

# Cancer et immunité

# Table des matières



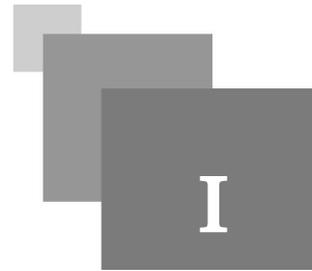
<b>Objectifs</b>	3
<b>I - Pré-requis</b>	4
<b>II - Test des pré-requis</b>	5
<b>III - Chapitre I: Immunosurveillance et « immunoediting »</b>	6
1. Cancer .....	6
1.1. <i>Caractéristiques des cellules cancéreuses</i> .....	7
2. Test .....	7
3. Immunosurveillance et « immunoediting » .....	9
3.1. <i>Immunosurveillance</i> .....	9
3.2. <i>Immunoediting</i> .....	9
4. Test .....	12
<b>IV - Exercice</b>	13
<b>V - Exercice</b>	14
<b>VI - Exercice</b>	15

# Objectifs

A l'issu de ce chapitre, vous serez capables de :

- *Connaître* un cancer.
- *Énumérer* les dix caractéristiques des cellules cancéreuses.
- *Décrire* les caractéristiques fondamentales et émergentes.
- *Différencier* entre Immunosurveillance et « immunoediting ».
- *Mettre en ordre* les trois phases de l'immunoediting.
- *Systématiser* les mécanismes d'échappement des cellules tumorales au système immunitaire.

# Pré-requis



Pour pouvoir suivre cet atelier avec succès il faut au préalable avoir :

- Les notions fondamentales de biologie moléculaire
- La réponse immunitaire innée et adaptative

# Test des pré-requis



II

## Exercice

---

L'activation complète des lymphocytes nécessite au moins deux types de signaux ?

- Vrai
- Faux

# Chapitre I: Immunosurveillance et « immunoediting »



## 1. Cancer

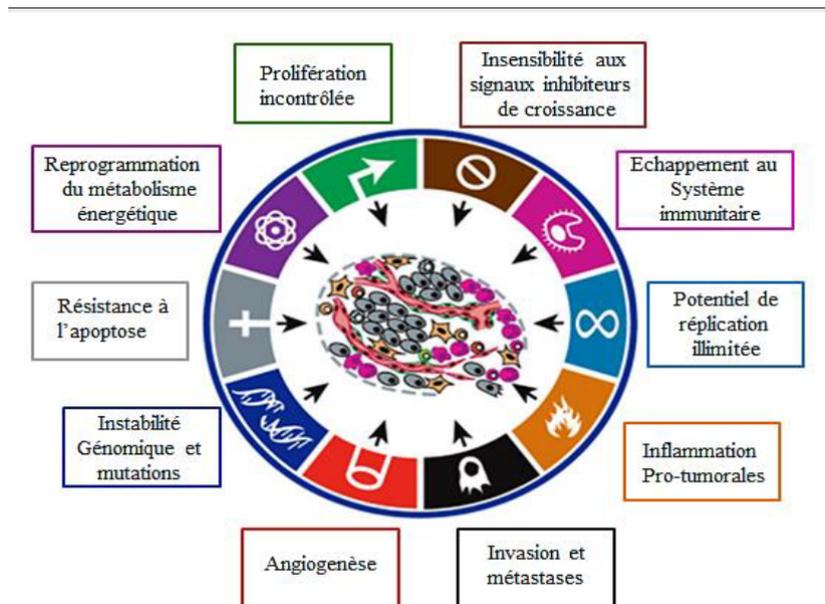
Le cancer est un terme utilisé pour désigner des cellules normales d'une partie du corps qui commencent à se développer de manière incontrôlable. Il est considéré comme une maladie complexe, hétérogène, qui implique des modifications très dynamique du génome.

## 1.1. Caractéristiques des cellules cancéreuses

### 1.1.1. Caractéristiques fondamentales

En 2000 Hanahan et Weinberg suggèrent que le développement d'une cellule saine en cellule cancéreuse nécessite l'acquisition de six caractéristiques fondamentales: l'indépendance vis-à-vis des signaux de croissance,

- L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs,
- La résistance à la mort cellulaire programmée,
- Le potentiel de réplication illimité,
- Les capacités d'angiogenèse, d'invasion et de dissémination cellulaire.



