

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحي

Université Med-Seddik Benyahia – Jijel

Faculté des Sciences de la Nature
et de la Vie
Département de Biologie
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم البيولوجيا الجزئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique en Biologie

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

*Exploiter le système immunitaire contre le cancer,
approches actuelles des cibles thérapeutiques*

Jury de soutenance :

Présidente : Dr. ZABAIYOU Nada

Examineur : Dr. BOUHAFS Leila

Encadrant : Dr. LEBSIR Dalila

Présenté Par :

BOUNAR Rania

BOUCHAREF Chahinez

Année universitaire : 2022 – 2023.

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à ceux qui aux contribués à l'élaboration de ce mémoire.

Nos remerciements vont également à notre encadrant Dr. Lebsir Dalila pour l'orientation, la confiance, la patience, et ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

Nous exprimons notre profonde et respectueuse gratitude aux membres de jury Dr. Zabaïou et Dr. Bouhafs ayant accepté d'évaluer ce travail, Et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui d'une façon ou d'une autre nous ont aidées à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je rends grâce à Dieu de m'avoir donné le courage et la volonté ainsi que la conscience d'avoir pu terminer mes études.

Je dédie ce modeste travail à mes parents :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

A mes tantes décédés Sophia et Nassiha qui ne sont plus avec nous pour partager cette joie

A mes chers frères Chakib, Younes, Islam et Mouloud qui m'ont accompagné, et soutenu dans les bons et les mauvais moments,

Ainsi à Mes belles-sœurs Houria et Imen pour leurs encouragement et soutien.

Sans oublier mes adorables nièces Nourhane, Aya sophia et Rym

A mon binôme Chahinez avec qui j'ai partagé les moments de stress, de bossage, mais aussi de découvertes, joie, de partage et des moments de rire hystériques.

Je dédie enfin ce mémoire à toute personne ayant contribué de près ou de loin à sa réalisation

Rania

Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

*A mes parents qui ont tant souffert et sacrifié pour que je
puisse finir mes études.*

*A l'homme, ma précieuse offre du dieu, qui doit ma vie, mon éducation,
mes valeurs, ma réussite et tout mon respect : mon cher Papa.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit
non à mes exigences et qui n'a ménagé aucun effort pour m'entourer de
toute son affection et veiller inlassablement à mon bien être et mon
succès : ma belle et tendre Maman.*

À mon frère Amine, ma sœur Manel, mon beau-frère Raouf et ma petite nièce

Nour El Houda.

À toute ma famille.

À mon binôme et ma chère amie Rania.

*A mes chères amies Afaf, Chahla et Nardjes, je n'oublierai jamais les bons moments
passés ensemble et les beaux souvenirs partagés. Que notre amitié dure toujours.*

Chahinez

Remerciements	
Dédicaces	
Sommaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction.....	1

CHAPITRE I : Généralités sur le cancer.

I-1- Définition.....	4
I-2- Les facteurs cancérigènes.....	4
I-3- Antigènes tumoraux	4
I-3-1- Les antigènes dérivés d'agents pathogènes.....	4
I-3-2- Antigènes de différenciation.....	5
I-3-3- Antigènes du cancer des testicules.....	5
I-3-4- Antigènes spécifiques aux tumeurs.....	6
I-3-5- Antigènes sur-exprimés.....	6
I-3-6- Antigènes mutés.....	6
I-4- Mécanisme de cancérogénèse.....	7
I-4-1- Initiation.....	7
I-4-2- Promotion.....	7
I-4-3- Progression.....	8
I-4-3-1 L'angiogenèse.....	8
I-4-3-2- L'invasion tumorale.....	8
I-4-3-3- L'établissement de métastases.....	9
I-5- Traitement.....	9

I-6- Cancer et système immunitaire.....	13
---	----

CHAPITRE II : Immunité anti-tumorale.

II-Système immunitaire.....	16
II-1-Les organes lymphoïdes.....	16
II-1-1- les organes lymphoïdes primaires.....	16
II-1-2- les organes lymphoïdes secondaires.....	17
II-2- l'immunité non spécifique (Innée).....	17
II-2-1- Reconnaissance des Ag.....	17
II-2-2- la réaction inflammatoire.....	18
II-2-3- les cellules phagocytaires.....	19
II-2-4- Les cellules NK.....	21
II-2-5- Le complément.....	22
II-2-6- Les cytokines.....	22
II-3- l'immunité spécifique (adaptative).....	23
II-3-1- Les lymphocytes B.....	23
II-3-2- Les lymphocytes T.....	24
II- Immunité anti-tumorale.....	25
II-1- Concept d'immunosurveillance.....	25
II-1-2-La phase d'élimination.....	26
II-1-2-1- Les effecteurs de la réponse anti-tumorale.....	26
II-1-2-1-1- Les cellules de la réponse immunitaire innée.....	27
II-1-2-1-2- Les cellules de la réponse immunitaire adaptative.....	32
II-4- La phase d'équilibre.....	39
II-5- La phase d'échappement.....	39
II-5-1- Perte d'expression du CMH.....	39

II-5-2- Perte d'expression des antigènes de surface.....	40
II-5-3- Résistance à l'apoptose.....	41
II-5-4- Molécules de co-stimulation.....	42
II-5-5- La production de molécules immunosuppressives.....	42
II-5-5-1- Le facteur de croissance transformant béta: TGF- β	42
II-5-5-2- Interleukine-10.....	44

Chapitre III : Immunothérapie.

III-1- Etude <i>in vitro</i>	47
III-2- Etude <i>in vivo</i>	48
III-3- Etude en cours.....	49
Conclusion et perspectives.....	55
Références bibliographiques.....	57
Résumé.....	74

Liste des figures

Figure 1 : Différentes étapes de la cancérogenèse.....	9
Figure 2 : Cycle immunitaire du cancer.....	14
Figure 3 : Inflammation et microenvironnement inflammatoire.....	18
Figure 4 : Représentation schématique de l'activation des cellules phagocytaires et de la migration ultérieure sur le site de l'infection.....	19
Figure 5 : Processus phagocytaire.....	20
Figure 6: Rôles des cellules NK dans la réponse immunitaire.....	21
Figure 7 : La réponse immunitaire adaptative.....	25
Figure 8: la règle des trois E.....	26
Figure 9 : activité cytotoxique des cellules NK et relargage de cytokine.....	27
Figure 10: activité des cellules NK dans le microenvironnement tumorale.....	28
Figure 11: Présentation antigénique et activation des cellules NKT.....	25
Figure 12 : Activité antitumorale des lymphocytes T gamma-delta (LT $\gamma\delta$)	31
Figure 13: impact de l'action des lymphocytes T CD4+ sur la réponse T CD8+ antitumorale.....	33
Figure 14: activation des lymphocytes T par les antigènes tumoraux présentés par les cellules présentatrices d'antigènes.....	33
Figure 15: interaction FAS-FASL dans le microenvironnement tumoral.....	34
Figure 16: les cellules B au tant que médiateurs positif de la réponse antitumorale.....	35
Figure 17: mécanismes suppressifs des Bregs par des molécules solubles.....	36
Figure 18: activité des cellules T régulatrices.....	38
Figure 19: mécanismes de suppression des cellules T régulatrices.....	38
Figure 20: Effets du TGF- β sur l'immunité antitumorale.....	43

Figure 21: mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire..... **45**

Liste de tableaux

Tableau 1 : Avantages et Limites des thérapies anticancéreuses.....**11**

aCTLA-4	Anti Cytotoxique T Lymphocyte Antigen 4 protein.
ADCC	Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity.
AG	Antigen.
ALR Kinase	Augmenter of Liver Regeneration.
APC	Antigen Presenting Cells.
APM	Antigen Processing Machinery.
ARNm	Acide Ribonucléique Messenger, Messenger Ribonucleic Acid
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale. Cerebrovascular accident
Bcl2	B cell lymphoma-2
BCR	B Cell Receptor.
BMDC	Bone Marrow Dendritic Cells.
BMP-1	Bone morphogenetic protein 1.
C-FLIP	Cellular FLICE-like inhibitory protein.
CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité. Major Histocompatibility Complex.
CPG	Gas Chromatography. Chromatographie en Phase Gazeuse.
CR	Complement Receptor.
CRS	Cytokine Release Syndrome.
CTL	Cytotoxic T Cells.
CXC3	C-X-C Motif Chemokine Receptor 3.
DR5	Death receptor 5.
EAF	Follicle-Associated Epithelium. Epithélium Associé aux Follicules.
EBV	Epstein Barr Virus.
EI	Undesirable Effect.

ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay.
EMT	Epithelial-Mesenchymal Transition.
Fas-L	Fas Ligand
FGF	Fibroblast Growth Factor.
Foxp3+	Forkhead Box P3
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor.
GM-CSF	Granulocytes and Macrophages Colony Stimulating Factor.
Gp100	Glycoprotéine 100.
HER2/NEU	Human Epidermal growth factor Receptor 2.
HGF	Hepatocyte Growth Factor.
HIF	Hypoxia Inducible Factor.
HLA	Human Leucocyte Antigen.
HPV	Human Papillomavirus.
IFN	Interferon.
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1.
IgM	Immunoglobulin M.
IL	Interleukin.
ILC 1	Innate Lymphoid Cells.
INKT	Invariant natural killer T.
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.
LNP	Lipid Nanoparticles.
LPA	Long Peptide Antigen.
LPS	Lipopolysaccharides.
LT	T Cells, Lymphocytes T.

MAGE-A	Melanoma Associated Antigen Family A.
MALT	Mucosal Associated Lymphoid Tissues.
Mart-1	Melanoma Associated Antigen Recognized by T cells.
MEC	Extracellular Matrix, Matrice Extracellulaire.
MMP	Matrix Metallo Proteinases.
MOK	Molecules Of Knowledge.
NET	Neutrophil Extracellular Traps.
NK	Natural Killer.
NKG-	Natural killer Group-.
NKT	Natural Killer T cells.
NO	Nitric Oxide.
NOD	Receptor Nod Like.
NY ESO-1	New York esophageal squamous cell carcinoma 1.
OMS	World Health Organization, Organisation Mondiale de la Santé.
OVA	Ovalbumine.
P53	Protein 53.
PAMP	Molecular Pattern Associated with Pathogens.
PAP	Prostatic Acid Phosphatase.
PD-1	Programmed cell Death protein 1.
PDGF	Platelet Growth Factor.
PD-L1	Programmed death-ligand
PIGF2	Human Placenta Growth Factor-2.
PMSA	Prostate Specific Membrane Antigen.
PRAME	Preferentially Expressed Antigen in Melanoma.

PRR	Pattern Recognition Receptors.
PSA	Prostat Specific Antigen.
qPCR	Quantitative real-time Polymerase Chain Reaction.
RAG	Recombination Activating Genes.
ROS	Reactive Oxygen Species.
STS	Soft Tissue Sarcoma.
TAA	Tumor Associated Antigens.
TAM	Tumor Associated Macrophages.
TAN	Tumor Associated Neutrophils.
TAP	Transporter associated with antigen processing.
TCR	T Cells Receptor.
TGF	Transforming Growth Factor.
Th	T Helper.
TLR	Receptor Toll Like.
TNF	Tumor Necrosis Factor.
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor.
TRAIL	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
TRP2	Tyrosinase Related Protein 2
TSA	Tumor Specific Antigen.
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor.
α-GalCer	α -Galacto-Tosylceramide.

Introduction

Dans le corps, les cellules subissent souvent des dommages qui empêchent leur fonctionnement normal et nécessitent une réparation. Si les cellules ne peuvent pas être réparées, elles peuvent déclencher un processus de mort appelé apoptose pour éliminer les cellules endommagées et protéger l'organisme. Cependant, dans certains cas, des lésions peuvent empêcher l'apoptose et conduire à une croissance incontrôlable des cellules, causant des problèmes de santé tels que le cancer. Cette maladie, est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. En 2020, il a entraîné près de 10 millions de décès, soit près d'un décès sur six à l'échelle mondiale **(Ferlay. 2020)**.

Dans le processus d'immunosurveillance, l'immunité innée et adaptative collaborent pour lutter contre les cellules tumorales. Différentes cellules effectrices telles que les Natural Killer, les NKT, les lymphocytes T gamma-delta, les macrophages et les neutrophiles sont impliquées dans cette réponse immunitaire. Après une activation non spécifique, le système immunitaire met en place une réponse anti-tumorale efficace qui se caractérise par l'expansion et la différenciation de lymphocytes T cytolytiques (CD8+) et auxiliaires (CD4+), qui reconnaissent spécifiquement des antigènes présents à la surface des cellules tumorales, constituant ainsi une deuxième ligne de défense anti tumorale **(Terme et Tanchot. 2017)**.

Malgré la surveillance du système immunitaire, les tumeurs échappent fréquemment à l'élimination. Un changement se produit au cours de l'évolution tumorale, affectant à la fois les caractéristiques immunologiques de la tumeur et celles du système immunitaire responsable de la surveillance et du contrôle **(Fidelle et al., 2021)**.

Plus récemment, face aux limites des méthodes classiques, de nouvelles approches thérapeutiques ont été envisagées telles que l'immunothérapie, qui cherche à stimuler le système immunitaire pour éliminer les cellules tumorales. Des études *in vivo*, *in vitro* et en cours sont menées dans le cadre de cette stratégie thérapeutique.

Le but de ce travail est donc de réaliser une recherche bibliographique sur l'impact de l'immunothérapie dans le traitement du cancer. Notre travail est divisé en trois chapitres: dans le premier on s'intéresse à comprendre comment le système immunitaire intervient-il dans la lutte contre le cancer, dans le deuxième on explique les mécanismes d'échappement de la cellule

Chapitre I

Généralités

Sur le cancer

I-1- Définition

Le cancer est une maladie grave responsable de nombreux décès à travers le monde, Il est principalement dû à des choix de mode de vie ou à l'exposition à des substances nocives. Le cancer est un processus complexe qui commence par des mutations et se termine par une prolifération cellulaire incontrôlée (**Klaunig, 2018**).

Depuis longtemps, le cancer est un sujet d'intérêt croissant dans les secteurs de la recherche et de la médecine. Beaucoup de travail a été fait pour mieux comprendre l'origine des cellules cancéreuses, le développement des tumeurs et la manière dont elles se propagent et reviennent, mais la maladie reste toujours mystérieuse (**Yin et al., 2021**).

Le cancer est un trouble qui se produit lorsque des altérations génétiques ou épigénétiques se produisent dans les cellules. Les cellules cancéreuses tirent leur énergie et leurs nutriments principalement (ou uniquement) par la glycolyse aérobie. Le cancer est une maladie très difficile à combattre et de nombreuses preuves indiquent que la carcinogenèse est un processus complexe déclenché par des dommages à l'ADN (**Farhood et al., 2018 ; Porpotato et al., 2018**).

I-2- Les facteurs cancérigènes

Le cancer n'est pas lié à une cause unique. Il résulte d'un ensemble de facteurs pouvant interagir entre eux. Ces facteurs de risque peuvent être endogènes et exogènes

- Les facteurs exogènes : Le rayonnement ionisant et ultraviolet, Le tabagisme, L'alcool, Alimentation, Infections, la sédentarité (**Moughi, 2021 ; Hamant et al., 2018 ; Friedenreich et al., 2021**).
- Les facteurs endogènes : Les agents héréditaire, L'âge, Le sexe, L'obésité (**Kentsis, 2020 ; Galvin et al., 2022**).

I-3- Antigènes tumoraux

I-3-1- Les antigènes dérivés d'agents pathogènes

Les antigènes dérivés d'agents pathogènes ne se trouvent que dans les cellules cancéreuses et proviennent de virus tumoraux oncogènes. Ces virus intègrent leurs oncoprotéines tels que les protéines E6 et E7 du virus du papillome humain (HPV) et l'antigène nucléaire codé par le

virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le génome des tumeurs, provoquant la transformation cellulaire et la cancérogenèse. Plusieurs virus, tels que le papillomavirus, qui cause les cancers du col de l'utérus et des voies aérodigestives supérieures, ainsi que le virus de l'hépatite B et C, qui provoquent les carcinomes hépatocellulaires, sont impliqués dans la transformation maligne. Les lymphocytes T peuvent potentiellement reconnaître tous ces antigènes et déclencher une réponse immunitaire. On estime que 15 à 20% des cancers sont dus à des agents pathogènes (**Terme et Tanchot. 2017 ; Benvenuto et al., 2021**).

I-3-2- Antigènes de différenciation

Les antigènes de différenciation sont exprimés par les cellules tumorales et normales, tels que tyrosinase, Mart-1, gp100 pour le cancer du mélanome, Antigène spécifique de la prostate (PSA), Phosphatase acide prostatique (PAP), Antigène de membrane spécifique de la prostate (PMSA) pour le cancer de la prostate. Cependant, leur ciblage thérapeutique peut entraîner une auto-immunité. Lorsqu'ils sont liés au mélanome, les antigènes tyrosinase, Mart-1 et gp100 sont souvent associés à une réponse LT spécifique (**Guillebon et Tartour. 2015 ; Terme et Tanchot. 2017**).

I-3-3- Antigènes du cancer des testicules

Les antigènes du cancer du testicule sont des gènes qui s'expriment au cours du développement fœtal. Ils sont silencieux dans la plupart des tissus adultes normaux mais exprimés dans les tumeurs malignes telles que le mélanome, le cancer du poumon, le cancer de l'ovaire et les sarcomes, où ils peuvent contribuer à la tumorigenèse et à la résistance aux médicaments. Ces antigènes peuvent être exprimés dans une variété de tumeurs à la suite de la déméthylation de l'ADN et peuvent produire des fragments peptidiques qui déclenchent la reconnaissance par les lymphocytes T. Plusieurs antigènes ont été identifiés à l'aide d'approches de criblage de bibliothèques d'ADNc, y compris le Carcinome épidermoïde

de l'œsophage de New York 1 (NY ESO-1) et les membres de la famille de protéines MAGE-A, tous deux codés par le chromosome X et exprimés dans plusieurs types de cancer (**Leko et Rosenberg. 2020 ; Wei et al., 2020**).

I-3-4- Antigènes spécifiques aux tumeurs (TSA)

Les TSA, des antigènes spécifiques des tumeurs, tels que les oncoprotéines HPV E6 et E7 responsables du cancer du col de l'utérus, de l'anus et de l'oropharynx associés aux HPV, peuvent être à l'origine de la transformation et/ou de la progression de la maladie. C'est pourquoi ils font partie des cibles de choix pour l'immunothérapie. En effet, ces TSA ne sont exprimés que par les cellules cancéreuses et non par les cellules saines, ce qui permet une reconnaissance spécifique par le système immunitaire et conduit à une éradication efficace de la tumeur avec des effets secondaires minimales (**Yarchoan et al., 2017 ; Benvenuto et al., 2021**).

I-3-5- Antigènes surexprimés

Les antigènes surexprimés sont générés à partir de gènes hautement exprimés dans les tumeurs et dont l'expression est observée à des niveaux détectables dans les tissus sains. Certains exemples incluent l'Antigène préférentiellement exprimé dans le mélanome (PRAME), le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2/NEU) et les molécules de la connaissance MOK (RAGE-1) à partir desquels des peptides antigéniques reconnus par les cellules T cytotoxiques (CTL) ont été identifiés. Cependant, l'utilisation de tels antigènes reste incertaine car ils sont également exprimés à des niveaux faibles mais toujours significatifs dans les tissus normaux (**Vigneron et al., 2017**).

I-3-6- Antigènes mutés

Les cellules tumorales se multiplient rapidement et subissent des mutations qui affectent leur séquence d'acides aminés. Ces changements entraînent la production de protéines telles que la Protéine CDK4, qui ne sont pas présentes dans les cellules normales et qui sont uniques aux cellules tumorales (**Hanoteau et al., 2016 ; Kye et al., 2022**).

Les antigènes mutés sont des antigènes personnalisés qui résultent de mutations génétiques liées au cancer ou autres altérations entraînant des peptides mutés présentés par HLA sur les cellules tumorales du système immunitaire. Ces mutations peuvent être ponctuelles (KRAS, p53) ou provoquer la formation de néoantigènes suite à une translocation chromosomique (Bcl-Abl) (**Buonaguro et Tagliamonte. 2020**).

I-4- Mécanisme de cancérogenèse

La cancérogenèse est définie de manière opérationnelle par l'initiation, la promotion et la progression (figure 2), ce qui est utile pour discuter et comprendre la cancérogenèse. Cependant, chacune de ces phases du processus de transformation néoplasique peut probablement comprendre plusieurs étapes qui se chevauchent.

Le processus cancérigène suit également la "théorie des mutations somatiques" et implique des altérations de la fonction dans quatre grandes catégories de gènes cancéreux, à savoir l'activation des oncogènes, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, les altérations des gènes de l'apoptose et le dysfonctionnement des gènes de réparation de l'ADN. D'autres altérations cellulaires sont impliquées, notamment une capacité répliquative illimitée, une capacité d'angiogenèse soutenue et une capacité d'envahissement et de métastase, qui sont également impliquées dans le processus multi étapes de la transformation néoplasique **(Malarkey. 2018)**.

I-4-1- Initiation

L'initiation est la première étape du processus de transformation, provoquée par une ou plusieurs modifications irréversibles de l'ADN, par exemple en réponse à un mutagène qui confère à la cellule la capacité de proliférer de manière autonome. Les cellules de départ, bien que morphologiquement identiques aux cellules normales, présentent les modifications génotypiques nécessaires à leur transformation **(Klaunig. 2018; Lemaire et al., 2020)**.

