

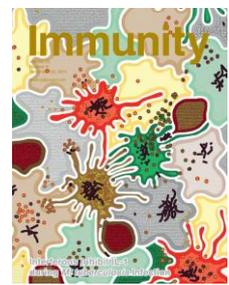
Karène MAHTOUK

Karene.mahtouk@univ-lyon1.fr

Immunité vaccination

IMMUNOLOGIE APPLIQUEE (1/2)

Plan Académique de Formation, 15 Mars 2013



PLAN DU COURS

Immunothérapies

I- Introduction: immunothérapie des cancers

II- La réponse immunitaire anti-tumorale

II-1. Preuve de concept

II-2. Mécanismes de l'immunosurveillance des tumeurs

II-3. La règle des « 3E » et échappement tumoral

III- Stratégies d'Immunothérapie anti-tumorale

II-1. Immunothérapie active: les vaccins anti-cancer

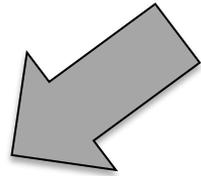
II-2. Immunothérapie adoptive

II-3. Immunothérapie passive: anticorps monoclonaux

I- Introduction: immunothérapie des cancers

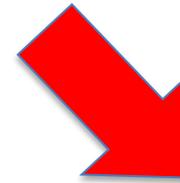
L'immunothérapie consiste à **manipuler le système immunitaire** d'un individu pour lutter contre sa maladie ou prévenir l'apparition de maladies

Pour quelles maladies ?



Maladies du système immunitaire

- maladies autoimmunes (↓ RI)
- déficits immunitaires (↑ RI)
- maladies inflammatoires chroniques (↓ RI)



Cancers (↑ RI)

Immunothérapie des cancers

II- La réponse immunitaire anti-tumorale

II-1. Preuve de concept

→ 1909 (Paul Ehrlich): Idée de l'importance du système immunitaire pour prévenir la formation de tumeurs

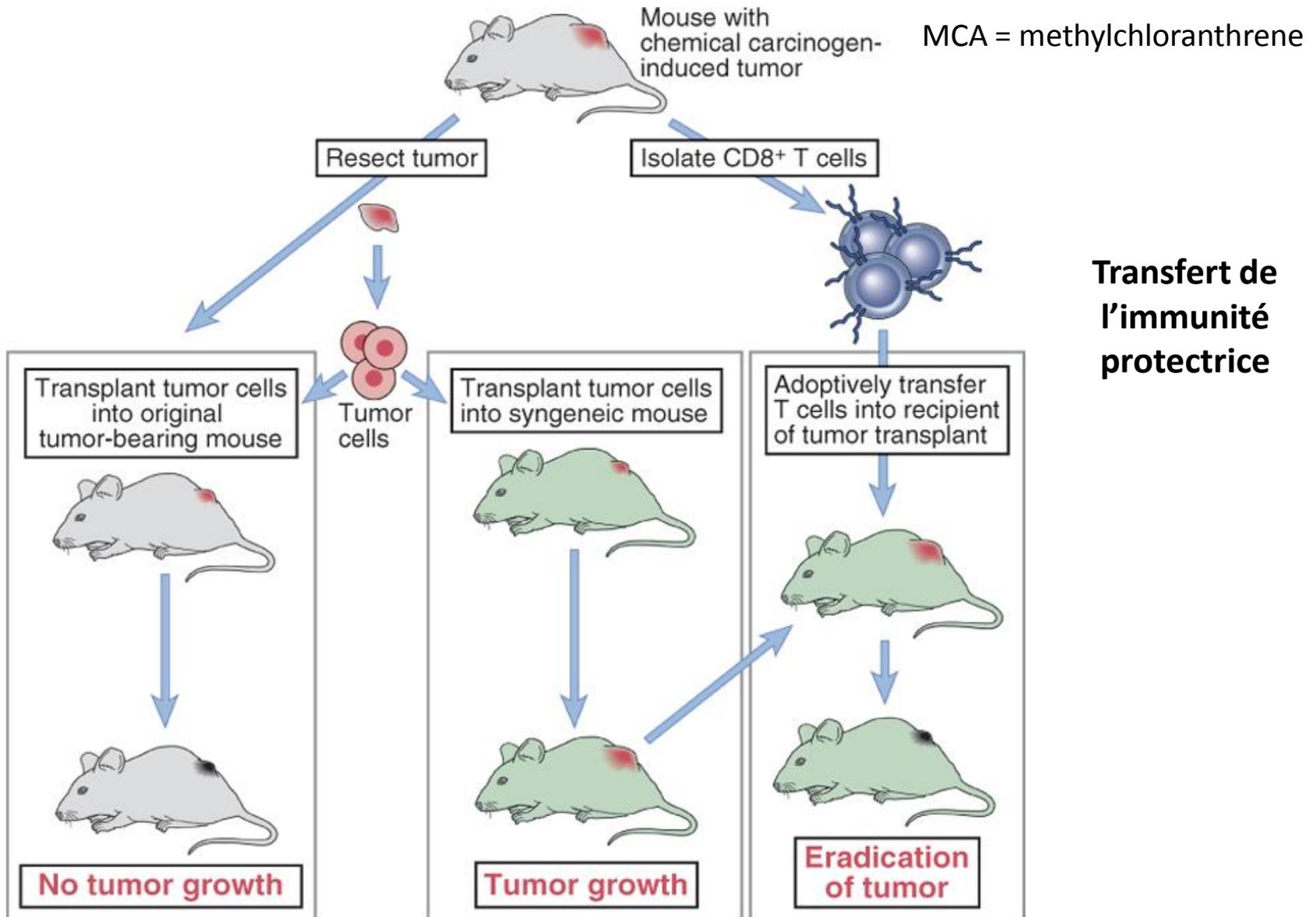
« ...the immune system could repress a potentially overwhelming frequency of carcinomas.»

→ 1957 (Burnet et Thomas): formulation du concept
« d'immunosurveillance des tumeurs »

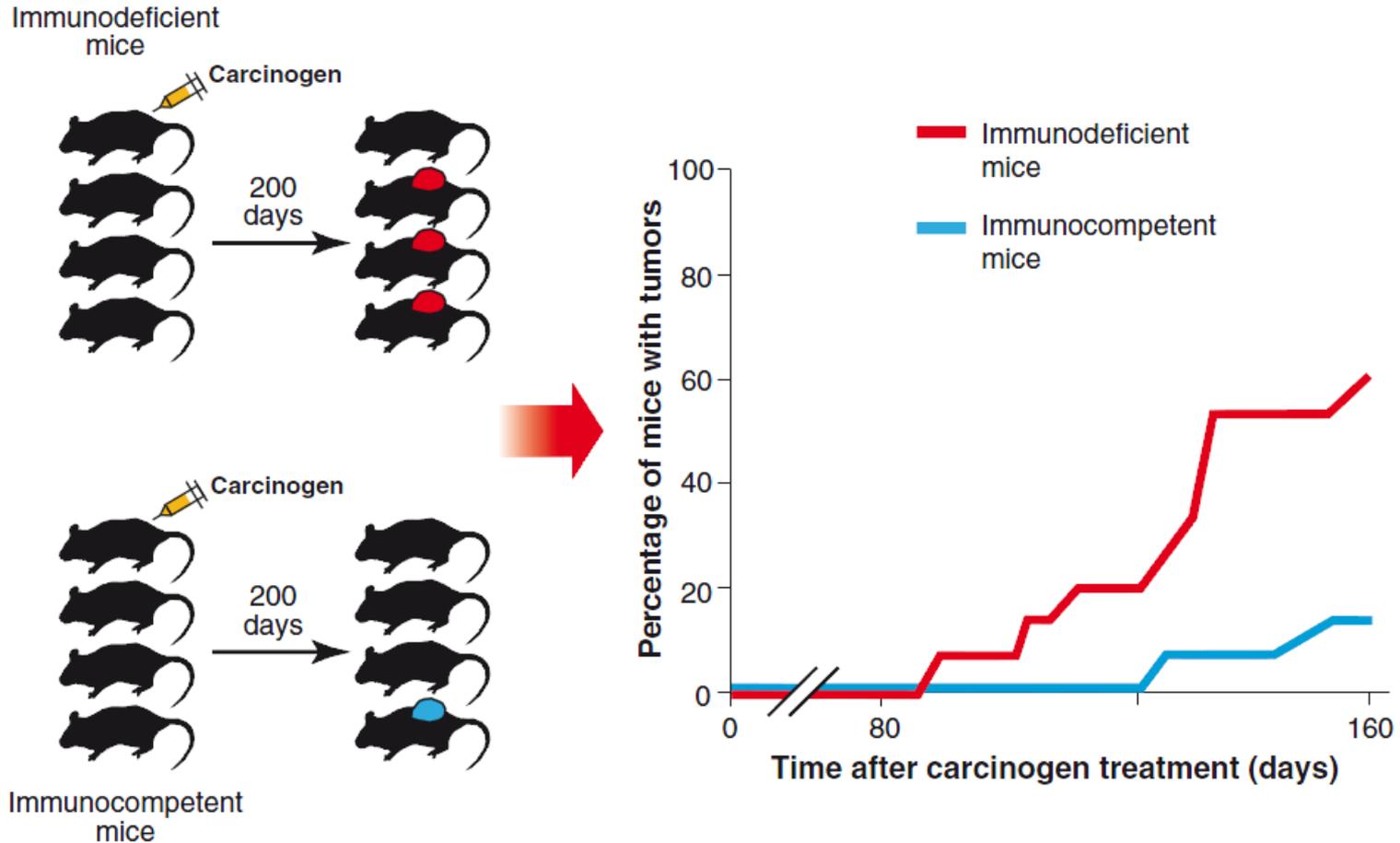
L'immunosurveillance est la capacité du SI à détecter les cellules tumorales et les détruire

« Lymphocytes acted as sentinels in recognizing and eliminating continuously arising, nascent transformed cells.»

Démonstration expérimentale de l'existence d'une réponse immunitaire anti-tumorale (I)



Démonstration expérimentale de l'existence d'une réponse immunitaire anti-tumorale (II)



Schreiber et al. Science, March 2001

→ augmentation du risque de tumeurs carcino-induites chez des souris immunodéficientes vs souris immunocompétentes
Idem pour tumeurs spontanées

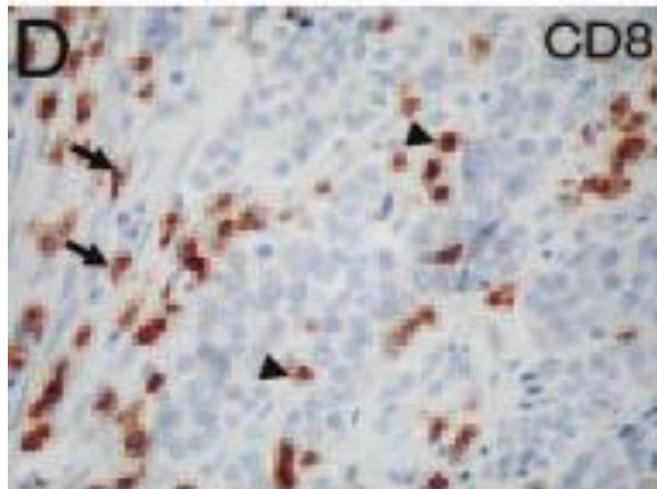
Et chez l'homme?

