



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Système immunitaire et tumeurs



Immune system and tumors

Magali Terme*, Corinne Tanchot

Inserm U970, Paris Cardiovascular Research Center (PARCC), faculté de médecine Paris-Descartes, université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, 56, rue Leblanc, 75015 Paris, France

Accepté pour publication le 6 décembre 2016

Disponible sur Internet le 31 janvier 2017

MOTS CLÉS

Immunologie ;
Cancer ;
Immunosurveillance ;
Échappement ;
Immunosuppression

Résumé Bien qu'ayant été longuement débattu, il est désormais acquis que le système immunitaire joue un rôle prépondérant dans la lutte contre le cancer. Dans cet article, nous décrivons les mises en évidence de l'implication du système immunitaire dans le contrôle de la croissance tumorale et nous détaillerons les acteurs majeurs du système immunitaire impliqués dans la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale. Le système immunitaire, en exerçant une pression sur la cellule tumorale, va également avoir un rôle pro-tumoral en façonnant le statut immunogénique de la tumeur au cours de son développement. Enfin, nous illustrerons les nombreux mécanismes d'immunosuppression mis en place au sein du microenvironnement tumoral qui permet à la tumeur d'échapper au contrôle du système immunitaire. La connaissance de plus en plus précise des freins à une réponse immunitaire anti-tumorale efficace permet l'élaboration de stratégies d'immunothérapies de plus en plus innovantes et prometteuses d'espoir.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Immunology;
Cancer;
Immune surveillance;
Escape;
Immune suppression

Summary Despite having been much debated, it is now well established that the immune system plays an essential role in the fight against cancer. In this article, we will highlight the implication of the immune system in the control of tumor growth and describe the major components of the immune system involved in the antitumoral immune response. The immune system, while exerting pressure on tumor cells, also will play a pro-tumoral role by sculpting the immunogenicity of tumors cells as they develop. Finally, we will illustrate the numerous mechanisms of immune suppression that take place within the tumoral microenvironment which

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : magali.term@egp.aphp.fr (M. Terme).

allow tumor cells to escape control from the immune system. The increasingly precise knowledge of the brakes to an effective antitumor immune response allows the development of immunotherapy strategies more and more innovating and promising of hope.
© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Au cours du siècle dernier, l'étude des tumeurs s'est essentiellement focalisée sur l'étude de la cellule tumorale elle-même. Ceci a permis de nombreuses avancées dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le développement tumoral, en mettant en avant de nombreuses caractéristiques permettant à une cellule saine d'évoluer vers un phénotype tumoral. Ces caractéristiques ont été résumées par Hanahan et Weinberg en 2000 : capacité anormale de division, insensibilité aux signaux anti-prolifératifs, capacité d'invasion, capacité à induire des nouveaux vaisseaux sanguins, échappement aux processus de senescence et d'apoptose [1]. On sait actuellement que les tumeurs ne sont pas uniquement un amas de cellules tumorales présentant des altérations génétiques, mais un tissu complexe contenant différents types cellulaires. Les cellules tumorales vont ainsi interagir avec les cellules du microenvironnement dans lequel elles se trouvent et les subvertir. La composante cellulaire du microenvironnement tumoral inclut des fibroblastes, des cellules vasculaires (endothéliales et péricytes) et des cellules immunitaires. Les fibroblastes associés au cancer sont les cellules majoritaires dans le microenvironnement tumoral et sont impliqués dans la structure du tissu tumoral. Ils peuvent également induire la prolifération des cellules tumorales via la production de différents facteurs de croissance (HGF, FGF) et favoriser l'angiogenèse tumorale via la production de facteurs pro-angiogéniques (VEGF) [2]. Les cellules endothéliales et les péricytes vont participer à la formation de vaisseaux sanguins qui vont irriguer la tumeur. Ces vaisseaux sanguins sont nécessaires à la croissance tumorale et vont permettre d'amener l'oxygène et d'éliminer les déchets au sein de la tumeur. Enfin, on trouve des cellules immunitaires qui vont soit éliminer les cellules tumorales soit favoriser leur développement. Cette revue a pour objectif de présenter les différentes cellules immunitaires infiltrant la tumeur.

L'immunosurveillance anti-tumorale

De nombreuses études expérimentales mais également épidémiologiques ont permis de démontrer que le système immunitaire était important dans le contrôle du développement tumoral et ont appuyé le concept d'immunosurveillance anti-tumorale selon lequel le système immunitaire pouvait reconnaître et éliminer des cellules tumorales naissantes. Ainsi, chez des souris déficientes pour les gènes *RAG* (*recombination activating gene*), qui codent pour des enzymes indispensables au réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T (TCR), et qui sont donc totalement dépourvues de lymphocytes B et T, on observe une fréquence accrue de tumeurs spontanées. Ces mêmes souris développent un très fort pourcentage de tumeurs chimio-induites (60 % de sarcome) suite à un

traitement par méthylcholanthrène (un agent intercalant de l'ADN) par comparaison à des souris sauvages (10 %) [3]. Des souris déficientes en molécules importantes pour l'immunité adaptative (IFN γ , perforine...) développent également des tumeurs avec une fréquence accrue.

Chez l'homme, des déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Wiskott-Aldrich) ou acquis (SIDA), touchant les lymphocytes T, conduisent à une fréquence accrue de cancers tels que le sarcome de kaposi, des lymphomes non hodgkiniens et des lymphomes de Burkitt. Des traitements immunosuppresseurs prescrits chez des patients transplantés augmentent également l'incidence des cancers. Ainsi, une étude rapporte qu'après 20 ans de thérapie immunosuppressive, 40 % des patients transplantés développent des tumeurs [4]. Des cas de régressions spontanées ont été observés chez certains patients en particulier atteints de mélanome et corrélés à la présence de lymphocytes T cytotoxiques.

Enfin de très nombreuses études cliniques ont démontré qu'un fort infiltrat de lymphocytes T CD8 cytotoxiques au sein du microenvironnement tumoral était le plus fréquemment associé à un meilleur pronostic [5].

Les effecteurs de l'immunité anti-tumorale

Les cellules *natural killer*

Les cellules *natural killer* (NK), composant essentiel de l'immunité innée, sont capables d'éliminer des cellules anormales (tumorales ou infectées) sans sensibilisation préalable. Leur activation est régulée par une balance entre signaux activateurs et inhibiteurs provenant de l'engagement de différents récepteurs présents à leur surface. En effet, les cellules NK expriment à leur surface des récepteurs inhibiteurs, tels que les *killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIR) et CD94/NKG2A. Ces récepteurs détectent la présence de molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur les cellules cibles et inhibent ainsi l'activation des cellules NK. Les cellules saines, de part l'expression de molécules du CMH de classe I à leur surface sont ainsi protégées de la lyse par les cellules NK. Des récepteurs activateurs sont également exprimés à la surface des cellules NK. Parmi eux, on trouve NKG2D, les *natural cytotoxicity receptors* (NCR) et le CD16. Le récepteur NKG2D ainsi que les NCR se lient à des molécules exprimées par des cellules infectées ou transformées. Le CD16 se fixe à la portion Fc des immunoglobulines et permet l'activation des cellules NK via un processus de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). Ainsi, les cellules NK peuvent être activées par des cellules tumorales exprimant faiblement les molécules du CMH de classe I et/ou fortement des ligands de récepteurs activateurs, ou encore par des cellules tumorales recouvertes d'IgG [6].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5715750>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5715750>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)