



Biologie des Cancers



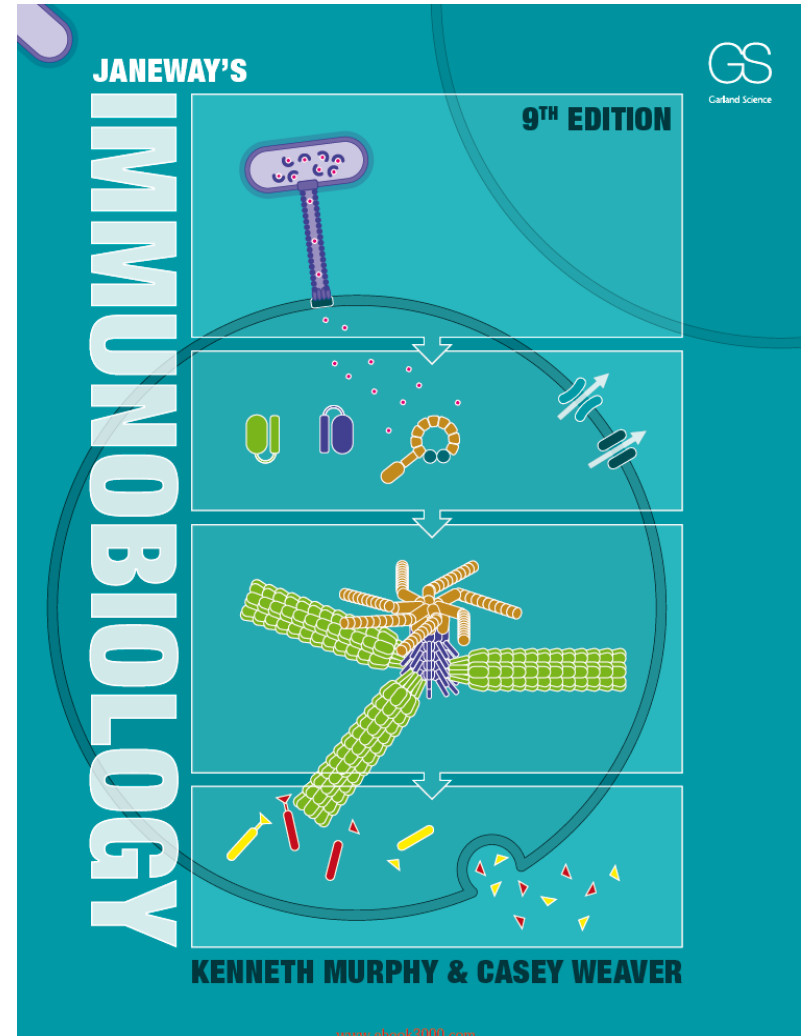
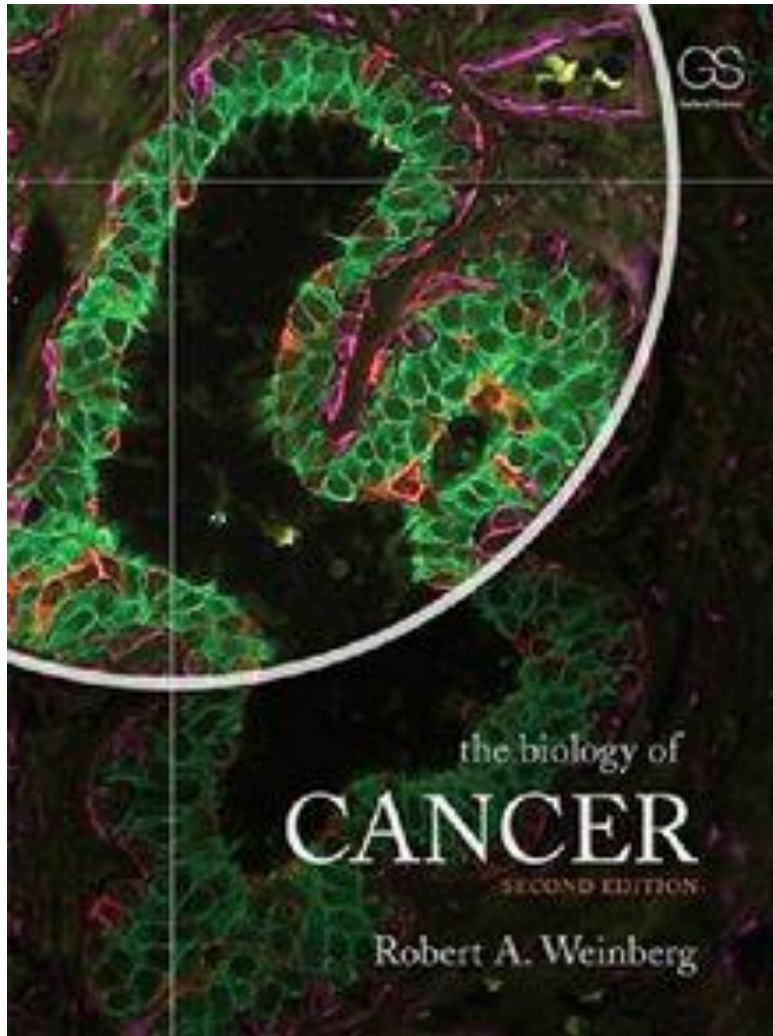
Cancer et immunité

Dr Olivier DELLIS

Physiopathogénèse et Traitement des Maladies du Foie

UMRS 1193 INSERM

olivier.dellis@universite-paris-saclay.fr

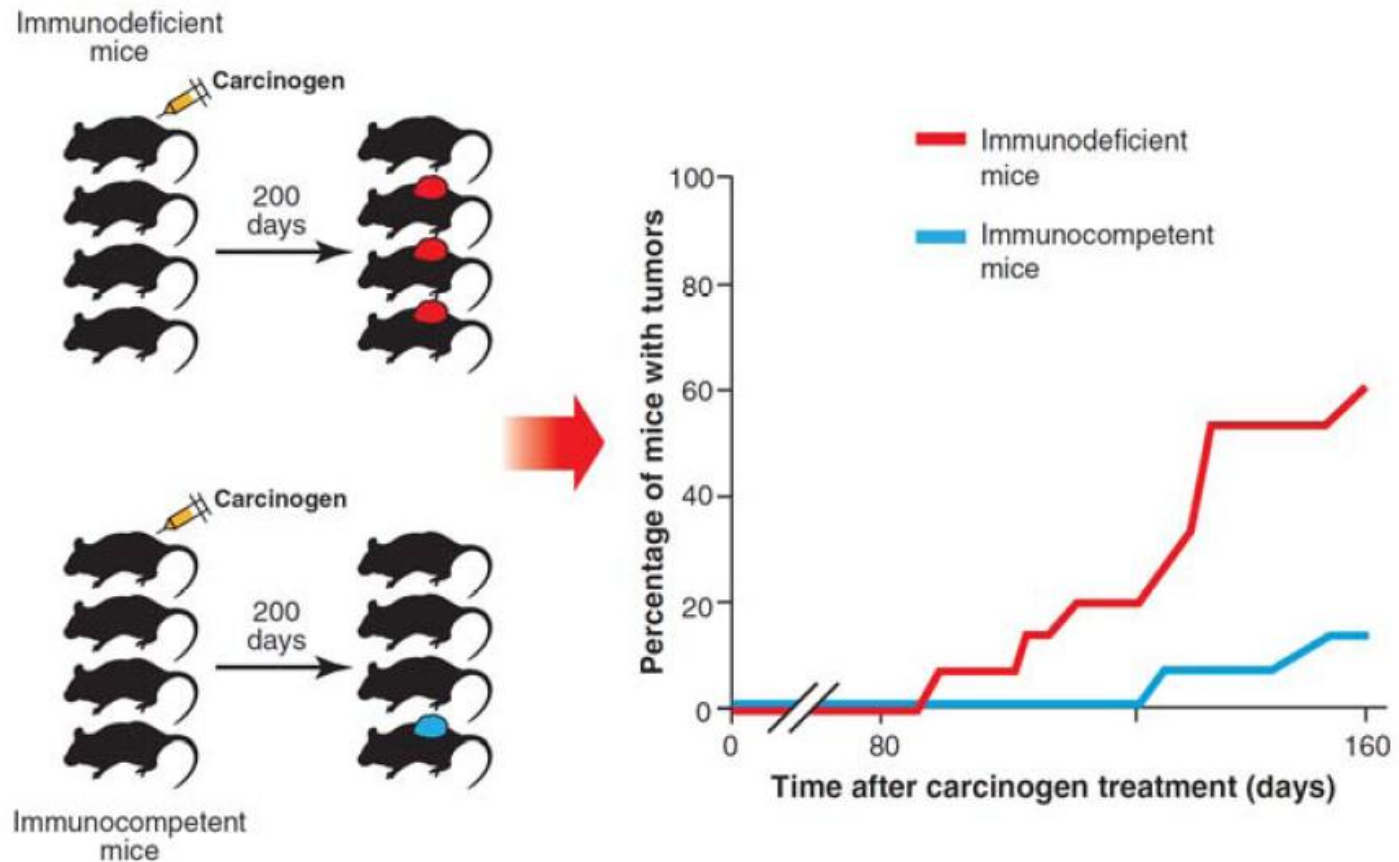


Sommaire:

