

Cancer et immunité

Table des matières



Objectifs	3
I - Pré-requis	4
II - Test des pré-requis	5
III - Chapitre II: Antigènes tumoraux humains	6
1. Introduction	6
2. Exercice	6
3. Classification des antigènes tumoraux	6
3.1. Antigènes à haute spécificité tumorale	6
3.2. Antigènes à faible spécificité tumorale	8
4. Exercice	9
5. Récapitulation	9
IV - Exercice	10
V - Exercice	11

Objectifs

A l'issu de ce chapitre, vous serez en mesure de:

- Définir les antigènes tumoraux humains.
- Regrouper les antigènes tumoraux.
- Différencier entre les Antigènes à haute et à faible spécificité tumorale.
- Identifier les antigènes Viraux, antigènes « uniques » codés par des gènes mutés, antigènes «cancer-germline genes», antigènes de différenciation et antigènes surexprimés.

Pré-requis



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

- Immunosurveillance et « immunoediting »
- Mécanismes d'échappement des cellules tumorales au système immunitaire

Test des pré-requis

II

Exercice

A la fin de la phase d'équilibre, de nombreuses cellules tumorales sont éliminées, mais de nouvelles variantes de cellules tumorales ayant une immunogénicité réduite vont apparaître?

- Vrai
- Faux

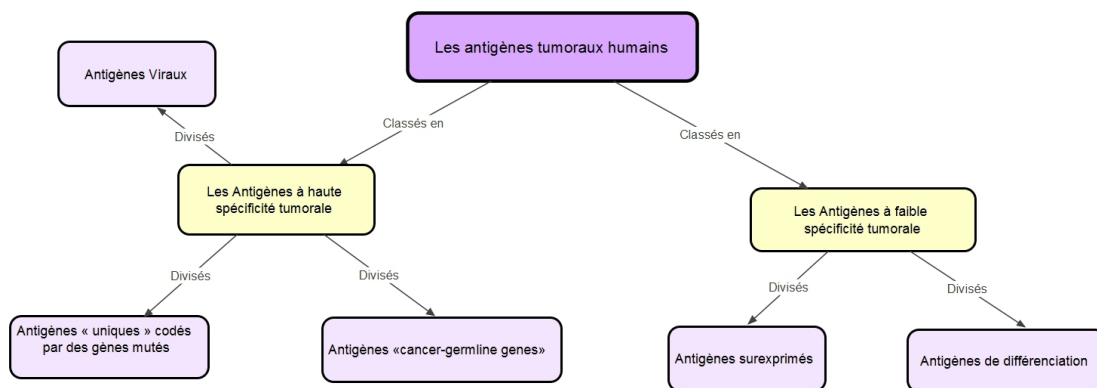
Chapitre II: Antigènes tumoraux humains



1. Introduction

Les antigènes tumoraux sont ceux présentés à la surface des cellules tumorales par les molécules du CMH de classe I ou II. Ils sont reconnus par les CTLs susceptibles de détruire les cellules tumorales avant leur prolifération ou leur métastase. Ils existeraient également à la surface de la cellule tumorale sous forme des récepteurs membranaires mutés, reconnus par les cellules B.

Le premier antigène tumoral défini par les cellules T humaines a été découvert en 1991 par l'équipe de Thierry Boon. A la suite de ce travail pionnier, de nombreux nouveaux antigènes tumoraux ont été isolés.



2. Exercice

Les antigènes tumoraux sont ceux présentés à la surface des cellules tumorales par les molécules du CMH

- CMH de classe I
- CMH de classe I ou II

3. Classification des antigènes tumoraux

Jusqu'à présent, un nombre considérable d'antigènes tumoraux a été identifié et classé en fonction du profil d'expression du gène codant.

