

La réponse immune anti-tumorale

Introduction	2
A. Les causes du cancer	2
B. Le cancer est un processus multi-étapes	3
C. Morphologie de la cellule cancéreuse	4
D. Fonctions essentielles du phénotype de la cellule cancéreuse	4
La croissance tumorale :	5
I. Existe-t-il des différences entre une cellule tumorale et une cellule normale ?	5
II. Une réponse immune anti-tumorale peut-elle exister ?	6
A. Historique	6
B. La surveillance immunologique chez l'homme	7
C. Les cellules impliquées dans la réponse immune anti-tumorale	8
III. Réponse immune spécifique ou adaptative	8
A. Antigènes associés aux tumeurs	8
1. Activation des cellules présentatrices de l'antigène (CPA)	11
B. La réponse anti-tumorale innée	22
1. Les lymphocytes NK (+++)	22
2. Les lymphocytes NKT	23
3. Les lymphocytes T $\gamma\delta$	24
4. Les macrophages	25
5. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)	26
6. Les polynucléaires éosinophiles (PNE)	26
B. Synthèse	27

Introduction

Est-ce que la drosophile peut avoir un cancer ?
Est-ce qu'un lion peut avoir un cancer ?

Le lion peut avoir un cancer mais pas la drosophile.

Le cancer est une pathologie des organismes complexes. La drosophile est un organisme simple, elle ne renouvelle pas assez de tissus au cours de sa vie pour développer un cancer. Chez le lion, organisme complexe, il y a une croissance, un renouvellement des tissus. Il existe une prolifération cellulaire qui permet le renouvellement des cellules qui meurent ou se différencient. Il peut y avoir des mutations au sein du génome, conférant à la cellule un phénotype malin. La prolifération devient alors anarchique et génère un cancer.

Le cancer est une « maladie des gènes ».

Les personnes âgées sont plus sujets aux cancers car il a y de plus en plus d'erreurs dans le code génétique.

A. Les causes du cancer

Les causes du cancer sont multiples :

- Les facteurs endogènes (propre à l'homme, personnel)
 - Facteurs génétiques
Ex : si une maman a un cancer du sein, ses filles vont être beaucoup plus suivies car elles ont un risque important d'avoir un cancer du sein.
 - Facteurs hormonaux
Ex : le cancer du sein est lié aux œstrogènes.
 - Facteurs immunitaires
Ex : lors d'un déficit immunitaire, il y a un risque de cancer. C'est le cas des personnes ayant un organe transplanté, pour accepter le greffon on va faire une immunosuppression → risque de cancer.
- Facteurs exogènes
 - Les carcinogènes physiques
 - Les radiations ionisantes (rayon X)
 - Les irradiations (Tchernobyl)
 - Les carcinogènes chimiques (arsenic, extraits de goudron)
 - Les virus oncogènes (papillomavirus)

- Facteurs épidémiologique
 - o Les conditions de vie

Ex : En Bretagne la consommation d'alcool est importante qui se répercute sur l'incidence élevée du cancer du foie. Au Japon, il y a peu de cancer du côlon car ils mangent peu de viande, par contre il y a plus de cancer de l'œsophage car ils boivent beaucoup de thé chaud, la chaleur détruit les muqueuses œsophagiennes.

Il se forme en permanence dans l'organisme des cellules cancéreuses (des minis cancers), qui normalement sont éliminées par les défenses naturelles. Si ce contrôle ne se fait pas, on aura formation du cancer.

B. Le cancer est un processus multi-étapes

Phase silencieuse (précancéreuse) : la personne ne ressent rien.

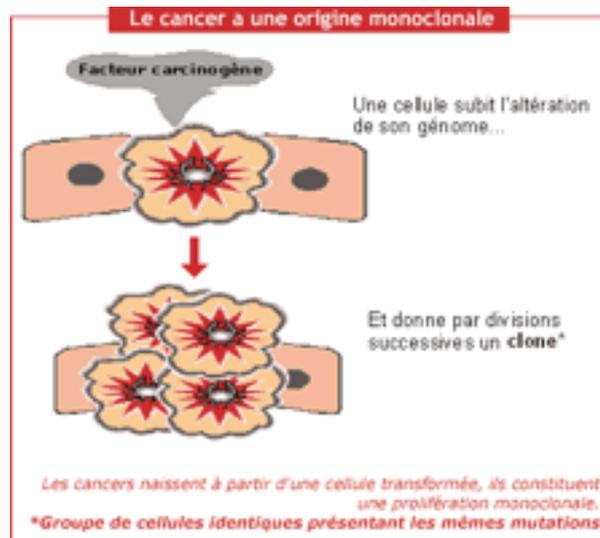
Il faut une répétition du facteur cancérigène pour initier la lésion cancéreuse.

Ex : Le cancer de lié à l'amiante se développe seulement à la retraite.

Phase préclinique (cancer invasif) : apparition du premier symptôme.

Mais entre la phase silencieuse et la phase préclinique il va y avoir une grande multiplication des cellules cancéreuses. C'est pour ça qu'on fait de la prévention, pour établir des diagnostics précoces.

Phase clinique (cancer invasif)

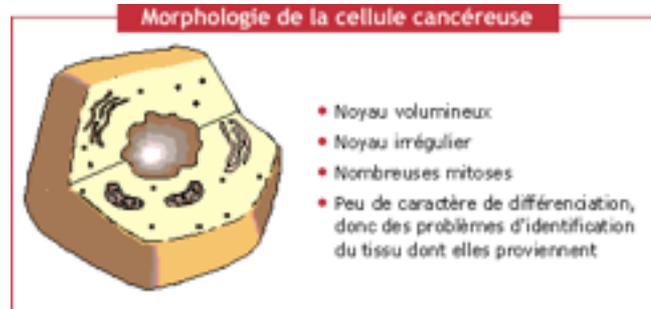


Le facteur carcinogène induit une première altération. Cette première altération est la capacité de la cellule à se multiplier très rapidement, formation de clones. On traite donc les clones pour les faire disparaître, mais lors des multiplications successives, il peut y avoir de nouvelles altérations génétiques, on va obtenir des sous-clones qui peuvent échapper au traitement. La chimiothérapie adaptée et efficace contre les clones ne sera plus adaptée aux sous-clones. Il va y avoir une rechute de la maladie.

C. Morphologie de la cellule cancéreuse

Une cellule cancéreuse a pour but de proliférer très rapidement. Sa morphologie témoigne donc de l'intense activité métabolique et de synthèse d'ADN.

- Noyau volumineux, avec beaucoup d'ADN
- Noyau irrégulier
- Nombreuses mitoses
- Peu de caractère de différenciation.



En règle générale, la différenciation marque le vieillissement de la cellule, son rapprochement vers la mort. Les cellules cancéreuses perdent leurs caractères de différenciation (elles « rajeunissent ») pour éviter à la mort programmée de la cellule. Le peu de caractère de différenciation pose parfois problème dans l'identification de la cellule.

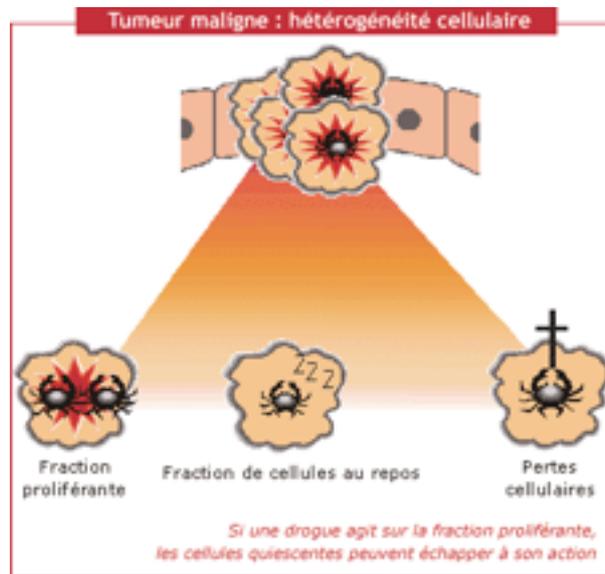
Ces caractères permettent à notre système immunitaire de reconnaître les cellules cancéreuses, des cellules normales. Si la cellule cancéreuse ressemble beaucoup à une cellule normale, le système immunitaire aura du mal à la reconnaître.

D. Fonctions essentielles du phénotype de la cellule cancéreuse

- Autonomie de croissance : elles ont la possibilité de croître sans signaux extérieurs de croissance.
- Insensibilité aux signaux d'inhibition de prolifération : la tumeur peut donc envahir des tissus voisins ou éloignés (métastases)
- Potentiel de répliation illimitée
- Echappement à l'apoptose : elles ne sont pas sujettes à la mort programmée grâce à leur caractère dédifférencié.
- Forte capacité angiogénique : créent de nouveaux vaisseaux pour pouvoir se nourrir et envahir d'autres tissus.
- Invasion métastatique

Tous les cancers ne métastasent pas (ex : glioblastome, reste dans le cerveau)

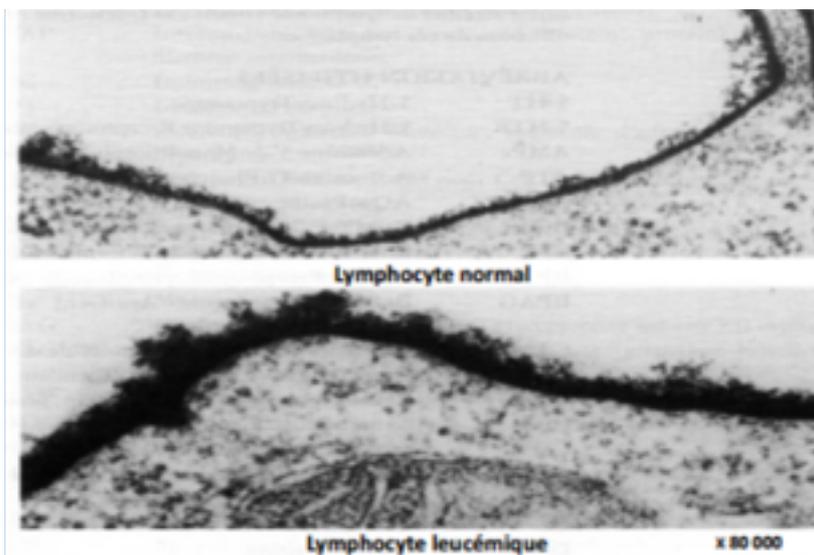
La croissance tumorale :



Dans une tumeur toutes les cellules ne sont pas dans le même stade d'activité :

- Pertes cellulaires : certaines cellules meurent et libèrent **des antigènes**.
- Fraction de cellule au repos : ces cellules posent problème car elles sont insensibles à la chimiothérapie. La chimiothérapie a pour but de détruire toutes les cellules qui se multiplient rapidement (c'est pour cela qu'il y a perte de cheveux, car les cheveux poussent tout le temps). Ces cellules au repos peuvent se réveiller à la fin du traitement.
- Fraction de cellules proliférantes

I. Existe-t-il des différences entre une cellule tumorale et une cellule normale ?



Membrane lymphocytaire normale et tumorale
En microscopie électronique

Sur le lymphocyte normal, on observe le glycocalyx d'une certaine épaisseur.

