

Immunologie et cancer.

1^{re} partie : réponse immunitaire antitumorale

B. Calmels

Département des affaires médicales et réglementaires, Transgene SA, 11, rue de Molsheim, F-67082 Strasbourg Cedex, France

Résumé : Le développement d'une tumeur au sein d'un organisme est étroitement lié à son système immunitaire. Il est clairement établi qu'il existe un processus d'immunosurveillance qui protège l'hôte de la mise en place d'un foyer tumoral. Cependant, il est également admis que le système immunitaire facilite la progression tumorale, notamment en façonnant le phénotype immunogénique de la tumeur au cours de son développement. Le système immunitaire joue donc un double rôle dans les relations complexes existantes entre l'hôte et la tumeur. L'objet de cette revue est de faire le point sur ces différentes interactions en détaillant les acteurs du système immunitaire impliqués dans la mise en place d'une réponse immunitaire antitumorale.

Mots clés : Immunologie – Cancer – Immunosurveillance

Immunology and cancer: antitumoral immune response

Abstract: Cancer development and the host's immune system are closely connected. It has become clear that a functional cancer immunosurveillance process exists that acts as an intrinsic tumor suppressor. However, the immune system can facilitate tumor progression, at least in part, by sculpting the immunogenic phenotype of tumors as they develop. The immune system plays a dual role in the complex relations between tumors and the host. In this review we focus on these various interactions and list the

actors involve in antitumoral immune response.

Keywords: Immunology – Cancer – Immunosurveillance

Introduction

Le cancer est une pathologie des organismes complexes. Il peut apparaître chez les mammifères, mais ne se développe pas chez les organismes plus simples comme la drosophile [9]. En effet, seuls les organismes complexes possèdent des tissus renouvelables, expliquant ainsi leur susceptibilité aux cancers. Ces tissus sont le siège d'une prolifération cellulaire qui permet le renouvellement des cellules qui meurent ou se différencient. Cependant, ce phénomène présente l'inconvénient majeur d'entraîner des mutations au sein du génome, conférant à la cellule un phénotype malin. Le cancer peut donc être défini comme une « maladie des gènes » [7]. Les cellules présentes au sein du clone néoplasique émergent, accumulent une série de changements génétiques aboutissant à la sélection d'un clone phénotypiquement altéré [30]. La population ainsi sélectionnée ne répond plus aux mécanismes qui contrôlent la croissance cellulaire et évolue en cancer. Hanahan et Weinberg ont identifié six fonctions essentielles au phénotype de cellule cancéreuse : autonomie de croissance, insensibilité aux signaux d'inhibition de prolifération, potentiel de réplification illimitée, échappement à l'apoptose, forte capacité angiogénique et invasion métastatique [18].

De nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer l'évolution du cancer (Fig. 1). Les événements génétiques responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse sont le plus souvent d'origine somatique, bien que pour certains cancers un de ces événements puisse être transmis de manière héréditaire. Il est également aujourd'hui admis que certains gènes, appelés proto-oncogènes et présents dans les cellules normales, peuvent être activés en oncogènes et acquérir ainsi le pouvoir de transformer une cellule normale en cellule maligne en stimulant la prolifération cellulaire [6]. Inversement, il existe au sein de chaque cellule des gènes appelés anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs qui, contrairement aux oncogènes, sont inactivés au cours du processus de tumorigenèse.

Les événements génétiques à la base de la tumorigenèse vont s'accompagner d'une dérégulation du micro-environnement à l'interface entre l'hôte et la tumeur. Au cours de ces interactions, l'hôte va participer à l'expansion des cellules néoplasiques qui recrutent son stroma et son système vasculaire pour leur développement et l'invasion des tissus voisins [23]. Le passage d'un carcinome au stade invasif est précédé, voire concomitant, à une activation du stroma. Ce stroma comporte de nouveaux vaisseaux (néovaisseaux) qui assurent la vascularisation et l'alimentation du tissu cancéreux, des cellules pro-inflammatoires (comme les macrophages), des lymphocytes, des

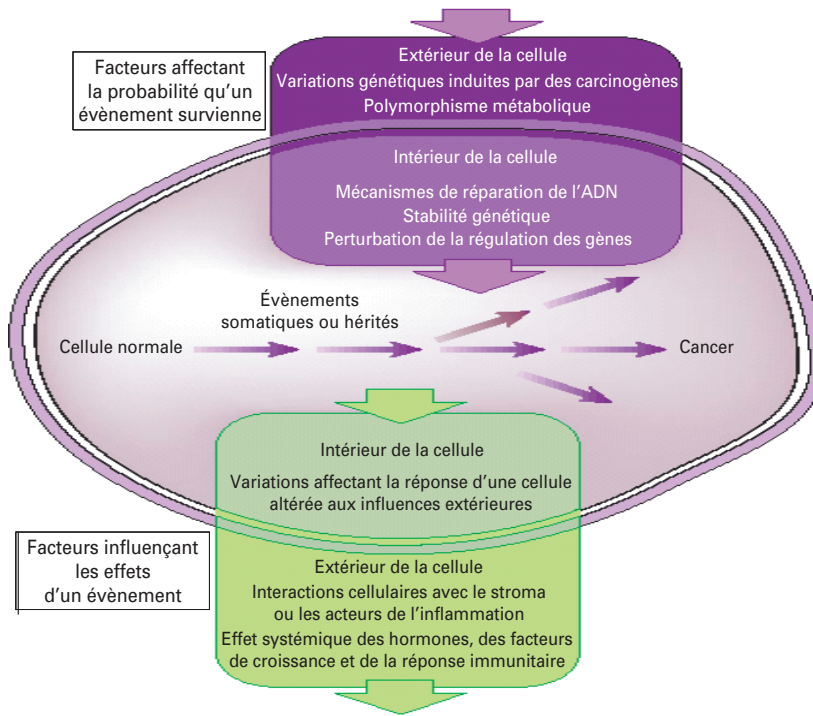


Fig. 1. Représentation des événements génétiques impliqués dans le développement d'un cancer [30]

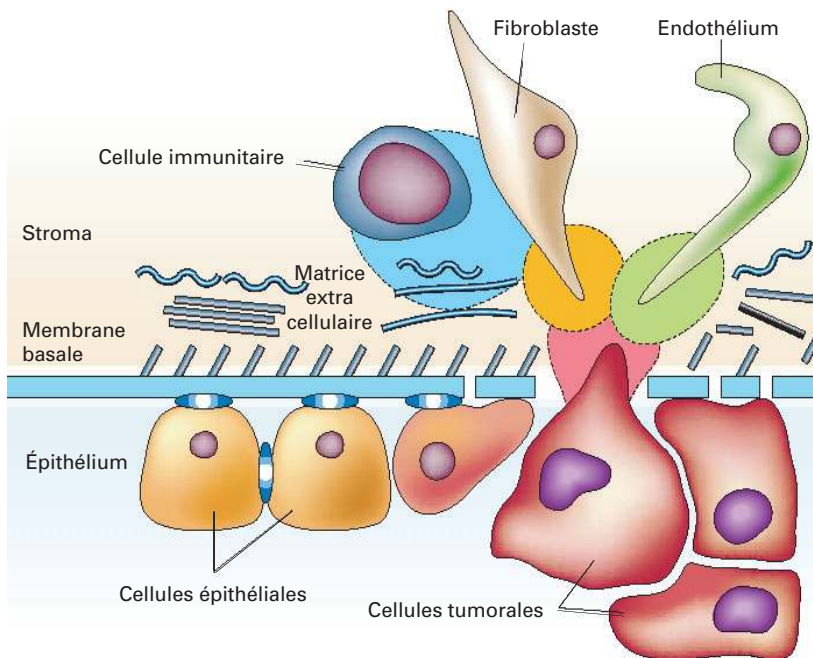


Fig. 2. Microenvironnement du champ d'invasion de la tumeur [23]

fibroblastes à l'origine des fibres de soutien : en somme, « une substance fondamentale où baigne le tout » (Fig. 2).

