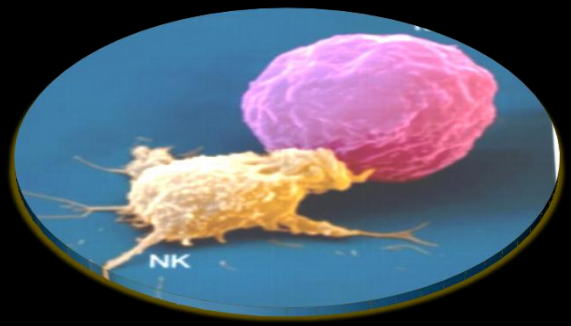
Faculté de médecine d'Annaba

Année universitaire 2019/2020

# Immunité anti-tumorale




*Réalisé par Dr .Ouadi.I*

CHU ANNABA

# Objectifs du cours

- Comprendre le concept d'immunosurveillance
- Connaître les principaux effecteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire antitumorale
- Comprendre les applications thérapeutiques potentielles de la manipulation de cette réponse immunitaire anitumorale

# Introduction:Cellules tumorales

- A l'intérieur de l'organisme le renouvellement cellulaire est soumis à une régulation qui permet le maintien d'un nombre constant de cellules d'un type donné
- Des transformations consécutives à des mutations ou résultant de l'action de facteurs physiques chimiques ou viraux sont responsables du développement anarchique de cellules qui vont être à l'origine de la formation de TUMEURS

# Introduction: Cellules tumorales

- Une tumeur est une prolifération clonale issue d'une cellule ayant acquis des propriétés la rendant " tumorale ".
- Ces propriétés sont liées à des anomalies génétiques acquises par une succession de mutations concernant des gènes appelés oncogènes et les anti-oncogènes.

# Introduction: Cellules tumorales

- Les oncogènes:

- s'expriment dans les cellules normales sous forme de proto-oncogènes.
- leurs produits sont impliqués dans les phénomènes de prolifération cellulaire ex:*c-myc, c-fos*...
- lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur exprimés deviennent des **oncogène**

- Les Anti-oncogènes:

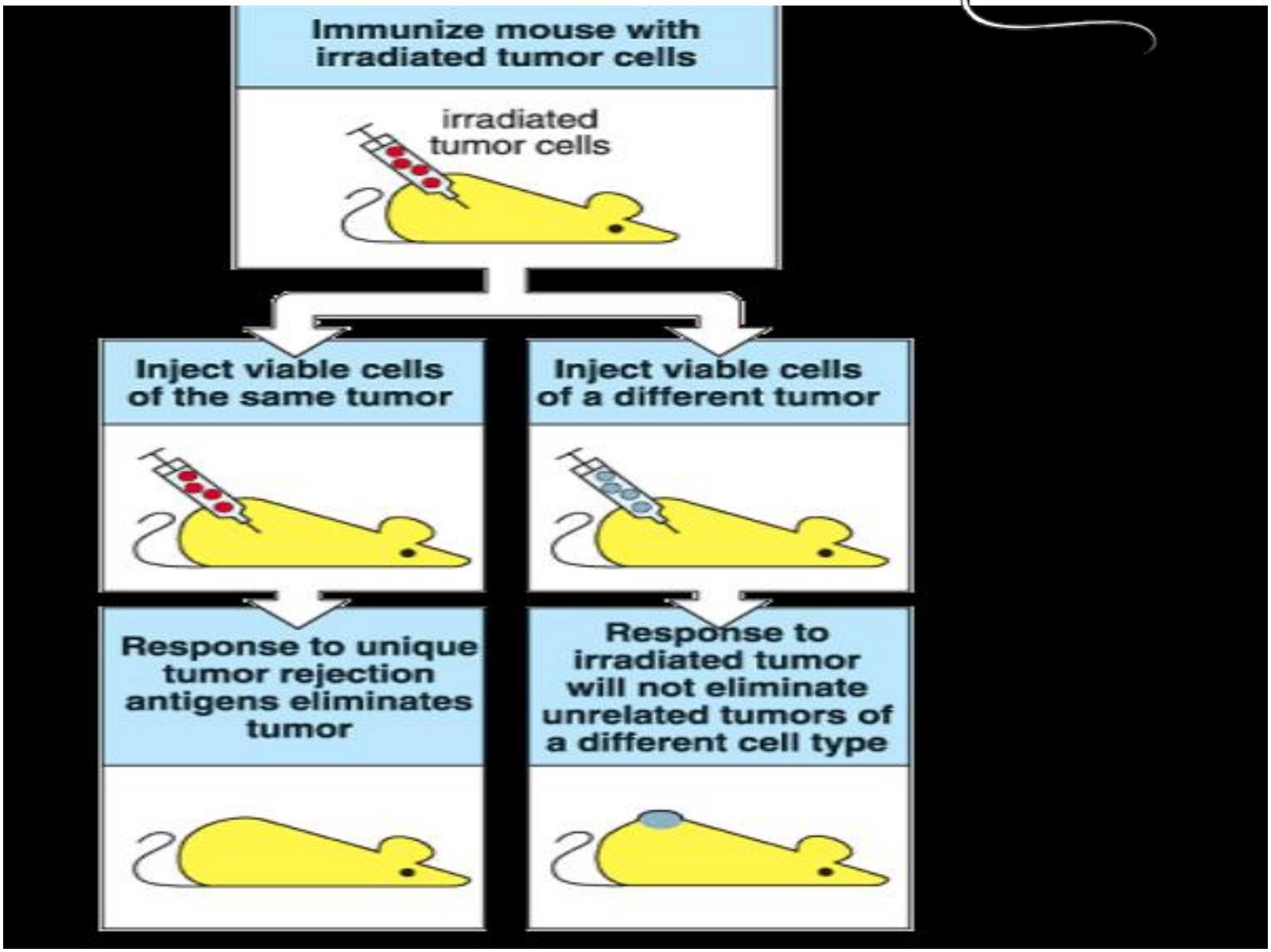
contribuent à réprimer la prolifération et, dans certains cas, la différenciation cellulaire ex : p53, Rb

# Introduction: Cellules tumorales

*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 des cellules tumorales.*

# Concept d'immunosurveillance du cancer:

| Preuve | Conclusion |
| --- | --- |
| Observations histologiques :<br>Présence d'infiltrat lymphoïde au niveau de tumeurs et augmentation des gg lymphatiques drainants corrèle avec un bon pronostic | Les réponse immunitaires contre les tumeurs inhibent leur croissance |
| Preuves expérimentales:<br>•Greffe chez un receveur syngénique préalablement immunisé par les mêmes cellules tumorales irradiées provoque une réaction de rejet de greffe<br>•Transmission de la résistance aux tumeurs par le transfert de Lymphocytes, provenant d'un animal ayant rejeté la tumeur, à un animal " naïf" | Le rejet des tumeurs présente les caractéristiques du système immunitaires adaptatif (spécificité, mémoire) et il est assuré par des lymphocytes |
| Preuves cliniques:<br>Les individus immuno déficients présente une augmentation de l'incidence de certains types de tumeurs | Le système immunitaire protège contre la croissance des tumeurs (*concept d'immunosurveillance)* |


Immunize mouse with irradiated tumor cells
irradiated tumor cells
Inject viable cells of the same tumor
Inject viable cells of a different tumor
Response to unique tumor rejection antigens eliminates tumor
Response to irradiated tumor will not eliminate unrelated tumors of a different cell type

# Concept d'immunosurveillance du cancer:

En 1970:

*Concept d'immunosurveillance définit par Burnet et Thomas:*

surveillance permanente de l'organisme par le système immunitaire pour reconnaître et détruire toutes les cellules anormales.

*Après des décennies de controverse, il est clair actuellement que le système immunitaire est capable de réagir aux tumeurs.*

# Les antigènes tumoraux chez l'homme

- Un antigène de tumeur est représenté par toute structure de la cellule maligne, absente des cellules saines du même tissu au même stade de développement et susceptible d'entrainer une réaction de rejet chez l'hôte.

- Ces antigènes de tumeurs constituent la cible théorique de la réaction immunitaire anti-tumorale grâce à laquelle l'organisme semble se défendre.

# Les antigènes tumoraux chez l'homme

## Ag tumoraux spécifiques

1. Ag produits d'un gène normalement présent dans le génome mais qui ne s'exprime pas dans les cellules normales adultes : MAGE-1, 2, 3, alphafoetoprotéine (ag oncofoetal)

2. Ag produits de gènes dont l'expression est normale mais qui subissent des modifications post translationnelles : MUC1 (Ca 15.3)

4. Ag provenant de mutations : b-caténine, caspase 8, ras, p53,

5. Ag viraux: virus du Papillome (cancer du col utérin : HPV 16 et18), Hépatite B,C (hépatocarcinomes). ou bactériens : *Helicobacter pilori* (cancer gastrique)

# Les antigènes tumoraux chez l'homme

## Ag associés aux tumeurs

-Ag de différenciation exprimés par des cellules cancéreuses et certaines cellules normales : leur surexpression les rend immunogéniques

