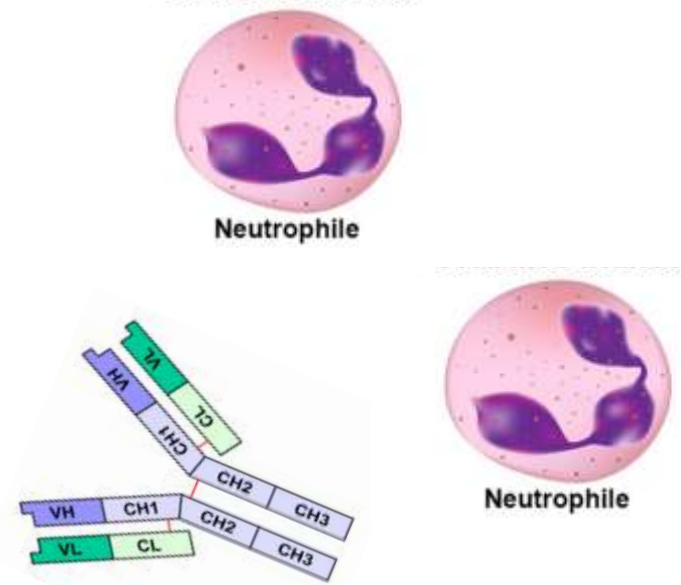


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Univ Batna 2  
Cours d'immunophysiopathologie  
Master 1 Biochimie Appliquée  
Préparé par Dr. Nadia DEKDOUK

# IMMUNITE ANTITUMORALE



# **Plan de cours**

**1-Marqueurs tumoraux**

**2-Mécanismes d'échappement à l'immuno-surveillance**

**3-Présentation des antigènes tumoraux**

**4-Les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale**

**5-Mécanismes de l'immunothérapie anti-tumorale**

# **1-Marqueurs tumoraux**

## **1-1-Définition**

Substances sécrétées dans le sang par des cellules le plus souvent tumorales (cellules cancéreuses).

Les marqueurs tumoraux se trouvent en faible concentration dans le sang de la plupart des gens, mais la quantité de chacune de ces substances peut augmenter.

Ces substances sont dosées généralement dans le sang .

Certains marqueurs tumoraux sont spécifiques à un seul type de cancer, alors que d'autres peuvent être présents dans de nombreux types différents de cancer.

# 1-2-Antigènes associés aux tumeurs

Il existe 2 types principaux d'antigènes tumoraux:

-Les antigènes de transplantation spécifiques de la tumeur (TSTA) qui sont uniques aux cellules tumorales et ne sont pas exprimés sur les cellules normales. Ils sont responsables du rejet de la tumeur.

-Les antigènes de transplantation associés aux tumeur (TATA) qui sont exprimés par les cellules tumorales et les cellules normales.

La majorité des antigènes de tumeur sont également présents sur les cellules normales et sont désignés comme des antigènes de transplantation associés à une tumeur.

Ils peuvent être exprimés à des niveaux plus élevés sur les cellules tumorales que sur les cellules normales. Parfois, ils peuvent être exprimés uniquement au cours du développement puis perdus au cours de la vie adulte, mais ré-exprimés dans les tumeurs.

## **2-Mécanismes d'échappement à l'immuno-surveillance**

Les tumeurs échappent à la reconnaissance immune par plusieurs mécanismes:

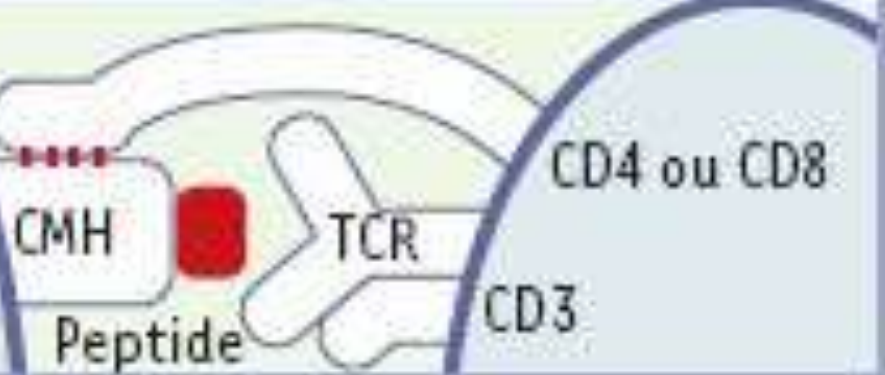
-La faible immunogénicité des tumeurs peut également provenir de l'absence de molécules de co-stimulation à leur surface. Les tumeurs solides n'expriment pas ou expriment peu les molécules de la famille B7, et l'absence de second signal peut induire des phénomènes d'anergie des lymphocytes spécifiques qui ne répondent plus à l'antigène .

C'est dans les aires T d'un ganglion de drainage que se met en place la réponse cellulaire T. L'antigène présenté par les molécules de classe II est reconnu par des lymphocytes T CD4 spécifiques de cet antigène. Ces lymphocytes T ne seront activés que si le premier signal (reconnaissance du peptide) est accompagné des signaux dits de co-stimulation (Figure).

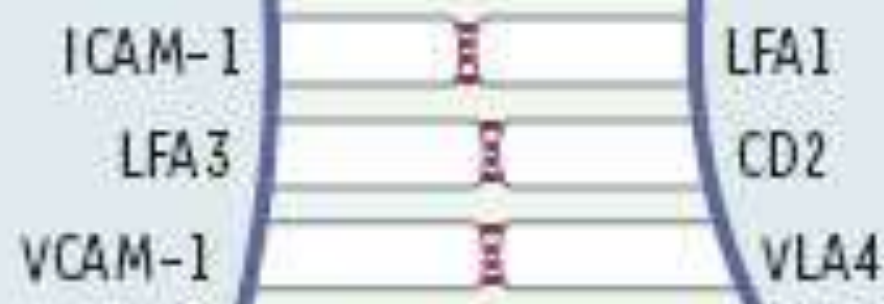
**CPA**

**Lymphocyte T**

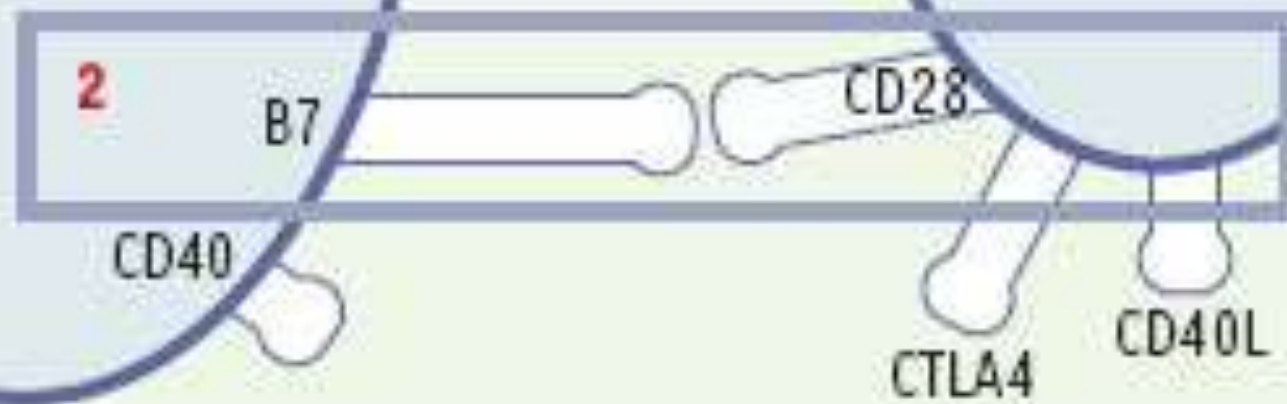
**1**



**Adhérence**



**2**





-L'expression des molécules du CMH peut être déficiente dans les cellules tumorales.

