

UE : immunologie : module 5 : la réponse immunitaire en action

Date : 01/12/10
UE : immunologie

Plage horaire : 16-17h
Enseignant : Pr. TAUPIN

Ronéiste :
Maurel Damien
Roscop Cécile

IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE

<u>I. Introduction</u>	2
<u>II. La réponse immunitaire</u>	4
<u>III. Les effecteurs de la réponse anti-tumorale</u>	5
1. Lymphocytes T cytotoxiques ou CTL.....	6
2. Lymphocytes NK.....	6
3. Macrophages.....	6
4. Les anticorps.....	7
<u>IV. Les antigènes tumoraux</u>	7
1. Antigènes codés par des gènes cellulaires normaux.....	7
2. Antigènes de différenciation cellulaire et tissulaire.....	8
3. Antigènes codés par des gènes cellulaires mutés.....	9
4. Antigènes d'origine virale.....	9
<u>V. Mécanismes d'évasion de la tumeur</u>	10
1. Défaut d'immunogénéicité de la tumeur.....	10
2. Facteurs dépendant de l'hôte :.....	11
<u>VI. Immunothérapie anti-tumorale</u>	11
1. Non spécifique de la tumeur.....	12
2. Spécifique ou sélective de la tumeur.....	12
<u>VII. Conclusions</u>	13

Immunité anti-tumorale, Immunothérapie

I. Introduction

Actuellement pour le traitement des tumeurs, on connaît :

- la chirurgie (exérèse),
- la radiothérapie
- la chimiothérapie
- l'immunothérapie (depuis longtemps maintenant mais sans que l'on connaisse réellement comment ça fonctionne)

L'immunothérapie n'est efficace que si la cellule tumorale est **immunogène** car pour qu'il y ait une réponse immunitaire (RI), il faut la présence d'un antigène.

De plus, une fois avoir stimulé une réponse immunitaire il faut que cette cellule tumorale soit **sensible aux mécanismes effecteurs** de la réponse immunitaire.

Il faut savoir que les tumeurs ont développé des mécanismes de résistance au système immunitaire (SI). (*Il en reparle plus tard*)

On sait depuis longtemps que le SI possède une fonction **d'immunosurveillance** : fonction de surveillance en particulier de l'apparition de cancer.

On le voit très bien chez les populations **d'immunodéprimés** qui feront plus souvent des cancers que la population générale : ce qui prouve que lorsque l'on a un SI compétent on est relativement à l'abri de la survenue d'un cancer.

Cette fonction d'immunosurveillance **ne met pas en jeu** la réponse T.

Expériences chez la souris: la souris Nude est une souris qui n'a pas de thymus et qui pourtant survie très bien en absence d'infection. Si elle survie suffisamment longtemps, elle ne fait pas plus de cancer qu'une souris normale. Il y a donc une fonction de surveillance de l'apparition de tumeur qui ne pas en jeu les LyT.

L'apparition d'un cancer est en fait le **stade clinique** de la tumeur, stade terminal (on le voit, le met en évidence). Avant cela, il y a déjà présence de cellules anormales sans la tumeur. La tumeur se développe en fait en **3 stades** :

- **l'élimination** : la fonction d'immunosurveillance joue son rôle, les cellules tumorales apparaissent mais le SI est capable de les prendre en charge et de s'en débarrasser.
- **L'équilibre** : l'immunosurveillance laisse passer des cellules tumorales mais le SI reste efficace et évite l'emballement de la prolifération.
- **L'échappement** : le SI sont est complètement dépassé. Les mécanismes en parties liés à la tumeur elle-même : elle est capable d'échapper au SI mais aussi de l'inhiber. C'est à ce

moment que l'on voit apparaître la phase cancer.

Il existe des mécanismes chez l'homme où l'on peut voir apparaître une tumeur après une transplantation d'organe chez un receveur **plus tôt** que chez le donneur.

Les cellules tumorales étaient présentes chez le donneur, celui-ci avait une immunosurveillance qui empêchait l'apparition d'un cancer, alors que le receveur sous immunosuppresseurs donc **immunosupprimé** voit apparaître la tumeur plus tôt. (*Argument confirmé chez la souris*).