→ Données épidémiologiques :

- Les patients immunodéficients ou traités par immunosupresseurs présentent plus de cancers que les individus sains.

→ Données anatomopathologiques:

- Il existe une **corrélation** entre l'infiltration lymphocytaire tumorale (quantité/nature des **TILs: « Tumor infiltrating lymphocytes »**) et la survie des patients



Immunohistochimie

- Lymphocytes T8

- Cellules tumorales

II- La réponse immunitaire anti-tumorale

II-2. Mécanismes de l'immunosurveillance des tumeurs

La RI anti-tumorale repose sur les mêmes principes qu'une réponse immunitaire dirigée contre les pathogènes intracellulaires



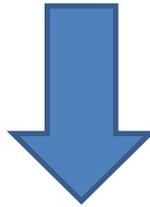
Elle dépend

- (1) De l'immunité **innée** (Cellules NK et autres...)
- (2) De l'immunité **adaptative** (essentiellement à médiation cellulaire)
→ lymphocytes T CD8 (et LT CD4)

Comment le système immunitaire reconnaît-il qu'une cellule est cancéreuse?

Antigènes tumoraux

« soi modifié »



Présentés aux cellules T par des molécules du CMH
Les cellules tumorales deviennent les cibles d'une réponse des cellules T spécifiques de la tumeur

Complexes CMH/peptide

Nature du peptide:

- Pas d'infection/pas de cancer

--> peptide du soi

--> non reconnu par le SI

- En cas d'infection (virus)

--> peptide du non soi

--> reconnu par le SI

- En cas de cancer

--> peptide du soi modifié (Ag tumoral)

--> reconnu par le SI

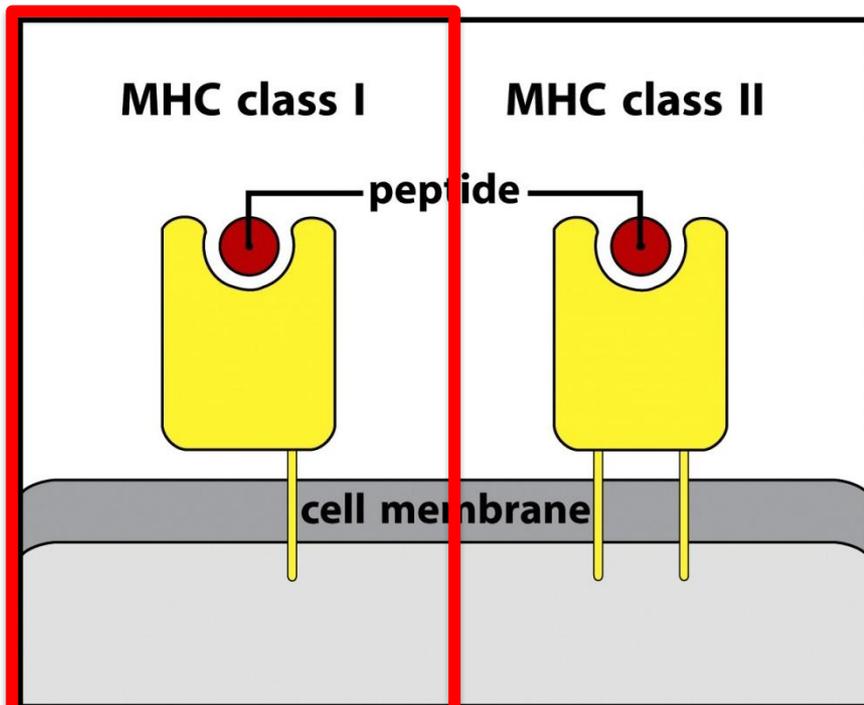


Figure 1-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Toutes les
cellules

Cellules
présentatrices
d'antigène (CPA)

Les antigènes tumoraux sont créés par des mutations ponctuelles dans des protéines du soi lors du processus d'oncogenèse

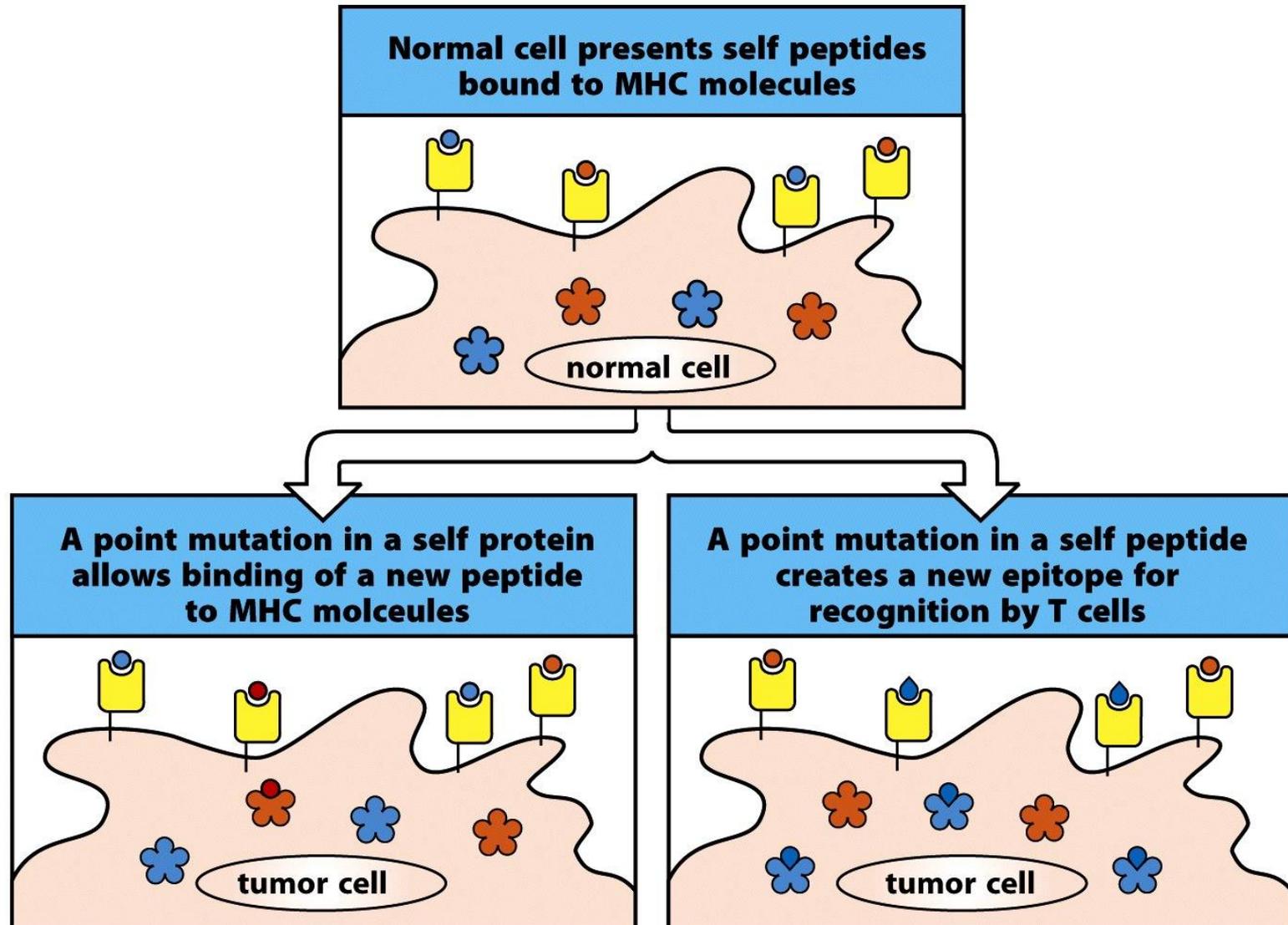


Figure 15-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Mise en place de la réponse immunitaire anti-tumorale

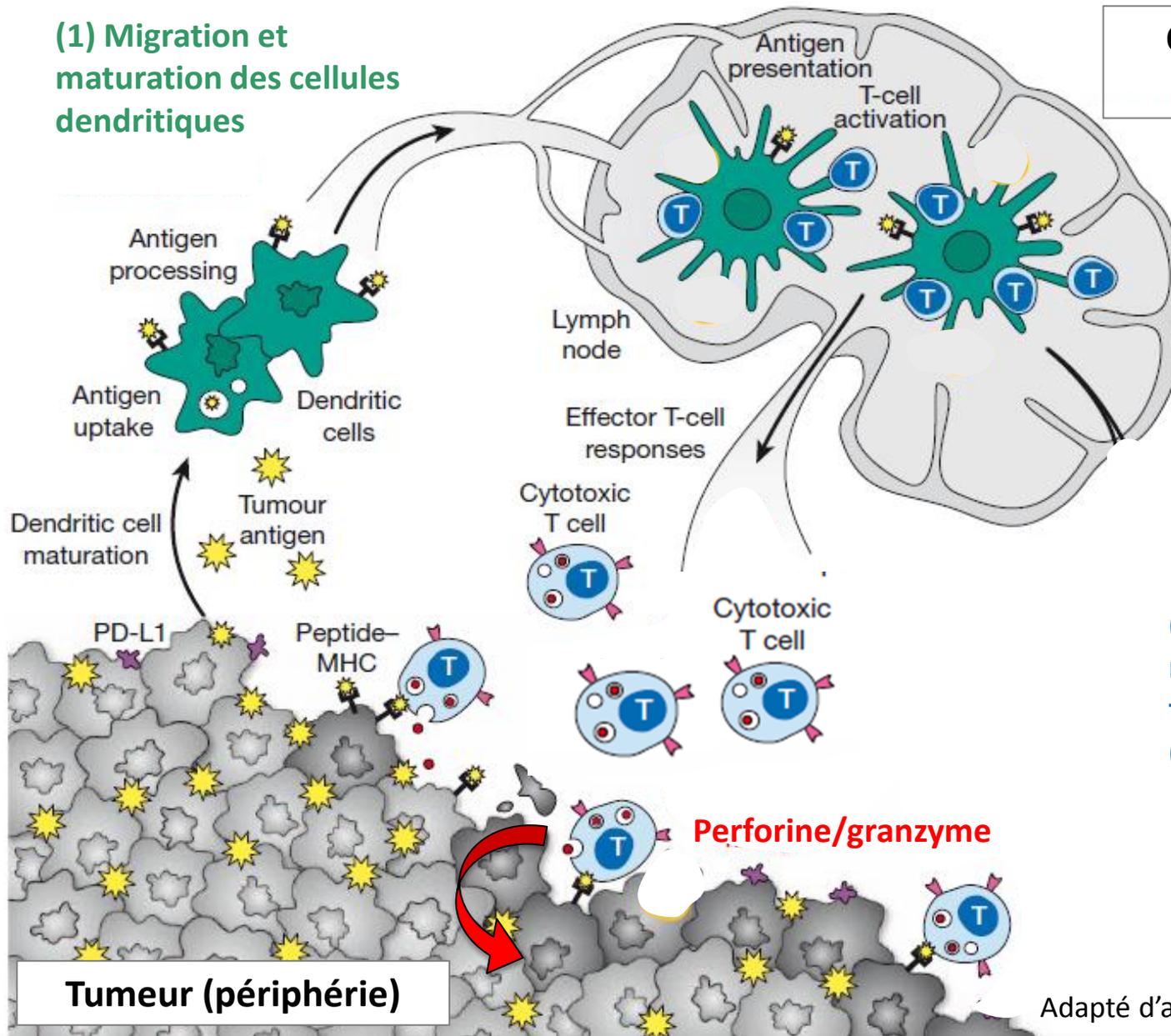
(1) Migration et maturation des cellules dendritiques

Organe lymphoïde secondaire

(2) Activation de LT8 (et LT4)

-Expansion clonale
-différenciation en cellules effectrices

(3) Les LT8 cytotoxiques reconnaissent les cellules tumorales et les lysent (TCR → CMHI-peptide)



Tumeur (périphérie)

L'immunosurveillance des tumeurs existe chez la souris et chez l'homme...