Sur le lymphocyte leucémique, on observe une membrane bien différente du lymphocyte normale. Mais il utilise un système qui lui permet d'être silencieux et de ne pas être reconnu par le système immunitaire. Le glycocalyx du lymphocyte leucémique contient beaucoup d'acide sialique. L'acide sialique est considéré par le système immunitaire comme une molécule du « soi ».

L'hypersialisation de la membrane tumorale va paralyser l'action du système immunitaire :

- Masquer les sucres sub-terminaux
- Interactions cellulaires :
 - o Répulsion électrostatique (charge négative)
 - o Interaction avec les « Siglecs » (les siglecs sont des signaux d'inactivité (bouton off) présent sur l'ensemble des cellules du système immunitaire. Il y a donc une répression de l'ensemble des cellules immunitaires)
- Inhibition de l'activité du complément

L'activité du complément correspond à l'activation de molécules qui permettent la constitution d'un pore. Ce pore va permettre une lyse osmotique due à la différence osmotique entre les milieux intra et extra cellulaire. L'acide sialique va capter des inhibiteurs de la formation de ce pore, les facteurs H. Ce pore ne peut plus se constituer → pas de destruction de la cellule tumorale

II. Une réponse immune anti-tumorale peut-elle exister ?

La cellule ayant la capacité de se différencier et de se cacher du système immunitaire, peut-elle quand même y avoir une réponse immunitaire anti-tumorale ?

A. Historique

Dans les années 1880, on a pu observer une régression de la tumeur de certains patients suite à une infection bactérienne. Cette infection bactérienne stimulait les cellules du système immunitaire qui reconnaissaient les cellules tumorales. Il y a donc destruction de l'infection bactérienne et de la tumeur.

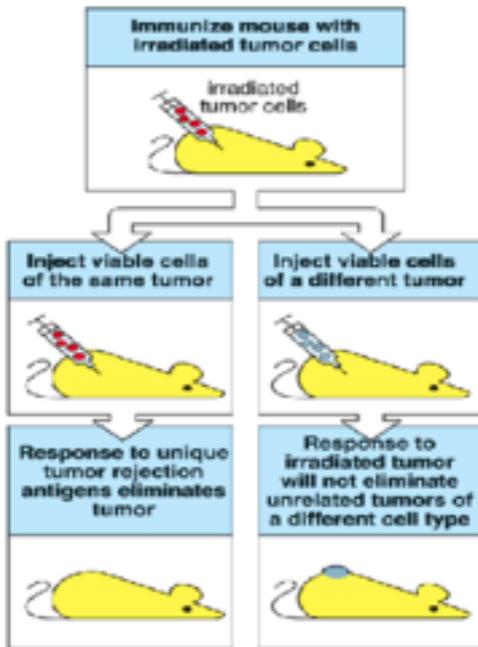
Cette méthode est toujours utilisée pour certains cancers, c'est l'immunothérapie anti-tumorale : utilisation des défenses de l'organisme pour lutter contre les tumeurs.

Ex : certains cancers superficiels de la vessie sont traités par l'introduction directe dans la vessie de BCG.

En 1970, le concept d'immuno-surveillance est défini par Burnet et Thomas. C'est la surveillance permanente de l'organisme par le système immunitaire pour reconnaître et détruire toutes les cellules anormales. Il arrive que des cellules échappent à cette surveillance et forment une tumeur maligne.

Modèle expérimentaux :

Injection de cellules tumorales irradiées, inactives, dans des souris. C'est de la vaccination contre une tumeur particulière.



Injection de cellules tumorales vivante de la même tumeur dans la souris A (de gauche). La souris A ne développe pas de tumeur.

Injection de cellules tumorales vivante d'une autre tumeur (pour laquelle la souris n'est pas vaccinée) dans la souris B (de droite). La souris B développe une tumeur.

→ Chez la souris A, il y a bien eu une reconnaissance des cellules tumorales ce qui a permis d'activer la réaction immunitaire.

Pour savoir quelles cellules du système immunitaire étaient mises en jeu, on va prélever les lymphocytes de la souris A vaccinée, on va les injecter dans une souris C naïve (non vaccinée). Puis on injecte les cellules tumorales vivantes dans la souris C. La souris C ne développe pas la tumeur.

Ce sont bien les lymphocytes qui reconnaissent l'antigène spécifique de cette tumeur et qu'il génère une réponse immune.

→ Lymphocytes T spécifiques des antigènes associés aux tumeurs.

B. La surveillance immunologique chez l'homme

- Argument histologique d'une réponse immune de l'hôte contre les cellules tumorales : Présence d'infiltrat lymphoïde au niveau de la tumeur. Plus il y a d'infiltrat, moins la tumeur est agressive. L'infiltrat présente des lymphocytes, des macrophages et aussi des cellules dendritiques, des granulocytes et des mastocytes.

La présence de lymphocytes in situ de la tumeur : TIL, est corrélée avec un facteur de bon pronostic de survie.

- Etude de *Zhang et al* : 186 adénocarcinomes de l'ovaire stade III et IV montre une corrélation positive entre le taux de survie à 5ans et la présence de TIL CD3+ :
 - 38% pour le groupe TIL+
 - 4,5% pour le groupe TIL-

- Argument statistique : Dans les transplantations d'organes, les patients immuno-supprimés présentent une incidence plus élevée de cancers par rapport à une population témoin immunocompétente de même catégorie d'âge.

Ex : une étude portant sur 5692 transplantations rénales entre 1964 et 1982, a permis de mettre en évidence un risque relatif de cancer du côlon de 3,2 fois plus chez les hommes et 3,9 fois plus chez les femmes.

Ces résultats indiquent qu'un traitement immunosuppresseur prédispose à la formation de tumeurs chez le patient. Ces résultats suggèrent une action protectrice de l'immunité dans la prévention des tumeurs chez l'homme.

- Argument clinique : Dans quelques rares cas de régression spontanée de mélanomes, il a été démontré que les lymphocytes infiltrant les tumeurs pouvaient tuer spécifiquement les cellules tumorales en reconnaissant sélectivement des Antigène exprimés par ces dernières.

C. Les cellules impliquées dans la réponse immune anti-tumorale

Cellules de l'immunité innée : Natural Killer NK, Macrophage, Granulocytes

Cellules de l'immunité adaptative :

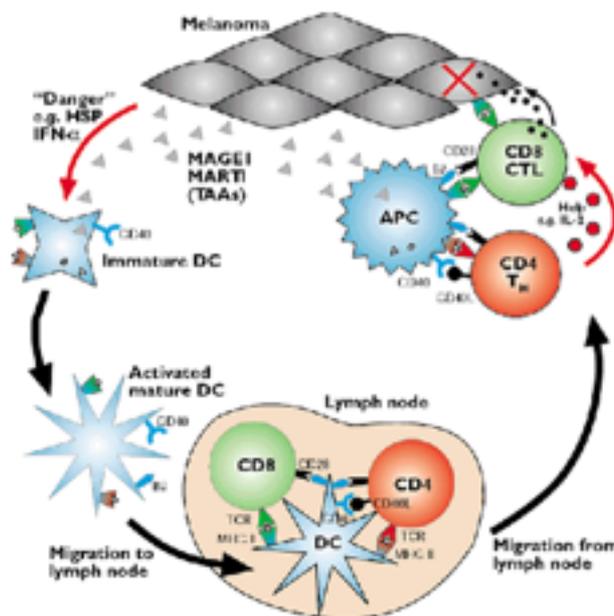
- Cellulaire : Lymphocyte T cytotoxique CD8+ spécifique des Ag associés aux tumeurs
- Humorale : Anticorps ant-Ag associés aux tumeurs (AAT)

III. Réponse immune spécifique ou adaptative

+++++ possibilité de sujet d'examen : +++++

Le mélanome, comme tous cancers, a des pertes cellulaires. Lorsqu'il y a des pertes cellulaires, il y a **libération d'antigènes**. Les antigènes (MAGE 1 et MART-1 pas à retenir le nom) sont pris en charge par des **cellules dendritiques immatures**. Ces cellules dendritiques portent à leurs surfaces un certains nombres de récepteurs. Elles vont migrer vers les ganglions lymphatiques. Lors de cette migration, elles se transforment et deviennent matures.

Une cellule dendritique immature a pour fonction principale de **phagocyter**. Lorsque les cellules dendritiques sont au niveau des ganglions lymphatique, leur fonction principale est de **présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4 et T CD8**. Les lymphocytes T CD8 sont des tueurs de cellules tumorales mais pour être actifs, ils ont besoin d'un signal d'activation du lymphocyte T CD4. Donc il faut qu'il y ait une coopération entre les cellules dendritiques, les T CD4 et les T CD8. Les lymphocytes TCD8 vont se transformer en lymphocytes T cytotoxiques actifs sur la tumeur.