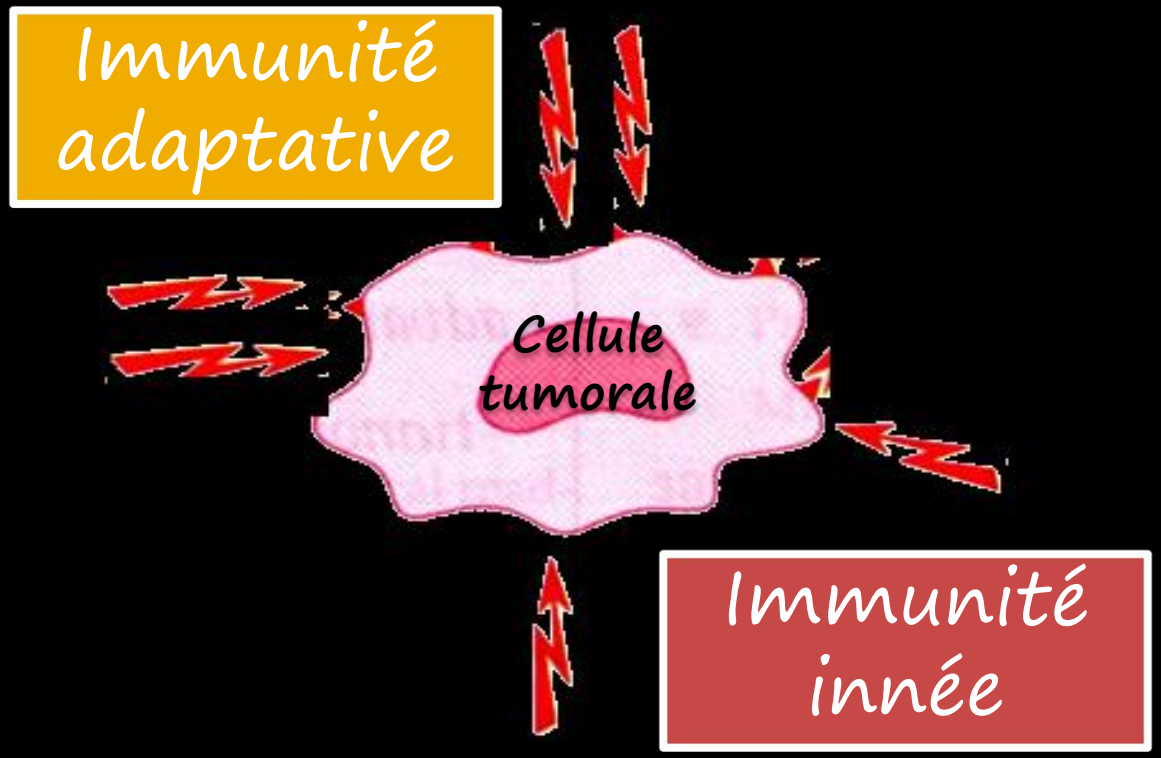
- Ag mélanocytaires :

  MART-1/Melan-A, gp100, Tyrosinase, TRP-1, TRP-2

  (tyrosinase-related protein 1 ou 2)

- Ag prostatique : PSMA
- Ag carcino-embryonnaire: ACE
- Ag rénal :RU2, alt-M-CSF

# La réponse immunitaire anti-tumorale

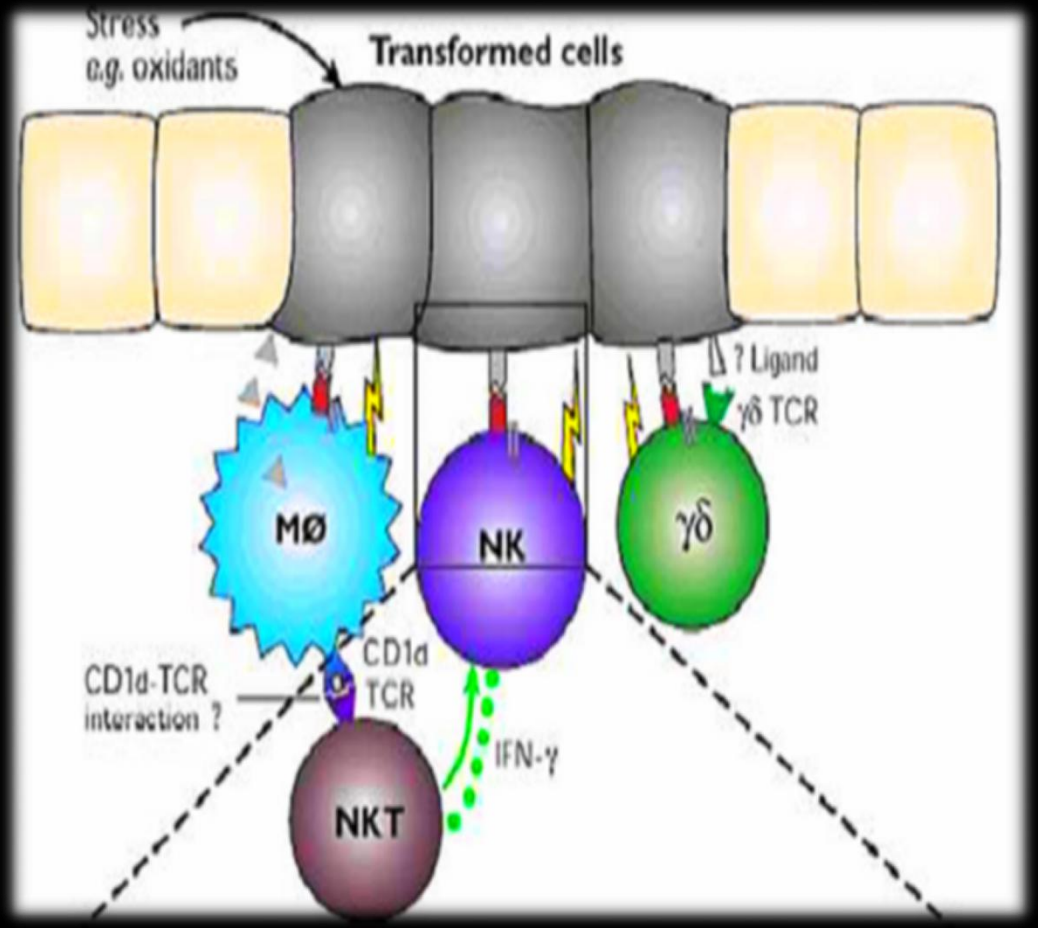


# La réponse immunitaire anti-tumorale

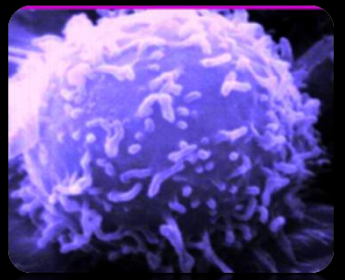
## 1-Immunité innée

*Immunité innée:*

- NK,
- NKT
- LT γδ,
- Macrophages,

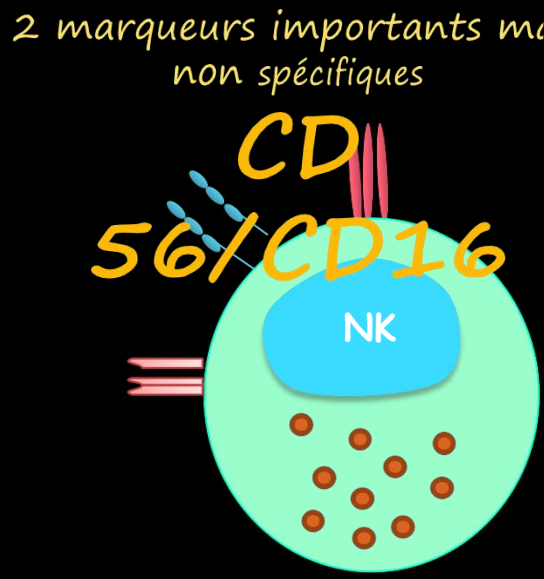


# 1-Immunité innée: Les cellules NK



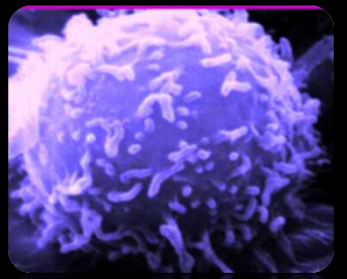
- Cellules tueuses naturelles : lymphocytes de grande taille, possèdent de nombreux granules cytotoxiques

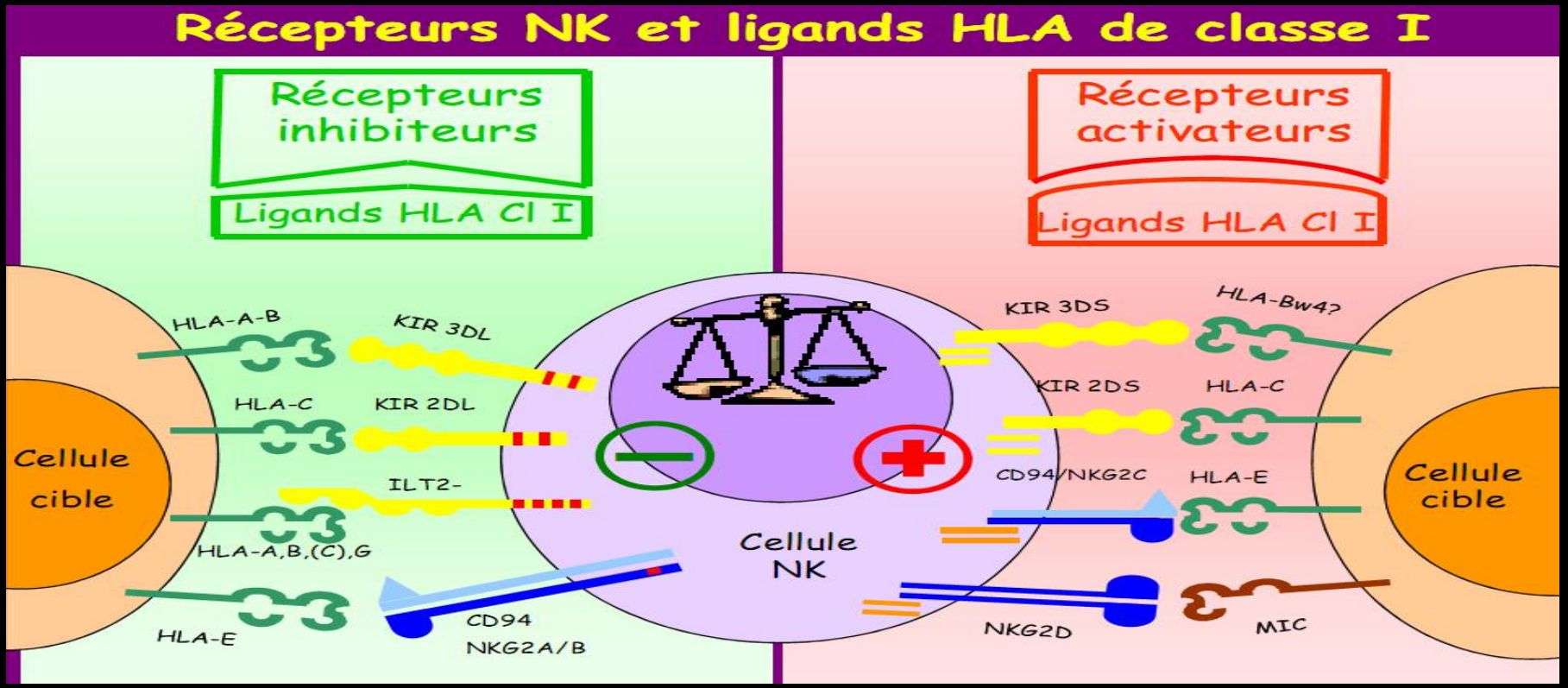
- Partagent avec les LT et les LB le même précurseur lymphoïde commun




