

IMMUNITÉ PASSIVE

Le transfert passif de cellules immunitaires

Outre l'administration d'immunoglobulines, l'immunité passive peut également être conférée par le transfert de cellules immunitaires fonctionnalisées. Le transfert adoptif de CTL s'est avéré être un moyen thérapeutique puissant pour traiter à la fois les infections virales et les cancers .

IMMUNITÉ PASSIVE

Le transfert passif de cellules immunitaires

Trois Principales approches

```
graph TD; A[Trois Principales approches] --> B[Lymphocytes infiltrant la tumeur (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL)]; A --> C[Cellules T transduites par TCR spécifiques à l'antigène (Antigen-specific TCR-transduced T cells)]; A --> D[Cellules T transduites par CAR (CAR-transduced T cells)];
```

Lymphocytes infiltrant la tumeur (*Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL*)

Cellules T transduites par TCR spécifiques à l'antigène (*Antigen-specific TCR-transduced T cells*)

Cellules T transduites par CAR (*CAR-transduced T cells*)

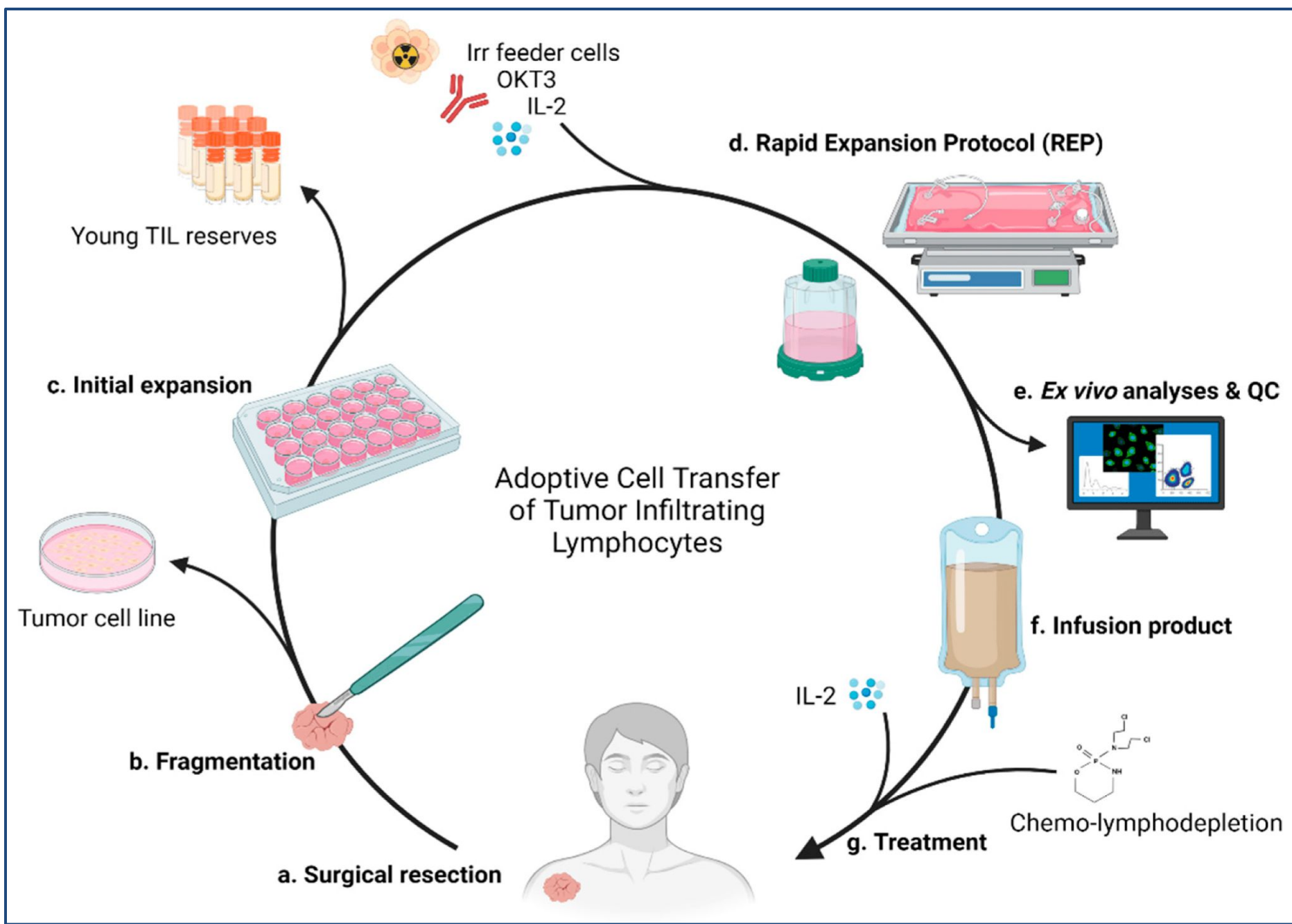


Figure 1. TIL production and administration.

IMMUNITÉ PASSIVE

Cellules T transduites par CAR (CAR-transduced T cells)

Le concept de CAR a été introduit pour la première fois par Eshhar et al. en 1989. La structure actuelle du CAR est composée de:

- Un fragment variable extracellulaire à chaîne unique d'un anticorps,
- Un élément charnière et espaceur extracellulaire,
- Un domaine transmembranaire
- Un domaines de signalisation intracellulaire dérivés de molécules impliquées dans la signalisation des lymphocytes T.

L'ectodomaine peut spécifiquement reconnaître et se lier aux antigènes de surface des cellules cancéreuses (par exemple, CD19) et transmettre des signaux d'activation aux cellules T via CD3 ξ ou la chaîne du récepteur Fc- γ , déclenchant ainsi les fonctions effectrices des cellules T pour éliminer les cellules cancéreuses.

IMMUNITÉ PASSIVE

