Immunité antitumorale

I - Introduction:

- malgré l'antigénicité certaine des cellules tumorales celles ci échappent le plus souvent au système immunitaire par plusieurs mécanismes permettant ainsi leur croissance incontrôlée et l'installation de la tumeur solide.
- Les réactions immunitaires cellulaires sont prédominantes dans l'immunité anti tumorale, c'est ainsi qu'il est nécessaire d'augmenter la fréquence des précurseurs cytotoxiques spécifiques de tumeurs

II - Définitions :

1 / Les cellules tumorales :

- cellules phénotypiquement hétérogènes.
- une seule et unique cellule pro génitrice transformée.
- prolifération incontrôlée de nature clonale.

2 / Immunité anti tumorale :

- C'est l'étude des phénomènes immunitaires qui se produisent chez l'hôte, d'une tumeur spontanée ou provoquée expérimentalement ;
- que ces phénomènes tendent à inhiber ou à protéger le développement de la tumeur.
- Elle implique l'existence de structures antigéniques propres aux cellules tumorales, et absentes des cellules normales des mêmes tissus chez un animal sain au même stade de développement.

III- Antigènes tumoraux :

1 / Définition :

- Toute structure de la cellule maligne absente des cellules saines du même tissu au même stade de développement, et susceptible d'entraîner une réaction immunitaire peut être considérer comme : « antigène de tumeur ».

2/ Classification :

A- Selon la spécificité d'induction des tumeurs ou d'être associés :

*TSA (tumor specific antigen):

- Faible fréquence.
- Spécifique des cellules malignes.
- Absents sur tissus normaux (adulte ou embryonnaire).
- Néo-Ag produits par des mutations géniques ou transcription aberrante.

* TAA (tumor associated antigen) :

- Forte fréquence.
- Non spécifiques.
- Présents sur cellules embryonnaires et cellules infectées par des virus.
- Codés par des gènes non mutés.

B- selon la Localisation :

a / Antigène de la surface:

- Très importants pour le rejet des [illegible] Lymphocytes.

b / Antigènes intracellulaires:

- Localisés dans le noyau ou le cytoplasme.
- Ne sont pas concernés par la réaction immunitaire de rejet.
- Peuvent constituer des marqueurs importants de la malignité.

c/ Antigènes solubles:

- Les antigènes de surface comme les antigènes intracellulaires,
- peuvent être libérés dans le milieu extracellulaire et constituent alors les antigènes solubles.

Exemples d'antigènes tumoraux identifiés chez l'homme grâce à l'utilisation de T spécifiques :

Ag identifié	Tumeur utilisée pour l'identification	tumeurs autres exprimant Ag
Ag spécifiques de tumeurs exprimés par différents types de cellules tumorales:		
MAGE-1	Mélanome	carcinome du poumon à petites cellules Carcinome de la vessie Carcinome de l'oesophage Carcinome de l'ovaire Leucémies
MAGE-3	Mélanome	Carcinome du poumon à petites cellules Carcinome de la vessie Carcinome de l'oesophage Neuroblastome

3 – Nature des antigènes de tumeurs:

On peut distinguer 04 grands types d'antigènes de tumeurs:

a / Antigènes viro-induits:

- Retrouvés dans les tumeurs induites par les virus oncogènes à RNA ou à DNA.
- Ces antigènes sont codés par le génome viral.
- Sont identiques d'une tumeur à une autre induite par le même virus.

b / Antigènes individuels de tumeurs (chimio-induits):

- Ces antigènes sont connus dans les tumeurs induites par des carcinogènes chimiques.
- Ce type d'antigènes est propre à une tumeur donnée, d'un individu donné et ne se retrouvent pas sur d'autres tumeurs induites par le même carcinogène
- Ces antigènes sont peu immunogènes.

c / Antigènes carcino embryonnaires:

- Sont des antigènes présents chez l'embryon, absents chez l'adulte.
- Leur réapparition dans les tumeurs semble être un phénomène très répandu.

exp :

- Alpha foeto-protéine,
- antigène carcinoembryonnaires (ACE)

d / Antigènes de différenciation associés aux tumeurs:

- La surface cellulaire ;
- subit d'importantes modifications au cours de la différenciation.
- Ces antigènes existent sur certaines tumeurs:
  - Leucémies lymphoïdes: Ag CD10 (exprimés aux stades précoces de la différenciation des T et B)

IV - Réaction immunologique anti tumorale :

1 - L'immunité Naturelle:

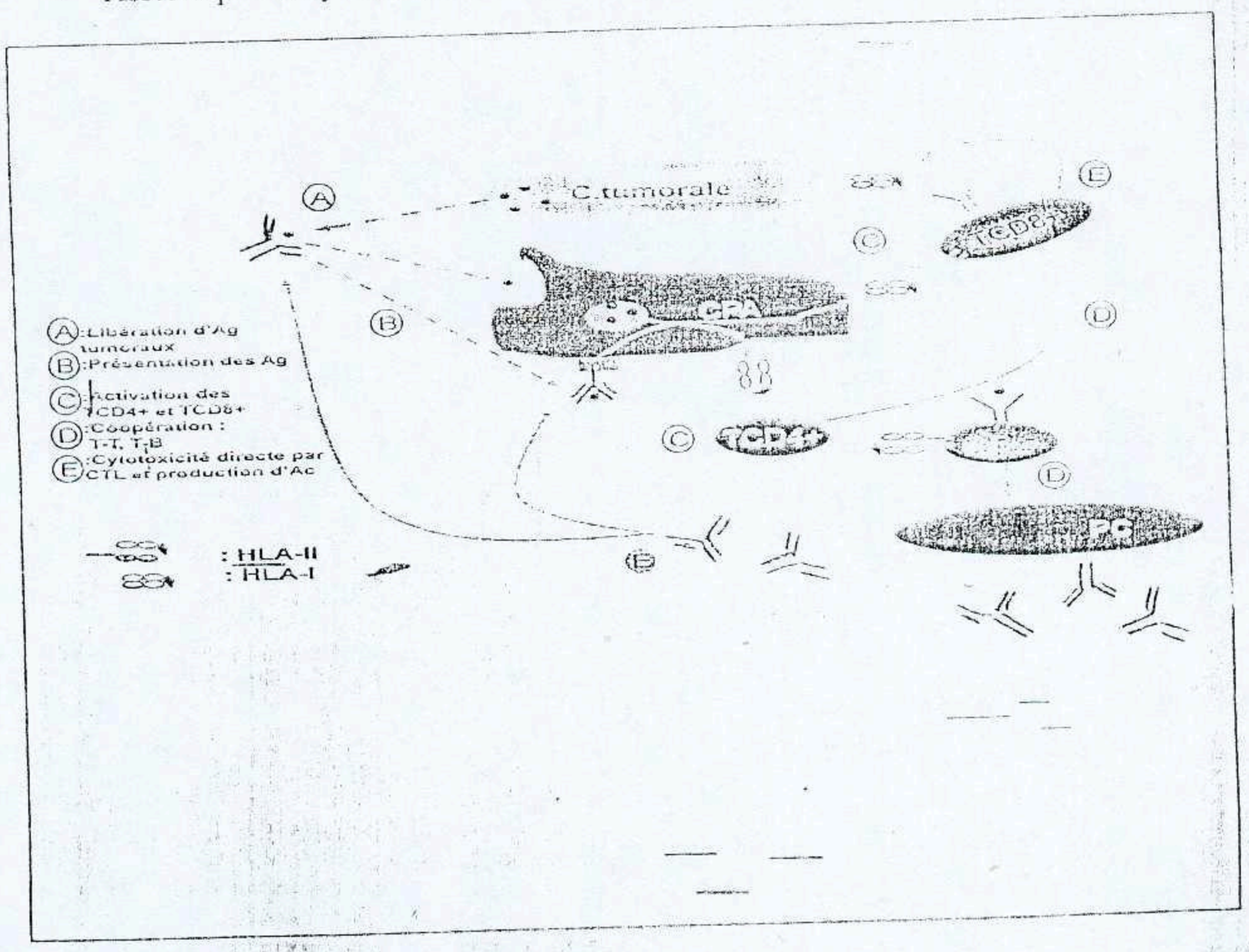
- Participation des cellules NK (in vivo).
- L'amélioration de l'activité cytotoxique des NK in vitro par une incubation avec IL-2.
- La participation des macrophages.
- La participation des éosinophiles (cellules phagocytaires de l'immunité non spécifique).

2 – L'immunité Humorale:

- Chez l'homme, des anticorps anti antigènes tumoraux ont été signalé de spécificités:
  - anti antigènes intra cytoplasmique.
  - anti antigènes membranaires.

3 – L'immunité cellulaire:

- Assurée par les lyT CD4, TCD8 cytotoxiques et des NK (ADCC).