-Certaines tumeurs peuvent échapper au système immunitaire en sécrétant des molécules immunosuppressives et d'autres peuvent induire des cellules régulatrices, en particulier les cellules régulatrices T + CD4 + CD25 + FoxP3.

-Certaines tumeurs peuvent relâcher leurs antigènes dans le milieu extracellulaire . Ces antigènes peuvent à leur tour interagir et bloquer les anticorps et les lymphocytes T lors de la réaction avec les cellules tumorales.

- Les cellules tumorales peuvent également être dépourvues de molécules d'adhérence aux lymphocytes telles que LFA- 3 ou ICAM-1.

-Elles peuvent aussi exprimer des molécules anti-adhérentes telles que les mucines, échappant ainsi aux contacts avec les cellules immunocompétentes.

-Elles peuvent surexprimer *bcl-2*, un gène anti-apoptotique.

Une immunosuppression favorisée par tous ces mécanismes d'échappement peut s'installer chez les patients cancéreux au cours du développement tumoral.

## **3-Présentation des antigènes tumoraux**

### **3-1- Présentation à la surface des cellules par les molécules du CMH-I**

pour être reconnus par des lymphocytes spécifiques, les antigènes doivent être présentés à la surface des cellules par les molécules du CMH-I. Cette présentation résulte d'un mécanisme d'adressage intracellulaire qui est commun à toutes les cellules de l'organisme. Les CMH-I présentent les peptides issus de la dégradation des protéines endogènes qui viennent de l'expression du génome de la cellule (Figure).

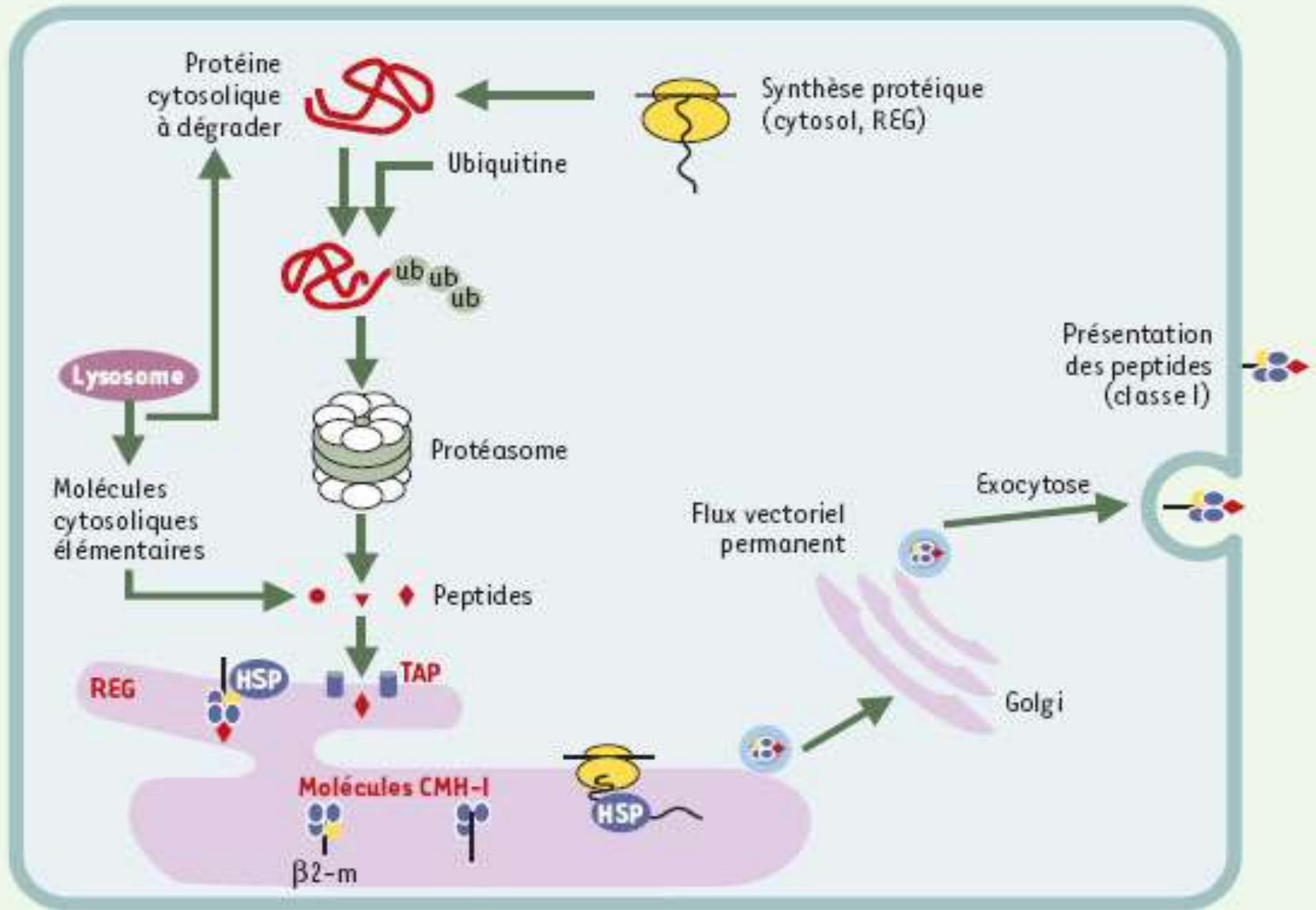
Les protéines adressées aux protéasomes sont des protéines endommagées, mal configurées ou encore des protéines à dégrader dans le cadre du renouvellement programmé des protéines cellulaires.

Les cellules tumorales, du fait de toutes leurs anomalies génétiques et métaboliques, engendrent des protéines anormales.

Les peptides issus du protéasome, ainsi que certains petits peptides cytosoliques d'origine lysosomiale sont transportés dans la lumière du reticulum endoplasmique granuleux où ils se lient aux molécules de classe I.

Pour un même antigène de tumeur, les séquences peptidiques présentées sont différentes selon le contexte HLA. Les peptides associés aux CMH-I sont ensuite véhiculés jusqu'à la surface cellulaire (Figure).

Dans les cellules tumorales, des anomalies peuvent survenir à toutes les étapes de cet adressage intracellulaire. Des mutations portant sur les gènes du CMH-I, des transporteurs TAP, ou encore des altérations de certaines sous-unités du protéasome ont été rapportées et peuvent être responsables d'un défaut d'apprêtement des antigènes tumoraux.



