

## IMMUNITE ANTI-TUMORALE

### I – INTRODUCTION :

La tumeur est une néoformation tissulaire développée à partir d'une cellule dans laquelle s'accumulent des anomalies génétiques. La plupart de ces anomalies concernant des gènes codant pour des protéines impliquées dans la prolifération, la différenciation et le contrôle du cycle cellulaire ainsi que les éléments du système immunitaire : facteurs de croissance (FGF...), tyrosine kinase (abelson ABL), les protéines de la mort programmée (P53), les cytokines. Cette prolifération clonale échappe à toutes les règles biologiques de la croissance ; dont les conséquences est l'apparition de nouveaux antigènes par ces cellules tumorales qui pourrait induire une réponse immunitaire. Donc le système immunitaire est impliqué dans la lutte contre le développement de tumeurs en appliquant des mécanismes non spécifiques et des mécanismes spécifiques.

### II – MECANISMES IMMUNOLOGIQUES ANTITUMORAUX :

#### A- IMMUNITE NON-SPECIFIQUE :

**1 – MACROPHAGE :** il infiltre le tissu tumoral et plusieurs expériences montrent l'importance du macrophage dans la lutte contre les cellules tumorales par différents mécanismes.

- Lyse directe : le macrophage peut léser directement les cellules tumorales après un contact intercellulaire en libérant les dérivés oxygénés et les enzymes protéolytiques.
- ADCC
- Sécrétion de cytokines : IL1, IL6 et surtout TNF $\alpha$ . Ce dernier agit de deux manières :
  - Action indirecte en activant les NK et induisant l'apoptose
  - Action directe par ses effets cytostatiques et cytolytiques

**2 – NATURAL KILLER :** constitue la cellule principale de l'immunité anti tumorale ; elle agit par différents mécanismes :

- Lyse cellulaire en se liant sur les cellules tumorales par les NCR, cette action est inhibée dans les cellules normales autologues par l'interaction des KIR avec les molécules d'HLA I.
- ADCC
- Sécrétion des cytokines notamment l'IFN $\gamma$  et TNF

**B – IMMUNITE SPECIFIQUE :** Etant donné que les cellules immunitaires expriment de nouveaux antigènes différents de ceux du soi, le système immunitaire développe une réponse immunitaire spécifique humorale et cellulaire contre ces derniers.

**1 – IMMUNITE HUMORALE :** elle n'a pas un grand intérêt car dans la plupart des cas ces anticorps jouent un rôle protecteur. Mais ils peuvent participer dans la lyse cellulaire en activant le complément ou par ADCC, comme ils peuvent être utilisés dans le diagnostic ou l'orientation thérapeutique.

**2 – IMMUNITE CELLULAIRE :** les cellules tumorales libèrent des antigènes tumoraux qui seraient captés par les macrophages et présentés aux lymphocytes T4 qui se différencient en TH1 en libérant les

cytokines suivantes IL2, TNF, IFN $\gamma$  ... en activant les éléments de l'immunité non spécifique (macrophage , NK ) et les éléments cellulaires de l'immunité spécifiques ( lymphocytes T4 et T8 cytotoxiques). Les lymphocytes T8 reconnaissent l'Ag tumoral présenté par les molécules HLA I de cellules transformées. Ils agissent par des mécanismes différents :

- libération de la perforine et des granzymes en détruisant les cellules tumorales
- induction de la mort programmée par le Fas L
- sécrétion de l'IFN $\gamma$  et TNF

### **III- MECANISMES D'ÉCHAPPEMENT DE CELLULES TUMORALES AU SYSTEME IMMUNITAIRE :**

Malgré que le système immunitaire développe plusieurs mécanismes de lutte contre les cellules tumorales, il reste incapable d'en freiner la croissance et l'envahissement des autres organes. Ce ci est dû aux mécanismes d'esquive.

1 – Facteurs génétiques : certains haplotypes sont associés aux affections tumorales (exemple HLA A2B12 et la maladie d'Hodgkine.

2- altération des molécules de transduction du signal de lymphocytes T infiltrant la tumeur (p56 lck, p59 fyn, la chaîne  $\zeta$  du CD3, ZAP 70 ....)

3 – Altération du processing en inhibant l'association de l'Ag aux molécules d'HLA dans le reticulum endoplasmique.

4 - Altération de molécules de présentation ( HLA, LFA1, ICAM1, CD80...)