I-4-2- Promotion

La promotion est un processus de nature épigénétique qui n'implique pas de dommages à l'ADN. La promotion tumorale implique l'expansion sélective d'une cellule initiée pour former une zone discrète de cellules pré-néoplasiques par clonage. Pendant la phase de promotion, les cellules subissent des modifications génétiques et produisent des promoteurs tumoraux, tels que des cytokines et des facteurs de croissance, dans l'environnement de la tumeur. Ces mutations entraînent de nouvelles fonctionnalités cellulaires chez les cellules cancéreuses, ce qui finit par mener à une transformation cancéreuse **(Mongaret et Sautou. 2016 ; Klaunig. 2018)**.

I-4-3- Progression

La croissance cellulaire étant exponentielle, un nombre limité de mitoses suffit à générer un nombre significatif de cellules cancéreuses. Les agents favorisant la progression tumorale ne sont généralement pas mutagènes et nécessitent la croissance cellulaire par différents mécanismes : effets pro-inflammatoires, induction de signaux mitotiques, perturbation endocrinienne, etc. De ce fait, les cellules acquièrent un phénotype irréversiblement néoplasique qui se caractérise principalement par une croissance cellulaire, l'augmentation de l'activité mitotique et le développement d'un système vasculaire tumoral. Ainsi, la phase de progression est une étape spécifique qui marque le passage de lésions précancéreuses à une tumeur maligne. Au cours de la phase de progression, plusieurs mécanismes sont observés (Lemaire et al., 2020).

I-4-3-1- L'angiogenèse

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, ce processus qui fait partie des processus physiologiques et pathologiques du corps. De plus, l'angiogenèse dans les tumeurs fait partie intégrante de la croissance, de la progression et des métastases tumorales. Les mécanismes de l'angiogenèse sont principalement régulés par des stimuli chimiques tels que : le Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), facteur de croissance des fibroblastes (FGF), facteur de croissance des plaquettes (PDGF), facteur de croissance des hépatocytes (HGF), facteur inductible par l'hypoxie (HIF), métalloprotéinases matricielles (MMP) et facteur de nécrose tumorale (TNF) (Teleanu. 2019).

I-4-3-2- L'invasivité tumorale

L'invasion est l'une des caractéristiques du cancer et la première étape vers la métastase. Lorsqu'une tumeur devient invasive, les cellules tumorales commencent à se séparer des cellules voisines. Ils sont initialement polaires et prennent des propriétés de type fibroblaste. Ce changement phénotypique est associé à une diminution de l'expression de l'E-cadhérine, qui permet l'individualisation des cellules, et à une expression accrue de la fibronectine, de la vimentine ou de la N-cadhérine, qui contribue à l'invasivité cellulaire. Ces changements sont résumés sous le terme de transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) (Coussy et al., 2019 ; Gerashchenko et al., 2019).

I-4-3-3- L'établissement de métastases

La métastase est un processus complexe qui implique plusieurs étapes. Les cellules tumorales interagissent avec la matrice extracellulaire (MEC) et le cytosquelette pour causer des métastases. La cascade métastatique inclut l'invasion, l'intravasation, la survie, l'arrêt, l'extravasation, la formation de micrométastases et la colonisation métastatique (macrométastases). Les cellules tumorales peuvent quitter le site primaire et se déplacer partout. La métastase est un processus d'invasion-métastatique. Les cellules cancéreuses se détachent des autres cellules et de la MEC, acquièrent la capacité de migrer, envahissent les tissus voisins et se déplacent dans la circulation sanguine et lymphatique (White. 2017 ; Gkretsi et Stylianopoulos. 2018 ; Gerashchenko et al., 2019).



Figure 1 : Différentes étapes de la cancérogenèse (Béliveau et Gingras. 2007).

I-5- Traitement

Des méthodes de traitement du cancer ont été mises en place afin de réduire le nombre de décès par cancer. Parmi ces méthodes, on trouve la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, la hormonothérapie, la thérapie ciblée et l'immunothérapie.

- La chirurgie, consiste à ôter la tumeur et à confirmer le diagnostic par une biopsie. La résection chirurgicale est souvent le traitement préféré pour les patients au stade I ou II pouvant subir une anesthésie générale et une résection pulmonaire (Hoy H et al., 2019).
- La radiothérapie, grâce à ses rayons X et gamma, détruit les cellules cancéreuses et les tissus tumoraux.
- La chimiothérapie, est importante pour traiter divers cancers en utilisant des médicaments toxiques pour détruire les cellules cancéreuses. On y utilise des médicaments cytotoxiques et génotoxiques (Wei G et al., 2021).

- La thérapie ciblée, Ses médicaments agissent principalement sur les mécanismes de l'oncogenèse et sont spécifiques aux cellules cancéreuses. Ils ont une action ciblée sur le fonctionnement ou la croissance des cellules tumorales.
- Hormonothérapie, Permet d'inhiber l'action ou la production d'hormones pouvant booster la croissance d'une tumeur. En tant que traitement systémique, il cible spécifiquement les tumeurs hormonosensibles, qui présentent des récepteurs hormonaux.
- Immunothérapie, est un traitement biologique qui permet à l'organisme de combattre lui-même le cancer à l'aide d'anticorps monoclonaux et de cellules (**Estève MA et Braguer D. 2016 ; Alvi M et Hamidi M. 2019; Van Schil P et al., 2020 ; Gong L et al., 2021**).

Tableau 1 : Avantages et Limites des thérapies anticancéreuses.

Thérapie	Avantages	Limites	Références
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> -La chirurgie offre une bonne survie à long terme. -moins de complications et séjours hospitaliers plus courts. 	<ul style="list-style-type: none"> -déclenche une faible réponse immunitaire après l'opération. -la chirurgie peut favoriser la croissance des tumeurs. 	(Tohme S et al ., 2017; Hoy H et al.,2019 ;Gunasekaran G et al ., 2021)
Radiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> -Les progrès techniques de la radiothérapie ont ainsi permis un meilleur contrôle local de l'irradiation et une diminution des effets secondaires des patients. -une option non chirurgicale efficace et préservant les tissus. -capacité a traiter une grande surface. 	<ul style="list-style-type: none"> -Toxicité limitant la dose répandue. -Le type de rayonnement, de fractionnement, et la séquence de combinaison ne sont pas universels. 	(Fouillade C et al., 2017 ; Veness MJ et al., 2019 ; Barbari C et al., 2020)
Chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> -Diminuer la taille d'une tumeur avant la chirurgie ou la radiothérapie (chimiothérapie néo-adjuvante). -Eliminer les cellules cancéreuses restantes après une intervention ou une radiothérapie (chimiothérapie adjuvante). -Renforcer l'efficacité de la radiothérapie et de la thérapie biologique. 	<ul style="list-style-type: none"> -Provoque souvent une résistance à plusieurs médicaments (MDR). -Effets secondaires tels que la myélosuppression et les problèmes gastro-intestinaux. 	(Zhou J et al ., 2017; Zhang Y et al., 2018 ; Wei G et al., 2021)
	-Permet de modifier l'histoire	-Effets indésirables	(Hochart A et

<p>Thérapie ciblée</p>	<p>naturelle de certains cancers, avec des réponses cliniques parfois spectaculaires associées à une amélioration de la qualité de vie. -amélioration de l'observance du patient : (moins cher à transporter et à stocker)</p>	<p>comme saignements, hypertension, problème dermatologique -Manque de biomarqueurs pour le diagnostic et traitement.</p>	<p>al., 2017 ; Billaud A et al., 2020 ; Shivaji UN et al., 2020 ; Shuel SL. 2022)</p>
<p>Hormonothérapie</p>	<p>-Réduction des fractures dues à l'ostéoporose et du cancer du côlon. -Peut aider à soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie. -Ralentissement de l'évolution de la lésion (augmentation de l'oxyde nitrique, diminution de l'activation plaquettaire).</p>	<p>-Effets secondaires incluent : sensibilité des seins, changements d'humeur, ballonnements... -Risque d'AVC, maladies cardiaques, crises cardiaques et lié à plusieurs cancers (endomètre, ovaire...).</p>	<p>(Lobo RA. 2017)</p>
<p>Immunothérapie</p>	<p>-taux de réponse significativement améliorés. -éradication à long terme de la maladie.</p>	<p>-Cout élevé du traitement. -développement de résistance.</p>	<p>(Barbari C et al., 2020)</p>

I-6- Cancer et système immunitaire

Les tumeurs se développent dans un environnement composé de cellules immunitaires. Le système immunitaire a été montré pour contrôler la croissance tumorale et a soutenu le concept d'immunosurveillance antitumorale, selon lequel le système immunitaire peut identifier et éliminer les cellules cancéreuses naissantes. La preuve de l'implication du système immunitaire dans le contrôle des tumeurs a conduit à la mise en place de stratégies d'immunothérapie contre le cancer. Ces stratégies visent à stimuler et à augmenter les réponses immunitaires et à inhiber les mécanismes d'immunosuppression. Ces approches visent à amplifier les défenses naturelles de l'organisme contre le cancer Y compris des immunomodulateurs, des vaccins et le transfert adoptif de cellules immunitaires (figure 3) **(Terme et Tanchot. 2017 ; Carvalho et Villar. 2018 ; Pio et al., 2019).**

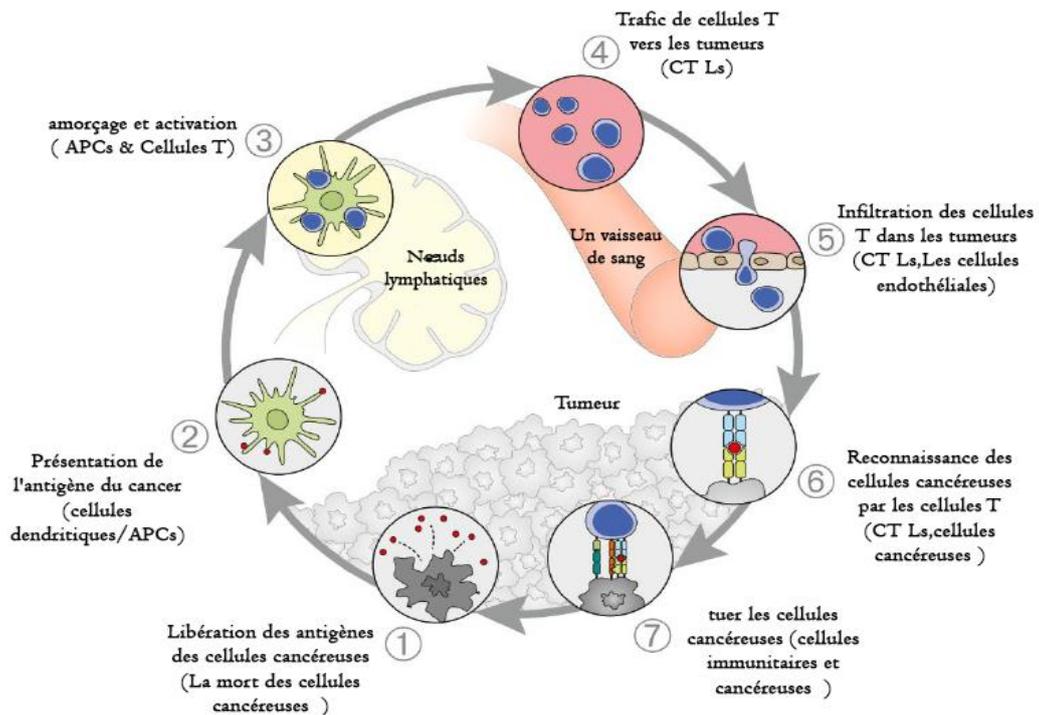


Figure 2: cycle immunitaire du cancer

(Chen DS et Mellman I. 2013 ; Zhu Sbet al., 2021)

Chapitre II
Réponse
immunitaire
anti-tumorale

Chapitre II : Réponse immunitaire anti-tumorale.

I-Système immunitaire

L'immunité est une fonction du corps humain qui peut être innée ou adaptative. Elle permet au corps de se défendre contre les agents pathogènes en identifiant les composants du 'soi' et du 'non soi' (**Huang et Chen. 2016**).

Le système immunitaire est connu pour nous défendre contre des éléments externes. En contre partie le corps doit également tolérer ses propres cellules et constituants, cela est particulièrement important dans le contexte des maladies auto-immunes (**Kolopp-Sadra. 2016**).

Le système immunitaire est un réseau sophistiqué de cellules, tissus, organes et protéines dérivés de la moelle osseuse travaillant ensemble pour protéger le corps contre les infections. Il peut détecter des motifs moléculaires suspects et s'activer pour éliminer les cellules anormales. Il peut être divisé en barrières épithéliales et en constituants cellulaires et humoraux de l'immunité innée et acquise (**Carr et Maggini. 2017 ; Silva et al., 2017**).

L'interaction entre le système immunitaire et l'environnement est compliquée. Il utilise différents récepteurs pour détecter les différences entre le soi et le non-soi, ainsi que le non-soi dangereux et le non-soi inoffensif, qui sont généralement des protéines dans le sang, les liquides tissulaires ou attachées aux cellules (**Nicholson. 2016**).

I-1-Les organes lymphoïdes

I-1-1- les organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse est le lieu principal de l'hématopoïèse, où sont produites et entretenues toutes les cellules sanguines. Le thymus un organe important pour le système immunitaire. Il protège l'organisme contre les agents pathogènes, tumeurs et médiateurs de lésions (**Thapa, Farber. 2019 ; Lucas. 2021**).

I-1-2- les organes lymphoïdes secondaires

La rate est un organe lymphoïde qui remplit diverses fonctions immunologiques parallèlement à ses rôles dans l'hématopoïèse et l'élimination des globules rouges. Il filtre les agents pathogènes et les cellules anormales du sang. Les ganglions lymphatiques (LN) sont des tissus importants dans le système immunitaire et recueillent des informations immunogènes des tissus périphériques jouent un rôle crucial dans le fonctionnement de l'organe et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) sont des organes lymphoïdes non encapsulés qui ne possèdent pas les lymphatiques afférents qui peuvent être des sites d'entrée pour les cellules présentatrices d'antigènes avec des antigènes étrangers (Kimura. 2018 ; Lewis et al., 2019 ; Schudel. 2019).

I-2- l'immunité non spécifique (Innée)

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre les microbes et les particules étrangères. Il fonctionne dès la naissance et déclenche une réponse immunitaire non spécifique en libérant des cytokines lorsque des matériaux étrangers sont présents. Il est constitué de barrières physiques telles que la peau et les muqueuses, de barrières physiologiques telles que la température et le pH, ainsi que de parties plus complexes mais toujours non spécifiques telles que les neutrophiles, les mastocytes, les cellules dendritiques et les macrophages (Boraschi et al., 2017 ; Abbott et Ustoyev. 2019).

I-2-1- Reconnaissance des Ag

Détecter le soi du non-soi nécessite d'identifier des molécules avec une diversité inhérente dans leur configuration et leur conformation moléculaires. Le système immunitaire inné joue un rôle crucial dans la reconnaissance des agents pathogènes et l'initiation de réponses immunitaires protectrices grâce à la reconnaissance des modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) par les récepteurs de reconnaissance de formes (PRR). Cette reconnaissance conduit à la production de multiples médiateurs pro-inflammatoires, tels que les cytokines, les chimiokines et les interférons de type I (IFN) dans la phase initiale de l'inflammation qui guident le développement ultérieur de réponses immunitaires adaptatives (Cucchiari. 2016 ; Hull et Bevilacqua. 2016 ; Chen et al., 2017 ; Silva. 2017).

I-2-2- la réaction inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme important pour combattre et éliminer les agents infectieux et autres causes inflammatoires. C'est une stratégie défensive essentielle pour les processus de réparation des tissus endommagés (Fioranelli M et al., 2021).

Selon la durée de l'inflammation, elle peut être classée en aiguë et chronique (figure 4) :

- ✚ **Réponses inflammatoires aiguës** : surviennent généralement rapidement et peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours, et surviennent en réponse à des agents pathogènes envahissants, des lésions tissulaires ou d'autres stimuli nocifs. Elles peuvent être accompagnées d'une accumulation rapide de liquide, de chimiokines, de cytokines et de cellules inflammatoires dans les tissus/organes affectés.
- ✚ **Réponses inflammatoires chroniques** : reflètent une incapacité à éliminer une insulte pathologique et peuvent durer des mois ou des années. Les monocytes/macrophages sont les principaux contributeurs à la libération de cytokines inflammatoires, qui peuvent causer de nombreuses maladies chroniques (Dou et al., 2020).

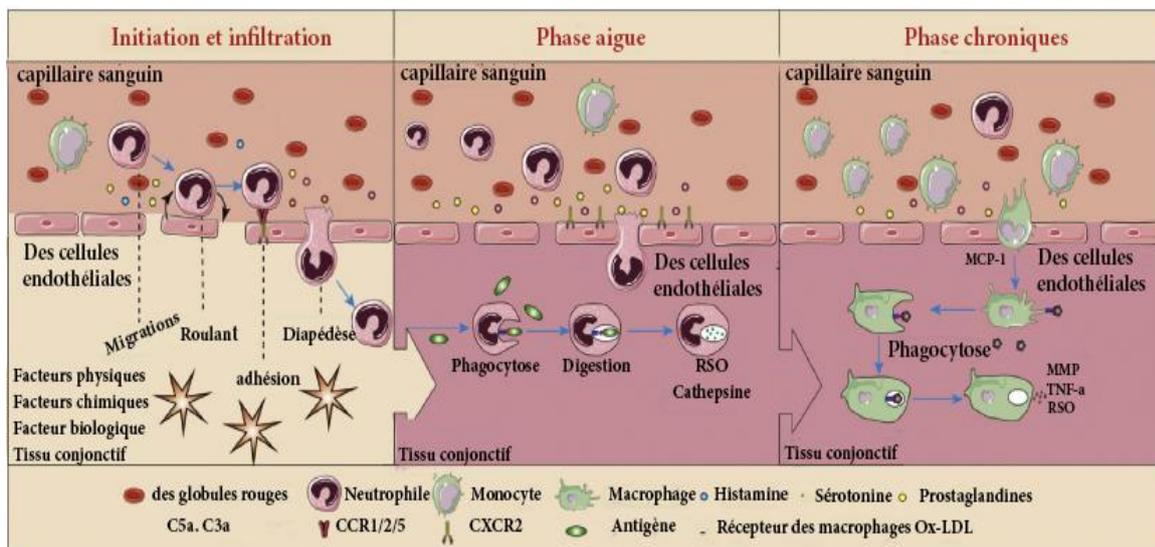


Figure 3: Inflammation et microenvironnement inflammatoire (Dou et al., 2020).

L'inflammation se caractérise par une rougeur, une chaleur, un gonflement, une douleur et un dysfonctionnement du tissu affecté. La tâche principale de l'inflammation est d'assurer la guérison des dommages et le retour à l'homéostasie ainsi que la survie de l'organisme.

Ceci est rendu possible grâce à la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'infiltration cellulaire, les modifications métaboliques et les activations immunitaires et enzymatiques (Placha et Jampilek. 2021).

I-2-3- les cellules phagocytaires

Les phagocytes ont un rôle important dans la protection contre les infections en éliminant les bactéries, les champignons et les cellules cancéreuses. Ils aident également le système immunitaire à s'adapter aux nouvelles substances en présentant des antigènes aux cellules spécialisées. En outre, les phagocytes contribuent à la régénération des tissus et maintiennent l'équilibre du corps en éliminant les cellules mortes (Lim et al., 2017 ; Davies et al., 2019).

Les macrophages sont des cellules spécialisées dans la lutte contre les tumeurs, ils proviennent du système immunitaire inné. Les macrophages résident dans les tissus tandis que les monocytes circulent dans le sang et peuvent être recrutés en cas de blessure ou d'inflammation. Les principales cellules phagocytaires sont les macrophages et les leucocytes polymorphonucléaires. Les phagocytes s'activent, migrent et combattent les infections grâce à diverses molécules telles que les récepteurs et les cytokines (figure 5) (Alhussien et Dang, 2020 ; Belgiovine et al., 2020).

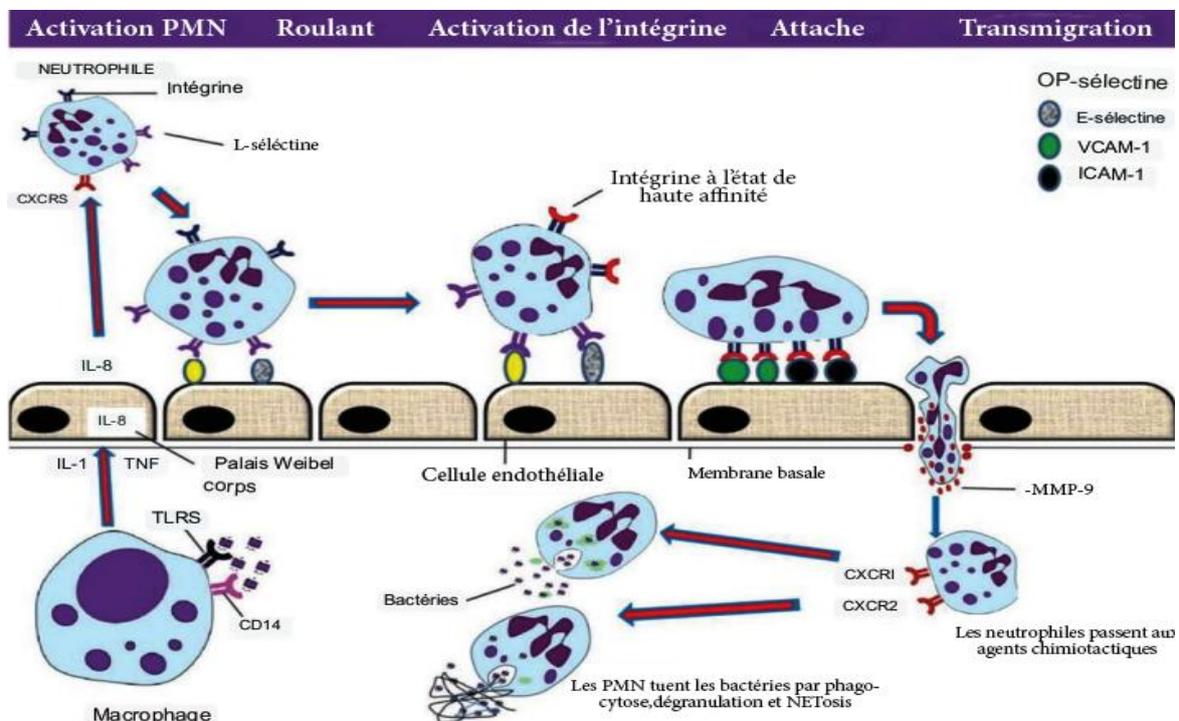


Figure 4 : Représentation schématique de l'activation des cellules phagocytaires et de la migration ultérieure sur le site de l'infection (Alhussien et Dang, 2020).