- Distribution:
  - Dans les sang: 5-10% des lymphocytes circulants dans, 5% des lymphocytes des ganglions (zone T)
  - Organes: le foie, la rate, le décidua maternel, le péritoine **et les** poumons
- Peuvent reconnaître et éliminer ,sans immunisation préalable, des cellules tumorales ou infectées par différents agents pathogènes.

# 1-Immunité innéeLes cellules NK





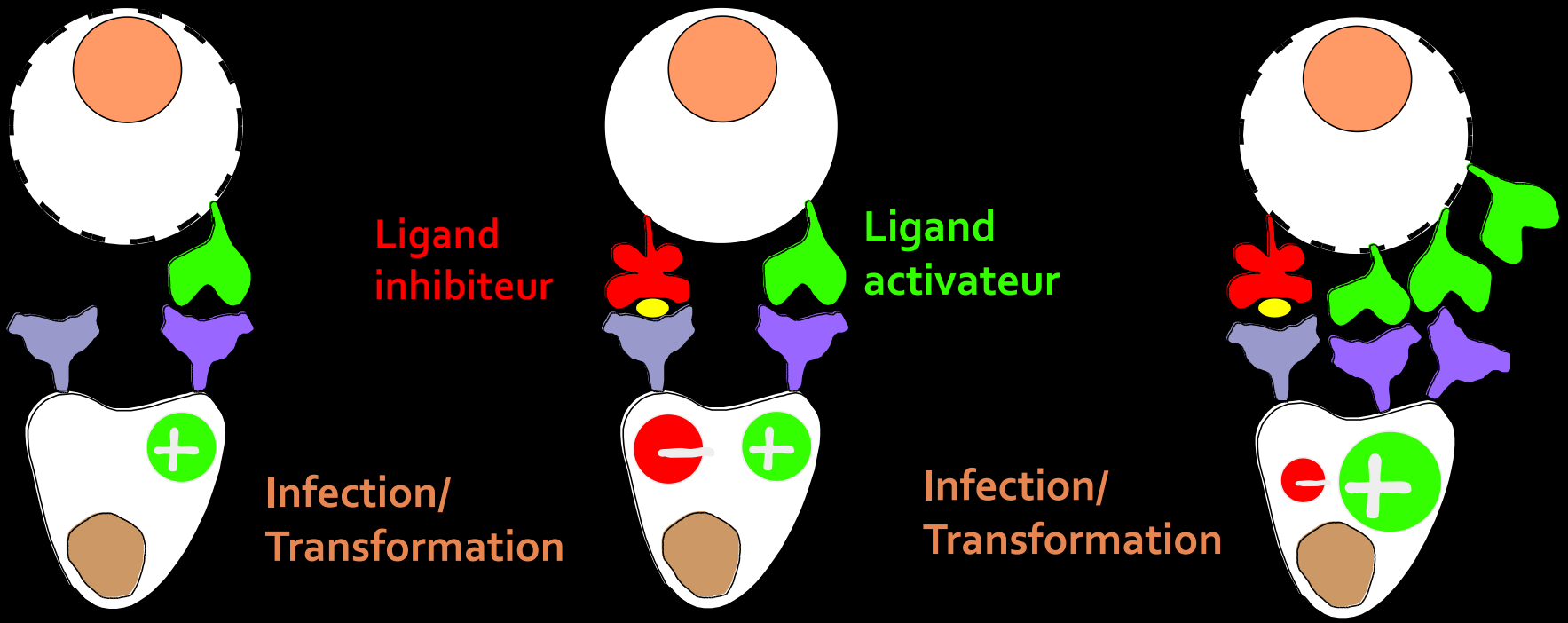

*La somme des signaux activateurs et inhibiteurs dicte la reconnaissance des cellules ciblées par les cellules NK*

# 1-Immunité innéeLes cellules NK

Cible avec disparition du soi

Cellule saine

Cible avec induction de soi

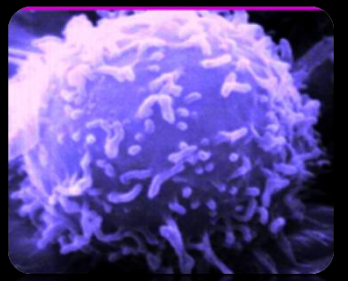



Cellule NK activée

Cellule NK

Cellule NK activée

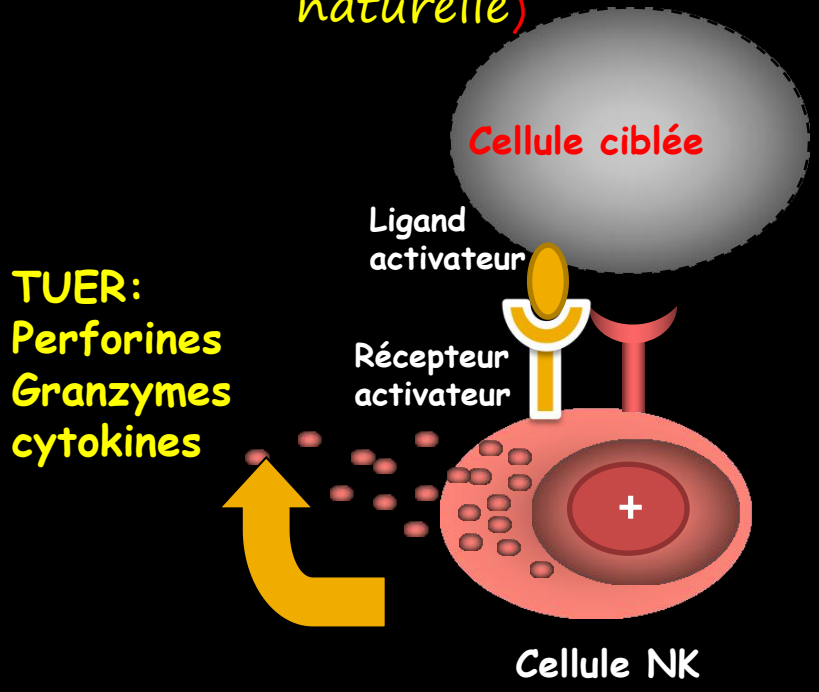
# 1-Immunité innée: Les cellules NK



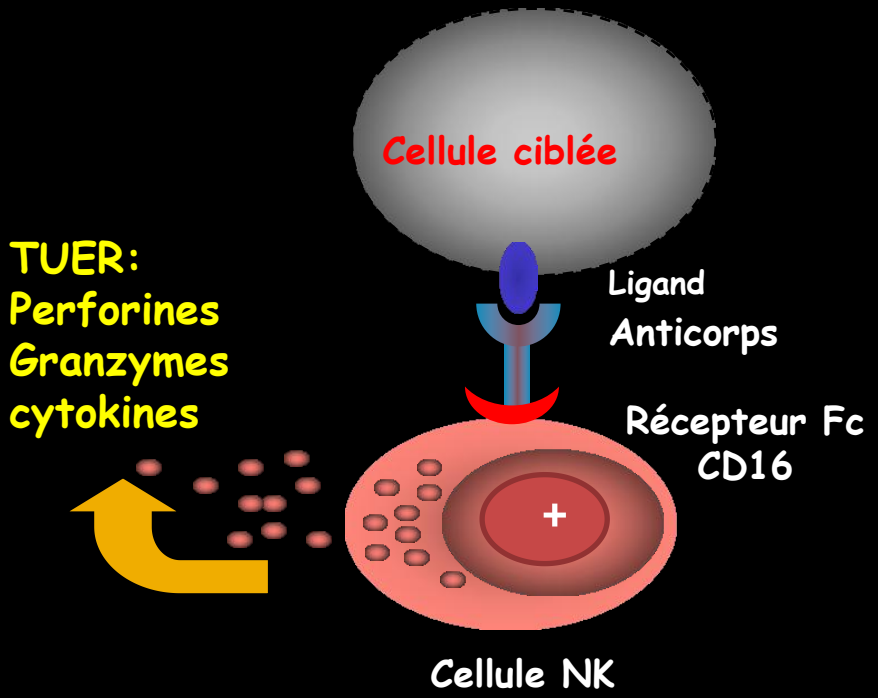
## Cytotoxicité des cellules NK

### 2 mécanismes

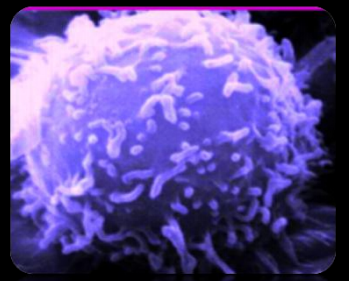
Les cellules NK peuvent lyser des cibles de façon spontanée (cytotoxicité naturelle)