Complexe peptide CMH-I

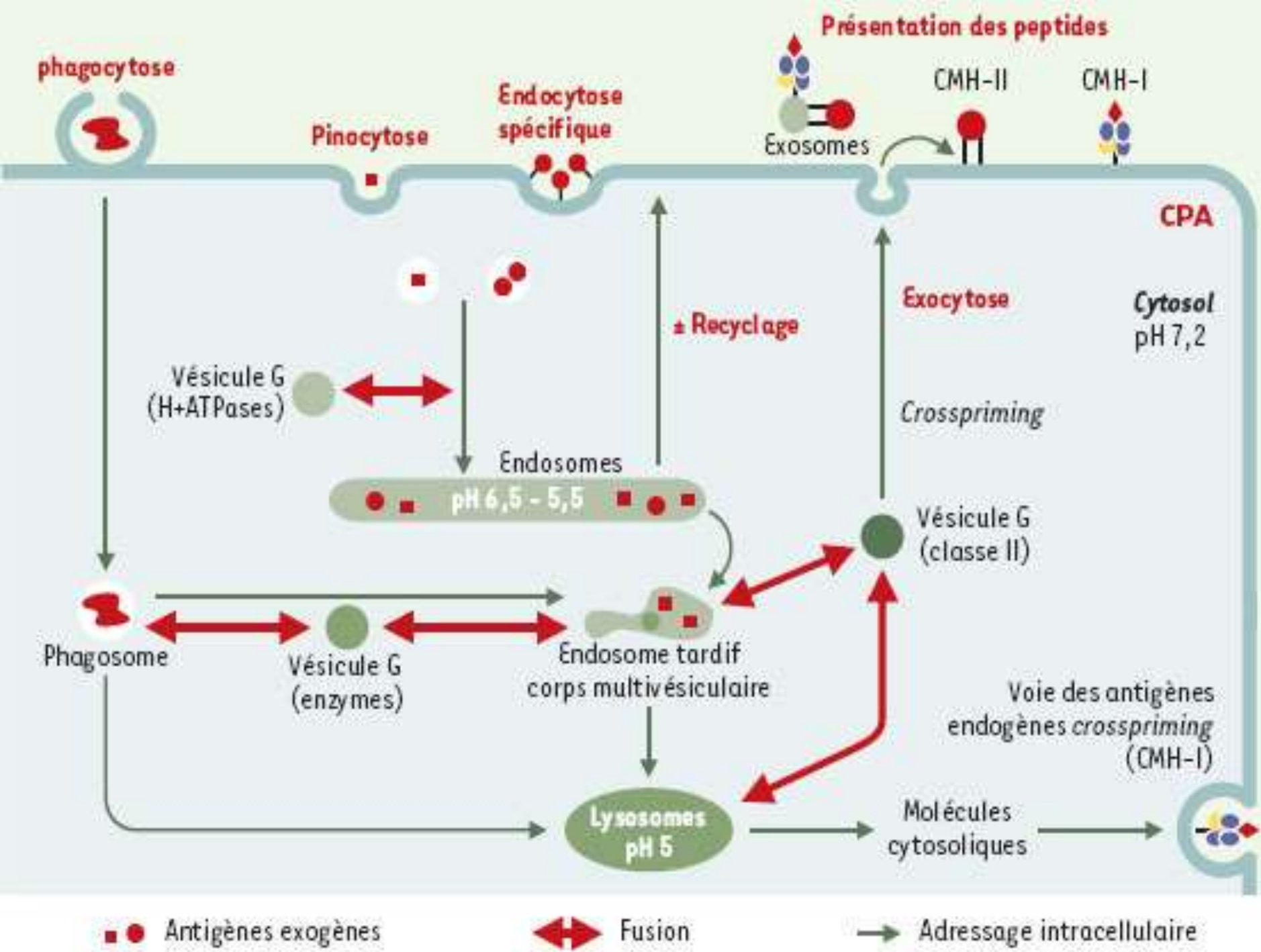
## **3-2- Présentation des antigènes exogènes par la cellule dendritique**

Dans les cellules dendritiques comme dans toute autre cellule, les vésicules d'endocytose (pinocytose ou endocytose spécifique) sont adressées au réseau des endosomes au sein duquel les éléments internalisés (antigènes exogènes) transitent (Figure). Dans le cas d'une tumeur, ces antigènes proviennent de débris cellulaires, de lysats ou de corps apoptotiques des cellules tumorales.

Les endosomes précoces fusionnent avec des vésicules golgiennes qui favorisent une acidification progressive à l'origine de la dégradation partielle des composés endocytés.

Les endosomes tardifs contenant ces éléments dégradés peuvent, dans les CPA professionnelles (comme les cellules dendritiques), fusionner avec des vésicules de rétention des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II). Dans ces compartiments, les peptides endosomiques de bonne affinité se positionnent dans le sillon des molécules de classe II. Les vésicules contenant les complexes peptides CMH-II sont alors adressées à la membrane plasmique par un mécanisme d'exocytose, comme c'est le cas pour des vésicules de recyclage (Figure).





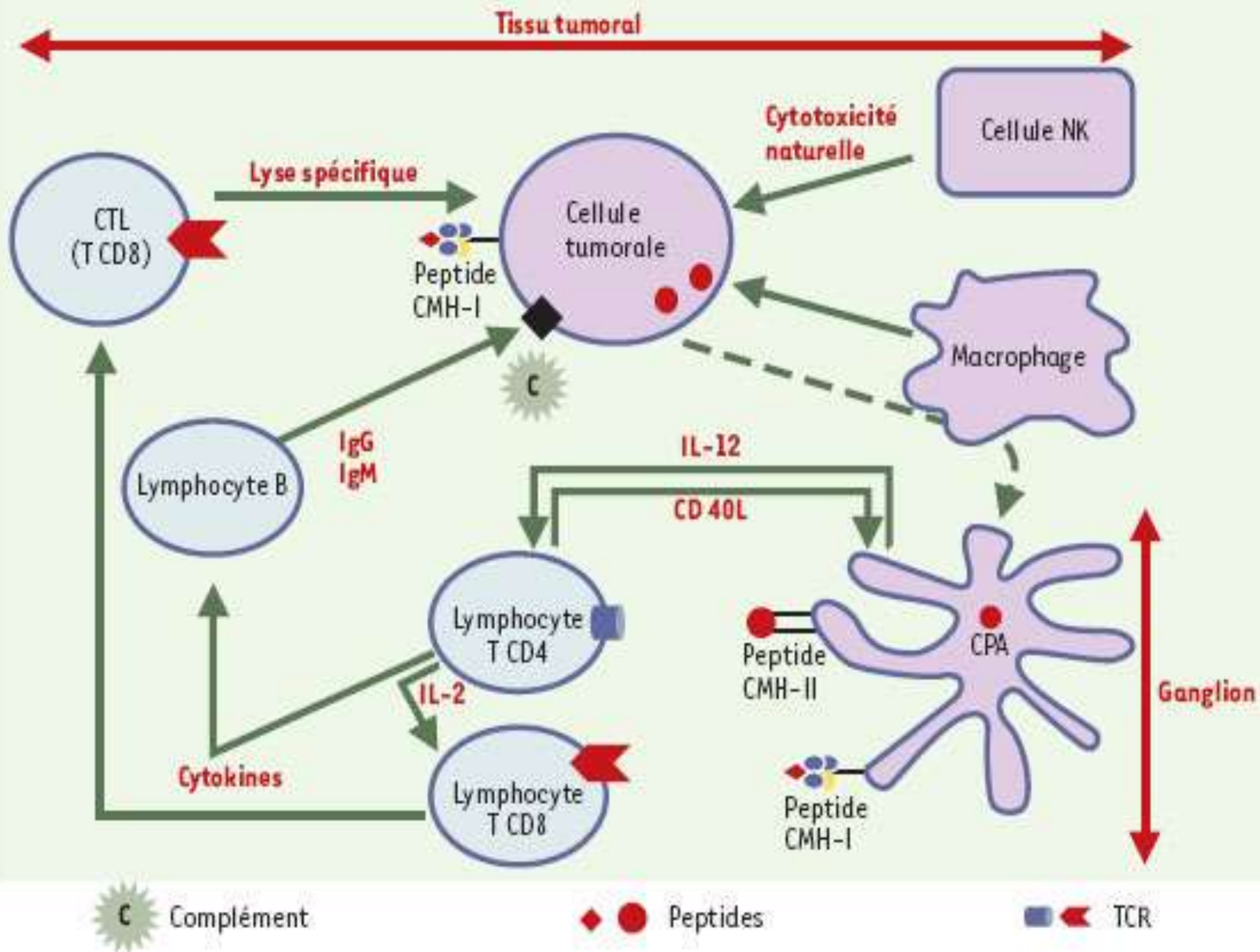
selon leur mode d'adressage intracellulaire, des peptides exogènes internalisés par **les cellules dendritiques, peuvent se retrouver non seulement complexés à des molécules de classe II, mais également de classe I.** Il s'agit du phénomène de **présentation croisée** ou *crosspriming*.

