

Immunologie : Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale

Théorie des 3E : Elimination de la tumeur, état d'Equilibre, Echappement de la cellule tumorale au contrôle immunitaire

Effecteurs de l'immunité innée

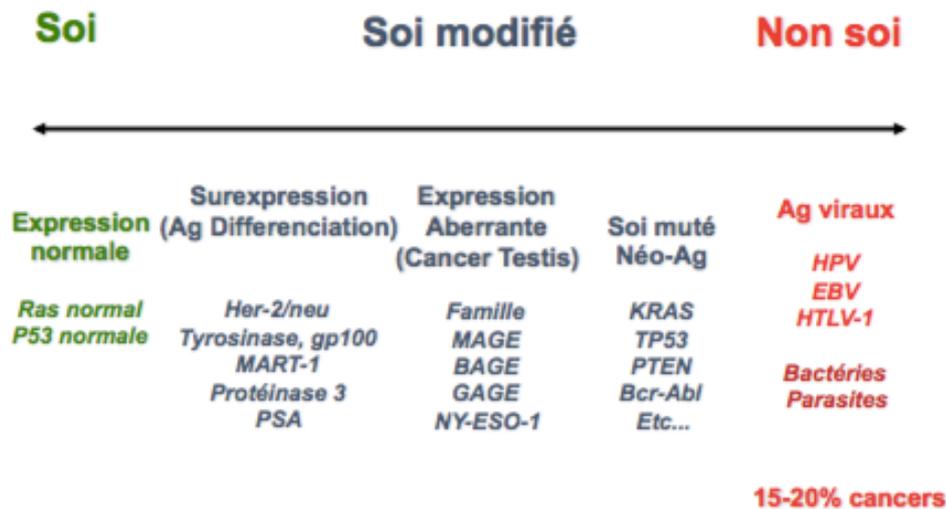
Macrophages/monocytes	<ul style="list-style-type: none"> Phagocytose ADCC
Cellules NK	<ul style="list-style-type: none"> Lyse tumorale : voie Fas/FasL, TRAIL/TRAIL-R, perforine/granzyme Sécrétion de cytokines ADCC
Lymphocytes NKT	<ul style="list-style-type: none"> Sécrétion de cytokines et recrutement de cellules Destruction de cellules immunosuppressives ADCC
Cellules dendritiques	<ul style="list-style-type: none"> Présentation antigénique

Reconnaissance d'une cellule tumorale

Signaux de danger : Une cellule tumorale n'a pas de puissants signaux d'alerte :

- Réaction inflammatoire mais aussi anti-inflammatoire ; inflammation chronique
- Mort cellulaire : oui mais surtout au cours du stade tardif
- Ligands des TLR : non, sauf si cancers viro-induits

Antigènes associés aux tumeurs (TAA)



Micro-environnement tumoral

- Les cellules immunitaires sont présentes dans et autour de la tumeur (stroma inflammatoire)
- MEC, fibroblastes, cellules immunocompétentes (TIL +++)
- LT CD8 et Th1 => Bon pronostic
- Th2 et Th17 => mauvais pronostic

Echappement de la tumeur à l'attaque immunologique

- Tumeur capable de déjouer le SI et d'induire un état d'inflammation chronique
- Certaines cellules du SI sont immunosuppressives et/ou peuvent faciliter la croissance tumorale

Mécanismes effecteurs de la réponse immune anti-tumorale

Lymphocytes T	CD8	<ul style="list-style-type: none"> Rôle dans immunosurveillance et destruction tumeurs Présence de TILs dans les tumeurs Efficacité in vivo dépend du type de tumeurs (viro-induites ++)
	CD4 auxiliaires	<ul style="list-style-type: none"> Augmentent l'activité des CD8 par apport de cytokines Th1 : IFNγ, TNFα
Cellules NK/NKT		<ul style="list-style-type: none"> Rôle dans immunosurveillance Destruction par lyse directe, activée par altération/absence du CMH I ADCC Activité NK augmente avec IFNγ, TNFα, IL2, IL12

Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> FcR = ADCC TNFa à effet direct/indirect par nécrose hémorragique (réaction de Schwartzman) Fas-L
Anticorps	<ul style="list-style-type: none"> Réponse faible sauf Ag viraux Participe à ADCC