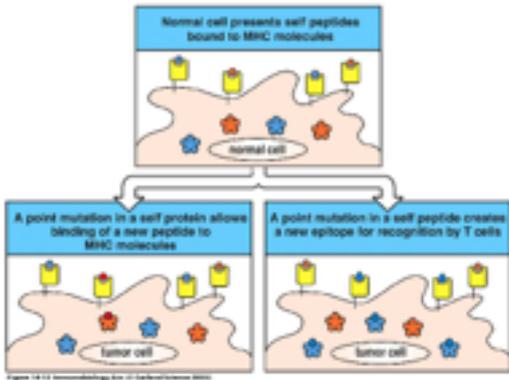
A. Antigènes associés aux tumeurs

- Ag spécifiques de tumeurs : plus l'Ag est spécifique de la tumeur, meilleure est la réponse immunitaire. Ex : MAGE Ag associé au mélanome ; GAGE et BAGE ce sont des Ag embryonnaires qui vont être réexprimés au niveau de la tumeur, très reconnaissable car aucune autre cellule de l'organisme adulte ne les exprime.

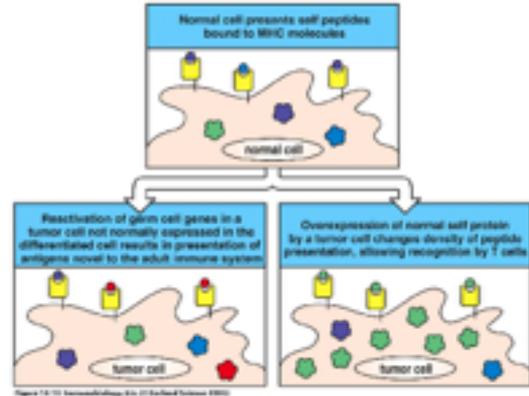
- Ag de différenciation spécifiques de tissu : moins bien reconnaissable par le système immunitaire car les autres cellules normales les présentent aussi. Ce qui fait la différence entre cellule normale et tumorale c'est la densité de molécules à la surface. La cellule tumorale en présente une plus grande quantité. Ex : tyrosinase, MART-1, gp100, gp75 exprimés dans les mélanocytes ; PSA exprimé dans la prostate.
- Ag résultats d'altération génique : certaines mutations fortes sont identifiables.
 - o La leucémie myéloïde chronique présente une forte quantité de protéines de fusion : BCR-abl à la surface de ses cellules. Grâce à l'identification de cette protéine, mise en place d'un traitement.
 - o Gènes suppresseurs de tumeurs p53, ubiquitaires et altérés dans plus e 50% de tumeurs et qui forment des Ag
 - o Mutation
- Ag surexprimés :
 - o L'oncogène HER-2/neu : ubiquitaire et surexprimé dans les cancers du sein et de l'ovaire.
- Les protéines virales : elles ne sont pas exprimées par les autres cellules. E6, E7 du HPV16 dans les cancers du col de l'utérus. Les protéines virales ont permis de développer un médicament pour le K du col de l'utérus.



Les antigènes sont classés en fonction du déclenchement du système immunitaire. Les antigènes du groupe 1 et 2 sont spécifiques du patient et de la cellule, on aura une bonne réaction immunitaire. Les Ag du groupe 3 et 4 sont des Ag que l'on peut retrouver sur des cellules saines, la réaction immunitaire associée sera moins bonne. Les Ag n'ont pas tous la même capacité à induire une réponse immunitaire. C'est pour ça que pour 2 patients ayant une tumeur de même structure, on n'aura pas les mêmes réactions car les Ag ne seront pas les mêmes.

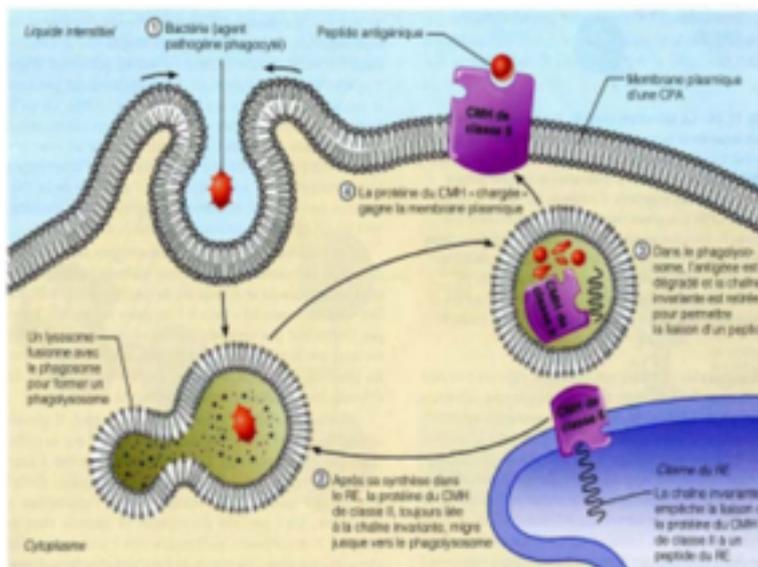
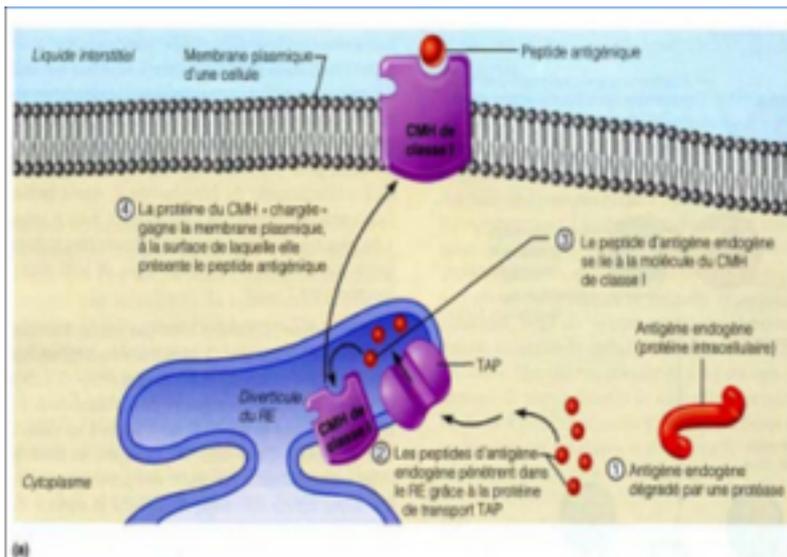


en haut : cellule normale
 en bas : on retrouve des points de mutation sur une protéine (à gauche), sur un peptide (à droite) qui va générer une différence, un modèle très spécifique reconnaissable par le système immunitaire.



Réactivation des gènes embryonnaires qui permet une bonne réaction immunitaire.

La surexpression : forte densité de molécule à la surface de la cellule qui déclenche un signal de danger. Mais c'est compliqué car c'est une surexpression d'une protéine du soi.



1. Activation des cellules présentatrices de l'antigène (CPA)

Toutes les cellules nucléées de l'organisme exprimant les molécules CMH de classe I sont aptes à présenter l'antigène aux lymphocytes Tc (T cytotoxiques CD8). Ce ne sont pas, stricto sensu, des CPA mais des cellules cibles puisque la reconnaissance est la première ligne de leur destruction.

Les CPA sont des cellules diverses qui ont en commun la faculté d'exprimer les molécules CMH de classe II. Ces cellules peuvent endocyter les antigènes protéiques exogènes, les découper en peptides, les associer aux molécules CMH de classe II. L'ensemble migre vers la membrane cytoplasmique pour être présenté aux lymphocytes Th (T helper CD4).

Il existe 3 types de cellules capables de présenter des antigènes par du CMH de classe II : les cellules dendritiques (cellules clé de la réponse immune anti-tumorale), les macrophages et les lymphocytes B.

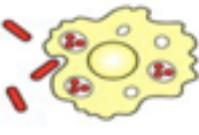
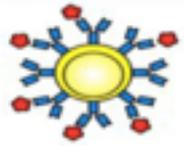
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8-18 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2004

a. Cellules dendritiques : présentatrices d'antigène

Les cellules dendritiques ont été découvertes par Langerhans en 1868.

Elles sont présentes partout dans l'organisme, et particulièrement au niveau des épithéliums, c'est pour cela qu'on parle de cellules « sentinelles de l'environnement ».

Elles initient deux types de réponse immunitaire :

- La réponse immunitaire innée.
- La réponse immunitaire acquise effectrice et mémoire.

Ces cellules sont donc au carrefour entre ces deux types de réponse.

Elles interviennent aussi dans la tolérance au soi en empêchant des réactions auto-immune.

Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène professionnelles, spécialisées dans la communication avec les lymphocytes T (haut niveau d'expression de molécules HLA). Ceci autorise une excellente présentation de l'antigène : **50 fois meilleure** que celle des macrophages.

Ce sont les meilleures CPA qui existent pour déclencher une réponse immune anti-tumorale.

Elles expriment un haut niveau de **molécules d'adhésion et de co-stimulation**.

Elles libèrent aussi des **chémokines**, ce sont des substances chimiques participant au **recrutement des lymphocytes T**.

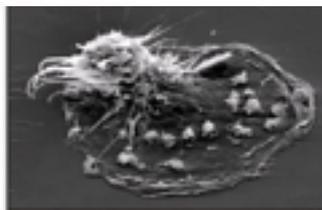
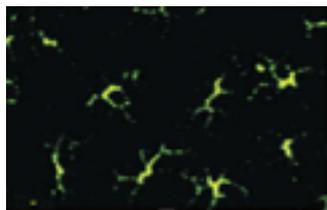
Les cellules dendritiques recrutent donc les lymphocytes T grâce aux chémokines qu'elles libèrent, mais elles activent aussi ces lymphocytes T.

On s'est aperçu qu'il y a une forte corrélation entre l'importance de l'infiltration tumorale en cellules dendritiques et un bon pronostic, notamment dans le cancer du col de l'utérus, du colon, de l'estomac, des poumons, de la thyroïde et de la prostate.