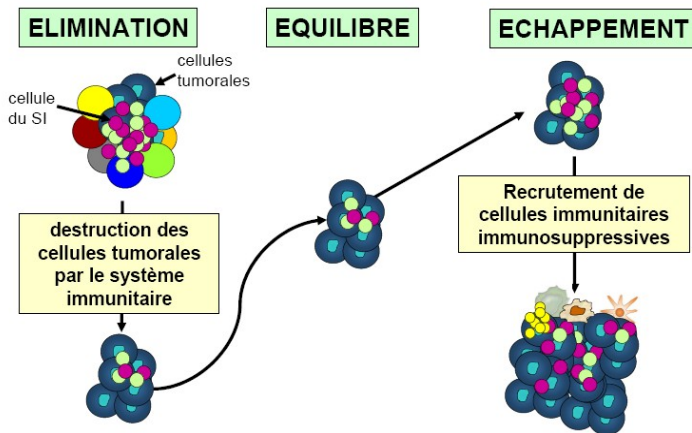


Schéma résumé : ces trois phases correspondent à des **modifications de la tumeur** elle-même :

- de ces fonctions de prolifération,
- de sa sensibilité à l'apoptose,
- mais aussi ses capacités à stimuler la RI ou à la bloquer.

C'est ce qu'on appelle le « **cancer immunoediting** »

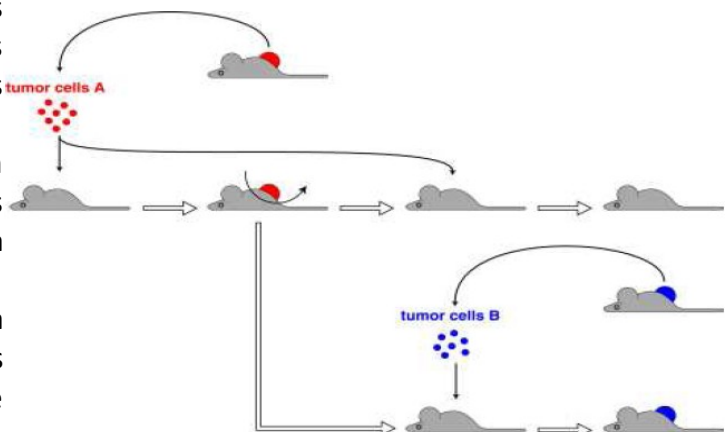
Les cellules tumorales induisent une **immunité spécifique** : elles sont antigéniques.

Expérience chez la souris : on prélève des cellules tumorales A d'une souris cancéreuse que l'on injecte chez une souris saine : **on reproduit une tumeur**.

Si on enlève cette tumeur et que l'on réinjecte par la suite les mêmes cellules tumorales à cette même souris : **on n'aura pas de tumeur**.

Ceci est dû au fait que la souris a **développé une RI** face aux cellules tumorales A qui étaient en quantité insuffisante pour développer une tumeur.

Et ainsi à la deuxième injection, le SI est capable de repousser cette entrée antigénique.



Un peu comme dans l'HSR, on a une mémoire immunitaire qui fait que lorsqu'on est déjà vacciné, on est capable de se défendre contre une nouvelle intrusion. D'où **le concept possible** de vaccination contre le cancer.

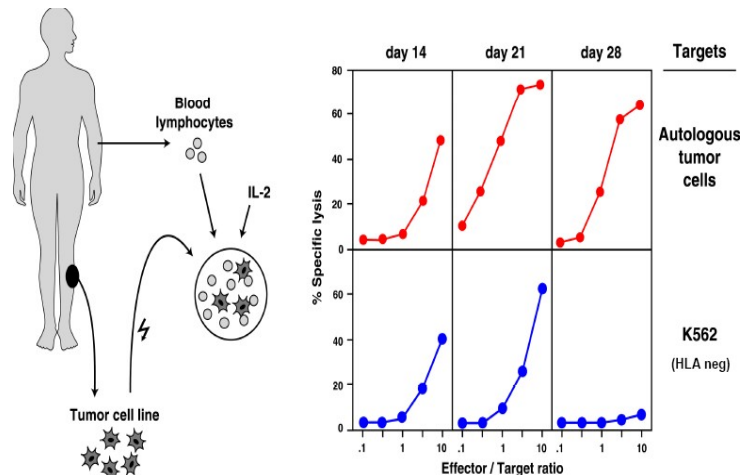
Et enfin si on reprend la même souris et qu'on lui injecte une tumeur B différente, **celle-ci prend**. Ce qui prouve que la RI que l'on a eu précédemment était **spécifique de l'Ag A**.

