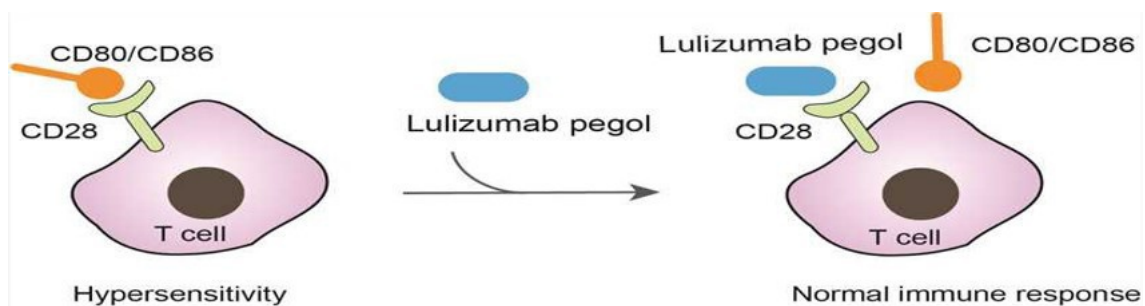
8.3.1. Belimumab

Le Belimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui se lie au cytokines BAFF^{p.19} . C'est premier produit biologique approuvé dans le traitement du LED^{p.20} AA .

8.4. Agents ciblant les molécules de costimulation

8.4.1. Lulizumab

Le Lulizumab est un anticorps humain anti-CD28, lié à un domaine de polyéthylène glycol permettant l'extension de sa demi-vie in vivo.



Mode d'action du Lulizumab

8.4.2. Dapirolizumab Pegol

Le Dapirolizumab Pegol est un anticorps anti-CD40L composé d'un fragment d'anticorps Fab^{p.20} AA monovalent lié au polyéthylène glycol.

8.5. Agents ciblant les cytokines

De nombreuses cytokines pro et anti-inflammatoires sont élevés dans le sérum des patients atteints de LED^{p.20} AA et sont encore plus élevés chez ceux qui présentent une maladie active. Les cytokines ou leurs récepteurs deviennent des cibles biologiques pour les nouvelles thérapies telles que l'IL-10^{p.20} AA , IL-12^{p.20} AA , IL-18^{p.20} AA et les cytokines impliquées dans la voie IL-23^{p.20} AA /IL-17^{p.20} AA

8.5.1. BT-063

Le BT-063 est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-10^{p.20 AA} .

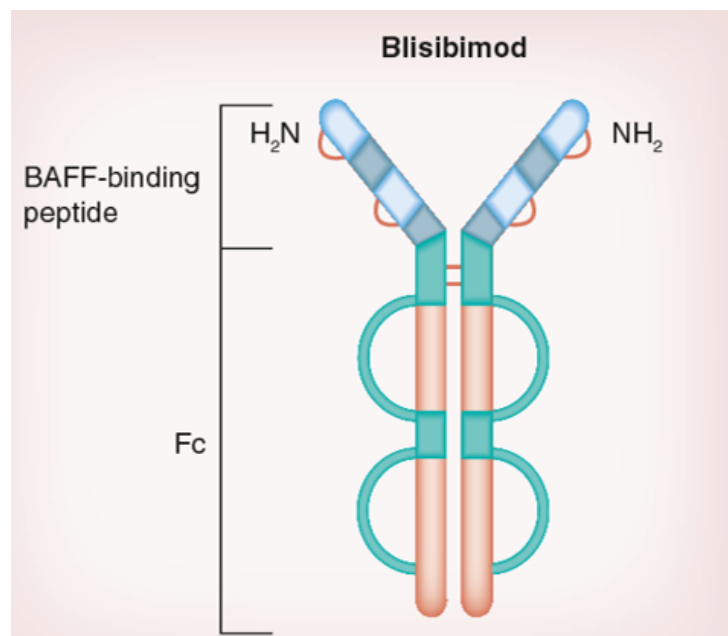
8.5.2. Sifalimumab

Le Sifalimumab est un anticorps monoclonal humain anti-IFN^{p.20 AA} - α capable de supprimer l'expression du gène IFN^{p.20 AA} de type I chez les patients traités.

8.6. Agents ciblant les lymphocytes B

8.6.1. Blisibimod

Le Blisibimod est un anticorps humain de liaison au BAFF^{p.19} qui permet la réduction des cellules B et l'amélioration du taux des anticorps dans le sang.



structure du Blisibimod

8.6.2. Epratuzumab

L'Epratuzumab est un anticorps monoclonal humanisé Anti-CD22, conduisant à l'internalisation et la phosphorylation du CD22 et provoque une déplétion des lymphocytes B en ciblant principalement les lymphocytes B naïfs et transitionnels.

8.7. Inhibiteurs des molécules de signalisation

8.7.1. Ibrutinib

l'Ibrutinib est un inhibiteur ciblant Btk^{D.20 AA} qui a montré une réduction du taux d'anticorps anti-ADNdb et une diminution de la protéinurie dans le modèle de lupus murin.

Glossaire

BAFF

Facteur de survie qui régule la différenciation des cellules B, la maturation et la production des anticorps

HbA1c

L'hémoglobine glyquée (fraction HbA1c) est la forme glyquée de la molécule d'hémoglobine. Sa valeur biologique permet de déterminer la concentration de glucose dans le sang, la glycémie, sur trois mois.

iC3b

iC3b est un fragment de protéine qui fait partie du système du complément

Souris NOD

Les souris NOD (Non Obese Diabetic) développent vers l'âge de 3-4 semaines une insulite, c'est-à-dire que les cellules β des îlots de Langerhans sont naturellement détruites. Ceci est suivi chez certains individus d'un diabète de type 1, très proche du diabète de type 1 humain.

TLR

Les récepteurs de type Toll appartiennent à la famille des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. Les récepteurs de type Toll jouent un rôle crucial dans le système immunitaire inné en reconnaissant les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes dérivés de divers microbes.

Abréviations



A3AR : Récepteur A3 de l'adénosine

AMP : Adénosine monophosphate

AMPc : Adénosine 3'-5'-monophosphate cyclique

Btk : Tyrosine kinase de Bruton

CDR3 : Régions déterminantes complémentaire

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

CTLA-4 : Antigène-4 des lymphocytes T cytotoxiques

DT1 : Diabète de Type 1

Fab : Fragment antigen binding en anglais

Fc : Fragment cristallisable

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline de classe G

IL-1 : Interleukine 1

IL-10 : Interleukine 10

IL-12 : Interleukine 12

IL-17 : Interleukine 17

IL-17A : Interleukine 17A

IL-17A/F : Interleukine 17A/F

IL-17F : Interleukine 17F

IL-18 : Interleukine 18

IL-23 : Interleukine 23

IL-6 : Interleukine 6

JAK : Janus kinase

LED : Lupus érythémateux disséminé

NF- κ B : nuclear factor-kappa B en anglais

PDE-4 : Phosphodiesterase de type 4

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription en anglais

Th1 : Lymphocyte T auxiliaire (Th) caractérisé par la production d'interféron gamma et d'interleukine 2

Th17 : Lymphocyte T auxiliaire (Th) caractérisé par la production d'interleukine 17

TNF : Facteur de nécrose tumorale

VHH : Anticorps à domaine unique