
Quelles sont les principales voies d'échappement tumoral au système immunitaire ?



Introduction : la règle des 3 E

- Immuno-surveillance: 3 grandes étapes dans l'interaction entre la cellule tumorale et le système immunitaire

Elimination

- Développement tumoral précoce
- Cellules tumorales immunogènes
- Le cycle de l'immunité se met en place

Equilibre

- Le système immunitaire ne parvient pas à détruire toutes les cellules tumorales mais celles-ci sont sous son contrôle

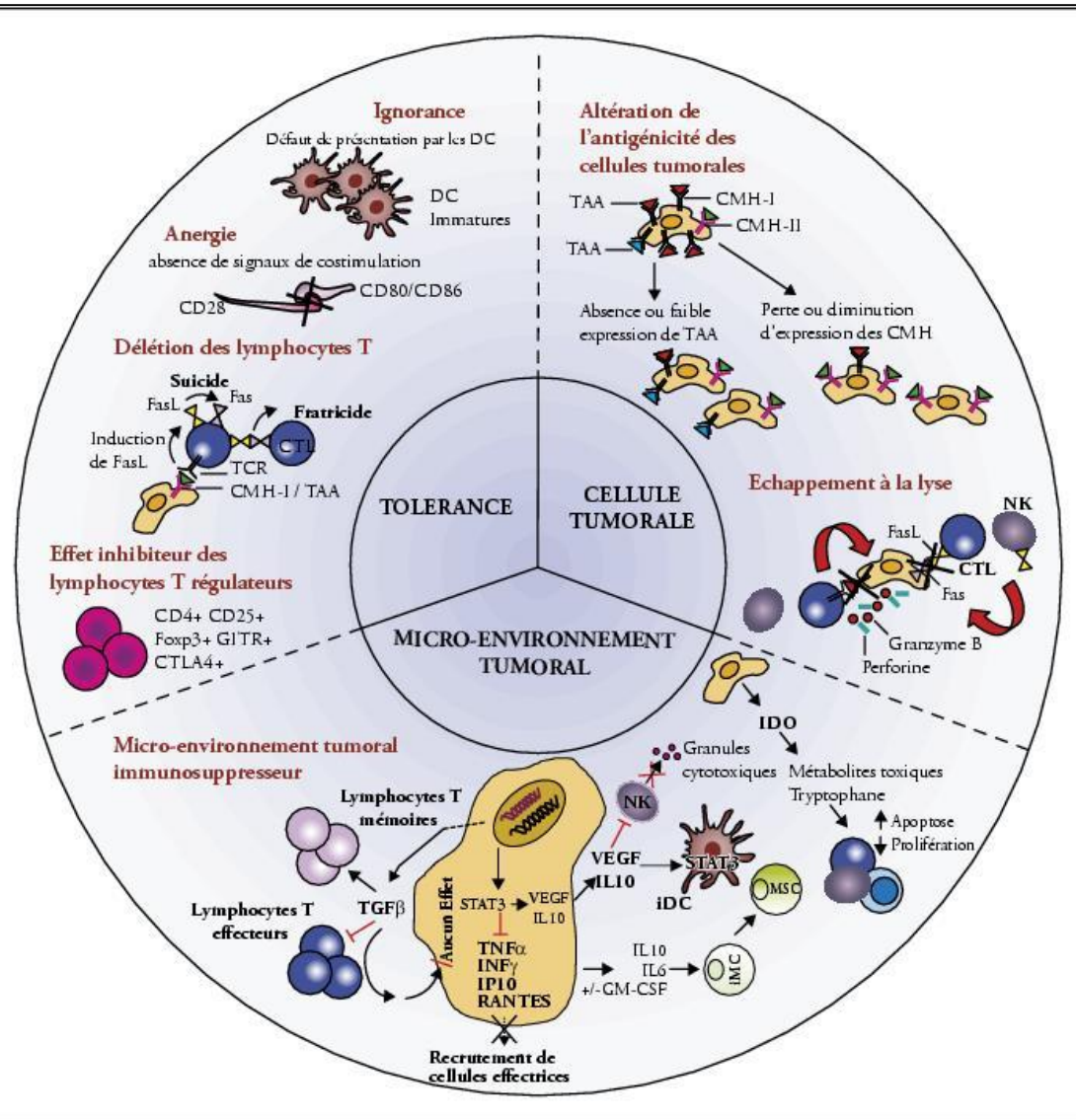
Echappement

- Le système immunitaire ne parvient plus à contrôler ou détruire les cellules tumorales.

Echappement tumoral à plusieurs niveaux

Eviter l'activation des effecteurs

Eviter l'action des effecteurs, macrophages et