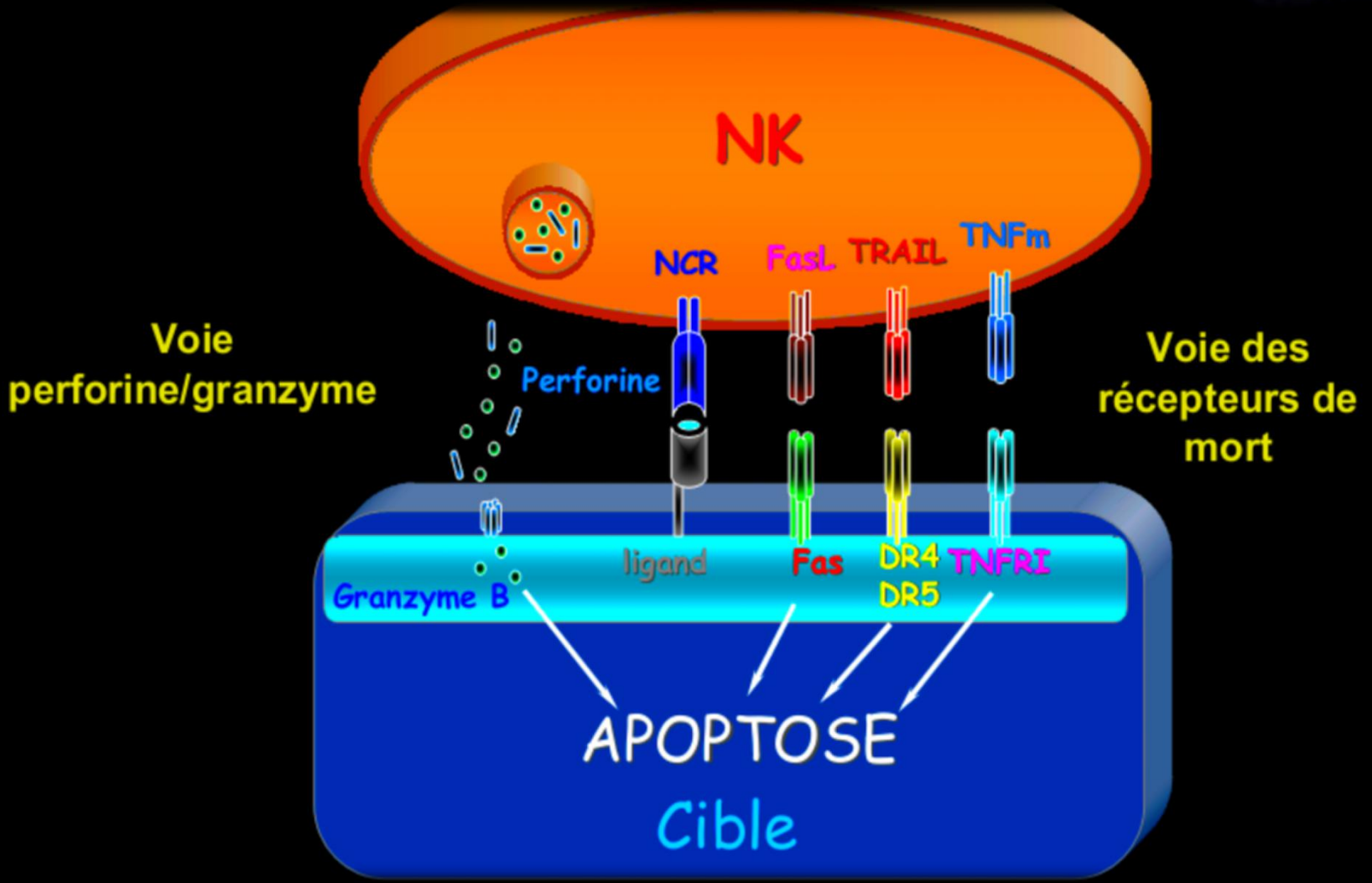



Les cellules NK peuvent lyser des cibles via une cytotoxité cellulaire dépendante des anticorps ADCC



# 1 -Immunité *innée:* **Les cellules NK**





# 1-Immunité innée: Les cellules NKT

- Sous population hétérogène des lymphocytes T.
- Développement thymo-dépendant .

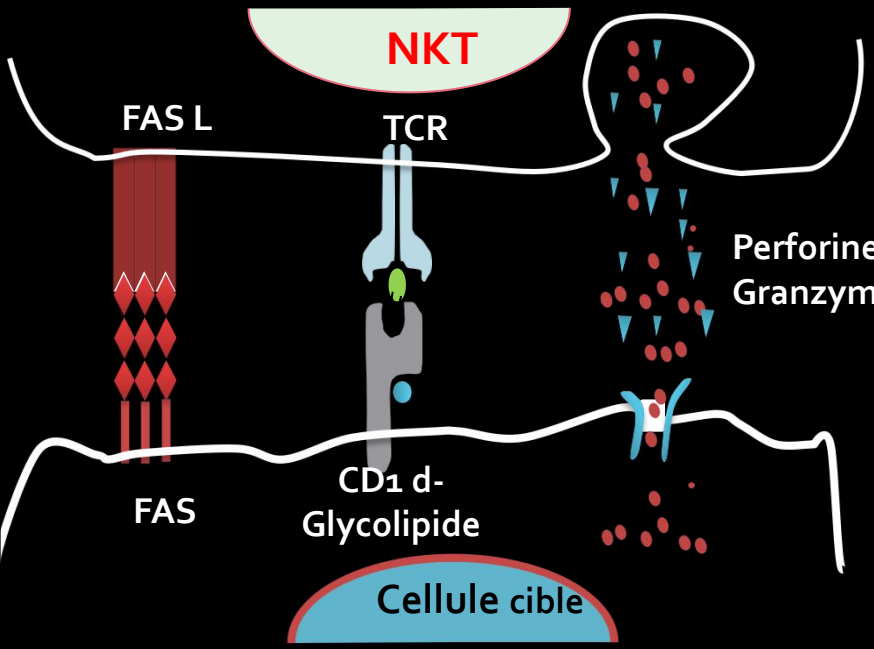
- Expriment des marqueurs de surface
  - des cellules NK.
  - Des lymphocytes T (TCR αβ a répertoire restreint ,phénotype mémoire-like ).
- Reconnaissent l'Ag lipidiques et glycolipidiques dans le cadre d'une présentation en association avec les molécules CD 1d.
- Impliquées a l'interphase de l'immunité innée et adaptative.

# 1-Immunité innée:Les cellules NKT

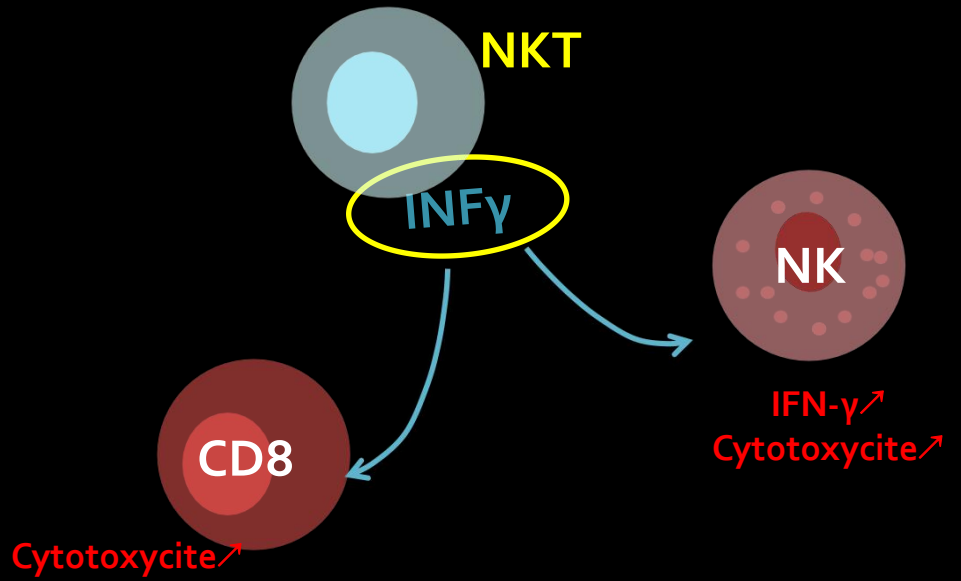
## Cytotoxicité des cellules NKT

2 mécanismes

DIRECTE




INDIRECTE



# 1-Immunité innée: Les LT γδ

- Cellules **cytotoxiques** Issues de la lignée lymphoïde.

- Lymphocytes T γδ sont dans l'ensemble une population **minoritaire** par rapport aux lymphocytes T αβ chez l'Homme (1-5% des LT).

- Expriment à leur surface un TCR constitué d'un hétérodimère γδ associé au CD3.

- Reconnaissent directement l'Ag sans apprêtement et sans restriction par le CMH.
- Jouent un rôle important dans l'immunité innée:

- Elimination des **cellules infectées** (Par un virus ou bactérie).
- Défense **anti tumorale**.

