

UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3

Immunité anti-tumorale

Cours d'immunologie

Dr. Y. ZEMOULI

Introduction

Le renouvellement tissulaire est un processus physiologique qui doit être rigoureusement contrôlé. Toute anomalie qui survient risque de conduire à l'initiation d'un processus tumoral. La cellule tumorale ayant perdue certaines caractéristiques, en acquies d'autres qui la rende immortelle. La présence de telle cellule perturbe le fonctionnement tissulaire et représente une cible pour le système immunitaire.

Une lutte entre la cellule tumorale et le système immunitaire est engagée et le résultat dépend de la performance du système immunitaire d'une part et des capacités d'échappement de la tumeur de l'autre part.

I- Généralités sur la tumeur

1- Définition

La cellule tumorale est une cellule qui acquies la capacité de prolifération anarchique avec arrêt de la différenciation conduisant à la formation d'une masse tumorale formée par le même clone. On caractérise une cellule tumorale par :

- L'indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance
- La perte de l'inhibition de contact
- La résistance aux inhibiteurs de la prolifération
- La résistance à la mort cellulaire
- La capacité de promouvoir l'angiogénèse
- La capacité d'envahir les tissus et de traverser les membranes basales

2- Le processus tumoral

Il s'installe progressivement et passe par trois phases ; l'initiation, la promotion et enfin la progression.

L'initiation constitue l'étape de départ lorsqu'un événement déclenchant survient conduisant à la modification des caractéristiques d'une cellule donnée.

Plusieurs facteurs endogènes ou exogènes peuvent être à l'origine de cette transformation tumorale (mutation spontanée, des substances chimiques, des agents physiques ou des particules pathogènes).

Les anomalies génétiques concernent essentiellement les gènes qui régulent la prolifération cellulaire aussi bien les oncogènes qui tendent à maintenir la cellule en vie et les antioncogènes qui basculent la balance en faveur de la mort cellulaire. Des mutations de ces gènes ont été décrites pour un certains nombres de cancers.

La cellule tumorale entre donc dans une phase de promotion caractérisée par une prolifération anarchique conduisant à la formation d'une masse tumorale in situ (tumeur

localisée). Avec le temps, les cellules tumorales perdent la capacité d'adhésion et traversent la lame basale pour envahir d'autres tissus (métastases) ; c'est la phase de progression.

II- Immunosurveillance anti-tumorale

Durant le processus tumoral, une réponse immunitaire anti-tumorale s'installe. L'existence d'une réponse immunitaire dirigée contre les tumeurs a été suggérée depuis la fin du 19^{ème} siècle puis des preuves expérimentales ont été regroupées permettant aux chercheurs de proposer un modèle expliquant la nature des interactions entre le système immunitaire d'une part et la tumeur de l'autre. Ainsi, la théorie de l'immunoédition (immunoediting) a été élaborée selon laquelle cette interaction passe par trois phases ; l'élimination de la tumeur, l'équilibre et l'échappement à l'immunosurveillance (fig.1).