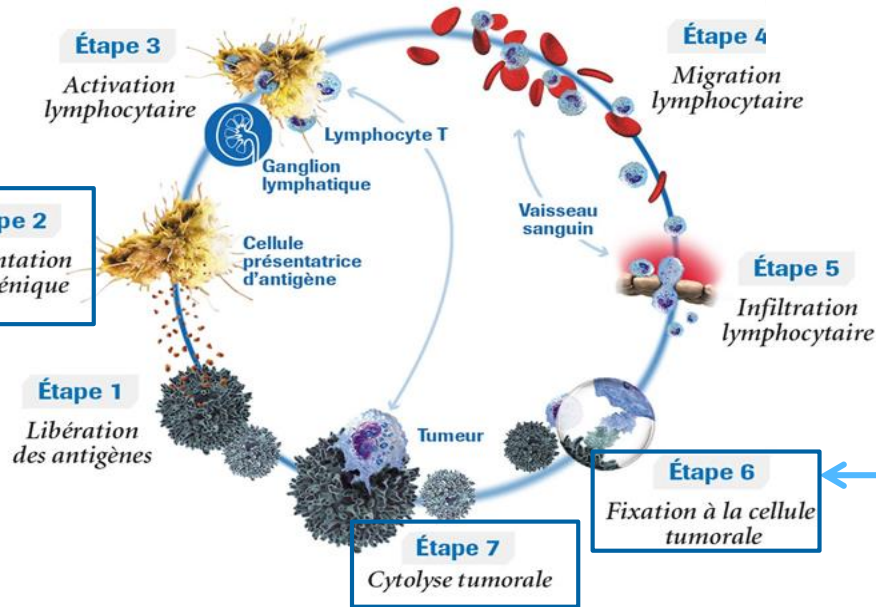
Eviter la migration et l'infiltration des effecteurs

Résistance de la tumeur

Modification du micro environnement

Diminution de l'immunité effectrice

Mécanismes directs d'échappement tumoral



- Down-regulation de la présentation de l'antigène par perte de l'antigène
- Diminution de l'expression du CMH de classe I et des mécanismes de traitement de l'antigène

Étape 2
Présentation antigénique

Étape 1
Libération des antigènes

- Mutations des récepteurs des voies de signalisation de mort cellulaire comme FAS et TRAIL

- **Expression des récepteurs inhibiteurs** comme **PD-L1**, HLA-G, HLA-E et galectin-1

- Expression des molécules qui protègent de la cytotoxicité comme SPI-6 et SPI-CI