Seuls les phagocytes professionnels, comme les macrophages, les neutrophiles, les monocytes, les cellules dendritiques et les ostéoclastes, peuvent effectuer la phagocytose de manière très efficace (Uribe-Querol et Rosales. 2020).

La phagocytose est un procédé divisé en sept étapes (figure 6). Les récepteurs de la membrane plasmique des phagocytes reconnaissent la nature des particules et s'y lient. Si l'interaction entre les récepteurs cellulaires et les ligands particuliers est suffisamment forte, la particule est maintenue à la surface cellulaire. Des signaux intracellulaires sont alors déclenchés conduisant à la formation d'une coupe phagocytaire qui « capture » vaguement la particule. Cette coupe s'agrandit par l'extension rapide des pseudopodes phagocytaires. Les pseudopodes phagocytaires opposés fusionnent et la particule est aspirée dans le corps cellulaire, clôturant la phagocytose (Hallett. 2020).

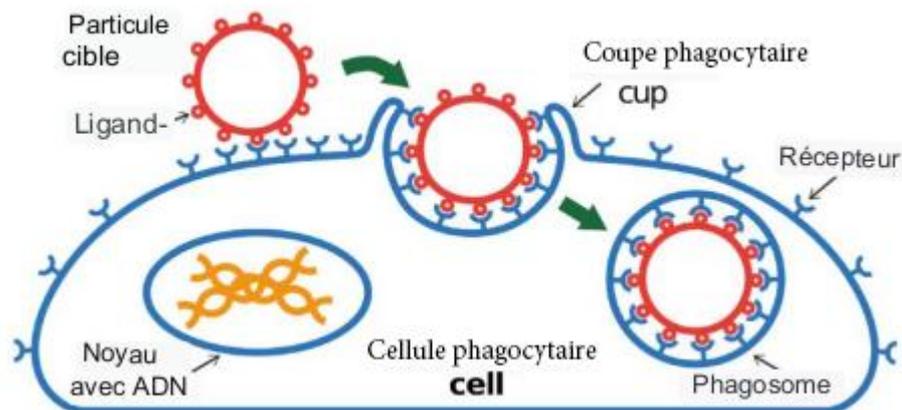


Figure 5 : Processus phagocytaire (Richards et Endres. 2017).

➤ Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) sont des cellules présentatrices d'antigènes importantes pour l'immunité innée. Elles ont également la capacité de stimuler les lymphocytes T naïfs et d'initier des réponses immunitaires primaires. Le résultat de l'interaction des DCs avec les lymphocytes T dépend de plusieurs facteurs tels que l'état de maturation des DC, le type de sous-ensemble de DC, le microenvironnement des cytokines, et leur emplacement dans les tissus (Waisman et al., 2017 ; Abarike et al., 2019).

Les cellules dendritiques activées ont des caractéristiques telles qu'une faible activité de capture d'antigène, une augmentation de l'expression de CMH de classe II, des molécules costimulatrices et du récepteur de chimiokines CC de type 7, une action accrue dans la production des cytokines et une migration active vers les ganglions lymphatiques drainants

(Veglia et Gabrilovich. 2017).

I-2-4- Les cellules tueuses naturels (NK)

Les cellules NK sont des cellules immunitaires innées appartenant à la famille des lymphocytes innés du groupe 1 (ILC1). Elles jouent un rôle important en éliminant rapidement les cellules infectées par des virus ou d'autres agents pathogènes intracellulaires ainsi que les cellules pré-malignes. Les cellules NK résident dans différents tissus, y compris la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, la peau et les poumons. Les cellules NK humaines se développent à partir de cellules souches hématopoïétiques CD34+ et ont un rôle important dans l'immunité innée et adaptative (Chen et al., 2019 ; Brauning et al., 2022).

Lors d'une infection, les cellules NK contribuent à l'élimination des cellules infectées en activant les cellules dendritiques et en présentant des antigènes aux lymphocytes T grâce à la lyse des cellules infectées et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, ce qui augmente le nombre de LT activés (figure 7).

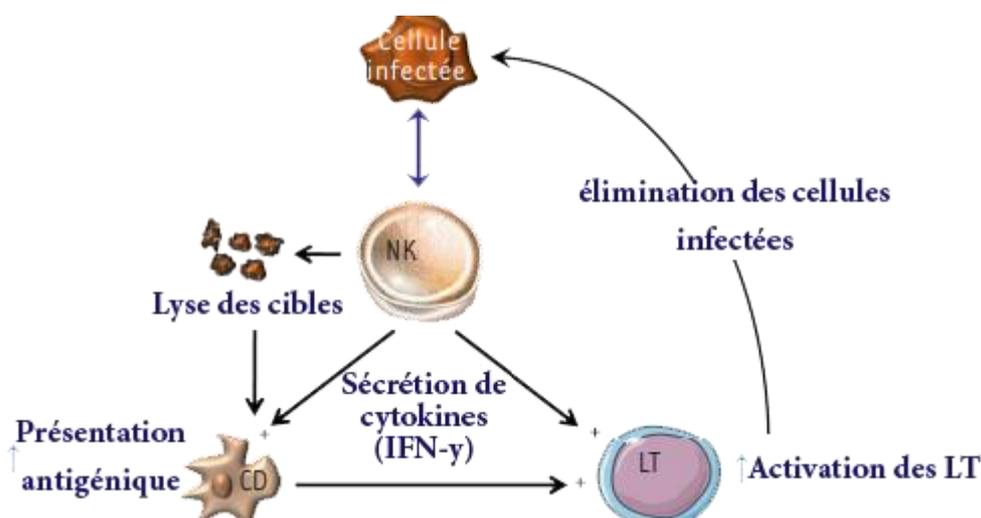


Figure 6 : Rôles des cellules NK dans la réponse immunitaire

(Narni-Mancinelli et al., 2013).

I-2-5- Le complément

Le complément est important pour la surveillance immunitaire. Il joue un rôle dans l'opsonisation, la lyse, la chimiotaxie et l'inflammation contrôlée. Il relie également l'immunité innée et adaptative, ainsi que d'autres cascades biologiques comme la cascade de la coagulation pour maintenir l'homéostasie. Cependant, une activation incontrôlée peut causer des dommages aux tissus et contribuer à la croissance tumorale (**Boraschi et al., 2017**).

L'activation du complément se fait par trois voies: la voie classique, la voie alternative, et la voie lectine (figure 8), qui nécessitent l'intervention de protéines plasmatiques et membranaires et sont très régulées en termes d'étapes.

- ✚ **La voie classique** : utilise des complexes antigène-anticorps et se produit lorsque C1q se lie à des anticorps fixant le complément.
- ✚ **La voie alternative** : est initiée par clivage spontané de C3 sur des surfaces activatrices.
- ✚ **La voie de la lectine** : se produit lorsque des protéines homologues à C1q reconnaissent les schémas glucidiques répétitifs (**Kharghan. 2017**).

I-2-6- Les cytokines

Les cytokines sont des molécules de signalisation cellulaire qui régulent la réponse immunitaire. Elles sont impliquées dans de nombreux processus biologiques et stimulent l'activité du système immunitaire en induisant leur propre synthèse. Ces molécules sont généralement solubles, bien que certaines restent liées aux cellules. Leur production, localisation et activité sont étroitement régulées pour maintenir une physiologie normale (**Masi et al., 2017 ; Silk et Margolin. 2019**).

Il existe plusieurs types de cytokines, y compris les interleukines, les interférons, les facteurs de nécrose tumorale, les lymphotoxines, les facteurs de stimulation des colonies et les chimiokines. Ces substances peuvent aider le corps à combattre les infections en activant les défenses immunitaires (**Sierawska et al., 2022**).

I-3- l'immunité spécifique (adaptative)

Immunité adaptative, également appelée acquise ou immunité spécifique, est la deuxième ligne de défense durable qui nécessite une stimulation et une différenciation pour activer et combattre la maladie. Le système immunitaire adaptatif dépend de la génération de récepteurs antigéniques sur les lymphocytes T et B. Il s'active grâce aux signaux que le système immunitaire inné livre. Ces lymphocytes T et B induisent une réponse affinée pour attaquer les agents pathogènes spécifiques et développent une mémoire immunologique (**Fuentes et al., 2017 ; Moore et Loxton. 2019 ; Gray et Gibbs. 2022**).

I-3-1- Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont les composants clés de l'immunité humorale et régulent également l'immunité innée en protégeant l'hôte contre les micro-organismes extracellulaires et en empêchant la propagation des agents pathogènes intracellulaires. Les cellules B se transforment en cellules B mémoire et/ou en plasmocytes qui produisent les anticorps. Chaque cellule B crée une immunoglobuline unique qui peut se retrouver à la surface de la cellule sous forme de récepteur de cellule B (BCR) ou sécrétée sous forme d'anticorps (**Bao et Cao. 2016 ; Mesin et al., 2016 ; Schroeder. 2019 ; Carty. 2021**).

Les cellules B fabriquent des anticorps qui protègent contre les infections en neutralisant les virus et en opsonisant des agents pathogènes pour une phagocytose efficace par les macrophages. Ils provoquent également une réponse cytotoxique dépendante des anticorps (**Wang et al., 2020**).

Le développement des lymphocytes B commence dans la moelle osseuse et se termine dans les tissus lymphoïdes périphériques, tels que la rate, et passe par différents stades définis par le processus de réarrangement génétique. Après plusieurs étapes d'assemblage (pro-B, pré-B et B immatures) et d'expression des molécules immunoglobuline M (IgM) fonctionnelles, les cellules sont testées pour leur réactivité avec les auto-antigènes et peuvent être corrigées si nécessaire. Ensuite, les cellules peuvent migrer vers la rate pour compléter leur développement (**Hoffman. 2016 ; Smulski et Eibel. 2018 ; Wang et al., 2020**).

Lorsque les lymphocytes B naïfs se lient à l'antigène, ils captent et présentent les peptides aux cellules auxiliaires T CD4 + (TH) portant la même spécificité antigénique via CMH-II. L'interaction B7-CD28 induit l'expression de CD40L dans les cellules TH, ce qui active les lymphocytes B naïfs. La costimulation de CD40L à partir de lymphocytes TH activés

spécifiques de l'antigène joue un rôle important dans l'activation complète des lymphocytes B naïfs. Les TLR et les récepteurs du complément (CR) sur les cellules B naïves peuvent également aider à surmonter le seuil de signalisation BCR pour une activation complète (**Bonasia. 2021**).

I-3-2- Les lymphocytes T

Les lymphocytes T dans le système immunitaire adaptatif permettent de détecter et détruire les cellules infectées ou cancéreuses. Leur reconnaissance se fait par le biais du récepteur des lymphocytes T se liant aux complexes peptide-CMH sur les cellules cibles. Les lymphocytes T sont classés en fonction de leurs sous-unités de récepteur TCR et de marqueurs en lignée centrale CD8 et CD4 (**Dimeloe et al., 2017 ; Sun et al., 2018 ; Pajiens et al., 2021**).

Le processus de différenciation des lymphocytes T se fait en plusieurs étapes distinctes dans le thymus. Ces cellules expriment les récepteurs antigéniques, qui sont générés aléatoirement grâce aux gènes activateurs de recombinaison RAG1 et RAG2. Les récepteurs antigéniques TCR sont formés par réarrangement de l'ADN et sélectionnés positivement pour leur capacité à s'engager avec les molécules CMH de l'hôte. Ensuite, ils se transforment en cellules T CD4 ou CD8 positives. Ces cellules migrent ensuite vers la médulla thymique où elles interagissent avec les cellules épithéliales thymiques médullaires. Les cellules T autoréactives sont éliminées *via* l'apoptose (**Takaba et Takayanagi. 2017**).

Les cellules CD4 qui agissent comme cellules effectrices se différencient selon leurs profils de cytokines en Th1 (produisant IFN- γ), Th2 (produisant IL-4) et Th17 (produisant IL-17). La différenciation est due à la reconnaissance des antigènes présentés par le CMH II lorsque le récepteur TCR est activé. Les lymphocytes T CD4 facilitent la présentation de l'antigène et sont une source d'IL-2 importante pour le développement des cellules T CD8. Les lymphocytes T cytotoxiques, aussi appelés CD8+, sont cruciaux pour éliminer les cellules infectées par un virus. Les lymphocytes T CD8 effecteurs sont une source majeure d'IFN γ , qui permet de réguler l'infection pendant les phases aiguës et chroniques (**Zhu. 2018 ; Khan et al., 2019 ; Short et al., 2022**).

Les lymphocytes T ont besoin de trois signaux pour s'activer. Le premier signal est la reconnaissance de l'antigène, qui détermine la spécificité de la réponse. Le peptide antigénique est présenté par CMH II sur les APC et engagé avec des TCR spécifiques pour l'antigène sur les cellules T naïves. Le deuxième signal est marqué par la ligature de paires

moléculaires stimulatrices / inhibitrices pour le point de contrôle immunitaire. Le troisième signal est la stimulation des cytokines, qui renforce l'activation des cellules immunitaires (figure 9). Les APC activées produisent diverses cytokines qui améliorent l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes T (Hogan. 2017 ; Sun et al., 2020).

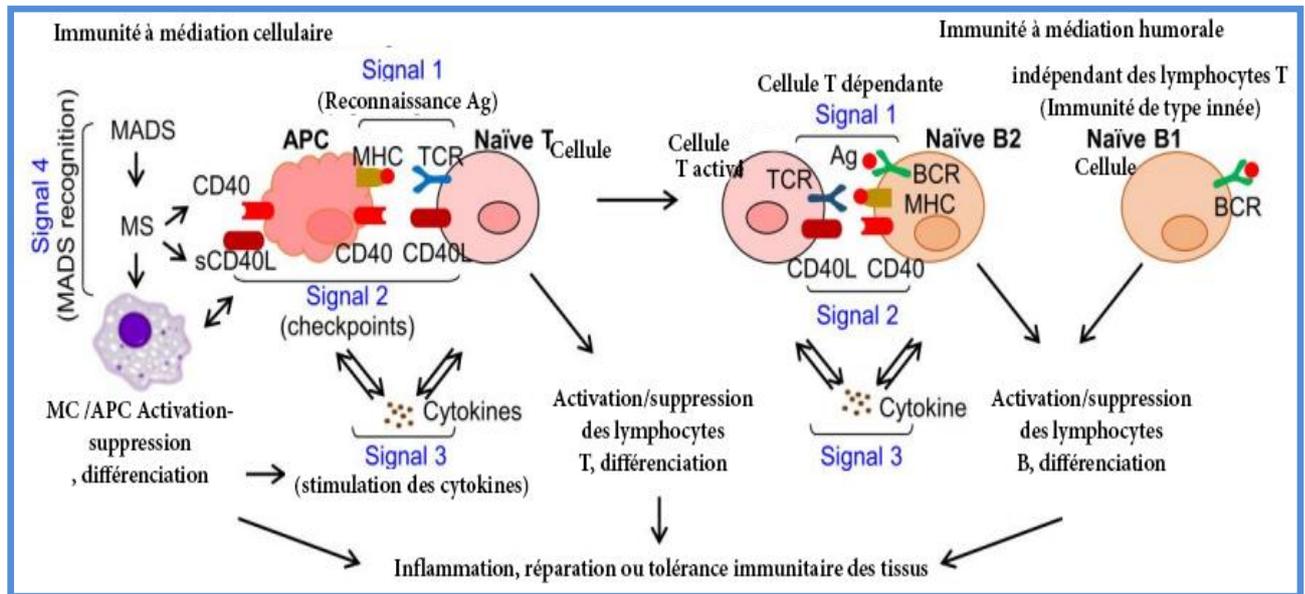


Figure 7 : La réponse immunitaire adaptative (Sun et al., 2020).

II- Immunité anti-tumorale

Les cellules tumorales peuvent échapper à la surveillance immunitaire en développant des stratégies pour éviter les attaques du système immunitaire. Cependant, normalement, les tumeurs naissantes sont éliminées par le système immunitaire avant qu'elles ne se développent. Les mécanismes impliqués dans le développement tumoral sont mieux compris grâce aux recherches sur ces caractéristiques. Le système immunitaire joue un rôle important dans la surveillance contre les tumeurs (Fridman. 2016 ; Ribatti. 2017).

II-1- Concept d'immunosurveillance

Le développement de nouveaux traitements contre le cancer est en train de changer notre compréhension de l'immunosurveillance. On ne cible plus seulement les tumeurs, mais aussi les cellules immunitaires, dans le but de renforcer les réponses anti-tumorales. Ces avancées majeures dans la recherche médicale nous permettent maintenant d'envisager de nouvelles formes d'immunothérapie du cancer (Eliaou et Bonnefoy. 2020).

Selon la théorie des "trois E" (figure 10), le système immunitaire est capable d'éliminer les cellules tumorales dans la phase d'élimination, suivi d'un état d'équilibre. La phase d'équilibre correspond au phénomène d'immunoédition de la tumeur par le système immunitaire. Cependant, la tumeur peut développer des mécanismes de résistance qui entraînent la phase d'échappement de la tumeur à l'immunosurveillance (**Fidelle et al., 2021**).

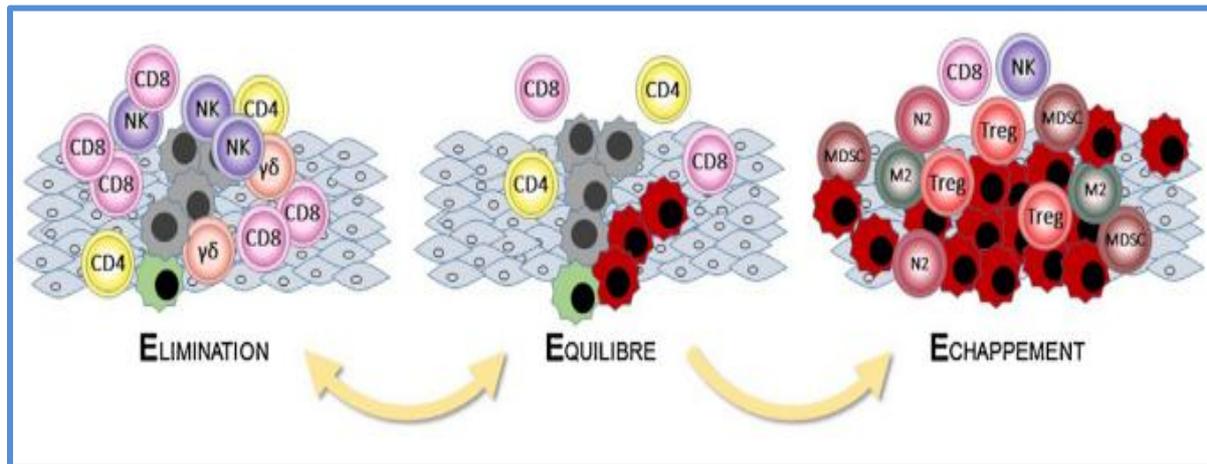


Figure 8: la règle des trois E (**Benzaquen et al., 2018**).

II-1-2- La phase d'élimination

L'élimination est un concept fondateur de l'immunosurveillance du cancer, où les immunités innées et adaptatives collaborent pour protéger les organismes immunocompétents du développement de tumeurs. Durant cette étape cruciale, la surveillance immunitaire s'appuie sur des antigènes associés aux tumeurs, habituellement exprimés uniquement au niveau des cellules germinales mais silencieux dans les cellules somatiques, tels que les antigènes NY-ESO-1 dans les synovial sarcomes (**Del Bano et al., 2016 ; Minard-Colin. 2016**).

II-1-2-1- Les effecteurs de la réponse anti-tumorale

Les cellules de l'immunité innée et de l'immunité adaptative exercent une surveillance du processus tumoral, via une reconnaissance d'antigènes tumoraux par les LT et l'activation des cellules de l'immunité innée tels que les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules NKT, les cellules T $\gamma\delta$ et les macrophages et déclenchent une immunité anticancéreuse en sécrétant plusieurs molécules cytotoxiques, dont l'interféron (IFN)- γ , facteur de nécrose tumorale (TNF)- α . (**Lin et al., 2017 ; Martin. 2020**).