Si on change l'Ag on a une prise de la tumeur.

Cela met en exergue le **concept d'Ag tumoral**.

On peut **mesurer la réponse anti-tumorale** par test in vitro : on mesure la réponse cytotoxique ou

CD4 contre les cellules tumorales dérivé d'un patient qui a eu une tumeur. (*Il ne rentre pas dans les détails par manque de temps*)



II. La réponse immunitaire

Dans la réponse anti-tumorale on va retrouver **tous les pans** de ce que l'on a vu jusqu'à présent en immunologie : c'est comme la réponse anti-infectieuse. Ce sont **les même mécanismes**, qui sont soumis à une source différentes car l'Ag n'est pas le même (Ag tumoral), mais globalement on retrouve la réponse innée et la réponse adaptative.

On a pratiquement intervention de tous les éléments : le LyB, le LyT, les cellules dendritiques (rôle important de la présentation antigénique).

- **Réponse Th1/ Th2 :**

On va avoir des réponses qui vont se développer selon les deux versants : versant Th1 et versant Th2. Sachant que, comme dans la réponse anti-infectieuse, en fonction du versant privilégié on aura peut être une efficacité moindre car les mécanismes effecteurs mis en jeu ne seront pas forcément les bons.

Ex : si on part d'un Ag tumoral produit par la cellule tumorale (comme si c'était une infection virale) : l'Ag, cible protéique, va donner des peptides chargés sur le CMH I. Donc il faudrait stimuler une réponse CD8. Il vaut mieux avoir ici une réponse de type Th1 qu'une réponse Th2.

De la même façon, on a **les Ly NK** qui ont une activité anti-tumorale en particulier lorsque les cellules tumorales ont perdu l'expression du CMH I.

- **Etape clé : la maturation de la cellule dendritique :**

Pour avoir une immunogénicité suffisamment importante, il faut qu'il y ait un **signal de danger**. Il faut donc que les cellules dendritiques soient assez matures pour présenter l'Ag dans le ggl de façon efficace.

- **Un facteur émergent : lymphocytes T régulateurs :**

Deux éléments qui prennent de plus en plus d'importance dans ses réponses là :
Le premier est la notion de **LyT régulateur**. (*la seconde notion arrive bien plus tard*)

Il y en a plusieurs **sous-types** : certains sont d'origine thymique (Treg naturels) d'autres d'origine périphérique. Ces LyT reg sont aussi spécifiques de l'Ag.

Ils agissent de **différentes façons** : soit par contact avec la cellule cible soit par production de cytokines (en particulier immunosuppressive: IL10 et le TGF bêta).

Il existe plusieurs **sous-types de Treg périphériques** : qui vont produire plus d'IL10 (Tr1) ou plus de TGF bêta (Th3) entre autre.

Fonctions :

Ces LyT reg ont des réponses très variées ils peuvent agir à tout les niveaux de la RI spécifique de l'Ag ou non :

- ils ont des effets inhibiteurs sur l'immunité non spécifique comme les macrophages.
- Ils ont des effets immunosuppresseurs sur les LyT effecteurs : les Ly Th1 ou Th2, sur les LyB.

Il y a même des publications qui disent qu'un excès de T reg dans le sang d'un individu va favoriser le **développement tumoral**. C'est un des paramètres important pour palier ou anticiper le pronostic d'une tumeur.

Rôle des Treg intra-tumoraux sur la survie :

Des études sur le cancer de l'ovaire ont démontré qu'au sein même du tissu tumoral se fait une infiltration de LyTreg au stade de développement tumoral. On s'aperçoit que la survie du patient est **d'autant plus courte** que la tumeur est plus infiltrée par les Treg.

Les LyT reg se trouvent dans la tumeur alors qu'ils ne devraient pas y être. On s'aperçoit que c'est la tumeur elle-même qui favorise le **recrutement** des Treg. Cela fait partie des mécanismes d'échappement.