- Sur expression des molécules anti-apoptotiques comme Bcl-xL and FLIP

Étape 6
Fixation à la cellule tumorale

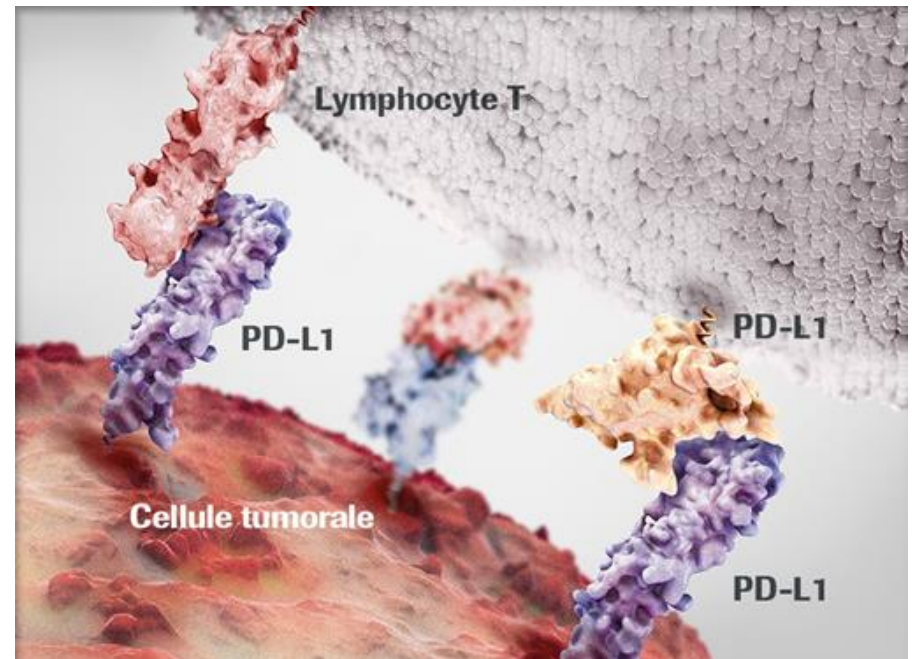
- Sous expression des molécules du CMH de classe I

- Les cellules tumorales peuvent développer plusieurs stratégies pour échapper au système immunitaire et à leur destruction par les lymphocytes T

1. Chen DS & Mellman I. *Immunity* 2013;39:1–10
2. Nurieva R, et al. *Immunotherapy* 2013;5:513–31

La voie PD-1/PDL-1 : un principal mécanisme tumoral d'échappement immunitaire

- **Rôle central du lymphocyte T cytotoxique dans l'immunité anti-tumorale**
 - Voie PD-1/PD-L1 = principale voie d'inhibition des lymphocytes T
 - Utilisation de cette voie par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire du patient ⁽¹⁾
- **Défense contre le système immunitaire médiée par la surexpression du ligand inhibiteur PD-L1 au niveau**
 - des cellules tumorales
 - des cellules infiltrées dans le micro-environnement tumoral ^(2,3)