Celui-ci, dans les cellules dendritiques, peut également s'expliquer par l'importance des recyclages membranaires qui ont lieu dans ce type cellulaire.

## **4-Les effecteurs de la réponse immunitaire antitumorale**

### **4-1- Les cellules dendritiques (CD)**

les cellules dendritiques étaient les cellules présentatrices d'antigène (CPA) les plus efficaces pour engendrer des effecteurs cytotoxiques spécifiques des cellules tumorales *In vivo*, elles internalisent les antigènes exogènes dans les tissus périphériques, puis migrent ensuite, sous l'influence de différents facteurs (chimiokines produites dans un contexte inflammatoire), jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires. Ces antigènes peuvent provenir de lysats, de fragments ou de corps apoptotiques de cellules tumorales. Tout ceci se déroule lorsque les cellules de l'immunité innée, macrophages et cellules NK, n'ont pas été suffisamment efficaces pour éliminer toutes les cellules anormales (Figure).



Les lymphocytes T CD4 ainsi activés sécrètent des cytokines, en particulier l'IL-2 nécessaire à leur prolifération.

Les cellules T CD4 favorisent également la maturation des CPA par l'engagement du CD40L .

Dans des conditions de maturation et de contexte cytokinique (pro-inflammatoire) optimales, les cellules dendritiques deviennent capables d'activer directement des T CD8 naïfs .

Ce sont les seules CPA douées de cette capacité, et ceci grâce à leur niveau d'expression des molécules de costimulation et de présentation.

Cette activation directe permet d'engendrer une réponse cellulaire cytotoxique protectrice.

## **4-2- CD8 , cellules effectrices peuvent tuer les cellules tumorales**

La lyse spécifique de la cellule tumorale par des lymphocytes T cytotoxiques est la phase effectrice d'une réponse immunitaire « idéale ». Lorsqu'elles sont activées, les cellules effectrices peuvent lyser les cellules tumorales qui présentent l'antigène.

*In vivo*, elles doivent pour cela recirculer dans l'organisme jusqu'à leur cible. La lyse de la cellule cible se réalise par un mécanisme de cytotoxicité dépendante de la perforine et des granzymes ou d'induction d'apoptose par la fixation de la lymphotoxine ou du ligand de Fas des T CD8 sur le récepteur du TNF ou Apo1/Fas respectivement .

## **4-3-Les NK**

### **4-3-1-Reponse immunitaire effectrice des NK**

Different mechanisms are known to be involved in the destruction of tumor cells by NK cells:

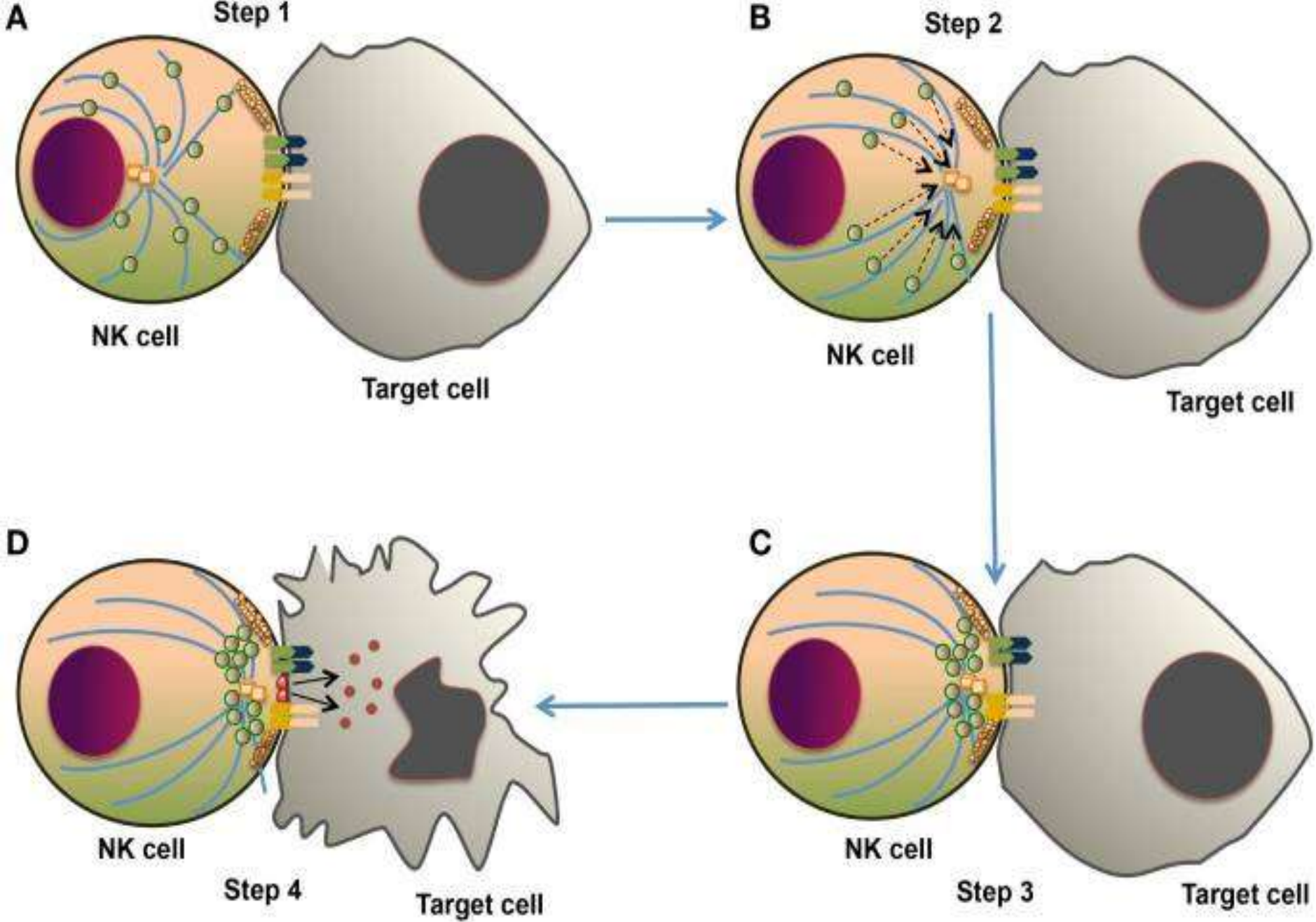
#### **a-Perforin/granzyme-mediated cytotoxicity**

The release of cytotoxic granules composed of perforin and granzymes is the fastest and also the most powerful way to lyse tumor cells. By creating a synapse with the target cell(1), followed by reorganization of actin cytoskeleton. (2) Polarization of microtubule organizing center (MTOC) and secretory lysosome toward lytic synapse. (3) Docking of secretory lysosome with the plasma membrane of NK cells. (4) Fusion of secretory lysosome with the plasma membrane of target cells. This entire process leading to the release of cytotoxic molecules such as perforin and granzyme is known as degranulation.