...mais alors pourquoi y a-t-il des cancers?

II- La réponse immunitaire anti-tumorale

II-3. La règle des E3 et échappement tumoral

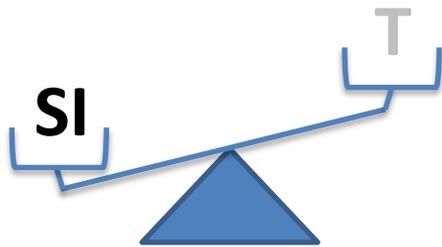
Si élimination incomplète
(rares cellules tumorales survivent)

Elimination → **Equilibre** → **Echappement**

= immunosurveillance

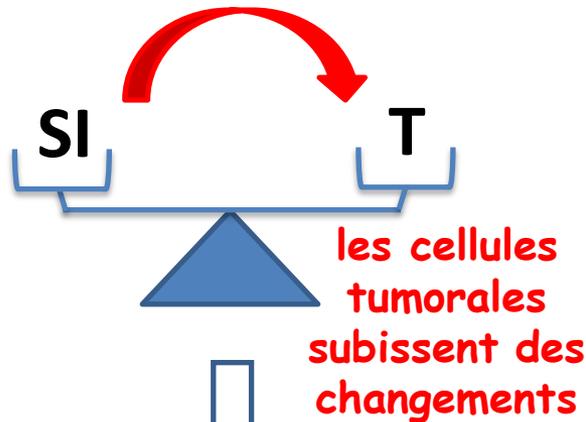
Pression de
sélection

Effet
immunosupresseur



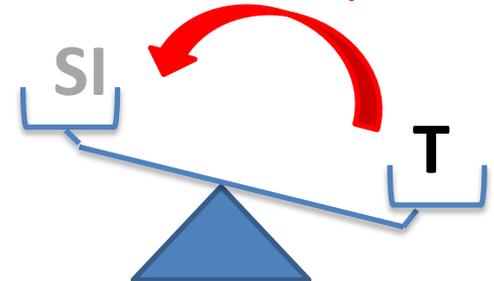
élimination complète
de la tumeur

Pas de cancer



La tumeur est sous le
contrôle du système
immunitaire

Pas de cancer
(cliniquement apparent)



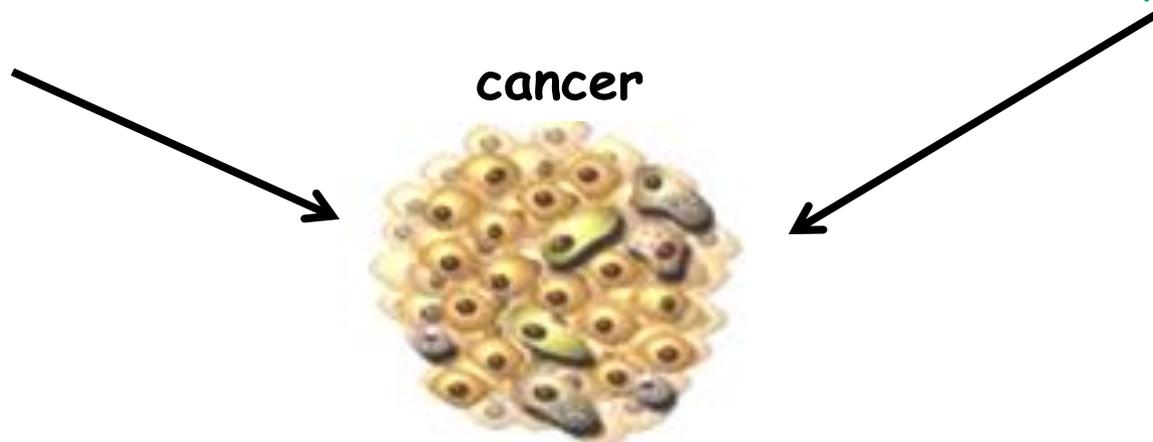
La tumeur est capable de
croître sans restriction

Cancer
(détectable)

III- Stratégies d'immunothérapie anti-tumorale

- Chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie

Traitements ciblés: inhibiteurs des voies de la cancérogenèse (tumeur + environnement)
Chimiques, ACM...



Actions sur le système immunitaire
IMMUNOTHERAPIE

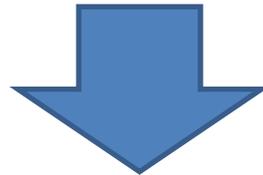
But de l'immunothérapie des cancer



**Amplifier la réponse immunitaire anti-tumorale
(contrebalancer l'immunosuppression induite par la tumeur)**

ou

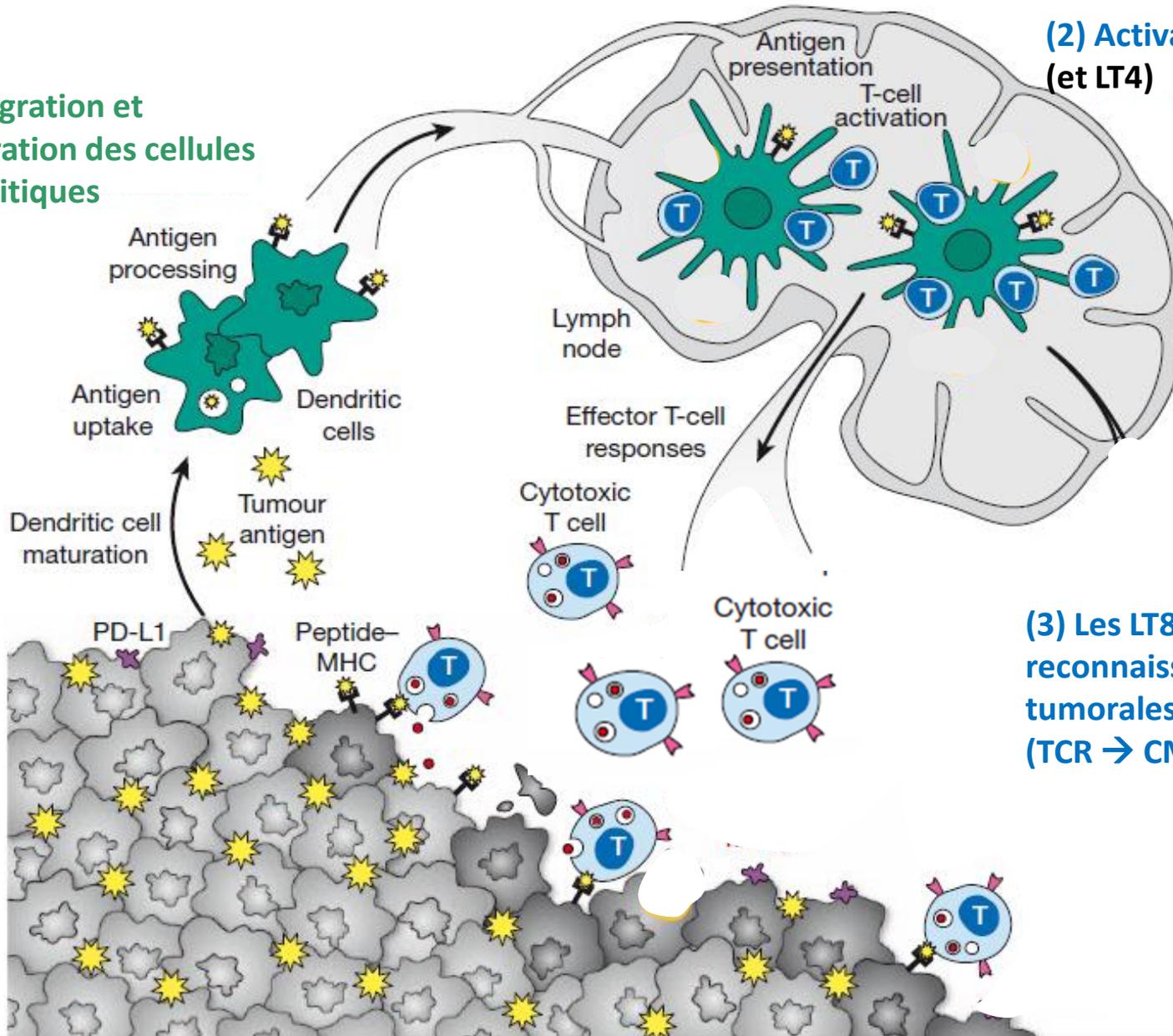
Utiliser des outils du système immunitaire