*Caractéristiques de la cellule cancéreuse*

### 1.1.2. Caractéristiques émergentes

Les progrès conceptuels réalisés au cours de la dernière décennie ont conduit à des avancées significatives dans la compréhension des caractéristiques du cancer. Hanahan et Weinberg en ont ajouté à leur liste précédente deux autres émergentes impliqués dans certains, voire tous les cancers :

- La reprogrammation du métabolisme énergétique, afin de soutenir de manière plus efficace la prolifération néoplasique
- L'échappement à la réponse immunitaire

L'acquisition de ces caractéristiques fondamentales et émergentes est facilitée par l'instabilité du génome et les mutations, outre le microenvironnement inflammatoire.

## 2. Test

### Exercice

Les caractéristique fondamentales englobent :

- L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs
- Le potentiel de réplication illimité
- La résistance à la mort cellulaire programmée
- L'échappement à la réponse immunitaire
- 

La reprogrammation du métabolisme énergétique, afin de soutenir de manière plus efficace la prolifération néoplasique

### 3. Immunosurveillance et « immunoediting »

#### 3.1. Immunosurveillance

La théorie de l'immunosurveillance est émise pour la première fois en 1909 par Paul Ehrlich néanmoins, faute d'outils et de connaissances pratiques elle n'est pas démontrée expérimentalement à cette époque. Cinquante ans plus tard, cette hypothèse est de nouveau explorée par MacFarlane Burnet et Thomas, prédisant que *le système immunitaire agit comme une sentinelle pour la reconnaissance et l'élimination des cellules néo-transformées à l'origine des cancers.*

#### ⚠ Attention

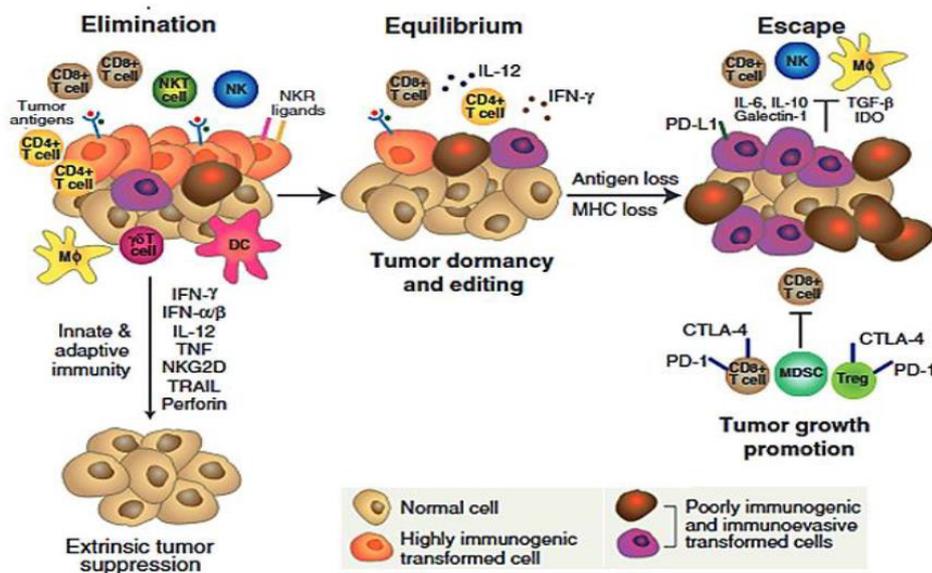
Mais..... si existe l'immunosurveillance pourquoi y' a-t-il des cancers chez les individus immunocompétents ???

#### 3.2. Immunoediting

Des travaux approfondis menés pendant plusieurs années révèlent que bien que le système immunitaire protège contre le développement du cancer il peut façonner le caractère des tumeurs émergentes en sélectionnant des variants tumoraux moins immunogéniques. Ce concept avancé par Robert Schreiber est appelé « cancer immunoediting ». Il met en avant le double rôle du système immunitaire qui, en éliminant des cellules tumorales sensibles, sélectionne positivement des variants mutés ayant acquis une résistance à la lyse ou ayant perdu l'antigène tumoral.

Ce processus dynamique est classiquement divisé en trois phases:

- La phase d'élimination
- La phase d'équilibre
- La phase d'échappement tumoral d'où le nom la théorie des « 3E »



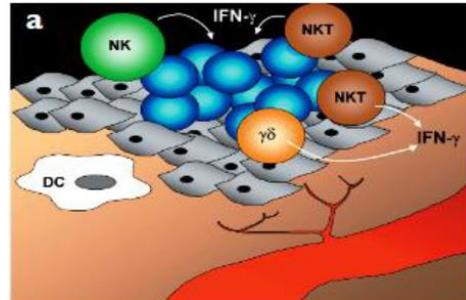
« Immunoediting » des tumeurs : la théorie des 3E

