

# Cancer et Immunologie

L'Immunothérapie, l'Arme Miracle contre le Cancer ?



Emmanuel Donnadiou

# L'émergence de l'immunothérapie des cancers



## Cancer : enfin un progrès décisif

Technique nouvelle qui permet de soigner tous les types de tumeurs, l'immunothérapie sera au centre du congrès annuel de cancérologie, qui s'ouvre aujourd'hui à Chicago. (Pages 2 et 3)

# Plan de l'exposé

---

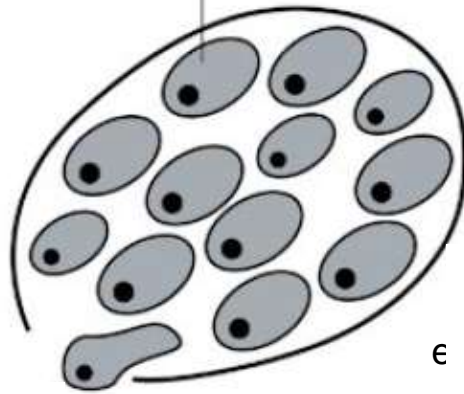
- Cancer et Immunologie : quelques rappels
- L'immunothérapie des cancers : mode d'action
- Résistance aux immunothérapies des cancers
- Visualisation des lymphocytes T dans des tumeurs humaines : identification d'obstacles à leurs actions antitumorales