3.1. Antigènes à haute spécificité tumorale

Trois types d'antigènes tumoraux peuvent induire des réponses immunitaires strictement spécifiques à la tumeur:

- Les antigènes viraux,
- Les antigènes dérivés de mutations
- Les antigènes codés par les gènes de la lignée germinale du cancer (cancer-germline genes)

3.1.1. Antigènes Viraux

Les antigènes dérivés de virus oncogènes sont à l'origine de plusieurs types de cancers

☞ *Exemple*

Antigènes Viraux tels que le carcinome du col utérin (protéines E6 et E7), le carcinome du nasopharynx, l'hépatocarcinome et certaines leucémies (protéines BARF0, LMP2).

Chez l'homme, le meilleur exemple d'oncoprotéine est l'E7 du virus du papillome humain (HPV), présent dans la plupart des carcinomes du col de l'utérus. In vitro, des CTLs spécifiques à la tumeur ont été obtenus après sensibilisation avec des peptides E7 présentés par HLA-A*0201.

3.1.2. Antigènes « uniques » codés par des gènes mutés

Les antigènes de cette catégorie correspondent aux peptides dérivés de régions de protéines ubiquitaire qui sont mutés dans les cellules tumorales.

Certains peptides antigéniques mutés résultent de l'activation, par mutation des oncogènes, tels la mutation des gènes CASP8 et CDK4.

- *CDK4* empêche la protéine CDK4 (Cyclin-Dependent Kinase 4) de se lier à son inhibiteur, p16INK4A (également appelé CDKN2A (Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A), par conséquent perturbe la régulation du cycle cellulaire exercé par la protéine p16INK4A , suppresseur de tumeur connu, favorisant une croissance incontrôlée des cellules tumorales.
- Le gène de la caspase 8 (*CASP8*), code pour la protéase caspase-8, également appelée FLICE (Fas-associated death domain-Like IL-1-Converting Enzyme) ou MACH (Mediator of receptor-induced toxicity Associated CED-3 Homolog) (Mandruzzato et al., 1997), nécessaire à l'induction de l'apoptose par le Fas et par le TNFR 1. La mutation du gène de la CASP8 modifie le codon STOP et la protéine CASP8 alertée qui en résulte a une capacité réduite à déclencher l'apoptose comparativement à la caspase-8 de type sauvage.
- Un autre processus oncogène implique les translocations chromosomiques qui peuvent coder pour des peptides chimériques tels que le BCR – ABL ou ETV6 – AML1 (également appelées RUNX1)

3.1.3. Antigènes «cancer-germline genes»

Cette catégorie d'antigènes se caractérise par une expression strictement spécifique à la tumeur.

Elle englobe d'une part, les gènes codant pour la famille MAGE (Melanoma-associated antigen), dont 25 sont fonctionnels et regroupés dans trois régions du chromosome X: MAGE-A, MAGE-B et MAGE-C.

D'autre part, figurent sur le même chromosome les familles BAGE (B melanoma antigen), GAGE (G melanoma antigen), LAGE / NY-ESO1 et SSX (Synovial Sarcoma X chromosome)

Le mécanisme conduisant à l'activation de ces gènes dans les cellules tumorales implique la déméthylation de leur séquence promotrice, qui se trouve à l'état méthylé dans toutes les cellules normales à l'exception des cellules germinales testiculaires ou les cellules trophoblastiques. Ce mécanisme semble être plus fréquente dans les tumeurs avancées.

3.2. Antigènes à faible spécificité tumorale

Cette catégorie d'antigènes tumoraux comprend les antigènes de différenciation et les antigènes dérivés de gènes surexprimés dans la tumeur.

3.2.1. Antigènes de différenciation

Les antigènes de différenciation sont des molécules présentes non seulement sur les cellules tumorales mais également sur certaines cellules normales. Ils correspondent à la réexpression d'une protéine caractéristique d'un stade plus précoce de la différenciation cellulaire. La plupart de ces antigènes ont été décrits dans les cellules de mélanomes, dans lesquelles la protéine correspondante est souvent impliquée dans la biosynthèse de la mélanine ou la biogenèse des mélanosomes.