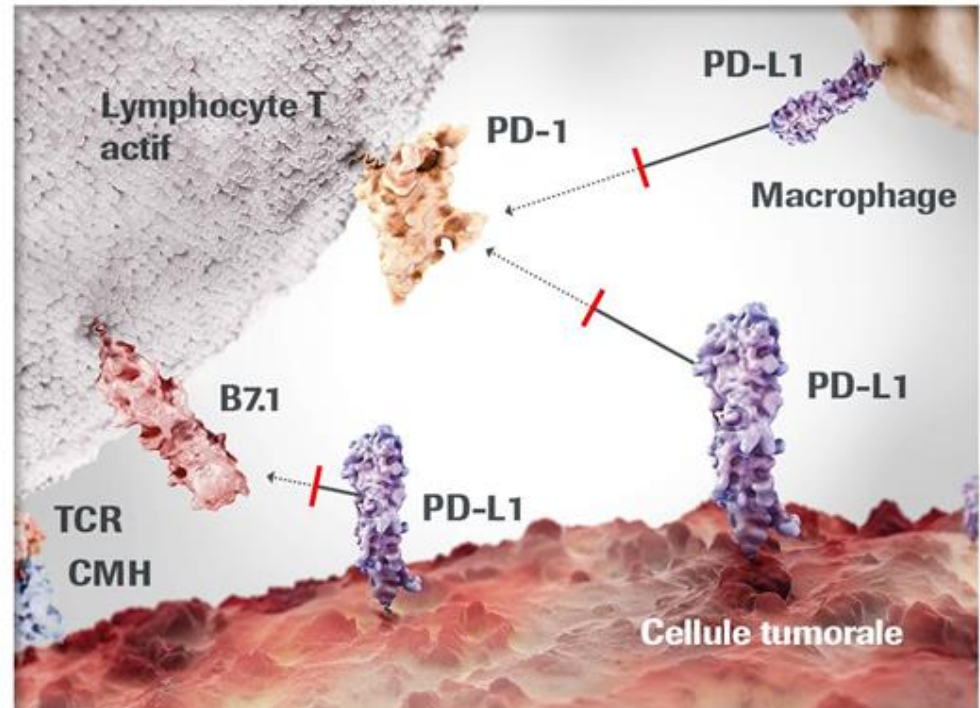


- Une opportunité thérapeutique: bloquer les interactions entre le ligand PDL-1 et son récepteur PD-1 pour inactiver les mécanismes d'inhibition et libérer les lymphocytes T ^(2,4)

1. Chen DS & Mellman I. *Immunity* 2013;39:1-10
2. Chen DS et al. *Clin Cancer Res* 2012;18:6580-6587
3. Quezada SA et al. *Br. J. Cancer* 2013;108:1560-1565
4. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704

Focus sur le ligand PDL-1 : cible pharmacologique et opportunité thérapeutique

- **Fixation du ligand PD-L1 à 2 récepteurs** exprimés à la surface du lymphocyte T activé :
 - B7.1
 - PD-1
- Fixation inhibitrice du lymphocyte T permettant à la cellule tumorale d'échapper à l'apoptose ^(1,2)