III. Les effecteurs de la réponse anti-tumorale

Le but dans le cancer est de rendre les effecteurs **moins efficaces** contrairement à l'immunité (où il vaut mieux les rendre plus actifs).

1. Lymphocytes T cytotoxiques ou CTL

Ce sont les effecteurs principaux de la réponse anti-tumorale.

Ils fonctionnent via le CMH I. Donc les Ag tumoraux présentent des peptides via le CMH I mais on a qu'un petit nombre de CMH I à la surface de nos cellules donc on ne présentera qu'un petit

nombre de peptide. De plus en fonction du phénotype HLA on ne présentera pas les mêmes peptides.

On pourrait imaginer développer une immunothérapie baser sur les LyT CD8 que l'on amplifierait ex vivo et que l'on réinjecterait au malade. C'est possible mais pour cela il faut utiliser les LyT du patient lui-même car ils sont habitués à reconnaître des Ag quel qu'il soit dans le contexte du CMH du soi.

C'est différent d'un Ac, celui-ci reconnaît l'Ag indépendamment du contexte. On pourra en injecter à n'importe qui. Alors que le LyT cytotoxique ne marchera que si on respecte la **compatibilité HLA**.

2. Lymphocytes NK

Ils sont non spécifiques de l'Ag, non restreints au CMH.

Ils fonctionnent exactement comme les CTLs avec les mêmes mécanismes.

Mais ils ne lysent pas toutes les tumeurs. Ils sont particulièrement efficace contre les cellules qui n'expriment plus leurs CMH I : les NK ont des récepteurs NK qui sont inhibés ou activés par les molécules HLA.

Ils ont aussi des mécanismes qui mettent en jeu les Ac, ils sont responsables du mécanisme d'ADCC. Donc un Ac qui reconnaît un Ag tumoral pourra conduire à une cytotoxicité via le complément mais aussi via l'activation des Ly NK.

Si on reprend le modèle de la souris Nude athymique : sa fonction d'immunosurveillance est relativement efficace grâce notamment à sa réponse NK. Quand on supprime les NK on perd cette activité là. L'immunosurveillance est un mécanisme de l'immunité non spécifique de l'Ag.

3. Macrophages

C'est le **deuxième élément important** de l'immunité anti-tumorale. (*Le premier étant les LyTreg*).

Ce sont des cellules connues comme plutôt pro-inflammatoire, phagocytaire, cytotoxique... donc plutôt favorable à une réponse immunitaire efficace.

En fait on voit apparaître dans les tumeurs une seconde catégorie de macrophage : macrophage associée à la tumeur (**TAM**).

- **Ils sont de type M1** : ce sont les macrophages classiques plutôt pro-inflammatoire, bactéricide, phagocytaire, ce sont les « bénéfiques ».
- **Et de types M2** : ceux là ont plutôt tendance à être tolérogène car ils produisent des cytokines immunosuppressives comme l'IL10. On se retrouve un peu dans la même situation que les Treg

Comment se fait-il que l'on retrouve dans les tumeurs ces TAM de types M2 et pas ailleurs ?

Là encore c'est la tumeur qui va conditionner le développement de ces macrophages en M2. A l'origine on a des cellules tumorales avec une réponse classique de type macrophage cad que les monocytes sont activés sont recrutés à partir du sang, se transforment en macrophages. Ils ont tendance à être phagocytaire. Puis au moment où le patient perd cette fonction

immunosurveillance à la fin de la phase d'équilibre (il commence sa phase d'échappement). La tumeur a trouvé un moyen d'inverser le mécanisme et de faire différencier les macrophages classiques, à priori M1, en M2, via en particulier des cytokines. Donc en créant un **environnement qui est anti-inflammatoire**, la tumeur favorise la différenciation des macrophages en M2 tolérogène.

On va recruter des lyT de type Treg (par des chimiokines, des cytokines) qui vont baigner dans un environnement immunosuppresseur.