# Une tumeur ne se limite pas aux cellules tumorales

---

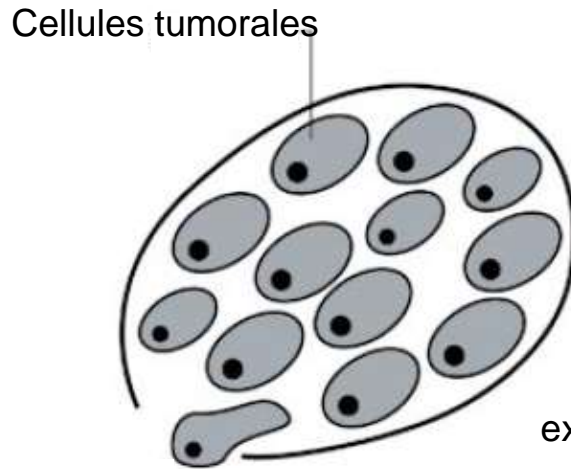
Une vue réductrice  
de la tumeur

Cellules tumorales

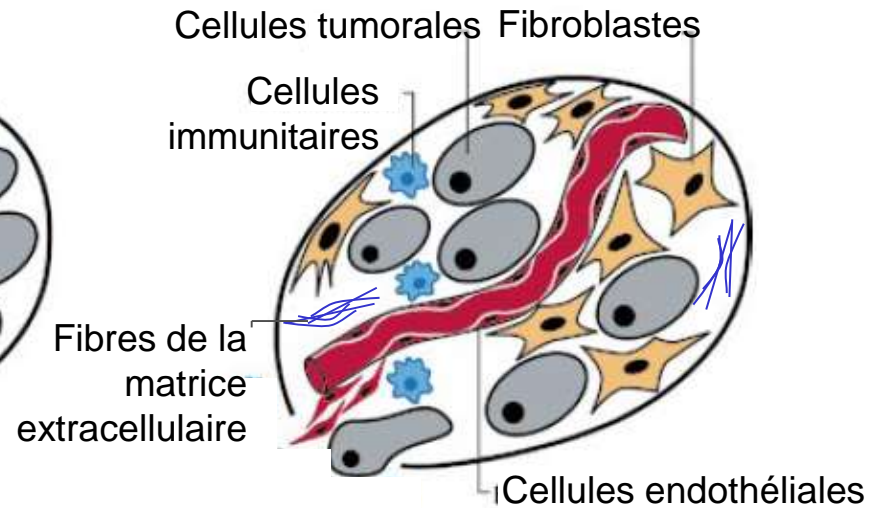


# Une tumeur ne se limite pas aux cellules tumorales

Une vue réductrice  
de la tumeur

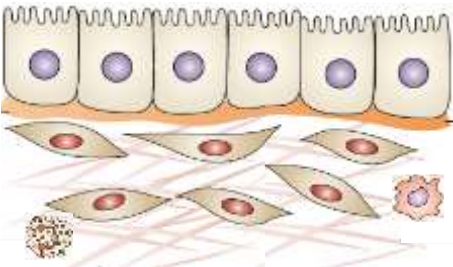


Ecosystème tumoral

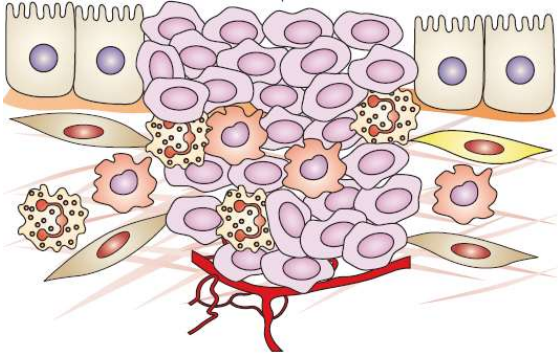


# Stroma normal *versus* stroma tumoral

Epithélium sain



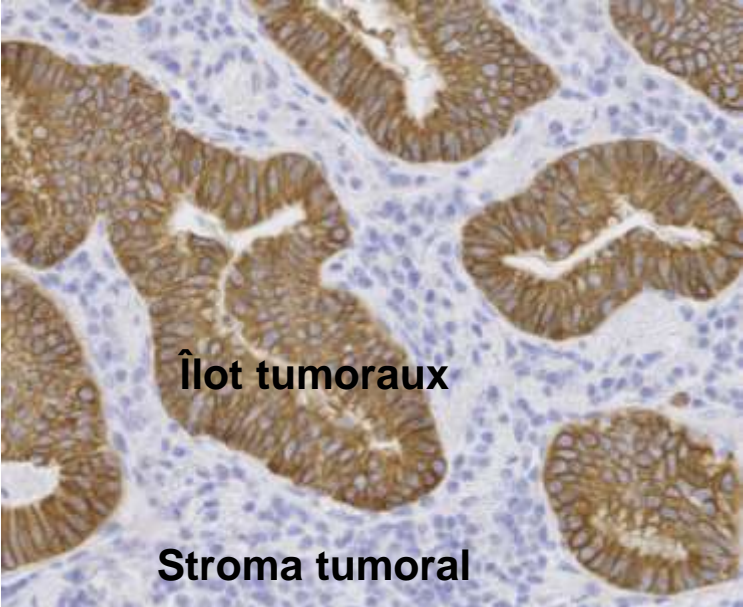
Carcinome



Tissu mammaire sain

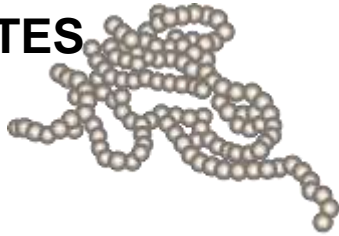


Carcinome mammaire

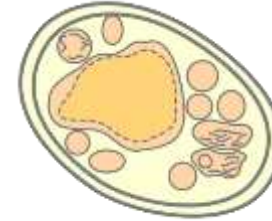


# Le système immunitaire nous protège de :

**PARASITES**



**BACTERIES**



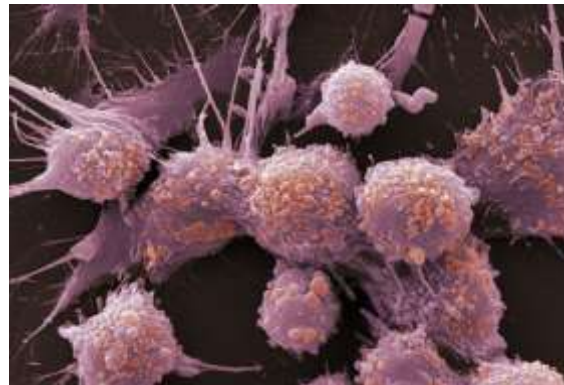