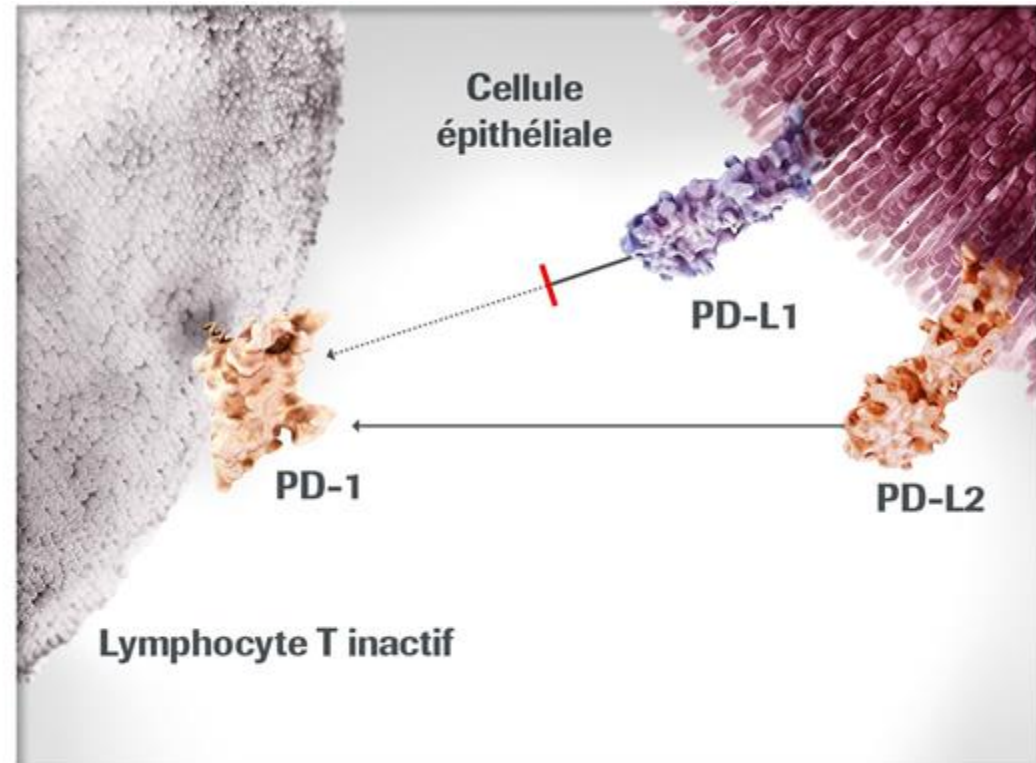


- Bloquer la fixation de PDL-1 à ses récepteurs pourrait empêcher les lymphocytes T d'être inhiber afin qu'ils jouent pleinement leur rôle anti tumoral ⁽¹⁾

1. Chen DS & Mellman I. *Immunity* 2013;39:1-10
2. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704

Focus sur le ligand PDL-1 : cible pharmacologique et opportunité thérapeutique

- **PD-L2** = autre ligand principalement exprimé sur les tissus normaux et les cellules immunitaires ^(1,2)
- **Rôle important de la fixation de PD-L2 sur le récepteur PD-1 dans la régulation de la réponse immunitaire humorale** ⁽¹⁻⁴⁾

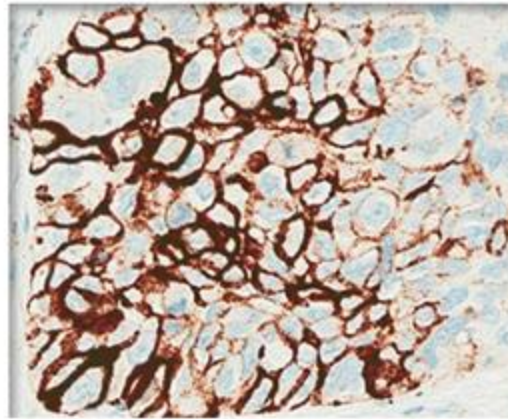


- Il serait important de préserver la voie PD-1/PDL-2 pour ne pas perturber l'homéostasie humorale

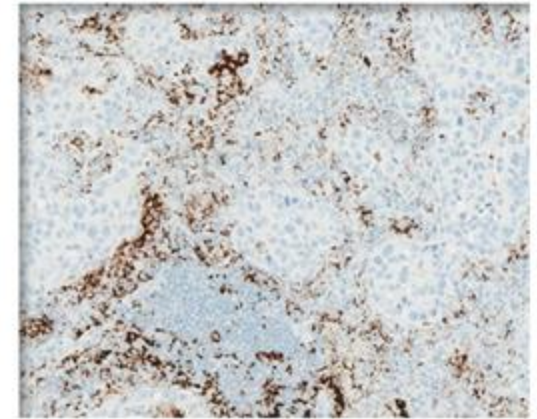
1. Chen DS & Mellman I. *Immunity* 2013;39:1–10
2. Chen DS et al. *Clin Cancer Res* 2012;18:6580-6587
3. Quezada SA et al. *Br. J. Cancer* 2013;108:1560-1565
4. Keir ME et al. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704

Focus sur le ligand PDL-1 : Biomarqueur potentiel prédictif d'efficacité

- **Expression du ligand PD-L1**, un biomarqueur tumoral potentiel ⁽¹⁻³⁾
 - qui utilisent la voie PD-1/PD-L1 pour échapper à la réponse immunitaire
 - qui seraient susceptibles de mieux répondre aux traitements immuno-oncologiques ciblant la liaison
- **Double-expression tissulaire** du ligand sur :
 - les cellules tumorales (28% dans le cancer de la vessie ⁽⁴⁾)
 - les cellules infiltrées dans le micro-environnement tumoral (33% dans le cancer de la vessie ⁽⁴⁾)