IV / Mécanismes d'échappement des tumeurs:

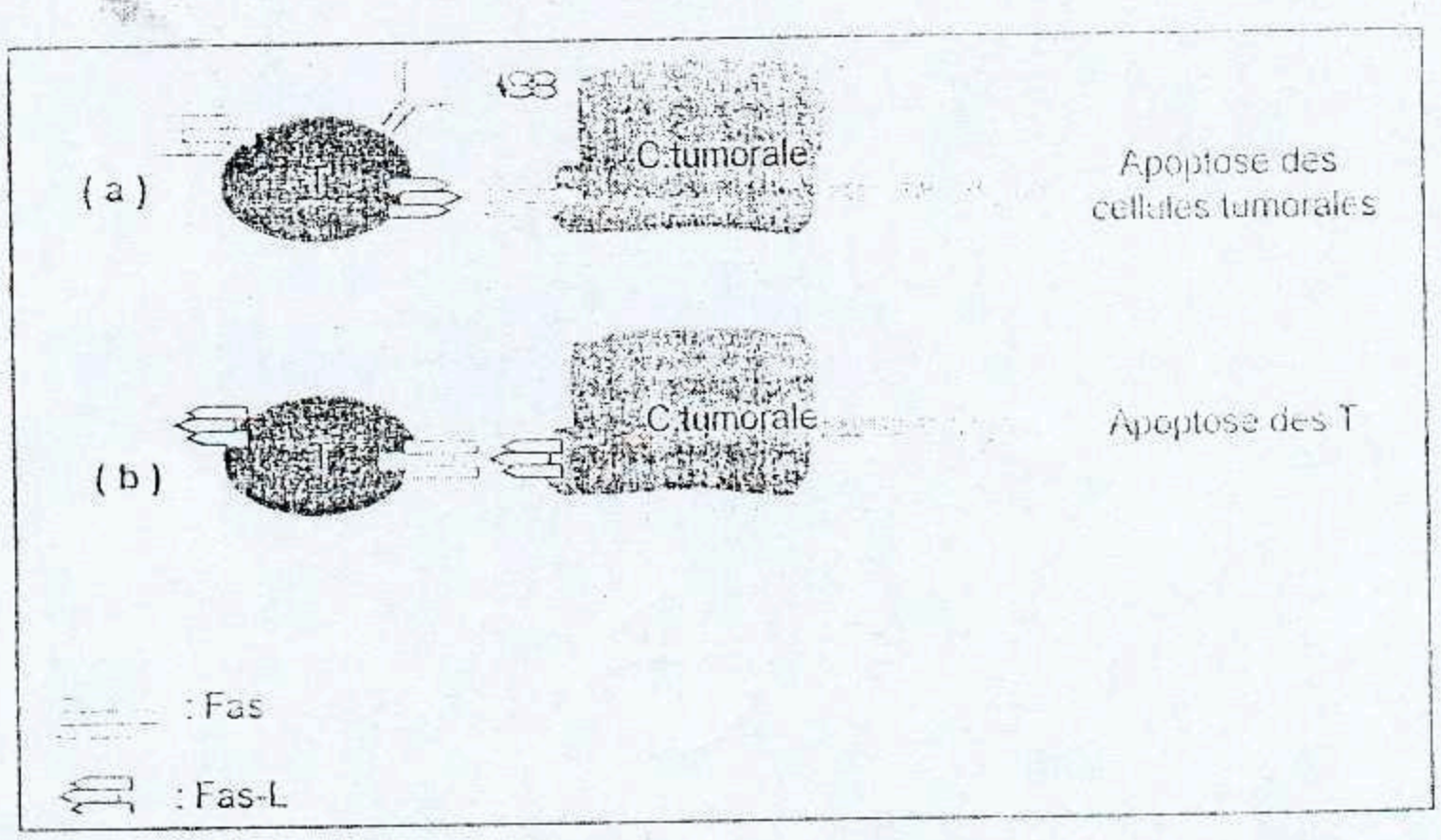
1) Absence totale d'antigénicité

2) Modulation antigénique

3) Blocage des réactions immunologiques: Ac, Ac - Ag

4°) Faiblesse des antigènes de tumeur et retard dans l'apparition des réponses immunitaires :

