

Immunosurveillance anti-tumorale

I. Introduction

- 1) Activation par les signaux de danger
- 2) Reconnaissance d'un Ag étranger

Tumeur = cellule qui nous appartient mais devenue tumorale à cause de réarrangements géniques venus la modifier. Deviennent capable de proliférer, n'est plus contrôlée normalement, peut envahir les tissus avoisinants, casser les barrières, migrer, réaliser des métastases. Également capable de créer leur propre angiogénèse

II. Le système immunitaire reconnaît-il les cellules tumorales ?

Certaines tumeurs peuvent être réduites suite à des infections bactériennes : immunothérapie (COLEY, XIXème siècle).

Le SI a un système de vigilance qui élimine quotidiennement des cellules anormales.
 Si on a un déficit de l'immunosurveillance, on peut potentiellement développer un cancer.
 Les patients immunodéprimés font plus de cancers viro-induits que la population générale.

La preuve de cette reconnaissance a été apportée par des expérimentations chez la souris. En injectant une tumeur de type A, et que ses cellules tumorales, que l'on prélève ensuite, sont injectées à une souris de la même souche qu'on va irradier, son SI étant détruit il y aura une croissance tumorale majeure.

Si par contre on injecte les cellules tumorales à des souris de la même souche ayant un SI intact, parfois les mécanismes tumoraux régressent.

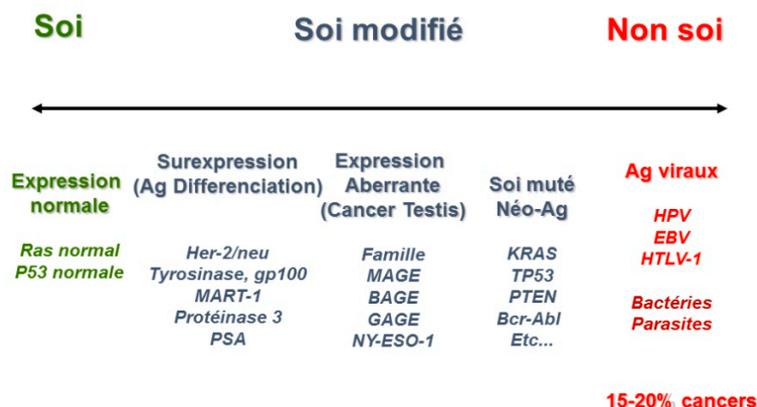
Si on injecte les cellules à une souris de la souche B, il y aura une régression de la tumeur (le SI reconnaît ses cellules comme étrangères).

Si on prend des souris immunodéficientes, elles peuvent développer des tumeurs spontanées : cela montre bien que l'absence de SI fait disparaître l'immunosurveillance.

La cellule tumorale, lorsqu'elle se développe et envahit les tissus, rompt des barrières cutanées ce qui peut perturber des équilibres et créer des réponses inflammatoires. Cette inflammation provoquée par la tumeur va créer à la fois des DAMP et des PAMP. Il s'agit d'une première réponse à la fois provoquée par la tumeur mais qui peut également être là pour circonscrire la tumeur.

Antigènes associés aux tumeurs

- Surexpression d'Ag
- Expression aberrante d'Ag
- Néo-Ag (soi muté)



- Ag du groupe « cancer testis » exprimés spécifiquement par le tissu tumoral en dehors d'une expression ectopique par les cellules germinales
(Familles MAGE pour les mélanomes, BADE pour bladder Ag, GAGE pour gastric Ag, RAGE pour renal Ag)
- Ag de différenciation exprimés dans un tissu donné aussi bien par des cellules normales que par des cellules tumorales correspondantes
Ag spécifiques du tissu et surexprimés dans les tissus cancéreux (tyrosinase, PSA)
Ag onco-fœtaux : Ag carcino-embryonnaire (colon, sein, poumon), alpha foeto-protéine (intestin sein poumon hépatocarcinome)
- Ag exprimés uniquement dans les cellules tumorales
Ag mutés de protéines cellulaires
Idiotypes d'Ig exprimés spécifiquement par le clone B tumoral
Néoantigènes générés à la suite d'une translocation chromosomique aboutissant à une nouvelle activité
- Ag exprimés par des cellules normales et surexprimés par la tumeur
- Ag dérivés d'agents pathogènes
Virus, bactéries (*helicobacter pylori* favorise les cancers de l'estomac), parasites