This degranulation of NK cells is often used for indirect measurement of NK cell cytotoxic activity (During the NK cell degranulation, lysosomal-associated membrane protein-1 (LAMP-1 or CD107a) and protein-2 (LAMP-2 or CD107b) transiently appears on the surface of NK cells.

Perforin released in the target cells polymerizes and forms the pores, and facilitating the entry of granzymes into the target cell. Granzymes are serine proteases which activate caspase molecules leading to induction of apoptosis of target cells. Perforin-dependent cytotoxicity is crucial for NK cell-mediated control of several tumors (figure).

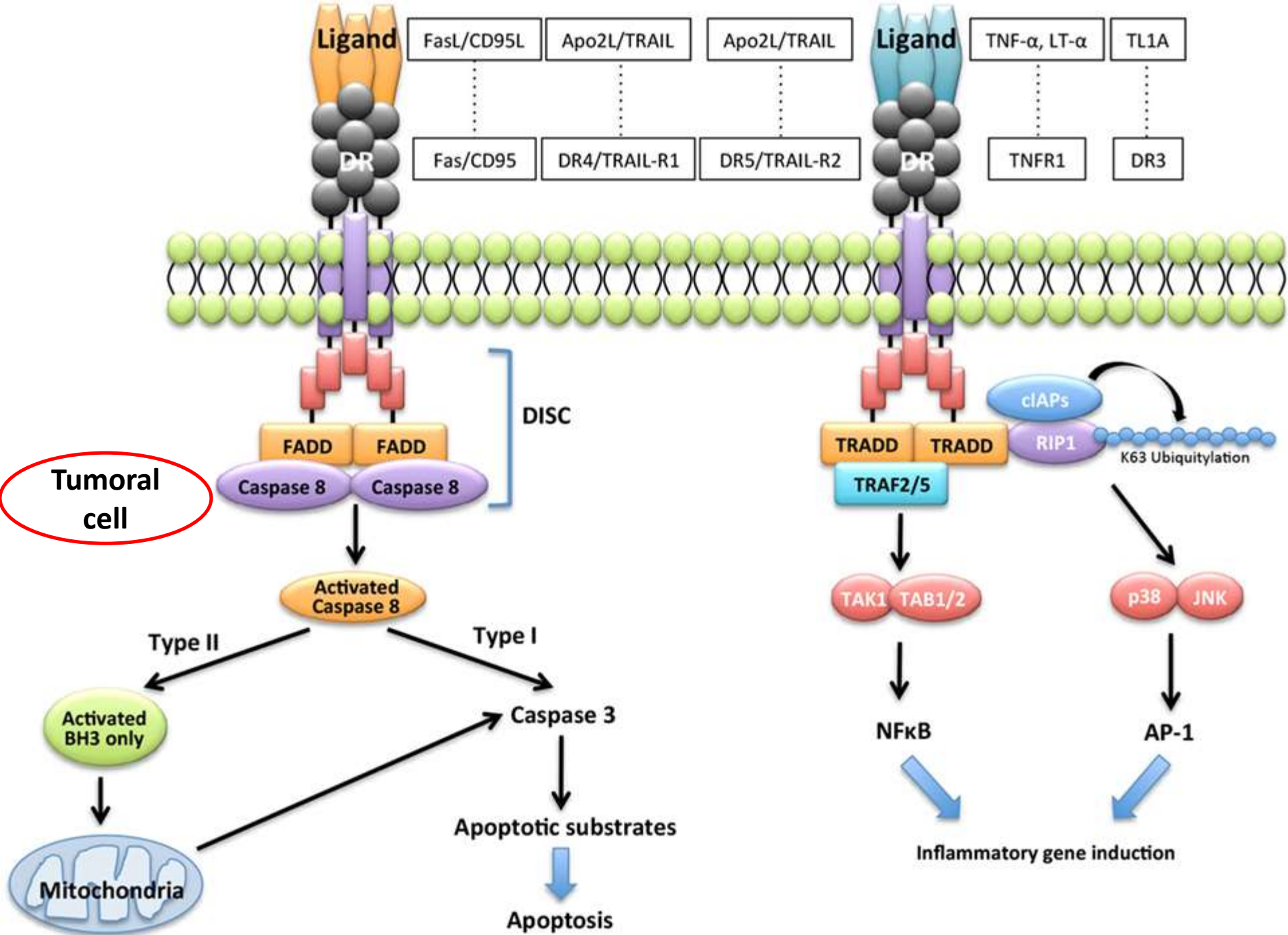




— Microtubule  
 ■ MTOC  
 ● Secretory lysosome  
 ■ LFA-1  
 ▶ ICAM-1  
 ■ CD2  
 ■ CD58  
 ■ F-Actin  
 ● Granzymes

## **b-Death receptor mediated apoptosis:**

The death of the target cell, induced by apoptosis via tumor necrosis factor (TNF) family ligands, Fas ligand (CD178), TNF, and TRAIL (tumor-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), is an alternative to the release of granules. This second mechanism, which is slower (several hours) and often less efficient than the previous one, requires the presence of the TNF family ligand expression on the surface of NK cells. These ligands will bind to a receptor Fas on the surface of the target cell. The effectiveness of this pathway is controlled by various factors such as expression of the receptor for FasL or TRAIL by the cancer cells or intracellular mechanisms protecting against apoptosis (Figure).



## **C-Interferon- $\gamma$ effector functions**

After activation, NK cells secrete various cytokines such as interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interleukin (IL)-10, or IL-13 and their antitumor activities can be mediated by IFN- $\gamma$ .

IFN- $\gamma$  produced by NK cells contributes to

- \*\*eliminate tumor metastases ,
- \*\* inhibits proliferation of tumor cells *in vitro* and indirectly the tumor growth *in vivo* by inducing the antiangiogenic factors, IP-10,
- \*\*enhance NK cell cytotoxicity by overexpressing adhesion molecules or by increasing the sensitivity of tumor cells to cytotoxicity mediated by granule release or death receptor.

