

Immunité antitumorale

I) Introduction :

- Les tumeurs dérivent de la croissance incontrôlée d'un clone de cellules transformées.
- Cette prolifération des cellules tumorales, qui est insensible aux mécanismes physiologiques de régulation, est associée à de nombreuses anomalies acquises de leur génome qui touchent les oncogènes et les anti-oncogènes.
- Les oncogènes s'expriment dans les cellules normales et leurs produits sont impliqués dans les phénomènes de prolifération cellulaire. A l'inverse, les anti-oncogènes contribuent à réprimer la prolifération et, dans certains cas, la différenciation cellulaire.
- Des mutations au niveau de certains oncogènes, qui augmentent leur activité biologique, ou au niveau de certains anti-oncogènes, qui de ce fait sont rendus inactifs, ont été décrites dans différentes tumeurs humaines et peuvent rendre compte de la prolifération incontrôlée des cellules tumorales.
- Les cellules tumorales expriment des antigènes à leur surface dont la caractérisation moléculaire a énormément progressé au cours des dernières années.
- Ces antigènes peuvent susciter des réponses immunitaires humorales et cellulaires susceptibles d'aboutir à l'éradication ou rejet de la tumeur.
- Il est désormais assez bien établi qu'en matière d'immunité antitumorale, c'est essentiellement la réponse cellulaire T cytotoxique spécifique des antigènes tumoraux, et non pas la réponse humorale, qui joue un rôle protecteur.
- Cependant, dans de très nombreux cas, la réponse immunitaire antitumorale ne s'exprime pas comme elle devrait, car les cellules tumorales développent des mécanismes qui leur permettent d'échapper à la réponse immunitaire. C'est ce qui explique que les cancers soient parmi les trois premières causes de décès dans les pays industrialisés, et que la définition de nouvelles stratégies d'immuno-intervention, permettant d'augmenter de manière significative la réponse lymphocytaire T antitumorale, représente aujourd'hui un axe prioritaire de la recherche en immunologie.

II) Antigènes tumoraux chez l'homme :

- Antigènes spécifiques de cellules tumorales dont l'expression est partagée par différents types de cancers.
- Antigènes de différenciation :
Il s'agit d'antigènes qui sont spécifiques des cellules normales d'un tissu donné et que l'on retrouve sur des cellules tumorales correspondantes.
- Antigènes issus de mutations :
- Antigènes exprimés par des cellules normales et surexprimés par les cellules tumorales.
- Antigènes produits d'oncogènes.

III) Mécanismes d'échappement des tumeurs :

- La fréquence élevée des tumeurs en clinique humaine illustre bien à quel point les tumeurs spontanées sont résistantes aux mécanismes mis en place par le système pour les éliminer.
- Parmi les différents mécanismes d'échappement à la surveillance immunitaire, il convient de souligner :

- 1) La faible expression par les cellules tumorales des peptides antigéniques qui sont les cibles des cellules T cytotoxiques spécifiques.
 - Par ailleurs les tumeurs sont génétiquement instables et peuvent subir des mutations qui entraînent la perte d'expression d'antigènes tumoraux.
 - Il existe également des tumeurs qui expriment des quantités très faibles, voir nulles, d'antigènes HLA de classe I, d'où une densité réduite d'autant de peptides antigéniques présentes à leur surface.
- 2) La faible expression par les cellules tumorales des récepteurs de co-stimulation qui vont délivrer les signaux nécessaires à l'activation efficace des lymphocytes T.
- 3) La production par les cellules tumorales de certaines protéines inhibitrices dont le TGF β .

IV) Réaction immunitaire antitumorale :

La réponse antitumorale est associée à la présence d'anticorps, de cellules T auxiliaires et cytotoxiques spécifiques des antigènes tumoraux.

A. Mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire :

On reconnaît à l'heure actuelle deux types principaux de cellules lymphocytaires spécialisées capables d'exercer des fonctions de cytotoxicité sur des cibles tumorales. Il s'agit des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK.