1. Tumeur vs. système immunitaire
2. Antigènes anti-tumoraux
et réponse immunitaire anti-
tumoral
3. Thérapie: ex des CAR-T

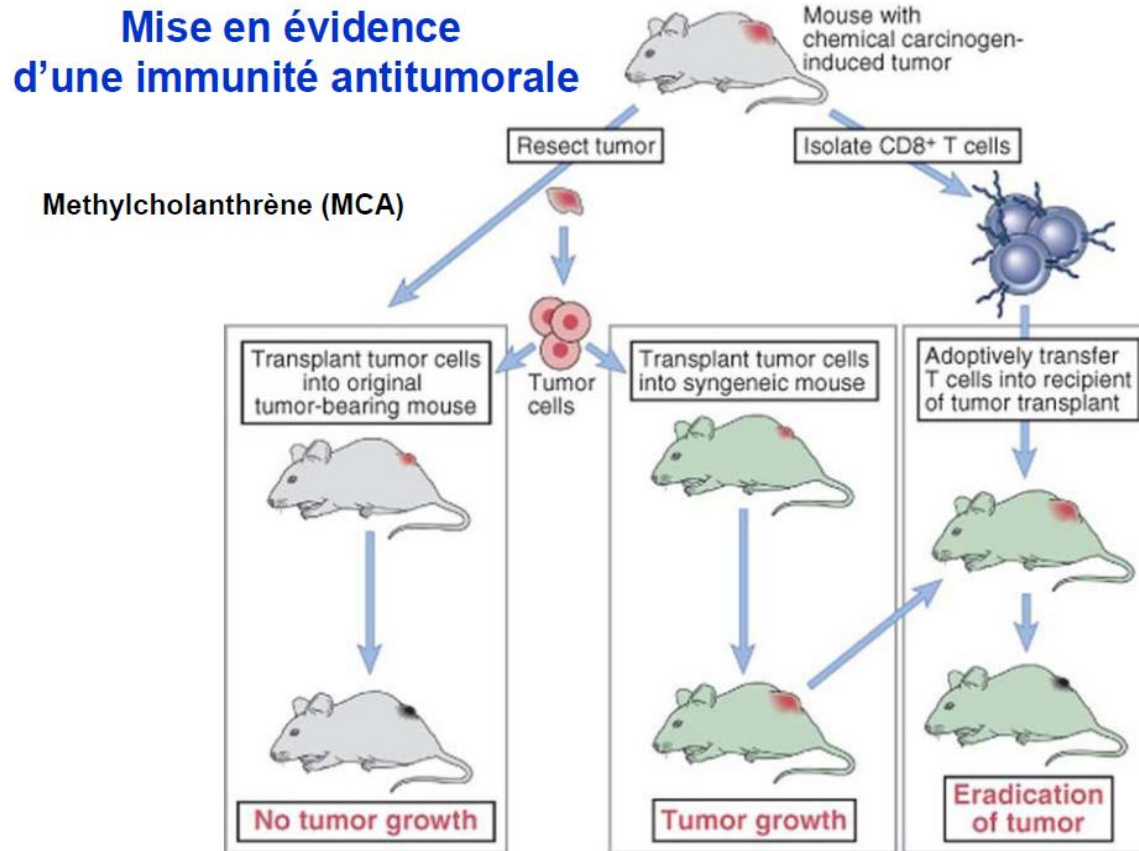
1. Tumeur vs. système immunitaire

Mise en évidence



→ Le système immunitaire contrôle le développement des tumeurs

"mémoire de la tumeur"



→ Rôle important des LT CD8

Immunosurveillance des tumeurs

Hypothèse de Burnet & Thomas, 1950

- existence d'antigènes tumoraux
- transformations cellulaires amenant au cancer induisent l'expression de nouveaux antigènes susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire

Démontrée dans les années 80 grâce aux souris RAG- γ c = $\emptyset$ LT, LB et NK

- injection agent inducteur
- ⇒ Développement tumeurs plus rapide
- ⇒ Développement de tumeurs spontanées

Un développement en 3 phases

1. Elimination par immunité innée

→ cellule tumorale reconnue

2. Equilibre

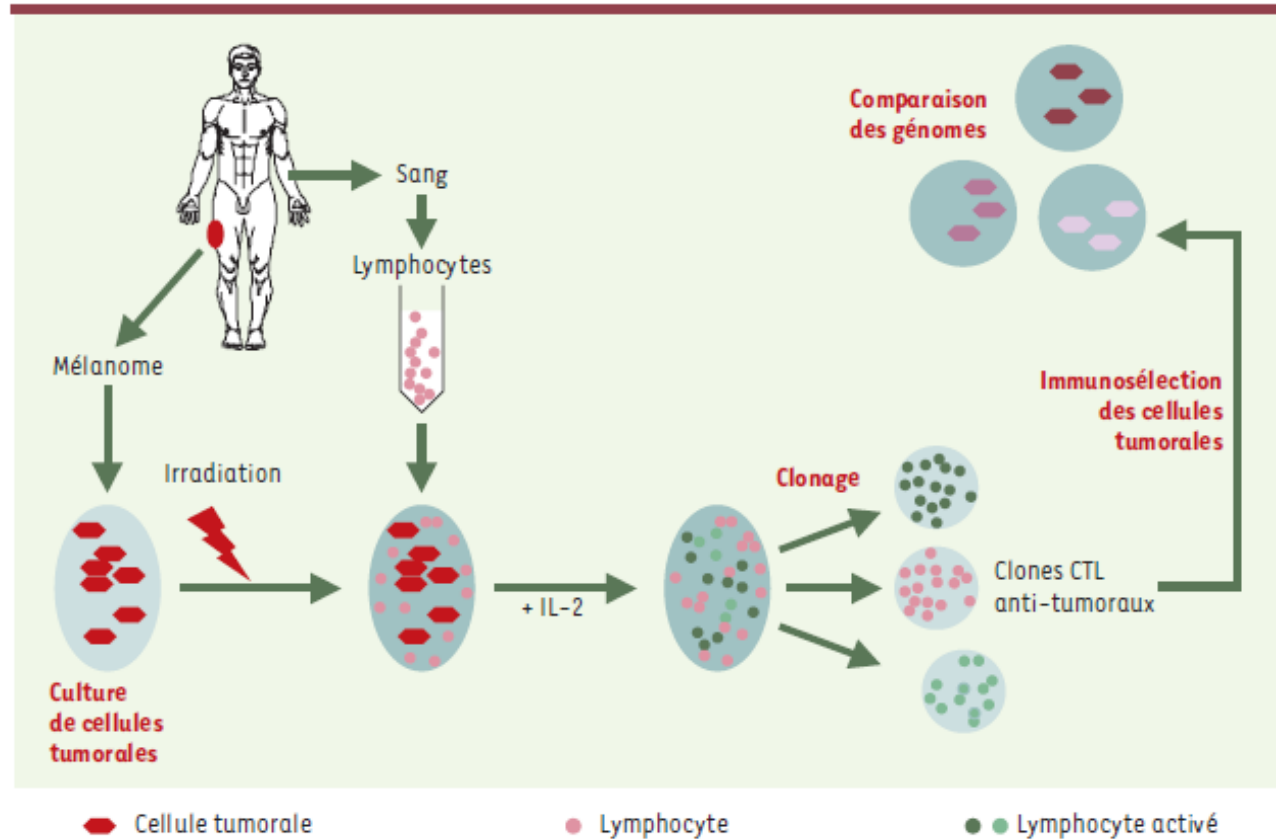
→ qq variants non détruits, sélection de clones se soustrayant au système immunitaire