Par la suite, certaines cellules pourront quitter ce stroma *via* la

vascularisation mise en place, se retrouvant ainsi dans la circulation générale. La colonisation métastatique des organes est influencée par la communication entre ces cellules cancéreuses en circulation et

le tissu cible. Cette interaction est assurée, notamment, par une famille de molécules, les chimiokines, qui vont induire l'adhérence des cellules en circulation à l'organe cible. À titre d'exemple, le récepteur de chimiokine CXCL12 est surexprimé à la surface des organes préférentiellement colonisés par des métastases de cancer du sein [27].

Concept d'immunosurveillance

Les origines de l'immunologie sont attribuées à Edward Jenner, qui posa les premières bases de cette science à la fin du XVIII^e siècle en découvrant que l'inoculation d'un virus de la vaccine induisait une protection contre la variole. L'exemple de la vaccination jennérienne est élargie au XIX^e siècle lorsque Louis Pasteur conçoit un vaccin contre le choléra des poules et contre la rage [36]. Pendant longtemps, le rôle du système immunitaire a été restreint à la protection de l'hôte contre les agressions extérieures des micro-organismes pathogènes, sans que soient pour autant connus les facteurs impliqués dans cette protection. C'est à la fin du XIX^e siècle qu'émergent deux écoles distinctes qui proposèrent différents acteurs dans la réponse immunitaire [37]. Le mouvement « cellulaire » revendiquait l'implication majoritaire d'une population phagocytaire, alors qu'un mouvement « humoral » basait l'immunité sur les anticorps. Durant la première moitié du XX^e siècle, la théorie humorale prit l'ascendant sur les défenseurs d'une implication cellulaire. Au cours des années cinquante, les travaux de Medawar *et al.* sur l'implication d'une composante cellulaire dans le rejet de greffe allogénique renforcèrent le concept d'antigènes spécifiques de tumeur, et par-là même, celui d'immunosurveillance des tumeurs [14]. En effet, l'idée que le système immunitaire puisse stopper le développement d'un carcinome va nécessairement de pair avec la notion que des structures, spécifiquement présentes à la surface des cellules tumorales,

puissent être reconnues par le système immunitaire. Sir Macfarlane Burnet et Lewis Thomas posèrent les bases du concept d'immuno-surveillance des tumeurs et émirent l'hypothèse que les lymphocytes jouaient le rôle de sentinelles dans la reconnaissance et l'élimination constante des cellules tumorales [8].

L'existence d'une surveillance immunitaire antitumorale étant acquise, comment expliquer l'apparition d'une tumeur au sein d'un individu immunocompétent ? Il semblerait que le système immunitaire puisse participer à la sélection de variants tumoraux au cours du développement d'une tumeur. Ces variants seraient sélectionnés sur leur capacité à survivre dans un environnement immunologique intact, et ceci de manière beaucoup plus efficace que dans le cas de présence de virus, bactéries ou parasites. De nombreuses études ont en effet pu mettre en évidence la sélection de variants tumoraux possédant une immunogénicité réduite à la suite d'implantations successives dans des hôtes immunocompétents [39, 40].

Le système immunitaire semble donc à la fois impliqué dans la protection de l'hôte et dans la mise en place du foyer cancéreux, prévenant et œuvrant à la fois au développement de la tumeur. Dunn GP *et al.* ont résumé les différents travaux menés sur ce sujet en construisant un modèle illustré dans la figure 3 [14]. La « mise en place immunitaire » du cancer peut être résumée par la règle dite des trois E : élimination, équilibre et échappement.

Le concept d'immunosurveillance intervient au cours de la phase d'élimination, où le système immunitaire va permettre la destruction de la tumeur. Au cours de cette phase, différents acteurs du système immunitaire vont être recrutés au site tumoral afin de limiter son développement. Après élimination de la majorité des cellules tumorales par le système immunitaire, une phase d'équilibre dynamique se met en place entre le système immunitaire et les variants tumo-

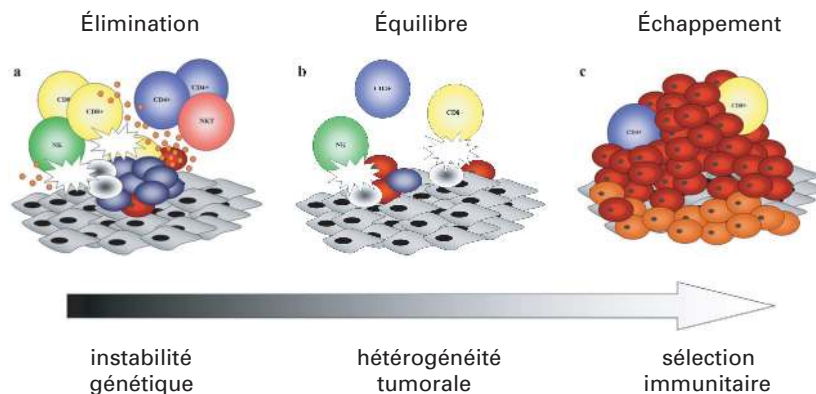


Fig. 3a-c.

La règle des trois E (d'après [14])

(a) L'immunosurveillance entraîne l'élimination. (b) Phase d'équilibre au cours de laquelle le système immunitaire participe à la génération d'un clone de cellules tumorales résistant. (c) Prolifération incontrôlée du clone tumoral, échappant à la réponse immunitaire.

Cellules tumorales (bleu) ; variants de cellules tumorales (rouge et orange) ; stroma (gris). Les populations lymphocytaires sont représentées par des couleurs distinctes. Les petits cercles oranges représentent les cytokines et les flashes blancs, l'activité cytotoxique des lymphocytes sur les cellules tumorales.

raux ayant survécu. Cette phase peut être vue comme une période de sélection darwinienne, au cours de laquelle vont intervenir de nombreuses et rapides mutations génétiques qui aboutiront au développement d'un clone résistant aux attaques du système immunitaire. Cette période, considérée comme étant la plus longue des trois, peut s'étaler sur plusieurs années. Au cours de la dernière phase, le ou les variants tumoraux ayant acquis une insensibilité à la détection et/ou à l'élimination par le système immunitaire, débutent leur phase de croissance incontrôlée. Celle-ci aboutit alors au développement du cancer.

Bases moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire antitumorale

Le système immunitaire peut être schématiquement divisé en deux groupes composés d'éléments de la réponse dite non spécifique ou spécifique (Fig. 4). La réponse immunitaire non spécifique regroupe des facteurs solubles comme les protéines du complément, et de nombreux effecteurs cellulaires, incluant les granulocytes, les cellules dendritiques (DC) et mastocytaires, les macrophages et les cellules Natural Killer (NK). Cette

réponse inflammatoire constitue la première ligne de défense de notre organisme contre les pathogènes [13].