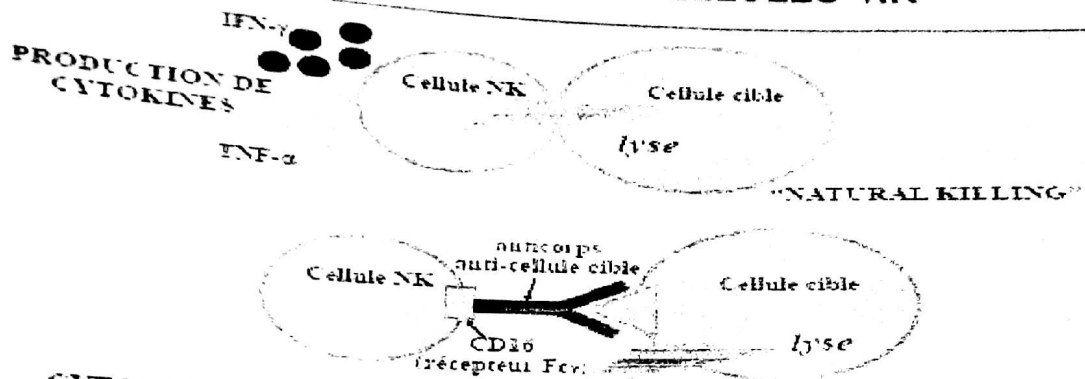
- Lymphocytes T cytotoxiques :

- Il faut souligner le rôle majeur des lymphocytes T cytotoxiques CD8 spécifiques dans le rejet des tumeurs. La fréquence de ces cellules peut être particulièrement élevée parmi les lymphocytes qui infiltrent les tumeurs.
- D'une manière générale, les lymphocytes T cytotoxiques CD8 peuvent éliminer les cibles tumorales en libérant leurs granules qui contiennent des sérines estérases et de la perforine.
- Par ailleurs, certaines lignées tumorales peuvent exprimer de manière constitutive le récepteur Fas impliqué dans la transduction de signaux de mort cellulaire programmée ou apoptose.
- La destruction de ces cellules tumorales peut donc être déclenchée par l'interaction avec le ligand de Fas dont on sait qu'il est exprimé à la surface de lymphocytes T activés.

- Les lymphocytes NK :

- Les lymphocytes NK ont été initialement décrits et sont toujours identifiés, chez l'homme et la souris, pour leur capacité de lyser de manière spontanée, sans aucune sensibilisation préalable, des cibles tumorales. Ils ont de temps été considérés comme la 1^{ère} barrière d'immunité naturelle antitumorale.
- Les cellules NK possèdent des récepteurs spécialisés qui leur permettent d'exercer une activité cytotoxique vis-à-vis de cibles qui expriment peu ou pas de molécules du CMH de classe I.
- Il est parallèlement assez bien établi que la perte d'expression des molécules de classe I est une caractéristique fréquente des cellules tumorales, ce qui conforte l'hypothèse du rôle des cellules NK en matière d'immunité antitumorale.

PROPRIÉTÉS DES CELLULES NK



CYTOTOXICITE DÉPENDANTE D'ANTICORPS (ANTIBODY-DEPENDENT CELLULAR CYTOTOXICITY, ADCC)

B. Mécanismes de cytotoxicité antitumorale dépendante des anticorps :

- Les antigènes tumoraux suscitent la production d'anticorps, en règle générale d'assez faible affinité, dont le rôle dans le rejet des tumeurs est marginal.
- Cependant, on ne peut exclure qu'ils soient, dans certains cas, responsables de phénomène d'ADCC.
- Les cellules impliquées dans cette cytotoxicité dépendante des anticorps sont les lymphocytes NK et les cellules phagocytaires, qui possèdent un récepteur pour le fragment Fc des anticorps.

V) Immunothérapie des tumeurs :

- Différentes stratégies d'immunothérapie, visant l'éradication des tumeurs, ont été développées au cours des dernières années. Elles constituent des outils dont l'utilisation peut être envisagée en remplacement des thérapeutiques conventionnelles, ou en complément de celles-ci.
- On distingue l'immunothérapie anti cancéreuse passive, qui concerne l'injection d'anticorps monoclonaux, de cytokines et/ou de cellules autologues cytotoxiques dérivées in-vitro, de l'immunothérapie active, qui vise à rendre plus efficace la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis des antigènes tumoraux.