**VIRUS**



**CHAMPIGNONS**



**TUMEURS**

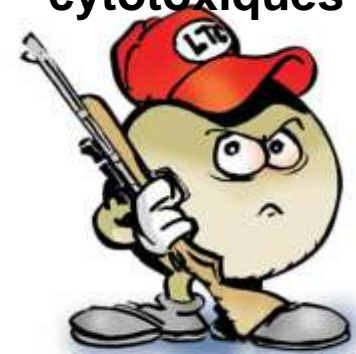


# Comment le système immunitaire nous défend de tumeurs

## Macrophages



## Lymphocytes T cytotoxiques



- **Macrophages** : **Elimination** des cellules cancéreuses.
- **Lymphocytes T cytotoxiques** : **reconnaissance** de molécules anormales sur les cellules cancéreuses. **Destruction** des cellules cancéreuses.



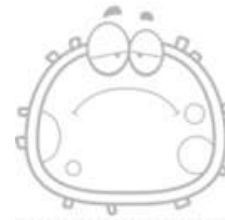
# Les tumeurs peuvent échapper au contrôle du système immunitaire

- Les **cellules tumorales** cachent leurs anomalies et deviennent “**invisibles**” au système immunitaire

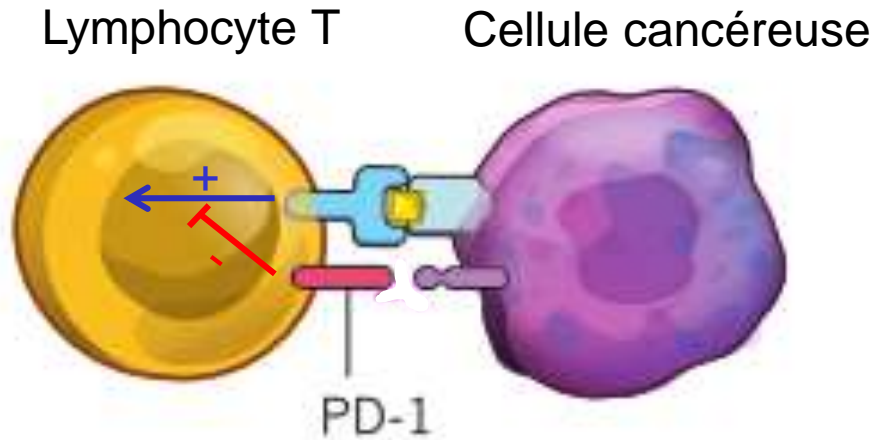


- La **tumeur et son environnement** rend les lymphocytes T cytotoxiques **inefficaces**
  - ✓ **Manque d'oxygène**
  - ✓ **molécule immunosuppressives**