Détruire la tumeur

Immunothérapie des cancers: 3 Stratégies

(1) Migration et maturation des cellules dendritiques

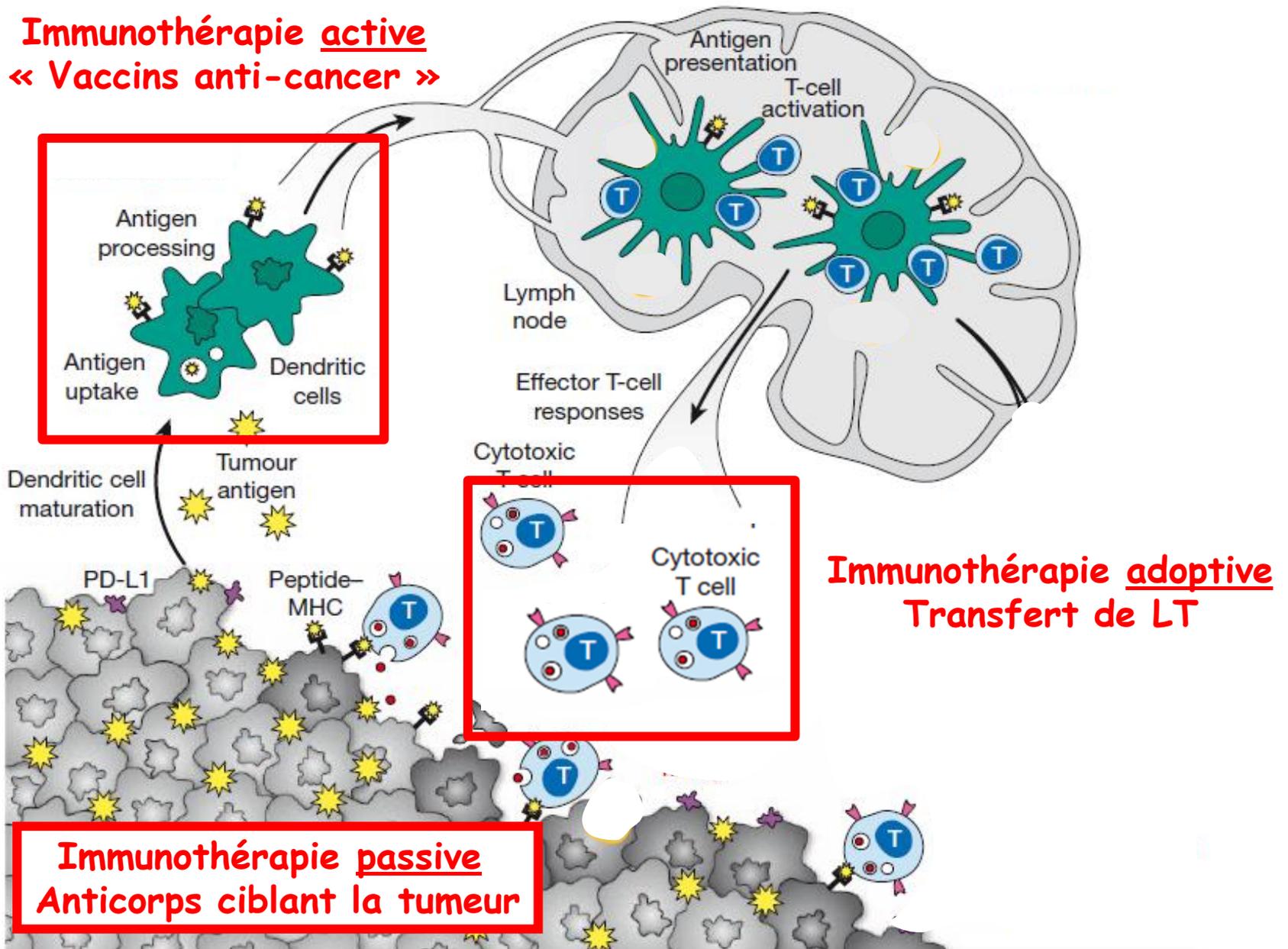


(2) Activation de LT8
(et LT4)

(3) Les LT8 cytotoxiques
reconnaissent les cellules
tumorales et les lysent
(TCR → CMHI-peptide)

Immunothérapie des cancers: 3 Stratégies

Immunothérapie active
« Vaccins anti-cancer »



Immunothérapie passive
Anticorps ciblant la tumeur

Immunothérapie adoptive
Transfert de LT

III- Stratégies d'immunothérapie anti-tumorale

III-1. Immunothérapie active: les vaccins anti-cancer



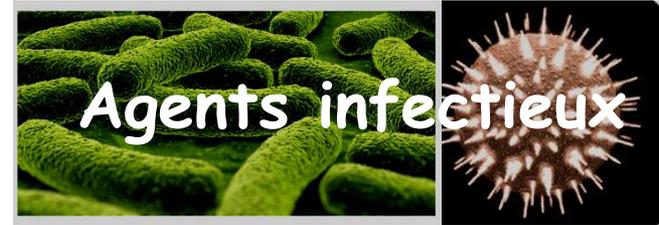
Vaccination thérapeutique

But: stimuler le SI contre une maladie déjà contractée.

Avec quoi?

- Des cellules tumorales
- Des antigènes tumoraux (protéines/peptides)
- **Des cellules dendritiques chargées par des antigènes**

spécificité



Vaccination préventive

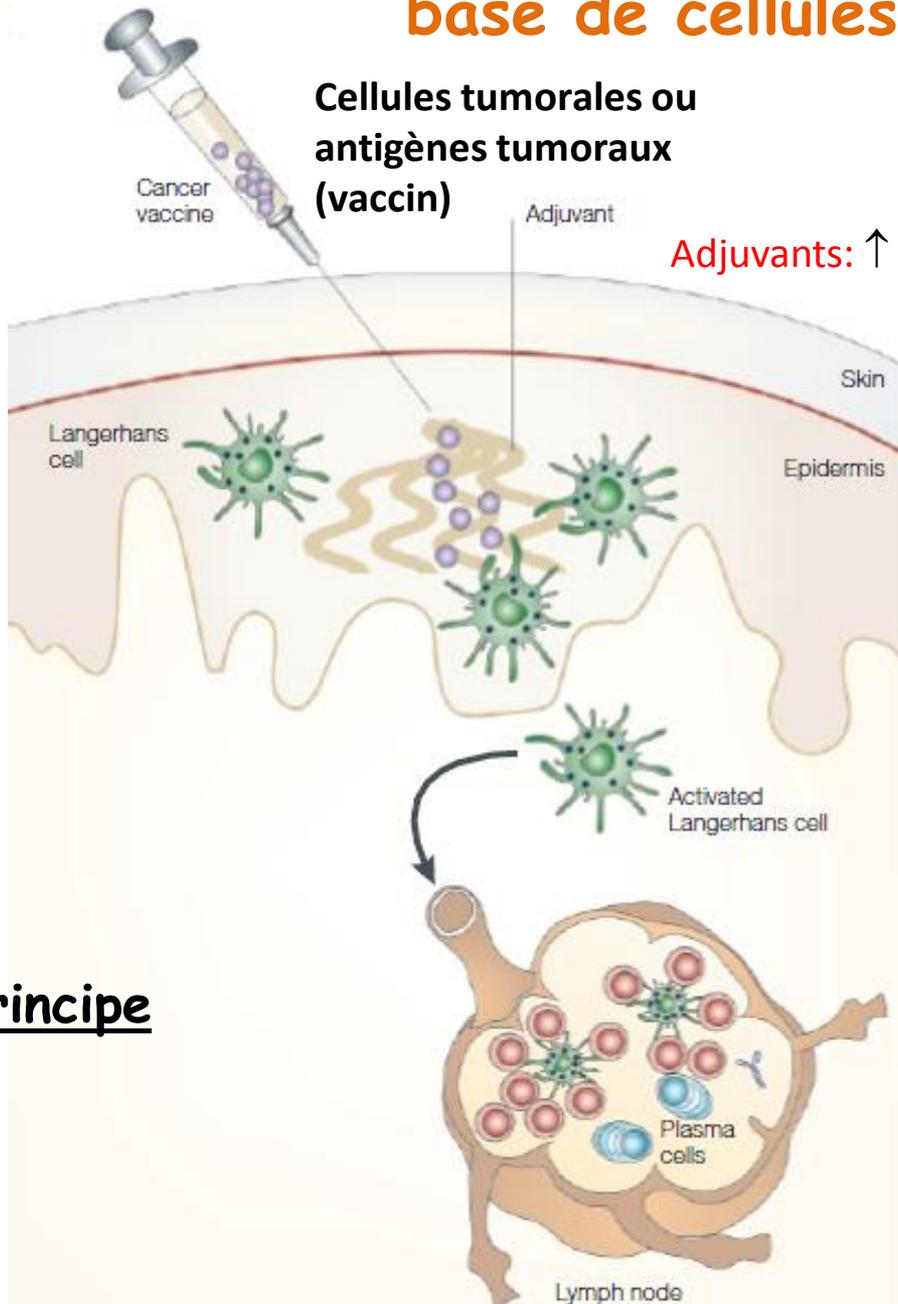
But: empêcher de contracter une maladie (mémoire du SI)

Avec quoi?

- Des pathogènes vivants atténués, tués
- Des fragments

spécificité

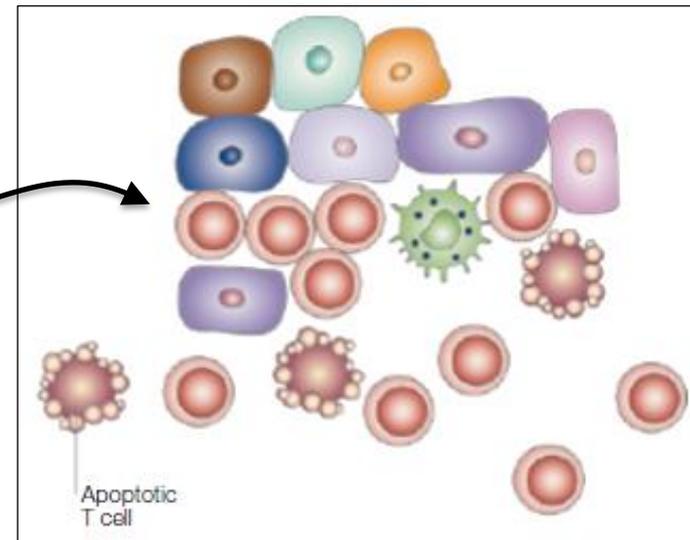
Première génération de vaccins: les vaccins à base de cellules tumorales et d'Ag tumoraux