3. Échappement

→ développement de la tumeur

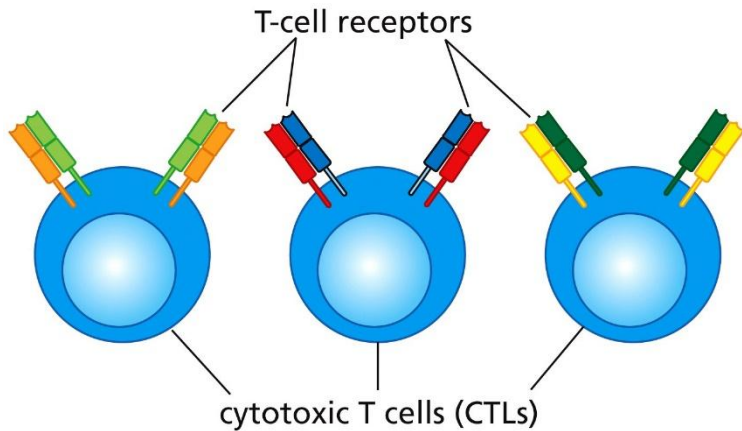
2. Antigènes tumoraux et réponse immunitaire anti-tumorale

Antigènes de tumeur



- Antigènes sur tumeurs activent les LT (gènes MAGE)
- Cytotoxique TL

Lymphocytes T cytotoxiques



→ CTL ont des TCR variables
(développement du système
immunitaire)

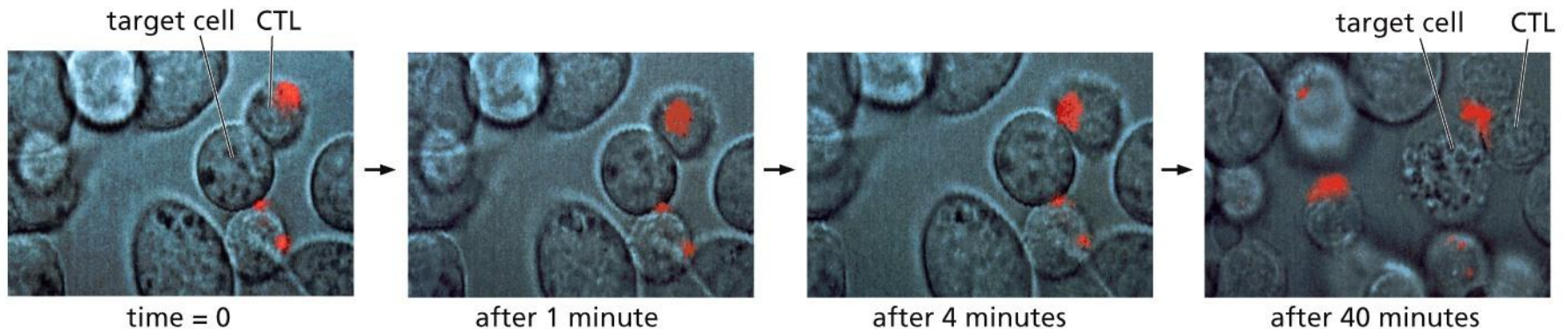


Figure 15.4b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Présentation de l'antigène (tumoral)

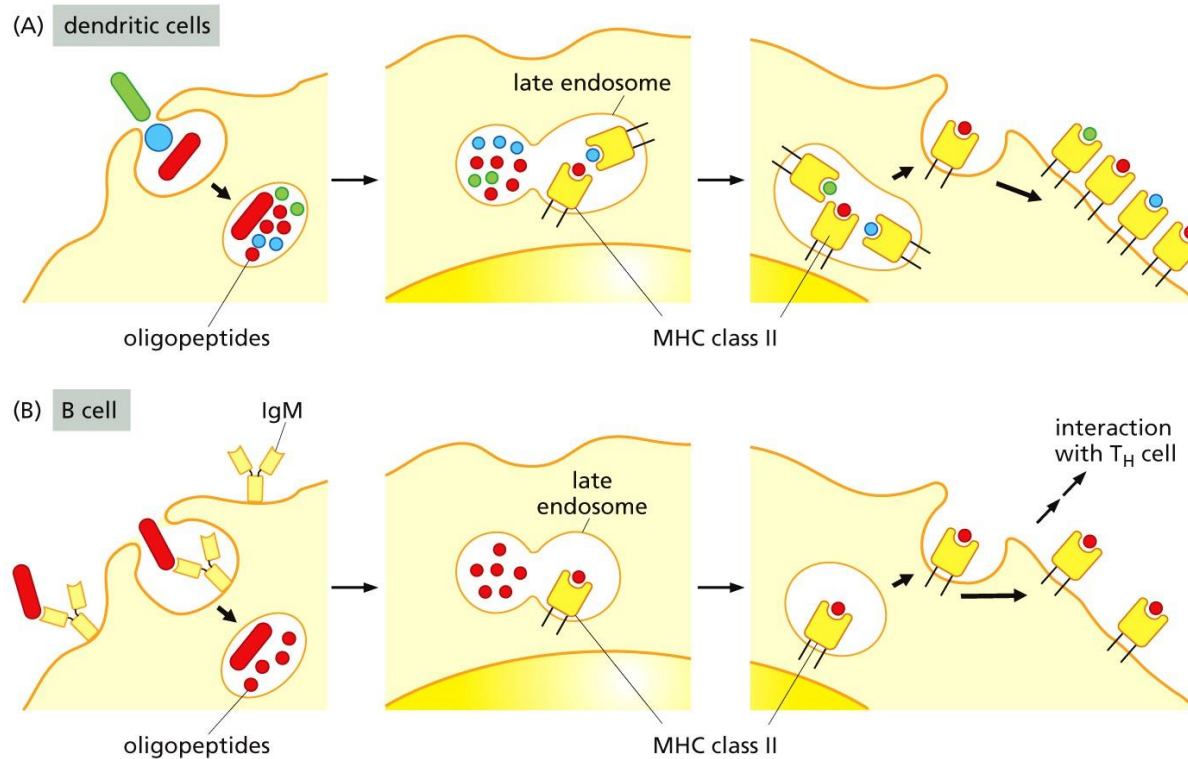


Figure 15.6 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

→ Présentation via CMH de type 2

Présentation de l'antigène (tumoral)

productive interaction between dendritic cell and T_H cell

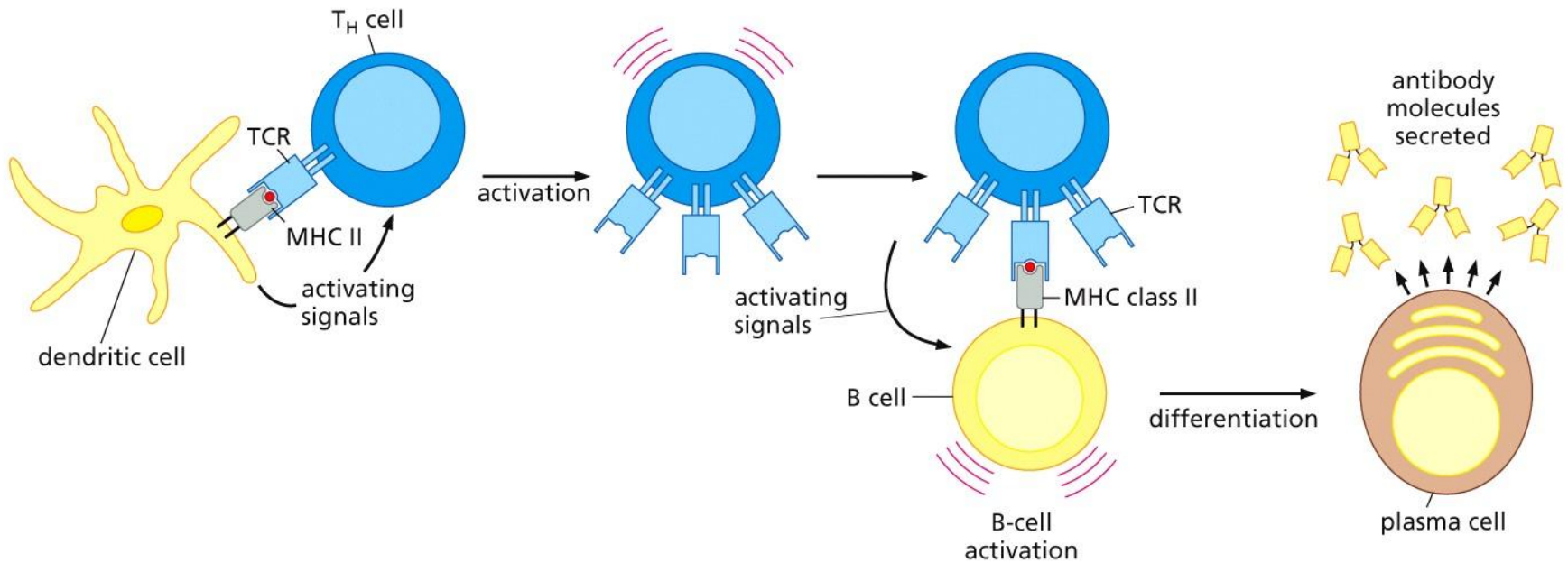


Figure 15.8 (part 2 of 2) The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