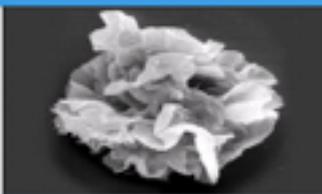
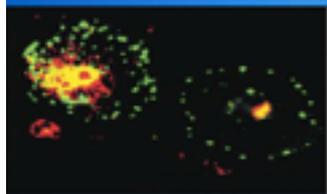
On a vu précédemment que les CD sont ubiquitaires mais en réalité elles se spécialisent en fonction de leur localisation dans l'organisme, ce qui permet d'en distinguer différents types :

Catégories	Exemples
CD « inflammatoires » : développement sous l'influence de facteurs infectieux ou inflammatoires.	CD dérivées des monocytes CD plasmacytoïdes
CD migratoires dites sentinelles	CD de Langerhans du derme CD interstitielles des tissus
CD résidentes des tissus lymphoïdes	CD thymiques CD spléniques et ganglionnaires

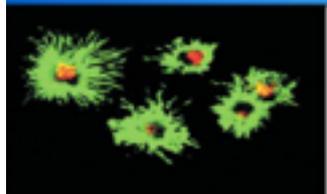
Différentes morphologies selon le type de cellule dendritique :



Dans les tissus périphériques (ex : la peau)



Dans la circulation sanguine

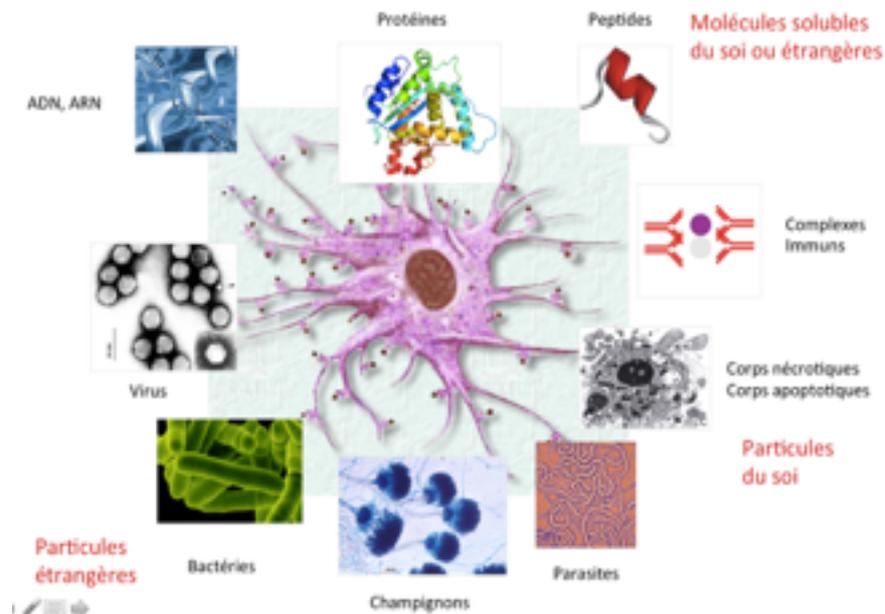


Dans les tissus lymphatiques

Initialement, les CD sont des sentinelles présentes à l'état immature dans les tissus. Ses fonctions sont alors :

- La capture antigénique
- L'apprêtement de l'antigène : celui-ci est dégradé en petits peptides qui seront ensuite associés aux molécules du CMH de classe II en surface.
- La réponse à l'environnement : la CD migre et mature une fois qu'elle a apprêté l'antigène.

Une CD peut capturer une grande variété d'antigènes : ADN, ARN, virus, particules étrangères, bactéries, champignons, parasites mais aussi des particules du soi. Or il ne faut pas que ces CD génèrent une réaction immunitaire dirigée contre des particules du soi. Si c'est le cas, cette réaction sera à l'origine d'une maladie auto-immune (ex : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé).



Mécanisme de capture des antigènes :

- Capture des antigènes par endocytose : formation de vésicules s'individualisant dans le cytoplasme à partir de la membrane plasmique.
 - Pinocytose : constituants solubles du milieu extra-cellulaire.
 - Micropinocytose : ≤ 150 nm, constitutive dans toutes les cellules.
 - Macropinocytose : vésicules de grande taille, réservée à certains types cellulaires (CPA) ou états fonctionnels.
 - Phagocytose : particules $> 0,5$ μ m. Réservée à des types cellulaires (CPA).
- L'endocytose peut être non spécifique ou spécifique.
 - Non spécifique : adsorption sur la membrane (charge, hydrophobe ou lectine)
 - Spécifique : médiée par des interactions ligands-récepteurs

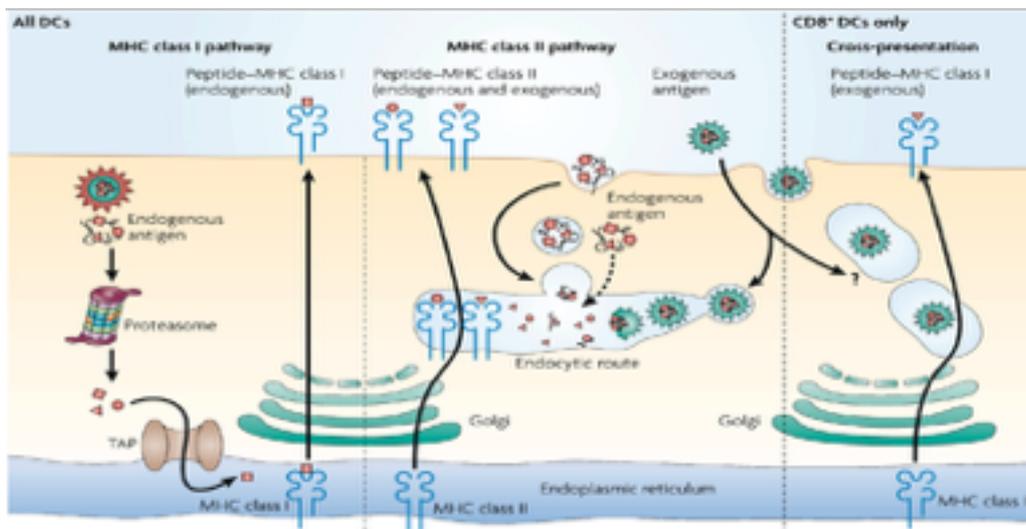
Récepteurs de captures des antigènes :

Recepteurs	Ligands
Récepteur du Complément (CR3 ...)	Pathogènes opsonisés ...
Pattern Recognition Receptors (ex Toll-Like Receptors)	Composants conservés des pathogènes (PAMPs) -Lipides, Lipoprotéines, protéines -Acides nucléiques -Peptidoglycane
FC-R (FcγRI: CD64, FcγRII: CD32, FcγRIII: CD16 ...)	Pathogènes opsonisés Complexes Immuns
Scavenger receptors (CD35)	Corps apoptotiques
CD91	Heat shock proteins
Lectines type I et II (DEC205, Dectines, Langerine, MMR, BDCA-2, DC-SIGN ...)	B-glycane, mannose, glycolipides, ...
Corrécepteurs (ex Intégrines)	variés

NB : le tableau n'est pas à retenir, il faut juste savoir que dans le cadre d'une endocytose spécifique, les récepteurs des CD sont capables de prendre en charge tous les pathogènes.

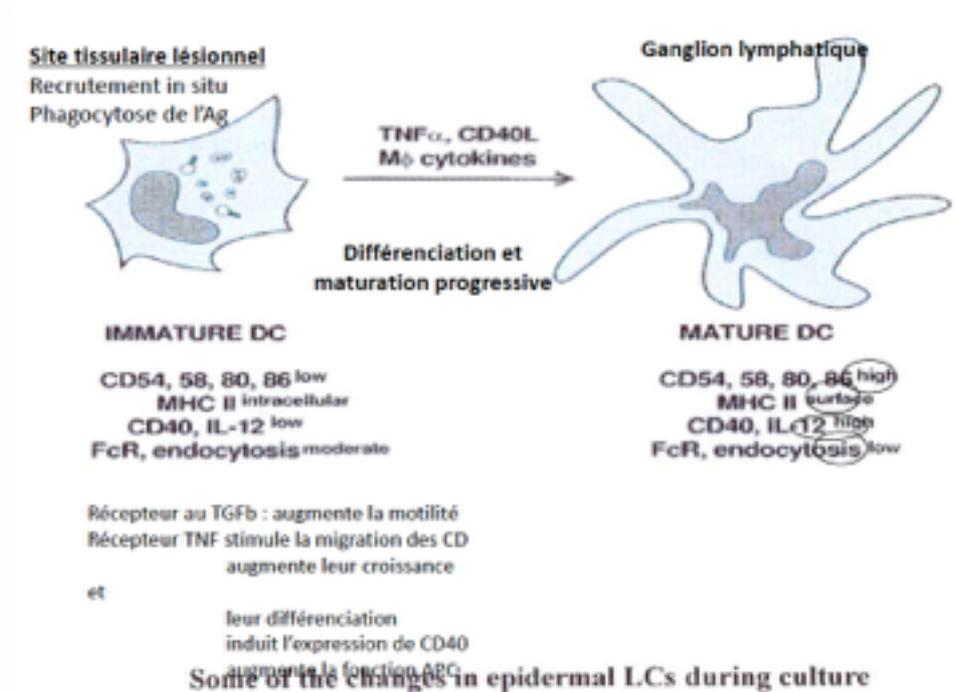
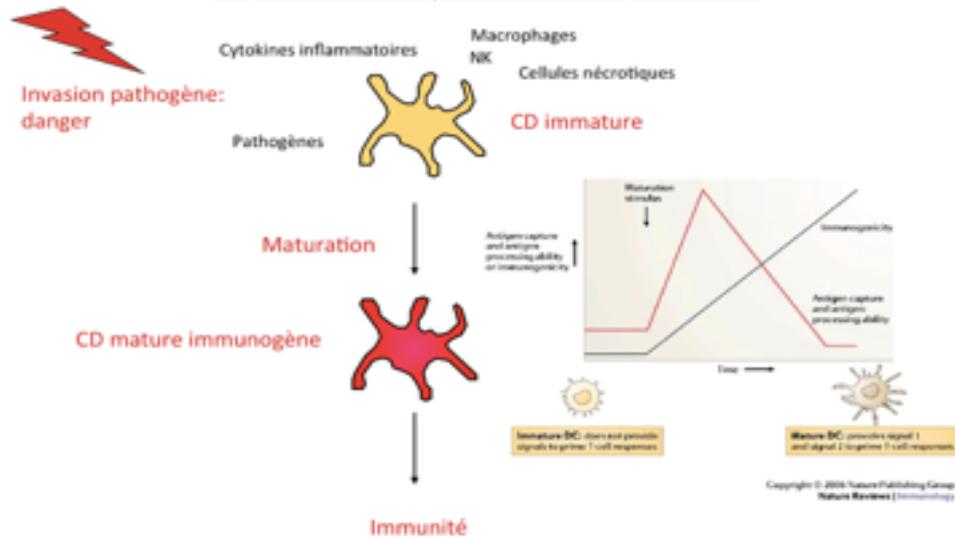
Certains récepteurs transmettent également un signal d'activation dendritique lors de leur engagement avec leur ligand (ex : TLR).

