

Immunosurveillance des Tumeurs

Sylvain FISSON

Maître de Conférences
Université Pierre & Marie Curie (Paris VI)

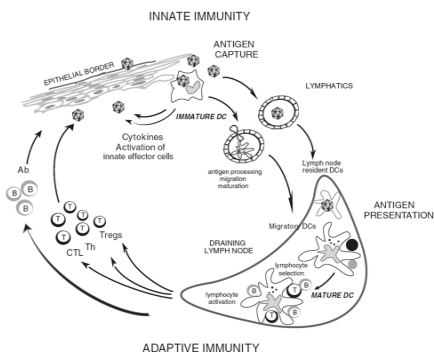


Centre de Recherche des Cordeliers
INSERM UMR 872, équipe 13
15 rue de l'Ecole de Médecine
75006 PARIS

sylvain.fission@upmc.fr
06.62.08.93.34

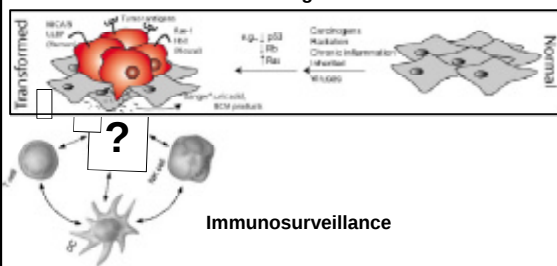
<http://www.edu.upmc.fr/sdv/immunenseignements/cml/>

Exemple de réponse immune anti-infectieuse



Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

Carcinogénèse



Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- 1909 (Paul Ehrlich): Introduction du concept d'immunosurveillance
- 1957 (Burnet et Thomas): Formulation du concept d'immunosurveillance
"sentinel thymus dependent cells of the body
constantly surveyed host tissues for nascent transformed cells"

- ➔ Le système immunitaire joue un rôle protecteur en éliminant les cellules pré-cancéreuses ou cancéreuses :
 - o A la fin des années 50-60 : les souris syngéniques ont permis de tester l'hypothèse selon laquelle les cellules cancéreuses sont immunologiquement distinctes des cellules normales.
 - o L'immunisation préalable par des tumeurs (induites par des carcinogènes chimiques, des virus...) de souches de souris syngéniques prévient ultérieurement la croissance de tumeurs implantées.
 - o Ces expériences conduisaient à admettre l'existence d'antigènes associés aux tumeurs et de surveillance par le système immunitaire de l'apparition de cellules tumorales.

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- 1909 (Paul Ehrlich): Introduction du concept d'immunosurveillance
- 1957 (Burnet et Thomas): Formulation du concept d'immunosurveillance
"sentinel thymus dependent cells of the body
constantly surveyed host tissues for nascent transformed cells"
- 1960-1990: Le concept d'immunosurveillance remis en question
 - o Si le Système immunitaire est défaillant, il doit y avoir une incidence plus grande de tumeurs spontanées ou induites !
 - o Les tumeurs induites ne se développent pas plus rapidement chez les souris nues que les souris WT !
 - o Doutes sur l'existence d'antigènes tumoraux !

Exp de souris thymectomisées à la naissance, rendues immuno-incompétentes par des agents pharmacologiques ou du sérum anti-lymphocytaires ou de souris athymiques nues
→ pas de résultats consensuels !

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- 1909 (Paul Ehrlich): Introduction du concept d'immunosurveillance
- 1957 (Burnet et Thomas): Formulation du concept d'immunosurveillance
"sentinel thymus dependent cells of the body
constantly surveyed host tissues for nascent transformed cells"
- 1960-1990: Le concept d'immunosurveillance remis en question
- Années 1990: La renaissance du concept d'immunosurveillance

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

Différents modèles de souris immuno-déficientes

→ augmentation du risque de tumeurs spontanées :

- ✓ **L'interféron gamma endogène** protège l'hôte contre la croissance de tumeurs implantées et contre la formation de tumeurs spontanées et carcino-induites.
- ✓ **Les souris déficientes en perforine** (un composant des granules cytotoxiques des lymphocytes cytotoxiques et des cellules NK) sont plus sensibles aux tumeurs carcino-induites que les souris normales.
- ✓ **Souris RAG-1 et RAG-2 déficientes** (qui ont une absence totale de cellules T, B, NKT) ou l'ablation spécifique des cellules T $\alpha\beta$, T $\gamma\delta$, NK, NKT, de TIFN- γ , de IL-12 conduit à une augmentation de susceptibilité aux tumeurs.