Tout ça fait que dans une tumeur solide, on a un très **grand nombre** de cellules immunitaires (Ly B, T4, T8, macrophages) mais cela ne permet pas de se débarrasser de la tumeur. En général les cellules que l'on trouve dans la tumeur sont spécifiques de l'Ag tumoral. Seulement elles ne sont pas actives, car la tumeur crée un environnement qui s'oppose à la fonction immunitaire de ces cellules. On est alors dans la phase d'échappement : il n'y a plus de contrôle.

4. Les anticorps

Ils ne peuvent fonctionner seulement s'il y a un Ag tumoral de surface. Si par perturbation du cycle cellulaire de la cellule tumorale, l'Ag tumoral n'est pas à la membrane il ne sera pas reconnu par l'Ac.

Par contre si celui-ci est membranaire on peut faire des Ac anti-tumoraux fonctionnels, qui marcheront via le complément, les macrophages, les NK...

Ac inhibiteurs : ne fixent pas le complément, ne lient pas le RFc des IgG (*il n'en parle pas en cours mais présent sur la diapo*)

IV. Les antigènes tumoraux

1. Antigènes codés par des gènes cellulaires normaux

Ce sont des gènes normalement **silencieux**.

Les premiers découverts et les mieux connus sont des gènes que l'on retrouve dans les mélanomes. En particulier les Ag de la famille MAGE (*gène associé au mélanome*). Il y a une quinzaine de gènes codants pour des protéines qui sont très peu exprimés dans les tissus normaux. Il y a une petite expression au niveau du testicule.

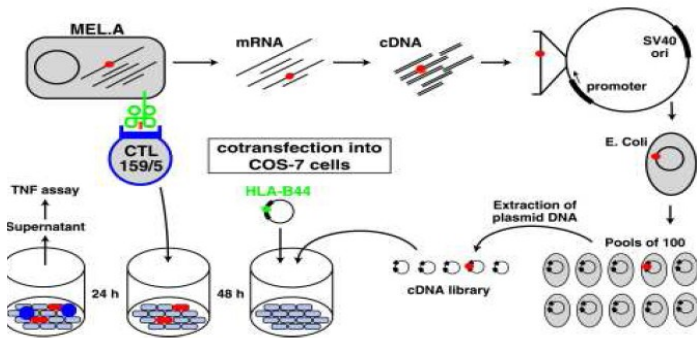
Par contre ils sont très fortement exprimés au niveau du mélanome même s'ils ne sont pas spécifiques du mélanome.

L'expression du gène MAGE-3 se retrouve dans plein de tumeurs (*voir tableau : à titre d'exemple*).

On ne sait pas à quoi servent ces molécules MAGE, on sait seulement quelles sont **antigéniques**.

Tumors (% of positive samples)		Normal tissues	
Melanomas	56	Bone marrow	0
primary lesions	36	Brain	0
metastases	76	Breast	0
Head and Neck sq. cell. carc.	49	Colon	0
Lung carcinomas (NSCLC)	47	Heart	0
Sarcomas	24	Kidney	0
Bladder carcinomas	35	Liver	0
superficial	13	Lung	0
infiltrating	57	Melanocytes	0
Mammary carcinomas	11	Muscle	0
Colorectal carcinomas	17	Ovary	0
Prostatic carcinomas	15	Prostate	0
Renal carcinomas	0	Skin	0
Advanced myeloma	28	Stomach	0
Brain tumors	0	Testis	100
		Urinary bladder	0
		Uterus	0

Cloning a cDNA encoding antigen LB33-B



La découverte de ces molécules là on était faites « à rebours ». On est parti de tumeur, par PCR on a réussi à isoler des gènes exprimés seulement dans les cellules tumorales et non dans les cellules normales. On a pu alors identifier ces molécules là.

Par ailleurs ce ne sont pas les seules (les tyrosinases par exemple).

Comme on les retrouve que dans les cellules tumorales ce sont des candidats intéressant pour de **l'immunothérapie** : détruire les cellules qui expriment ces gènes sans atteindre les cellules normales.

Problème : toutes les tentatives faites n'ont pas fonctionné ou pas suffisamment bien car lorsqu'on a généré des LyT cytotoxiques qui reconnaissent le peptide antigénique et qu'on les injecte au patient, ils vont bien au niveau de la tumeur mais dans un environnement plutôt défavorable puisqu'il est pro-tolérologène, anti-inflammatoire et donc la RI ne s'exprime pas. Ils ne sont pas efficaces.