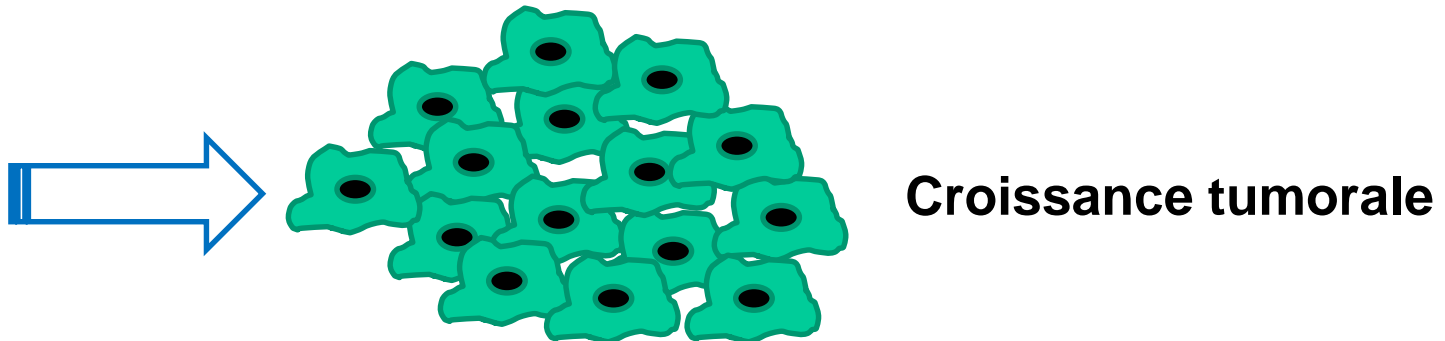
Lymphocyte T affaibli



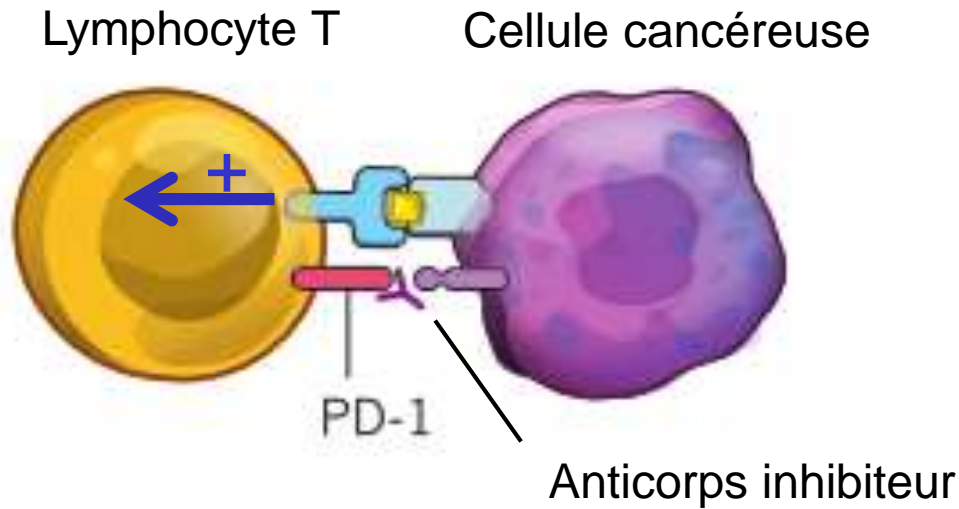
# Les tumeurs peuvent échapper au contrôle du système immunitaire



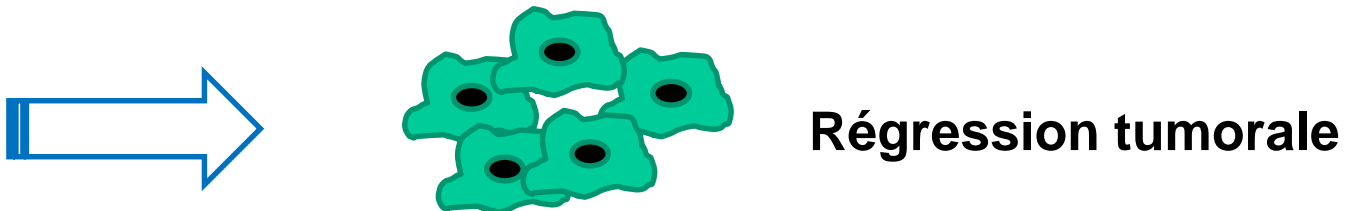
L'engagement de la protéine PD-1 avec son ligand empêche le lymphocyte T d'attaquer la cellule cancéreuse.