II-1-2-1-1- Les cellules de la réponse immunitaire innée

➤ Les cellules NK (natural killer)

Les cellules tueuses naturelles (NK) sont des lymphocytes qui jouent un rôle important dans le système immunitaire en détectant et en éliminant les cellules infectées par les tumeurs et les virus. Les cellules NK sont des lymphocytes qui possèdent un phénotype (CD56+, CD3-) caractérisé par CD56 et l'absence de CD3 qui est un marqueur de surface des lymphocytes T. Elles peuvent détruire leurs cibles en utilisant différents mécanismes (figure 11) soit par l'interaction membranaire directe entre les cellules NK et les cellules cibles, soit par l'activation des récepteurs Fc gamma CD16 qui déclenche la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (Zimmer et al., 2017 ; Ferrari et al., 2019 ; Duan et al., 2020 ; Sordo-Bahamonde et al., 2020 ; Brauning et al., 2022).

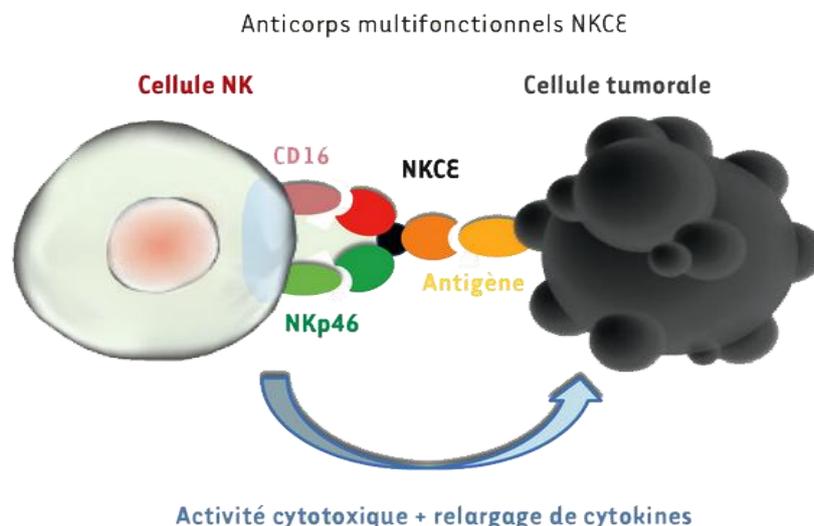


Figure 9 : activité cytotoxique des cellules NK et relargage de cytokine

(Cornen et al., 2019).

Les cellules NK contrôlent la fonction cytolytique en exprimant différents récepteurs activateurs et inhibiteurs qui reconnaissent les protéines altérées sur les cellules cibles. Les molécules CMH I sont des ligands pour les récepteurs inhibiteurs, assurant l'auto-tolérance des cellules NK. L'interaction des récepteurs inhibiteurs et activateurs avec leurs ligands est nécessaire à la calibration des cellules NK, car l'absence d'une interaction des récepteurs avec leurs ligands peut rendre les cellules NK hyporéactives ou hyperréactives.

Cependant, les cellules infectées par un virus ou des cellules tumorales perdent leur expression de surface du CMH de classe I, ce qui entraîne des signaux inhibiteurs plus faibles dans les cellules NK. En même temps, le stress cellulaire associé à une infection virale ou à la croissance tumorale, comme la réponse aux dommages de l'ADN, un programme de sénescence ou des gènes suppresseurs de tumeurs, régule positivement les ligands pour activer les récepteurs dans ces cellules (Narni-Mancinelli et al., 2013 ; Paul et Lal. 2017).

Les cellules NK peuvent tuer les cellules tumorales en reconnaissant les récepteurs NK spécifiques et en libérant des granules toxiques contenant des perforines et des granzymes. Les cellules tumorales peuvent également être tuées par l'engagement des récepteurs de la mort sur leur surface par $TNF-\alpha$, le ligand FAS (FAS-L) et TRAIL (Cantoni et al., 2020).

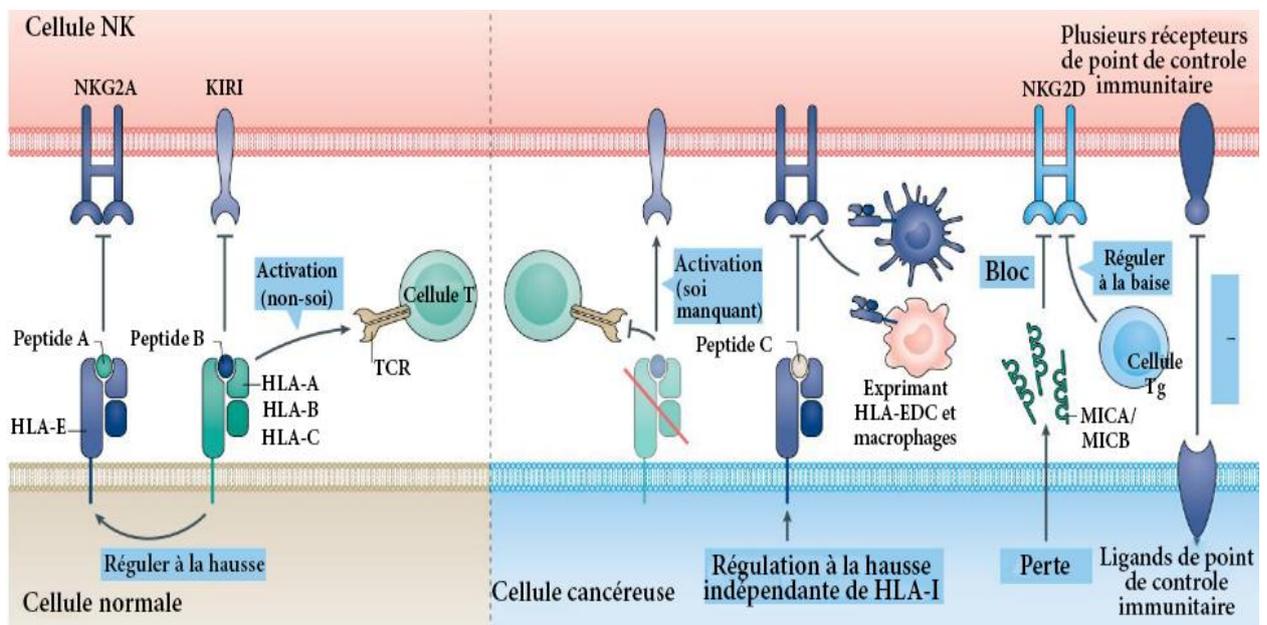


Figure 10: activité des cellules NK dans le microenvironnement tumorale

(Jhunjhunwala et al., 2021).

➤ Les cellules NKT

Les cellules NKT sont des lymphocytes T innés qui réagissent rapidement aux antigènes, produisant des cytokines et des chimiokines tels qu'IL-4, IL-13 et IFN- γ en grandes quantités. Elles jouent un rôle crucial dans la surveillance et l'immunité antitumorale, tout en ayant des rôles régulateurs importants dans le système immunitaire (Nair et Dhodapkar, 2017 ; Li et al., 2022 ; Nelson et al., 2021).

l'élimination des débris cellulaires (Gu et al., 2017 ; Wang et al., 2017 ; Gonzalez et al., 2018 ; Dumond et al., 2020).

Les macrophages sont des cellules plastiques qui peuvent se différencier en fonction de leur environnement en macrophages pro-inflammatoires (M1) aides à combattre les agents pathogènes Th1 en produisant les espèces réactives de l'oxygène (ROS), L'oxyde nitrique (NO) et des cytokines comme l'IL-1, l'IL-6. Ils présentent également une expression accrue de la classe CMH II, ou suppressifs activés (M2) participent à la réponse immunitaire Th2 telle que l'immunité humorale, la cicatrisation et le remodelage tissulaire en réponse à des cytokines comme IL-10 et IL-13 (Sawa-Wejksza et Kandefer-Szerszeń. 2018).

Les cellules TAM peuvent favoriser une réaction antitumorale, en phagocytant et/ou éliminant directement les cellules cancéreuses, ou indirectement en recrutant et/ou en présentant des antigènes tumoraux pour activer les cellules T cytotoxiques et les cellules NK. Les macrophages activés produisent le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), qui inhibe la progression tumorale en ciblant les cellules immunitaires supresseur de tumeurs. (Shen et al., 2018 ; Najafi et al., 2019 ; Jang et al., 2021 ; Lopez-Yrigoyen et al., 2021).

➤ Les lymphocytes T gamma-delta (LT $\gamma\delta$)

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ ont une fonction essentielle dans le système immunitaire inné et adaptatif en jouant un rôle protecteur et unique dans la surveillance immunitaire. De plus, ces cellules peuvent également avoir une fonction de régulation en modulant les réponses immunitaires antitumorales (Galati et al., 2021).

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont connus pour leur capacité antitumorale élevée, qui est attribuée à leur reconnaissance antigénique non restreinte par le CMH et à leur sécrétion abondante de cytokines. Ils peuvent éliminer les cellules cancéreuses de plusieurs façons, notamment en utilisant la voie perforine-granzyme grâce au TCR et au récepteur NKG2D, en sécrétant des ligands TRAIL et FasL, en provoquant l'ADCC et en libérant l'IFN- γ , une cytokine importante pour la stimulation de la réponse immunitaire antitumorale (figure 14) (Zhao et al., 2018 ; Jorgovanovic et al., 2020).

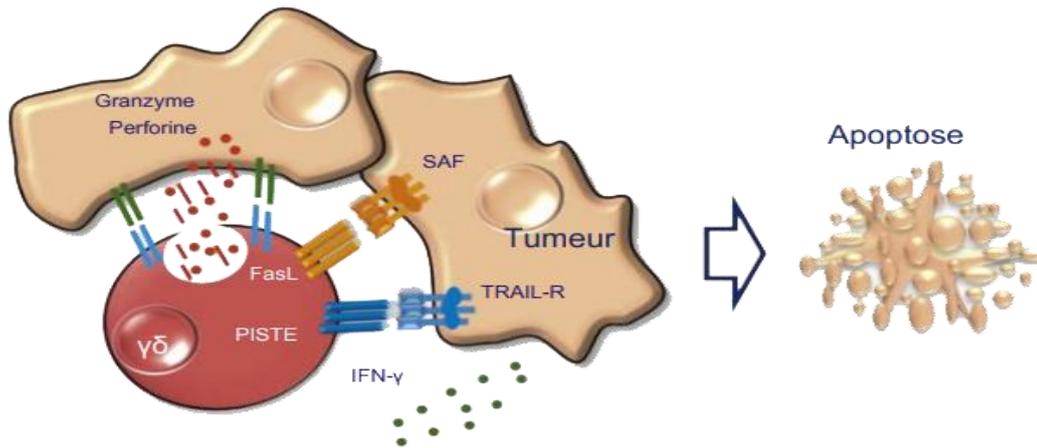


Figure 12 : Activité antitumorale des lymphocytes T gamma-delta ($LT\gamma\delta$)
(Chitadze et al., 2017).

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ contiennent des granules dotées de protéines porogènes telles que la perforine et la granulysine ainsi que des enzymes granuleuses à sérine A, B, H, K, M qui leur permettent d'être cytotoxiques. Cependant, le contenu de ces granules varie en fonction du type de cellule et du contexte immunologique (Dotiwala et Lieberman, 2019 ; Caron et al., 2021).

➤ Les neutrophiles

Les neutrophiles sont souvent liés à l'inflammation dans les cancers y compris les cancers du poumon, du sein et de l'estomac. Ils ont plusieurs fonctions dans le processus oncogénique incluant l'initiation, la croissance, la prolifération et la propagation métastatique. Les neutrophiles associés aux tumeurs (TAN) peuvent avoir des propriétés antitumorales utiles y compris la cytotoxicité des cellules tumorales et la prévention des métastases. Ces cellules jouent un rôle important dans la réponse immunitaire de la tumeur en générant des ROS, la libération de granules et la formation des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) (Ocana et al., 2017 ; Li et al., 2019 ; Shaul et Fridlender, 2019).

La cellule tumorale peut produire des facteurs de croissance, tels que le G-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes) et le GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), pour ralentir l'apoptose des neutrophiles (Hurt et al., 2017 ; Liu et al., 2021).

II-1-2-1-2- Les cellules de la réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire joue un rôle significatif dans la lutte de l'organisme contre les tumeurs. Elle est en grande partie responsable de la régulation de la croissance tumorale. Pour être efficace, il est important d'activer de manière spécifique les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ afin de stimuler l'immunité acquise (**Benzaquen et al., 2018**).

➤ Les lymphocytes T

Les lymphocytes CD4⁺

Les lymphocytes T CD4 naïfs sont capables de se différencier en plusieurs sous-ensembles effecteurs qui peuvent assurer la médiation de fonctions diverses. Les sous-types prédominants de cellules auxiliaires sont Th1 et Th2. Les LTh1 sont responsables d'activer l'immunité antitumorale en produisant de l'IFN γ et en exprimant T bêta. Par contre, les LTh2 inhibent cette réponse immunitaire de manière bénéfique pour éviter les phénomènes

Auto-immuns. C'est pourquoi certaines cellules tumorales sont capables d'activer les LTh2 afin d'entraver l'immunité antitumorale. Les cellules Th2 stimulent la réponse immunitaire humorale en sécrétant notamment IL-4 et IL-10. Elles inhibent également l'activité des cellules Th1 impliquées dans la réponse immunitaire cellulaire en augmentant la sécrétion d'IL-5, IL-13, IL-21 et IL-25 (**Sallusto. 2016 ; Ostroumov et al., 2018 ; Abbassi et al., 2020 ; Kaluzna et al., 2022**).

Les lymphocytes T CD4⁺ ont la capacité de tuer les cellules tumorales directement ou en activant les cellules immunitaires innées comme les macrophages. Une étude de myélome multiple a révélé que la cytotoxicité médiée par les lymphocytes T CD4⁺ aidait à contrôler la maladie. Les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires naturels exprimaient les granzymes A et B, la perforine et avaient des niveaux inférieurs des molécules de point de contrôle immunitaire PD-1 (Protéine de mort cellulaire programmée 1) et CTLA-4 (Lymphocyte T cytotoxique - Protéine de l'antigène 4) que les CTL CD8⁺ (**Kravtsov et al., 2022**).

Les cellules dendritiques de type 1 activées engagent une présentation croisée de l'antigène avec les lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺. Les cellules T cytotoxiques sécrètent des molécules cytotoxiques spécifiques de l'antigène qui tuent les cellules tumorales. Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ sécrètent des facteurs spécifiques de l'antigène qui stimulent la réponse effectrice des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ (figure 15) (**Leclair et Depil. 2021**).

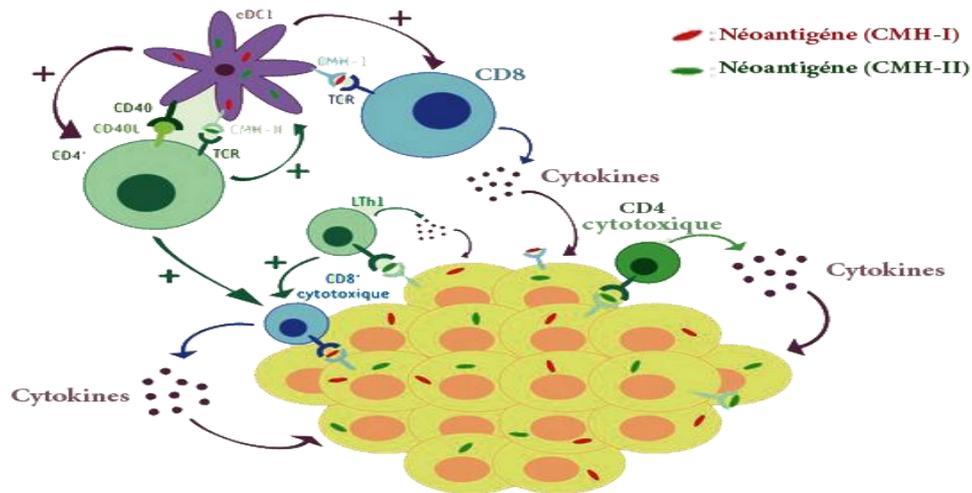


Figure 13: impact de l’action des lymphocytes T CD4+ sur la réponse T CD8+ antitumorale (Leclair et Depil. 2021).

Les lymphocytes CD8+

Le système immunitaire peut détecter et combattre les cellules cancéreuses dès les premiers stades de la maladie. La tumeur produit des antigènes qui sont captés par les APC et présentés aux lymphocytes T CD8 via le CMH I, ce qui déclenche une réponse spécifique contre les antigènes tumoraux dans le site tumoral (figure 16). Les lymphocytes T CD8 ont également une action cytotoxique directe sur les cellules cancéreuses, bien que cette action puisse être bloquée par des mécanismes de régulation immunitaire, tels que les checkpoints immunitaires tels que CTLA4, PD1 et PDL1 (Douchet et Aspeslagh. 2017).

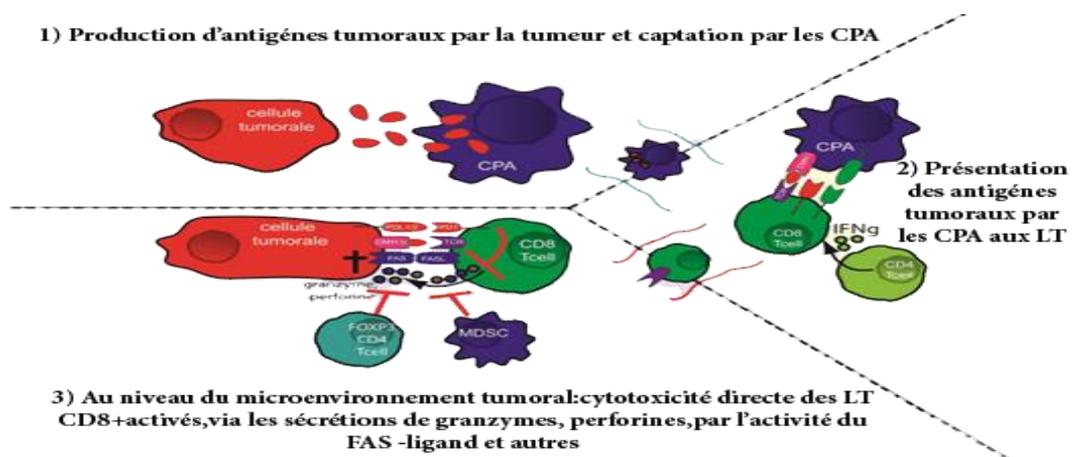


Figure 14: activation des lymphocytes T par les antigènes tumoraux présentés par les cellules présentatrices d’antigènes (Douchet et Aspeslagh. 2017).

Les cellules T cytotoxiques peuvent détruire les cellules tumorales en utilisant deux voies. La première voie fait appel à la perforine sécrétée par les lymphocytes T CD8 qui crée des pores à la surface de la cellule cible, permettant la pénétration d'enzymes telles que les granzymes qui induisent l'apoptose. La deuxième voie implique une interaction entre des ligands exprimés par les cellules T CD8 et leurs récepteurs appartenant à la famille des TNF-TNFR (tumor necrosis factor receptor) tels que Fas-FasL (figure 17) ou TRAIL-DR5. Ces interactions conduisent à une cascade d'événements intracellulaires qui aboutit à l'apoptose de la cellule tumorale. Les cytokines telles que le TNF et IFN libérées par les cellules T CD8 peuvent également causer la mort des cellules cibles (**Benzaquen et al., 2018 ; Durgeau et al., 2018**).

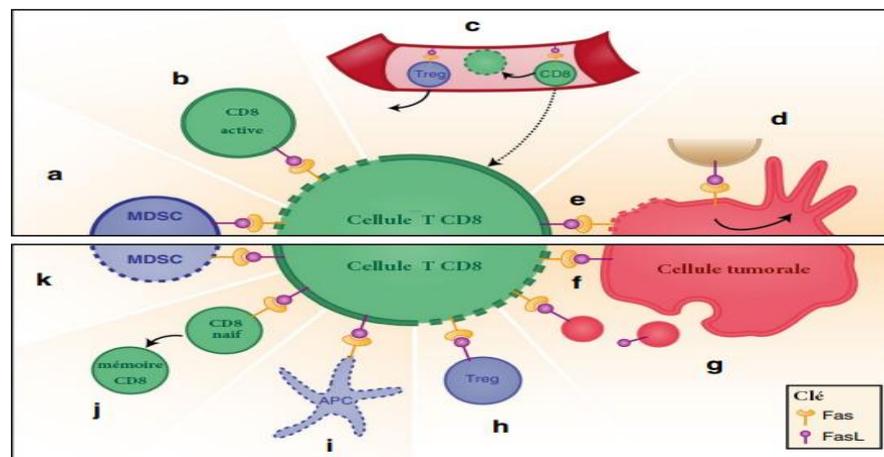


Figure 15: interaction FAS-FASL dans le microenvironnement tumoral (**Zhu et al., 2019**).

➤ Les Lymphocytes B

Les lymphocytes B produisent des anticorps et influencent d'autres cellules par la production de cytokines et médiateurs cellulaires dans le microenvironnement tumoral. Dans les tumeurs, les lymphocytes B peuvent produire des molécules immunosuppressives qui peuvent déclencher le développement des lymphocytes T régulateurs et la différenciation de cellules suppressives dérivées de myéloïdes (figure 18). Les résultats pronostiques liés aux cellules B divergent selon les sous-populations et la clonalité avec des rôles pro- et anti-tumoraux (**Jacquelot et al., 2021**).