→ Lancement de la réponse immunitaire anti-tumorale

Activation des CTLs par les cellules dendritiques (DC)

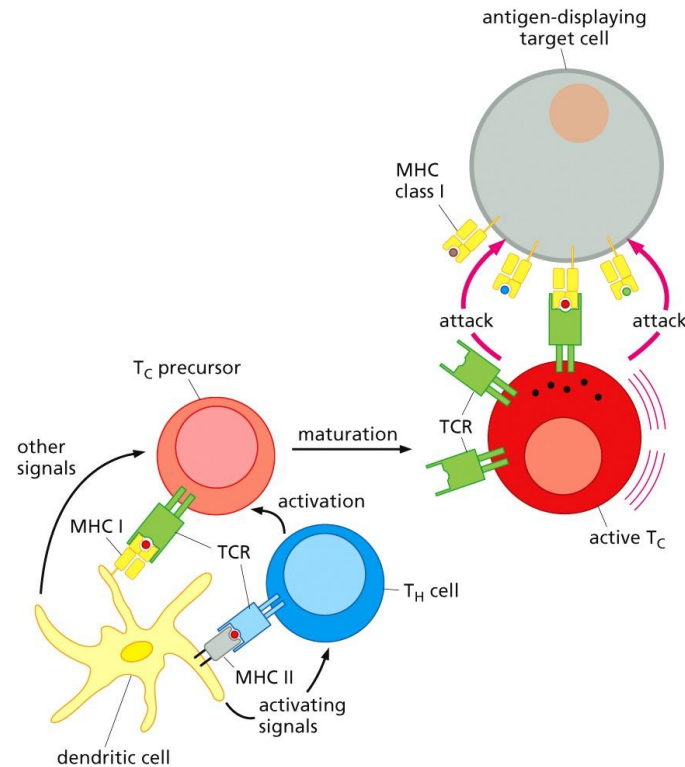


Figure 15.11 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

DC utilisent CMH I et II pour activer LT → CTL

Présentation des antigènes du soi

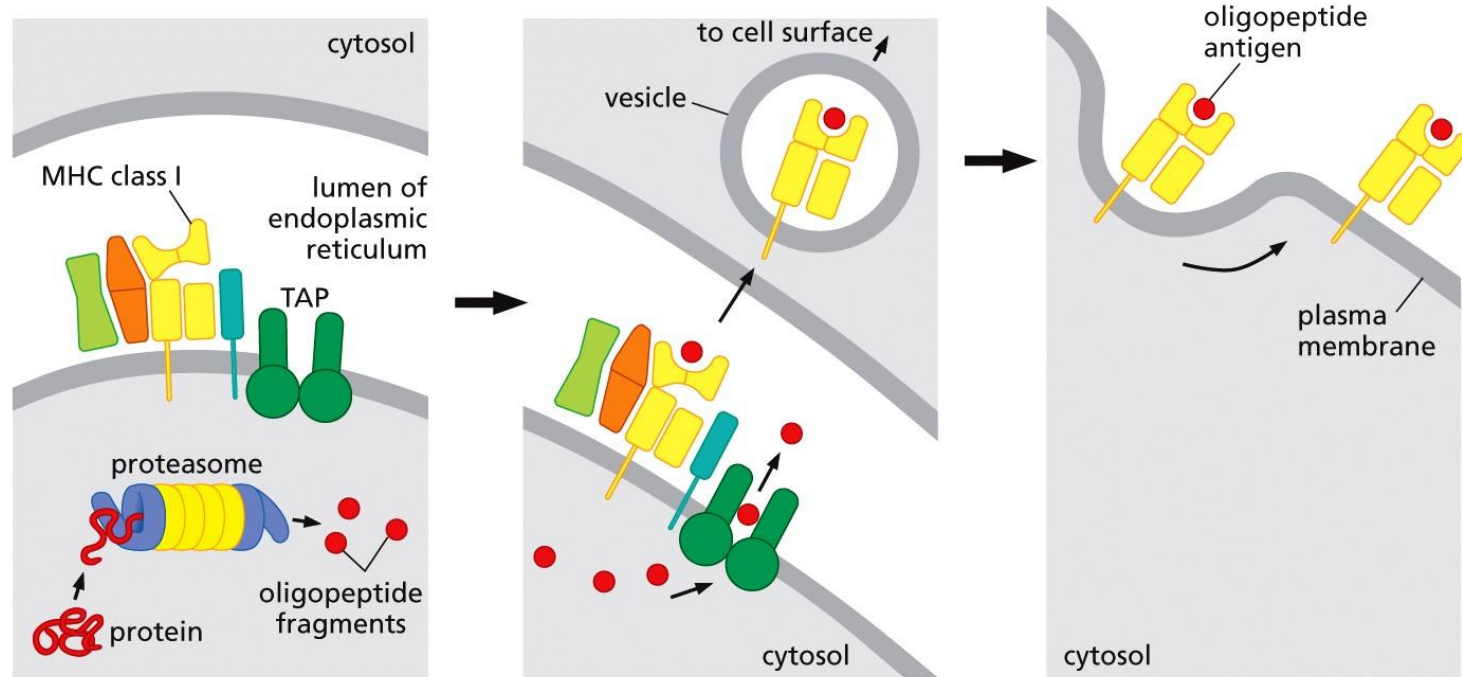


Figure 15.10a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Toutes les cellules normales (et tumorales) détournent un peu de leurs protéine pour les exposer à l'extérieur via CMH I

Destruction par CTL

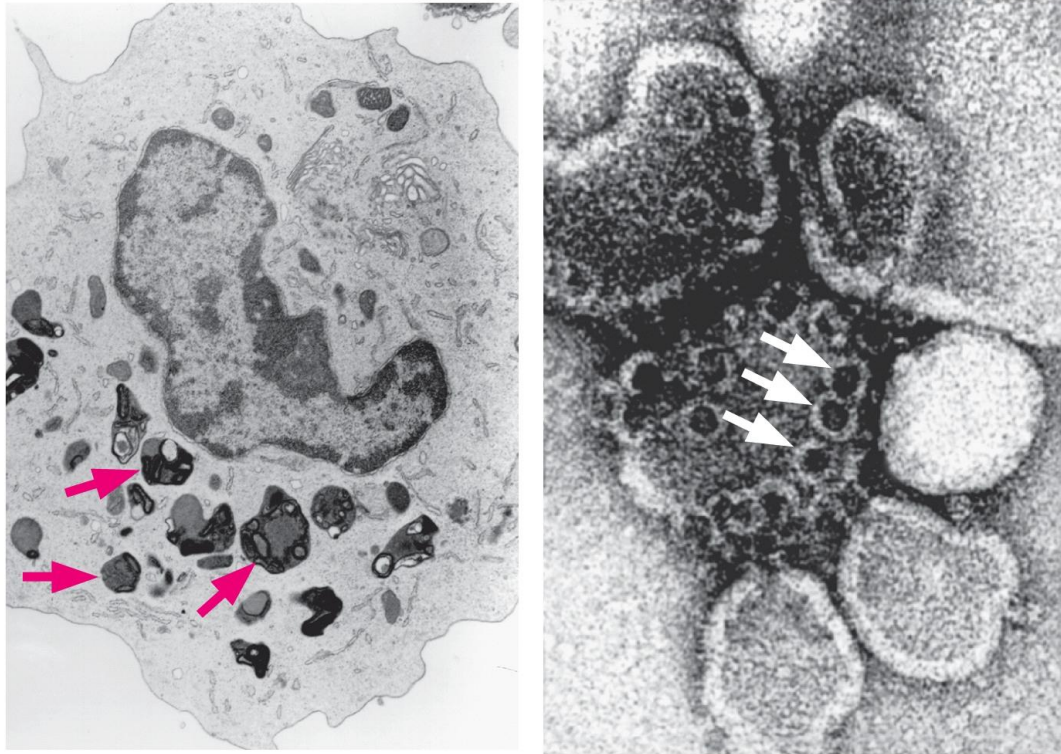
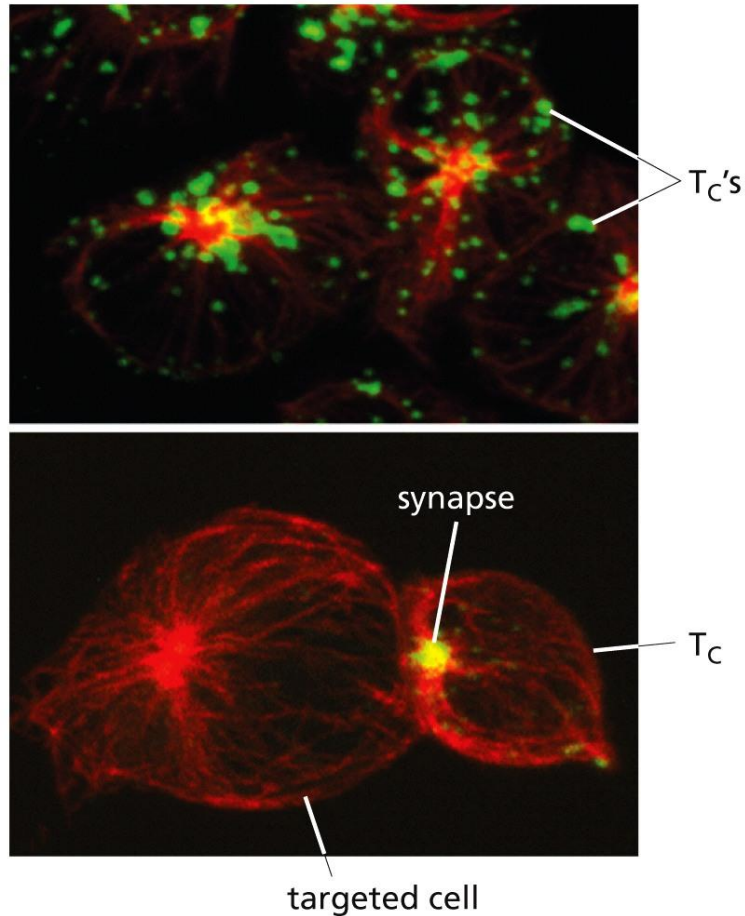