Et chez l'homme ?

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- o Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ?

OUI : suivi épidémiologique à long terme → augmentation importante de la fréquence des cancers !

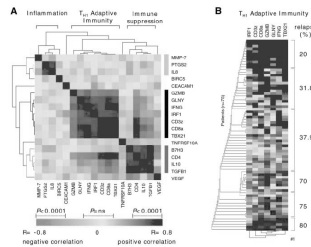
- ✓ Augmentation de l'incidence de mélanomes malins (2 à 4x) et de sarcomes non Kaposi (3x) chez les transplantés
- ✓ Transplantés cardiaques : incidence 25x de cancers pulmonaires (Pittsburg 608 transplantés cardiaques entre 1980 et 1993)

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- o Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ? **OUI**
- o Existe-t-il une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire tumorale et la survie des patients ?

Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome

Juliane Salzet^{1,2}, Anne-Cécile¹, Fabrice Sautoulet-Guiz¹, Anne-Kristine¹, Benedek Blaskó¹, Christine Lapan-Pégo¹, Rémi Tostin¹, Baptiste Crozet¹, Anne Rogée¹, Philippe Blot¹, Francis Drouillard¹, Patrick Brunet¹, Paul-Henri Cognigni¹, Julie Espagnol¹, Wolf Henning Hildebrand¹, Franck Pages^{1,2}

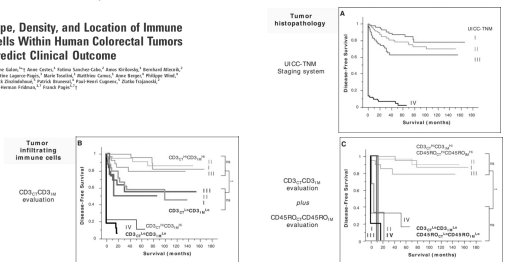


Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- o Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ? **OUI**
- o Existe-t-il une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire tumorale et la survie des patients ?

Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome

Juliane Salzet^{1,2}, Anne-Cécile¹, Fabrice Sautoulet-Guiz¹, Anne-Kristine¹, Benedek Blaskó¹, Christine Lapan-Pégo¹, Rémi Tostin¹, Baptiste Crozet¹, Anne Rogée¹, Philippe Blot¹, Francis Drouillard¹, Patrick Brunet¹, Paul-Henri Cognigni¹, Julie Espagnol¹, Wolf Henning Hildebrand¹, Franck Pages^{1,2}

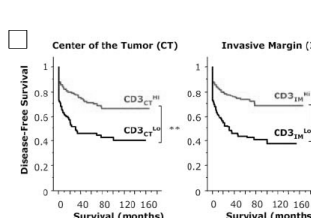


Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- o Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ? **OUI**
- o Existe-t-il une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire tumorale et la survie des patients ?

Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome

Juliane Salzet^{1,2}, Anne-Cécile¹, Fabrice Sautoulet-Guiz¹, Anne-Kristine¹, Benedek Blaskó¹, Christine Lapan-Pégo¹, Rémi Tostin¹, Baptiste Crozet¹, Anne Rogée¹, Philippe Blot¹, Francis Drouillard¹, Patrick Brunet¹, Paul-Henri Cognigni¹, Julie Espagnol¹, Wolf Henning Hildebrand¹, Franck Pages^{1,2}



Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- o Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ? **OUI**
- o Existe-t-il une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire tumorale et la survie des patients ? **OUI**

- ✓ L'infiltration lymphocytaire dans les tumeurs est corrélée positivement avec la survie
- ✓ Dans les mélanomes malins (500 patients), les patients dont la tumeur est infiltrée par de nombreux lymphocytes ont une survie 1.5 à 3 fois plus importante que les patients sans infiltration
- ✓ idem pour les cancers du sein, de la vessie, du colon, de la prostate (3400 patients)

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

- o Les patients immunodéficients ou traités par des immunosuppresseurs présentent-ils plus de cancers que les sujets sains ? OUI
- o Existe-t-il une corrélation entre l'infiltration lymphocytaire tumorale et la survie des patients ? OUI
- o Les patients cancéreux peuvent-ils développer des réponses immunes contre la tumeur ?
 - ✓ Il existe de très nombreux antigènes tumoraux possédant des propriétés immunogéniques
 - ✓ Ag tumoraux reconnus par les lymphocytes CD4 et CD8
 - ✓ Ag tumoraux reconnus par des anticorps

Existe-t-il une immunosurveillance anti-tumorale ?