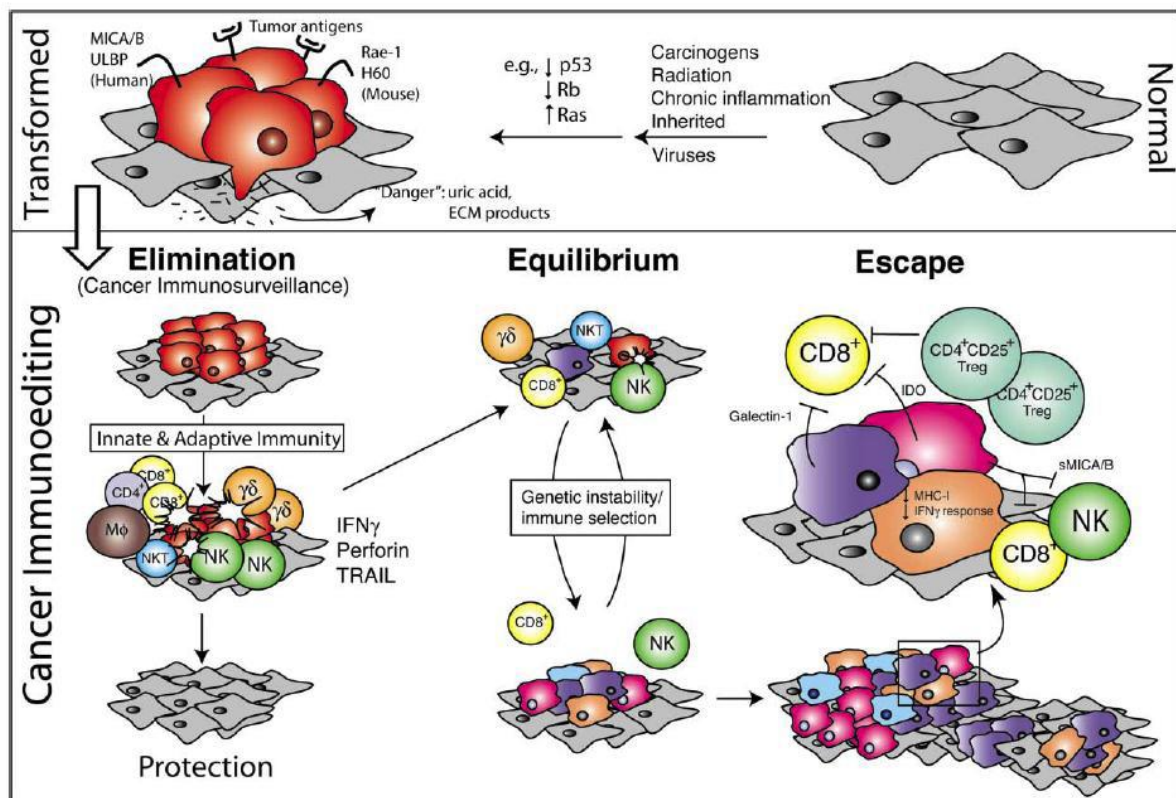


Figure 1: Théorie de l'immunoédition

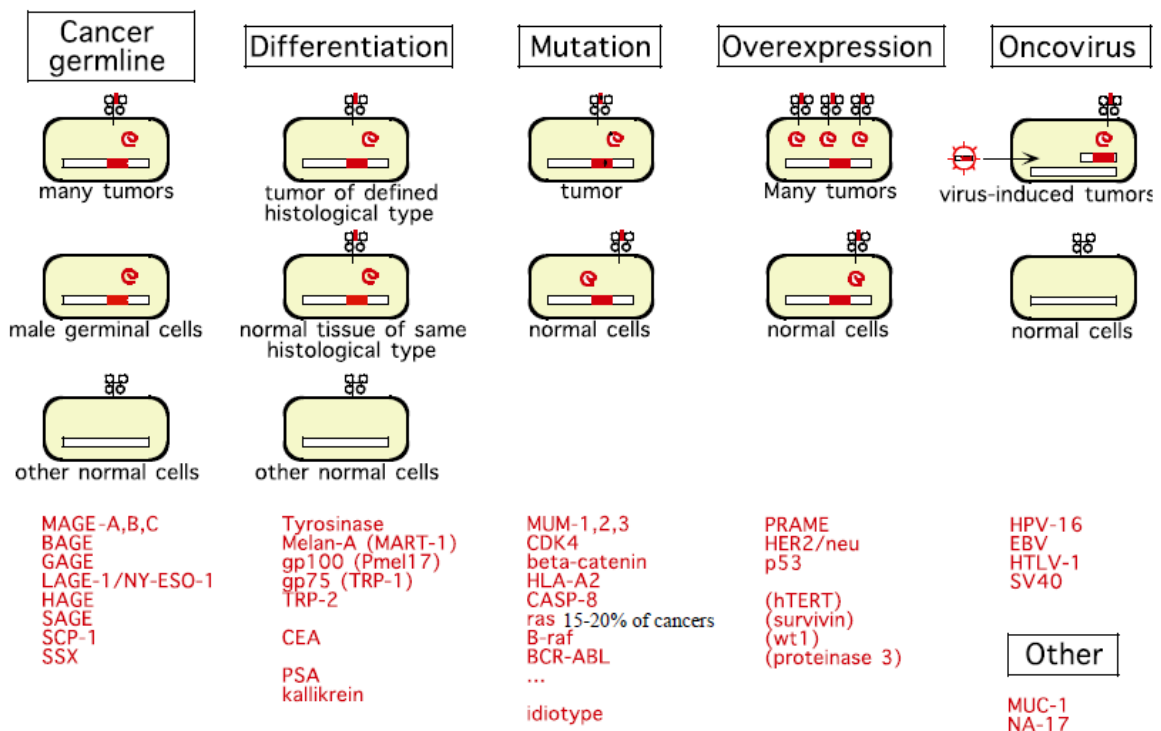
Durant la première phase, les effecteurs immunitaires exercent une surveillance efficace contre la tumeur conduisant à son élimination. Avec le temps, la cellule tumorale essaie d'échapper à cette surveillance sans succès mais réussit à résister à la mort cellulaire. Le système immunitaire arrive donc à contrôler la prolifération tumorale mais sans réussir à éliminer la tumeur. La phase finale représente l'échappement de la tumeur à l'immunosurveillance, donc, la cellule tumorale échappe à la fois à la mort cellulaire et au contrôle de sa prolifération.