III. Le microenvironnement tumoral

Une cellule tumorale va tout faire pour se développer et empêcher le SI de l'interrompre.
Très souvent autour de la tumeur, on retrouve des couronnes de cellules qui essayent de circonscrire la prolifération tumorale. De son côté, la cellule tumorale essaye de créer ses propres défenses : sorte de combat permanent.

Selon la composition du microenvironnement, on a un bon ou un moins bon pronostic.
Présence importante de CD8 et de Th1 : bon pronostic
Beaucoup de Treg : moins bon

Les cellules tumorales font tout pour échapper au SI. Elles sont capables d'induire un état d'inflammation chronique qui oriente le SI dans une autre direction

IV. Échappement tumoral

Certaines cellules du SI sont immunosuppressives / peuvent faciliter la croissance tumorale.

Le SI est efficace au début, lorsque la tumeur est encore petite. Un équilibre se fait puis au bout d'un moment démarre le mécanisme d'échappement.

Lymphocytes T

CTL CD8

- Rôle dans l'immunosurveillance et la destruction des tumeurs
- Présence de TILs dans les tumeurs
- Efficacité in vivo dépend du type de tumeurs

CD4 auxiliaires augmentent l'activité CTL par apport de cytokines

Cellules NK/NKT

- Rôle dans l'immunosurveillance
- Destruction par lyse directe, activée par altération/absence du CMH1
- ADCC
- Activité NK augmente avec les cytokines et chimiokines

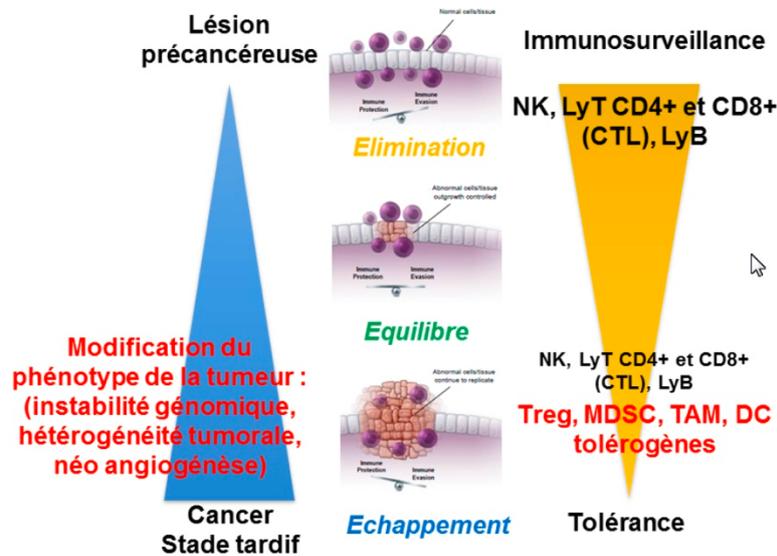
Macrophages

- FcR = ADCC
- TFNalpha à effet direct ou indirect par nécrose hémorragique (réaction de Schwartzman)

- Fas-Ligand

Anticorps

- Réponse faible sauf Ag viraux
- ADCC
-



1. Modification des cellules tumorales

Certaines tumeurs, lors de leur croissance, peuvent moins exprimer le CMH.
 D'autres peuvent devenir résistante à l'apoptose.
 D'autres encore peuvent produire des molécules immunosuppressives.

Les LTCD8 vont être moins fonctionnels ; les LTCD4 seront orientés vers une molécule Th2 donc la réponse T cytotoxique sera moins efficace et les LTCD4 coopéreront moins avec les CTL.

2. Modification de la réponse immunitaire par la tumeur

Recrutement de cellules suppressives : augmentation des LTreg, TAM, MDSC, CAF (fibroblastes associés à la tumeur, qui vont empêcher le fonctionnement normal des cellules effectrices)

Les cellules tumorales peuvent également rendre immatures les cellules dendritiques par modification des fonctions des molécules de co-stimulation. Les CD sont alors dites tolérigènes.