Figure 15.12a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

CTL activé déverse ses granules lytiques

Destruction par CTL



CTL activé déverse ses granules lytiques au niveau du contact = synapse

Figure 15.12b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Destruction via système Fas

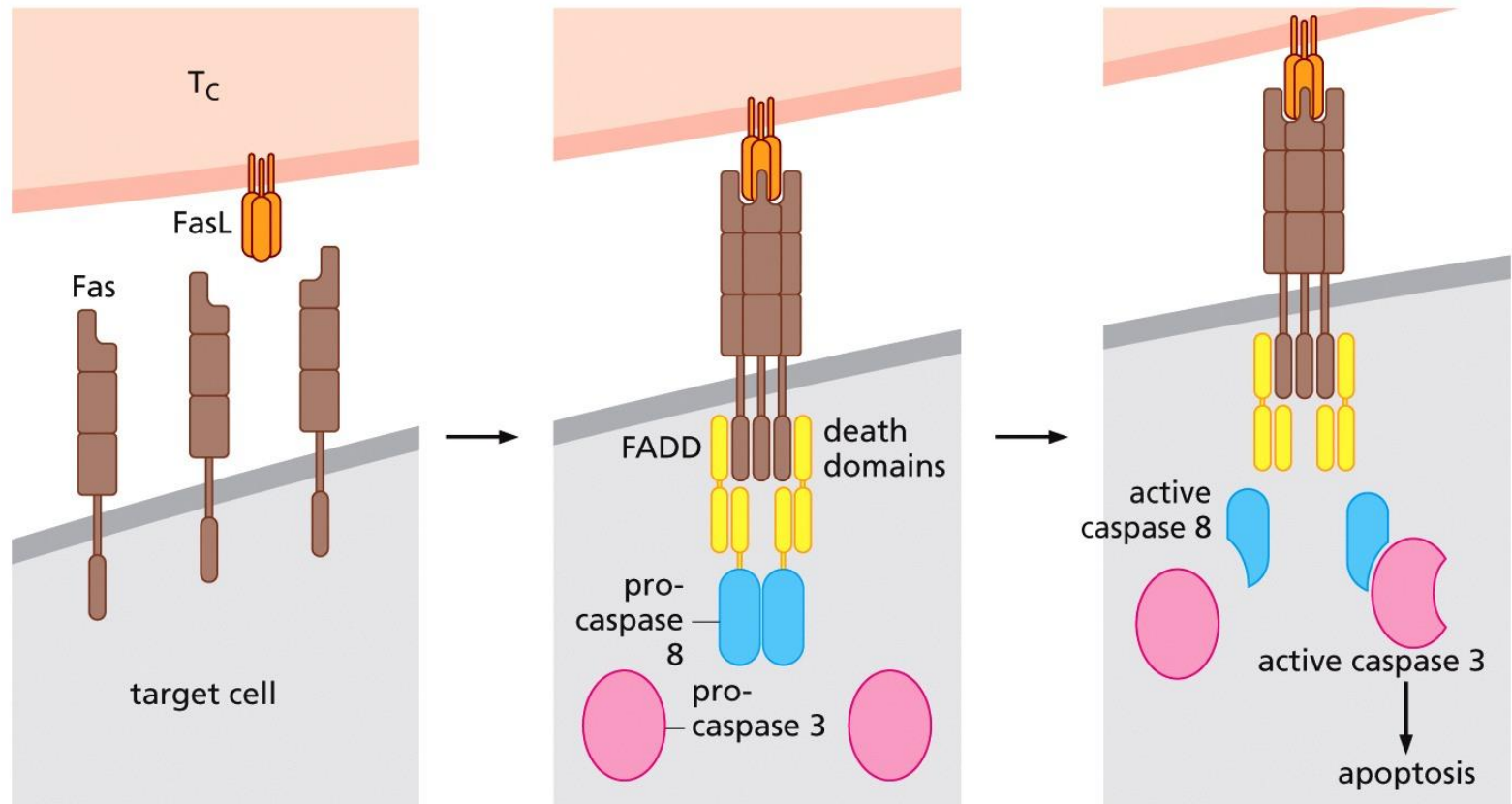


Figure 15.12c The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

CTL activé stimule cellule cible via Fas-FasL → apoptose

Conclusion sur présentation antigène

Toutes les cellules normales et tumorales expriment une part de toutes leurs protéines à leur surface
→ pourront être reconnue....

Activation directe des CTL ou via DC
Lyse directe ou induction apoptose

Types d'antigenes tumoraux

2 types:

- . exprimés uniquement dans les cellules tumorales
- . exprimés dans les tissus normaux et tumoraux, mais dérégulés

Types d'antigènes tumoraux

- . Protéines mutées
- . Protéines anormalement exprimées
- . Antigènes de virus oncogéniques
- . Antigènes foétaux
- . Glycolipides et glycoprotéines modifiés
- . Antigènes de différenciation tissulaire

Types d'antigenes tumoraux

		Examples
Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens Tumor cells expressing different types of tumor antigens	Normal self protein  No T cell response	
	Mutated self protein 	Various mutant proteins in carcinogen or radiation induced animal tumors; various mutated proteins in melanomas
	Product of oncogene or mutated tumor suppressor gene  CD8+ CTL	Oncogene products: mutated Ras, Bcr/Abl fusion proteins Tumor suppressor gene products: mutated p53 protein
	Overexpressed or aberrantly expressed self protein  CD8+ CTL	Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART in melanomas. Aberrantly expressed: Cancer/testis antigens (MAGE, BAGE)
	Oncogenic virus  Virus antigen-specific CD8+ CTL	Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV-induced lymphomas

Types d'antigenes tumoraux

Category	Antigen	Associated cancer types
Tumor-specific - viral	HPV: L1, E6, E7	Cervical carcinoma
	HBV: HBsAg	Hepatocellular carcinoma
	SV40: Tag	Malignant pleural mesothelioma
Tumor-specific - self	CDK-4	Melanoma
	β -catenin	Melanoma
	Caspase-8	Head/neck
CT antigen	MAGE-A1	Melanoma, myeloma, bladder, breast, prostate, lung, head/neck, esophageal, sarcoma
	NY-ESO-1	Melanoma, myeloma, bladder, breast, prostate, lung, head/neck, esophageal, sarcoma
Overexpression	MUC1	Breast, ovarian
	MUC13/CA-125	Ovarian
	HER-2/neu	Breast, melanoma, ovarian, gastric, pancreatic
	Mesothelin	Malignant pleural mesothelioma, ovarian, pancreatic
	PSMA	Prostate
	TPD52	Prostate, breast, ovarian
Differentiation	CEA	Colon
	Gp100	Melanoma
	MART-1/Melan-A	Melanoma
	Tyrosinase	Melanoma
	PSA	Prostate
	PAP	Prostate

Abbreviations: HPV, human papilloma virus; HBV, hepatitis B virus; SV40, simian virus 40; L, late gene; E, early gene; HBsAg, hepatitis B surface antigen; Tag, large tumor antigen; CDK, cyclin-dependent kinase; CT, cancer/testis; MAGE, melanoma-associated antigen; NY-ESO, New York esophageal squamous cell carcinoma; MUC, mucin; CA, cancer antigen; HER/neu, human epidermal receptor/neurological; PSMA, prostate-specific membrane antigen; TP, tumor protein; CEA, carcinoembryonic antigen; Gp, glycoprotein; MART/Melan-A, melanoma antigen recognized by T cells/melanoma antigen-A; PSA, prostate specific antigen; PAP, prostatic acid phosphatase.

