



**University of Tlemcen**  
**Faculty SNV-STU**  
**Departement of Biologie**  
**Laboratory of applied molecular biology and immunology**



# ***Immunotechnologies et biothérapies***

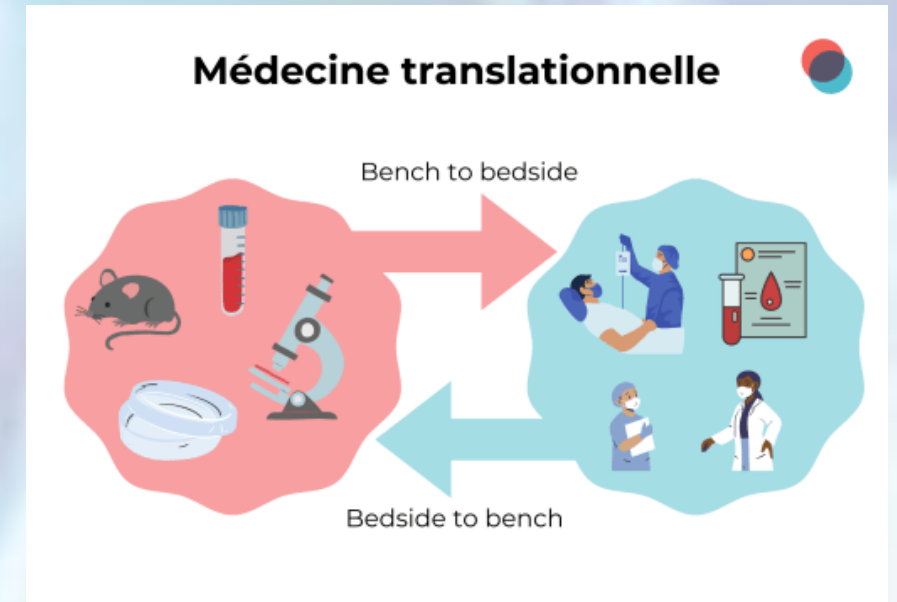
**Dr. Wafa NOUARI**

# Définitions

□ Immunotechnologie: est une technologie basée sur les applications des cellules et des molécules du système immunitaire. C'est l'exploitation à des fins commerciales de la production d'anticorps monoclonaux par des hybridomes.



□ Médecine translationnelle: est une composante majeure de la recherche et du développement clinique. Il s'agit d'une discipline transversale entre chercheurs, cliniciens et patients dont l'enjeu est de permettre de transférer une innovation du stade de la recherche à celui du développement clinique chez l'homme et nourrir la recherche fondamentale avec des observations issues de la recherche clinique.



# Biothérapies

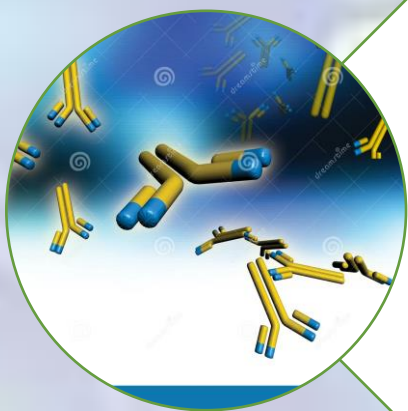
□ Définition: Une est un **traitement** qui se base sur des **médicaments biologiques**, ou des **médicaments biotechnologiques**. Ce terme est de plus en plus réservé uniquement à l'utilisation des médicaments biotechnologiques. Les médicaments fabriqués sont des molécules (anticorps, vaccins, facteurs de croissance, etc.) : on parle de **biothérapie moléculaire**.

## Médicament biologique



C'est un médicament qui est **directement** extrait d'un organisme ou d'un tissu vivant (extraits de thyroïde, insuline de porc ou hormone de croissance humaine par exemple).

## Médicament biotechnologique



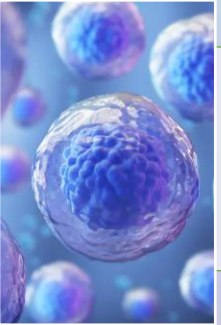
C'est un médicament **fabriqué** par des cellules vivantes (cellules de souris par exemple pour les anticorps monoclonaux), des bactéries ou des levures.

Le patrimoine génétique de ces organismes est modifié afin de leur faire fabriquer le médicament que l'on souhaite.