Subséquemment, la réponse immunitaire spécifique, orchestrée par les cellules lymphocytaires de type T CD8+, T CD4+ et B est plus lente à se mettre en place. En effet, elle nécessite la prolifération de cellules lymphocytaires exprimant soit des immunoglobulines qui présentent de nombreux réarrangements génétiques, soit des récepteurs de cellules T (TCR) spécifiques pour des peptides présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Enfin, les cellules T $\gamma\delta$ et T Natural Killer (NKT) sont des lymphocytes T cytotoxiques dont les fonctions sont à la frontière des réponses spécifiques et non spécifiques.

Ces deux composantes, spécifiques et non spécifiques, soutiennent la réponse immunitaire antitumorale (Fig. 5).

Immunité non spécifique

La réponse immunitaire antitumorale qui se développe durant la phase d'élimination va tout d'abord faire intervenir, en l'absence d'immunisation préalable, les acteurs de la réponse non spécifique.

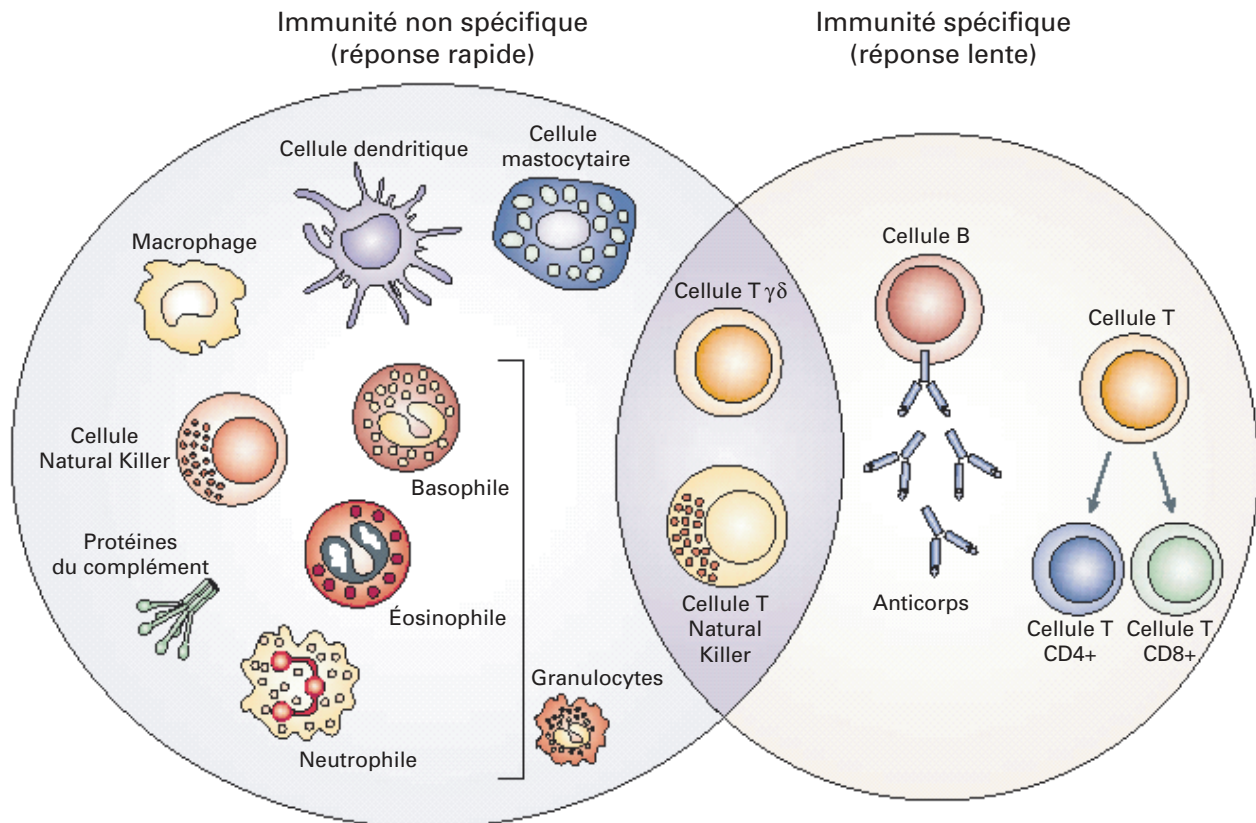


Fig. 4.
Immunité non spécifique et spécifique [13]

La réponse immunitaire non spécifique est la première ligne de défense de notre organisme ; elle englobe des facteurs solubles comme les protéines du complément, et des composantes cellulaires incluant les cellules mastocytaires, les cellules dendritiques, les macrophages, les granulocytes et les cellules Natural Killer. La réponse spécifique, plus lente à se mettre en place, est caractérisée par sa spécificité antigénique et sa mémoire. Elle comprend les lymphocytes B, T CD4+ et T CD8+. Les cellules T $\gamma\delta$ et T Natural Killer peuvent être placées à l'interface entre réponse non spécifique et spécifique.

Les cellules NK représentent approximativement 15 % des lymphocytes circulants et constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les pathogènes ou les cellules cancéreuses. Leur activation est régulée par une balance entre les signaux reçus de récepteurs inhibiteurs et activateurs (Fig. 6). Les récepteurs inhibiteurs (KIR) présents à la surface des cellules NK (Ly49s, KIRs, CD94/NKG2a) interagissent de manière spécifique avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMHI), prévenant ainsi les cellules normales de la lyse par les cellules NK [38]. La transformation tumorale est souvent accompagnée d'une diminution, voire d'une absence d'expression des molécules du CMHI à la surface des cellules, déclenchant ainsi l'activité cytotoxique des cellules NK [12].

Les cellules NK ont également besoin d'un signal déclenchant pour être activées. Un certain nombre de récepteurs activateurs (KAR) ont d'ores et déjà été identifiés à leur surface. Le récepteur NKG2D est exprimé à la surface des cellules NK, mais aussi après stimulation des cellules T $\gamma\delta$, des cellules T CD8+ activées et des macrophages [20]. Les premiers ligands identifiés pour ce récepteur, MIC A/B (MHC class I chain-related proteins A and B) [5] sont peu exprimés ou absents dans les tissus sains, mais souvent présents dans certains cancers épithéliaux [16].

Le blocage de NKG2D induit une diminution de l'activité cytotoxique des cellules NK sur les cellules tumorales exprimant MIC A/B, suggérant son rôle dans la réponse immunitaire antitumorale [20]. Enfin, les cellules NK sont également acti-

vées par des cytokines présentes dans leur environnement, telles que l'IL-2 et l'IL-12, ainsi que par la production d'oxyde nitrique (NO) [38].