Apprêtement et présentation des antigènes :



Ce qui est intéressant chez les CD, c'est qu'en plus de présenter des molécules du CMH de classe II avec des antigènes exogènes, elles sont capables de faire ce qu'on appelle de la **cross presentation** (présentation croisée). Comme les LT CD8 ne sont activés qu'en présence de molécules du CMH I, les CD sont capables de présenter exceptionnellement des molécules du CMH I avec des antigènes exogènes et non plus endogènes. Donc la CD présente en surface des molécules du CMH I pour sa propre identité, des molécules du CMH I liées à des antigènes exogènes pour « parler » aux LT CD8 et des molécules du CMH II liées à des antigènes exogènes pour « parler » aux LT CD4. Une CD peut donc présenter tous les types d'antigènes qu'ils soient exogènes ou endogènes, aux LT CD4 ainsi qu'aux LT CD8.

Réponse au danger : immunité protectrice



Lorsque la CD mature, elle devient immunogène.

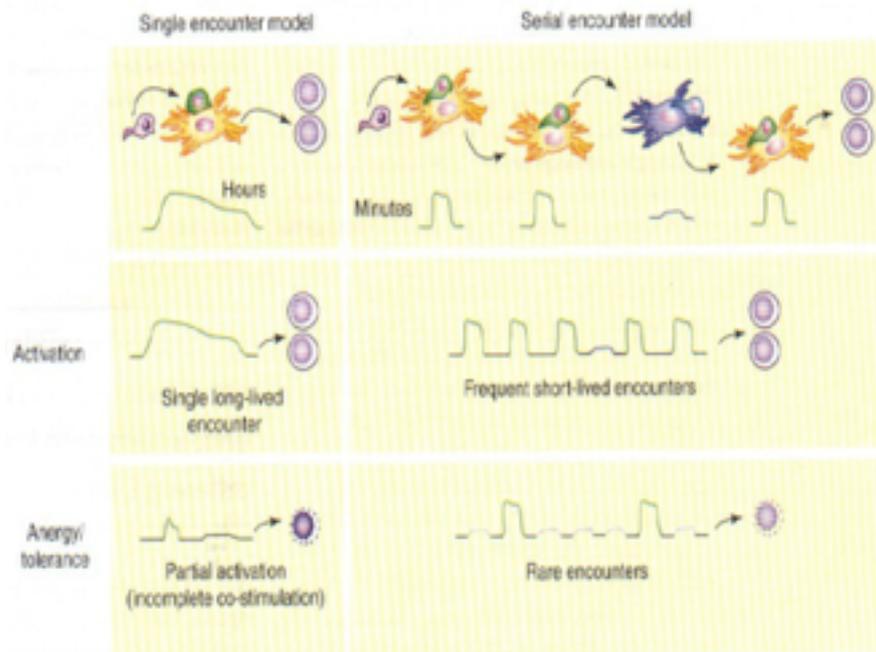
Description du schéma :

Au niveau du site tissulaire lésionnel, la CD a pour rôle principal d'endocyter l'antigène. Elle présente alors très peu de molécules du CMH II (ou alors celles ci sont intracellulaires). Une fois l'antigène endocyté puis apprêté, la CD migre et mature, et présente alors plus d'interdigitations membranaires qui lui permette de communiquer avec les lymphocytes T. La CD exprime aussi plus de molécules du CMH II, ce qui lui permet d'interagir avec des LT CD4. Enfin, il y a aussi expression de molécules d'adhésion et de co-stimulation (entourées sur le schéma ci-dessus) et de cytokines.

b. Les lymphocytes

L'activation des lymphocytes T CD4 et T CD8 par les cellules dendritiques requière :

- Une bonne disponibilité en antigènes : si la stimulation est faible avec peu d'antigènes, il n'y aura pas de stimulation des lymphocytes T.
- Une bonne disponibilité en cellules dendritiques: elles doivent être suffisamment nombreuses pour déclencher une réponse immunitaire. La réponse immunitaire se déclenche s'il y a répétition de signaux d'activation pour les LT.



Description du schéma :

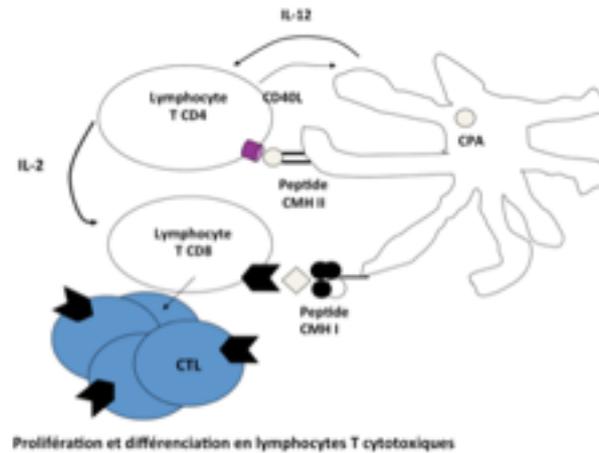
En bas de l'image on voit que lorsque les rencontres sont rares entre le LT CD4 et une cellule dendritique présentatrice d'un antigène, une tolérance à l'antigène se met en place.

A l'inverse on voit en haut que si on répète la stimulation antigénique et donc la rencontre entre le LT CD4, une cellule dendritique et l'antigène, on va obtenir une activation de ce LT CD4.

Si une cellule tumorale inhibe une cellule dendritique, il n'y aura pas suffisamment de rencontres entre l'antigène et un LT CD4 via cette cellule dendritique donc pas d'activation de ce LT CD4.

NB : une cellule tumorale est capable d'inhiber des cellules dendritiques en produisant des cytokines entraînant l'apoptose des CD.

→ Il faut qu'il y ait plusieurs signaux de la part des cellules dendritiques pour que les LT CD4 soient activés et induisent une réponse immunitaire.



NB : la prof fait beaucoup de répétitions pour souligner ce qui est important à retenir.

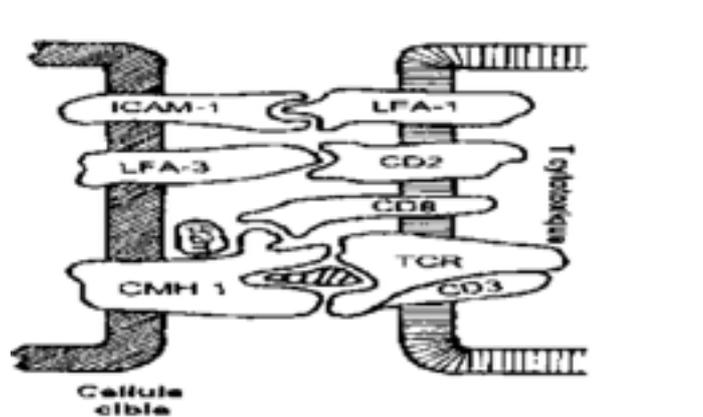
Pour l'instant notre cellule dendritique a « digéré » certains antigènes d'une tumeur. Elle les présente de 2 manières pour parler à la fois aux LT CD4 et aux LT CD8 :

- Via les molécules du CMH de classe II pour activer les LT CD4.
- Via les molécules du CMH de classe I pour activer les LT CD8.
- Et on a vu que dans certains cas, la cellule dendritique fait de la cross presentation en présentant des peptides **exogènes** via des molécules du CMH de classe I.

Les cytokines et les molécules co-stimulation sont aussi très importantes dans le déclenchement de la réponse anti-tumorale.

Ex : dans la réponse Th1, L'IL-12 produite par les cellules dendritiques permettent l'activation des LT CD4 et leur différenciation en LTh1. Ces LTh1 produisent alors l'IL-2 permettant la différenciation des LT CD8 en LTc. C'est ainsi qu'on obtient des cellules cytotoxiques opérantes pour détruire la tumeur.

Reconnaissance du lymphocyte Tc pour sa cible :



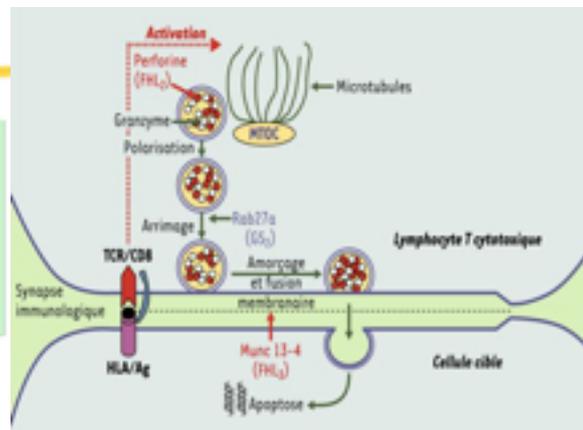
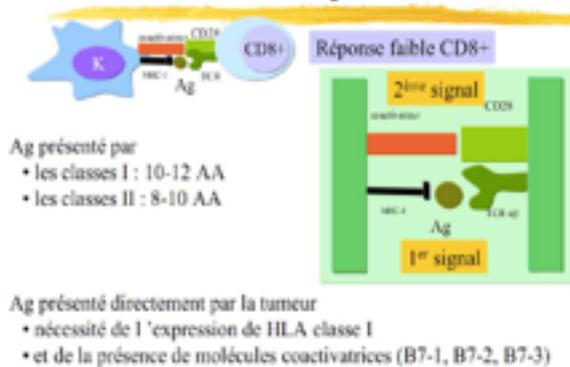
Ici, la cellule cible est une cellule tumorale mais ce mécanisme de reconnaissance est valable pour d'autres cibles comme une cellule infectée par un virus ou une bactérie.