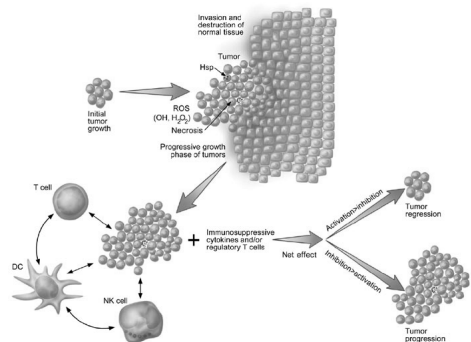
Conclusion

- L'immunosurveillance est un mécanisme complexe et hétérogène qui requiert l'action combinée des différents acteurs immunitaires et qui dépend du type cellulaire tumoral, du mécanisme de transformation, de la localisation anatomique de la tumeur
- Actuellement, on considère que le système immunitaire
 - ✓ prévient la formation de tumeurs
 - ✓ mais également favorise l'émergence ou sélectionne des variants tumoraux d'immunogénicité réduite
- Il s'agit donc d'une vue plus large des interactions système immunitaire-tumeur prenant en compte à la fois les effets protecteurs pour l'hôte et les effets modifiant la tumeur

L'immunosurveillance des Tumeurs

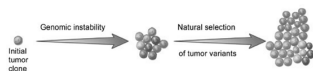
Mais ... si l'immunosurveillance existe, pourquoi y a-t-il des cancers chez les individus immunocompétents ?

L'immunosurveillance des Tumeurs



L'immunosurveillance des Tumeurs

- o Le système immunitaire exerce une pression de sélection sur les tumeurs et favorise la sélection de variants qui ont une meilleure chance de survie dans un environnement immunitaire intact :
 - Les tumeurs qui surviennent dans un environnement immunitaire intact sont globalement moins immunogéniques que les tumeurs survenant en l'absence de système immunitaire
 - Le système immunitaire "scute" les tumeurs en éliminant les cellules tumorales fortement immunogènes mais en laissant les cellules tumorales variantes (moins immunogènes ou ayant acquis des mécanismes de résistance à l'attaque immune)
 - très probablement favorisé par l'instabilité génétique des tumeurs
 - présentation antigénique déficiente par perte du processing ou anomalies du CMH
 - anomalies du IFN γ R et de la voie de signalisation



- o Survivent probablement tôt au cours de l'histoire naturelle des cancers de sorte que les tumeurs devenues apparentes cliniquement ont (probablement) déjà été façonnées par le système immunitaire.

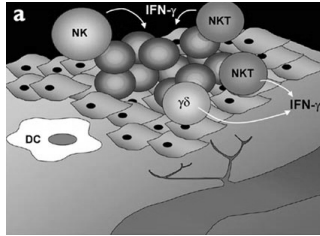
Le concept de Cancer immunoediting

- Le système immunitaire à donc une double fonction :
 - ✓ protéger l'hôte
 - ✓ "façonner les tumeurs"
- L'immunosurveillance implique seulement une fonction de protection du système immunitaire et le terme plus général de "cancer immunoediting" est actuellement proposé
- 3 étapes ("règle des 3 E"): élimination – équilibre – échappement

Le concept de Cancer immunoediting

La phase d'élimination

- (1) Quand la tumeur grossit, elle envahit les tissus environnants et nécessite un apport sanguin obtenu par la sécrétion de molécules angiogéniques
- (2) L'envahissement tissulaire entraîne des signaux inflammatoires qui à leur tour attirent les cellules du système immunitaire non spécifique (NK, NKT, $\gamma\delta$ T, macrophages, cellules dendritiques)
- (3) Ces cellules reconnaissent des structures à la surface des cellules cancéreuses et sont activées pour produire de l' $\text{IFN-}\gamma$