Infiltration du système immunitaire dépend de l'organe

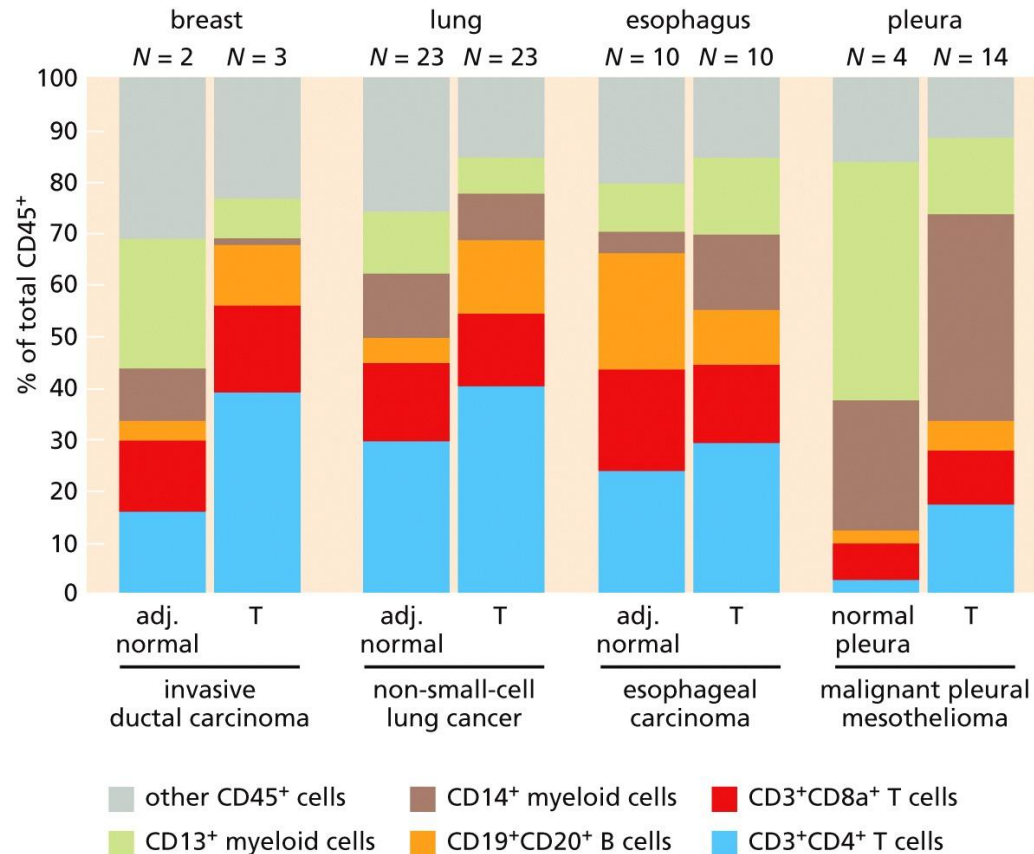


Figure 15.21 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Pas les mêmes cellules... pas les mêmes réponses...

Echappement

Table 15.4 Immuno-evasive strategies used by cancer cells

Strategy	Mechanism	Agent being evaded
Hide identity	repress tumor antigens (TATA or TSTA), repress MHC class I proteins	cytotoxic T lymphocytes
Hide stress	repress NKG2D ligands (e.g., MICA)	NK cells
Inactivate immunocytes	destroy immunocyte receptors	NK cells; cytotoxic T lymphocytes
	saturate immunocyte receptors with adenosine, MICA	NK cells; variety of immunocytes
	induce T _{reg} formation	variety of T lymphocytes
Avoid apoptosis	inhibit caspase cascade by increasing IAPs, acquire resistance to FasL-mediated apoptosis	
Induce immunocyte apoptosis	release soluble FasL	cytotoxic T lymphocytes
	release cytokines (IL-10, TGF- β)	cytotoxic T lymphocytes, dendritic cells, macrophages
Neutralize intracellular toxins	enzymatic detoxification of H ₂ O ₂ , prostaglandin E ₂	macrophages, NK cells
Neutralize complement	overexpress mCRPs	complement system
Up-regulate CD47 expression	express "don't eat me" signal on cell surface	phagocytic cells

Table 15.4 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Echappement, baisse CMH I

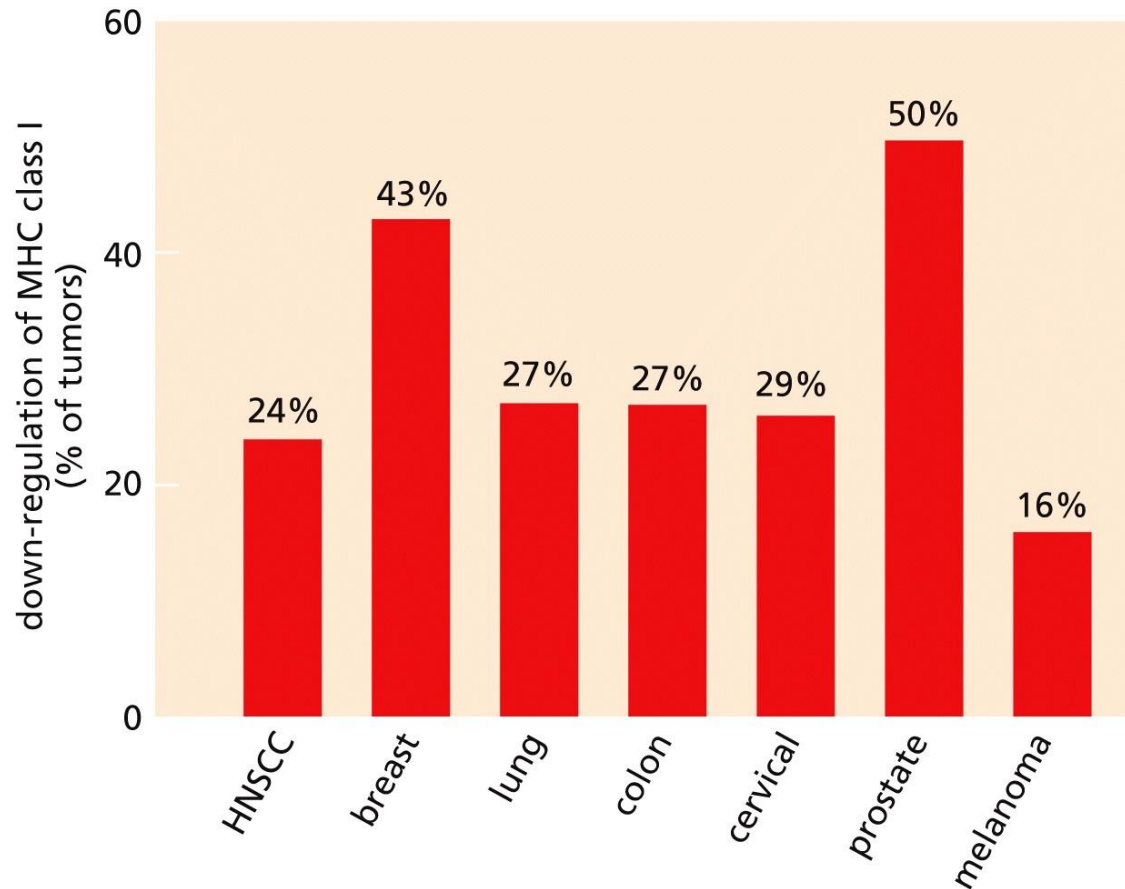


Figure 15.27b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Baisse de l'exposition de protéines cellulaires via CMH I