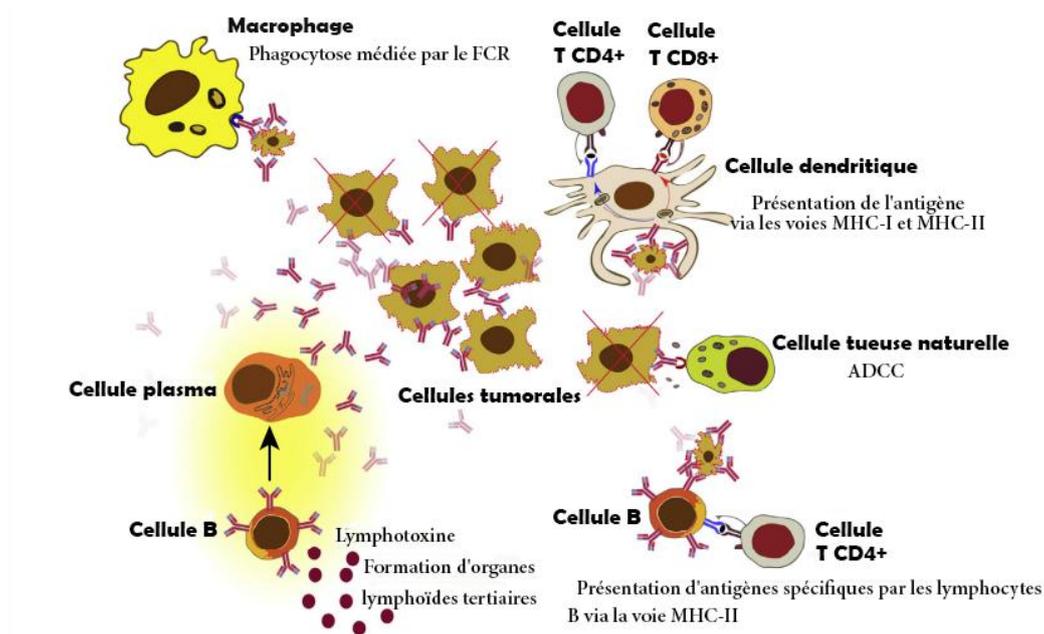


Figure 16: les cellules B au tant que médiateurs positif de la réponse antitumorale (Yuen et al., 2016).

Les cellules B régulatrices, agissent sur divers éléments du système immunitaire. Elles ont des effets inhibiteurs, comme empêcher la différenciation des lymphocytes T en cellules Th1 et Th17, réduire la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T effecteurs CD4+, diminuer la production de TNF- α par les monocytes, et réduire les réponses des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Les B régulatrices peuvent également aider à la différenciation des cellules T Foxp3+ et des cellules Tr1, modifier la production de cytokines par les cellules dendritiques, et maintenir les cellules iNKT, qui ont une fonction régulatrice. Les bregs agissent en libérant des facteurs solubles comme l'IL-10, le TGF- β et l'IL-35 (figure 19), ainsi qu'en communiquant directement avec d'autres cellules *via* des molécules costimulatrices (Sarvaria et al., 2017 ; Tokunaga et al., 2019).

"scurfy" chez la souris et "IPEX" chez l'homme (**Hanoteau et al., 2016 ; Boucenna et al., 2023**).

Les cellules T régulatrices perdent leur capacité à bloquer la prolifération des cellules T effectrices lorsque la sécrétion d'IL10 est insuffisante, ce qui joue un rôle important dans l'activité de rétroaction négative des cellules T régulatrices. Ce dysfonctionnement est lié à la levée d'inhibition des lymphocytes T effecteurs entraînant une augmentation de la sécrétion d'IL8 (**Boucenna et al., 2023**).

Les cellules T régulatrices peuvent contribuer significativement à supprimer les réponses anti-tumorales des cellules T, en raison de leur accumulation fréquente dans le microenvironnement tumoral et représentent parfois la majorité des cellules T CD4+ infiltrantes (**Speiser et al., 2016**).

Les lymphocytes T régulateurs thymiques se forment dans le thymus et les lymphocytes T régulateurs périphériques se développent à partir des lymphocytes T naïfs. La déplétion des cellules T régulatrices ou la perturbation de la différenciation des cellules T reg peut restaurer les réponses antitumorales des lymphocytes T et l'immunosurveillance contre les cellules cancéreuses (**Hanoteau et al., 2016 ; Speiser et al., 2016**).

Les T régulatrices présentent leur activité suppressive par de nombreux mécanismes cellulaires et humoraux tels que la suppression des APC via CTLA-4, la sécrétion de cytokines inhibitrices (IL-10, TGF- β et IL-35), l'expression de granzyme/perforine, consommation d'IL-2 et dégradation de l'ATP (figure 20) (**Takeuchi et Nishikawa. 2016**).

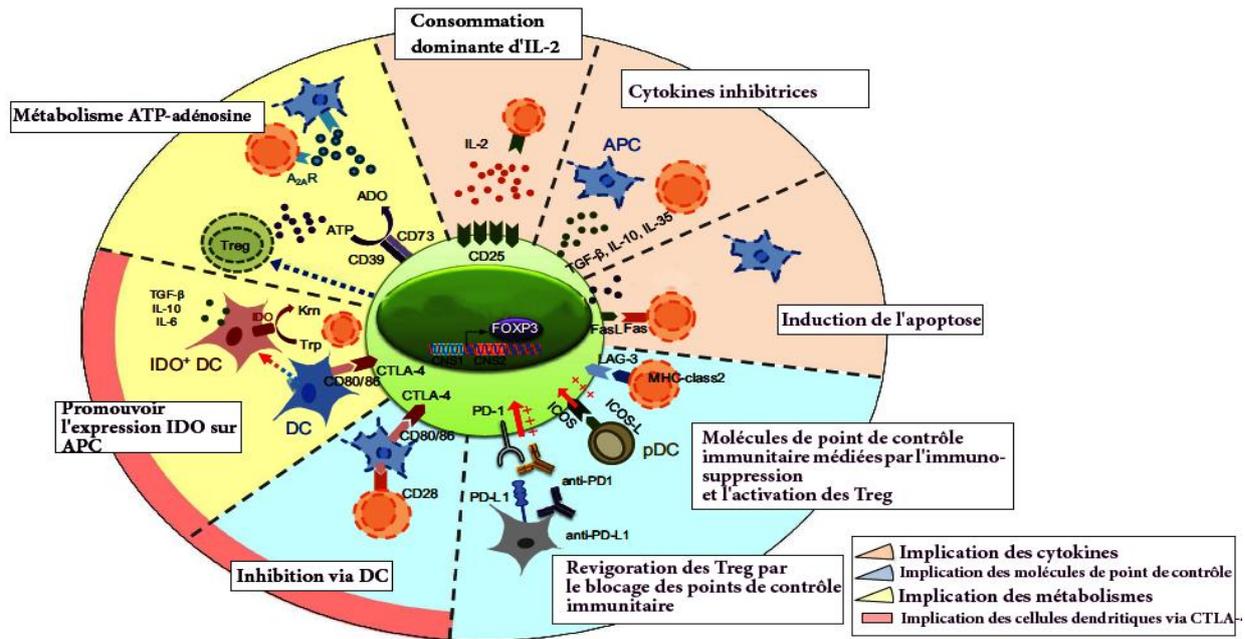


Figure 18: activité des cellules T régulatrices (Ohue et Nishikawa. 2019).

Les cellules T régulatrices privent les lymphocytes T répondeurs de l'IL-2 en l'absorbant via leur récepteur IL-2 de haute affinité. Ils régulent également à la baisse l'expression de CD80/CD86 par les APC via CTLA-4 pour priver les lymphocytes T répondeurs de la signalisation de co-stimulation. Les cellules T régulatrices produisent également des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 pour moduler à la baisse les fonctions de l'APC. Sous cette privation de signal de co-stimulation, les lymphocytes T répondeurs avec des TCR de haute affinité pour l'antigène présenté meurent par apoptose, ceux avec des TCR d'affinité intermédiaire sont rendus anergiques et ceux avec des TCR de faible affinité restent dormants (figure 21) (Tanaka et Sakaguchi. 2017).

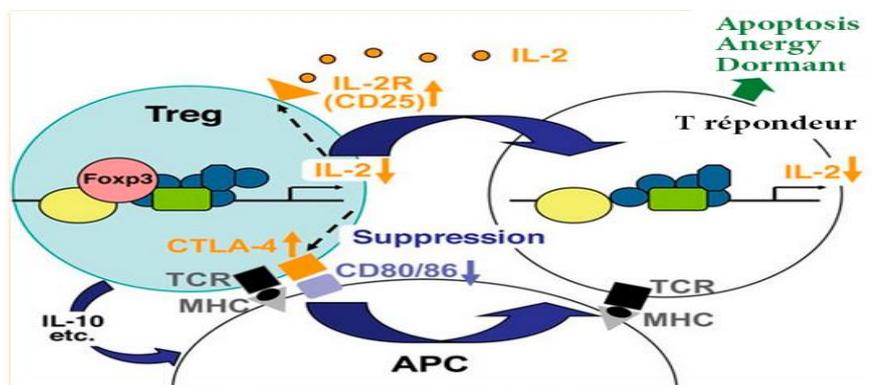


Figure 19: mécanismes de suppression des cellules T régulatrices (Tanaka et Sakaguchi. 2017).

II-4- La phase d'équilibre

La suppression de tumeurs peut être complète ou incomplète. Dans le cas d'une suppression incomplète, la phase d'équilibre suit la phase d'immunosurveillance. Les cellules tumorales restent dormantes ou continuent à évoluer en accumulant des mutations génétiques qui modulent l'expression d'antigènes tumoraux ou de signaux de stress. Le système immunitaire exerce une pression suffisante pour contrôler la progression tumorale dans cette phase d'équilibre dynamique. Chez les souris, des tumeurs occultes peuvent être détectées après l'élimination des lymphocytes T et/ou l'injection d'anti-IFN- γ , ce qui indique indirectement que l'immunité adaptative joue un rôle essentiel dans la phase d'équilibre. Pendant la période d'équilibre, le système immunitaire exerce une pression sélective sur les cellules tumorales, favorisant l'émergence de clones faiblement immunogéniques par le processus d'immunosélection (**Minard-Colin. 2016**).

II-5- La phase d'échappement

Les cellules cancéreuses peuvent échapper à la surveillance du système immunitaire en induisant un microenvironnement immunosuppresseur. Ce processus est appelé "échappement tumoral" et conduit à la progression tumorale et à l'apparition de métastases. Les cellules cancéreuses peuvent modifier leurs antigènes et produire des molécules inhibitrices telles que PD-L1 ou HLA-G. En outre, elles peuvent sécréter des facteurs solubles comme le VEGF ou TGF- β pour recruter des cellules immunorégulatrices, qui à leur tour produisent des cytokines immunosuppressives et expriment des molécules de costimulation inhibitrices. Ces mécanismes inhibent les cellules T et favorisent la croissance tumorale (**Minard-Colin. 2016 ; Chanut et Petrilli. 2019**).

II-5-1- Perte d'expression du CMH

L'expression du CMH-I est importante pour détecter et détruire les cellules cancéreuses. Si l'expression du CMH-I diminue, cela facilite l'échappement des cellules tumorales par les lymphocytes T. Ce phénomène peut être observé dans de nombreux types de cancer humain tel que le cancer du sein. Cependant, une diminution de l'expression de HLA-I peut également rendre les cellules cancéreuses vulnérables à la destruction par les cellules NK. Dans l'ensemble, jusqu'à 90 % de certains types de cancers humains peuvent présenter une perte de HLA-I. Cette perte peut être de différents types, allant de la perte totale à la perte allélique et

elle varie en fonction du type de cancer (**Garrido et al., 2016; Garrido, Romero et al., 2016 ; Garrido et al., 2017 ; Nguyen et al., 2021**).

Dans un modèle d'un petit mammifère, le diable de Tasmanie atteint d'un cancer transmissible causé par une tumeur faciale qui a bloqué les gènes de présentation antigénique. Ce type de tumeur est unique et démontre l'importance de la perte du CMH pour les tumeurs à échapper les défenses immunitaires (**Garrido et al., 2016**).

Les mécanismes régulant la présentation d'antigène par les cellules cancéreuses sont cruciaux pour sa prédiction. La régulation négative réversible peut être transformée en régulation positive par des cytokines de type TH1. En revanche, la perte irréversible due à des défauts génétiques empêche la régulation positive et favorise la croissance et la métastase. L'analyse moléculaire du CMH-I peut aider à distinguer les différents phénotypes présents chez les patients cancéreux et concevoir des stratégies pour améliorer l'expression pour permettre le rejet de tumeur médié par les CTL (**Garrido et al., 2017**).

II-5-2- Perte d'expression des antigènes de surface

La libération d'antigènes par les cellules tumorales mourantes dans le microenvironnement tumoral est une condition préalable à une réponse immunitaire efficace médiée par les lymphocytes T. Les antigènes tumoraux défectueux empêchent cependant les cellules dendritiques de présenter ces antigènes, empêchant ainsi la destruction des cellules tumorales. Par conséquent, La perte ou la modification des antigènes de surface peut favoriser l'évasion immunitaire via un manque de reconnaissance des cellules tumorales (**Steven et Seliger. 2018 ; Tang et al., 2020**).

La capacité des cellules immunitaires à tuer les cellules cancéreuses dépend fortement des antigènes présents sur ces dernières. Les cellules cancéreuses ont tendance à héberger des altérations de la machinerie de traitement des antigènes (APM), ce qui entraîne la perte d'antigènes associés aux tumeurs (TAA) et de néoantigènes. Les mutations dans différentes protéines, telles que les unités du protéasome et TAP (transporteur associé à l'antigène) réduisent la présentation de cibles reconnaissables sur les cellules cancéreuses (**Yi et al., 2020**).

Les protéasomes sont des complexes protéiques multi-sous-unités qui jouent un rôle important dans la dégradation des protéines. Ils sont impliqués dans divers processus cellulaires, tels que la survie et la progression du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la

présentation de l'antigène. Leur fonction est de dégrader les protéines endommagées ou mal repliées, ainsi que celles qui ne sont plus nécessaires. La réduction des sous-unités d'immunoprotéasome $\beta 5i$, $\beta 2i$ a un impact significatif sur la quantité de peptides appropriés disponibles, réduisant l'expression du complexe peptide-CMH I jusqu'à 50 %, et est utilisée pour échapper à la réponse immunitaire par de nombreuses tumeurs **(Manasanch et Orłowski. 2017 ; Reeves et James. 2017 ; Morozov et Karpov. 2019)**.

Le peptide activateur de transporteur TAP, composé de deux sous-unités (TAP1 et TAP2), transporte les peptides efficacement du cytosol au RE pour faciliter le chargement des peptides sur le CMH I dans la PLC. La perte ou la régulation négative de TAP1 et/ou TAP2 a été documentée dans des cellules et des tumeurs primaires, ce qui est corrélé à une réduction de l'expression du complexe peptide-CMH I **(Reeves et James. 2017)**.

II-5-3- Résistance à l'apoptose

Le contrôle et la réduction de l'apoptose a été considérée comme une stratégie pour échapper à la réponse immunitaire dans le développement du cancer. Différentes protéines, dont Fas (CD95), FasL (CD95L), Bcl-2, la survivine et la caspase, jouent un rôle dans l'apoptose des cellules tumorales. Les cellules tumorales peuvent résister à l'apoptose en régulant à la baisse les voies de signalisation Fas/FasL. Dans le cancer du sein, la surexpression de Bcl-2 prévient l'apoptose associée à une transformation néoplasique et une durée de vie cellulaire améliorée **(Steven et Seliger. 2018 ; Greene et al., 2019)**.

FasL est présent dans les lymphocytes T activés et aide à maintenir un environnement propice à l'apoptose. Les lymphocytes T déclenchent normalement l'apoptose dans les cellules qui expriment Fas grâce à l'interaction entre Fas et FasL. Cela permet de limiter la croissance excessive des cellules et de réguler négativement la réponse immunitaire. Dans le cancer du sein, Des niveaux élevés de FasL induisent la mort des lymphocytes T. Ainsi, les cellules cancéreuses du sein peuvent échapper à l'interférence immunitaire par la mort cellulaire induite par l'activation **(Wang et al., 2017)**.

Les principaux mécanismes résistant à l'apoptose *via* Fas incluent une surexpression de la Protéine inhibitrice cellulaire de type FLICE (c-FLIP) et des récepteurs leurres. c-FLIP est une protéine inhibitrice de l'apoptose qui agit comme un analogue de procaspase-8. Une expression accrue de c-FLIP par rapport à la caspase-8 est associée à une résistance accrue à l'apoptose médiée par Fas **(Greene et al., 2019)**.

II-5-4- Molécules de co-stimulation

Les molécules B7 (PDL-1, PDL-2, B7-H3 et B7-H4) sont des protéines de surface qui répriment l'activation des lymphocytes T. Elles donnent un profil tolérogène aux cellules dendritiques et une interaction entre les molécules du CMH-II sur les APC avec les TCR est nécessaire pour activer les cellules T auxiliaires (CD4+) en présence d'un second signal fourni généralement par CD28 lié à CD80/CD86. Par conséquent, bloquer les molécules costimulatrices peut être un choix thérapeutique pour réguler l'hyperactivation du système immunitaire (**Funes et al., 2019 ; Pontarini et al., 2020**).

CD137 Glycoprotéine de surface appartenant à la superfamille du TNF, est une molécule de co-stimulation présente sur les lymphocytes T4, T8 et NK. Lorsque la liaison se produit entre le CD137 et le récepteur sur les cellules présentatrices d'antigène, cela entraîne une prolifération accrue des lymphocytes T, ainsi qu'une amélioration de leur maturation et survie (**Simonaggio et Marabelle. 2018**).

La molécule co-stimulatrice inductible (ICOS) est une molécule de costimulation spécifique du lymphocyte T activé, membre de la famille CD28/B7/CTLA-4. Son ligand B7-H2 (ICOS-L) est présent sur les lymphocytes B et les cellules dendritiques. La voie ICOS/ICOS-L régule la production de cytokines Th2 et renforce les fonctions effectrices des cellules T, tout en ayant des caractéristiques spécifiques du déficit en ICOS qui peuvent causer une immunité humorale défectueuse chez les souris et les humains. De plus, ICOS est également exprimé sur les cellules Th1, Th2 et Th17, régulant leur différenciation et leurs fonctions effectrices (**Simonaggio et Marabelle. 2018 ; Panneton et al., 2019**).

II-5-5- La production de molécules immunosuppressives

II-5-5-2- Le facteur de croissance transformant bêta: TGF- β

Les membres de la famille TGF- β agissent au moyen de deux protéines transmembranaires semblables en structure, appelées récepteurs de type I (ALR kinases) et de type II, qui possèdent des domaines de kinases intrinsèques de sérine/thréonine (**Nickel et al., 2018**).

Le TGF- β est sécrété après avoir subi une modification et en réaction avec des molécules différentes, telles que les Métalloprotéinases matricielles (MMP), la Protéinases morphogénétiques osseuses (BMP-1) et les intégrines. Sa voie de signalisation régule divers mécanismes cellulaires importants, tels que la croissance cellulaire, la différenciation, la mort

cellulaire, la mobilité, l'invasion, la production de matrice extracellulaire, l'angiogenèse et les réponses immunitaires (Larson et al., 2020).

Le TGF- β module le niveau et l'activité fonctionnelle de nombreux types de cellules immunitaires pour exercer une suppression immunitaire anti-tumorale systémique et inhiber l'immunosurveillance de l'hôte. La neutralisation de TGF- β améliore les réponses immunitaires anti-tumorales des cellules T CD8⁺ et NK et attire les neutrophiles grâce à des chimiokines, favorisant ainsi le recrutement et l'activation de neutrophiles antitumoraux. Cependant, le TGF- β empêche la différenciation des lymphocytes T naïfs en type phénotypique T1. De plus, il inhibe la prolifération et la fonction effectorielle des lymphocytes T en réduisant l'expression de l'IL-2, cytokine nécessaire à la prolifération ultérieure de lymphocytes T CD4⁺ (figure 22) (Kim et al., 2021).