# **5-Mécanismes de l'immunothérapie anti-tumorale**

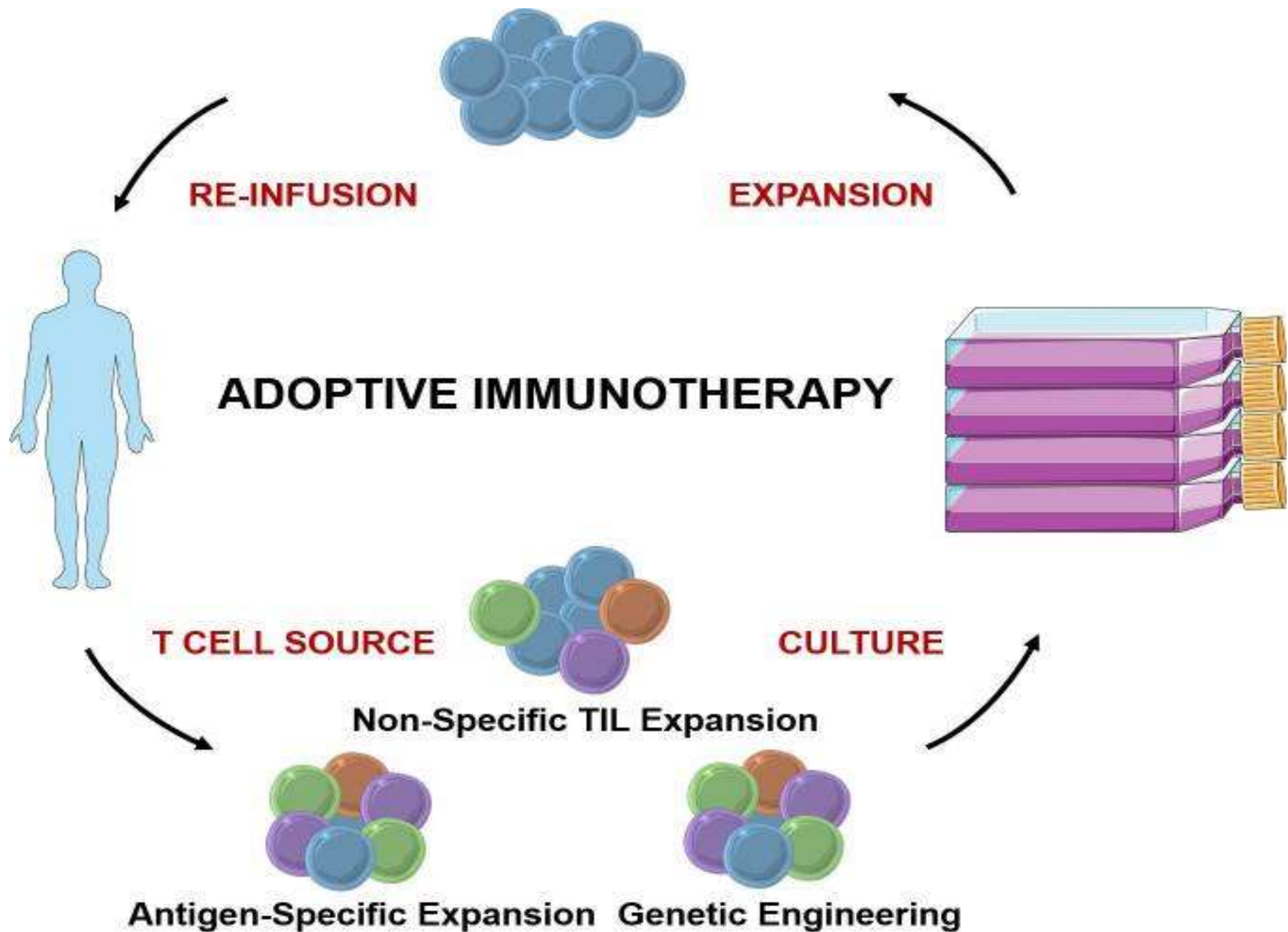
## **5-1- Action of cytokines**

For example, IL-2 and IFN- $\alpha$  promote growth and activation of T cells and natural killer (NK) cells, whereas granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) acts on APCs to increase antigen processing and presentation as well as production of co-stimulatory cytokines.

## **5-2-Adoptive T Cell Immunotherapy.**

T cells are harvested either from tumor (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) or peripheral blood (peripheral blood lymphocytes, PBLs). TILs can be expanded non-specifically since they are preferentially tumor-specific prior to culture.

In contrast, tumor specificity must be induced in PBLs, either through antigen-specific expansion or genetic engineering. After several weeks of expansion in culture, tumor-specific T cells can be reinfused into the cancer patient (figure).



### **5-3- Thérapie génique et l'expression des molécules de co-stimulatrices B7 et / ou CMH1**

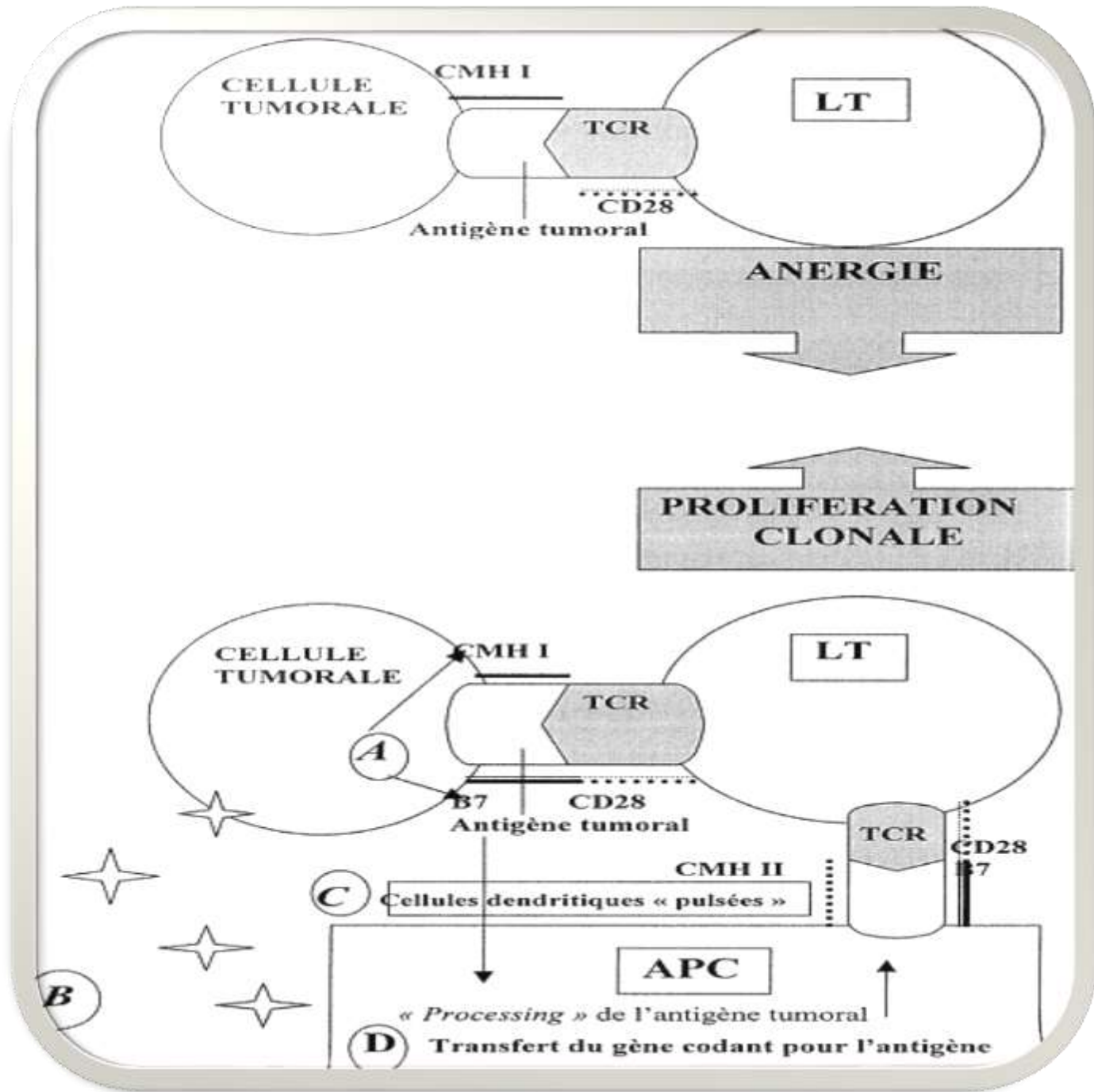
La tolérance immunitaire des lymphocytes T (LT) se produit quand les cellules tumorales présentent l'antigène associé aux molécules HLA de classe I (CMH I) aux LT sans le signal de co-stimulation. L'occupation du récepteur des LT (TCR) en l'absence du signal de co-stimulation (interaction B7-CD28) entraîne l'anergie des cellules T.