2. Antigènes de différenciation cellulaire et tissulaire

Ce sont de gènes exprimés au cours du développement soit embryonnaire soit fœtal. Ils sont ensuite rendus silencieux dans les tissus normaux mais ré-exprimés par les cellules tumorales.

Ce sont **des marqueurs tumoraux** qui servent plus à mesurer l'efficacité d'un traitement et la masse tumorale car leurs quantités sont fonction de la masse tumorale.

Par exemple : l'alpha-foetoprotéine (cancer primitif du foie) et l'Ag carcinoembryonnaire ACE (tumeurs coliques).

Il y en a un autre dans le myélome : la bêta 2 microglobuline (molécule associé au HLA I) = marqueur de la masse tumoral dans le myélome, car les LyB produisent beaucoup de molécules HLA donc un excès de microglobuline.

Ces antigènes ne sont que des marqueurs, ce ne sont pas des antigènes qui vont pouvoir activer une RI : ils ne sont **pas immunogènes**. On ne sert pas comme agent de TTT ou de vaccination.

3. Antigènes codés par des gènes cellulaires mutés

Quand on mute un gène, on se retrouve avec une protéine qui n'existait pas auparavant. Il y a un acide aminé qui change donc il y a aura un peptide de cette protéine qui va changer. Donc ce peptide peut générer une réponse anticorps contre lui-même ou une réponse lymphocytaire T.

Il y a plein de cellules qui ont un gène de muté comme cela en particulier des cellules du cycle cellulaire.

Exemple : Rb (protéine du rétinoblastome), p53. Ces mutations sont nécessaires à la perte de contrôle de la prolifération favorisant le déclenchement de tumeur.

De la même façon il existe des protéines qui vont être surexprimées ou mutées et vont faire que sur la cellule perd sa sensibilité à la mort cellulaire. Dans ces cas là on avoir de nouveaux épitopes qui seront créent et seront immunogènes.

Par exemple dans une translocation chromosomique BCR-ABL on peut mettre en évidence des cellules mutées qui sont capable de reconnaître le peptide qui est à la jonction de ses deux molécules BCR et ABL qui se trouvent fusionnées sous la forme d'une chimère dans la cellule anormale. On obtient un nouveau peptide de fusion à la jonction des deux qui n'existait pas avant. Cette situation peut générer des LYT cytotoxique (qui ne parviennent tout de même pas à contrôler la tumeur).

4. Antigènes d'origine virale

Il y a de nombreux virus capable de donner des tumeurs à terme.

- **Virus à ADN :**
 - HPV : Le virus du papillome. Dont on parle beaucoup en ce moment car justement on peut avoir une forme d'immunothérapie avec un vaccin anti-papillome
 - De la même façon on sait que le cancer du foie peut être du à une infection à l'hépatite B (provoque une cirrhose puis un hépatome à terme). Donc en traitant l'infection virale on peut prévenir la survenue de la tumeur, voire avoir un vaccin thérapeutique qui pourrait traiter la tumeur (en mettant la RI en surrégime contre la réponse tumorale)
- **Virus à ARN :** HTLV-1 : leucémie T CD4+ (*non traité en cours*)

Immunosurveillance contrôle durable de l'infection virale :

Cela fait partie des fonctions de l'immunosurveillance, on a des virus qui persiste jusqu'à très long terme chez des individus (CMV, EBV = persiste en état latent pendant de nombreuses années). Ils sont réactivés de temps en temps (herpès) ou rendus silencieux grâce à la RI en général.

V. Mécanismes d'évasion de la tumeur

1. Défaut d'immunogénéicité de la tumeur

- Par diminution de la capacité de présentation :

Il y a, en fonction des différentes tumeurs, entre 33% et 50% des tumeurs qui perdent l'expression de leurs molécules CMH I.