# 1-Immunité innée: Les LT γδ

- Rôle des cellules Tγδ dans le défense contre les carcinomes cutanés induits chez la souris
- Elles répondent à des molécules de petit PM non peptidiques, généralement phosphatées , dérivées de la thymidine (signaux de stress cellulaire), reconnaissent aussi des protéines de choc thermique (HSP) et MIC-A/B.
- Elles expriment NKG-2D, sécrètent IFN-γ, et contiennent de la Perforine

# 1-Immunité innée: Les macrophage

- Les mécanismes de défense mise en oeuvre par les macrophages sont les suivants :
  - libération d'enzymes lysosomiaux
  - synthèse de métabolites oxygénés
  - sécrétion de TNF, IFN-γ
- ce qui entraîne soit une apoptose des cellules tumorales,
- Ils possèdent un récepteur pour le Fc des IgG: ils peuvent donc réaliser une destruction des cellules tumorales recouvertes d'AC (ADCC).

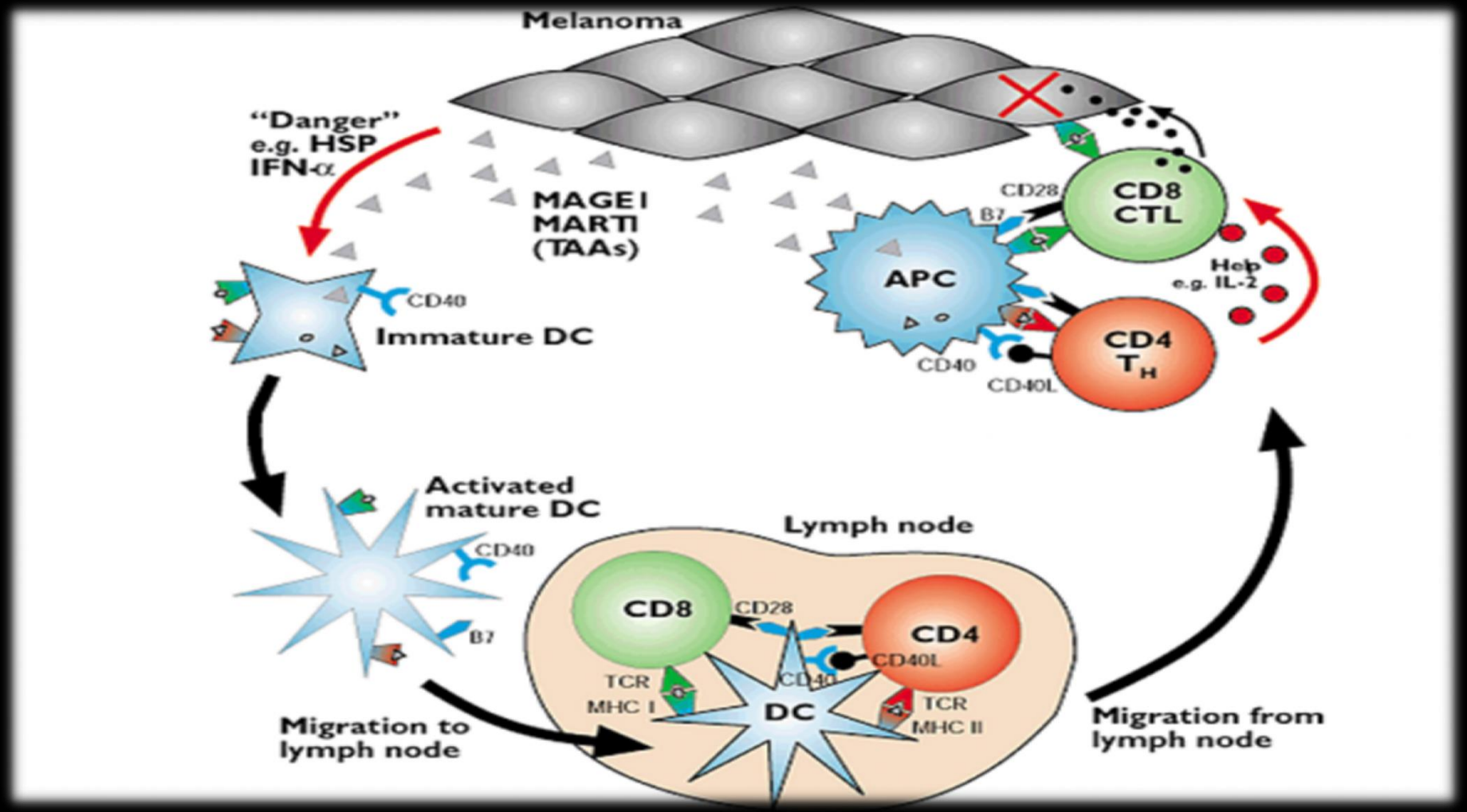
# 2-Immunité adaptative

*Immunité adaptative:*

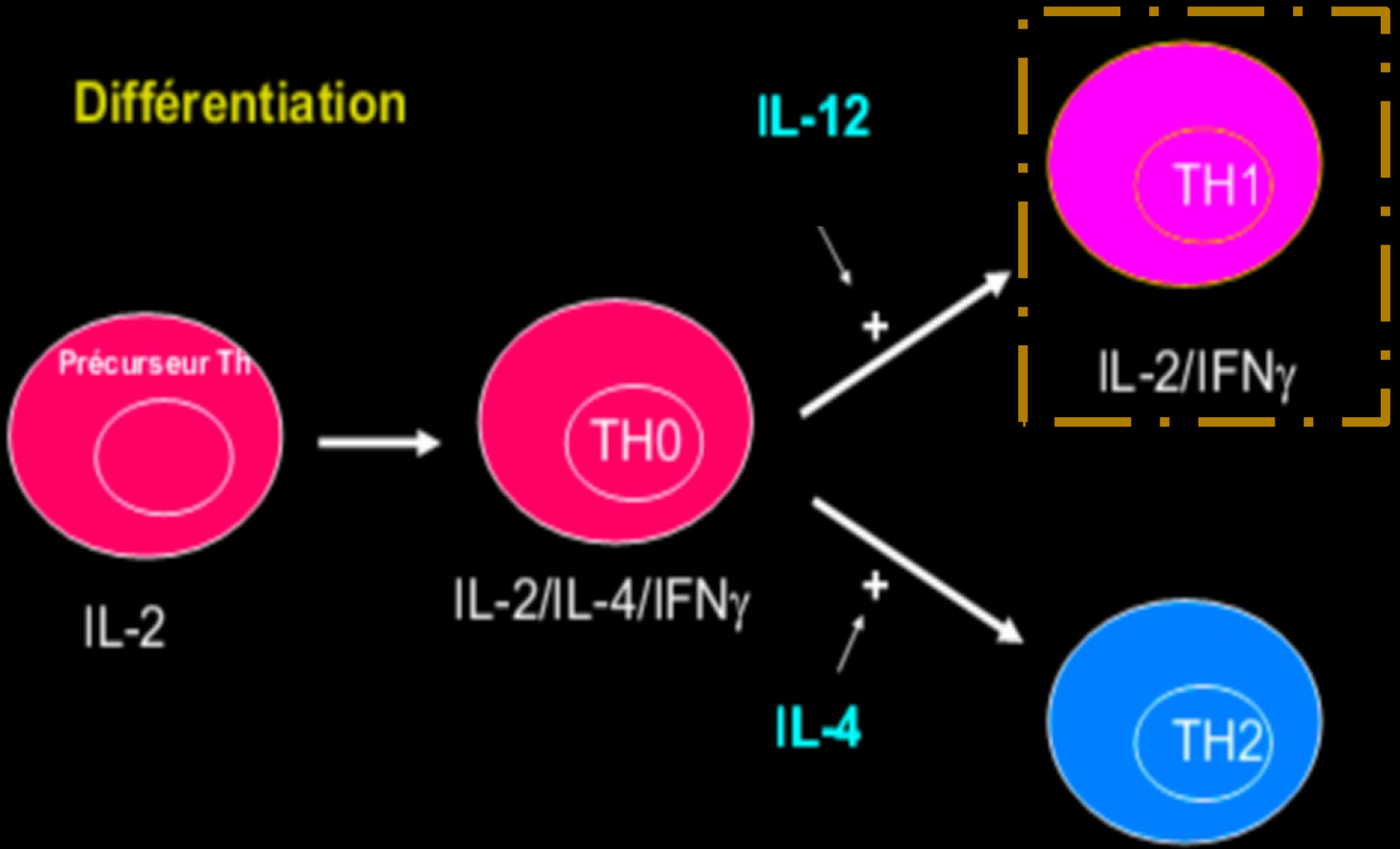
- LT CD8+ (CTL),
- LT CD4+
- LB, AC,

La réponse immunitaire anti-tumorale

# 2-Immunité adaptative



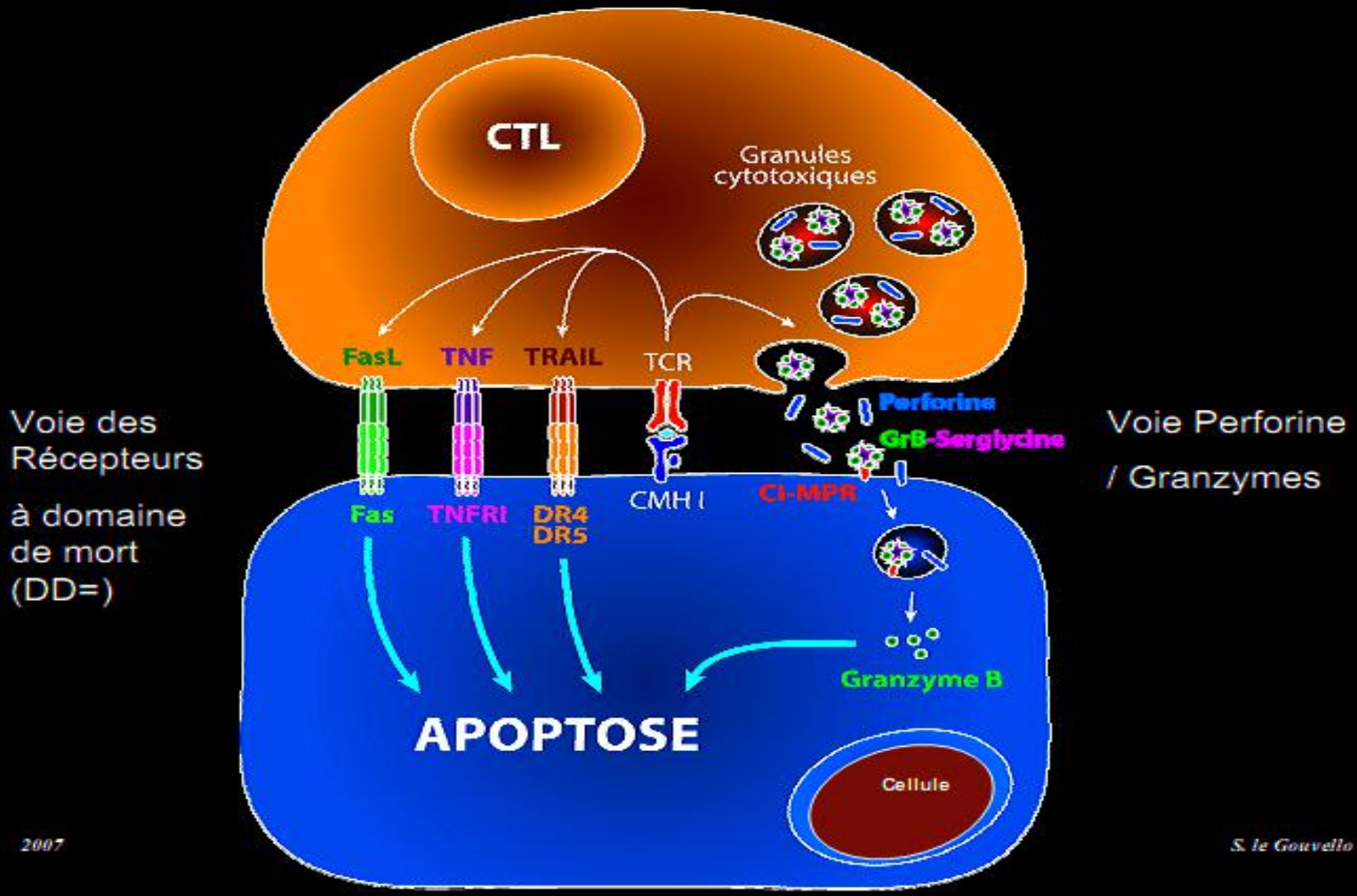
# 2-Immunité adaptative: LTCD4+



# 2-Immunité adaptative: CTL

- possèdent à leur surface un TCR et sont spécifiques d'un peptide tumoral présent par les molécules HLA de classe I.