Les mécanismes d'échappement tumoral

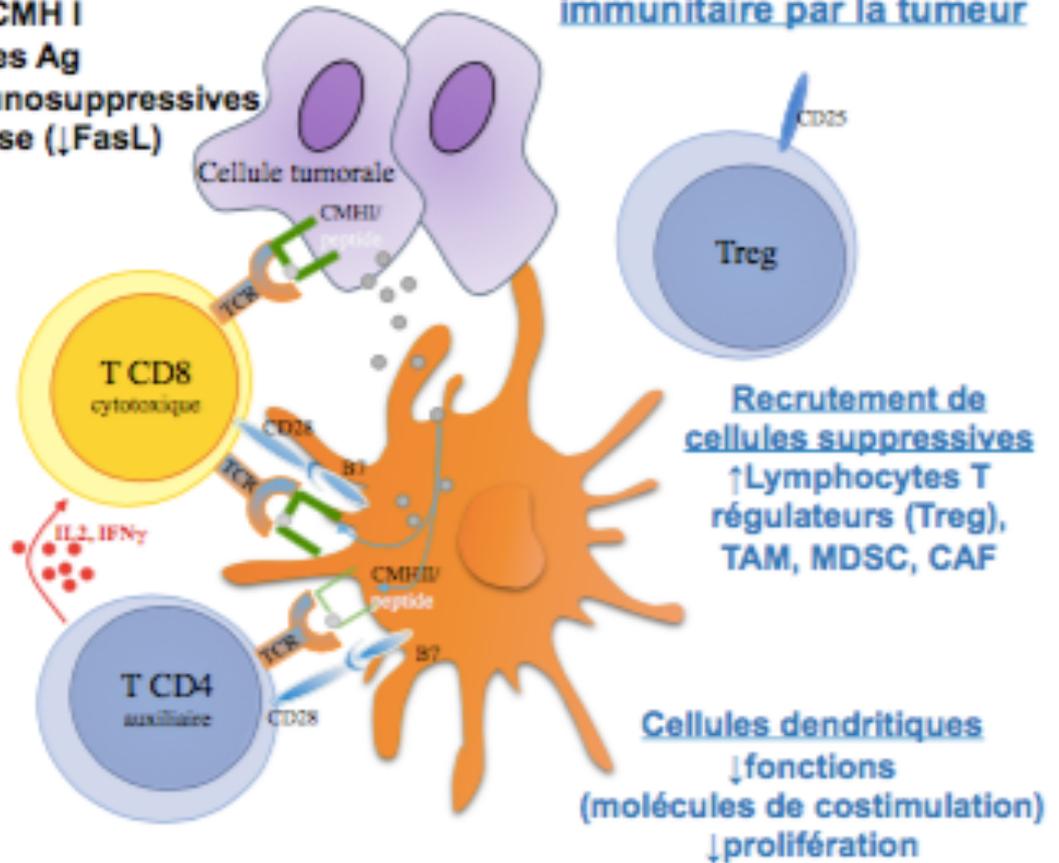
1. Modification des cellules tumorales

- ↓ expression du CMH I
- ↓ présentation des Ag

Production molécules immunosuppressives
Résistance à l'apoptose (↓FasL)

Lymphocytes T CD8+
↓ fonction
(perte des molécules de transmission du signal T)
↓ prolifération

Lymphocytes T CD4+
↓ Lymphocytes T CD4+ Th1 (IL-2)
↑ Lymphocytes T CD4+ Th2 (IL-10)



2. Modulation de la réponse immunitaire par la tumeur

Recrutement de **cellules suppressives**
↑ Lymphocytes T régulateurs (Treg), TAM, MDSC, CAF

Cellules dendritiques
↓ fonctions
(molécules de costimulation)
↓ prolifération

Eléments favorisant la croissance tumorale :