A : Marquage immuno-histo-chimique du ligand PD-L1 au niveau des tumeurs ⁽⁴⁾

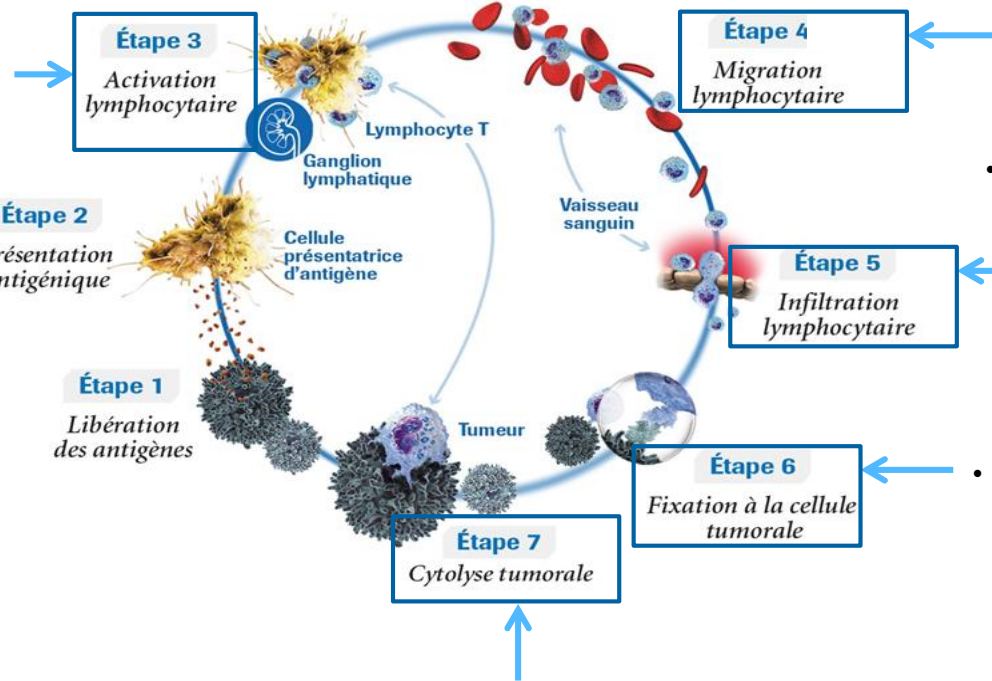


B : Marquage immuno-histo-chimique du ligand PD-L1 au niveau des cellules immunitaires infiltrées dans le micro-environnement tumoral ⁽⁴⁾

- Une des possibilités de déterminer précisément les patients les plus à même de répondre à un traitement ciblant la liaison PD-1/PDL-1

1. Chen DS et al. *Clin Cancer Res.* 2012;12:6580-6587
2. Quezada SA et al. *Br J Cancer.* 2013;108:1560-1565
3. Topalian SL et al. 2012;24:207-212
4. Data on files Genentech

Mécanismes indirects d'échappement tumoral par modulation du micro-environnement



- Les cytokines comme IL-1 β et GM-CSF libérées par les tumeurs peuvent provoquer la **prolifération des cellules myéloïdes immunosuppressives**

- Les modifications vasculaires du microenvironnement tumoral, par exemple par libération de VEGF, peuvent **diminuer l'infiltration des lymphocytes T**

- La sécrétion de TGF- β par les cellules tumorales favorise la conversion des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T reg, conduisant à la **suppression des lymphocytes T et des CPA dans l'environnement tumoral**

- L'activation de lymphocytes T en l'absence d'une co-stimulation appropriée conduit à un anergie