# Différents types de biothérapie



**Thérapie génique** modification des gènes existants ou injection de nouveaux gènes directement dans l'ADN



**Thérapies cellulaires** : injections de cellules pour corriger ou restaurer une fonction



**Thérapies tissulaires** : utilisation d'un tissu vivant qui est greffé à la place d'un tissu détruit ou défaillant (greffes de peau suite à des brûlures, ou greffes de à la surface de l'œil par exemple).

A microscopic image showing several cells with prominent yellow rod-like structures, possibly bacteria or specific organelles, against a light blue background. The text is overlaid on a white horizontal bar.

# 1. Immunothérapies cellulaires

### Historique

- ❑ La thérapie cellulaire moderne existe **depuis 100 ans** avec la transfusion sanguine puis le développement au cours des **50 dernières années** de l'allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques (CSH), des autogreffes de peau, de cartilage et l'immunothérapie anti infectieuse ou anti tumorale (lymphocytes T et NK).

### Définition

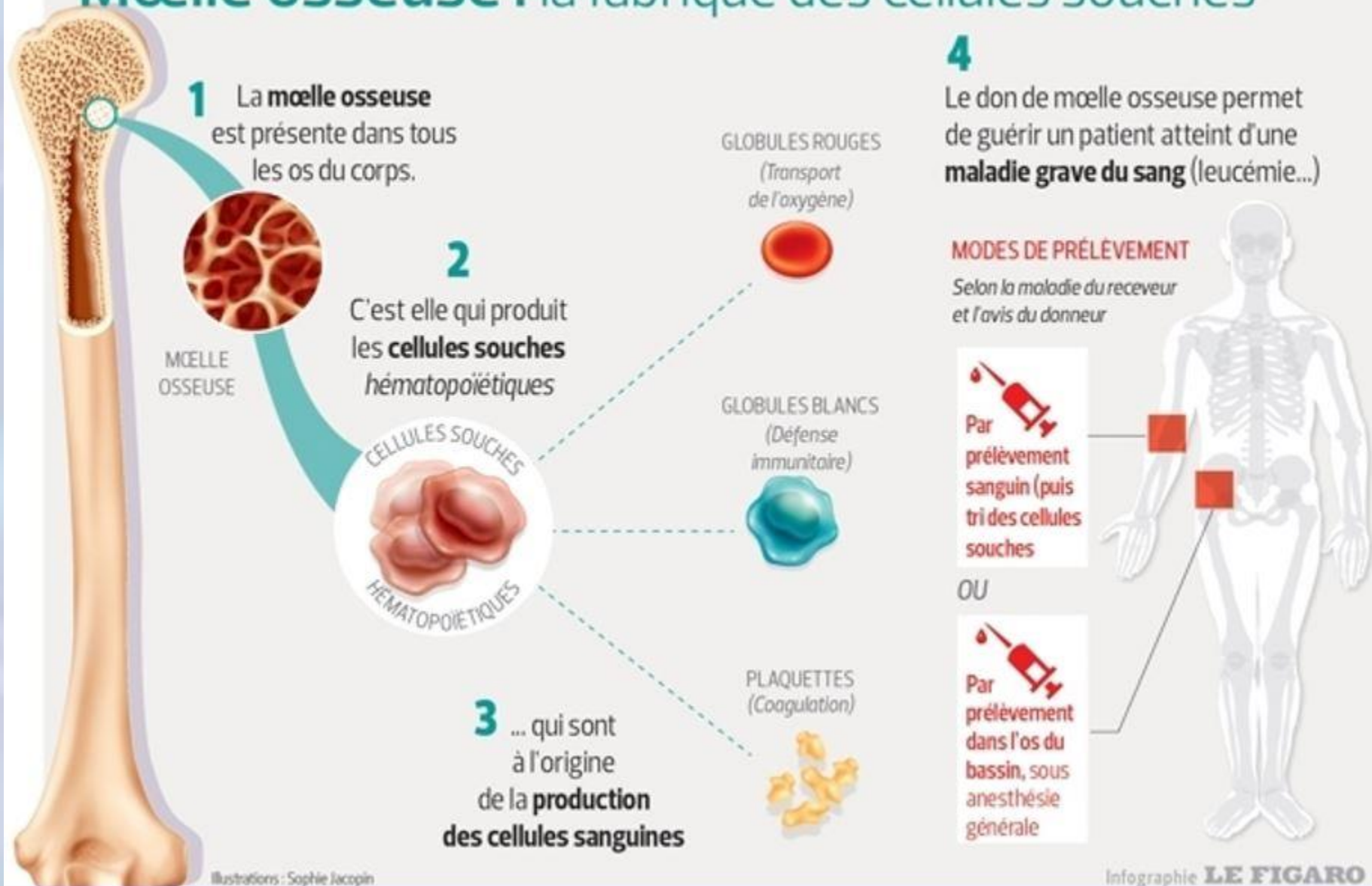
- ❑ L'immunothérapie cellulaire consiste en l'utilisation de **cellules immunitaires** du patient ou d'un donneur pour obtenir un effet **thérapeutique**.
- ❑ Elle consiste également à greffer des cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe.