Echappement, baisse CMH I

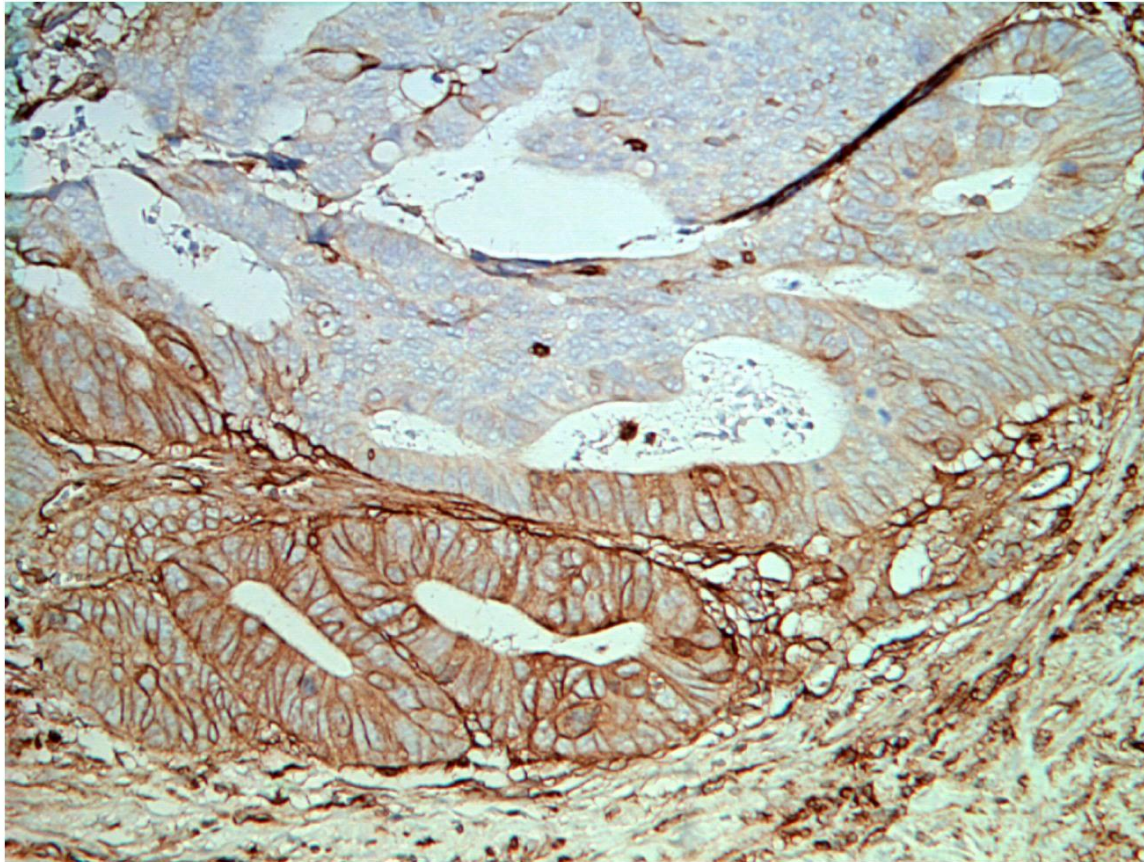
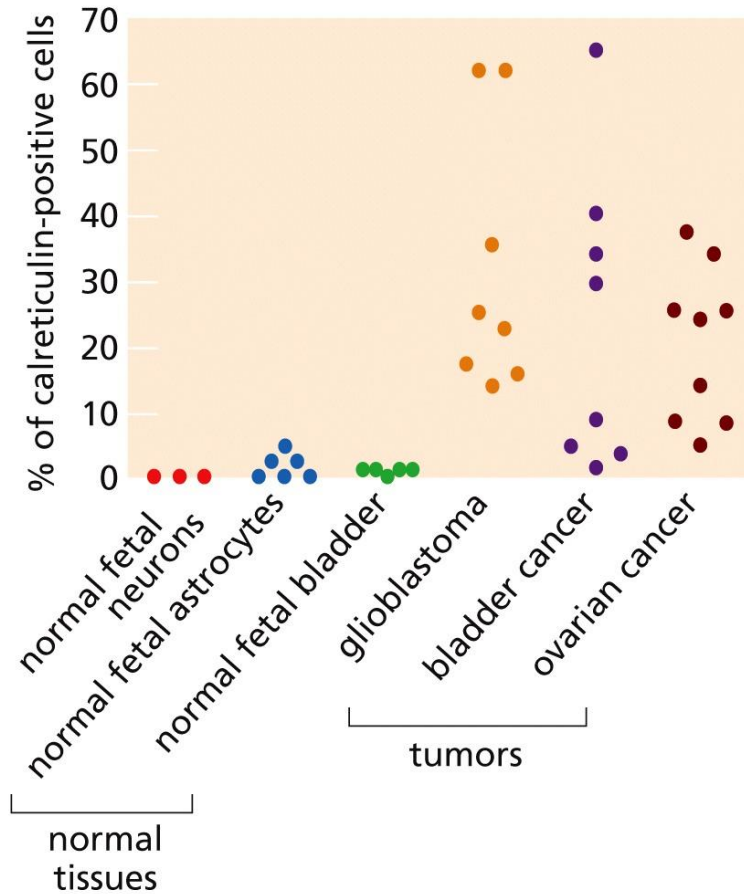


Figure 15.27a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Cancer colorectal, coloration MHC I

Echappement, Signal “Eat-me”



Calréticuline = protéine du RE

Induit la phagocytose si à la surface cellulaire

Figure 15.30a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Inhibition par mobilization des T-reg

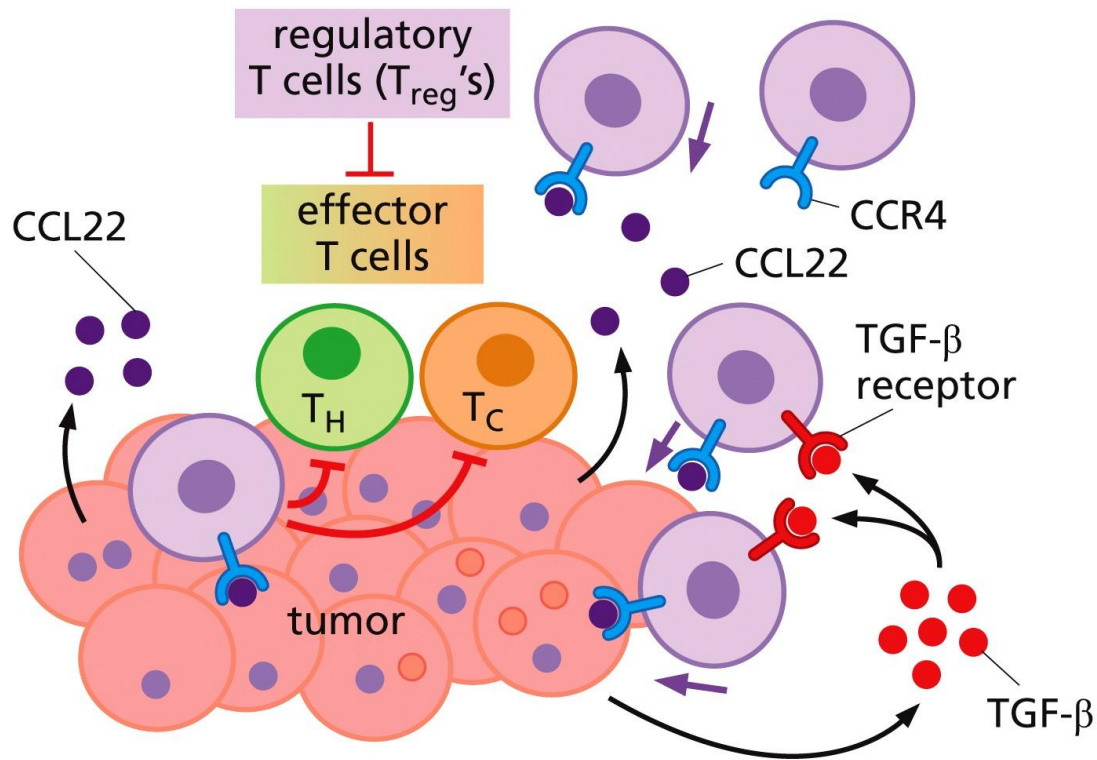


Figure 15.34a The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Tumeur sécrète la chémokine CCL22 qui attire les T-reg
→ inhibition de l'activation des T-helper et T-cytotoxique