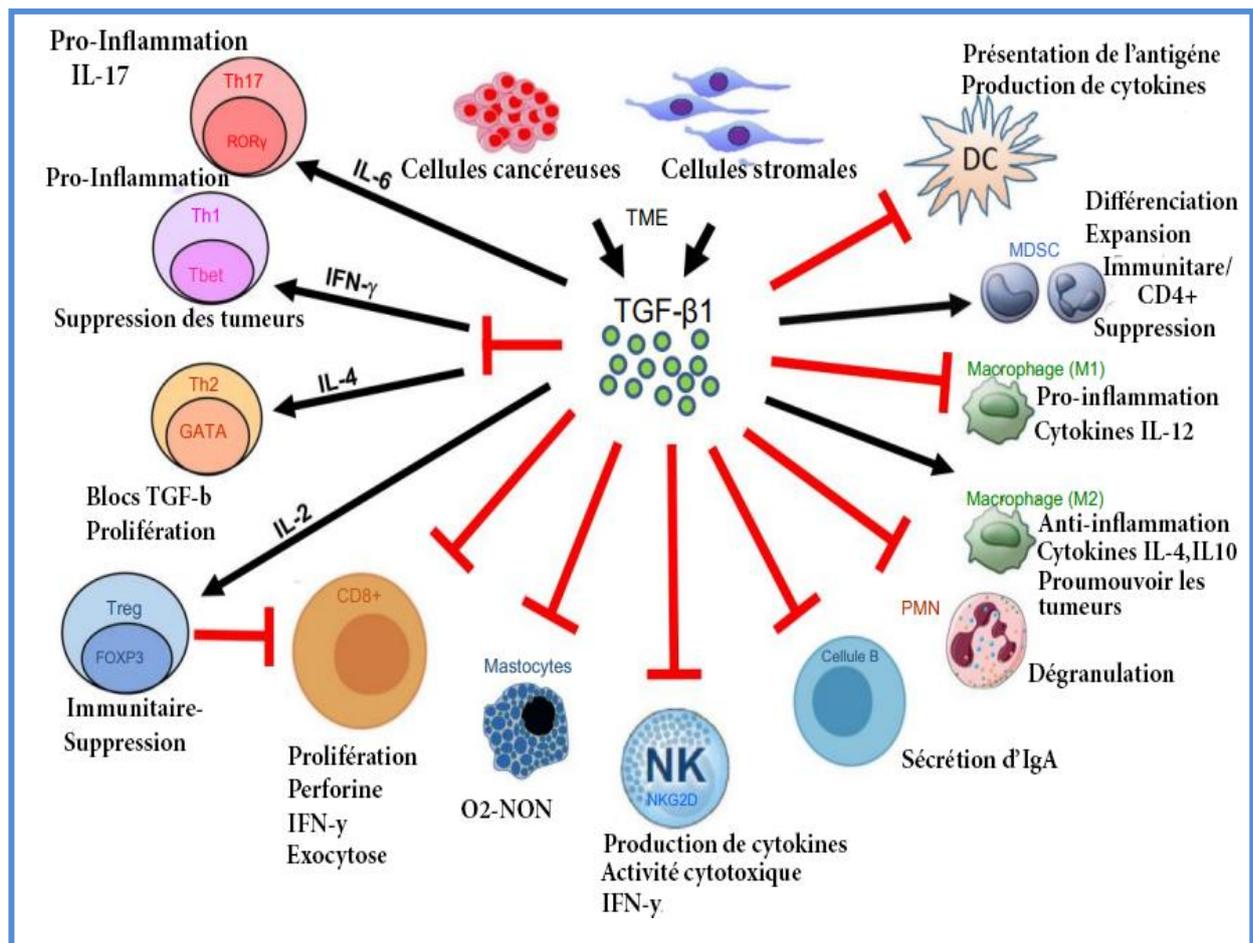


Figure 20: Effets du TGF- β sur l'immunité antitumorale (Kim et al., 2021).

II-5-5-1- Interleukine-10

L'interleukine-10 est une cytokine ayant des effets anti-inflammatoires en bloquant la production de cytokines pro-inflammatoires et en inhibant les cellules myéloïdes qui activent les lymphocytes T. Elle est produite par les lymphocytes T, souvent associée à un sous-ensemble de lymphocytes T régulateurs qui atténuent les réponses immunitaires. Néanmoins, elle a des effets complexes, parfois stimulants ou inhibiteurs, sur divers types de réponses immunitaires (**Geginat et al., 2016**).

Les mécanismes sous-jacents à la capacité de l'IL-10 à inhiber la production de cytokines par les cellules Th1 ont été rapidement dévoilés. L'inhibition médiée par l'IL-10 de la sécrétion d'IFN- γ par les cellules Th1 se produit via son action sur la fonction APC des macrophages (et par son inhibition de la production de cytokines par les macrophages activés et les cellules dendritiques). Il a été démontré que l'IL-10 prévient la prolifération d'antigènes spécifiques de lymphocytes T humains en inhibant la capacité de présentation de l'antigène des monocytes par la régulation du CMH-II. Ces études initiales ont montré que l'IL-10 est un médiateur important de la réponse anti-inflammatoire (**Saraiva et al., 2019**).

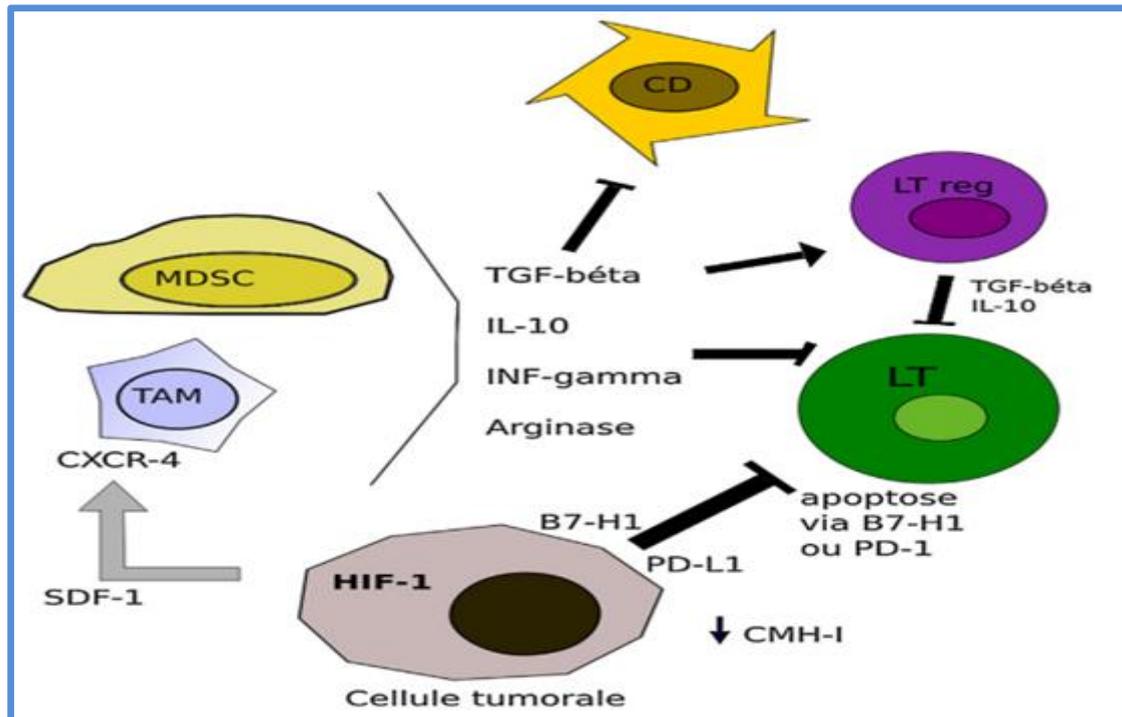


Figure 21 : mécanismes d'échappement tumoral au système immunitaire 1. Inhibition de la fonction effectrice et cytotoxique des lymphocytes T : *via* l'induction d'un microenvironnement immunosuppresseur par le biais du recrutement de lymphocytes T régulateurs et d'éléments myéloïdes inhibiteurs capables de sécréter des cytokines immunosuppressives (tumor growth factor β , IL-10 ou IFN) ; *via* la modification du métabolisme du microenvironnement tumoral par les éléments myéloïdes inhibiteurs, du fait de leur production d'arginase et d'oxyde nitrique, responsables de la déplétion de L-arginine, nutriment essentiel pour la fonction cytotoxique des cellules T. 2. Inhibition de la présentation antigénique, aussi bien au niveau de la cellule tumorale que des cellules dendritiques, par : inactivation de la machinerie responsable de la préparation et de la présentation des antigènes tumoraux par le complexe majeur d'histocompatibilité de type I ; modification phénotypique des cellules dendritiques qui présentent les antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD8⁺ sans costimulation ou avec un signal co-inhibiteur, empêchant ainsi l'activation et la maturation des lymphocytes T cytotoxiques. 3. Induction d'une apoptose des cellules T : *via* la sécrétion d'IFN par les éléments myéloïdes inhibiteurs, induisant une expression à la surface des cellules tumorales de la molécule, B7-H1, issue de la famille des costimulateurs B7, capable d'induire l'apoptose des cellules T ; *via* l'expression de PD-1 à la surface des cellules endothéliales tumorales, capable d'induire la mort des lymphocytes T CD8⁺ via le récepteur PD-1. (Bockel et al., 2017).

Chapitre III

Immunothérapie

L'immunothérapie est une stratégie prometteuse pour traiter le cancer. Elle est née de la combinaison de recherches cliniques et expérimentales qui découlent de la théorie de la surveillance immunitaire. Elle a pour but de stimuler les défenses de l'organisme contre les cellules cancéreuses, elle est utilisée depuis de nombreuses années (vaccins, interleukines, anticorps monoclonaux). Pendant le XXe siècle, l'immunothérapie des cancers a suscité beaucoup d'espoir, mais elle a souvent été suivie de désillusions. Cette approche a permis de prouver l'importance du système immunitaire dans l'ontogenèse du cancer et d'améliorer la survie dans certains cancers chez les adultes (**Fridman. 2016; Li et al., 2017; Pasqualini et al., 2018 ; El Hazza et al., 2021**).

III-1- Etude *in vitro*

Liu et ses collègues ont démontré en 2019 *in vitro* la capacité de l'IL-33 a entraîné les effets antitumoraux des cellules Tc9 amorcées par les cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse (BMDC). Ils ont co-cultivés des cellules TCD8+ naïves avec des BMDC dans des conditions de polarisation Tc9 avec ou sans addition d'IL-33 pendant 2 jours, l'analyse par cytométrie en flux a révélé un développement des cellules Tc9 exprimant l'IL-9 et une augmentation de l'activité cytotoxique des Tc9 induites par le BMDC. L'analyse a également révélé une augmentation de l'expression de Ki67 induisant une prolifération des Tc9 ainsi une réduction de l'apoptose des Tc9 par rapport aux témoins non traités (**Liu N et al., 2019**).

Ils ont co-cultivés des cellules OT-I Tc9 avec des BMDC dans des conditions de polarisation Tc9 ou de polarisation Tc0 en présence ou en absence d'IL-33 pendant 2 jours. Les résultats ont montré que les groupes traités par l'IL-33 et les cellules Tc9 avaient une activité antitumorale plus efficace par rapport aux groupes traités par les cellules Tc9 seuls, indiquant que l'ajout d'IL-33 lors de l'amorçage des cellules Tc9 a encore amélioré leur efficacité antitumorale par rapport aux témoins, Démontrant le rôle de l'IL-33 dans l'amélioration de la capacité antitumorale des cellules Tc9 amorcées par le BMDC (**Liu et al., 2019**).

Ces auteurs ont également démontré cette efficacité *in vivo*, dont lequel ils ont immunisé des souris OT-I avec BMDC pulsées par le peptide OVA pendant 2 jours avec ou sans addition d'IL-33, l'analyse par ELISA et qPCR a révélé une augmentation de l'expression de l'IL-9 chez les souris immunisées avec BMDC plus l'IL-33 par rapport aux BMDC ou au contrôle PBS. Cela indique que l'IL-33 améliore l'induction des cellules Tc9 amorcées par

BMDC. Ils ont ensuite analysé les cellules T à l'aide d'une coloration intracellulaire Ki67, les résultats ont montré une augmentation de l'expression Ki67 dans les cellules Tc de souris traitées avec BMDC plus l'IL-33 par rapport aux BMDC seuls ou aux témoins PBS indiquant la capacité de l'IL-33 à induire la prolifération des cellules Tc amorcées par BMDC. Ils ont également montré que l'immunisation avec les BMDC plus l'IL-33 a puissamment inhibé l'expression de PD-1, LAG3 et 2B4 par les cellules TCD8+ par rapport au traitement BMDC. Ce qui constate que l'IL-33 inhibe la différenciation exhaustive des cellules CD8+ amorcées par BMDC (**Liu et al., 2019**).

Ces auteurs ont aussi étudié le rôle de l'IL-33 pour induire l'efficacité antitumorale des BMDC. L'analyse a montré que le traitement à BMDC et l'IL-33 a induit une inhibition plus puissante de la croissance tumorale du mélanome que les BMDC ou l'IL-33 seul. Ces résultats démontrent que l'IL-33 favorisait l'immunité antitumorale induite par les BMDC (**Liu et al., 2019**).

III-1- Etudes *in vivo*

Song et ses collègues ont démontré en 2018 *in vivo* l'effet anticancéreux de combinaison de la chimiothérapie immunogène et une protéine de fusion piège PD-L1 exprimé localement sur la prolifération des cellules CT26-FL3. Ils ont révélés qu'un traitement à long terme (des jours voir des mois) par les nanoparticules LPD et l'oxaliplatine chez des souris porteuses d'un cancer colorectal orthotopique a induit une inhibition de la croissance tumorale et a présenté une toxicité réduite par rapport à celles observées chez les souris traitées avec OXP seuls, Ce qui démontre le potentiel de l'application du piège PD-L1 exprimé localement, dans le traitement du cancer après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (**Song et al., 2018**).

Oberli et al ont évalué en 2017 *in vivo* l'effet des nanoparticules lipidiques sur la délivrance d'un vaccin d'ARNm dans un modèle de mélanome B16F10 pour une immunothérapie puissante contre le cancer. Ils ont conçues des nanoparticules lipidiques LNP pour l'administration d'un vaccin d'ARNm pour induire une réponse des lymphocytes T cytotoxique, l'analyse par cytométrie en flux a révélé une transfection d'une gamme de cellules immunitaires y compris les CD, les neutrophiles, les macrophages qui se sont accumulés dans les ganglions lymphatiques (**Oberli et al., 2017**).

Cette technologie a également été évaluée dans un modèle murin de mélanome, dans lequel ils ont immunisé des souris C57B1/6 avec les LNP d'ARNm soit modifiées soit non modifiées pendant des jours (21 jours). Les LNP d'ARNm (non modifié) ont induit une forte prolifération et fonctionnalité des LTCD8 car les souris traitées avec ces nanoparticules avaient une survie prolongée par rapport à l'ARNm modifiées. Ils ont également étudié le modèle de mélanome agressif et l'encapsulation de l'ARNm codant pour des antigènes tumoraux gp100 et TRP2, le traitement a entraîné un rétrécissement de la tumeur et une survie prolongée chez les groupes traités par rapport aux témoins **(Oberli et al., 2017)**.

Cette étude démontre la capacité des LNP ionisables à améliorer la délivrance des vaccins à ARNm et à induire de puissantes réponses immunitaires.

Ishihara et al ont évalué en 2017 l'effet antitumoral de la conjugaison des inhibiteurs de points de contrôle au peptide dérivé du facteur de croissance placentaire PIGF2 sur des cellules tumorales. Ils ont liés les PIGF2 au anticorps aCTLA-4 et aPD-L1, après administration ils observent que ces conjugués restent plus localisés dans la matrice extracellulaire MEC maintenant l'homéostasie immunitaire systémique près du tissu tumoral que les Ac non modifiés, et améliorent la rétention des tissus tumoraux de l'aCTLA-4 et l'aPD-L1 **(ishihara et al., 2017)**.

Ils ont examiné l'activité antitumorale de la thérapie combinée PIGF2- aCTLA-4+ PIGF2- aPD-L1, après un traitement prolongé cette combinaison a montré un effet thérapeutique ralentissant la croissance tumorale et prolongeant la survie par rapport au Ac non modifiés. Ils ont ainsi révélé que l'administration de peptide aCTLA-4+aPD-L1+PIGF2 sans conjugaison n'a pas produit d'effet antitumorale. Cette étude indique que ces conjugués ont induit une immunité antitumorale systémique et réduit les toxicités liées au traitement qui sont couramment associées à l'administration systémique d'inhibiteur de points de contrôle **(ishihara et al., 2017)**.

III-1- Etudes en cours

Mehrotra et al ont utilisé en 2017 dans un essai de phase 1 une approche de vaccination combinée cellules dendritiques/TLR3 pour générer des lymphocytes TCD8+ chez des patients qui pourraient médier l'immunité contre les antigènes tumoraux surexprimés dans le cancer de pancréas (CP). Ils ont générés des cellules dendritiques autologues à partir du sang

périphérique de patients HLA-A2 atteints de CP. Les cellules dendritiques ont été pulsées avec trois peptides A2 restreints distincts (Telomerase « hTERT », CEA et la survivine). Les patients ont reçus quatre injections intradermiques de vaccin cellules dendritiques pulsées par des peptides toutes les 2 semaines (jours 0, 14, 28 et 42). Parallèlement, les patients ont reçus une administration intramusculaire de Poly-ICLC un adjuvant TLR3 les jours de la vaccination, ainsi que les jours 3, 17, 21, 31, 37, 45 (**Mehrotra et al., 2017**).

D'après les résultats ils ont constaté que ce traitement était bien toléré, les symptômes les plus courants étant la fatigue et/ou des symptômes pseudo-grippaux tels que la fièvre et des frissons. Parmi les huit patients qui ont subi une imagerie au jour 56, quatre patients ont présenté une maladie stable, tandis que quatre patients ont eu une progression de la maladie. La survie médiane était de 7,7 mois. L'analyse du CMH I- par cytométrie en flux avant et après la vaccination a révélé une génération efficace de lymphocytes T spécifiques de l'antigène chez trois présentant un état stable de la maladie (**Mehrotra et al., 2017**).

Cette étude conclut que la vaccination cellules dendritiques autologues pulsée par l'épitope peptidique tumoral en combinaison avec des ligands TLR pourrait être une approche prometteuse pour contrôler la croissance tumorale chez les patients atteints d'un cancer de pancréas (**Mehrotra et al., 2017**).

Merchant et ses collègues ont étudié en 2016 dans un essai de phase I le rôle de l'ipilimumab un inhibiteur de points de contrôle immunitaire dans les tumeurs pédiatriques. Les patients ont reçus des cohortes d'escalade de doses 1, 3, 5 et 10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Les réponses ont été évaluées après 6 semaines et 12 semaines, puis tous les 3 mois. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (**Merchant et al., 2016**).

L'ipilimumab a été toléré avec des toxicités et pharmacocinétiques similaires à celles rapportées dans les études chez l'adulte. Aucune toxicité liée au système immunitaire n'a été identifiée à des doses de 3mg/kg ou moins, ce qui démontre que les patients pédiatriques tolèrent l'administration de l'ipilimumab à cette dose. En augmentant la dose de 5 et 10mg/kg ils ont observés des événements indésirables d'origine immunitaire comme la pancréatite, la pneumonite, la colite, les endocrinopathies et les transaminites avec des toxicités limitant la dose. La pharmacocinétique a révélé une demi-vie de l'ipilimumab de 8 à 15 jours. Au total 6 sujets avaient confirmés une maladie stable pendant 4 à 10 cycles (**Merchant et al., 2016**).

Après un ou deux cycles d'ipilimumab, ils ont constatés une augmentation significative du nombre de cellules T cycliques et activés, mais aucun changement dans la population des cellules T régulatrices **(Merchant et al., 2016)**.

Ces résultats rapportent que l'ipilimumab peut être administré en toute sécurité aux patients pédiatriques. Bien qu'aucune régression tumorale objective n'ait été observée avec l'ipilimumab en monothérapie, les sujets présentant des toxicités liées au système immunitaire ont eu une survie globale accrue par rapport à ceux qui n'ont montré aucun signe de rupture de la tolérance **(Merchant et al., 2016)**.

Cette étude révèle que l'augmentation des LT cycliques et activés induite par le blocage par l'ipilimumab du point de contrôle CTLA-4 reflète une tolérance qui peut être rompue dans le cadre de l'oncologie pédiatrique. Ces résultats fournissent une base pour d'autres stratégies d'immunothérapie combinée chez les patients pédiatriques **(Merchant et al., 2016)**.

La FDA a émis le 20/06/2023 une «autorisation de procéder» pour la demande de nouveau médicament expérimental (IND) NY-ESO-1 TCR/IL-15 NK, une thérapie cellulaire tueuse naturelle du récepteur des lymphocytes T (TCR NK) conçue pour le sarcome synovial avancé et le liposarcome cellules myxoïde/à rondes. Cette thérapie cellulaire de première classe est composée de cellules tueuses naturelles dérivées du sang de cordon qui expriment un récepteur des lymphocytes T (TCR) à affinité renforcée ciblé contre l'antigène associé au cancer NY-ESO-1, qui est hautement immunogène et exprimé sur de nombreux types de cellules cancéreuses. La capacité de NY-ESO-1 à déclencher des réponses immunitaires humorales et cellulaires, ainsi que son expression tissulaire restreinte, en font une cible incontournable pour l'immunothérapie contre le cancer.

Au cours du troisième trimestre 2023, une étude de phase I/Ib sera conduite comptera environ 44 patients. Cette étude évaluera l'innocuité et l'efficacité de NY-ESO-1 TCR/IL-15 NK chez les patients atteints de sarcome synovial et de liposarcome cellules myxoïde/à rondes. Il sera administré après une lymphodéplétion avec des doses standard de fludarabine/cyclophosphamide (Flu/Cy).

Ishihara et ses collègues ont d'abord étudié en 2023 les effets d'un vaccin à base de nanogel de pullulane et de long antigène peptidique LPA injecté par voie sous-cutanée, ainsi que l'efficacité de cette combinaison contre des modèles de tumeurs froides chez la souris. Ils ont ensuite menés un essai clinique de phase I de cellules TCR-T autologues reconnaissant

spécifiquement un peptide dérivé de l'antigène des testicules cancéreux NY-ESO-1 combiné à la vaccination sous-cutanée chez des patients HLA atteints d'un sarcome des tissus mous (STS) avancé et réfractaire exprimant NY-ESO-1. Ils ont traité des souris porteuse de la tumeur avec un vaccin à base de nanogel de pullulane LPA un jour avant la perfusion de cellules T DUC18. Le traitement a été répété deux fois à une semaine d'intervalle (**Ishihara et al., 2023**).