Différents mécanismes sont mis en jeu par les cellules NK pour éliminer les cellules tumorales. L'activation des récepteurs KAR et KIR va entraîner l'exocytose de granules contenant des enzymes de type perforine/granzyme, provoquant l'apoptose des cellules tumorales. L'interaction de molécules comme le ligand des récepteurs Fas (FasL) ou TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), présents à la surface des cellules NK, avec leurs récepteurs spécifiques exprimés par la tumeur, entraîne également l'apoptose des cellules tumorales [2]. Enfin, les cellules NK sécrètent des facteurs solubles comme le NO et de nombreuses cytokines (GM-CSF, IL-5, IL-10 et IL-13) [24], parmi les-

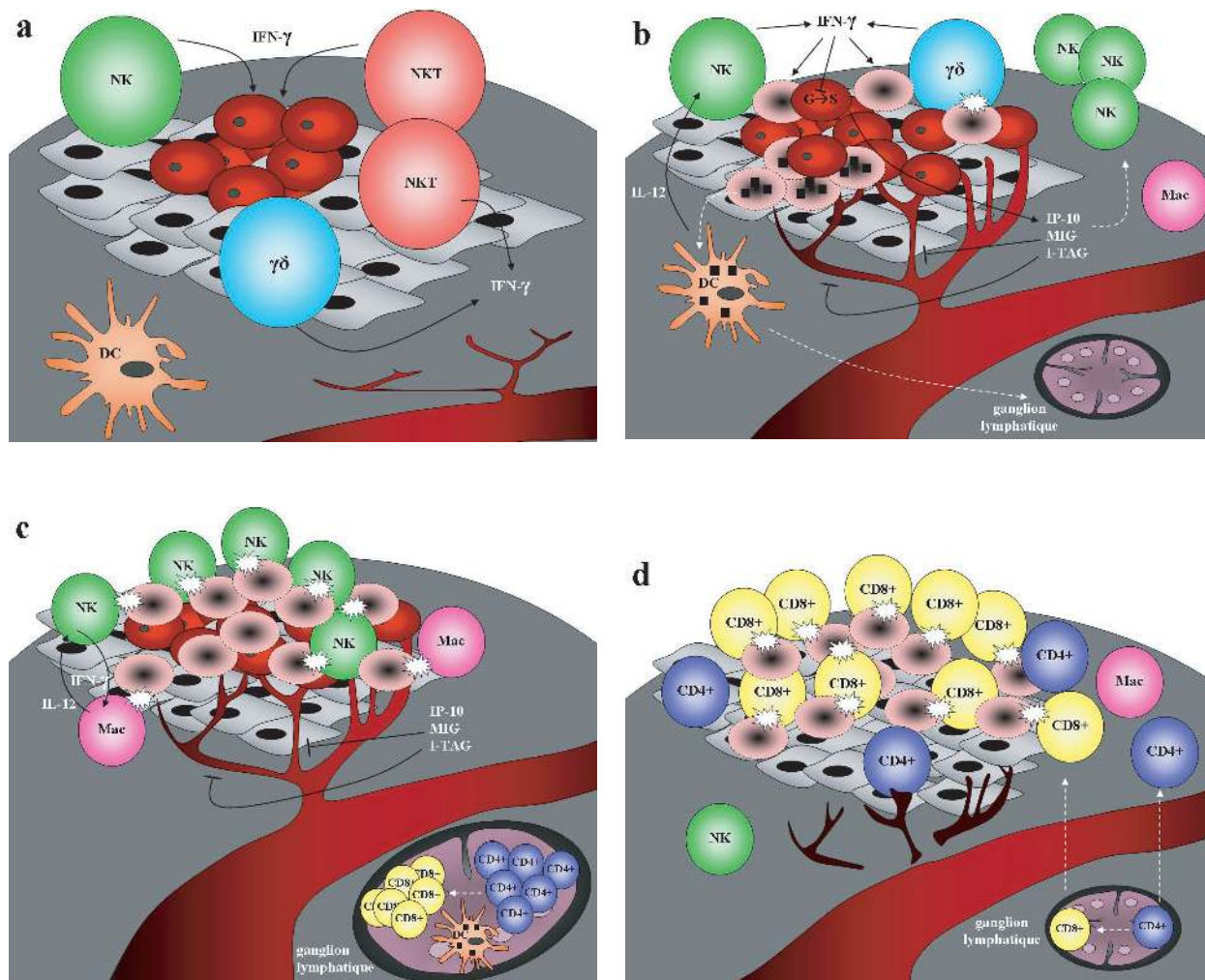


Fig. 5a-d.

La réponse immunitaire anti-tumorale (d'après [14])

(a) L'initiation de la réponse immunitaire antitumorale se fait essentiellement *via* les acteurs de la réponse immunitaire non spécifique. Les cellules NK, NKT et $\gamma\delta$ reconnaissent les cellules tumorales et sécrètent notamment de l'IFN- γ . (b) Cette cytokine va tout d'abord induire la production de chimiokines (IP-10, MIG, I-TAG) qui vont bloquer la néo-angiogenèse tumorale et recruter les populations immunitaires au site inflammatoire (cellules NK, macrophages, cellules dendritiques). L'IFN- γ a également un effet antiprolifératif sur les cellules de la masse tumorale, et stimule l'activité cytotoxique des cellules NK et des macrophages. Les cellules tumorales détruites, vont être phagocytées par les cellules dendritiques qui vont ensuite migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques. (c) Alors que les cellules NK et les macrophages participent à la destruction de la masse tumorale, les lymphocytes T CD8+ et T CD4+ développent leur spécificité antigénique au sein des ganglions lymphatiques. (d) Les lymphocytes spécifiques de la tumeur vont migrer jusqu'au site tumoral, *via* un gradient de chimiokine, où ils vont reconnaître et détruire de manière spécifique les cellules présentant des antigènes tumoraux.

Cellules tumorales (rouge) ; cellules normales (gris) ; cellules tumorales mortes (rose et noir avec un contour discontinu) ; lymphocytes, cellules dendritiques (DC) et macrophages (Mac) sont représentées par des couleurs distinctes.

quelles l'interféron gamma (IFN- γ) qui réduit la néoangiogenèse et recrute les acteurs de la réponse immunitaire spécifique comme les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques.

Les DC et leurs précurseurs sont retrouvés dans le sang et les tissus périphériques lymphoïdes [3]. À la suite du développement d'un processus tumoral, elles vont rapidement s'accumuler au site inflammatoire. Ce phénomène de recrutement à partir du sang est la

conséquence de la sécrétion de chimiokines par les macrophages et les DC présents au site tumoral [34]. Le traitement des antigènes va activer les DC immatures (iDC), qui vont développer un programme de maturation aboutissant à leur transformation en cellules présentatrices d'antigènes (APC) (Fig. 7).

Les précurseurs hématopoïétiques se transforment en iDC qui acquièrent la capacité de capturer des antigènes. Ces iDC incorporent

les antigènes grâce à des phénomènes de macropinocytose et par l'expression à leur surface de molécules impliquées dans la reconnaissance antigénique. Une fois ce statut atteint, elles acquièrent la capacité d'activer les cellules T [3]. Ce processus de maturation est notamment caractérisé par des modifications d'expression des molécules de surface. Les iDC vont perdre leur pouvoir de capture antigénique, parachevant ainsi la dimi-

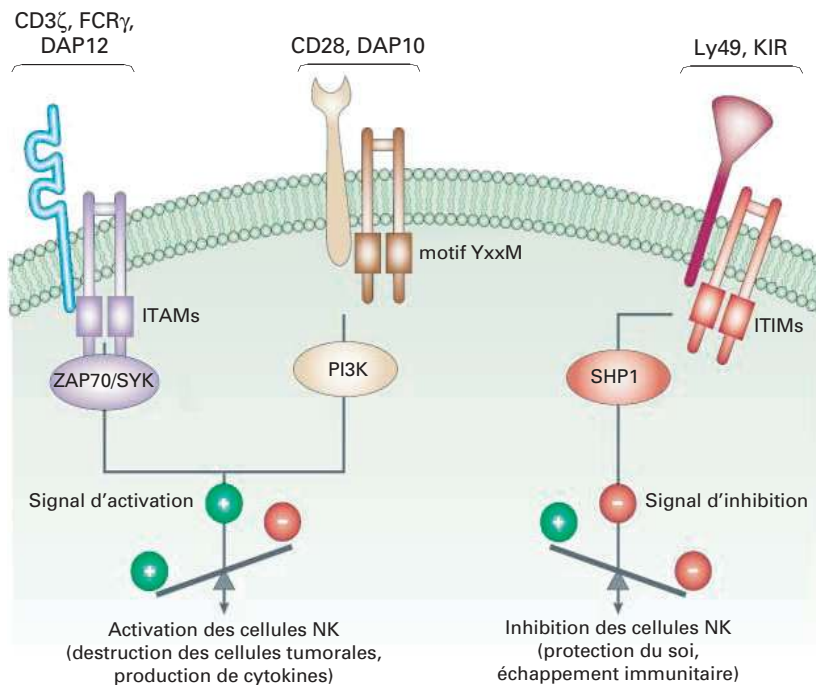


Fig. 6.