1- Les antigènes tumoraux

Les tumeurs expriment un certain nombre d'antigène qui représentent théoriquement la cible de la réponse immunitaire. On peut les regrouper en cinq groupes :

- les antigènes exprimés spécifiquement par le tissu tumoral en dehors de l'expression ectopique par les cellules germinales (ex: Mage, NY-ISO1,..)
- les antigènes de différenciation exprimés aussi bien par le tissu tumoral que par le tissu normal.
- antigènes spécifiques des tumeurs (expression exclusive par les tumeurs) résultant de l'expression des gènes mutés
- des antigènes « normaux » mais surexprimés par la cellule tumorale
- des antigènes dérivés de pathogènes pour les tumeurs induites par les pathogènes

Tumor antigens recognized by cytolytic T lymphocytes



2- Les effecteurs de la réponse anti-tumorale

L'immunosurveillance anti-tumorale fait intervenir les éléments cellulaires et moléculaires de l'immunité innée et spécifique à la fois.

A- Immunité innée

Les effecteurs cellulaires impliqués sont les cellules NK, les lymphocytes NKT, les lymphocytes $T\gamma\delta$ et les macrophages sans oublier les cellules dendritiques à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité spécifique.

Le système du complément par la voie classique constitue l'effecteur soluble de cette immunité.

a- Les cellules NK

Les cellules NK jouent un rôle important dans l'immunité anti-tumorale. Grâce à ses récepteurs, elles ont la capacité de détecter certaines anomalies à la surface des cellules tumorales ce qui conduit à leur activation. Ces anomalies peuvent être :

- La diminution de l'expression des molécules HLA de classe I
- L'expression des molécules de stress qui sont des ligands pour certains récepteurs NK
- Les antigènes viraux en cas de tumeurs induites par des virus.
- Des antigènes tumoraux

Les mécanismes de cytotoxicité utilisés par la cellule NK :

- Le mécanisme d'ADCC (cytotoxicité cellulaire complément dépendante)

La liaison de la partie Fc d'une IgG- préalablement fixée sur la cellule tumorale- a son récepteur CD16 conduit à l'activation de la cellule NK avec libération du contenu granulaire (perforine, granzyme)

- Cytotoxicité par contact cellulaire

Les cellules NK expriment certaines molécules telles que le FasL qui constituent des ligands pour les récepteurs de mort exprimés par les cellules tumorales. L'interaction Fas-FasL entre autre, déclenche le processus de l'apoptose chez la cellule tumorale

- Libération du contenu granulaire

Lorsque la cellule Nk reçoit des signaux activateurs, elle dégranule et libère les molécules perforine granzyme qui finissent par activer le processus de l'apoptose.

b- Les lymphocytes NKT

Une sous population de lymphocyte T caractérisée par l'expression d'une part d'un TCR $\alpha\beta$ invariant et d'autre part de récepteurs NK. Elles se développent dans le thymus et reconnaissent des antigènes non peptidiques (essentiellement lipidiques) présentés par des molécules apparentées aux molécules du CMH ; les molécules CD1d. Ils possèdent les caractéristiques de l'immunité innée.