Macrophages associés aux tumeurs (TAMs)	<ul style="list-style-type: none"> Blocage de la prolifération des LyT CD8 Recrutement de Treg
Cellules myéloïdes suppressives (MDSCs)	<ul style="list-style-type: none"> Blocage de la prolifération des LyT Recrutement de Treg
Fibroblastes associés aux tumeurs (CAFs)	<ul style="list-style-type: none"> Recrutement de cellules immunosuppressives Inhibition de cytotoxicité Sécrétion de facteurs immunosuppressifs (TGFB, IL10, VEGF, EGF, PDGF) facteurs de croissance tumoral
Lymphocytes Treg(CD4/FoxP3)	<ul style="list-style-type: none"> Apoptose et anergie des LyT Dysfonction et apoptose des cellules dendritiques
Neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> Facteurs de croissance tumorale/invasion (VEGF, EGF, MMP9...)
Néo-vaisseaux	<ul style="list-style-type: none"> Architecture anormale => bloque le passage d'effecteurs immuns

Cellules dendritiques :

- Sont les principales stimulatrices des LyT
- Peuvent induire différents types de réponse LyT en fonction de l'intégration du micro-environnement, en fonction des sous-population de CD.
- Molécules de co-stimulation +++ pour la prolifération/différenciation/production de cytokines
- Existe aussi des signaux de co-inhibition (CTLA4 et PD1 reconnaissent respectivement B7 et PDL1 qui sont inhibiteurs)

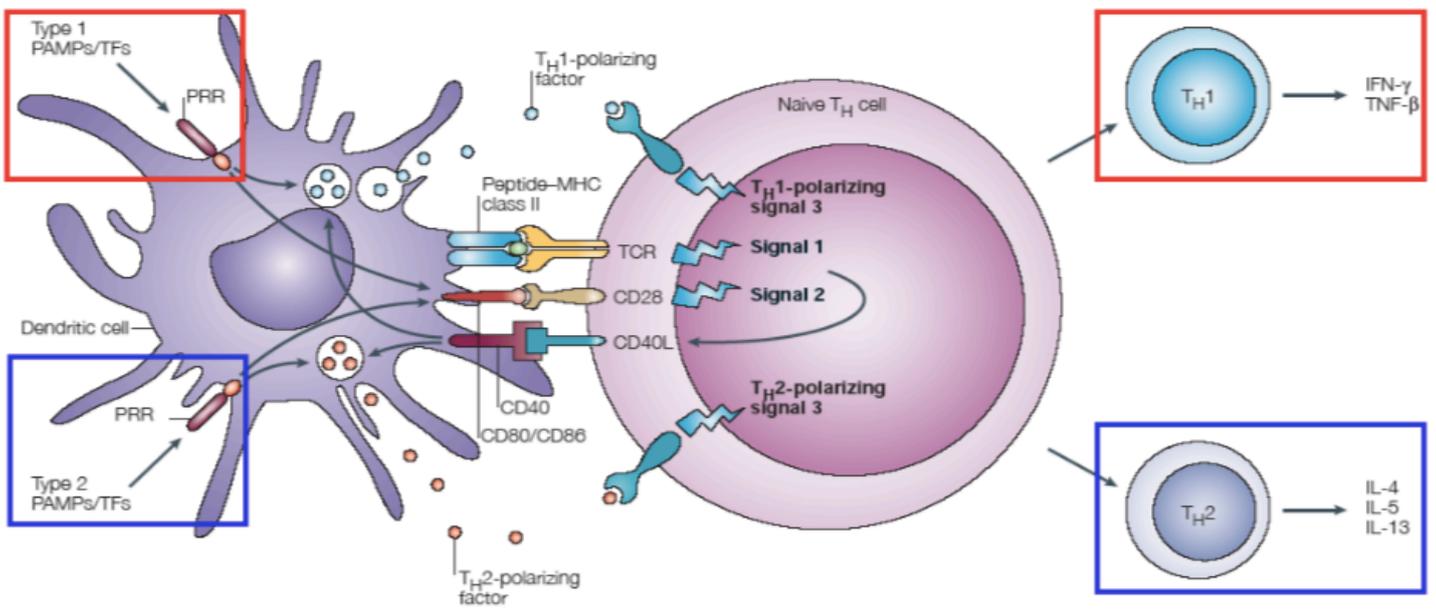


Figure 1 | T-cell stimulation and T helper 1 (T_H1)/T_H2-cell polarization require three dendritic cell-derived signals.

Immunothérapie :

Stratégie d'inhibition des immune checkpoints (Ac anti CTLA4, anti-PD1)