Génération des Cellules T transduites par CAR

les CARs sont généralement classés en quatre générations en fonction du nombre de domaines de signalisation :

- Les CAR de première génération contiennent uniquement le domaine de signalisation de la chaîne CD3 ζ .
- Les CAR de deuxième génération intègrent un domaine de signalisation supplémentaire provenant de molécules costimulatrices ou accessoires, telles que CD28, 4-1BB (CD137), OX-40, CD244, CD27 ou ICOS. **Il a été démontré que les cellules CAR T de deuxième génération améliorent l'expansion des cellules T et l'activité antitumorale par rapport aux CAR de première génération.**

IMMUNITÉ PASSIVE

- Les CAR de troisième génération ont été conçues en combinant plusieurs domaines de signalisation co-stimulateurs au sein de l'endodomaine.
- Les CAR de quatrième génération étaient basées sur des conceptions de deuxième génération. La différence entre les deux générations réside dans le fait que la dernière est en outre modifiée par une cassette d'expression constitutive ou inductible contenant une protéine transgénique, telle qu'une cytokine. **Les cellules CAR T de quatrième génération ont montré une efficacité anticancéreuse in vivo améliorée dans des études précliniques.**

IMMUNITÉ PASSIVE

La thérapie par cellules T transduites par CAR présente les avantages suivants :

- 1- Utilisation de cellules T autologues pour réduire le risque de rejet ;**
- 2- La même configuration CAR peut être utilisée pour de nombreux patients ;**
- 3- Une variété de molécules de surface cellulaire, y compris des protéines présentant diverses structures de glycosylation et des composés non protéiques tels que des gangliosides et des antigènes glucidiques, peuvent être ciblés ;**
- 4- La fonction des cellules CAR T n'est pas affectée par les mécanismes d'échappement de la tumeur liés à la régulation négative du HLA et à la modification du traitement, car la présentation de l'antigène n'est pas limitée au CMH.**