Mécanismes : au moment de l'échappement, une cellule commence à modifier son programme génétique qui fait qu'elle n'est plus reconnaissable par le SI. Elle devient alors avatagée par rapport aux autres en ayant perdu son CMHI, elle va pouvoir proliférer en échappant au LyT8. Si en plus elle produit des cytokines immunosuppressives, elle a un double avantage. Même si elle n'a pas besoin de le faire puisque d'autre cellule le font à sa place. C'est une sélection naturelle en continue. Dans une tumeur les cellules ne sont pas toutes identiques. Chacune essaie aléatoirement de « s'en sortir » par mutation, par changement de métabolisme. A terme on obtient une tumeur résistante.

Par ailleurs en perdant la classe I, on augmente les chances d'activation des NK. Cela signifie qu'un seul mécanisme ne sera pas suffisant.

- Par absence de molécules de co-stimulation :

Peu de cellule tumorale exprime du CD28 nécessaire à l'activation des LyT

- Par absence de molécules de classes II :

Importante pour stimuler les CD4. Cette stimulation peut toujours se faire de façon indirecte via les cellules dendritiques.

- Par production de cytokines immunosuppressives

- Par diminution de l'expression des peptides immunogènes :

Mutations répétées des Ag tumoraux (comme le virus de la grippe par exemple qui mute tous les ans). Par ce mécanisme il nous faut régénérer une nouvelle réponse T adaptée au nouvel Ag alors que la cellule tumorale continue à se développer.

- Par modulation antigénique :

S'il est membranaire il est accessible par l'Ac. Si pour une raison donnée, il ya modification d'une protéase et que celle-ci est produite alors qu'elle ne l'était pas avant, qu'elle est alors capable de cliver cette protéine membranaire pour la rendre soluble. Là on n'a plus d'Ag membranaire et plus d'action efficace des Ac. C'est ce qu'on appelle la facilitation passive = Ag tumoral sous une forme sécrétée.

- Par masquage antigénique :

En modifiant les glycosylations, on empêche l'accès aux épitopes antigéniques. Les Ac ne pourront plus se lier et la cellule sera protégée.

- Par résistance à la mort cellulaire : résistance à l'apoptose (des LyTc)

- Par destruction des cellules du SI (théorie non encore complètement reconnue) :

Des tumeurs exprimant le FAS ligand (= théorie de l'évasion immune et du privilège immun) capablent de tuer les cellules immunocompétentes venant les attaquer.

Ces mécanismes sont nombreux. Ils peuvent différer selon les tumeurs mais aussi selon les individus. C'est plutôt un mécanisme « à la carte » en fonction de la pression immunitaire que va exercer l'individu sur sa tumeur.

2. Facteurs dépendant de l'hôte :

- Déficit immunitaire inné ou acquis : le fait d'avoir une immunodépression va favoriser le déclenchement d'une tumeur.
- Anomalie du répertoire des TCR : si le répertoire est tronqué, moins large il y aura moins de capacité à reconnaître le monde antigénique dont tumoral.
- Moins bonne capacité de présentation de certains allèles du CMH : si le CMH n'est pas assez diversifié, il présentera moins de variété de peptides antigéniques.
Par exemple : les homozygotes en HLA-A HLA-B HLA-C présentent moins d'Ag qu'un hétérozygote qui a deux HLA-A/B/C différents.

VI. Immunothérapie anti-tumorale

comment utilise-t-on tous ces mécanismes ? Par des stratégies d'immunothérapie efficace.

Il y a trois approches possibles :

- **Passives** : on administre un produit fini : c'est un médicament. On injecte une cytokine (IFN alpha et IL2) par exemple ou un anticorps (nombreux : cf cours de biothérapie). La différence entre les deux c'est que la cytokine aura une action non spécifique, elle agira sur toutes les cellules ayant son récepteur. Par contre avec les Ac on peut faire un ciblage car ils sont spécifiques d'un seul Ag.
- **Adoptive** : on transfère un produit fini mais vivant. Par exemple des transfusions de Ly.
- **Active** : on essaie de reconstituer chez le patient une véritable réponse immunitaire. On administre directement l'Ag dans des circonstances telles qu'il est capable de déclencher une RI efficace, comme une véritable vaccination. Problème : ce n'est pas le plus facile à faire.

On préfère classer ces immunothérapies en **deux grandes classes** : les spécifiques et les non spécifiques.