Ces cellules participent à l'immunosurveillance anti-tumorale par deux voies distinctes :

- Voie directe : cette cellule est capable d'induire la mort de la cellule tumorale en activant les récepteurs de mort ou via les molécules solubles (perforine, granzyme)

- Voie indirecte : par le biais de cytokines qu'elle sécrète (IFN- γ , IL-4, ...), elle peut activer les cellules NK et les lymphocytes TCD8+, comme elle participe dans l'orientation de la réponse immunitaire.

c- Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Une sous population de lymphocytes T innate-like caractérisée par l'expression d'un TCR $\gamma\delta$ qui diffère du TCR $\alpha\beta$ conventionnel par la nature des chaînes peptidiques qui le constituent, les antigènes reconnus, l'étendue du répertoire et la non restriction au CMH.

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ reconnaissent essentiellement des phosphoantigènes et des antigènes lipidiques présentés par les molécules CD1c.

Ils jouent un rôle important dans l'immunité anti-tumorale en utilisant le système perforine/granzyme.

d- Les macrophages

Ils sont impliqués dans l'élimination des cellules tumorales non par phagocytose mais via deux mécanismes :

- Induction de la nécrose de la tumeur via la production de la cytokine TNF- α (Tumor Necrosis Factor)
- L'apoptose de la cellule tumorale causée par les enzymes lysosomiales et les dérivés oxygénés exocytés par le macrophage activé.

e- Le système du complément

La voie classique est mise en jeu, lorsque des anticorps spécifiques de la tumeur se fixent sur elle et forment des complexes immuns.

B- Immunité spécifique

Les deux branches humorale et cellulaire sont impliquées.

a- L'immunité humorale

Les anticorps participent à l'élimination des tumeurs par deux mécanismes :

- ADCC
- CDC (cytotoxicité complément dépendante)

b- L'immunité cellulaire

Les lymphocytes T notamment les TCD8+ jouent un rôle crucial dans l'immunité anti-tumorale. Les débris cellulaires de la cellule tumorale sont capturés par la cellule dendritique qui s'active et migre vers l'OLP le plus près. Là, elle présente les antigènes tumoraux aux LT CD4+ (voie exogène), et aux LTCD8+ (voie de présentation croisée). Les lymphocytes activés retournent au niveau du tissu transformé et attaquent les cellules tumorales.

- Les lymphocytes TCD8+

Ils doivent être activés en présence de cytokines Th1 (IL-2, IFN- γ) fournies essentiellement par le lymphocyte Th1.

La cytotoxicité du CTL est exercée par contact cellulaire via les récepteurs de mort ou par le biais des molécules solubles (perforine/granzyme)

- Les LTCD4+

Leur rôle dans l'immunité anti-tumorale est plus complexe. En plus de leur pouvoir cytotoxique quoique faible, ils participent dans la réponse via les cytokines qu'ils sécrètent.

La différenciation Th1 est favorable pour une immunité anti-tumorale efficace. Cependant, sous l'influence des cytokines du milieu, les LTCD4+ peuvent se différencier en Treg ou en Th17 qui sont plutôt pro-tumoraux.

III- Echappement tumoral à l'immunosurveillance

Les tumeurs subissent la pression exercée par le système immunitaire et finissent par mettre en action certains mécanismes d'échappement qui peuvent être regroupés en deux types ; l'immunosélection et l'immunosubversion.

1- Immunosélection

Avec ces mécanismes, la cellule tumorale essaie d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire en induisant certaines modifications :

- a- Diminution de l'expression des molécules HLA-I

C'est le résultat de la perte de sensibilité à l'IFN- γ . La cellule n'aura plus la capacité d'exprimer Ce mécanisme permet à la cellule d'échapper à la reconnaissance par les CTL spécifiques. Cependant, cette diminution constitue un facteur activateur des cellules NK.