Les résultats montraient que la combinaison du vaccin et de la perfusion de cellules TCR-T DUC18 a clairement éradiquer le sarcome CMS5a, alors que la perfusion des cellules T seuls était inefficace. Un effet antitumoral dans le modèle de sarcome CMS5a à également été observé avec la perfusion de cellules TCR-T DUC18 combiné à une déplétion lymphatique par cyclophosphamide. Ainsi le vaccin à base de nanogel de pullulane et de LPA a nettement augmenté le nombre de cellules TCR-T DUC18 dans le tissu tumoral même sans lymphodéplétion. Ce changement était associé à une expression accrue de CXCR3 dans les cellules TCR-T du ganglion lymphatique drainant (**Ishihara et al., 2023**).

Les cytokines et les chimiokines, ont également augmenté de manière significative dans les groupes ayant reçu le vaccin combiné dans le tissu tumoral. Ces résultats indiquent que la thérapie combinée a transformé la tumeur froide CMS5a en une tumeur chaude (**Ishihara et al., 2023**).

Dans l'essai de phase 1, Ils ont infusées des cellules TBI-1301 deux fois à trois patients atteints de sarcome des tissus mous (STS) NY-ESO-1+. Ils ont ainsi injecté Le vaccin à base de nanogel de pullulane et de LPA qui contient un épitope reconnu par les cellules TCR-T par voie sous-cutanée un jour avant et sept jours après la perfusion de cellules TBI-1301. Les résultats ont montré que les effets indésirables (EI) hématologiques liés au traitement ont été transitoires et n'ont pas provoqué d'événements infectieux nécessitant un traitement systémique. Les principaux EI liés à TBI-1301 étaient le SRC et les symptômes liés au SRC tels que la fièvre et les frissons (**Ishihara et al., 2023**).

Deux patients ont présenté une maladie stable (TC-01 et TC-03) et un patient a présenté une maladie progressive (TC-02) à la semaine 8. Chez le patient TC-01, la tumeur extradurale a diminué après la thérapie combinée, même s'il s'agissait d'une lésion non ciblée, et n'a pas repoussé pendant plus de 2 ans. Le patient TC-03 a connu une progression tumorale sous la forme d'une augmentation d'environ 40 % de la taille de la tumeur entre la ligne de base et le moment de l'infusion de TBI-1301. Cependant, après l'infusion de TBI-1301, la taille des lésions cibles du patient TC-03 a diminué. Cet essai de phase I a montré une résistante

tolérable et des effets antitumoraux chez des patients atteints d'un sarcome froid réfractaire aux invalidants du point de contrôle immunitaire **(Ishihara et al., 2023)**.

Cette étude démontre que la thérapie par cellules TCR-T spécifiques de NY-ESO-1 associée à la vaccination avec le nanogel de pullulane porteur d'un LPA contenant l'épitope NY-ESO-1 sans lymphodéplétion est faisable et peut induire des effets thérapeutiques prometteurs et durables dans le SS réfractaire **(Ishihara et al., 2023)**.

Conclusion et Perspectives

Depuis la découverte de l'immunité antitumorale, les stratégies en immunothérapie des tumeurs se développent de façon importante. Elles se fondent, pour la plupart, sur l'activation de la réponse lymphocytaire T spécifique.

Grâce à l'assortiment immunologique, les essais cliniques liés au traitement du cancer ont augmenté. Même si les résultats restent limités, les progrès accomplis montrent que l'immunothérapie prendra une place croissante dans les thérapies contre le cancer. Bien que les approches utilisées induisent une réponse immunitaire chez les patients, seulement un nombre insignifiant d'entre eux développe une réponse clinique objective. D'après les résultats obtenus, il est devenu clair que la vaccination antitumorale n'en est qu'à ses débuts et pourrait constituer une véritable révolution à terme. Cependant, il reste de nombreuses étapes à franchir avant qu'elle ne trouve sa place dans l'abord thérapeutique du cancer.

Plusieurs agents sont actuellement à l'étude pour le traitement des tumeurs solides. Les chercheurs tentent d'ailleurs de voir si l'élaboration de nouvelles stratégies d'immunothérapie, seules ou en association avec les thérapeutiques conventionnelles n'entraînerait pas une synergie en ce qui a trait à l'augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses

Les stratégies immunothérapeutiques exercent une action anticancéreuse contre le cancer par l'inhibition de la croissance tumorale principalement à travers :

- le développement des cellules Tc9 exprimant l'IL-9 et une augmentation de l'activité cytotoxique des Tc9 induites par le BMDC.
- une forte prolifération et fonctionnalité des LTCD8, et.
- une inhibition de l'expression de PD-1, LAG3 et 2B4 par les cellules TCD8+.

Dans l'ensemble, cette recherche qui a mis en évidence l'effet de l'immunothérapie sur le cancer nécessite d'être complétée par une étude expérimentale *in vivo* afin d'étudier l'efficacité de NY-ESO-1. Ainsi que la réalisation des études cliniques sur les malades cancéreux en association avec des produits naturels comme la Propolis.

Références
Bibliographique

Abarike, E. D., Kuebutornye, F. K., Jian, J., Tang, J., Lu, Y., & Cai, J. (2019). Influences of immunostimulants on phagocytes in cultured fish: A mini review. *Reviews in Aquaculture*, 11(4), 1219-1227.

Abbassi, L. M., Cao, K. I., & Kirova, Y. M. (2020). Immunothérapie et radiothérapie dans la prise en charge du cancer du sein: rationnel et synthèse de la littérature sur les applications cliniques actuelles. *Cancer/Radiothérapie*, 24(1), 73-80.

Abbott, M., & Ustoyev, Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in oncology nursing*, 35(5), 150923.

Alavi, M., & Hamidi, M. (2019). Passive and active targeting in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles. *Drug metabolism and personalized therapy*, 34(1), 10.1515/dmpt-2018-0032.

Alhussien, M. N., & Dang, A. K. (2020). Interaction between stress hormones and phagocytic cells and its effect on the health status of dairy cows: A review. *Veterinary world*, 13(9), 1837.

Bao, Y., & Cao, X. (2016). Epigenetic Control of B Cell Development and B-Cell-Related Immune Disorders. *Clinical reviews in allergy&immunology*, 50(3), 301–311.

Belgiovine, C., Digifico, E., Anfray, C., Ummarino, A., & Torres Andón, F. (2020). Targeting tumor-associated macrophages in anti-cancer therapies: convincing the traitors to do the right thing. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3226.

Béliveau, R., & Gingras, D. (2007). Role of nutrition in preventing cancer. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 53(11), 1905–1911.

Benvenuto, M., Focaccetti, C., Izzi, V., Masuelli, L., Modesti, A., & Bei, R. (2021, July). Tumor antigens heterogeneity and immune response-targeting neoantigens in breast cancer. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 72, pp. 65-75). Academic Press.

Benzaquen, J., Marquette, C. H., Glaichenhaus, N., Leroy, S., Hofman, P., & Ilié, M. (2018). Rationnel biologique de l'immunothérapie des cancers. *Revue des Maladies Respiratoires*, 35(2), 206-222.

Bockel, S., Antoni, D., Deutsch, É., & Mornex, F. (2017). Immunothérapie et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 21(3), 244-255.

Bonasia, C. G., Abdulahad, W. H., Rutgers, A., Heeringa, P., & Bos, N. A. (2021). B cell activation and escape of tolerance checkpoints: recent insights from studying autoreactive B cells. *Cells*, *10*(5), 1190.

Boraschi, D., Italiani, P., Palomba, R., Decuzzi, P., Duschl, A., Fadeel, B., & Moghimi, S. M. (2017, December). Nanoparticles and innate immunity: new perspectives on host defence. In *Seminars in Immunology* (Vol. 34, pp. 33-51). Academic Press.

Boucenna, H., Belaid, B., Boulferoua, F., Sekfali, L., Oussaid, A. M., El, M., ... & Benhalla, N. K. (2023). Etiopathogénie du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant: quels mécanismes immunitaires? *Revue de la littérature*.

Brauning, A., Rae, M., Zhu, G., Fulton, E., Admasu, T. D., Stolzing, A., & Sharma, A. (2022). Aging of the immune system: Focus on natural killer cells phenotype and functions. *Cells*, *11*(6), 1017.

Buonaguro, L., & Tagliamonte, M. (2020). Selecting target antigens for cancer vaccine development. *Vaccines*, *8*(4), 615.

Cantoni, C., Wurzer, H., Thomas, C., & Vitale, M. (2020). Escape of tumor cells from the NK cell cytotoxic activity. *Journal of Leucocyte Biology*, *108*(4), 1339-1360.

Caron, J., Ridgley, L. A., & Bodman-Smith, M. (2021). How to train your dragon: Harnessing gamma delta T cells antiviral functions and trained immunity in a pandemic era. *Frontiers in Immunology*, 983.

Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, *9*(11), 1211.

Carty S. A. (2021). Immunology 101: fundamental immunology for the practicing hematologist. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, *2021*(1), 281–286

Carvalho, H. A., & Villar, R. C. (2018). Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *73*(suppl 1), e557s.

Catalán, D., Mansilla, M. A., Ferrier, A., Soto, L., Oleinika, K., Aguilón, J. C., & Aravena, O. (2021). Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells. *Frontiers in immunology*, *12*, 611795.

- Chanut, R., & Petrilli, V. (2019).** Détection de l'ADN cytosolique par la voie cGAS-STING-De l'immunité innée vers le contrôle de la tumorigenèse. *médecine/sciences*, 35(6-7), 527-534.
- Chen, C., Ai, Q. D., Chu, S. F., Zhang, Z., & Chen, N. H. (2019).** NK cells in cerebral ischemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 547-554.
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013).** Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1–10.
- Chen, N., Xia, P., Li, S., Zhang, T., Wang, T. T., & Zhu, J. (2017).** RNA sensors of the innate immune system and their detection of pathogens. *IUBMB life*, 69(5), 297-304.
- Chitadze, G., Oberg, H. H., Wesch, D., & Kabelitz, D. (2017).** The ambiguous role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in antitumor immunity. *Trends in immunology*, 38(9), 668-678.
- Connor, J. (2017).** Alcohol consumption as a cause of cancer. *Addiction*, 112(2), 222-228.
- Cornen, S., André, P., Gauthier, L., Morel, Y., & Vivier, É. (2019).** Les cellules natural killer : des cibles prometteuses dans la thérapie contre le cancer [Natural killer cells: promising targets in cancer therapy]. *Medecine sciences : M/S*, 35(12), 990–992
- Coussy, F., Bonin, F., Azorin, P., Tariq, Z., & Driouch, K. (2019).** Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bulletin du Cancer*, 106(1), 24-36.
- Couture, A., Garnier, A., Docagne, F., Boyer, O., Vivien, D., Le-Mauff, B., ... & Toutirais, O. (2019).** HLA-class II artificial antigen presenting cells in CD4⁺ T cell-based immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 1081.
- Cucchiari, D., Podestà, M. A., & Ponticelli, C. (2016).** The critical role of innate immunity in kidney transplantation. *Nephron*, 132(3), 227-237.
- Cui, Y., & Wan, Q. (2019).** NKT cells in neurological diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 245.
- Davies, L. C., Rice, C. M., McVicar, D. W., & Weiss, J. M. (2019).** Diversity and environmental adaptation of phagocytic cell metabolism. *Journal of Leukocyte Biology*, 105(1), 37-48.

Del Bano, J., Chames, P., Baty, D., & Kerfelec, B. (2016). Taking up cancer immunotherapy challenges: bispecific antibodies, the path forward?. *Antibodies*, 5(1), 1.

Dimeloe, S., Burgener, A. V., Grählert, J., & Hess, C. (2017). T-cell metabolism governing activation, proliferation and differentiation; a modular view. *Immunology*, 150(1), 35–44.

Dotiwala, F., & Lieberman, J. (2019). Granulysin: killer lymphocyte safeguard against microbes. *Current opinion in immunology*, 60, 19-29.

Dou, Y., Li, C., Li, L., Guo, J., & Zhang, J. (2020). Bioresponsive drug delivery systems for the treatment of inflammatory diseases. *Journal of controlled release*, 327, 641-666.

Douchet, G., & Aspeslagh, S. (2017). Quelle place pour les associations de l'immunothérapie à la chimiothérapie ou de plusieurs immunothérapies?. *Bulletin du Cancer*, 104(5), 485-493.

Duan, Y. G., Gong, J., Yeung, W. S., Haidl, G., & Allam, J. P. (2020). Natural killer and NKT cells in the male reproductive tract. *Journal of reproductive immunology*, 142, 103178.

Dumond, A., Demange, L., & Pagès, G. (2020). Les neuropilines. *médecine/sciences*, 36(5), 487-496.

Durgeau, A., Virk, Y., Corgnac, S., & Mami-Chouaib, F. (2018). Recent advances in targeting CD8 T-cell immunity for more effective cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 9, 14.

El Hazzaz, R., Kfoury, M., Lavaud, P., Marabelle, A., Champiat, S., Mellas, N., ... & Geraud, A. (2021). Impact de l'utilisation de la corticothérapie systémique sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. *Bulletin du Cancer*, 108(6), 635-642.

Eliaou, J. B., & Bonnefoy, N. Une nouvelle génération d'immunothérapies ciblant la voie CD39/CD73/adénosine pour favoriser la réponse immunitaire anti-tumorale.

Estève, M. A., & Braguer, D. (2016). Chapitre5-Thérapeutiques du cancer. *Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson*, 30-38.

Farhood, B., Goradel, N. H., Mortezaee, K., Khanlarkhani, N., Najafi, M., & Sahebkar, A. (2019). Melatonin and cancer: From the promotion of genomic stability to use in cancer treatment. *Journal of cellular physiology*, 234(5), 5613–5627.

Ferrari, S. M., Fallahi, P., Galdiero, M. R., Ruffilli, I., Elia, G., Ragusa, F., ... & Antonelli, A. (2019). Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4413

Fidelle, M., Derosa, L., Routy, B., & Zitvogel, L. (2021). Contourner la résistance à l'immunothérapie des cancers: interventions centrées sur le microbiome intestinal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(4), 364-382.

Fioranelli, M., Roccia, M. G., Flavin, D., & Cota, L. (2021). Regulation of inflammatory reaction in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5277.

Fridman, W. H. (2016). Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme?. *Bulletin du cancer*, 103, S122-S126.

Fridman, W. H. (2016). Historique de l'immunothérapie. Changement de paradigme?. *Bulletin du cancer*, 103, S122-S126.

Friedenreich, C. M., Ryder-Burbidge, C., & McNeil, J. (2021). Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Molecular Oncology*, 15(3), 790-800.

Fuentes, E., Fuentes, M., Alarcón, M., & Palomo, I. (2017). Immune system dysfunction in the elderly. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 89, 285-299.

Funes, S. C., de Lara, A. M., Altamirano-Lagos, M. J., Mackern-Oberti, J. P., Escobar-Vera, J., & Kalergis, A. M. (2019). Immune checkpoints and the regulation of tolerogenicity in dendritic cells: implications for autoimmunity and immunotherapy. *Autoimmunity Reviews*, 18(4), 359-368.

Galati, D., Zanotta, S., Bocchino, M., De Filippi, R., & Pinto, A. (2021). The subtle interplay between gamma delta T lymphocytes and dendritic cells: is there a role for a therapeutic cancer vaccine in the era of combinatorial strategies?. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 70, 1797-1809.

Galvin, A., Bertrand, N., Boulahssass, R., De Decker, L., Dorval, E., Clairaz, B., ... & Soubeyran, P. (2022). Repenser la prise en charge des sujets âgés atteints d'un cancer: propositions du groupe Priorités Âge Cancer. *Bulletin du Cancer*.

Garrido, F., Aptsiauri, N., Doorduijn, E. M., Lora, A. M. G., & Van Hall, T. (2016). The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Current opinion in immunology*, 39, 44-51.

Garrido, F., Romero, I., Aptsiauri, N., & Garcia-Lora, A. M. (2016). Generation of MHC class I diversity in primary tumors and selection of the malignant phenotype. *International journal of cancer*, 138(2), 271-280.

Garrido, F., Ruiz-Cabello, F., & Aptsiauri, N. (2017). Rejection versus escape: the tumor MHC dilemma. *Cancer immunology, immunotherapy*, 66, 259-271.

Geginat, J., Larghi, P., Paroni, M., Nizzoli, G., Penatti, A., Pagani, M., ... & Flavell, R. A. (2016). The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. *Cytokine & growth factor reviews*, 30, 87-93.

Gerashchenko, T. S., Novikov, N. M., Krakhmal, N. V., Zolotaryova, S. Y., Zavyalova, M. V., Cherdynitseva, N. V., ... & Perelmuter, V. M. (2019). Markers of cancer cell invasion: are they good enough?. *Journal of clinical medicine*, 8(8), 1092.

Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of inflammation. *Immunotoxicity Testing: Methods and Protocols*, 57-79.

Gkretsi, V., & Stylianopoulos, T. (2018). Cell adhesion and matrix stiffness: coordinating cancer cell invasion and metastasis. *Frontiers in oncology*, 8, 145.

Gong, L., Zhang, Y., Liu, C., Zhang, M., & Han, S. (2021). Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *International journal of nanomedicine*, 16, 1083–1102.

Gonzalez, H., Hagerling, C., & Werb, Z. (2018). Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes & development*, 32(19-20), 1267-1284.

Gray, K. J., & Gibbs, J. E. (2022, March). Adaptive immunity, chronic inflammation and the clock. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 44, No. 2, pp. 209-224). Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg

Greene, S., Patel, P., & Allen, C. T. (2019). How patients with an intact immune system develop head and neck cancer. *Oral oncology*, 92, 26-32.

Gu, Q., Yang, H., & Shi, Q. (2017). Macrophages and bone inflammation. *Journal of Orthopaedic Translation*, 10, 86-93.

Guillebon, E. D., & Tartour, E. (2015). Immunité antitumorale (mécanismes, immunoediting, immunosurveillance). *Oncologie*, 17(9).

Hallett, M. B. (2020). An Introduction to Phagocytosis. *Molecular and Cellular Biology of Phagocytosis*, 1-7.

Hamant, C., Deneuve, S., Albaret, M. A., Zrounba, P., Breton, P., Céruse, P., ... & Denois, V. R. (2018). Accompagnement des dépendances à l'alcool et au tabac des patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin du Cancer*, 105(11), 1012-1019.

Hanoteau, A., Henin, C., & Moser, M. (2016). L'immunothérapie au service de la chimiothérapie, de nouvelles avancées. *médecine/sciences*, 32(4), 353-361.

Hoffman, W., Lakkis, F. G., & Chalasani, G. (2016). B cells, antibodies, and more. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1), 137-154

Hogan P. G. (2017). Calcium-NFAT transcriptional signalling in T cell activation and T cell exhaustion. *Cell calcium*, 63, 66–69

Huang, Y., & Chen, Z. (2016). Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *American journal of translational research*, 8(6), 2490.

Hull, C. M., & Bevilacqua, P. C. (2016). Discriminating self and non-self by RNA: roles for RNA structure, misfolding, and modification in regulating the innate immune sensor PKR. *Accounts of chemical research*, 49(6), 1242-1249.

Hurt, B., Schulick, R., Edil, B., El Kasmi, K. C., & Barnett Jr, C. (2017). Cancer-promoting mechanisms of tumor-associated neutrophils. *The American Journal of Surgery*, 214(5), 938-944.

Ishihara, J., Fukunaga, K., Ishihara, A., Larsson, H. M., Potin, L., Hosseinchi, P., Galliverti, G., Swartz, M. A., & Hubbell, J. A. (2017). Matrix-binding checkpoint immunotherapies enhance antitumor efficacy and reduce adverse events. *Science translational medicine*, 9(415), eaan0401.

Ishihara, M., Nishida, Y., Kitano, S., Kawai, A., Muraoka, D., Momose, F., Harada, N., Miyahara, Y., Seo, N., Hattori, H., Takada, K., Emori, M., Kakunaga, S., Endo, M., Matsumoto, Y., Sasada, T., Sato, E., Yamada, T., Matsumine, A., Nagata, Y., ... Shiku, H. (2023). A phase 1 trial of NY-ESO-1-specific TCR-engineered T-cell therapy combined

with a lymph node-targeting nanoparticulate peptide vaccine for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. *International journal of cancer*, 152(12), 2554–2566.

Jacquelot, N., Tellier, J., Si, N., & Gt, B. (2021). Tertiary lymphoid structures and B lymphocytes in cancer prognosis and response to immunotherapies. *Oncoimmunology*, 10(1).

Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., ... & Yang, S. H. (2021). The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2719.

Jhunjunwala, S., Hammer, C., & Delamarre, L. (2021). Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nature Reviews Cancer*, 21(5), 298-312.

Jorgovanovic, D., Song, M., Wang, L., & Zhang, Y. (2020). Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomarker research*, 8, 1-16.

Kaluźna, A., Olczyk, P., & Komosińska-Vassev, K. (2022). The role of innate and adaptive immune cells in the pathogenesis and development of the inflammatory response in ulcerative colitis. *Journal of clinical medicine*, 11(2), 400.

Kentsis, A. (2020). Why do young people get cancer?. *Pediatric blood & cancer*, 67(7), e28335.

Khan, I. A., Hwang, S., & Moretto, M. (2019). *Toxoplasma gondii*: CD8 T Cells Cry for CD4 Help. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 136

Kharghan, V. (2017). The role of the complement system in cancer. *The Journal of clinical investigation*, 127(3), 780-789.

Kim, B. G., Malek, E., Choi, S. H., Ignatz-Hoover, J. J., & Driscoll, J. J. (2021). Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 1-20.

Kim, H. I., Lim, H., & Moon, A. (2018). Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomolecules & therapeutics*, 26(4), 335.

Kimura, S. (2018). Molecular insights into the mechanisms of M-cell differentiation and transcytosis in the mucosa-associated lymphoid tissues. *Anatomical science international*, 93(1), 23-34.