Adjuvants: ↑ efficacité RI



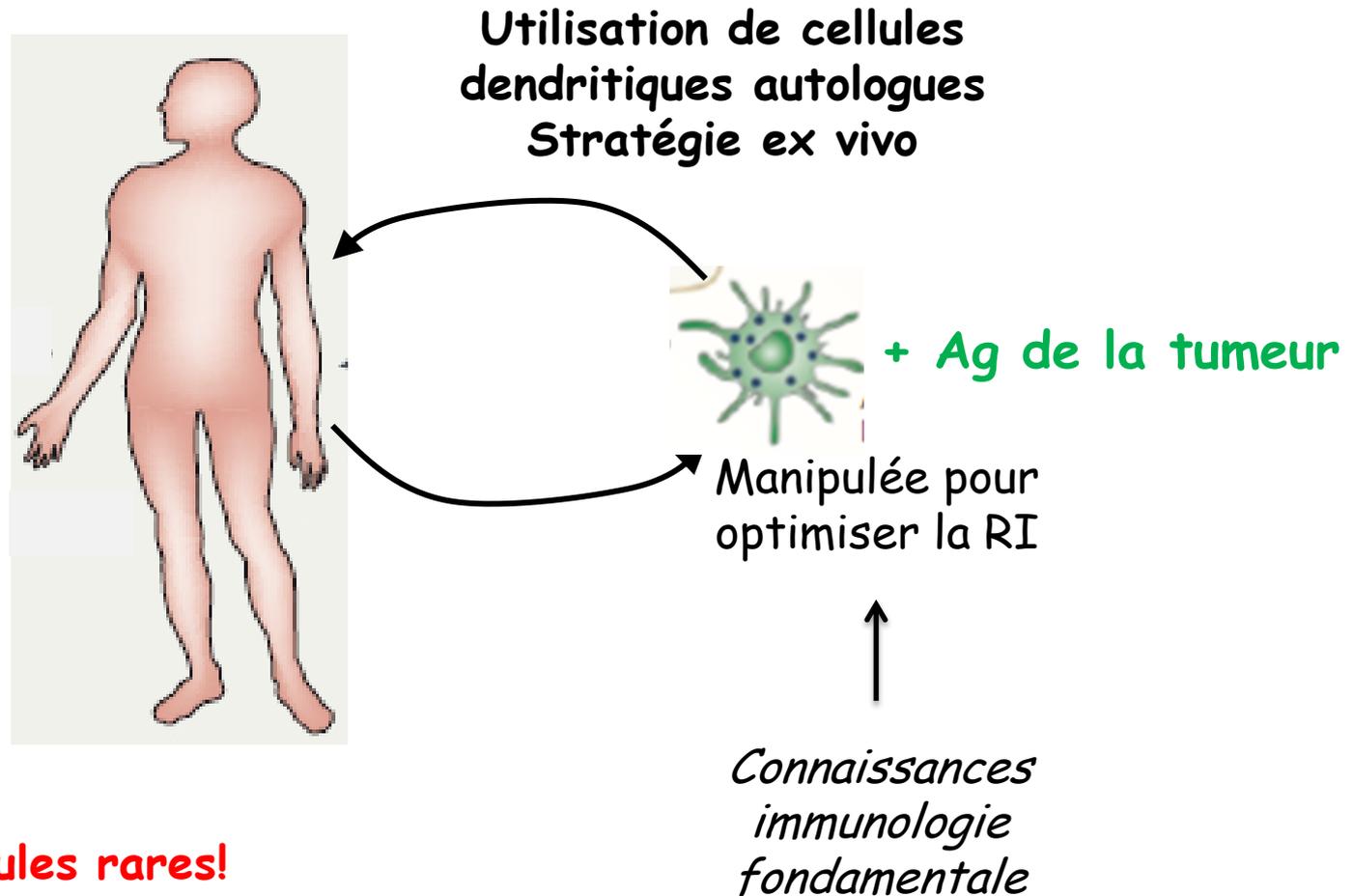
tumeur



Principe

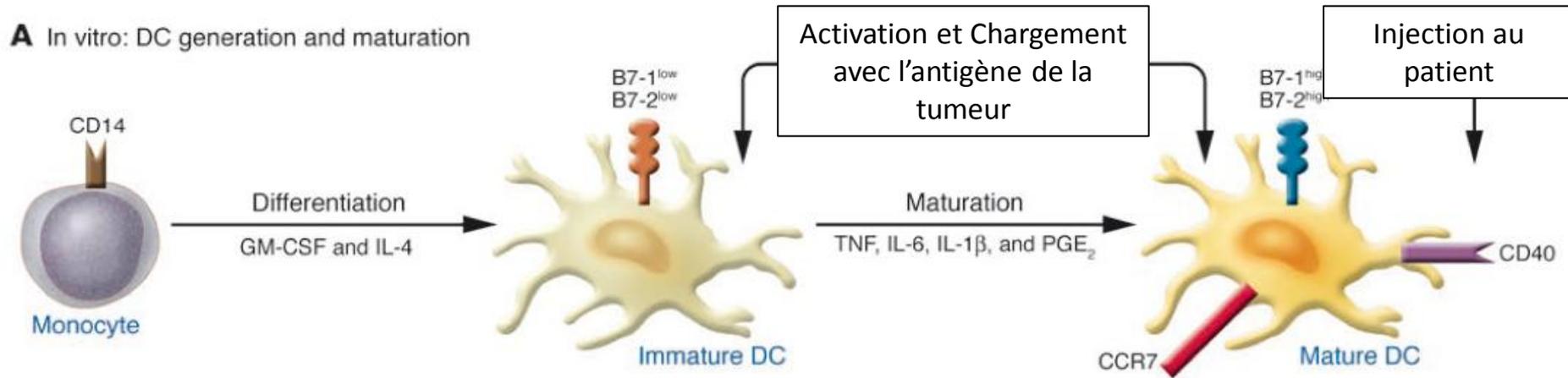


2^{ème} génération de vaccins: les vaccins à base de cellules dendritiques

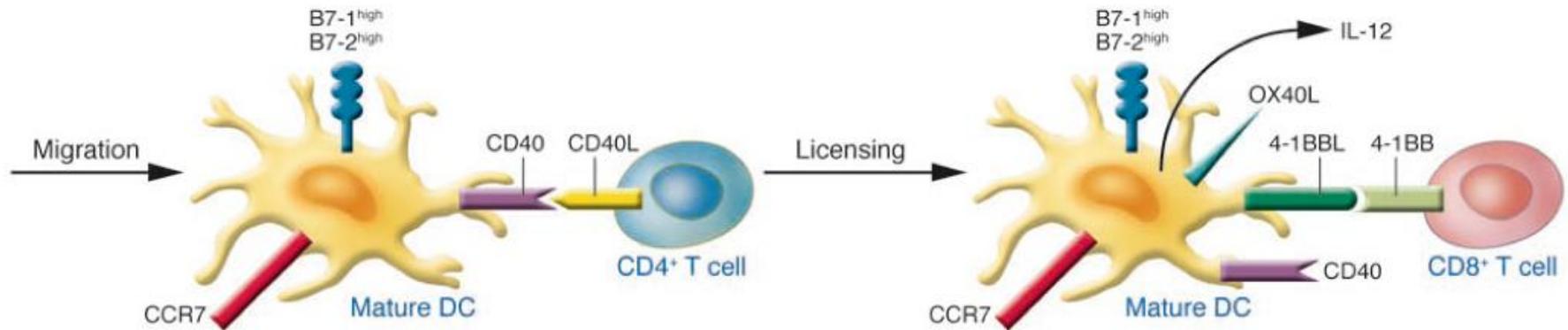


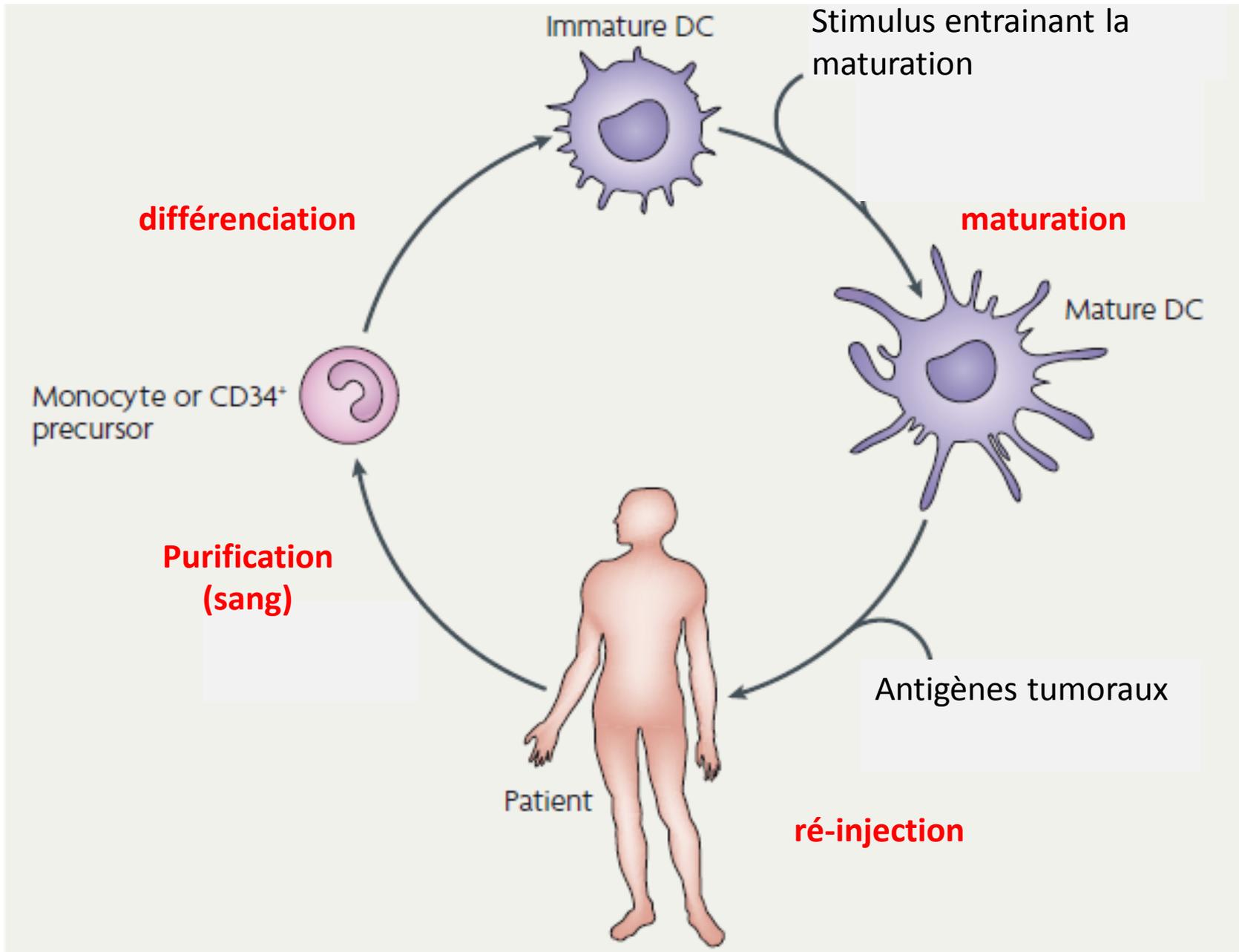
Problème: cellules rares!

→ Génération de cellules dendritiques *in vitro* à partir de monocytes



→ *In vivo*, ces cellules vont migrer dans les OLS et activeront une réponse anti-tumorale





Plus de 100 essais cliniques dans le monde

Résultats

- Cancers traités:

- mélanome ++++
- prostate +++
- rein ++
- pancréas, sein, poumon, colon +

- Analyse des résultats:

- RI induite par le vaccin, oui/non? → preuve du concept
oui
- Efficacité thérapeutique, oui/non?

Résultats encourageants mais à améliorer (traitements combinés?)

III- Stratégies d'immunothérapie anti-tumorale

III-2. Immunothérapie adoptive

L'immunothérapie adoptive consiste à injecter au patient des **lymphocytes T** qui ont été **activés *in vitro***.