Différents moyens permettent de déclencher une réponse immune systémique :

**\*\*on peut augmenter l'immunogénicité des tumeurs en modifiant génétiquement les cellules tumorales par thérapie génique (pour qu'elles expriment les molécules co-stimulatrices B7 et/ou les molécules HLA de classe I (A)**

**\*\*et/ou** des cytokines capables de recruter les cellules présentatrices d'antigènes (APC) **(B)** ou agir directement sur les cellules impliquées dans la réponse immune spécifique (immunothérapie par cellules dendritiques (APC) « pulsées » *ex vivo* ou *in vivo* avec un ou plusieurs antigènes tumoraux **(C)** ou modifiées par thérapie génique pour qu'elles expriment un antigène tumoral déterminé **(D)**.  
( Figure A,B,C,D)





## **5-4-Les immunothérapies anti-checkpoints**

une dernière approche consiste à inhiber les voies de régulation négative du système immunitaire afin de lever la tolérance immunitaire. Les molécules de co-stimulation inhibitrices de la réponse immunitaire, sont principalement le PD-1 et son ligand (PD-L1) et le récepteur CTLA-4. Ces molécules exercent des points de contrôle immunologiques induisant la tolérance immunitaire.

### **5-4-1-Les immunothérapies anti-checkpoints**

sont des **anticorps monoclonaux** dirigés **contre les points de contrôle du système immunitaire**. Actuellement, les anti-checkpoint qui sont utilisés en cancérologie ciblent des récepteurs inhibiteurs présents à la surface des lymphocytes ( CTLA-4, PD1) ou leur ligands (PD-L1, ligand de PD1).

## **5-4-2- Les points de contrôle du système immunitaires**

Les points de contrôle du système immunitaires sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires afin de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune.

Il existe à la surface d'une même cellule des récepteurs co-activateurs (qui renforcent l'activation) et des récepteurs co-inhibiteurs (qui diminuent l'activation) .

C'est l'équilibre complexe entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs qui détermine si une cellule immunitaire peut s'activer. Ainsi, lorsqu'un lymphocyte T reconnaît son antigène spécifique grâce à son récepteur antigénique (TCR), il ne pourra être activé que si les différents signaux envoyés par ses points de contrôles sont en faveur d'une activation.

### **5-4-3-Les cibles des anti-checkpoint**

Actuellement, les anti-checkpoint qui sont utilisés en cancérologie ciblent des récepteurs inhibiteurs:

\*\* **Le CTLA-4** (Cytotoxic T LymphocyteAssociated antigen 4),

\*\* **Le PD1** (Programmed cell Death protein 1) et son ligand **PD-L1**.

## **a-CTLA-4**

La première génération des anti-checkpoints cible le CTLA-4. Le CTLA-4 est exprimé au niveau des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ mais également au niveau des T auxiliaires CD4+ et des T régulateurs (TReg). Il intervient précocement dans l'activation du lymphocyte T dans les organes lymphoïdes secondaires, lors de la présentation de l'antigène tumoral par la cellule dendritique au lymphocyte T naïf, en inhibant l'activation du lymphocyte en T effecteur. Les molécules de CTLA-4 sont présentes à l'intérieur de vésicules intracellulaires et ne sont transportées à la surface du lymphocyte que lors de la reconnaissance de l'antigène spécifique par le TCR.

C'est un modulateur précoce de l'activation lymphocytaire . plus la stimulation via le TCR est forte, plus le CTLA-4 est produit en grande quantité.

Le CTLA-4, qui est un co-récepteur inhibiteur, a les mêmes ligands que le co-récepteur activateur CD28: CD80 et CD86. Comme le CTLA-4 a une affinité plus forte pour ces ligands que le CD28, il contrarie l'effet activateur du CD28 et entraîne une inhibition du lymphocyte.

## **b-PD-1/PD-L1**

La deuxième génération d'anti-checkpoints cible le récepteur co-inhibiteur PD-1 ou l'un de ses récepteurs PD-L1.

La voie du programmed cell death protein 1 (PD1) est un autre rétrocontrôle négatif qui a la particularité d'agir plus tardivement dans le processus d'activation des lymphocytes, au niveau des tissus périphériques et du microenvironnement tumoral. Alors que le CTLA-4 régule l'activation précoce du lymphocyte T naïf dans le ganglion, le récepteur PD1 agit au niveau de l'activation du lymphocyte T lors de sa phase effectrice au contact de la tumeur.

Tout comme le CTLA-4, le PD-1 est exprimé au niveau des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> et des TReg.

Le récepteur PD-1 possède deux ligands, le PD-L1 (ou B7-H1) et le PD-L2 (ou B7-DC).