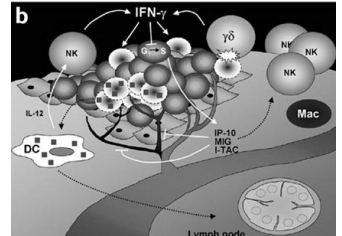


Le concept de Cancer immunoediting

La phase d'élimination

- (4) L' $\text{IFN-}\gamma$ a plusieurs effets :

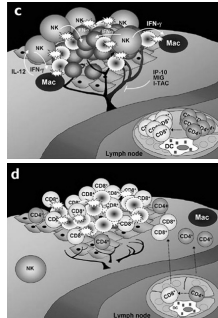
- action anti-proliférative et apoptotique sur les cellules tumorales
- induction de chimiokines par les cellules tumorales et le tissu environnant sain (MIG, IP-10, I-TAC) qui recrutent encore plus de cellules NK et de macrophages
- NK et macrophages s'activent réciroquement par la production d' $\text{IFN-}\gamma$ et d'IL-12. Cette activation leur permet de tuer les cellules tumorales (TNF, perforine, dérivés oxygénés)
- les chimiokines ont aussi une action angiostatique et bloquent la formation de nouveaux vaisseaux ce qui amplifie la mort des cellules tumorales.



Le concept de Cancer immunoediting

La phase d'élimination

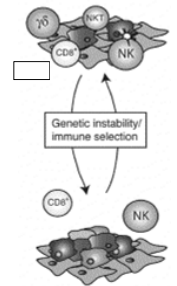
- (5) Les débris cellulaires sont ingérés par les cellules dendritiques présentes localement qui vont ensuite migrer vers les ganglions
- (6) Dans le ganglion, les cellules dendritiques activent les cellules CD4 Th1 (sécréteur d' IFN) spécifiques qui facilitent le développement des cellules CD8 cytotoxiques tumeurs-spécifiques
- (7) Ces lymphocytes spécifiques CD4 et CD8 migrent vers la tumeur et les lymphocytes CD8 détruisent les cellules tumorales exprimant les antigènes tumoraux



Le concept de Cancer immunoediting

La phase d'équilibre

- o Les cellules tumorales qui ont échappé au système immunitaire et le système immunitaire entrent dans une phase d'équilibre
- o Dans cette phase le système immunitaire exerce une pression suffisante sur la tumeur pour la contenir
- o Durant cette phase de sélection "Darwinienne", la plupart des variants initiaux sont probablement détruits mais de nouveaux variants émergent continuellement
- o Cette phase peut durer plusieurs années

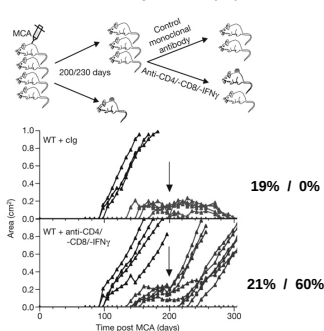


Le concept de Cancer immunoediting

- B6 ou 129 sont injectées avec une dose faible du carcinogène chimique MCA (3-méthylcholanthrène)
- Observations 230 jours (la formation de tumeurs diminue)
- Les souris développant un sarcome progressif sont écartées (19% et 21%)
- Les autres (masse stable) sont injectées avec Ab contrôle ou spécifique d'un composant immunologique

→ L'immunité adaptative joue un rôle majeur dans la prévention de la croissance tardive du sarcome induit par le MCA

Modèle murin de carcinogénèse chimique primaire



Le concept de Cancer immunoediting

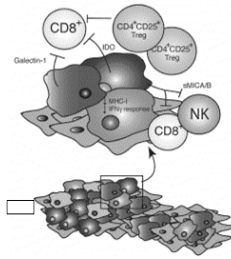
La phase d'équilibre

Les tumeurs maintenues en équilibre ne sont pas éditées, alors que celles qui progressent spontanément sont éditées (et donc deviennent moins immunogéniques)