- Ce sont les effecteurs principaux de la réponse anti-tumorale
- Les LT détruisent leur cible par deux mécanismes

# 2-Immunité adaptative: CTL



# 2-Immunité adaptative: LB; AC

- Les anticorps : agissent directement sur la cellule en induisant une apoptose, ou par le biais d'une cytotoxicitécellulaire par cellules-tueuses (ADCC).
- Sur le plan physiopathologique, le rôle de ces anticorps dans l'immunité anti-tumorale est peu vraisemblable.
- Intérêt thérapeutique des anticorps monoclonaux

# Mécanismes d'échappement des tumeurs à l'immunosurveillance

- Perte ou modulation antigénique par la tumeur

  (downrégulation expression des Ag tumoraux)

- Défaut d 'expression partielle ou totale des molécules du CMH I sur la tumeur.

- Anomalies dans la présentation d'antigène: Défaut d'expression par les cellules tumorales de TAP1et des sous-unités LMP-2 et LMP7de l'immunoprotéasome

# Mécanismes d'échappement des tumeurs à l'immunosurveillance

- Résistance des cellules tumorales à l'Action de l'IFN-γ, due à l'absence ou fonction anormale du récepteur à l'IFN-γ

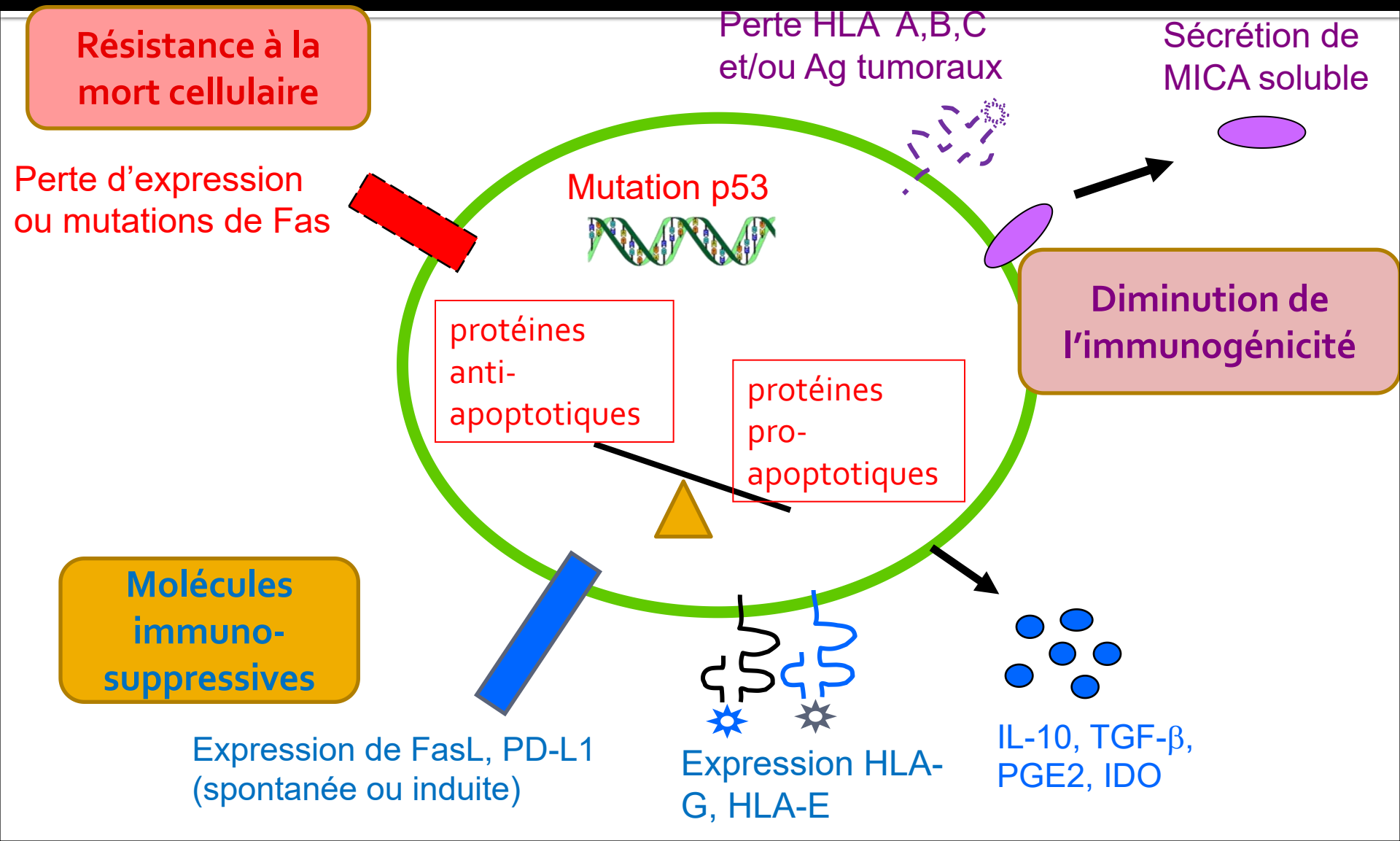
- Expression de Fas ligand induisant l 'apoptose des lymphocytes T au contact de la tumeur.

- Sécrétion par la tumeur de forme soluble de MICA ligand de NKG-2D.