- b- Anomalies dans les voies de présentation antigénique

Certaines anomalies touchant les protéines qui interviennent dans les voies de présentation antigénique ont été retrouvées dans certaines tumeurs. Ex : TAP1

- c- Perte des antigènes

La cellule tumorale cesse d'exprimer certains antigènes qui ont été la cible d'une réponse spécifique ce qui rend cette dernière inefficace

- d- Perte d'expression des ligands des récepteurs activateurs des lymphocytes NK

2- Immunosubversion

Il s'agit d'un processus actif au cours duquel le système immunitaire subit des modifications tendant à inhiber les fonctions des effecteurs anti-tumoraux. Ces modifications peuvent toucher la cellule dendritique, le macrophage, le lymphocyte TCD4+.

a- La cellule dendritique

La cellule tumorale peut sécréter des cytokines et des dérivés lipidiques qui entraînent l'inhibition soit de la maturation de la cellule dendritique soit de sa migration.

b- Le macrophage

Il peut participer à l'immunosuppression en produisant des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- β) ou bien des prostaglandines PGE2.

Un autre facteur important dans l'échappement de la tumeur est la potentialisation de l'angiogénèse qui peut avoir lieu sous l'influence du PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes).

c- Le LTCD4+

La polarisation des lymphocytes TCD4+ (leur différenciation) dépend en partie du milieu cytokinique dans lequel ils se trouvent au moment de leur différenciation. Si la différenciation en Th1 est bénéfique pour l'immunosurveillance anti-tumorale, la différenciation en Treg ou en Th17 est néfaste.

En effet, les Treg qui se caractérisent par leur expression du CD25, CD4 et par le facteur de transcription Foxp3 exercent leur fonctions inhibitrices en produisant des cytokines immunosuppressives (IL-10, TGF- β) mais également en privant les LT effecteurs de l'IL-2. Ils sont souvent recrutés au niveau de la tumeur sous l'influence des chimiokines et du TGF- β .

De leur part, les lymphocytes Th17 qui se caractérisent par leur capacité à synthétiser et sécréter l'IL-17 favorisent l'échappement de la tumeur en participant dans le phénomène de la néoangiogénèse par le biais de la production de l'IL-17 qui induit la production du VEGF ; un facteur angiogénique.

Les Th17 se différencient en présence de l'IL-6 et du TGF- β ; deux cytokines fortement produites au site tumoral.

IV- L'immunothérapie anti-tumorale

Les traitements pour le cancer peuvent être regroupés en deux catégories ; les traitements traditionnels et l'immunothérapie.

Les traitements traditionnels renferment la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la thérapie anti-angiogénique.

L'immunothérapie regroupe tous les moyens qui sont utilisés afin de renforcer la réponse immunitaire anti-tumorale et contrecarrer l'échappement à l'immunosurveillance. Il peut s'agir d'une immunothérapie non spécifique ou spécifique.

1- L'immunothérapie non spécifique

L'objectif de cette thérapie est d'augmenter les performances du système immunitaire et de forcer les effecteurs à infiltrer la tumeur. Plusieurs moyens sont utilisés :

- Utilisation des dérivés bactériens qui activent les effecteurs cellulaires de l'immunité innée. Ces derniers finissent par envahir la tumeur.

- Activation in vitro des cellules de l'immunité innée (cellules NK, $LT\gamma\delta$,...) et leur réintroduction chez le malade
- Utilisation des cytokines telle que l'IL-12.

2- L'immunothérapie spécifique

L'objectif est de cibler spécifiquement la tumeur pour la détruire. Il peut s'agir de :

a- Utilisation des anticorps monoclonaux

Ils sont générés selon plusieurs procédés différents. Ils reconnaissent un épitope déterminé et exercent leurs fonctions effectrices soit par ADCC ou par CDC.

Ils peuvent être utilisés seuls (antiCD20 dans les lymphomes, anti-Her2/neu dans le cancer de sein) ou coupler à des molécules toxiques pour la tumeur (substance chimique anticancéreuse, radio-isotope,...). Ainsi, l'effet toxique touchera de manière spécifique et ciblée la cellule tumorale sans atteindre la cellule normale.

b- Vaccination

Pour préparer un vaccin efficace sur un grand nombre de patients, il faut tenir compte de plusieurs variables ; l'antigène tumoral, la diversité des molécules HLA entre les patients,....

Ceci rend la préparation d'un vaccin peptidique difficile, ce qui a conduit à l'utilisation de vaccin à base de l'ADN. Les travaux sont en cours pour concevoir un vaccin efficace.