Contrôle de la balance activation/inhibition des cellules NK [38]

L'activation des cellules NK passe par des récepteurs activateurs contenant des motifs ITAM (Immune Tyrosine-based Activatory Motifs) ou alternativement par le récepteur NKG2D couplé à DAP10. Les récepteurs inhibiteurs contiennent des ITIM (Immune Tyrosine-based Inhibitory Motifs) couplés à des tyrosines phosphatases cytoplasmiques (SHP1).

nution d'expression des molécules impliquées dans l'incorporation des antigènes [31] et vont parallèlement surexprimer des molécules de co-stimulation (CD40, CD80, CD86 et molécules du CMH) [10]. Ces molécules seront fortement impliquées dans les interactions entre les DC et les cellules T. Ce phénomène de maturation va également s'accompagner d'un changement dans l'expression des récepteurs aux chimiokines à leur surface. Les DC matures expriment fortement le récepteur aux chimiokines 7 (CCR7), alors que les récepteurs du stade immature (CCR1, CCR2, CCR5 et CCR6) sont sous-exprimés [34]. L'expression de CCR7 est cruciale et va permettre la migration des DC matures (mDC) dans les organes lymphoïdes secondaires, où elles vont pouvoir activer les lymphocytes T naïfs [33]. Tout au long de ce phénomène de maturation, les DC et les cellules NK vont fortement interagir dans la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale (Fig. 8) [25].

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont originaires de la lignée monocytaire. Ils sont largement recrutés au site tumoral par des chimiokines, comme la protéine de chimiotactisme des monocytes (MCP). Ces cellules vont jouer un double rôle, inhibiteur et activateur, sur l'évolution tumorale. Les macrophages activés par le GM-CSF et l'IFN- γ acquièrent des fonctions cytotoxiques et sécrètent notamment du TNF- α , de l'IL-1 mais aussi des protéases et des métabolites de l'oxygène [13]. Ils expriment également, chez la souris, le récepteur NKG2D, qui va reconnaître les molécules de stress H60 et Rae1 présentes à la surface des cellules tumorales, et stimuler la sécrétion de TNF- α [11]. Parallèlement, les macrophages sont aussi capables de présenter aux lymphocytes T des antigènes dérivés de tumeurs *via* les molécules de CMHI et CMHII. Cependant, l'abondante population de TAM associée à certaines tumeurs, comme les cancers du sein, de la prostate ou des ovaires, est souvent

corrélée à un mauvais pronostic [29]. Il semblerait que les macrophages stimulent la croissance et l'invasion tumorale par la production locale de facteurs de croissance, de cytokines et de facteurs angiogéniques. Le CSF-1 (macrophage colony-stimulating factor) est une cytokine souvent associée à la progression tumorale, qui pourrait être impliquée dans l'infiltration et la régulation des fonctions des TAM [22].

Immunité spécifique

La réponse immunitaire spécifique est assurée par les lymphocytes principalement localisés dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) où ils sont produits, dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques) où la réponse est initiée ainsi qu'aux sites d'entrée potentielle des pathogènes tels que les muqueuses. Les cellules activées circulent dans les différents tissus par les voies sanguines et lymphatiques afin d'assurer le contrôle et l'élimination spécifique des cellules infectées ou endommagées.

Les lymphocytes ont comme principale caractéristique de reconnaître spécifiquement les éléments étrangers grâce à un récepteur pour l'antigène qui va se lier à un complexe CMH/peptide. La grande diversité des récepteurs permet de répondre virtuellement à toutes les substances immunogènes. Il existe deux grandes classes de lymphocytes, les lymphocytes B (LB), qui sont les précurseurs des plasmocytes sécrétant les anticorps et les lymphocytes T (LT) CD4⁺ ou CD8⁺, qui assurent à la fois des fonctions effectrices et régulatrices de la réponse immunitaire spécifique.

La stimulation des lymphocytes T nécessite la présence de plusieurs signaux d'activation. Le premier signal est délivré par la reconnaissance spécifique d'un complexe CMH/peptide, exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (APC), par le TCR (T Cell Receptor) exprimé à la surface des LT. Dans un contexte tumoral, les antigènes présentés en association

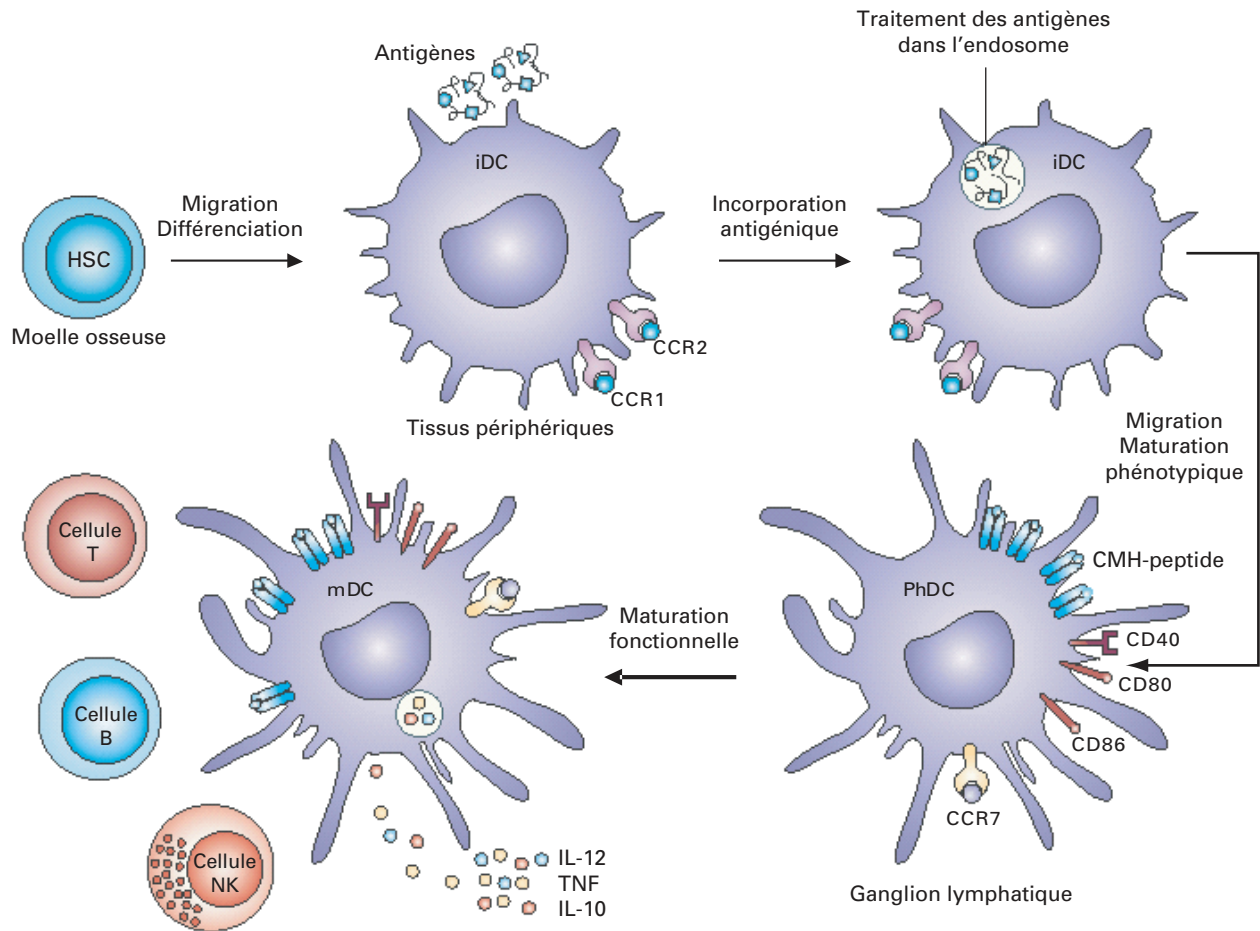


Fig. 7.

