

# Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale

## Rappels sur le SI

Blablabla inné / acquis

LT helper : capables de donner différentes populations de LT décrits en fonction de leurs capacités de sécrétion de cytokines.

Les principales étapes d'une réaction efficace :

- Présence de signaux de dangers reconnus (prds microbiens, réaction inflammatoire, mort cellulaire)
- Reconnaissance d'un Ag étranger

→ ces ensembles sont cruciaux et non-dissociables !

## Le SI reconnaît-il les cellules tumorales ?

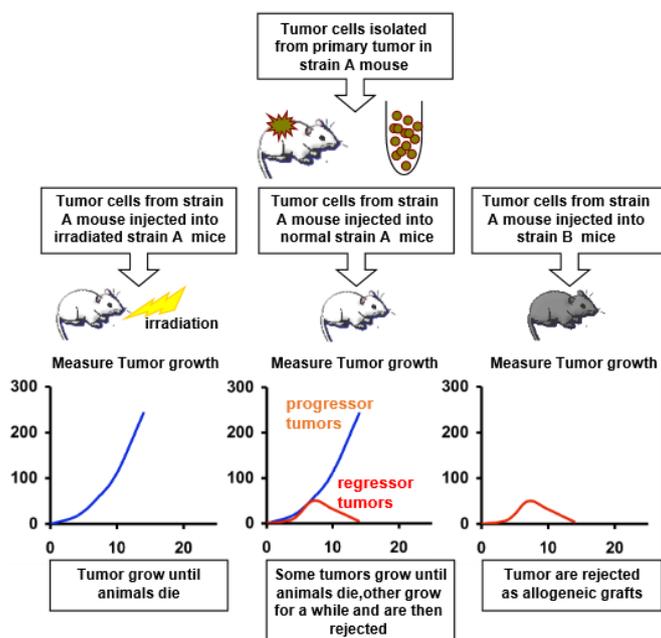
### Les cellules tumorales

= cellules se dvpant lentement (10-20 ans) et ressemblant ++ aux cellules normales → « soi modifié ».  
Processus en 3 étapes : Initiation, promotion, progression (cf biocell P1)

### Histoire

- Au XIXe : William Colley → pose les bases de l'immunothérapie en réalisant qu'un patient ayant fait une infection avait vu son sarcome réduire.
- Fin 1970s : bases du concept d'immunosurveillance (Ehrlich, Thomas, Burnet)

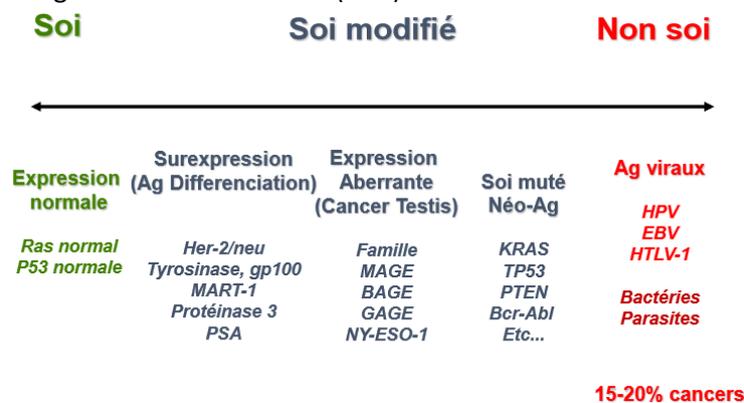
### Le lien entre SI et cellules tumorales



La protection immunitaire entre en jeu (les souris immunodéficientes dvpent des tumeurs ++), et est complètement spécifique. En effet, si on immunise une souris avec des cellules tumorales A et qu'on injecte ensuite des cellules tumorales B, la tumeur B va se dvper.

## Comment le SI reconnaît-il les tumeurs ?

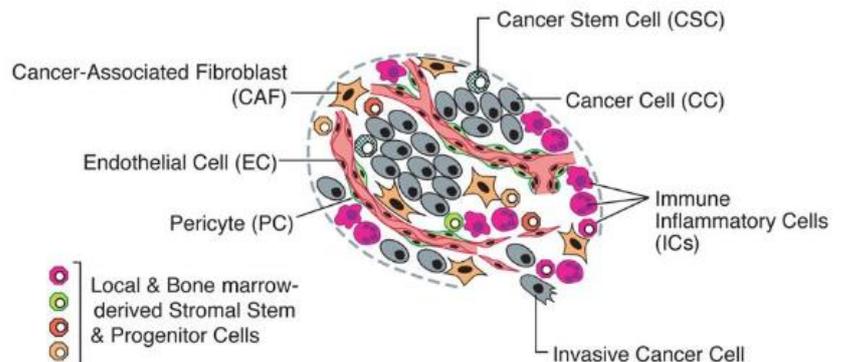
- Les signaux de danger : pas de puissants signaux d'alerte
  - o Réaction inflammatoire des cellules normales autour mais aussi réponse anti-inflammatoire de la tumeur (inflammation chronique)
  - o Mort cellulaire : mais arrive seulement à un stade tardif
  - o Ligands des TLR : NON sauf si viro-induit
- Reconnaissance d'un Ag étranger :
  - o Les Ag associés aux tumeurs (TAA)



Donc les cellules immunitaires ont les moyens de reconnaître les cellules cancéreuses. Y ont-elles accès ? OUI, on trouve des  $\zeta$  immunitaires dans et autour de la tumeur (stroma inflammatoire).