Culture en présence de cellules tumorales

Sélection des meilleurs clones de LT

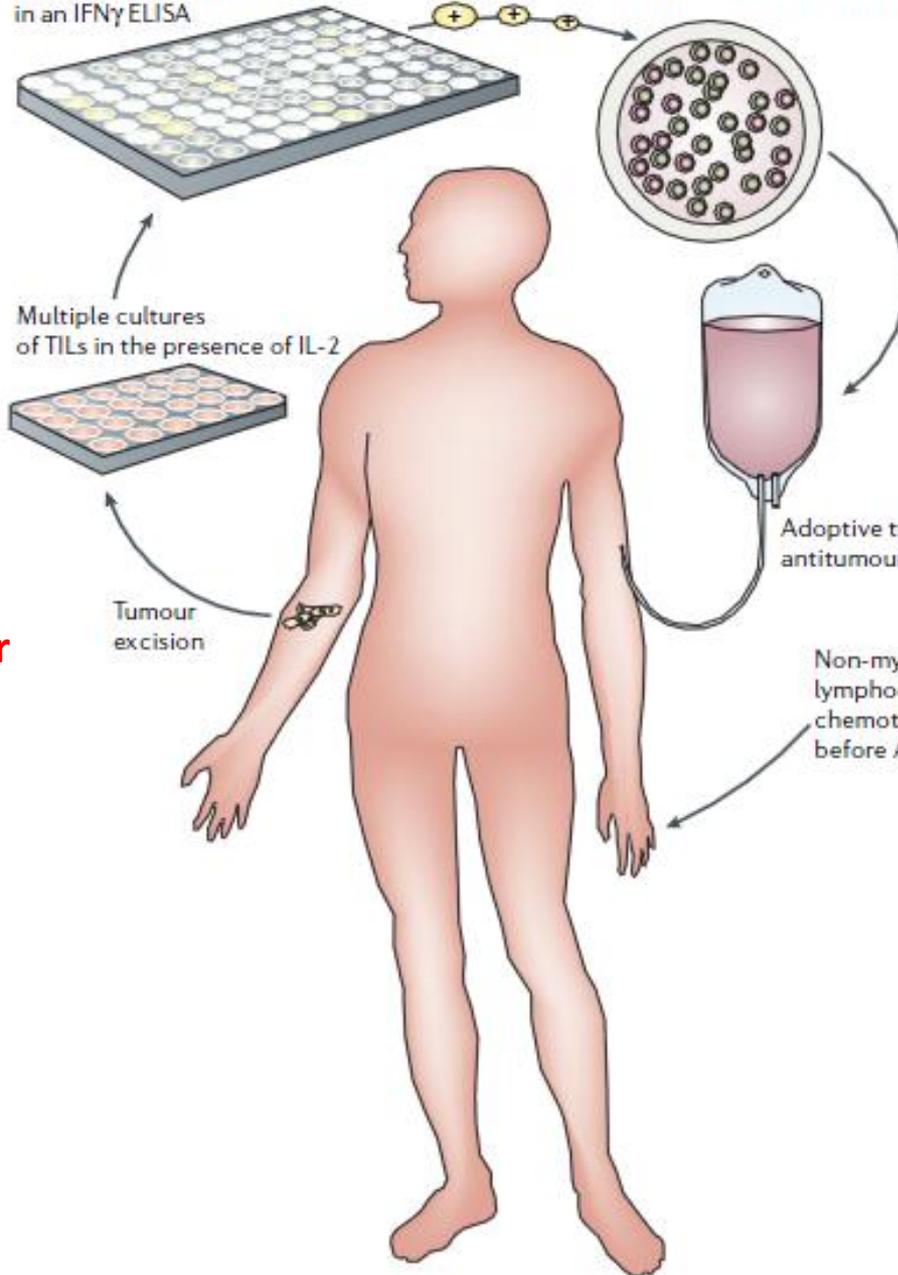
Culture et séparation des différents clones de LT

Excision de la tumeur et récupération des lymphocytes T

Test for high levels of production of IFN γ after stimulation in an IFN γ ELISA

Rapid clonal expansion with IL-2 and CD3-specific antibody

Amplification des meilleurs clones (interleukin-2)



**Réinjection au patient
Transfert adoptif**

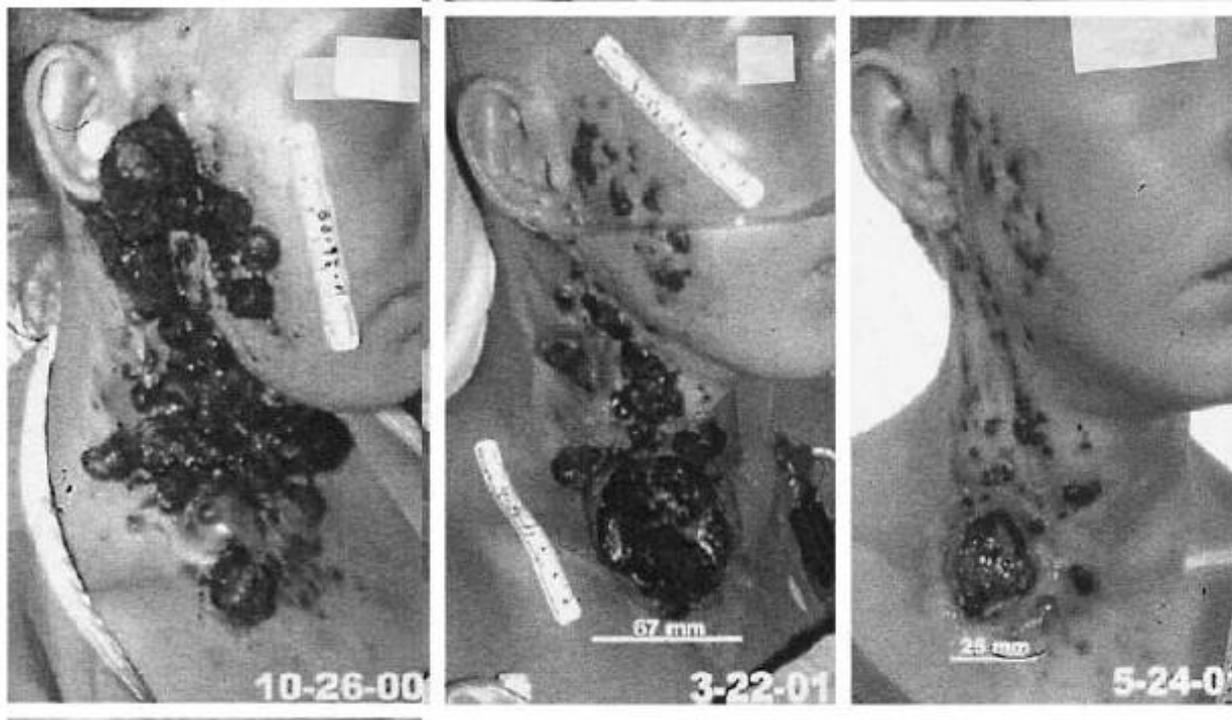
Adoptive transfer of antitumour lymphocytes

Non-myeloablative lymphodepleting chemotherapy before ACT

➤ Le transfert de TIL de forte réactivité anti-tumorale après lymphodéplétion semble avoir une efficacité importante au stade métastatique (50% de réponses selon normes RECIST) à confirmer par d'autres groupes et par un essai de phase III.

Dudley-Rosenberg, Bethesda, JCO, April 2005

**35 patients with melanoma resistant to any treatment
18 responses, 3 complete remissions**



Inconvénient de l'immunothérapie adoptive: expérimentalement lourd

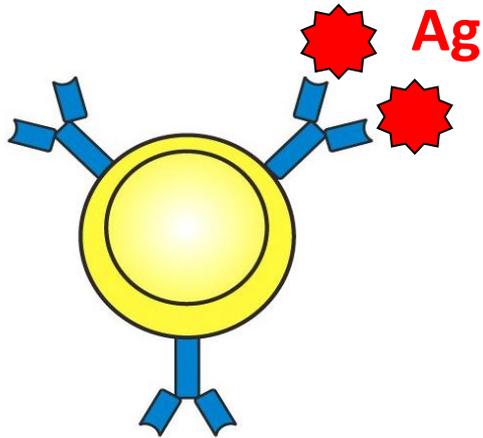
III- Stratégies d'immunothérapie anti-tumorale

III-3. Immunothérapie passive: les anticorps monoclonaux

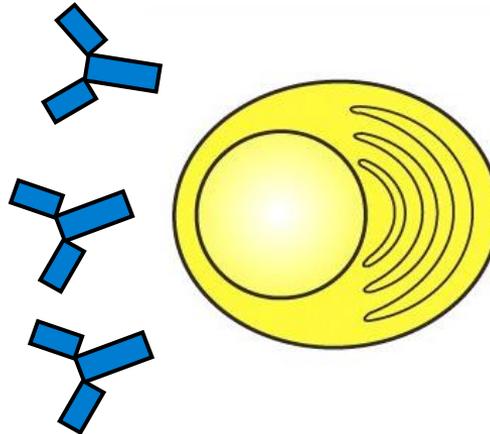
Les anticorps sont produits par les plasmocytes