Environnement immunosuppresseur

Inhibition par mobilization des T-reg

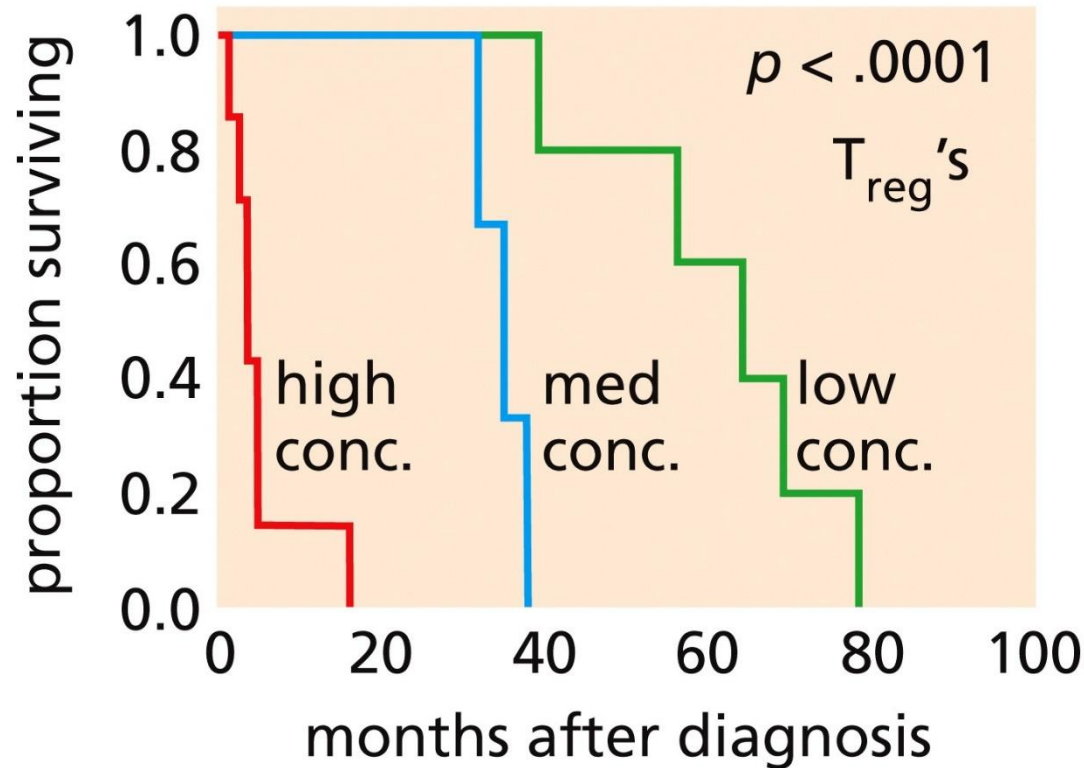


Figure 15.34c The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Cancer ovarien

Survie augmente quand il y a peu de T-reg infiltré

Conclusion sur échappement

Il existe une multitude de possibilités pour les cellules cancéreuses pour s'échapper du contrôle immunitaire

- . En « se cachant »
- . En rendant l'environnement tumoral immunosuppresseur

3. Thérapie: ex des CAR-T

= comment utiliser le système immunitaire

Ex de thérapies anticancéreuses impliquant le système immunitaire

1. Stimulation du système, ex: cytokines
2. Bloquer signaux antitumoraux, ex: rituximab (anti CD20 Lymphopathie B)
3. Vaccin thérapeutique: DC + antigène tumoral, ré-injecté
4. CAR-T

Chimeric Antigen Receptor T cells = CAR-T

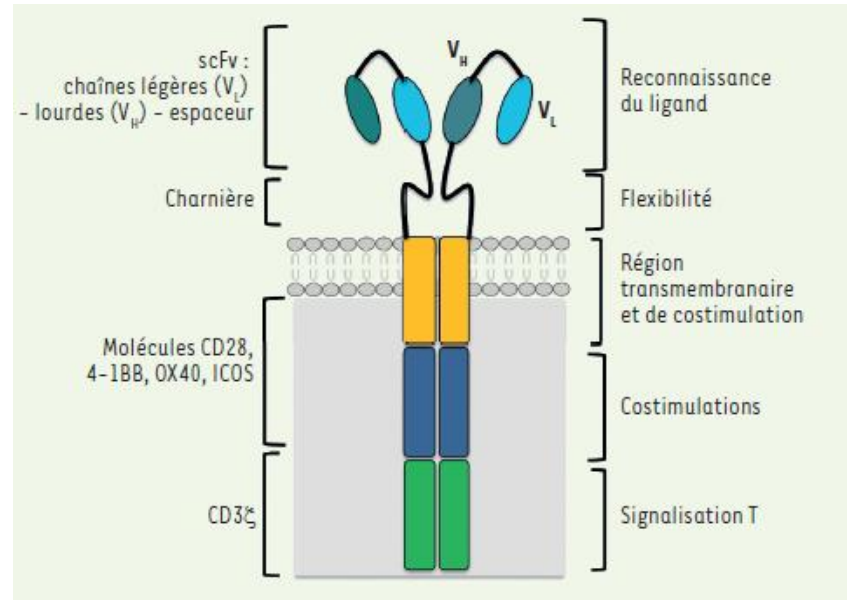
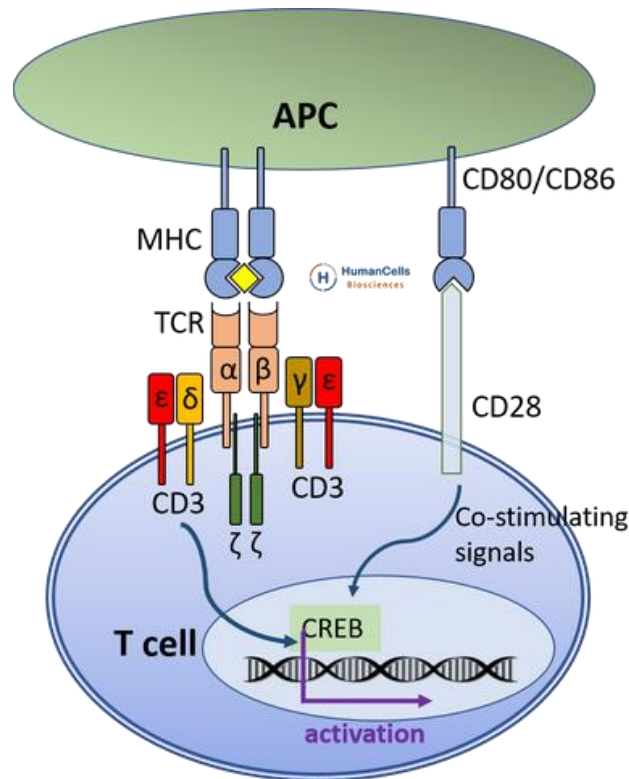
Les LT infiltrés peuvent reconnaître les antigènes tumoraux
→ interaction dépend du récepteur T

Rq: TCR bcp moins actif avec antigènes tumoraux qu'avec
antigènes rétroviraux...

→ comment augmenter efficacité / spécificité du TCR ?

**=> Faire exprimer au LT un récepteur dérivé
d'un anticorps spécifique contre un antigène
tumoral**

Chimeric Antigen Receptor T cells = CAR-T



CAR = anticorps + partie TCR + costimulation

→ permet au LT de s'activer quand il reconnaît antigène spécifique

Chimeric Antigen Receptor T cells = CAR-T

Processus:

1. Les LT sont prélevés sur le patient → *culture in vitro*
2. Les LT sont transfectés avec la construction CAR
3. Les CAR-T sont activés par IL2, anti-CD3 et/ou anti-CD28
4. Les CAR-T sont réinjectés au patient

Rq: LT du patient, dc pas de « rejet »

Partie variable = partie anticorps

CAR-T CD19

CD19 (et CD22) = récepteur spécifique des LB
→ CAR-T CD19 cible les lymphopathies B

2018: 90% réponse des patients en rechute de LAL

Inconvénients: relargage de cytokines... rush...

Avenir des CAR-T

1^{ère} génération: pas de costimulation (anergie...)

2^e génération: ajout module costimulation

3^e génération: ajout 2^e module de stimulation (dure plus longtemps...) ou changement du module de transduction du signal TCR par celui du NK

4^e génération: ajout module activation synthèse de cytokine

+ Multi-CAR: plusieurs CAR dans même cellule, ou 1 dans plusieurs cellules
→ baisse toxicité...

Conclusion

Le système immunitaire est impliqué dans le contrôle des tumeurs

La tumeur développe plusieurs stratégies pour inhiber ce contrôle

Plusieurs thérapies pour « éduquer » le système immunitaire contre les tumeurs