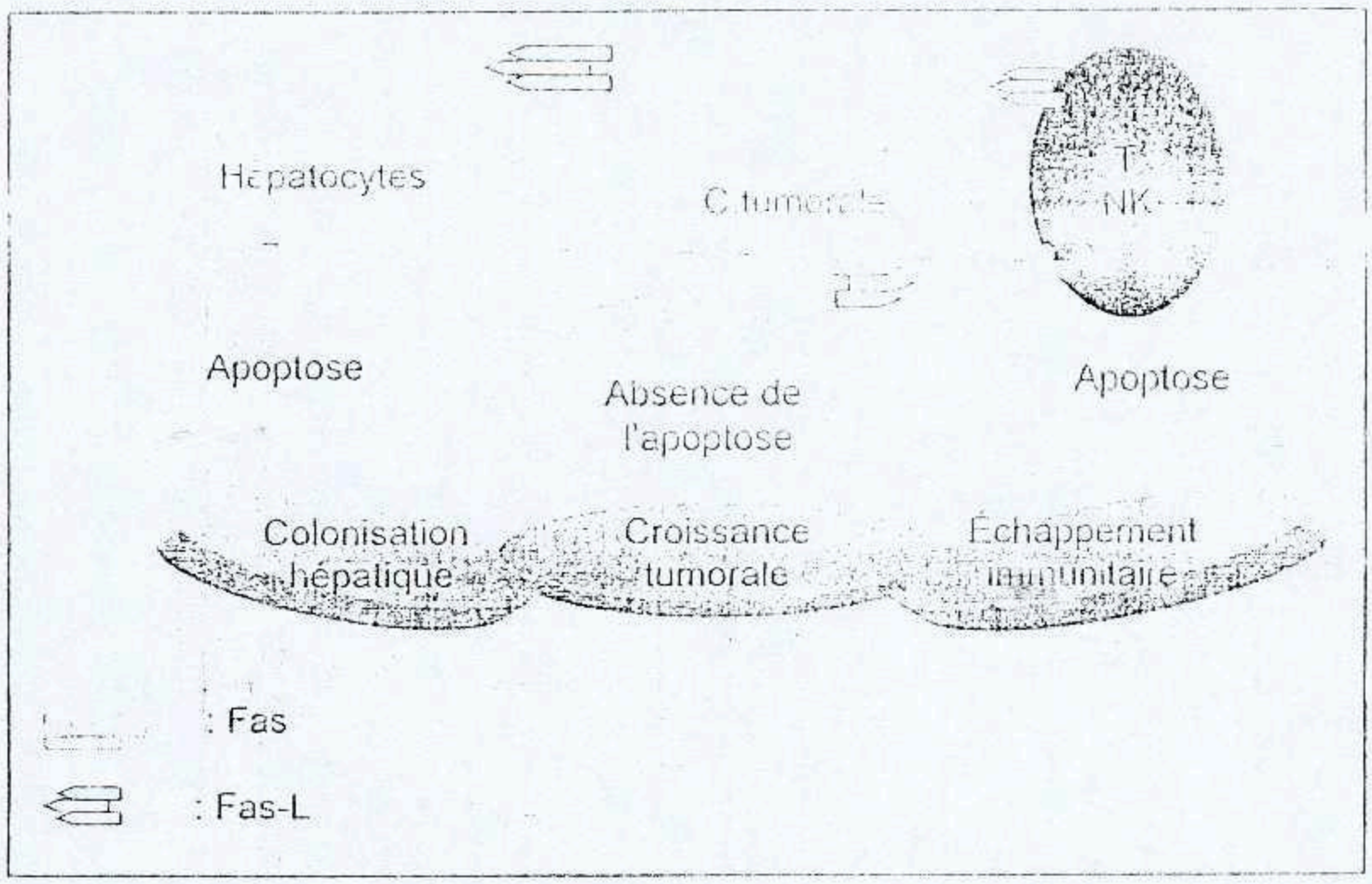
a- Immunosélection progressive de cellules tumorales. Le moins immunogènes.
b- Immunodépression transitoire ou prolongée de l'hôte.
c- Développement de cellules tumorales en un lieu inhabituel.
d- Production de protéines inhibitrices (TGF B).
e- Expression de Fas-L par les cellules tumorales. cette expression entraîne l'apoptose des cellules immunitaires spécifiques (LyT, NK) exprimant le Fas.



f- HLA-I absente + modifications de HLA-II (HLA-DR).
g- Expression faible de molécules de co-stimulation (CD40-L sur les cellules effectrices.
h- Diminution du pouvoir cytotoxique des CTL:Absence / diminution de la Chaîne Zéta (TCR) + Granzymes B .

Exemples :

- Modèle hypothétique d'échappement à la réponse immunitaire et de colonisation hépatique des cellules tumorales: « Fas-L » positives.



- L'expression tumorale de Fas-L dans les sites métastatiques hépatiques pourrait favoriser la colonisation hépatique par les cellules tumorales.
- Une étude concernant les lignées coliques à montrer qu'il pouvait avoir un déficit de la voie Fas dans ces cellules, leur conférant ainsi une résistance à l'apoptose induite par les LyT cytotoxiques.