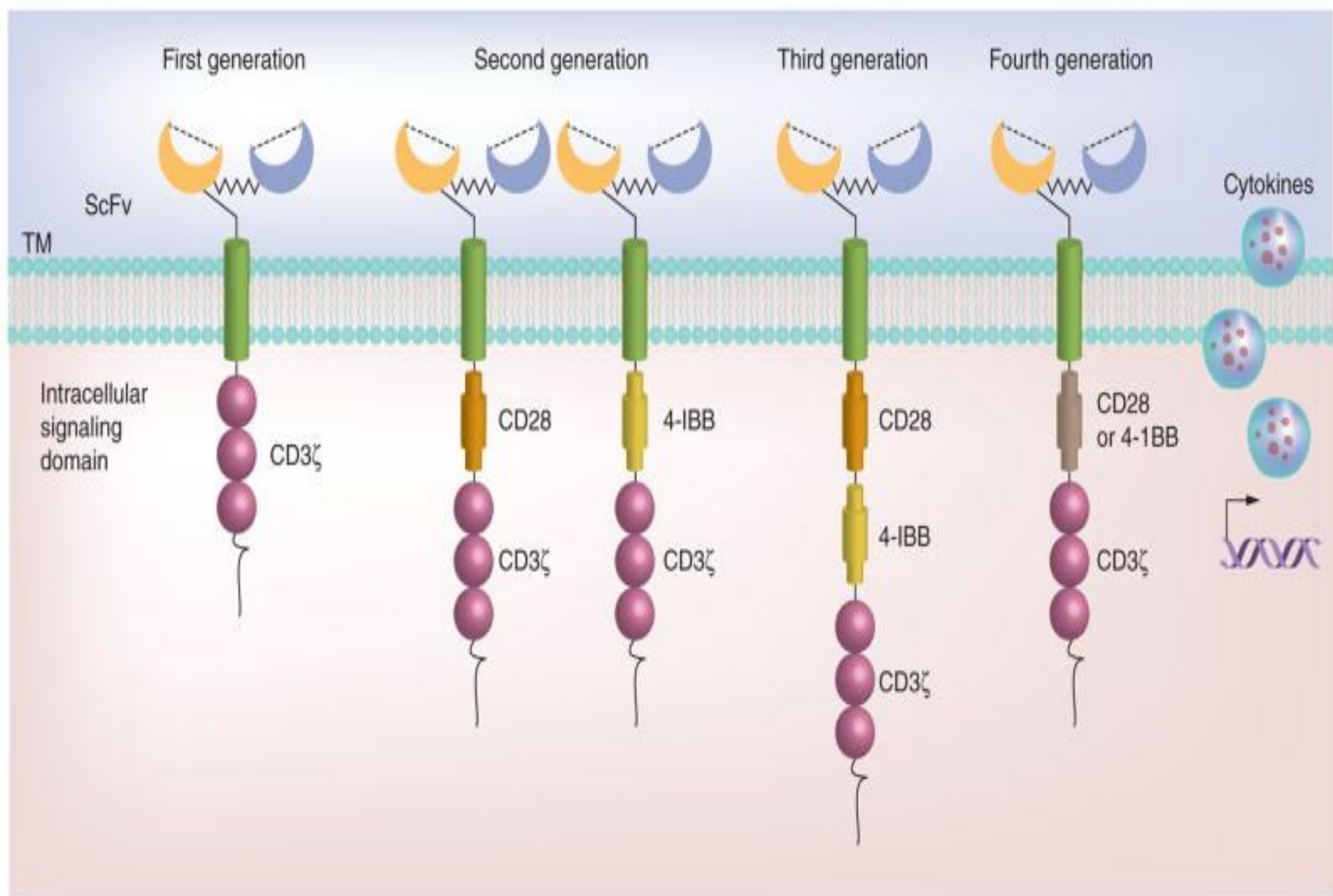


Figure 2. Four generations of chimeric antigen receptor structures