Lymphocyte B

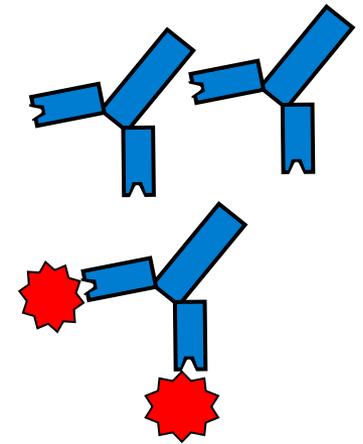
BCR = Ac membranaire



Plasmocyte



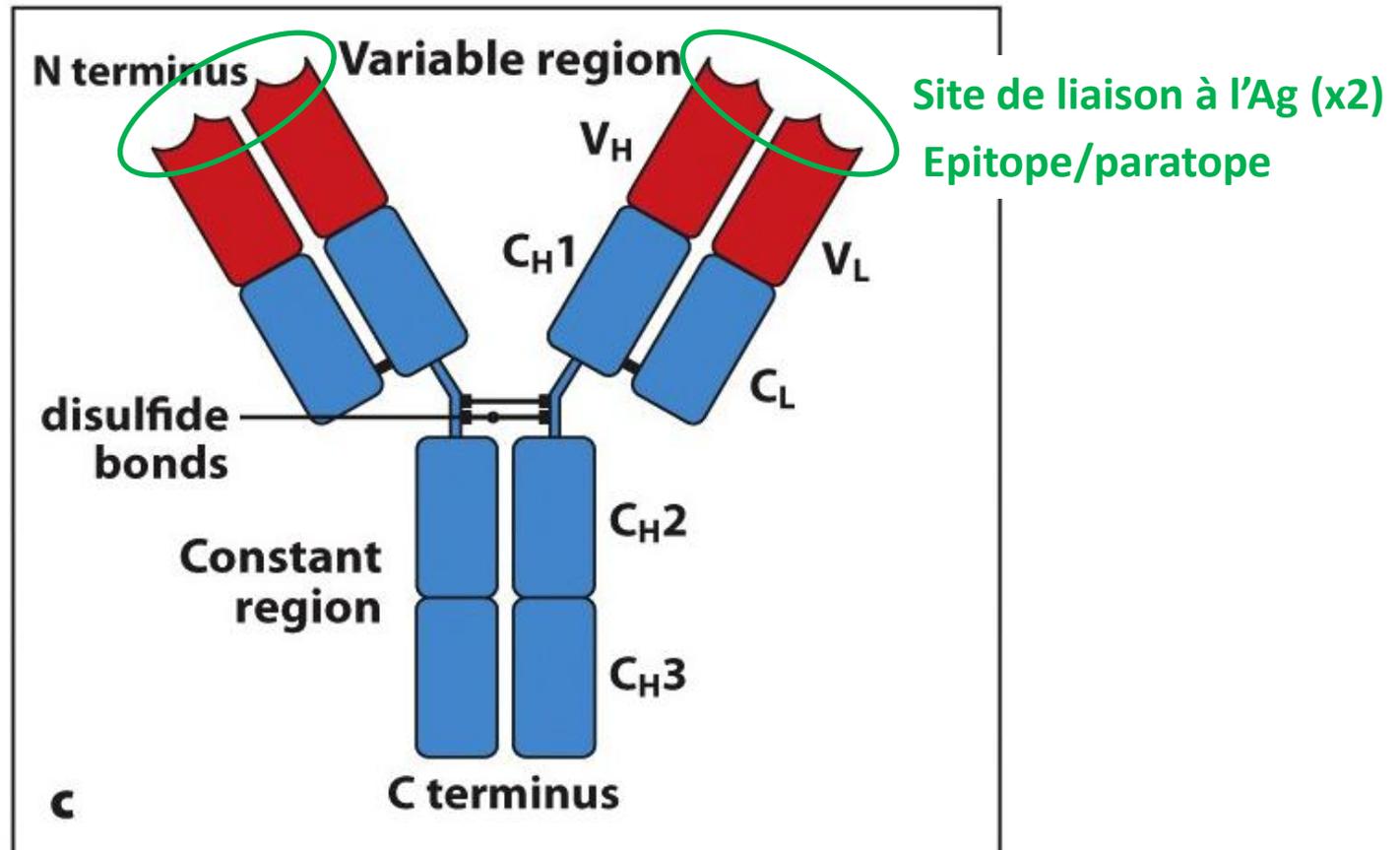
Anticorps solubles



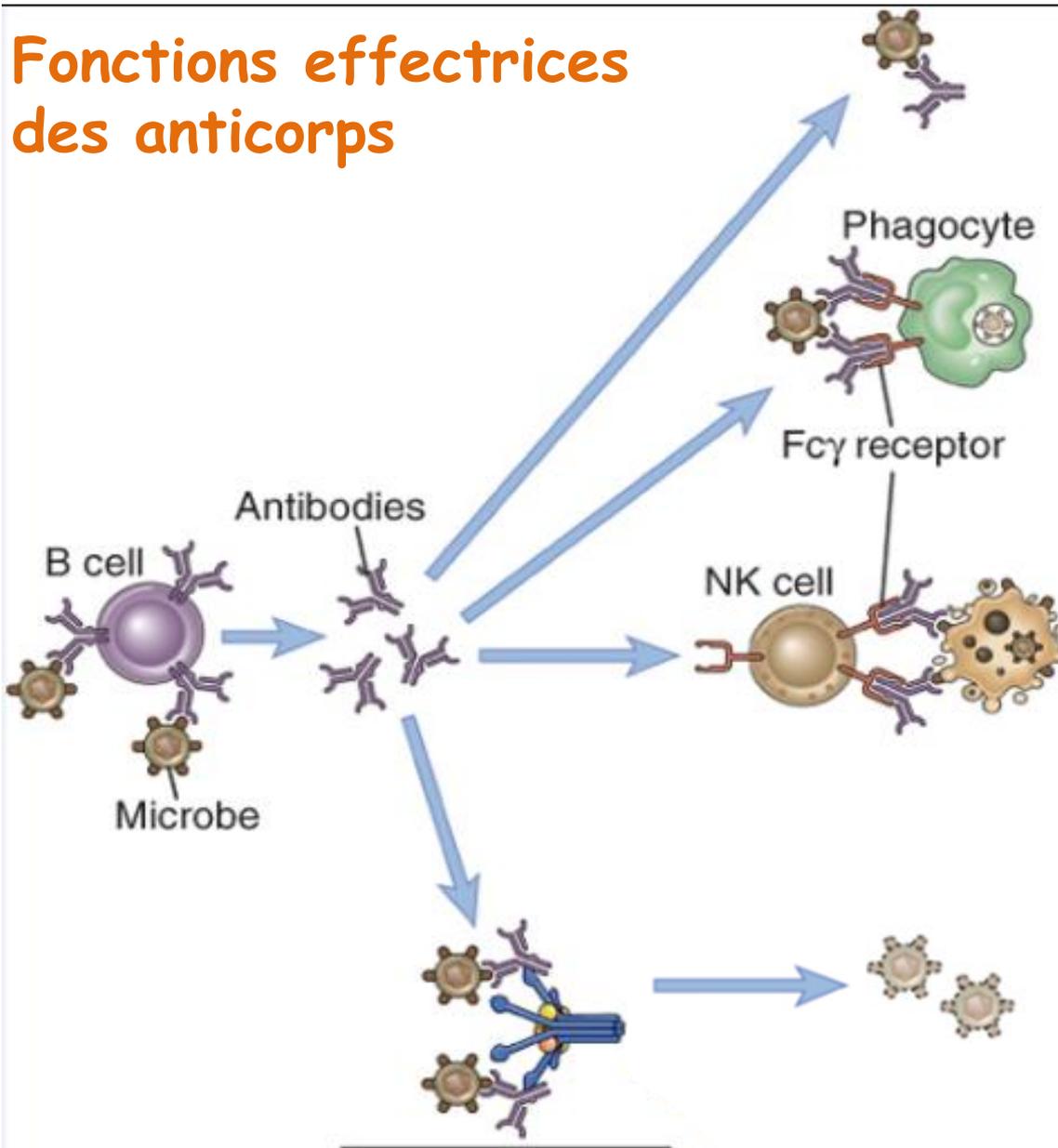
Relation structure/fonction des anticorps

1- Une partie variable (V): liaison à l'antigène
SPECIFIQUE !!!

2- Une partie constante (C) : fonctions effectrices
→ destruction des microbes



Fonctions effectrices des anticorps



Neutralisation de microbes et toxines

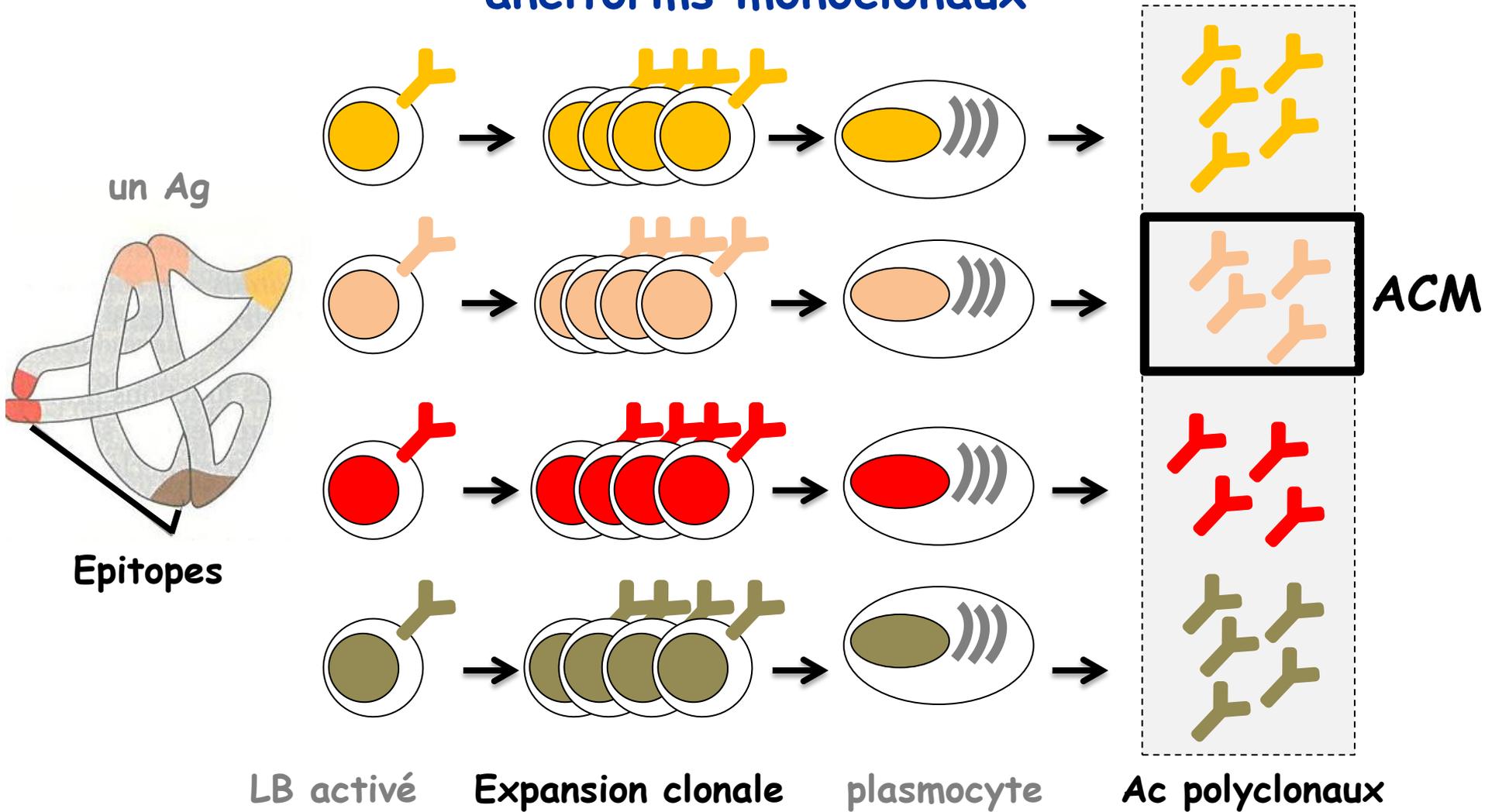
Oponisation (phagocytose facilitée)

ADCC: cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

Lyse des microbes

Activation de la cascade du complément

Les anticorps utilisés en immunothérapie sont des anticorps monoclonaux

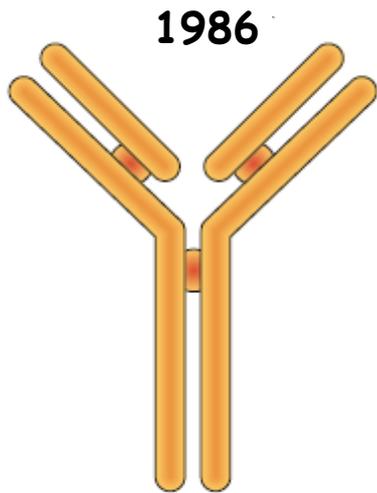


Thérapeutique → cibler de façon univoque une structure Ag précise (epitope) → ACM

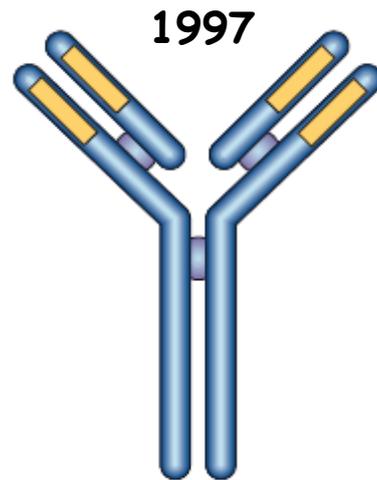
Mixture d'anticorps de différentes spécificités et de différentes affinités

Les anticorps sont produits pour l'immunothérapie par des méthodes d'ingénierie moléculaire

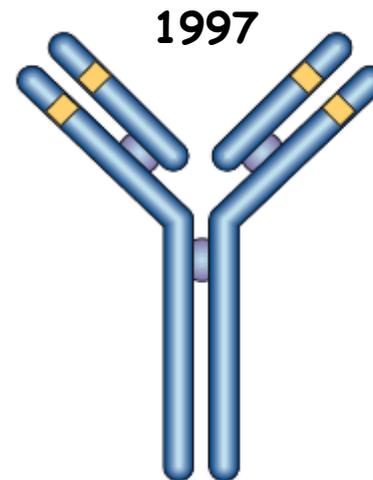
Et ils sont de plus en plus humains!