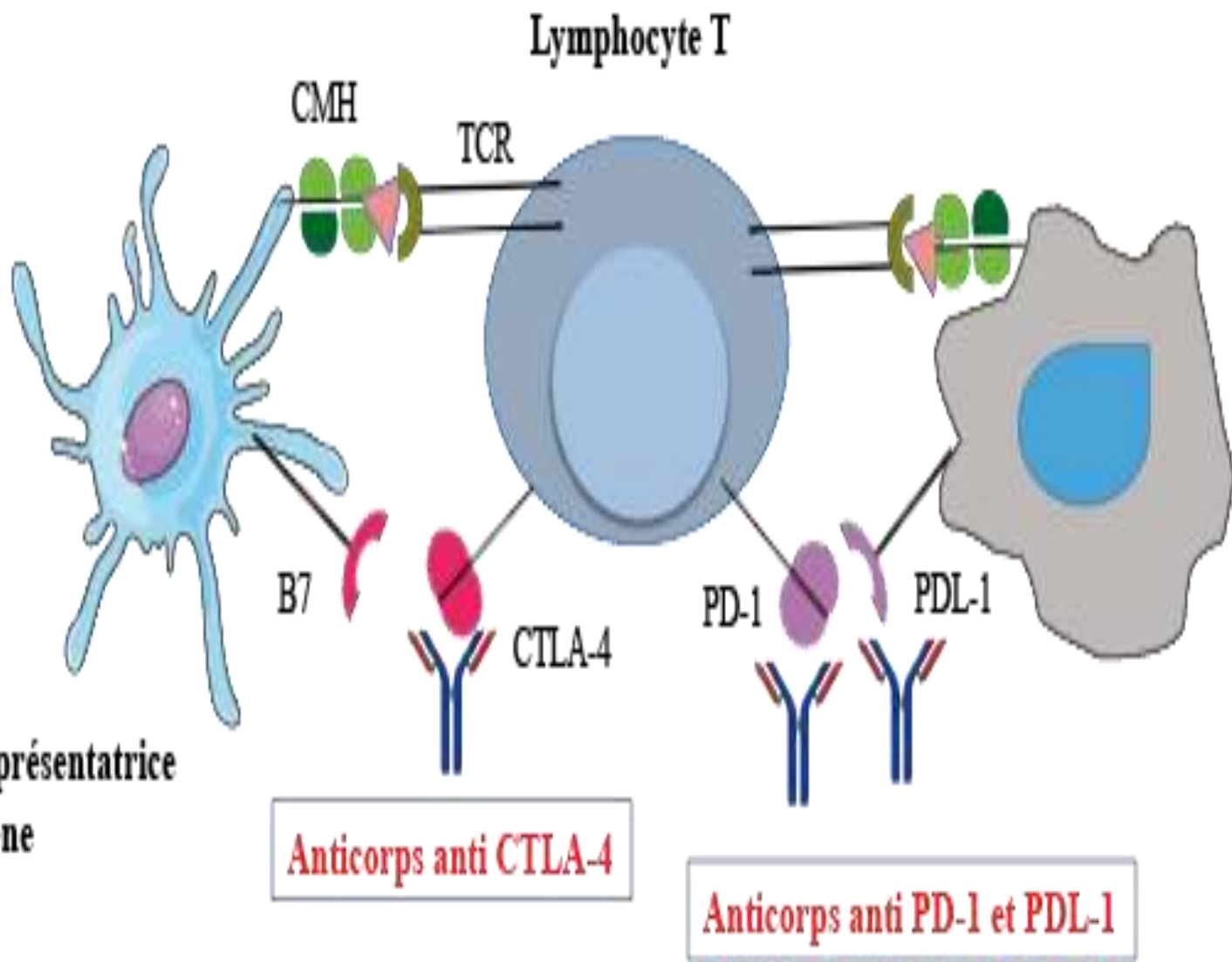
Aussi, l'analyse des tumeurs montre que la voie PD1/PD-L1 est souvent utilisée par les tumeurs pour échapper au système immunitaire : les cellules tumorales expriment souvent le ligand PD-L1 à leur surface.

L'utilisation d'anticorps dirigés contre les co-récepteurs inhibiteurs (anti-CTLA-4, anti-PD1) ou leurs récepteurs (anti-PD-L1) va permettre de bloquer le fonctionnement de ces récepteurs et ainsi les empêcher d'inhiber la réponse immunitaire. En levant les freins du système immunitaire, on réactive une réponse immunitaire antitumorale (Figure A1 ,A2).

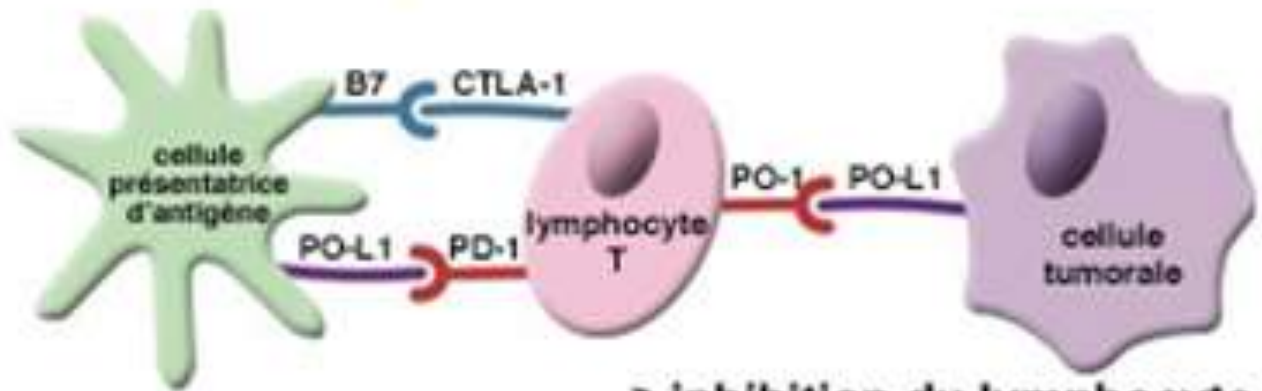


**A/ Restauration de la stimulation antigénique**

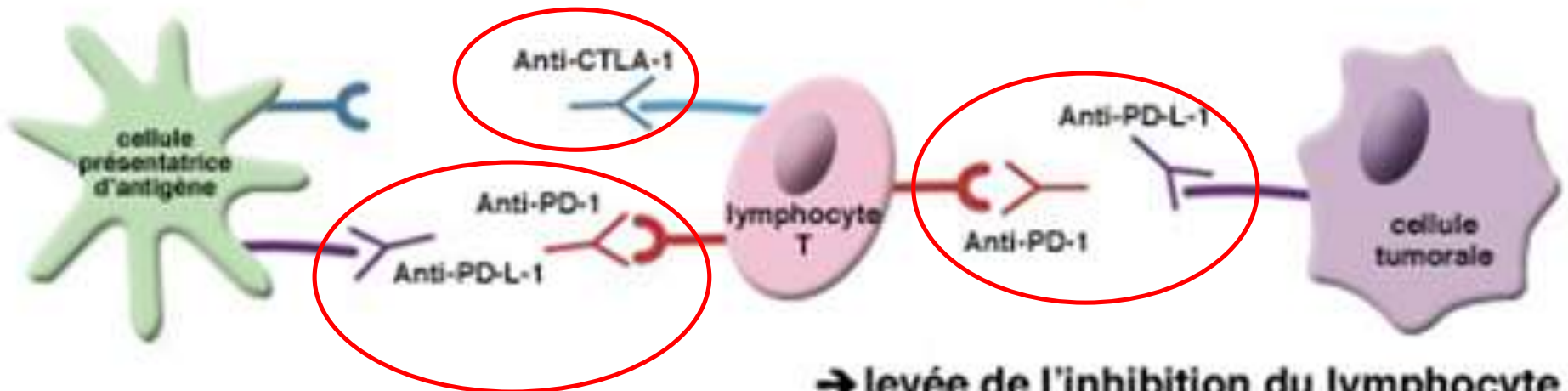
**B/ Restauration de l'action anti-tumorale**



**Figure A1**



→ inhibition du lymphocyte  
tumeur exprimant les "points de contrôle"  
est invisible au système immunitaire



→ levée de l'inhibition du lymphocyte  
lever des « points de contrôle – PD-1, CTLA-4, ...  
la tumeur devient visible du système immunitaire

Figure A2

نَسْأَلُ اللّٰهَ عِزَّ وَعِلْمًا أَن يَعْلَمَنَا  
بِمَا يَنْفَعُنَا وَيَنْفَعْنَا بِمَا عَلَّمَنَا

آمِينَ يَا رَبَّ الْعَالَمِينَ