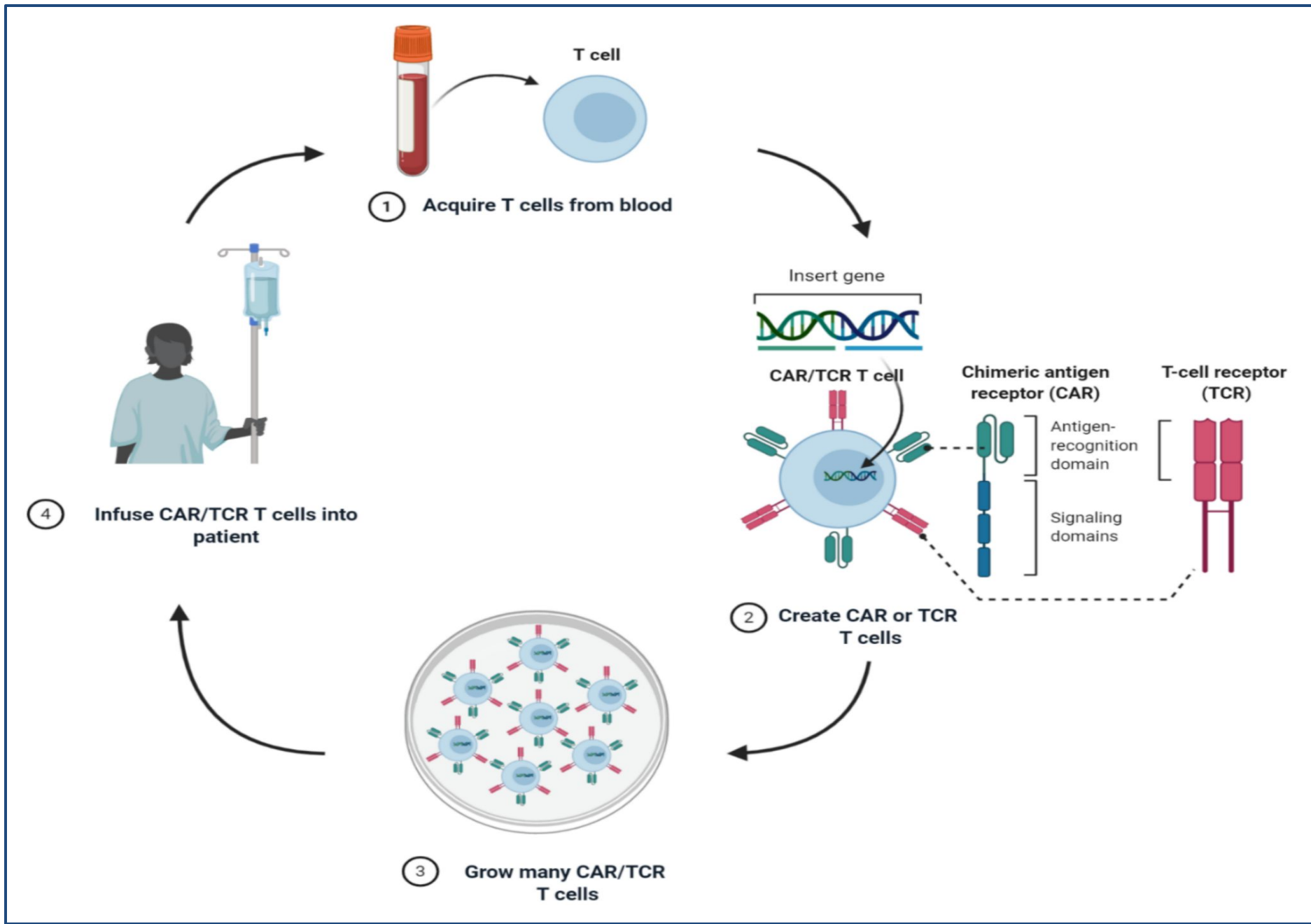


Figure 3. Production of chimeric-antigen receptor (CAR)/T-cell receptor (TCR) T-cells.