## Micro-environnement tumoral

- MEC
- Fibroblastes
- Néo-vx
- **Cellules immunocompétentes** : effecteurs de l'immunité innée et adaptative (LT ++ = TILs)



Quelle valeur attribuer à cette présence ? LT CD8 mémoire et Th1 sont de bon pronostic, Th2, Th17 et Treg plutôt de mauvais pronostic.

- ➔ La tumeur est capable de déjouer le système immunitaire et d'induire un état d'inflammation chronique qui lui est bénéfique = **échappement tumoral**.
- ➔ Les  $\zeta$  du SI sont immunosuppressive et/ou peuvent faciliter la croissance tumorale.
- ➔ Théorie des 3 E : Elimination (immunosurveillance) puis Equilibre puis Echappement (cancer à un stade tardif)

# Les mécanismes effecteurs de la réponse immune antitumorale

## Quels acteurs ?

### Lymphocytes T CTL CD8 :

- Rôle dans l'immunosurveillance et la destruction tumeurs
- Présence de TILs dans les tumeurs
- Efficacité in vivo dépend du type de tumeurs (viro - induite +++)

Lymphocytes T CD4, auxiliaires augmentent l'activité CTL par apport de cytokines : IFN  $\gamma$ , TNF  $\alpha$

### Cellules NK/NKT

- Rôle dans l'immunosurveillance
- Destruction par lyse directe, activée par altération/absence du CMH I
- ADCC
- Activité NK augmente avec IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-12

### Macrophages

- FcR= ADCC
- TNF $\alpha$  à effet direct ou effet indirect par nécrose hémorragique (réaction de Schwartzman)
- Fas-Ligand

### Anticorps

- Réponse faible sauf Ag viraux
- Participe à ADCC

## Vers l'échappement tumoral

### 1. Modification des cellules tumorales

↓ expression du CMH I  
↓ présentation des Ag

Production molécules immunosuppressives  
Résistance à l'apoptose (↓ FasL)

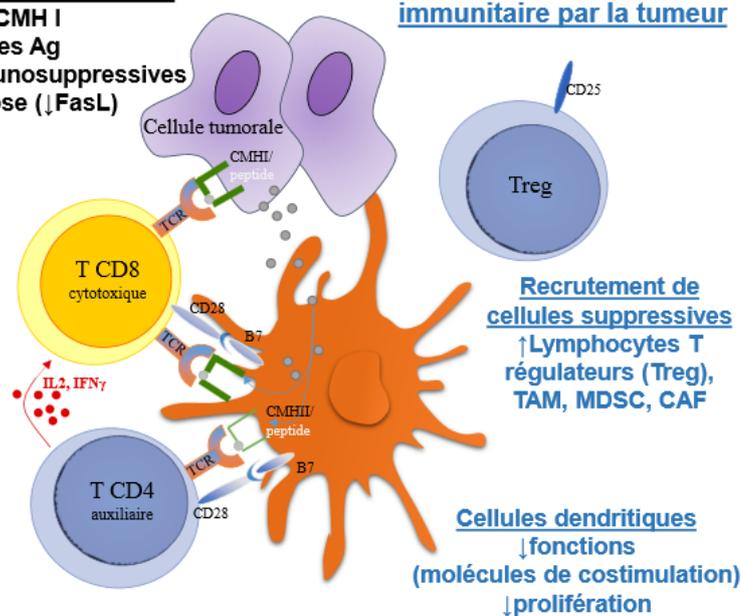
### 2. Modulation de la réponse immunitaire par la tumeur

#### Lymphocytes T CD8+

↓ fonction  
(perte des molécules de transmission du signal T)  
↓ prolifération

#### Lymphocytes T CD4+

↓ Lymphocytes T CD4+ Th1 (IL-2)  
↑ Lymphocytes T CD4+ Th2 (IL-10)



## Création d'éléments pro-tumoraux

### Les éléments qui favorisent la croissance tumorale :

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

### Un exemple : les cellules dendritiques

Décrites par Langerhans puis Steinman : cellules étoilées avec dendrites, résidentes de plusieurs tissus. Deux sous pop majeures : les **mDC** = myéloïdes = convetionnelles et les **pDC** = plasmacytoïdes.

#### Fonctions :

- $\zeta$  D immatures : capturent l'Ag par phagocytose endocytose, murent, migrent vers les gg
- $\zeta$  D matures : CPA **professionnelles**, activent les LT (= lien entre inné et adaptatif). CRUCIAL dans la prolifération des LT.

Importance de la costimulation (Ag + CMH + corécepteurs) -> prolifération différenciation prod de cytokines. Elle peut décider de présenter des signaux de costimulation comme de co-inhibition ! Ex : CTLA4 et PD1 reconnaissant respectivement B7 et PDL1, inhibiteurs.

Cependant, les tumeurs peuvent également exprimer ces co-signaux. → dvpt d'Ac anti PDL1 ou anti CTLA4.

## Conclusion

### Pour résumer

- **Microenvironnement tumoral**
  - Effecteurs immunitaires qui visent à freiner la progression tumorale
  - Éléments immunosuppresseifs favorisant le développement tumoral
- **La connaissance de ces acteurs est indispensable en recherche thérapeutique anti-cancéreuse**
- **L'immunothérapie = développer et utiliser des outils immunologiques**
  - intensifier le rôle des effecteurs anti-tumoraux
  - freiner l'action des éléments immunosuppresseifs

### Vers une combinaison de stratégies