Maturation des cellules dendritiques [17]

Les cellules souches hématopoïétiques (HSC) se différencient en cellules dendritiques immatures (iDC), présentes au niveau des tissus périphériques, où elles internalisent et traitent des antigènes. Ce phénomène va permettre l'activation des iDC qui vont surexprimer des marqueurs de surface (CD40, CD80, CD86), des récepteurs aux chimiokines (CCR7) et des molécules du CMH (stade intermédiaire de maturation phénotypique (PhDC)). Dans les organes lymphoïdes secondaires, elles vont activer les lymphocytes T et B *via* les molécules du CMH, et les cellules NK. Elles acquièrent le stade de maturation fonctionnelle (mDC) et sécrètent des cytokines inflammatoires.

avec le CMH sont d'origine et de nature diverses : produit anormal du gène muté p53 [19], protéine d'origine virale (E6/E7) dans le cas des infections à papillomavirus [15], ou bien des antigènes cellulaires spécifiquement exprimés à la surface des cellules malignes [41]. Le second signal, dit de co-stimulation, est délivré par des molécules de surface des APC qui possèdent des récepteurs spécifiques sur les LT, ou par des facteurs solubles comme les cytokines ou chimiokines. Ce modèle simplifie cependant la contribution de chaque signal. En effet, dans certains cas, la force du signal induit *via* le TCR peut entraîner des variations dans l'activation et la différenciation des LT [43]. Un signal primaire suffisamment fort

(comme la stimulation de la molécule CD3) peut activer les LT ou les rendre anergiques, et ce en absence de signaux de co-stimulation. En outre, les signaux de co-stimulation délivrés aux LT peuvent être de nature positive ou négative ; un signal négatif (B7/CTLA-4) induit une tolérance immunitaire alors qu'un signal positif (B7/CD28) active les LT [35].

Les cellules tumorales dépourvues généralement de molécules de co-stimulation ne peuvent pas déclencher de réponse immunitaire spécifique efficace. Cependant, les DC ayant capturé des débris de cellules tumorales, vont présenter ces antigènes et migrer vers les organes lymphoïdes secondaires [4]. Par ailleurs, ces DC matures expriment

les molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des LT. La voie de co-stimulation CD28/B7 est la mieux caractérisée [35]. Cependant, d'autres signaux transmis par la famille des récepteurs au TNF (CD40-CD40 ligand, CD27-CD70, OX40-OX40L, 4-1BB-4-1BBL) [44], des facteurs solubles tels l'IL-2, l'IL-12, l'IL-18, ou des facteurs d'adhésion et de stimulation comme LFA-1 ou ICAM-1 [28] sont également impliqués dans la co-stimulation des LT.

Les LT naïfs, activés par les DC au niveau des organes lymphoïdes secondaires, vont proliférer et se différencier en cellules T effectrices de type « helper » (T_H) ou cytotoxiques (CTL) pour les LT CD4⁺ et les LT CD8⁺ respectivement. Les LT

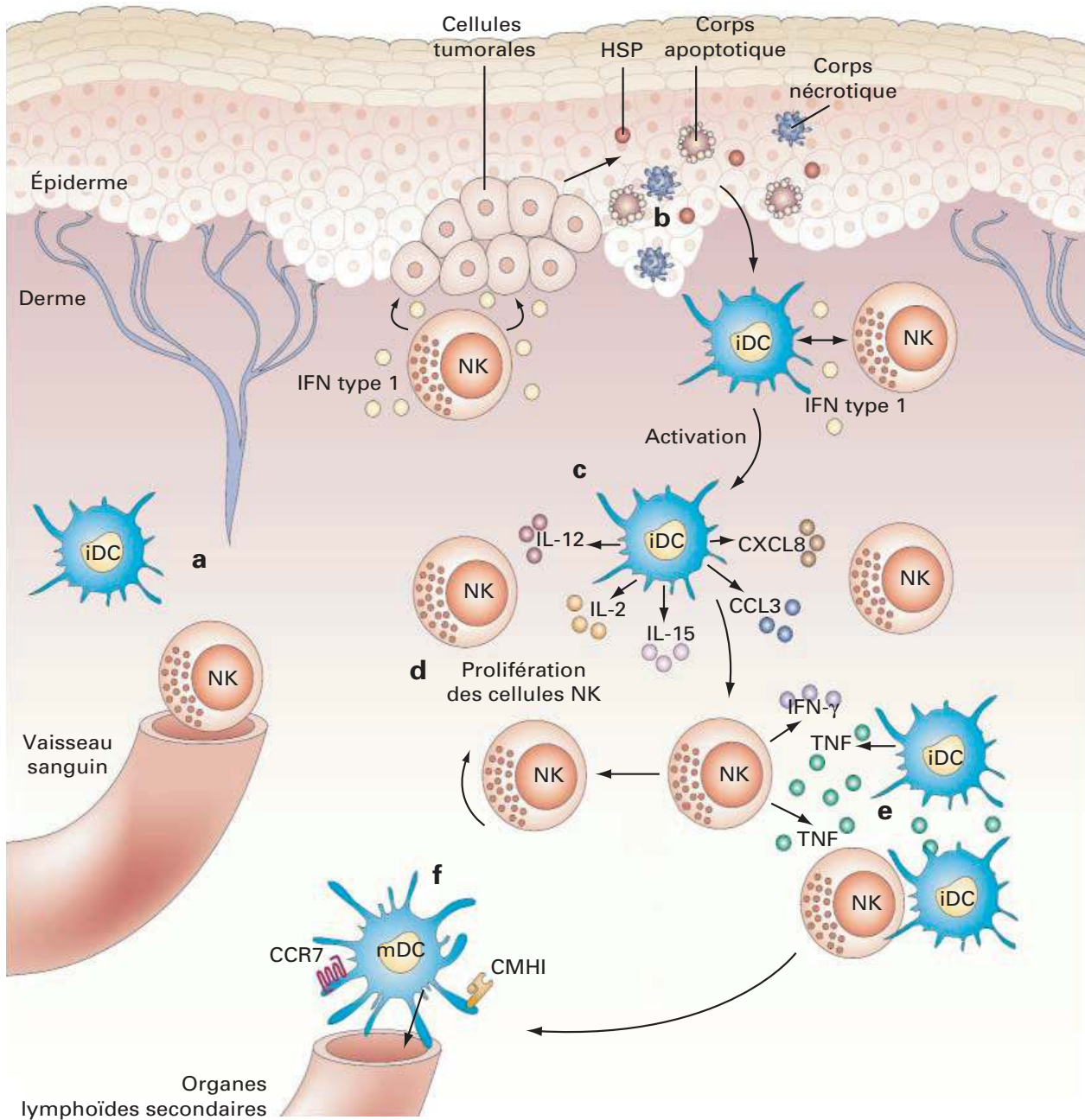


Fig. 8a-f.