Exemple

Les principaux peptides antigéniques reconnus par les CTLs sont :

- Des antigènes dérivés de la tyrosinase, la gp100/pmel17, la Melan-A (également connu sous le nom de MART1 (Melanoma Antigen Recognized by T lymphocytes 1) , la gp75/TRP1, ou la TRP2,
- Des antigènes de lignées spécifiques comme : le PSA (Prostate Specific Antigen), le PAP (Prostatic Alkaline Phosphatase), le PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen).
- L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)

3.2.2. Antigènes surexprimés

Ces antigènes ubiquitaires sont produits à des niveaux particulièrement faibles dans les tissus normaux. Ils sont surexprimés spécifiquement dans les cellules tumorales d'origines variées. C'est pourquoi, les CTLs spécifiques de ces antigènes reconnaissent les cellules tumorales au lieu des cellules saines. En effet, il y aurait un seuil d'expression minimal au-dessous duquel les CTLs ne reconnaissent pas l'antigène.

Exemple

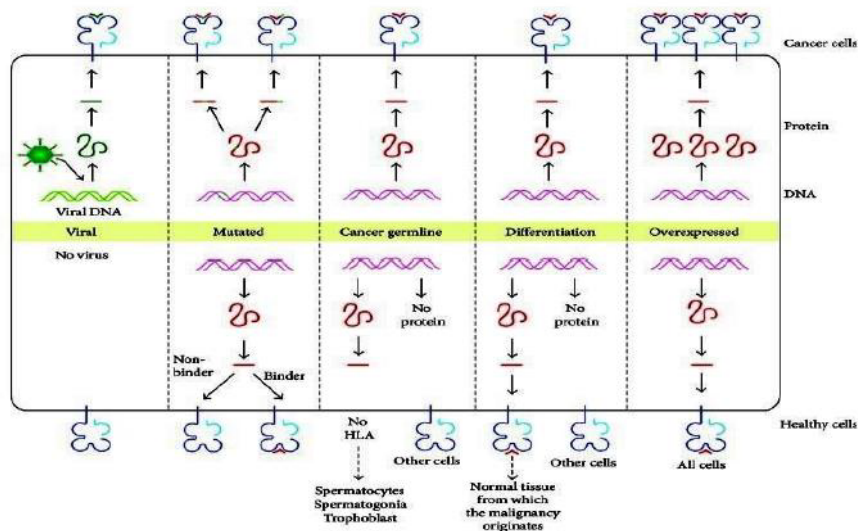
- Le peptide RAGE-1 (Renal tumor antigen 1) codé par le gène MOK (MAPK/MAK/MRK Overlapping Kinase), est surexprimé dans des tumeurs de types histologiques différents mais reste silencieux dans les tissus normaux .
- La protéine Wilms tumorale 1 (WT1), est un facteur de transcription exprimé dans les cellules leucémiques à des concentrations 10 à 1000 fois supérieures à celles des cellules normales
- Le PRAME (Preferentially expressed antigen in melanoma), un gène surexprimé dans un certain nombre de types de tumeurs, mais exprimé à des niveaux faibles dans divers tissus normaux. Au moins cinq peptides reconnus par les CTLs chez les patients atteints de mélanome se sont révélés dérivés de PRAME

4. Exercice

Citez quelque antigènes dérivés de virus oncogènes qui sont à l'origine d de cancers

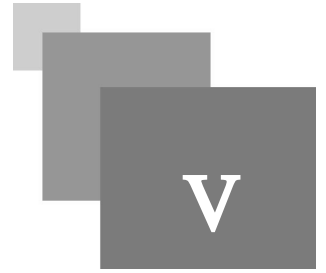
5. Récapitulation

Antigènes à haute et à faible spécificité tumorale



Antigènes tumoraux reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques

Exercice



Les antigènes de différenciation sont des molécules présentes

- Seulement sur les cellules tumorales
- Sur les cellules tumorales mais également sur certaines cellules normales.