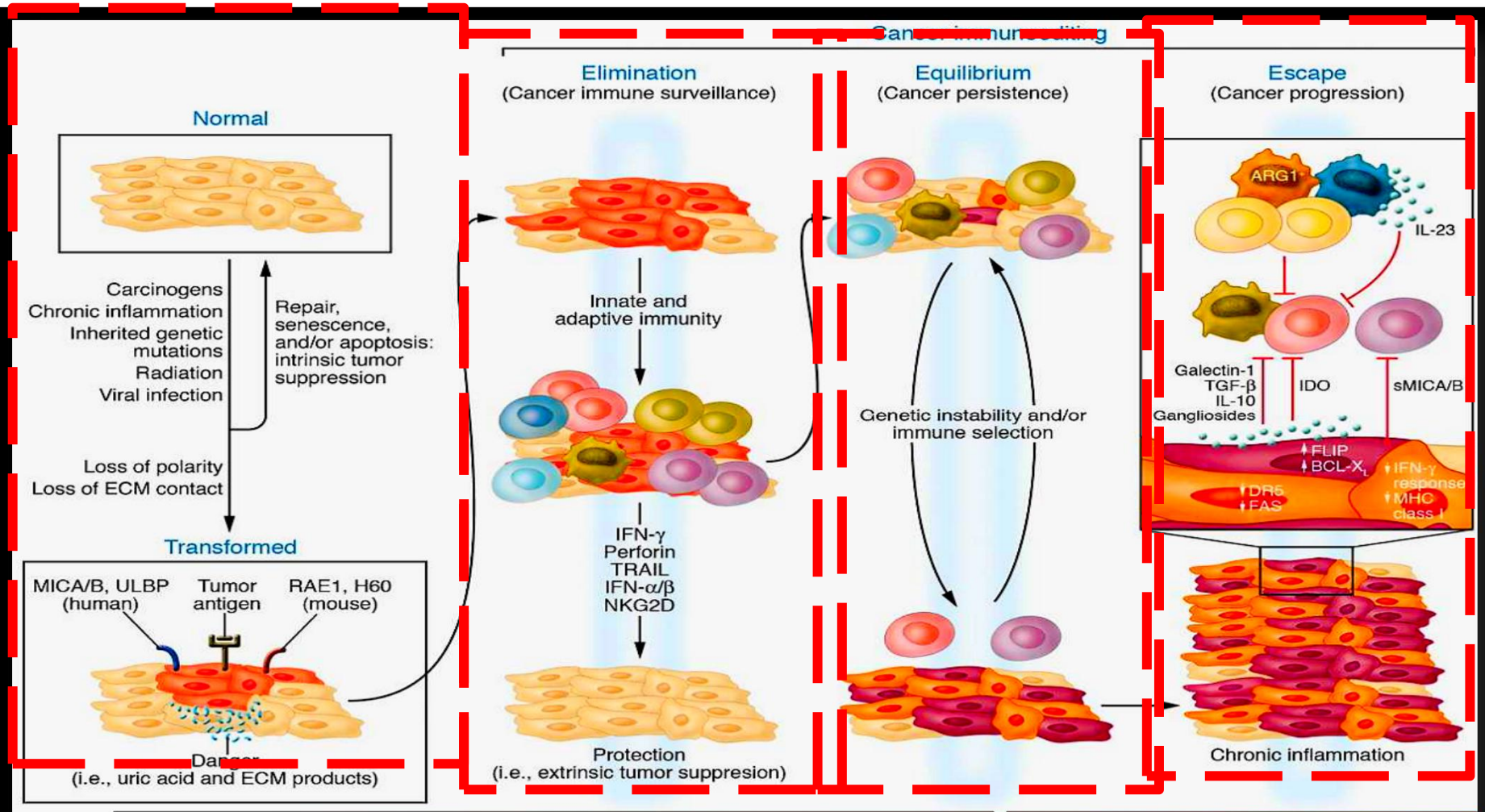
# Mécanismes d'échappement des tumeurs à l'immunosurveillance

- Sur-expression de molécules de résistance à l'apoptose(cFlip, bcl2)
- Sécrétion de molécules comme DC3qui neutralise l'activité de Fas-L
- Sécrétion par la tumeur de molécules immunosuppressives dans le micro-environnement tumoral Immunosuppressive factors ( IL-10, TGFβ,

# Mécanismes d'échappement des tumeurs à l'immunosurveillance



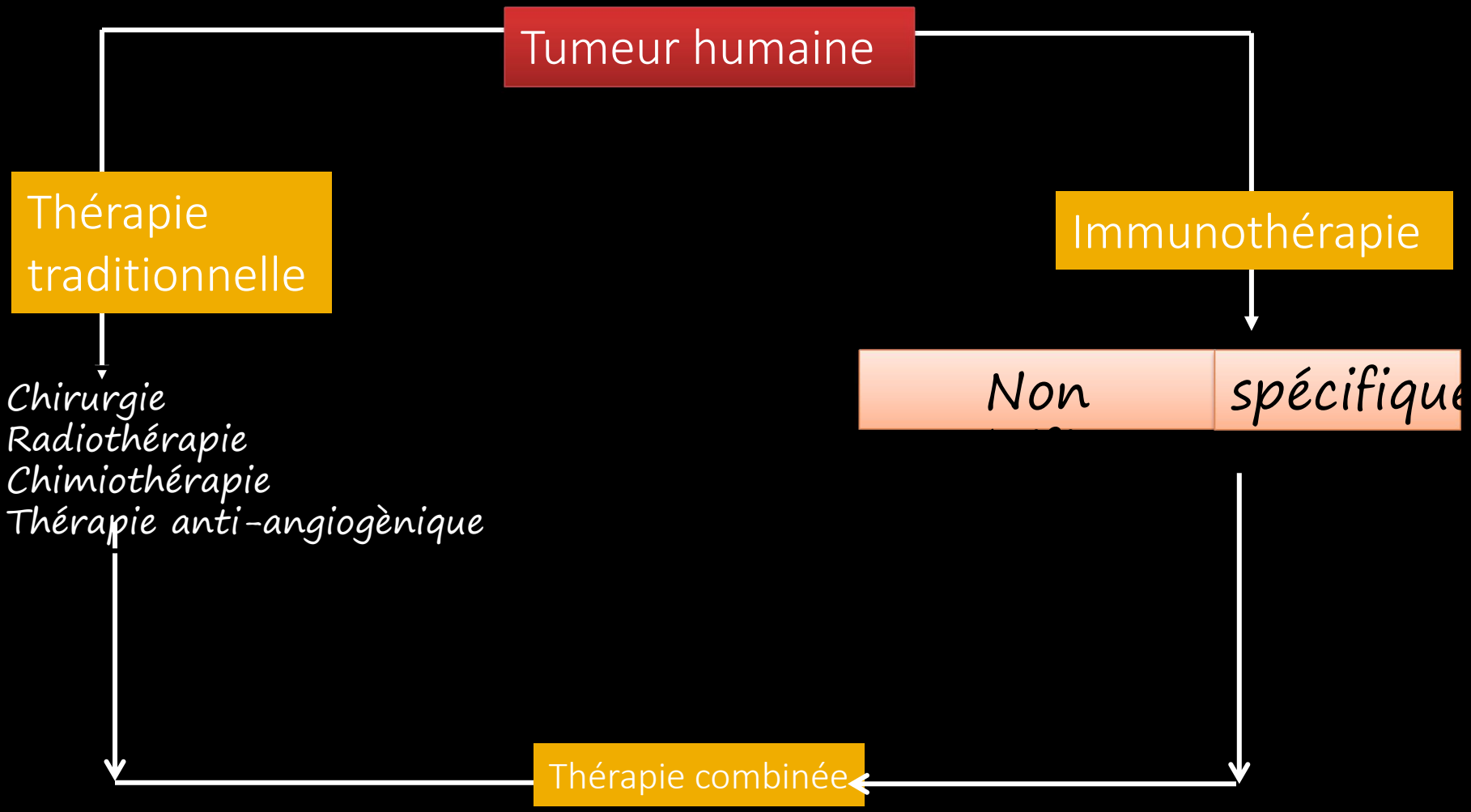
# Immunoéditing: théorie des 3E




**Phase infra clinique**

**Phase clinique**

# Immunothérapie anti-tumorale



# Immunothérapie anti-tumorale

## 1.Non spécifique de la tumeur:

- **extraits bactériens** :vaccin BCG: exacerber une réponse TH1

**LAK:** Ly NK que l'on amplifie in vitro en présence d'IL2 à forte concentration, puis on les réinjecte au patient

**Les cytokines** : injection directe de cytokine :IL2

# Immunothérapie anti-tumorale

## 2. Spécifique ou sélective de la tumeur

- **les Ac monoclonaux (les plus efficaces)**:

  Ex :anti Her2/neu dans les cancers du sein

  anti-CD20 dans les lymphomes

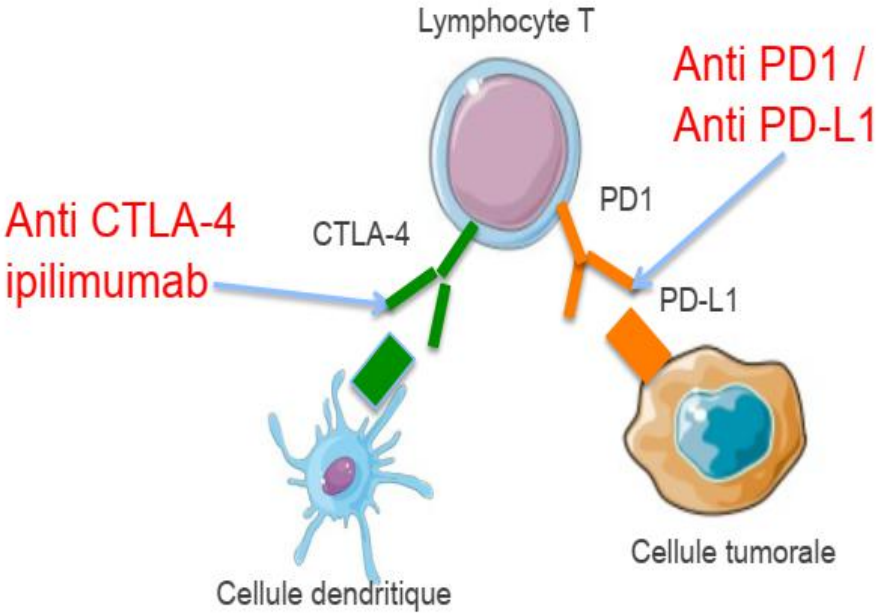
- **Immunotoxine=** Ac monoclonaux couplés à des agents très cytotoxiques, à desmédicaments anticancéreux ou encore à des éléments radioactifs puissants