Klaunig, J. E. (2018). Oxidative stress and cancer. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4771-4778.

Kolopp-Sarda, M. N. (2016). Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal: Histoire d'une symbiose. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(484), 39-47

Kravtsov, D. S., Erbe, A. K., Sondel, P. M., & Rakhmievich, A. L. (2022). Roles of CD4+ T cells as mediators of antitumor immunity. *Frontiers in immunology*, 13, 972021.

Kriegsmann, K., Kriegsmann, M., von Bergwelt-Baildon, M., Cremer, M., & Witzens-Harig, M. (2018). NKT cells—New players in CAR cell immunotherapy?. *European journal of haematology*, 101(6), 750-757.

Kye, Y., Nagineni, L., Gadad, S., Ramirez, F., Riva, H., Fernandez, L., ... & Chacon, J. (2022). The Identification and Clinical Applications of Mutated Antigens in the Era of Immunotherapy. *Cancers*, 14(17), 4255.

Larson, C., Oronsky, B., Carter, C. A., Oronsky, A., Knox, S. J., Sher, D., & Reid, T. R. (2020). TGF-beta: a master immune regulator. *Expert opinion on therapeutic targets*, 24(5), 427-438.

Leclair, L., & Depil, S. (2021). Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire antitumorale. *médecine/sciences*, 37(6-7), 671-673.

Leko, V., & Rosenberg, S. A. (2020). Identifying and targeting human tumor antigens for T cell-based immunotherapy of solid tumors. *Cancer Cell*, 38(4), 454-472.

Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020). Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1148-1160.

Lewis, S. M., Williams, A., & Eisenbarth, S. C. (2019). Structure and function of the immune system in the spleen. *Science immunology*, 4(33), eaau6085.

Li, F., Zhang, R., Li, S., & Liu, J. (2017). IDO1: an important immunotherapy target in cancer treatment. *International immunopharmacology*, 47, 70-77.

- Li, Y., Sharma, A., Maciaczyk, J., & Schmidt-Wolf, I. G. (2022).** Recent development in NKT-based immunotherapy of glioblastoma: From bench to bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1311.
- Li, Y., Wang, W., Yang, F., Xu, Y., Feng, C., & Zhao, Y. (2019).** The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Communication and Signaling*, 17(1), 1-11.
- Lim, J. J., Grinstein, S., & Roth, Z. (2017).** Diversity and versatility of phagocytosis: roles in innate immunity, tissue remodeling, and homeostasis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 191.
- Lin, C. F., Lin, C. M., Lee, K. Y., Wu, S. Y., Feng, P. H., Chen, K. Y., ... & Tsai, T. T. (2017).** Escape from IFN- γ -dependent immunosurveillance in tumorigenesis. *Journal of biomedical science*, 24(1), 1-9.
- Liu, K., Wang, F. S., & Xu, R. (2021).** Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. *Cellular & molecular immunology*, 18(1), 38-44.
- Liu, N., Jiang, Y., Chen, J., Nan, H., Zhao, Y., Chu, X., Wang, A., Wang, D., Qin, T., Gao, S., Yi, Q., Yue, Y., & Wang, S. (2019).** IL-33 drives the antitumor effects of dendritic cells via the induction of Tc9 cells. *Cellular & molecular immunology*, 16(7), 644–651.
- Lopez-Yrigoyen, M., Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2021).** Macrophage targeting in cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1499(1), 18-41.
- Lucas, D. (2021).** Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Current opinion in hematology*, 28(1), 36.
- Malarkey, D. E., Hoenerhoff, M. J., & Maronpot, R. R. (2018).** Carcinogenesis: manifestation and mechanisms. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*, 83-104.
- Manasanch, E. E., & Orlowski, R. Z. (2017).** Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nature reviews Clinical oncology*, 14(7), 417-433.
- Martin, F. (2020).** Les grands principes de l'immunosurveillance antitumorale. In *Immunothérapie des cancers au troisième millénaire* (pp. 1-18). EDP Sciences.
- Masi, A., Glozier, N., Dale, R., & Guastella, A. J. (2017).** The immune system, cytokines, and biomarkers in autism spectrum disorder. *Neuroscience bulletin*, 33, 194-204.

Mehrotra, S., Britten, C. D., Chin, S., Garrett-Mayer, E., Cloud, C. A., Li, M., Scurti, G., Salem, M. L., Nelson, M. H., Thomas, M. B., Paulos, C. M., Salazar, A. M., Nishimura, M. I., Rubinstein, M. P., Li, Z., & Cole, D. J. (2017). Vaccination with poly(IC:LC) and peptide-pulsed autologous dendritic cells in patients with pancreatic cancer. *Journal of hematology & oncology*, 10(1), 82.

Melgar-Rodríguez, S., Cafferata, E. A., Díaz, N. I., Peña, M. A., González-Osuna, L., Rojas, C., ... & Vernal, R. (2021). Natural Killer T (NKT) Cells and Periodontitis: Potential Regulatory Role of NKT10 Cells. *Mediators of inflammation*, 2021.

Merchant, M. S., Wright, M., Baird, K., Wexler, L. H., Rodriguez-Galindo, C., Bernstein, D., Delbrook, C., Lodish, M., Bishop, R., Wolchok, J. D., Streicher, H., & Mackall, C. L. (2016). Phase I Clinical Trial of Ipilimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(6), 1364–1370.

Mesin, L., Ersching, J., & Victora, G. D. (2016). Germinal Center B Cell Dynamics. *Immunity*, 45(3), 471–482.

Minard-Colin, V. (2016). Les anticorps monoclonaux dirigés contre les checkpoints immunologiques: de nouvelles approches d'immunothérapie en onco-hématologie. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 4(1), 5-12.

Mongaret, C., & Sautou, V. (2016). Chapitre4-Cancérogenèse et maladie cancéreuse. *Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, éditeur. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson*, 25-29.

Moore, D. K., & Loxton, A. G. (2019). Regulatory B lymphocytes: development and modulation of the host immune response during disease. *Immunotherapy*, 11(8), 691-704.

Morozov, A. V., & Karpov, V. L. (2019). Proteasomes and several aspects of their heterogeneity relevant to cancer. *Frontiers in Oncology*, 9, 761.

Mzoughi, K., Besbes, B., Brahmi, O., Zairi, I., & Kraiem, S. (2021). Évaluation des connaissances des infirmiers concernant les rayonnements ionisants en salle de cathétérisme cardiaque à Tunis: étude descriptive. *Revue Francophone Internationale de Recherche Infirmière*, 7(2), 100234.

Nair, S., & Dhodapkar, M. V. (2017). Natural killer T cells in cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 8, 1178.

Najafi, M., Hashemi Goradel, N., Farhood, B., Salehi, E., Nashtaei, M. S., Khanlarkhani, N., ... & Mortezaee, K. (2019). Macrophage polarity in cancer: a review. *Journal of cellular biochemistry*, 120(3), 2756-2765.

Narni-Mancinelli, E., Ugolini, S., & Vivier, E. (2013). Les cellules natural killer. *Med Sci (Paris)*, 29, 389-395.

Narni-Mancinelli, É., Ugolini, S., & Vivier, É. (2013). Les cellules natural killer-Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *médecine/sciences*, 29(4), 389-395.

Nelson, A., Lukacs, J. D., & Johnston, B. (2021). The current landscape of NKT cell immunotherapy and the hills ahead. *Cancers*, 13(20), 5174.

Nguyen, S., Lacan, C., & Roos-Weil, D. (2021). Les CAR-NK allogéniques: une alternative prometteuse aux CAR-T autologues—État de la question, sources de cellules NK, limites et perspectives. *Bulletin du Cancer*, 108(10), S81-S91.

Nicholson L. B. (2016). The immune system. *Essays in biochemistry*, 60(3), 275–301.

Nickel, J., Ten Dijke, P., & Mueller, T. D. (2018). TGF- β family co-receptor function and signaling. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 50(1), 12-36.

Oberli, M. A., Reichmuth, A. M., Dorkin, J. R., Mitchell, M. J., Fenton, O. S., Jaklenec, A., Anderson, D. G., Langer, R., & Blankschtein, D. (2017). Lipid Nanoparticle Assisted mRNA Delivery for Potent Cancer Immunotherapy. *Nano letters*, 17(3), 1326–1335.

Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A., & Templeton, A. J. (2017). Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Molecular cancer*, 16(1), 1-7.

Ohue, Y., & Nishikawa, H. (2019). Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target?. *Cancer science*, 110(7), 2080–2089.

Ostroumov, D., Fekete-Drimusz, N., Saborowski, M., Kühnel, F., & Woller, N. (2018). CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cellular and molecular life sciences*, 75, 689-713.

Paijens, S. T., Vledder, A., de Bruyn, M., & Nijman, H. W. (2021). Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cellular & molecular immunology*, 18(4), 842–859

- Panneton, V., Chang, J., Witalis, M., Li, J., & Suh, W. K. (2019).** Inducible T-cell co-stimulator: Signaling mechanisms in T follicular helper cells and beyond. *Immunological Reviews*, 291(1), 91-103.
- Paul, S., & Lal, G. (2017).** The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 8, 1124.
- Pio, R., Ajona, D., Ortiz-Espinosa, S., Mantovani, A., & Lambris, J. D. (2019).** Complementing the cancer-immunity cycle. *Frontiers in immunology*, 10, 774.
- Placha, D., & Jampilek, J. (2021).** Chronic inflammatory diseases, anti-inflammatory agents and their delivery nanosystems. *Pharmaceutics*, 13(1), 64.
- Pontarini, E., Verstappen, G. M., Grigoriadou, S., Kroese, F. G., Bootsma, H., & Bombardieri, M. (2020).** Blocking T cell co-stimulation in primary Sjögren's syndrome: Rationale, clinical efficacy and modulation of peripheral and salivary gland biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*, 38(Suppl 126), 222-7
- Porporato, P. E., Filigheddu, N., Pedro, J. M. B., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2018).** Mitochondrial metabolism and cancer. *Cell research*, 28(3), 265–280.
- Reeves, E., & James, E. (2017).** Antigen processing and immune regulation in the response to tumours. *Immunology*, 150(1), 16-24.
- Ribatti D. (2017).** The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*, 8(4), 7175–7180.
- Richards, D. M., & Endres, R. G. (2017).** How cells engulf: a review of theoretical approaches to phagocytosis. *Reports on Progress in Physics*, 80(12), 126601.
- Rubin, J. B., Lagas, J. S., Broestl, L., Sponagel, J., Rockwell, N., Rhee, G., ... & Luo, J. (2020).** Sex differences in cancer mechanisms. *Biology of sex Differences*, 11, 1-29.
- Sallusto, F. (2016).** Heterogeneity of human CD4+ T cells against microbes. *Annual review of immunology*, 34, 317-334.
- Saraiva, M., Vieira, P., & O'garra, A. (2019).** Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of Experimental Medicine*, 217(1), e20190418.
- Sarvaria, A., Madrigal, J. A., & Saudemont, A. (2017).** B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cellular & molecular immunology*, 14(8), 662–674.

Sawa-Wejksza, K., & Kandefers-Szerszeń, M. (2018). Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 66, 97-111.

Schroeder Jr, H. W., Radbruch, A., & Berek, C. (2019). B-cell development and differentiation. In *Clinical immunology* (pp. 107-118). Elsevier.

Schudel, A., Francis, D. M., & Thomas, S. N. (2019). Material design for lymph node drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 4(6), 415-428.

Shaul, M. E., & Fridlender, Z. G. (2019). Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 16(10), 601-620.

Shen, J., Xiao, Z., Zhao, Q., Li, M., Wu, X., Zhang, L., ... & Cho, C. H. (2018). Anti-cancer therapy with TNF α and IFN γ : A comprehensive review. *Cell proliferation*, 51(4), e12441.

Short, W. D., Wang, X., & Keswani, S. G. (2022). The role of T lymphocytes in cutaneous scarring. *Advances in wound care*, 11(3), 121-131.

Sierawska, O., Malkowska, P., Taskin, C., Hrynkiewicz, R., Mertowska, P., Grywalska, E., ... & Strużyna, J. (2022). Innate immune system response to burn damage—focus on cytokine alteration. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 716.

Silk, A. W., & Margolin, K. (2019). Cytokine therapy. *Hematology/Oncology Clinics*, 33(2), 261-274.

Silva, A. L., Peres, C., Coniot, J., Matos, A. I., Moura, L., Carreira, B., ... & Florindo, H. F. (2017, December). Nanoparticle impact on innate immune cell pattern-recognition receptors and inflammasomes activation. In *Seminars in immunology* (Vol. 34, pp. 3-24). Academic Press.

Simonaggio, A., & Marabelle, A. (2018). Autres immunothérapies. *Bulletin du Cancer*, 105, S121-S131

Smulski, C. R., & Eibel, H. (2018). BAFF and BAFF-Receptor in B Cell Selection and Survival. *Frontiers in immunology*, 9, 2285.

Song, W., Shen, L., Wang, Y., Liu, Q., Goodwin, T. J., Li, J., Dorosheva, O., Liu, T., Liu, R., & Huang, L. (2018). Synergistic and low adverse effect cancer immunotherapy by

immunogenic chemotherapy and locally expressed PD-L1 trap. *Nature communications*, 9(1), 2237.

Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Payer, Á. R., Gonzalez, S., & López-Soto, A. (2020). Mechanisms of apoptosis resistance to NK cell-mediated cytotoxicity in cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3726

Speiser, D. E., Ho, P. C., & Verdeil, G. (2016). Regulatory circuits of T cell function in cancer. *Nature Reviews Immunology*, 16(10), 599-611.

Steven, A., & Seliger, B. (2018). The role of immune escape and immune cell infiltration in breast cancer. *Breast Care*, 13(1), 16-21.

Sun, C., Mezzadra, R., & Schumacher, T. N. (2018). Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*, 48(3), 434–452.

Sun, L., Wang, X., Saredy, J., Yuan, Z., Yang, X., & Wang, H. (2020). Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox biology*, 37, 101759.

Takaba, H., & Takayanagi, H. (2017). The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends in immunology*, 38(11), 805–816.

Takeuchi, Y., & Nishikawa, H. (2016). Roles of regulatory T cells in cancer immunity. *International immunology*, 28(8), 401-409.

Tanaka, A., & Sakaguchi, S. (2017). Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell research*, 27(1), 109–118.

Tang, S., Ning, Q., Yang, L., Mo, Z., & Tang, S. (2020). Mechanisms of immune escape in the cancer immune cycle. *International Immunopharmacology*, 86, 106700

Teleanu, R. I., Chircov, C., Grumezescu, A. M., & Teleanu, D. M. (2019). Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment. *Journal of clinical medicine*, 9(1), 84.

Terme, M., & Tanchot, C. (2017, February). Système immunitaire et tumeurs. In *Annales de pathologie* (Vol. 37, No. 1, pp. 11-17). Elsevier Masson.

Thapa, P., & Farber, D. L. (2019). The role of the thymus in the immune response. *Thoracic surgery clinics*, 29(2), 123-131.

Tokunaga, R., Naseem, M., Lo, J. H., Battaglin, F., Soni, S., Puccini, A., Berger, M. D., Zhang, W., Baba, H., & Lenz, H. J. (2019). B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments. *Cancer treatment reviews*, *73*, 10–19.

Uribe-Querol, E., & Rosales, C. (2020). Phagocytosis: our current understanding of a universal biological process. *Frontiers in immunology*, *11*, 1066.

Van Schil, P., Bouabdallah, I., & Thomas, P. A. (2020). Les critères de qualité de la chirurgie carcinologique: Quality criteria for lung cancer surgery. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, *12*(2), 2S61-2S67.

Veglia, F., & Gabrilovich, D. I. (2017). Dendritic cells in cancer: the role revisited. *Current opinion in immunology*, *45*, 43-51.

Vigneron, N., Abi Habib, J., & Van den Eynde, B. J. (2017). Learning from the proteasome how to fine-tune cancer immunotherapy. *Trends in cancer*, *3*(10), 726-741.

Vogt, S., & Mattner, J. (2021). NKT cells contribute to the control of microbial infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 718350.

Waisman, A., Lukas, D., Clausen, B. E., & Yogev, N. (2017, February). Dendritic cells as gatekeepers of tolerance. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, No. 2, pp. 153-163). Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Wang, H., Zhang, L., Yang, L., Liu, C., Zhang, Q., & Zhang, L. (2017). Targeting macrophage anti-tumor activity to suppress melanoma progression. *Oncotarget*, *8*(11), 18486.

Wang, M., Zhang, C., Song, Y., Wang, Z., Wang, Y., Luo, F., ... & Xu, Y. (2017). Mechanism of immune evasion in breast cancer. *OncoTargets and therapy*, *10*, 1561.

Wang, Y., Liu, J., Burrows, P. D., & Wang, J. Y. (2020). B Cell Development and Maturation. *Advances in experimental medicine and biology*, *1254*, 1–22.

Wei, R., Dean, D. C., Thanindratarn, P., Hornicek, F. J., Guo, W., & Duan, Z. (2020). Cancer testis antigens in sarcoma: Expression, function and immunotherapeutic application. *Cancer letters*, *479*, 54-60.

White, C. (2017). The regulation of tumor cell invasion and metastasis by endoplasmic reticulum-to-mitochondrial Ca²⁺ transfer. *Frontiers in Oncology*, *7*, 171.

Yarchoan, M., Johnson, B. A., 3rd, Lutz, E. R., Laheru, D. A., & Jaffee, E. M. (2017). Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nature reviews. Cancer*, *17*(4), 209–222

Yi, M., Xu, L., Jiao, Y., Luo, S., Li, A., & Wu, K. (2020). The role of cancer-derived microRNAs in cancer immune escape. *Journal of hematology & oncology*, *13*(1), 1-14.

Yin, W., Wang, J., Jiang, L., & James Kang, Y. (2021). Cancer and stem cells. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, *246*(16), 1791–1801.

Yuen, G. J., Demissie, E., & Pillai, S. (2016). B lymphocytes and cancer: a love–hate relationship. *Trends in cancer*, *2*(12), 747-757

Zhao, Y., Niu, C., & Cui, J. (2018). Gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells: friend or foe in cancer development?. *Journal of translational medicine*, *16*(1), 1-13.

Zhu J. (2018). T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *10*(10), a030338.

Zhu, J., Petit, P. F., & Van den Eynde, B. J. (2019). Apoptosis of tumor-infiltrating T lymphocytes: a new immune checkpoint mechanism. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, *68*(5), 835-847.

Zhu, S., Zhang, T., Zheng, L., Liu, H., Song, W., Liu, D., Li, Z., & Pan, C. X. (2021). Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *Journal of hematology & oncology*, *14*(1), 156.

Zimmer, P., Schenk, A., Kieven, M., Holthaus, M., Lehmann, J., Lövenich, L., & Bloch, W. (2017). Exercise induced alterations in NK-cell cytotoxicity-methodological issues and future perspectives. *Exercise immunology review*, *23*.

Exploiter le système immunitaire contre le cancer, approches actuelles des cibles thérapeutiques

Résumé

Les cellules cancéreuses présentent des antigènes qui peuvent être reconnus par le système immunitaire. Parfois, l'immunité antitumorale est inefficace, ce qui permet aux cellules cancéreuses d'échapper à l'attaque immunitaire. Pour combattre cela, l'immunothérapie utilise les effecteurs immunitaires pour aider à éliminer les cellules cancéreuses. Le but de ce travail est de faire une recherche sur les effets anticancéreux de l'immunothérapie. L'immunothérapie seule ou combinée possède un effet anticancéreux *in vitro* et *in vivo* en agissant sur différentes voies de signalisation. Elle inhibe la croissance tumorale en modulant l'expression de divers gènes et protéines tels qu'IL-33, PD-1, LAG3 et 2B4. Les stratégies immunothérapeutiques prendront une place croissante dans le domaine de la thérapie anti-tumorale.

Mots clés : antigènes tumoraux, cellules cancéreuses, l'immunothérapie.

Abstract

Cancer cells present antigens that can be recognized by the immune system. Sometimes, tumor immunity is ineffective, allowing cancer cells to escape the immune attack. To combat this phenomenon, immunotherapy uses helper immune effectors to kill cancer cells. The aim of this work is to research the anti-cancer effects of immunotherapy. Immunotherapy alone or in combination has an anticancer effect *in vitro* and *in vivo* by acting on different signaling pathways. It inhibits tumor growth by modulating the expression of various genes and proteins such as IL-33, PD-1, LAG3 and 2B4. Immunotherapeutic strategies will take an increasing place in the field of anti-tumor therapy.

Keywords: tumor antigen , cancer cells , immunotherapy.

المخلص

تقدم الخلايا السرطانية مستضدات يمكن للجهاز المناعي التعرف عليها. في بعض الأحيان ، تكون مناعة الورم غير فعالة ، مما يسمح للخلايا السرطانية بالهروب من الهجوم المناعي. لمكافحة هذا ، يستخدم العلاج المناعي المؤثرات المناعية للمساعدة في قتل الخلايا السرطانية. الهدف من هذا العمل هو البحث في التأثيرات المضادة للسرطان للعلاج المناعي. العلاج المناعي بمفرده أو مرتبط له تأثير مضاد للسرطان في المختبر وفي الجسم الحي من خلال العمل على مسارات إشارات مختلفة. يمنع نمو الورم عن طريق تعديل التعبير عن الجينات والبروتينات المختلفة مثل IL-33 و PD-1 و LAG3 و B42. ستأخذ استراتيجيات العلاج المناعي مكاناً متزايداً في مجال العلاج المضاد للأورام.

الكلمات المفتاحية : مستضدات الأورام ، الخلايا الورمية ، العلاج المناعي.