Macrophages associés aux tumeurs (TAMs)	<ul style="list-style-type: none"> • Blocage de la prolifération des lymphocytes T CD8+ • Recrutement de Treg
Cellules myéloïdes suppressives (MDSCs)	<ul style="list-style-type: none"> • Blocage de la prolifération des lymphocytes T • Recrutement de Treg
Fibroblastes associés aux tumeurs (CAFs)	<ul style="list-style-type: none"> • Recrutement de cellules immunosuppressives • Inhibition de cytotoxicité • Sécrétion de facteurs immunosuppressifs (TGF-β, IL-10, VEGF, EGF et PDGF)/facteurs de croissance tumoral
Lymphocytes Treg (CD4+/FoxP3+)	<ul style="list-style-type: none"> • Apoptose et anergie des lymphocytes T • Dysfonction et apoptose des cellules dendritiques
Neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs de croissance tumoral/invasion (VEGF, EGF, MMP9...)
Néo-vaisseaux	<ul style="list-style-type: none"> • Architecture anormale => Bloque le passage d'effecteurs immuns

V. Les cellules dendritiques

Cellules étoilées avec des dendrites, sentinelles dans tout l'organisme.

Deux types :

- Immatures

Capturent Ag par phagocytose ou endocytose (mais ne présentent pas bien)

Maturation et migration vers les ganglions

- Matures

Présentation antigénique (CPA professionnelles)

Activation de LT = lien entre Si inné et adaptatif

Initient donc la réponse immunitaire.

Lorsqu'elles interagissent avec les LT, elles sont capables de les polariser pour en faire soit

- Un lymphocyte T capable de sécréter de l'IFN, du TNF, qui va coopérer avec les CTL et les MF
- Un lymphocyte Th2 capable de sécréter des molécules comme l'IL4, l'IL5, IL6, IL13 et qui va favoriser la coopération avec les cellules B

Le LT est activé lorsqu'on son TCR reconnaît le CMH avec le peptide et lorsque les molécules CD80 et CD86 activent CD28 (molécules de co-stimulation).

Si une cellule dendritique exprime moins le CMH (pcq elle est immature), le 1^{er} signal sera donc moins important. De plus, si elle est immature, elle n'exprime pas les molécules de co-stimulation. -> Anergie du lymphocyte T.

VI. Les points de contrôle immunitaire

Quand une CPA stimule un LT, on observe une expansion clonale. Celle-ci est contrôlée (après élimination du virus par exemple). Il y a donc des mécanismes de contrôle de la réponse immunitaire.

CTL4

Cette molécule rentre en compétition avec CD28 et donne un signal négatif à la cellule, lui indiquant de se calmer et d'arrêter la prolifération.

PD1 (Program death one)

Programme d'induction de la mort cellulaire : signal d'activation négatif.

Si une cellule tumorale exprime énormément de PDL1, elle va agir sur des LT en provoquant leur apoptose.

VII. Du microenvironnement à l'échappement des cancers

Comme il a été vu plus haut, le microenvironnement tumoral est fait d'effecteurs immunitaires qui visent à freiner la progression tumorale et d'éléments immunosuppresseurs favorisant le développement tumoral.

La connaissance de ces acteurs est indispensable en recherche thérapeutique anti-cancéreuse.

L'immunothérapie a pour but de développer et d'utiliser des outils immunologiques, notamment en intensifiant le rôle des effecteurs anti-tumoraux et en freinant l'action des éléments immunosuppresseurs.

Ces dernières années ont été découverts des Ac monoclonaux qui bloquent les points de contrôle immunitaire. L'objectif est le suivant : puisqu'on a normalement un signal donné par le TCR, par les molécules de co-stim, si on a une cellule tumorale ou une CD immature, on peut utiliser des Ac anti-CTL4 qui vont empêcher l'inhibition des LT ou les programmes d'induction de la mort cellulaire par des Ac anti-PD1.