### Immunothérapie cellulaire adoptive associée à la greffe allogénique hématopoïétique

- ❑ La greffe de cellules souches ou greffe de moelle osseuse, est utilisée pour traiter la leucémie. Elle consiste à remplacer la moelle osseuse qui produit les globules blancs anormaux – les cellules cancéreuses – par de la moelle saine.
- ❑ Le greffon comprend des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques ainsi que des cellules immunitaires matures telles que des lymphocytes T, des cellules NK et des cellules Tregs.

## Mœlle osseuse : la fabrique des cellules souches



## Immunothérapie cellulaire adoptive antitumorale

- ❑ L'immunothérapie antitumorale permet de moduler le micro-environnement tumoral en stimulant les cellules du système immunitaire pour éliminer spécifiquement la tumeur.
- ❑ De nombreuses approches sont aujourd'hui disponibles telles que les vaccins et le transfert de cellules immunitaires effectrices, appelé transfert cellulaire adoptif (*Adoptive Cell Transfer, ACT*).

### Trois principales approches

```
graph TD; A[Trois principales approches] --> B[Transfert de lymphocytes infiltrant la tumeur (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL)]; A --> C[Transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux]; A --> D[Utilisation de cellules NK];
```

Transfert de lymphocytes infiltrant la tumeur (*Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL*)

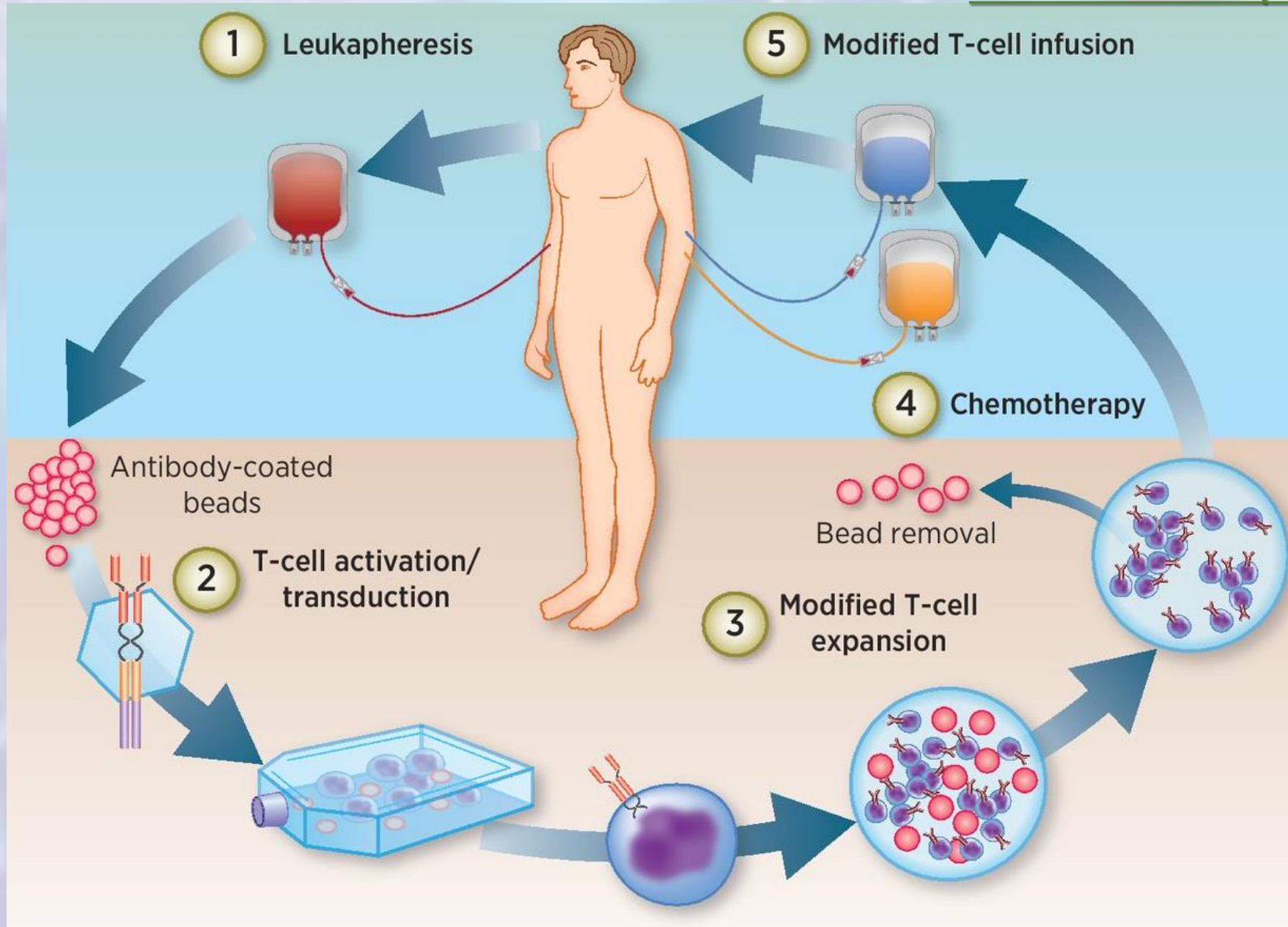
Transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux

Utilisation de cellules NK

### 1. Le transfert adoptif de TIL

- ❑ Les lymphocytes T infiltrant la tumeur sont des lymphocytes T CD8 ou CD4 présents dans la tumeur autologue.
- ❑ Ces lymphocytes sont isolés de la tumeur après dissociation mécanique ou enzymatique, suivie d'une amplification *in vitro* en présence de cytokines telles que l'IL-2 avant leur injection par voie intraveineuse chez le patient.
- ❑ Avantage: elle ne nécessite pas l'identification des antigènes reconnus par les lymphocytes T.
- ❑ Limite: cette approche est difficilement réalisable car le matériel chirurgical ou la biopsie ne sont pas toujours disponibles.

# 1. Immunothérapies cellulaires



### **Étape 1 : Leucophérèse et récupération des lymphocytes T**

une leucophérèse consiste à une prise de sang, sauf qu'ici tous les leucocytes sont filtrés et le reste (globule rouge, plaquettes ...) retourne directement dans la circulation sanguine. De ces leucocytes, les lymphocytes T sont récupérés en utilisant différentes techniques de séparation comme la centrifugation ou encore des billes magnétiques couplées à des anticorps spécifiques.

### **Étape 2 : Culture cellulaire**

### **Étape 3 : Transfection virale et récepteurs chimériques**

Un virus à ARN utilisé comme vecteur, va venir intégrer un gène dans le génome du lymphocyte T pour qu'il exprime à sa surface un récepteur chimérique appelé CAR (Chimeric antigen receptor) capable de reconnaître les cellules tumorales.

### **Étape 4 : Préparation du produit**

Retrait des billes magnétiques sont retirées et élimination des microbes par des rayons UV

### **Étape 5 : Administration au patient**

Administration des lymphocytes T génétiquement modifiés au patient. Préparation du patient à recevoir le traitement avec une chimiothérapie lympho-déplétive.

### 2. Le transfert de lymphocytes T spécifiques d'Ag de tumeurs: Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

- L'administration de clones T CD8 cytotoxiques spécifiques d'antigènes tumoraux.
- L'identification de nombreux antigènes tumoraux reconnus par des lymphocytes T du sang périphérique a permis le développement de stratégies de transfert adoptif.
- Pour obtenir ces lymphocytes, plusieurs étapes *in vitro* sont nécessaires : stimulation, clonage et amplification.
- Inconvénient: elle peut provoquer la perte de l'expression de l'antigène ciblé par les cellules tumorales par pression sélective.