Interactions entre cellules NK et cellules dendritiques [25]

(a) Les cellules NK et les cellules dendritiques immatures (iDC) sont recrutées au site tumoral. A ce stade les cellules NK sont activées par des chimiokines exprimées par les cellules endothéliales, et par les IFN de type 1 sécrétés par les tissus inflammatoires. (b) Les cellules NK vont développer leur pouvoir cytotoxique contre les cellules tumorales. Ce phénomène entraîne la production de dérivés cellulaires (protéines de choc toxique [HSP], corps apoptotiques et nécrotiques) qui vont être captés par les iDC. (c) Les iDC sont activées par le traitement et la présentation des antigènes tumoraux à leur surface. Elles vont commencer à sécréter des cytokines et des chimiokines. Les interactions avec les cellules NK vont faciliter cette activation. L'IL-12 sécrétée par les iDC active la production d'IFN- γ par les cellules NK. Les chimiokines CCL3 et CXCL8 (IL-8) participent au recrutement des cellules NK du sang. (d) Les cellules NK commencent à proliférer en réponse à l'IL-15 produite par les iDC activées. (e) Les cellules NK participent à la maturation des iDC *via* des interactions physiques directes et la cytokine TNF. Les DC surexpriment des protéines de surface comme les molécules du CMHI qui vont les protéger de la lyse par les cellules NK. (f) Les DC matures (mDC) expriment le récepteur aux chimiokines CCR7, essentiel pour leur migration vers les organes lymphoïdes secondaires.

CD8+ acquièrent des fonctions cytotoxiques mettant en jeu plusieurs mécanismes. Ces cellules sécrètent de l'IFN- γ ainsi que des molécules cytotoxiques comme les

enzymes de type perforines/granzymes [42]. Elles produisent de l'IL-2 et du TNF et vont proliférer en présence d'IL-2, d'IL-4, d'IL-7 et d'IL-15 [21]. Elles vont également exposer

à leur surface de nombreuses protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire et le chimiotactisme qui leur permettent de coloniser les tissus et les muqueuses [26]. Par

exemple, les récepteurs CCR5 et CXCR3 exprimés par les LT activés fixent des chimiokines (comme RANTES ou MIG) produites au cours de nombreuses lésions inflammatoires.

Les lymphocytes T CD8+ activés peuvent devenir des lymphocytes « mémoires », par opposition aux LT « naïfs » présents dans les organes lymphoïdes secondaires. Ces LT mémoires ont été divisés en deux populations, suivant leur localisation : les LT CD8+ résidant dans les tissus périphériques sont dit « effecteurs » et les LT « centraux » sont présents au niveau des organes lymphoïdes. Cette distinction est essentiellement basée sur une différence d'expression des marqueurs phénotypiques CD62L et CCR7 impliqués dans la migration des lymphocytes T [32]. Les relations entre ces deux types de population, leur maintien et les signaux auxquels ils répondent restent à explorer.

Les LT CD4+ activés peuvent dériver en deux sous-populations en fonction de leur profil de sécrétion de cytokines (Fig. 9) [1]. La réponse

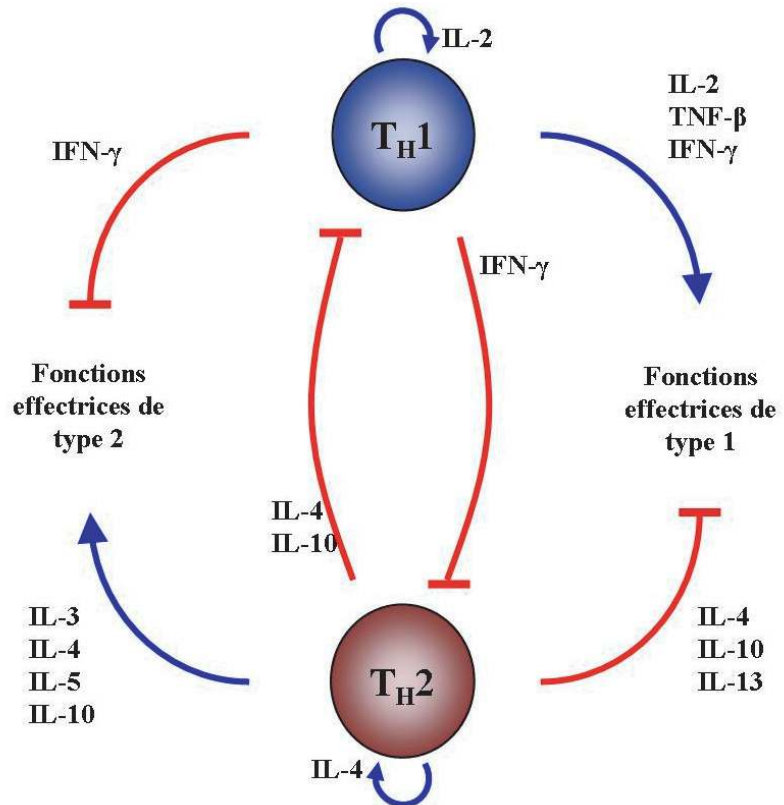


Fig. 9.

Cytokines produites par les populations lymphocytaires T_H1 et T_H2 (d'après [1])

Les cytokines produites par les populations T_H1 et T_H2 déterminent leurs fonctions effectrices (bleu) et inhibitrices (rouge). Ces fonctions sont symétriques et opposées. L'IL-2 et l'IL-4 sont des facteurs autocrines pour les populations T_H1 et T_H2 respectivement.