- **TIL = Tumor Infiltrating Lymphocytes**

# Les nouvelles Immunothérapies anti-tumorales

## Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

- Constat
  - les cellules tumorales ou les antigènes issus de la tumeur peuvent inactiver les lymphocytes T (LT)
  - système de « frein » par liaison ligand tumoral / récepteur du LT
- Objectif
  - inhiber ce freinage immunitaire via des anticorps monoclonaux qui vont bloquer le ligand ou le récepteur
  - réactivation du LT et de son activité anti-tumorale



# Les nouvelles Immunothérapies anti-tumorales

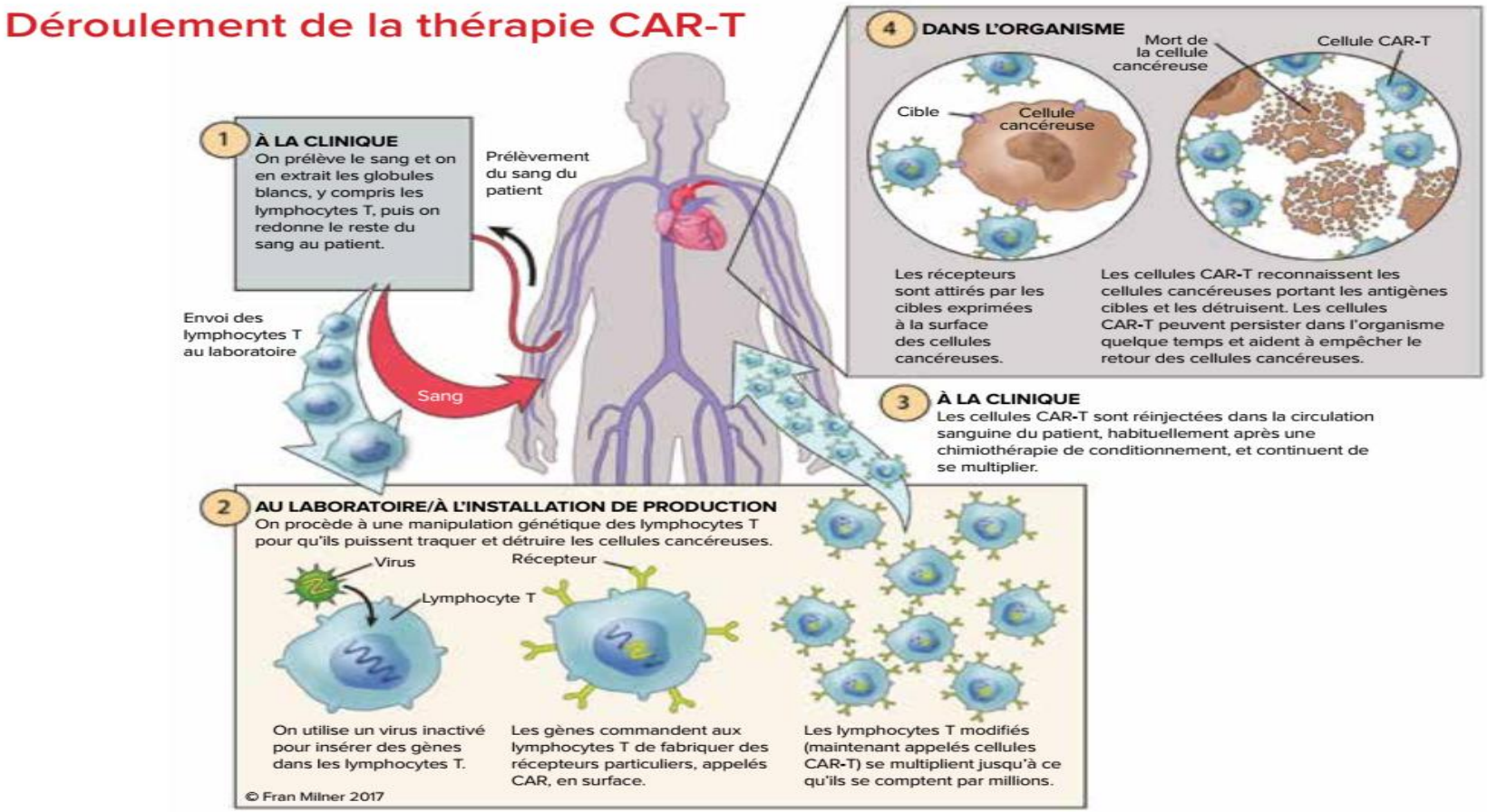
## Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

**Tableau**. AMM et ATU des immunothérapies revues en octobre 2018, en monothérapie.

| Cible | Molécule | Indication | Modalité d'administration |
|---|---|---|---|
| CTLA4 | Ipilimumab | Mélanome | Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines, 4 injections au total |
| PD1 | Nivolumab | Mélanome<br>Cancer du poumon<br>Cancer du rein<br>Lymphome de Hodgkin<br>Cancer ORL<br>Cancer de la vessie | Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines |
| | Pembrolizumab | Mélanome<br>Cancer du poumon<br>Lymphome de Hodgkin<br>Cancer de vessie | Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines |
| PD-L1 | Atezolizumab | Cancer de vessie<br>Cancer du poumon | Intraveineux, 1 perfusion toutes les 3 semaines |
| | Durvalumab | Cancer du poumon | Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines |
| | Avelumab | Carcinome de Merkel | Intraveineux, 1 perfusion toutes les 2 semaines |

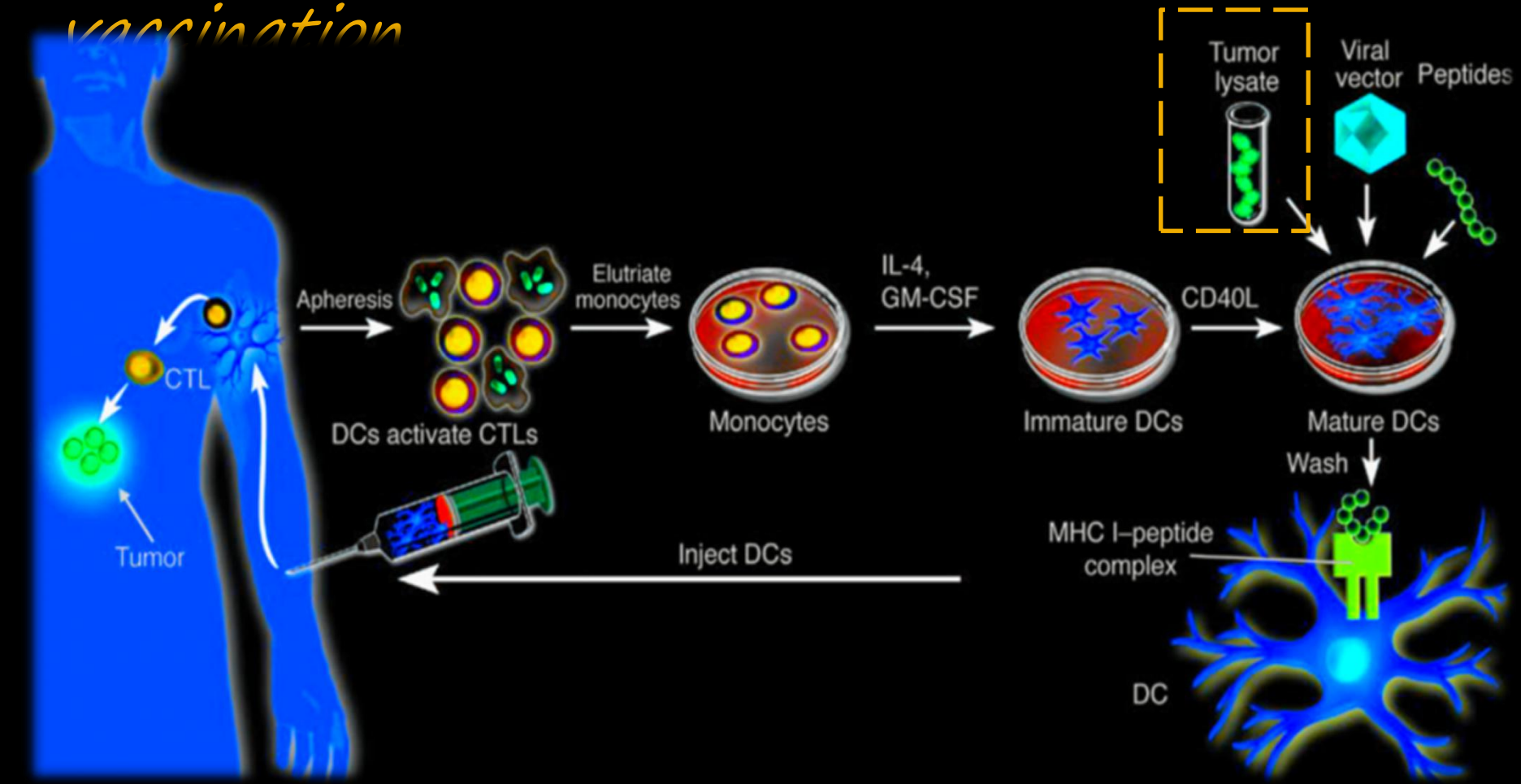
# Les nouvelles Immunothérapies anti-tumorales

## La thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique



# Les nouvelles Immunothérapies anti-tumorales

## 2. Spécifique ou sélective de la tumeur : La vaccination



# Conclusion

✓Il existe une réponse du système immunitaire contre les cellules tumorales

✓Cette réponse semble plus importante au stade précoce du processus tumoral.

✓Les cellules tumorales développent de nombreux mécanismes d ’échappement au système immunitaire.

✓Au cours du temps, les tumeurs les plus résistantes à l’attaque immunologique sont sélectionnées (Immunoéditing).

✓L’immunothérapie des cancers vise à amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale contre les cancers.