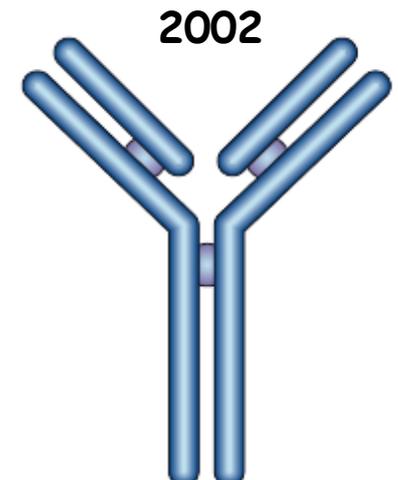
Mouse
100% murin



Chimeric
~ 30% murin



Humanized
< 10% murin



Human
100% humain

Immunogènes

HUMANISATION

Moins antigéniques

Demi-vie accrue

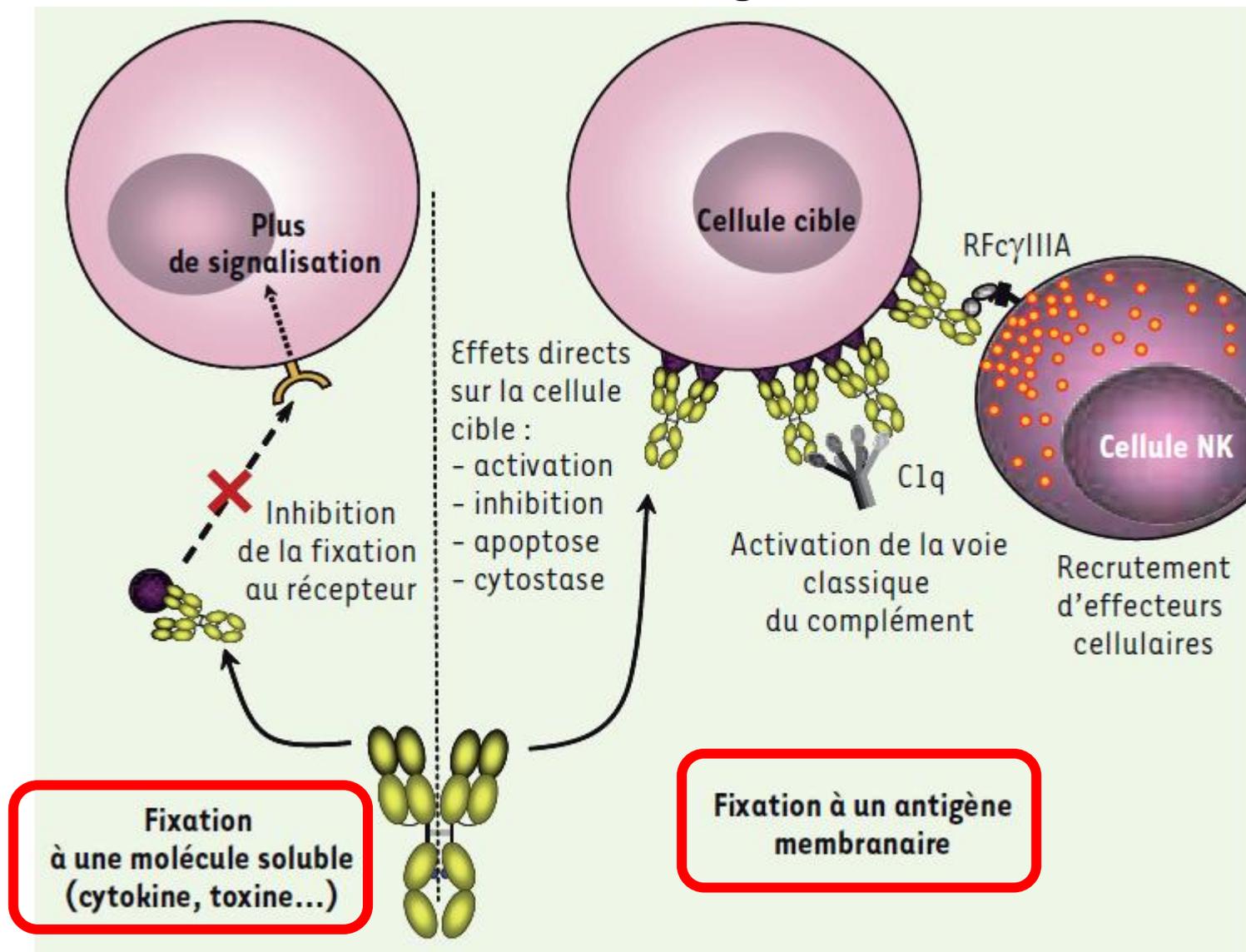
Plus actifs

But: utiliser des anticorps spécifique
d'un antigène donné (cible) pour détruire
les cellules tumorales



...mais que choisir comme **cible antigénique?**

Molécule soluble ou antigène membranaire



Fonction de neutralisation

Fonctions effectrices des anticorps

Des anticorps pour traiter le cancer

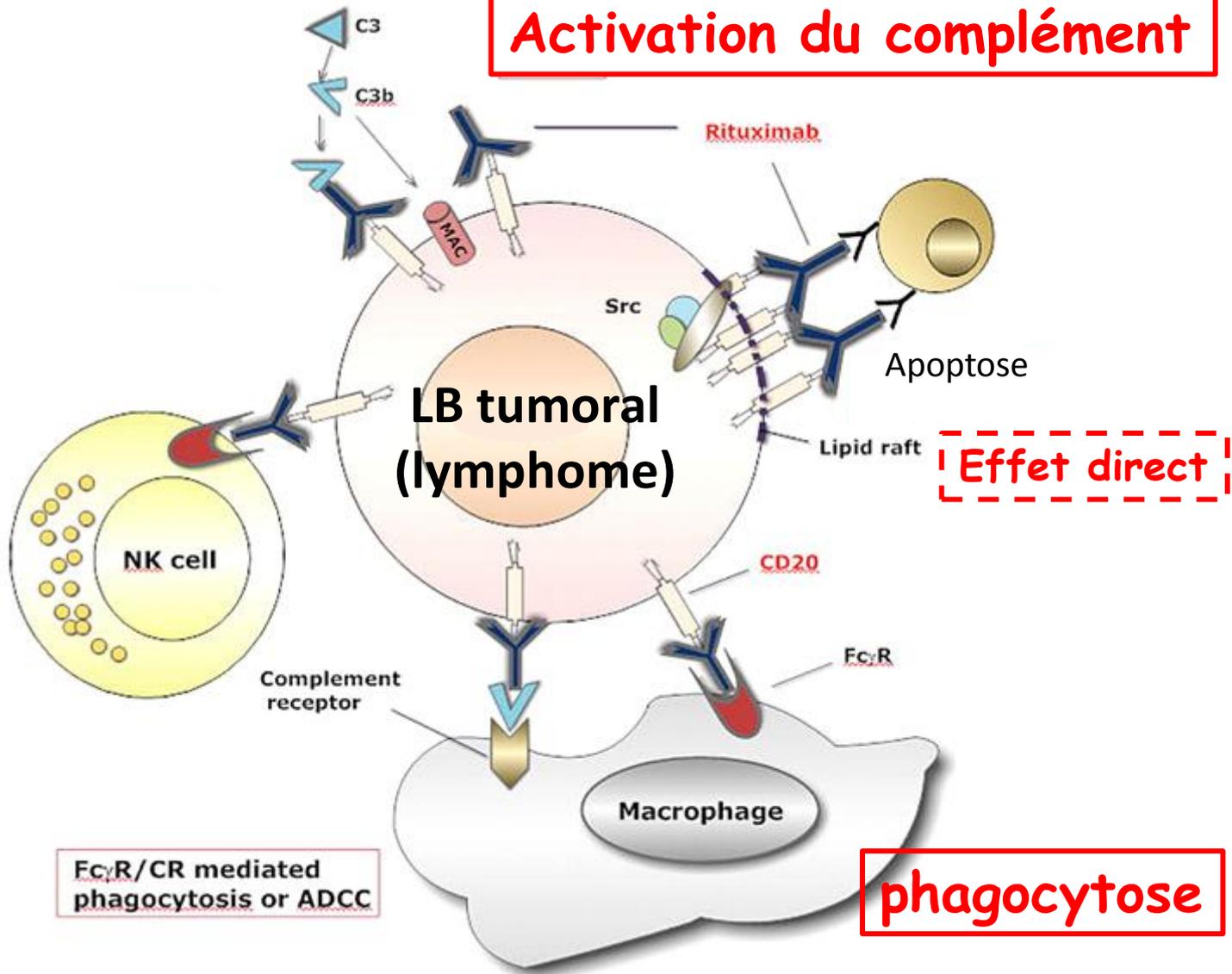
Exemple 1: le Rituximab



- Traitement des lymphomes (cancer des lymphocytes B)
- L'antigène cible = molécule CD20
- CD20 est exprimée de manière spécifique à la surface des LB
- AMM: 1997
- Pas/peu de toxicité
- (+) chimiothérapie

Mécanismes d'action du Rituximab

Activation du complément



ADCC

Fc γ R/CR mediated phagocytosis or ADCC

phagocytose

Immunothérapies

- manipuler le système immunitaire
- de manière active ou passive
- pour détruire des cellules cancéreuses
- ...mais aussi pour lutter contre des maladies du système immunitaire
 - Polyarthrite rhumatoïde & anticorps anti-TNF
 - Déficits immunitaires et cytokines (Interférons)
 - Maladies autoimmunes & Rituximab