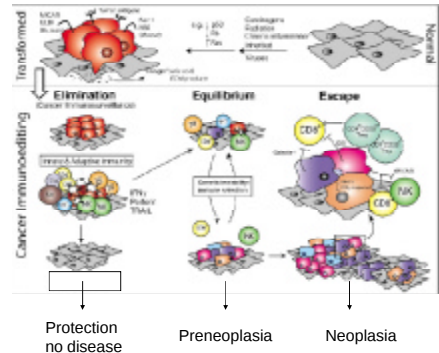
Le concept de Cancer immunoediting

La phase d'échappement

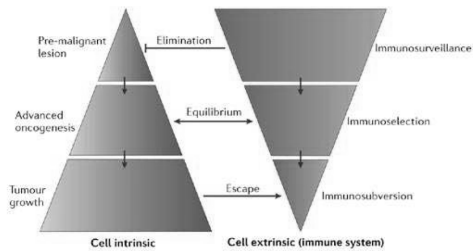
- Les variants qui ont réussi à échapper au système immunitaire soit en échappant à sa détection soit en devenant résistants finissent par proliférer de manière incontrôlée et aboutissent à une tumeur cliniquement observable



Le concept de Cancer immunoediting



Le concept de Cancer immunoediting



Le concept de Cancer immunoediting

Mais ... quels sont les mécanismes d'échappement ?

Les mécanismes d'échappement

(1) Les protéines associées aux tumeurs peuvent être faiblement immunogènes : beaucoup de molécules qui sont exprimées par les tumeurs sont vues par le système immunitaire comme des molécules du soi

- ✓ Expression d'antigènes embryonnaires (comme AFP, ACE) ou de molécules exprimées normalement sur d'autres types cellulaires (PSA ou CD20) ou simplement surexprimés (Tyrosinase, MART1, GP100 présents sur les mélanocytes et surexprimés sur les mélanomes malins)
- ✓ Epitopes masqués par des polysaccharides
- ✓ Tumeur isolée anatomiquement

Les mécanismes d'échappement

(1) Les protéines associées aux tumeurs peuvent être faiblement immunogènes

(2) La présentation antigénique peut être déficiente :

- ✓ L'expression des antigènes reconnus (peptides immunodominants) par le système immunitaire est inhibée par la tumeur au profit de peptides immunorécessifs (ou élimination par le système immunitaire des cellules tumorales exprimant ces peptides immunodominants au profit des cellules exprimant les peptides immunorécessifs)
- ✓ Anomalie du processing de l'antigène (protéasome) et du transport (TAP) aboutissant à une anomalie d'expression du CMH et de la β 2-microglobuline par les cellules tumorales

Les mécanismes d'échappement

- (1) Les protéines associées aux tumeurs peuvent être faiblement immunogènes
- (2) La présentation antigénique peut être déficiente
- (3) Inhibition de l'activation des cellules cytotoxiques dans l'environnement tumoral
 - ✓ Sécrétion de cytokines immunosuppressives comme le TGF- β (inhibe l'activation et la prolifération des cellules T et des cellules NK) et IL-10 (inhibe la différenciation des précurseurs des DC, la différenciation des Th1...)
 - ✓ Sécrétion de VEGF (facteur angiogénique) qui inhibe la différenciation et la maturation des cellules dendritiques
 - ✓ Production de PGE2 par la tumeur (augmente l'IL-10, inhibe l'IL-12)
 - ✓ Production d'IDO (indoleamine 2,3-dioxygénase) qui catabolise le tryptophane : la réduction des taux de tryptophane induit l'apoptose des cellules T et diminue leur prolifération
 - ✓ Sécrétion d'inducteurs d'apoptose comme RCAS1 (présent dans les cancers ovariens et utérins) qui induit l'apoptose des cellules T ou CXCL12 sécrété par les mélanomes malins
 - ✓ Sécrétion de molécules (comme la galectine 1) qui inhibe les réponses T
 - ✓ Sécrétion de formes solubles des ligands des récepteurs NKG2D (exprimés sur les cellules NK, CD8ab, Tgd) qui inhibent la cytotoxicité