5 – Augmentation de la sécrétion de cytokines suppressives de la réponse immunitaire cellulaire ( TGF $\beta$  , IL10, VEGF, PGE2 ...)

6 – Expression de Fas L en inhibant la mort programmée de lymphocytes T

7 – Inhibition des cytokines de TH1

8- Libération des exosomes exprimant la galectine 9 dont le ligand est Tim-3 exprimé par TH1 ce qui induit la mort de ces derniers

9- Altération de la fonction des cellules dendritiques (inhibition de leur maturation (VEGF) , inhibition de CCR7 , CCL21 et CCL19)

10- Altération des lymphocytes cytotoxiques

11- Recrutement des lymphocytes T reg

12 – Libération des Ag en bloquant les anticorps

13 – Ag séquestrés

14– anticorps bloquants

15 – Inhibition de chimiotactisme du macrophage

### **IV – MARQUEURS TUMORAUX :**

On entend par marqueur tumoral toute protéines ou glycoprotéines nous permettant de détecter une tumeur.

**1 – Enzymes :** en général, ce sont des produits normaux de l'organisme et qui sont augmentées quantitativement après le développement de la tumeur.

Exemple : tdt ( DNA polymérase ) augmentée dans les leucémies

Enolase augmentée dans le neuroblastome

**2 – Ag foetaux :** Ce sont des molécules exprimées en grande quantité chez le fœtus et absentes ou se trouvent à titre de traces chez l'adulte et qui sont augmentées en général dans les tumeurs digestives.

exemple :  $\alpha$  foetoprotéine : elle est augmentée dans les tumeurs dérivées du sac vitellin (prostate) et le carcinome hépatique.

Ag carcinoembryonnaire (ACE) : augmenté dans les cancers digestifs, notamment dans le cancer du colon.

**3 – Antigènes viraux et les anticorps correspondants** : certaines tumeurs sont développées après une infection virale, donc les marqueurs viraux de ces virus constituent des marqueurs tumoraux. exemple : EBV et le cancer du Cavum.

**4 – Antigènes spécifiques** pour chaque tumeur ( **TATA**) ou les antigènes responsables de rejet de tumeurs après leur transplantation chez les sujets syngéniques.

**5 – Anticorps** : ce sont les anticorps spécifiques des antigènes tumoraux.

#### **V – DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DE TUMEURS :**

- Recherche des anticorps antitumoraux ou antiviraux comme un moyen de diagnostic
- Immunoscintigraphie : pour le diagnostic de tumeurs solides.

#### **VI – IMMUNOTHERAPIE ANTI TUMORALE :**

L'objectif de l'immunothérapie est d'augmenter l'efficacité de l'immunité spécifique et non spécifique, de lever l'état de non-réponse immunitaire et de diminuer leurs effets d'échappement.

**1 – Cytokines** : les cytokines utilisés dans le traitement antitumoral, ce sont des facteurs de croissance et de différenciation de l'hématopoïèse et de l'immunopoïèse ainsi que les immunostimulantes : GM-CSF, IL2, IFN $\gamma$ , IL12, TNF ou par l'introduction des gènes de ces cytokines dans les cellules tumorales.

**2 – Utilisation des substances immunostimulatrices :**

- **Lithium** : il augmente la cytotoxicité de NK ainsi que la sécrétion de TNF
- **CDDP** ( cis diamino dichloro platinum )

**3 – Induction de réponse immunitaire** dans la tumeur par des agents pathogènes à réplication intracellulaire. Exemple utilisation du BCG dans le traitement du cancer de la vessie.

**4 – Traitement des cellules immunitaires autologues invitro puis leur réintroduction** ( NK traités par IL2 et IFN $\gamma$  LAK $\rightarrow$  $\gamma$ ►)

**5 – Vaccin** à base de protéine ou de DNA des antigènes s tumoraux

**6 – Utilisation des anticorps** spécifiques contre les antigènes tumoraux sur les quels on fixe des substances cytotoxiques.

**VII – CONCLUSION** : Bien que le système immunitaire soit impliqué dans la lutte contre le développement de tumeurs, il reste incapable d'arrêter la croissance tumorale ; et malgré le progrès expérimental de l'immunothérapie, le traitement de choix reste toujours (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie) parce que nous ne connaissons pas bien le fonctionnement du système immunitaire, les effets pléiotropiques des cytokines et le coût qui est très cher.