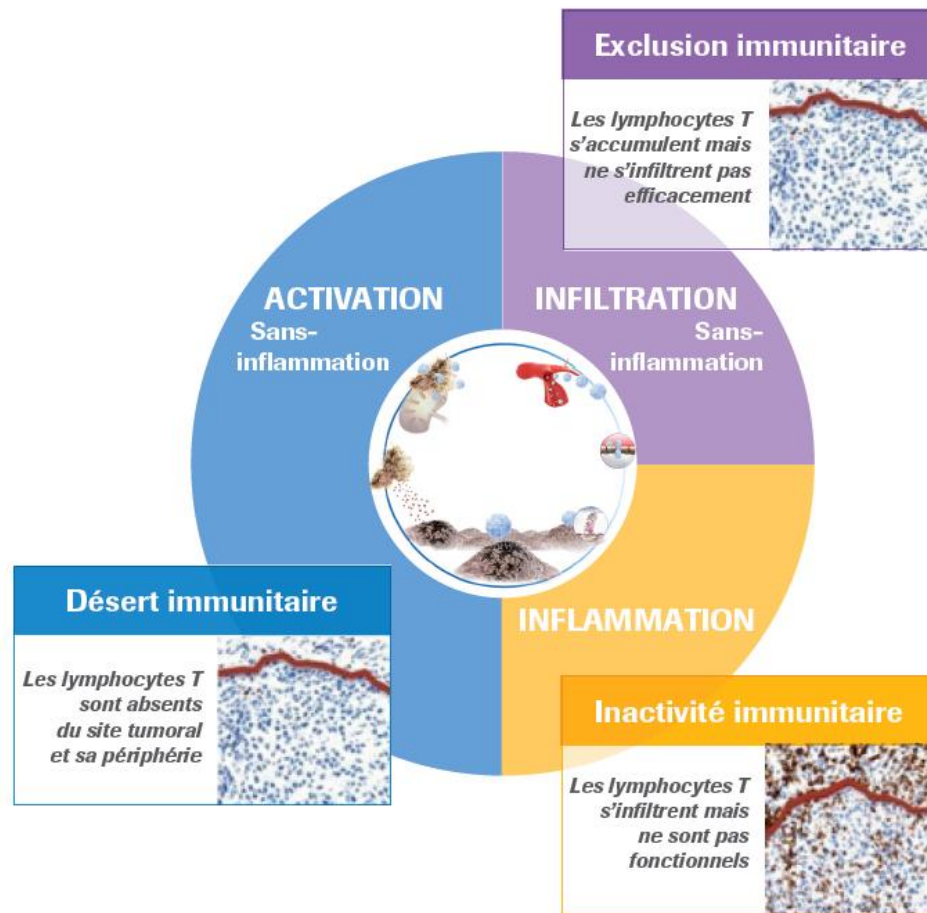
- IDO et IL-10 libérés par les cellules tumorales peuvent **supprimer l'activation des lymphocytes T**

- Les tumeurs produisent des facteurs comme le VEGF, IL-6, GM-CSF, IL-10 et certaines gangliosides, qui **inhibent le développement des cellules dendritiques**

- Les cellules tumorales peuvent développer plusieurs stratégies pour échapper au système immunitaire et à leur destruction par les lymphocytes T

1. Chen DS & Mellman I. *Immunity* 2013;39:1–10
2. Nurieva R, et al. *Immunotherapy* 2013;5:513–31

Points de levier sur l'action du système immunitaire



- La meilleure compréhension de ces points de levier permettra le développement de thérapie pouvant contrer l'échappement tumoral.

En synthèse

- Les cellules tumorales mettent en place de **nombreux mécanismes** afin d'échapper au système immunitaire et à leur destruction par les lymphocytes T cytotoxiques.
- Une des **principales voies d'échappement** connue à ce jour met en jeu la **voie PD-1/PDL-1**
- Cependant il existe **d'autres points de régulation** dont la meilleure compréhension permettra le développement de thérapies permettant d'agir sur ces mécanismes d'échappement, que ce soit :
 - En terme d'**activation** : pour éviter un désert immunitaire
 - En terme d'**infiltration** : pour éviter une exclusion immunitaire
 - En terme d'**inflammation** : pour empêcher l'inactivation immunitaire

Doing now what patients need next*