### 3.2.1. Phase d'élimination

La phase d'élimination englobe le concept original d'immunosurveillance du cancer. Ce processus nécessite la sollicitation séquentielle et coordonnée des mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

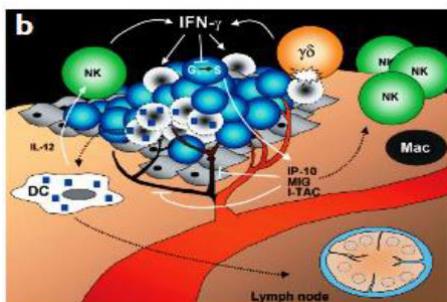
*Première étape :*

- Le développement tumoral provoque des perturbations mineures dans le tissu environnant qui induisent des signaux inflammatoires conduisant au recrutement, dans le site, des cellules du système immunitaire inné telles que les cellules NK, les NKT, les macrophages, les cellules dendritiques (CDs), les lymphocytes T $\gamma\delta$ . Les cellules recrutées peuvent reconnaître des molécules exprimées par les cellules tumorales et leur activation aboutie à la production d'IFN $\gamma$  qui provoque la mort des cellules tumorales par des mécanismes antiprolifératifs et apoptotiques.



*Première étape de la phase d'élimination du processus d'immunoediting du cancer*

- L'IFN $\gamma$  induit également l'expression des chimiokines angiostatiques dans les cellules tumorales et dans le tissu environnant. Les débris des cellules cancéreuses détruites sont ingérés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), puis transmis aux ganglions lymphatiques drainants (DLN) pour induire l'activation des lymphocytes T CD4+ naïfs spécifiques des tumeurs qui activent à leur tour, les lymphocytes T CD8+

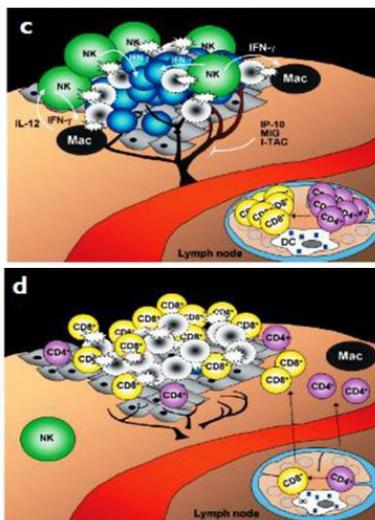


*Deuxième étape de la phase d'élimination du processus d'immunoediting du cancer*

*Deuxième étape :*

- L'IFN $\gamma$  déclenche une cascade de réactions immunitaires innées impliquant la production des chimiokines angiostatiques (CXCL10 (interferon-inducible protein-10, IP-10), CXCL9 (monokine induced by IFN- $\gamma$ , MIG) CXCL11 (interferon-inducible T cell  $\alpha$ chemoattractant, I-TAC)) qui bloquent la néovascularisation dans la tumeur. Les chimiokines angiostatiques peuvent également recruter les cellules NK, les cellules dendritiques, les macrophages et d'autres cellules immunitaires effectrices au site tumoral.
- L'action antiproliférative de l'IFN- $\gamma$  sur la tumeur en développement et
- L'activation de l'activité cytotoxique des macrophages et des cellules NK.

Les cellules tumorales mortes ou les cellules tumorales sont ingérées par les cellules dendritiques et transmis aux ganglions lymphatiques drainants.



*Troisième étape :*

L'activité cytotoxique des cellules NK et des macrophages activés contrôle la croissance tumorale, tandis que les lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques des antigènes tumoraux se développent dans le ganglion drainant. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de la tumeur arrivent au site tumoral le long d'un gradient de chimiokine où ils reconnaissent et détruisent les cellules tumorales exprimant des antigènes tumoraux distincts.

*Troisième étape de la phase d'élimination du processus d'immunoediting du cancer*