(Ce n'est pas tout à fait superposable à la situation précédente mais globalement on s'y retrouve : prof. Taupin)

1. Non spécifique de la tumeur

- **extraits bactériens** : vaccin BCG (exemple ancien) dans les cancers de la vessie. En se vaccinant contre le BCG (bact. à dvpt IC) on exacerbe la réponse Th1, les phénomènes d'HSR. Ce qui permet d'améliorer les traitements des cancers de la vessie par activation importante des macrophages (ici c'est une RI non spécifique de l'Ag tumoral).
- **LAK** : on récupère à partir de sang périphérique des Ly NK que l'on amplifie in vitro en présence d'IL2 à forte concentration, puis on les réinjecte au patient. Ils se sont donc multipliés et avec l'IL2 ils sont devenus très cytotoxiques. On espère par la suite que ces NK vont aller dans la tumeur tuer les cellules tumorales.

Les succès ont été mitigés. Notamment du au fait que ces thérapeutiques ont toujours été testées chez des patients en phase terminale (en particulier rein et mélanome). C'est une phase qui résistait à tout : chimioTTT radioTTT... Des patients non guérissables finalement.

Rq : un laboratoire américain a développé une thérapeutique pour des phases initiales.

- **Les cytokines** : injection directe de cytokine :
 - IL2 dans le cancer du rein métastatique et le mélanome en phase terminale.
Problème : IL2 est non spécifique, a de nombreux effets secondaires graves
 - IFN alpha : fonctionne bien notamment dans la LMC (utilisé aussi dans l'hépatite C chronique)

2. Spécifique ou sélective de la tumeur

- **les Ac monoclonaux** (les plus efficaces) : ils sont très nombreux
Exemple : anti Her2/neu dans les cancers du sein
anti-CD20 dans les lymphomes (on utilise le même en transplantation rénale)

On peut améliorer ces Ac en les couplant à des toxines :

- **Immunotoxine** = Ac monoclonaux couplés à des agents très cytotoxiques, à des médicaments anticancéreux ou encore à des éléments radioactifs puissants
- **TIL** (dans la lignée des expériences faites avec les NK) = *Tumor Infiltrating Lymphocytes*.
Donc ici au lieu d'aller chercher les NK périphériques on va prendre des LyT directement dans la tumeur que l'on amplifie en présence d'IL2 ex vivo, puis on les réinjecte.
Les succès sont faibles encore pour les mêmes raisons car fait sur des patients en phase avancée.
- **Augmentation de l'immunogénéicité tumorale** : facile à faire chez la souris : on rend les cellules tumorales plus immunogènes en exprimant d'avantage de molécules de co-stimulation. C'est illusoire chez l'homme.
- **La vaccination** : efficace pour le VHB et le HPV.

L'intérêt que l'on a maintenant dans la vaccination serait pour tout ce qui immunothérapie active. Cad on prend la tumeur, on la broie pour obtenir des extraits protéiques tumoraux que l'on mettrait en contact de cellules dendritiques du patient ex vivo, puis on les réinjecte pour qu'elles puissent déclencher in vivo une RT spécifique de l'Ag tumorale.

Peut être fait de différentes manières : par lysat de cellules tumorales, ou par exosomes (vésicules dérivées de la tumeur), ou encore par un peptide de synthèse.

Il y a pleins de stratégies thérapeutiques ici.

VII. Conclusions

Il y a pleins de voies d'approches mais il y a pleins d'échecs puisqu'il n'y a rien qui fonctionne bien finalement. A part les Ac, c'est ce qui a de plus efficace à l'heure actuelle.

En fait toutes ses stratégies ont un intérêt plutôt en complément d'autres thérapeutiques. C'est-à-dire lorsque vous avez une chimioTTT ou une radioTTT, vous rajoutez en plus ou après une immunoTTT.

L'immunoTTT seule ne sera pas efficace car la masse tumorale est immunosuppressive et donc s'opposera à tous ses mécanismes immunologiques

- *Manque de moyens pour prédire la réponse et pour mesurer l'efficacité*
- *Beaucoup à apprendre de la meilleure connaissance des cellules dendritiques et des LyTreg*
- *Capacité d'adaptation de la cellule tumorale*

(non traité par manque de temps mais présent sur la diapo)

Bon courage.....