Le TCR du LTc interagit avec l'antigène tumoral présent à la surface de la cellule tumorale grâce à la liaison à une molécule du CMH de classe I.

Beaucoup de tumeurs « se cachent » : elles n'expriment pas de molécules du CMH de classe I pour ne pas être reconnues par les LTc.

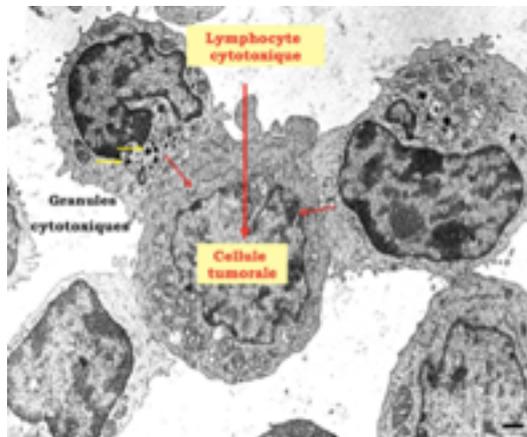
Des molécules de co-adhésion et de co-stimulation se mettent ensuite en place pour renforcer la reconnaissance de la cellule tumorale par le LTC.

Reconnaissance par les CD8



L'interaction entre un LTC et une cellule cible forme transitoirement une synapse immunologique, aussi appelée « baiser de la mort ».

Après ce contact cellulaire, les granules cytotoxiques du LTC contenant la perforine et les granzymes se dirigent le long des microtubules vers la cellule cible. Ils atteignent la membrane plasmique du LTC et s'y arriment. Munc13-4 est ensuite nécessaire pour conférer aux granules cytotoxiques la capacité de fusionner avec la membrane plasmique, permettant ainsi la libération de leur contenu dans la fente synaptique. Ce contenu sera endocyté par la cellule cible et entraînera son apoptose.



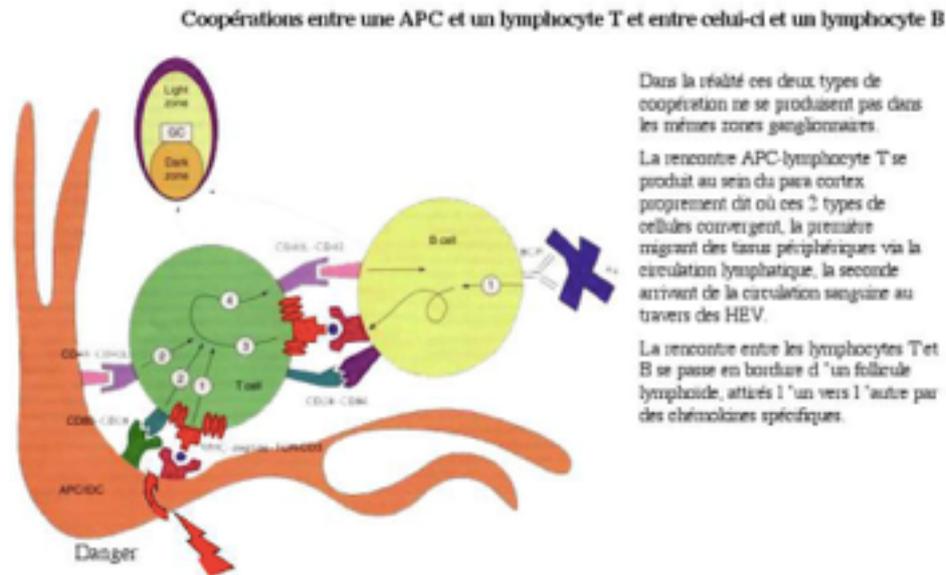
Sur une coupe au ME, on voit ce contact étroit entre le LTC et la cellule tumorale cible.

Un rapport étroit entre ces 2 cellules est absolument nécessaire pour ne pas détruire des cellules saines par échappement des granules cytotoxiques.

Questions :

- Est ce que les lymphocytes T CD4 deviennent des lymphocytes cytotoxiques ?
Non, ce sont les LT CD8.
- Est ce que la réponse adaptative est une réponse immédiate ?
Non, elle nécessite un certain temps avant de se déclencher. La prolifération et la différenciation des lymphocytes prennent du temps.
- Est ce qu'un antigène spécifique des tumeurs est indispensable pour déclencher ce type de réponse ?
Oui.

- Est ce que les cellules dendritiques sont les cellules essentielles au déclenchement de cette réponse ?
Oui, vu dans le cours.



À retenir ici :

Un lymphocyte B a un BCR capable de reconnaître directement un antigène spécifique, ce qui l'active partiellement.

Dans le cadre d'une réponse Th2, un LT CD4 différencié en LTh2 interagit avec ce même LB pour l'activer complètement et permettre sa prolifération et sa différenciation en plasmocyte grâce à l'intervention de molécules de co-stimulation et d'adhésion.

Il peut donc y avoir une coopération entre une cellule dendritique et un lymphocyte B par l'intermédiaire d'un lymphocyte T.

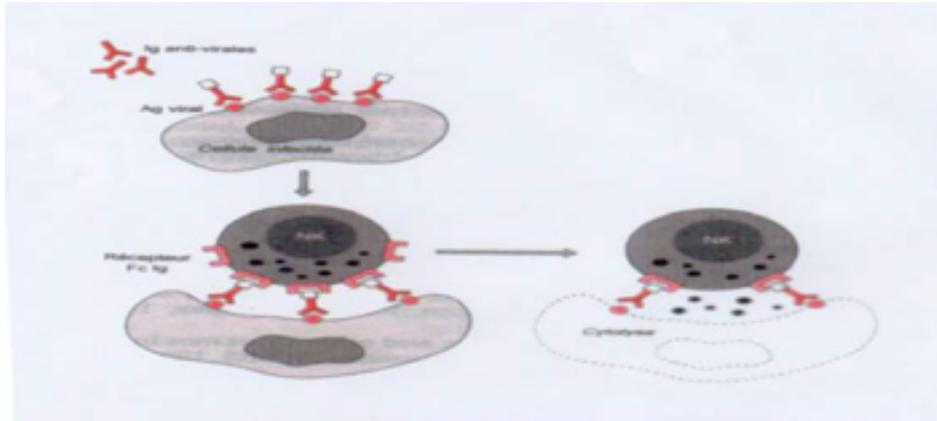
c. Rôle du LB pour la réponse anti-tumorale

Éléments pour	Éléments contre
<ul style="list-style-type: none"> - La présence de lymphocytes B et T, dans le cancer des testicules, est nécessaire à l'obtention d'une réponse anti-tumorale contre l'antigène NY-ESO1. - Des taux importants d'immunoglobulines humaines sont associés, dans un modèle de xéno greffe, avec l'arrêt de la croissance d'adénocarcinome. → Développement de l'immunothérapie (utilisation d'immunoglobulines recombinantes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Dans un modèle murin, l'absence de lymphocytes B permet d'obtenir une réponse anti-tumorale - L'induction de la réponse humorale, chez la souris, ne protège pas du développement de leucémies.

Mode d'action :

Activité propre de l'anticorps :

- Inhibition de l'adhésion et du pouvoir métastatique
- Apoptose



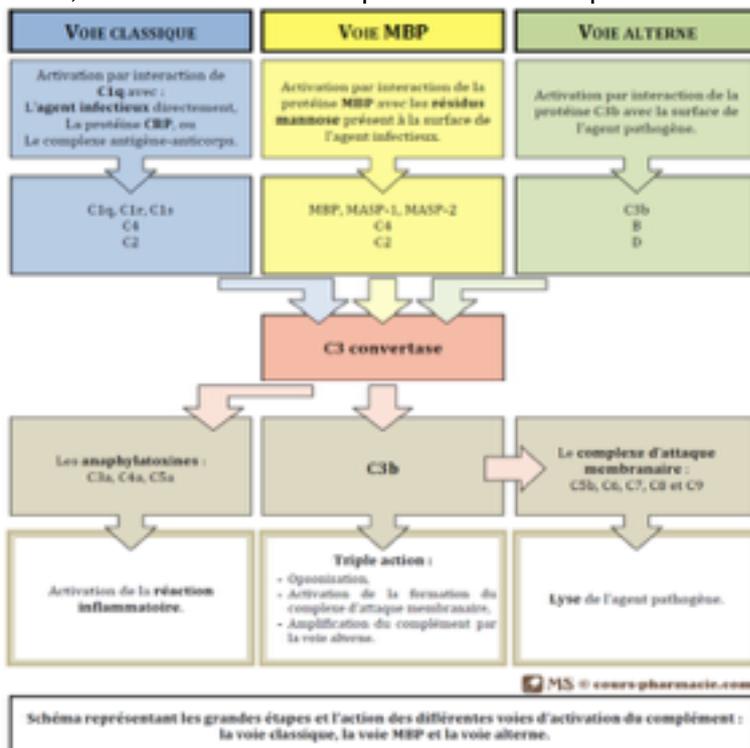
Sur le schéma ci-dessus, on voit des anticorps anti-viraux se fixer sur leur cible, une cellule infectée par un virus. C'est exactement la même chose lorsqu'un anti-corps anti-tumoral se fixe sur une cellule tumorale par reconnaissance d'un antigène tumoral.

Ces anticorps peuvent entrainer la mort directe de la cellule, ou inhiber son pouvoir métastatique et d'adhésion.

Les anticorps peuvent aussi agir en recrutant des cellules Natural Killer (NK) qui viennent se fixer sur la partie Fc des anticorps. Dans ce cas-là, c'est la cellule NK qui tue la cellule cible et non les anticorps.

C'est ce qu'on appelle une réaction d'ADCC : Antibody Dependant Cellular Toxicity.

Enfin, ils ont une activité dépendante du complément.