### 3.2.2. Phase d'équilibre

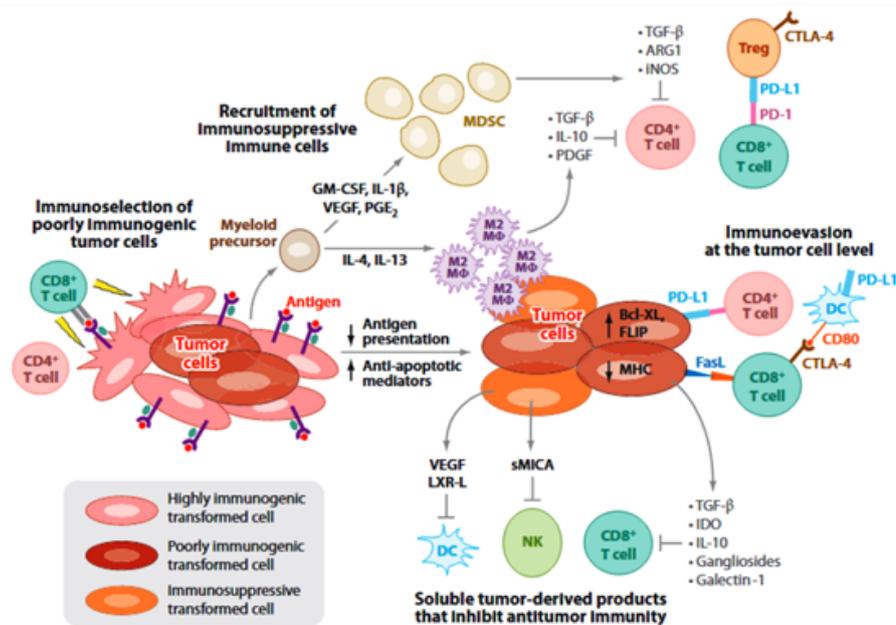
La phase dite d'équilibre commence lorsque quelques cellules tumorales deviennent résistantes aux cellules immunitaires effectrices de la phase initiale d'élimination. Dans ce processus, le système immunitaire maintient la tumeur en état de dormance fonctionnelle.

Les lymphocytes T, IL-12 et l'IFN- $\gamma$  jouent un rôle crucial pour maintenir les cellules tumorales occultes en phase d'équilibre.

A la fin de cette période de sélection darwinienne, de nombreuses cellules tumorales sont éliminées, mais de nouvelles variantes de cellules tumorales ayant une immunogénicité réduite vont apparaître. Il est probable que cette phase soit la plus longue des trois processus de l'immunoediting du cancer et peut survenir sur une période de plusieurs années.

### 3.2.3. Phase d'échappement

La phase d'échappement apparaît quand le système immunitaire ne parvient pas à limiter la croissance des variants tumoraux ayant acquis la capacité de contourner la reconnaissance immunitaire, conduisant à l'apparition d'un cancer cliniquement détectable.



*Phase d'échappement du processus d'immunoediting du cancer*

### a) Mécanismes d'échappement des cellules tumorales au système immunitaire

Dans cette phase, les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire par :

- L'émergence de cellules tumorales dépourvues de l'expression d'antigènes,
- La perte de complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I,
- La perte de molécules de co-stimulation.
- L'expression des molécules de résistance aux effets cytotoxiques de l'immunité. Cela se produit par (i) l'induction des mécanismes de résistance tels que l'activation des facteurs de transcription pro-oncogéniques STAT3, (ii) l'expression des signaux anti-apoptotiques tels que le Bcl-2, le Bcl-XL (B cell lymphoma Extra Long) et le FLIP (FLICE- Inhibitory Protein), (iii) l'acquisition d'une insensibilité à l'IFN $\gamma$ , (iv) ou par l'expression des molécules de surface inhibitrices qui tuent directement les cellules T cytotoxiques telles que le PD-L1 (Programmed cell Death protein Ligand - 1) et le FasL.
- L'établissement d'un environnement immunosuppresseur.

## 4. Test

Exercice

Citer les différents phases de l'immunoediting

# Exercice

  
IV

Le cancer est un terme utilisé pour désigner des cellules normales d'une partie du corps qui commencent à se développer de manière incontrôlable.

- Vrai
- Faux



# Exercice

VI

les cellules tumorales échappent à la reconnaissance immunitaire par : • L'émergence de cellules tumorales dépourvues de l'expression d'antigènes, • La perte de complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I, • La perte de molécules de co-stimulation. • L'expression des molécules de résistance aux effets cytotoxiques de l'immunité. Cela se produit par (i) l'induction des mécanismes de résistance tels que l'activation des facteurs de transcription pro-oncogéniques STAT3, (ii) l'expression des signaux anti-apoptotiques tels que le Bcl-2, le Bcl-XL (B cell lymphoma Extra Long) et le FLIP (FLICE- Inhibitory Protein), (iii) l'acquisition d'une insensibilité à l'IFN $\gamma$ , (iv) ou par l'expression des molécules de surface inhibitrices qui tuent directement les cellules T cytotoxiques telles que le PD-L1 (Programmed cell Death protein Ligand - 1 ) et le FasL. • L'établissement d'un environnement immunosuppresseur.

- Vrai
- Faux