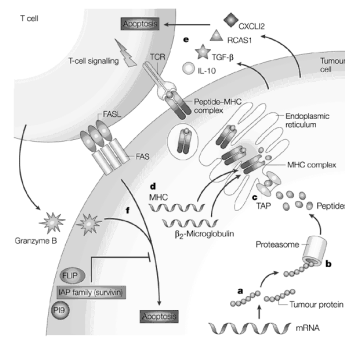
Les mécanismes d'échappement

- (1) Les protéines associées aux tumeurs peuvent être faiblement immunogènes
- (2) La présentation antigénique peut être déficiente
- (3) Inhibition de l'activation des cellules cytotoxiques dans l'environnement tumoral
- (4) Production par la tumeur de molécules inhibant l'apoptose induite par les cellules T ou défauts des voies d'apoptose
 - ✓ PI9 (ou protease inhibitor 9) est présent dans les lymphomes et inhibe l'apoptose granzyme B dépendante
 - ✓ FLIP est surexprimée dans les mélanomes malins et protège de l'apoptose induite par Fas
 - ✓ Surexpression de la famille des inhibiteurs de l'apoptose (AP)
 - ✓ Diminution ou disparition de l'expression de Fas
 - ✓ Expression de FasL (qui va permettre de tuer les cellules T Fas+)
 - ✓ Mutation sur le gène codant Fas ou sur ceux des molécules des signaux de transduction (comme FADD, caspase 10)

Les mécanismes d'échappement

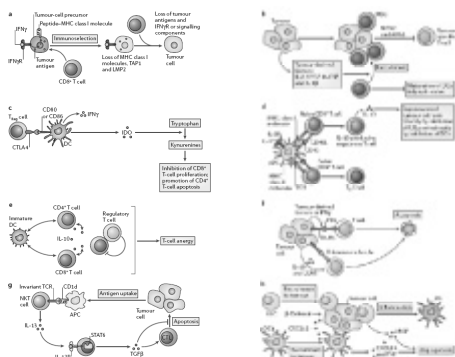
- (1) Les protéines associées aux tumeurs peuvent être faiblement immunogènes
- (2) La présentation antigénique peut être déficiente
- (3) Inhibition de l'activation des cellules cytotoxiques dans l'environnement tumoral
- (4) Production par la tumeur de molécules inhibant l'apoptose induite par les cellules T ou défauts des voies d'apoptose
- (5) Génération ou activation par la tumeur de cellules T suppressives
 - ✓ Les tumeurs pourraient favoriser le développement de cellules T régulatrices CD4⁺CD25⁺
 - ✓ Elles inhiberaient la réponse immune anti-tumorale
 - ✓ Sont détectées dans certains cancers (poumon, ovaire, sein, pancréas)

Les mécanismes d'échappement



Nature Reviews | Cancer

Les mécanismes d'échappement



L'immunosurveillance des Tumeurs

Mais ... y a-t-il des applications cliniques ?

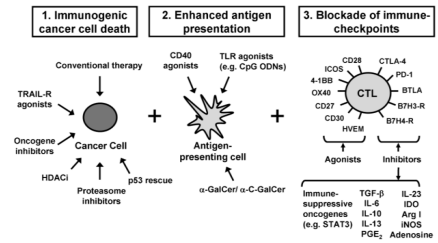
L'immunosurveillance des Tumeurs

On peut séparer une immunothérapie anti-cancéreuse active et une immunothérapie anti-cancéreuse passive :

- ✓ L'immunothérapie active a pour but d'induire une réponse immunitaire spécifique d'un ou plusieurs antigènes tumoraux
- ✓ Cette réponse est supposée durer longtemps
- ✓ L'immunothérapie passive consiste à fournir une quantité importante d'effecteurs (molécules effectrices comme les anticorps ou cellules effectrices comme les lymphocytes cytotoxiques)
- ✓ Cette réponse est brève et dépend d'injections répétées

L'immunosurveillance des Tumeurs

Les stratégies pour augmenter les réponses immunes anti-tumorales



L'immunosurveillance des Tumeurs

Conclusions

- Le système immunitaire peut non seulement détruire et modifier le cancer, mais également contrôler le cancer pour des périodes de longue durée
- Cet équilibre est une composante de l'immunoédition du cancer parce que les tumeurs en équilibre sont hautement immunogéniques, alors que celles qui sortent spontanément de l'équilibre ont une immunogénicité atténuée
- L'élimination requiert l'action de l'immunité innée et adaptative, alors que l'équilibre est maintenu par le système adaptatif
- L'immunité peut influencer le développement du cancer quantitativement et qualitativement