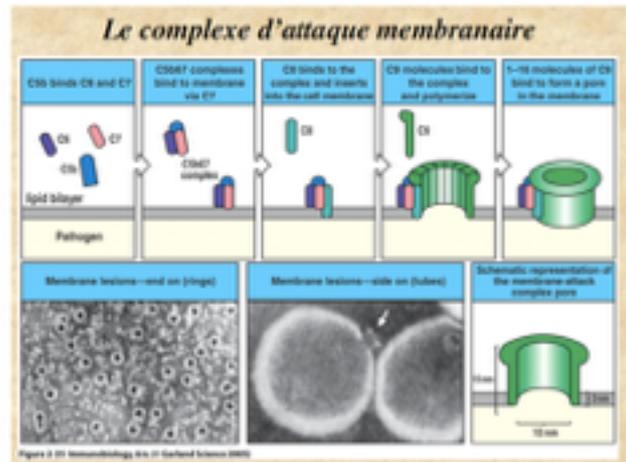
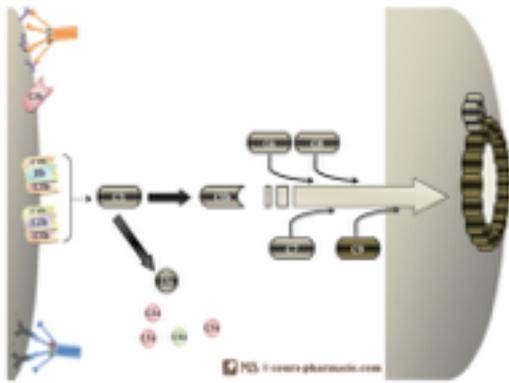


Il y a 3 voies dans le complément, ici on ne s'intéresse qu'à la voie classique.

Dans cette voie, l'anticorps est capable de fixer le C1q. Cette interaction va générer une cascade de réactions et d'activations menant à la synthèse de C3convertase.

La C3convertase donne des anaphylatoxines = signaux de danger permettant d'activer la réaction inflammatoire.

Finalité de cette voie : former un complexe d'attaque membranaire capable de lyser tout agent pathogène. Le milieu extracellulaire peut pénétrer dans la cellule et provoque sa lyse.



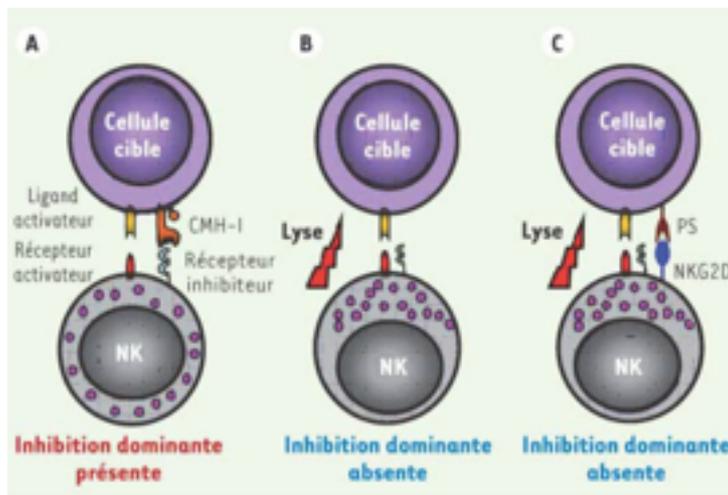
B. La réponse anti-tumorale innée

Différents types de cellules sont impliqués :

- Les macrophages
- Les lymphocytes NK
- Les lymphocytes T $\gamma\delta$
- Les lymphocytes NKT

1. Les lymphocytes NK (+++)

Rôle des lymphocytes NK :

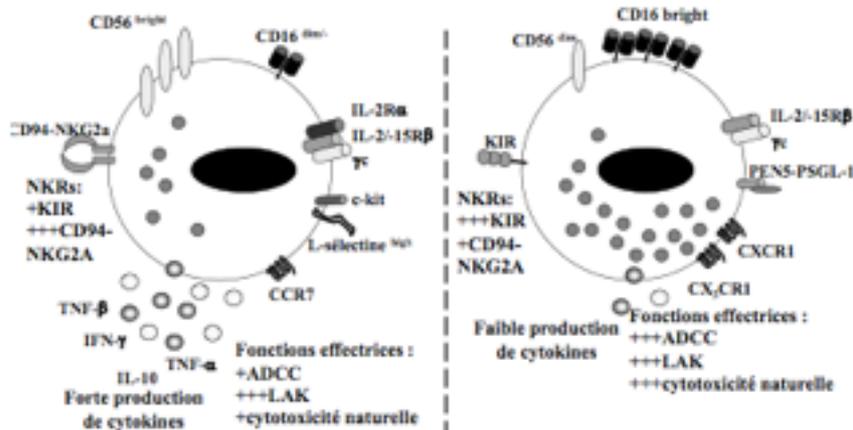


Le lymphocyte T cytotoxique, pour reconnaître et détruire sa cible, a besoin d'avoir du CMH de classe I et un antigène en face de lui. Le problème est que certaines cellules tumorales cachent, modifient leurs molécules du CMH de classe I ou n'en produisent plus. Donc il n'y a plus de reconnaissance et de destruction de la tumeur par les LTc.

Or les lymphocytes NK ne fonctionnent que s'il y a absence de CMH de classe I. Si la cellule cible exprime le CMH de classe I, un récepteur inhibiteur présent sur le lymphocyte NK empêche la réaction de cytotoxicité du NK.

Les lymphocytes NK sont des cellules essentielles dans la lutte anti-tumorale lorsque les tumeurs n'expriment pas de CMH de classe I.

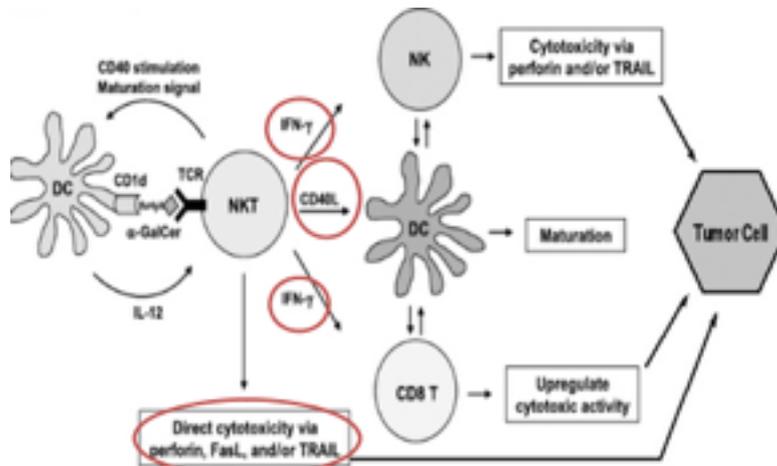
Sous-classes de NK :



Certains NK sont des effecteurs à cytotoxicité très forte, ils interviennent dans les réactions d'ADCC. D'autres sont plutôt sécréteurs de cytokines permettant de recruter d'autres cellules immunitaires. Ces deux fonctions se complètent pour aboutir à la destruction de cellules malades.

2. Les lymphocytes NKT

Les lymphocytes NKT sont des cellules à la frontière entre les NK et les lymphocytes T car elles portent un TCR mais ce TCR ne reconnaît pas d'antigène spécifique. Un NKT reconnaît une molécule appelée CD 1d (molécule du CMH non classique) présente sur une cellule dendritique par l'intermédiaire d'un sucre, le α-galactosyl-céramide. Cela génère alors une activation mutuelle de la cellule dendritique et du NKT.



Le NKT est alors capable de stimuler les NK et les LT CD8 par l'intermédiaire de cytokines, notamment l'interféron γ (agit dans l'inflammation).

Les LT CD8 ainsi activés seront alors capables de tuer directement des cellules tumorales en devenant des LTc.

Quand aux lymphocytes NK activés, ils peuvent aussi détruire les cellules tumorales par cytotoxicité.

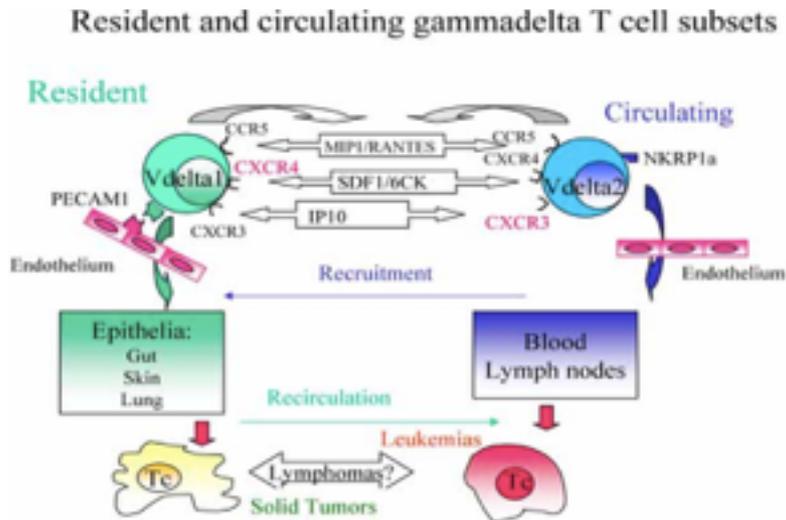
Enfin, les lymphocytes NKT peuvent en plus de leur rôle de booster du système immunitaire, avoir une fonction de cytotoxicité directe grâce à la production de perforine.

Donc:

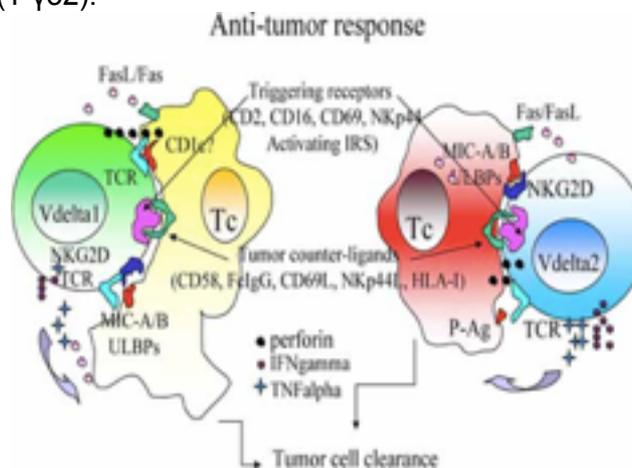
- Les LT CD8 reconnaissent les molécules du CMH de classe I.
- Pour les lymphocytes NK, il ne faut pas de CMH de classe I.
- Les lymphocytes NKT reconnaissent un type de CMH particulier, la molécule CD 1D.

3. Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$:



On retrouve ces cellules soit dans le sang et les organes lymphoïdes (ce sont les T $\gamma\delta 1$), soit dans les épithéliums (T $\gamma\delta 2$).



Ces deux populations de T $\gamma\delta$ sont capables d'interagir avec la cellule cible par l'intermédiaire de récepteurs différents des autres lymphocytes T (leur TCR est différent).

En revanche, les T $\gamma\delta$ ont aussi une action cytotoxique grâce à la perforine qu'ils produisent. Ils participent donc à la clairance de la tumeur.

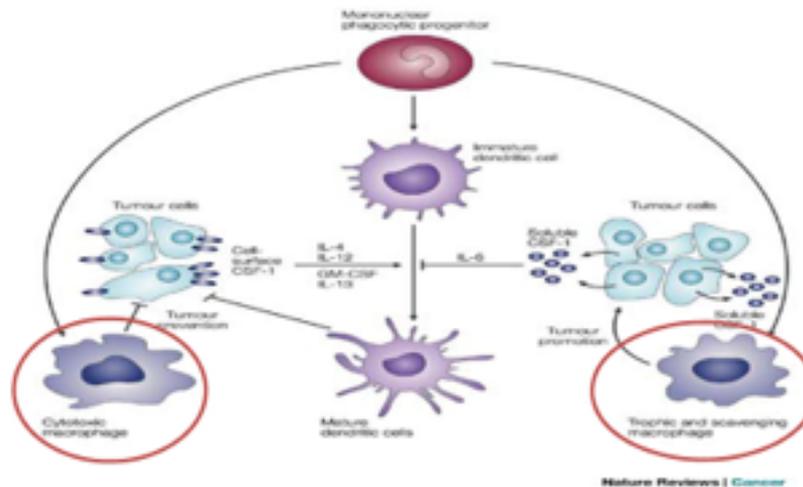
Enfin, ils synthétisent des cytokines (interféron γ ++)

4. Les macrophages

Ce sont des CPA donc elles pourraient être très intéressantes pour détruire des cellules tumorales.

Le problème avec les macrophages est qu'il y en a 2 types :

- Les macrophages cytotoxiques
- Les macrophages détournés par les cellules tumorales. Ils vont alors détruire les lymphocytes T au profit de la tumeur.



Mécanismes :

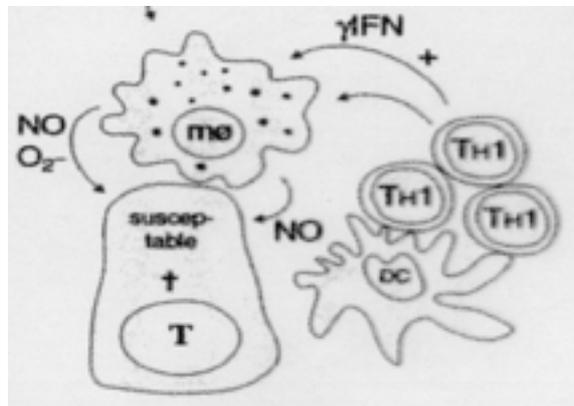
Non dit à l'oral mais écrit sur le diapo :

- NOS dépendants principalement : action de NO sur les oxydoréductases de la chaîne de transport des électrons, aconitase (cycle de Krebs), ribonucléotide réductase.
- NOS indépendants : production de TNF et de perforines.

Ce qui a été dit à l'oral sur cette partie :

Lorsque les macrophages fonctionnent normalement, ils tuent leur cellule cible grâce à des radicaux oxygénés mais aussi avec la perforine.

Lorsque les macrophages sont détournés par la tumeur, ils vont détruire les lymphocytes T par les mêmes mécanismes.



5. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Ils participent aussi à la réponse immunitaire anti-tumorale, mais de façon moins connue. Ils contiennent un certain nombre de granules dont certains peuvent tuer des cellules tumorales.

Diamètre de 12 μm .

Noyau formé de 2 à 4 lobes réunis par de fins étranglements.

Le cytoplasme contient 2 types de granulations :

- Les granulations primaires : lysosomes contenant des hydrolases.
- Les granulations secondaires : phosphatases alcalines et substances bactéricides (phagocytines).

Ce sont des cellules pouvant se déformer et arriver par reptation au contact des cellules tumorales.

Les PNN sont capables de traverser la paroi endothéliale par diapédèse.

Les PNN sont capables de phagocytose : rôle antibactérien. La phagocytose est suivie de la mort du PNN, ce qui constitue le pus. On les connaît principalement pour ce rôle antibactérien mais ils sont aussi capables de phagocyter des cellules, y compris les cellules tumorales.

6. Les polynucléaires éosinophiles (PNE)

Ils sont aussi capables de prendre en charge des cellules tumorales et de les détruire.

Noyau bilobé.

Volumineux granules spécifiques, très colorables par l'éosine : enzymes lysosomiales.

Les PNE, tout comme les PNN, sont mobiles et capables de phagocytose.

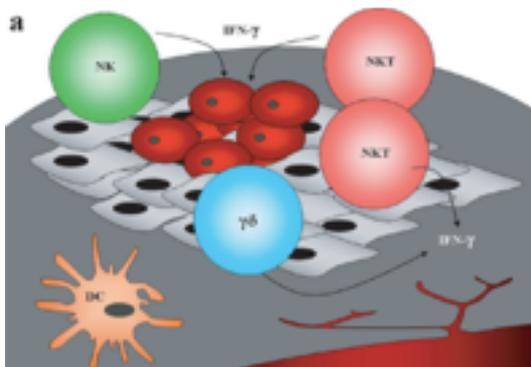
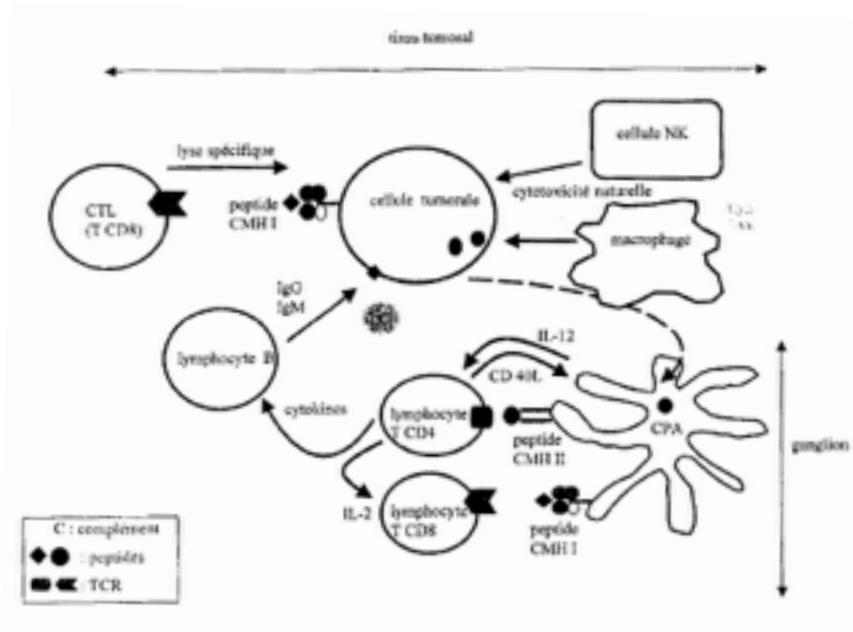
Ils sont attirés vers l'endroit où se trouvent ces complexes par des facteurs chimiotactiques.

Le nombre des PNE augmente dans les affections allergiques et dans les infections parasitaires.

Ils interviennent dans la destruction des cellules cancéreuses.

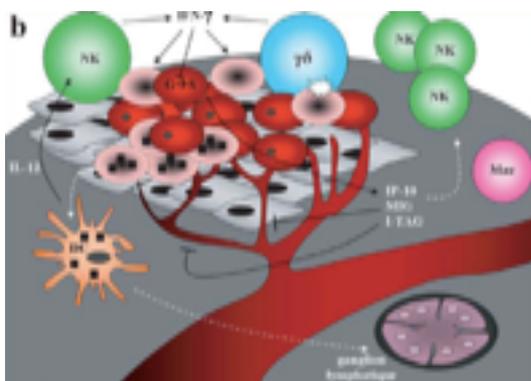
Ils sont nombreux sous les épithéliums digestif et respiratoire.

B. Synthèse



L'initiation de la réponse immunitaire anti-tumorale se fait essentiellement via les acteurs de la réponse immunitaire non spécifique.

Les cellules NK, NKT et T $\gamma\delta$ reconnaissent les cellules tumorales et sécrètent notamment de l'IFN- γ .



Cette cytokine va tout d'abord induire la production de chimiokines (IP-10, MIG, I-TAC) qui vont bloquer la néo-angiogenèse tumorale et recruter les populations immunitaires au site inflammatoire (cellules NK, macrophages, cellules dendritiques).

L'IFN- γ a également un effet antiprolifératif sur les cellules de la masse tumorale, et stimule l'activité cytotoxique des cellules NK et des macrophages.

Les cellules tumorales détruites vont être phagocytées par les cellules dendritiques qui vont ensuite migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques.

Que se passe-t-il quand la tumeur échappe au système immunitaire et devient un cancer ?

Au départ, le système immunitaire parvient à la clairance des cellules tumorales. Cependant, les cellules tumorales sont capables de muter : elles peuvent masquer leurs antigènes et ainsi se cacher du système immunitaire.

Ces cellules échappant au système immunitaire vont proliférer jusqu'au **stade d'équilibre** où il y aura à la fois des cellules immunitaires et des cellules tumorales.

A un moment donné, ces cellules tumorales auront subi tellement de mutations que le système immunitaire ne pourra plus du tout les éliminer, c'est la **phase d'échappement** qui signe le début d'un cancer.