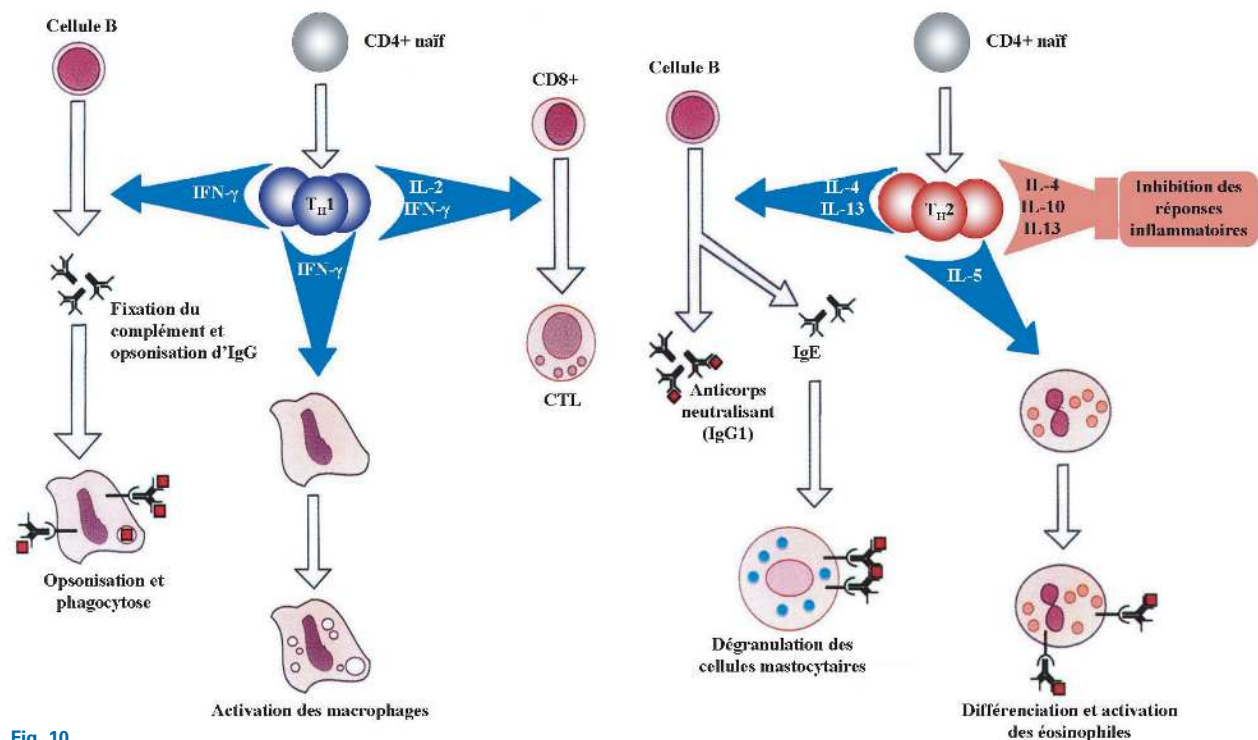


Fig. 10.

Fonctions effectrices des sous-populations de lymphocytes T_H1 et T_H2 [1]

Les lymphocytes T_H1 induisent la phagocytose et activent les populations CTL, déclenchant une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Les lymphocytes T_H2 induisent la dégranulation des cellules mastocytaires et l'activation des éosinophiles ; ils activent aussi les plasmocytes, entraînant une réponse immunitaire de type humorale.

de type T_H1 ou pro-inflammatoire est caractérisée principalement par la sécrétion d'IFN- γ et d'IL-2 qui stimulent efficacement la prolifération des LT CD8⁺ et des cellules NK. La production de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs cytotoxiques va également stimuler les fonctions cytotoxiques des macrophages. Les cytokines de type T_H2 définissent une population de LT produisant majoritairement de l'IL-4, l'IL-5, et de l'IL-10 qui orientent la réponse plutôt vers une immunité humorale. Les différentes fonctions de ces deux populations sont résumées dans la figure 10.

Il est donc théoriquement envisageable qu'un organisme au sein duquel se développe une tumeur puisse engendrer une réponse immunitaire spécifique et non spécifique. Cependant, la prolifération des cancers indique que cette réponse n'est pas suffisante pour empêcher la progression de la maladie. En effet, au cours de leur croissance, les cellules tumorales vont acquérir la capacité de contourner les réponses immunitaires mises en place par l'organisme. Ces mécanismes d'échappements sont nombreux et non encore totalement élucidés.

Bibliographie

- Abbas AK, Murphy KM, Sher A (1996) Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 383: 787-93
- Ashkenazi A (2002) Targeting death and decoy receptors of the tumour-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer* 2: 420-30
- Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. (2000) Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 18: 767-811
- Banchereau J, Steinman RM (1998) Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245-52
- Bauer S, Groh V, Wu J, et al. (1999) Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science* 285: 727-9
- Bishop JM (1981) Enemies within: the genesis of retrovirus oncogenes. *Cell* 23: 5-6
- Bishop JM (1991) Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 64: 235-48
- Burnet FM (1970) The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 13: 1-27
- Campisi J (2003) Cancer and ageing: rival demons? *Nat Rev Cancer* 3: 339-49
- Cella M, Salio M, Sakakibara Y, et al. (1999) Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA. *J Exp Med* 189: 821-9
- Diefenbach A, Jamieson AM, Liu SD, et al. (2000) Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages. *Nat Immunol* 1: 119-26
- Diefenbach A, Raulet DH (2003) Innate immune recognition by stimulatory immunoreceptors. *Curr Opin Immunol* 15: 37-44
- Dranoff G (2004) Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 4: 11-22
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. (2002) Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3: 991-8
- Frazer IH, Thomas R, Zhou J, et al. (1999) Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity. *Immunol Rev* 168: 131-42
- Groh V, Rhinehart R, Secrist H, et al. (1999) Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 6879-84
- Hackstein H, Thomson AW (2004) Dendritic cells: emerging pharmacological targets of immunosuppressive drugs. *Nat Rev Immunol* 4: 24-34
- Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell* 100: 57-70
- Harris CC (1996) Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *J Natl Cancer Inst* 88: 1442-55
- Jamieson AM, Diefenbach A, McMahon CW, et al. (2002) The role of the NKG2D immunoreceptor in immune cell activation and natural killing. *Immunity* 17: 19-29
- Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R (2002) Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2: 251-62
- Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, Pollard JW (2001) Colony-stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med* 193: 727-40
- Liotta LA, Kohn EC (2001) The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 411: 375-9
- Loza MJ, Zamai L, Azzoni L, et al. (2002) Expression of type 1 (interferon gamma) and type 2 (interleukin-13, interleukin-5) cytokines at distinct stages of natural killer cell differentiation from progenitor cells. *Blood* 99: 1273-81
- Moretta A (2002) Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues. *Nat Rev Immunol* 2: 957-64
- Moser B, Loetscher P (2001) Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol* 2: 123-8
- Muller A, Homey B, Soto H, et al. (2001) Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 410: 50-6
- Ochsenbein AF (2002) Principles of tumor immunosurveillance and implications for immunotherapy. *Cancer Gene Ther* 9: 1043-55
- Pollard JW (2004) Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 4: 71-8
- Ponder BA (2001) Cancer genetics. *Nature* 411: 336-41
- Sallusto F, Lanzavecchia A (1999) Mobilizing dendritic cells for tolerance, priming, and chronic inflammation. *J Exp Med* 189: 611-4
- Sallusto F, Lenig D, Forster R, et al. (1999) Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 401: 708-12
- Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A (2000) The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annu Rev Immunol* 18: 593-620
- Sallusto F, Palermo B, Lenig D, et al. (1999) Distinct patterns and kinetics of chemokine production regulate dendritic cell function. *Eur J Immunol* 29: 1617-25
- Sharpe AH, Freeman GJ (2002) The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2: 116-26
- Silverstein AM (1989) History of Immunology 1st edn. London, Academic Press
- Silverstein AM (2003) Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol* 4: 425-8
- Smyth MJ, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H (2002) New aspects of natural-killer-cell surveillance and therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2: 850-61
- Urban JL, Holland JM, Kripke ML, Schreiber H (1982) Immunoselection of tumor cell variants by mice suppressed with ultraviolet radiation. *J Exp Med* 156: 1025-41
- Uyttenhove C, Van Snick J, Boon T (1980) Immunogenic variants obtained by mutagenesis of mouse mastocytoma P815. I. Rejection by syngeneic mice. *J Exp Med* 152: 1175-83
- Van den Eynde BJ, van der Bruggen P (1997) T cell defined tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 9: 684-93
- Veiga-Fernandes H, Walter U, Bourgeois C, et al. (2000) Response of naive and memory CD8⁺ T cells to antigen stimulation *in vivo*. *Nat Immunol* 1: 47-53
- Viola A, Lanzavecchia A (1996) T cell activation determined by T cell receptor number and tunable thresholds. *Science* 273: 104-6
- Watts TH, DeBenedette MA (1999) T cell co-stimulatory molecules other than CD28. *Curr Opin Immunol* 11: 286-93