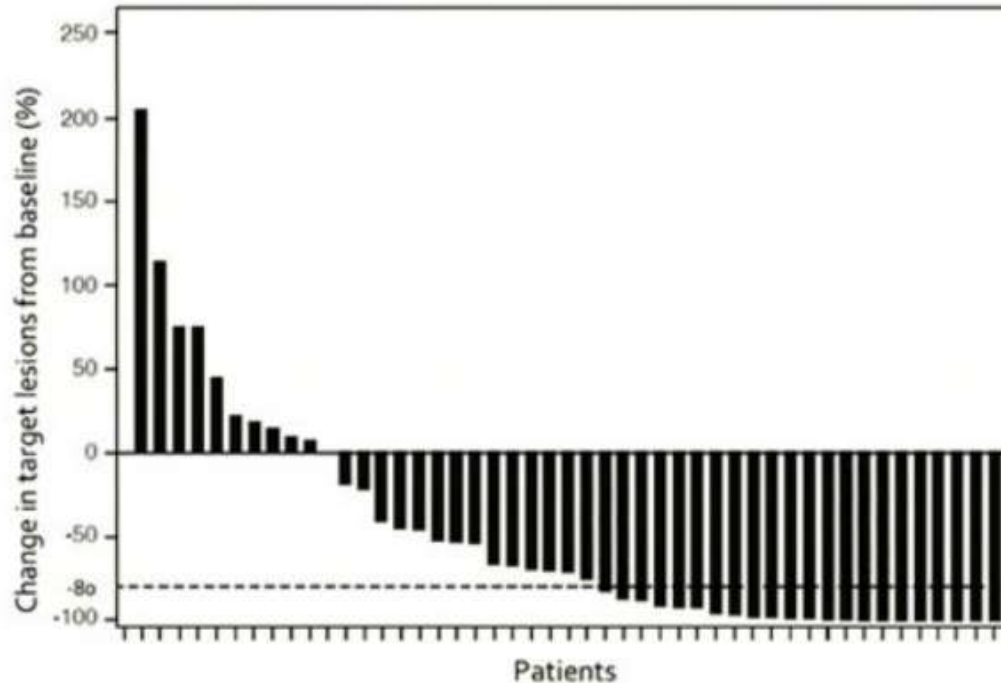
# Succès des nouvelles immunothérapies des cancers



L'engagement de la protéine PD-1 avec son ligand empêche le lymphocyte T d'attaquer la cellule cancéreuse. **L'anticorps inhibiteur permet au lymphocyte T d'agir.**



# Neutralisation de récepteurs inhibiteurs chez des patients atteints de mélanome



*Wolchok et al. New Eng J Med 2013*

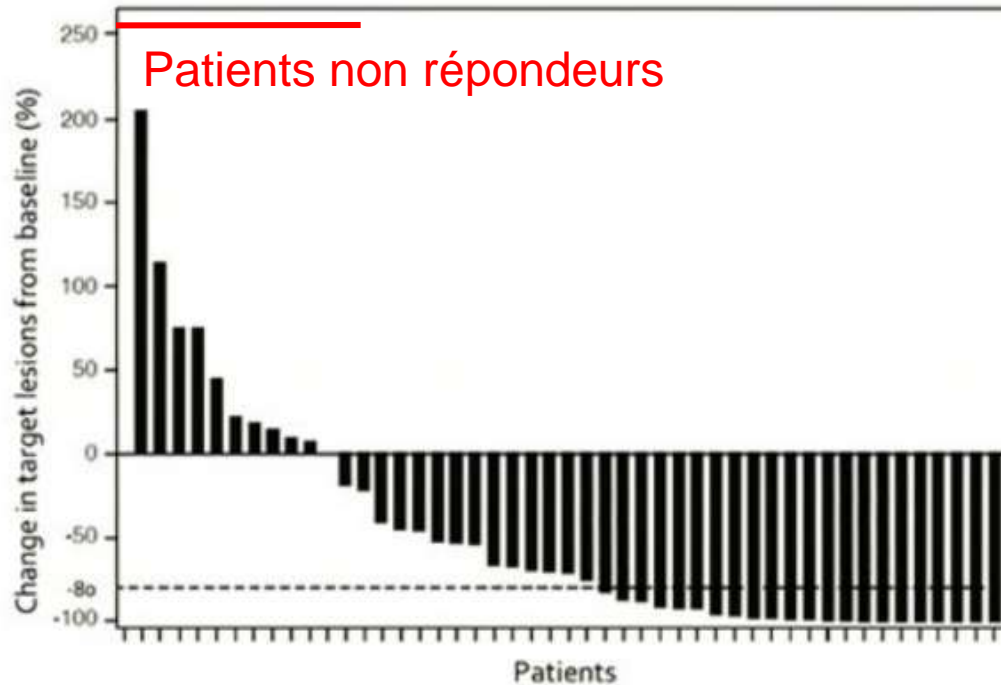
Patients répondeurs

➤ Régression tumorale totale et durable chez un nombre important de patients atteints de mélanome

# Succès des nouvelles immunothérapies des cancers



# Neutralisation de récepteurs inhibiteurs chez des patients atteints de mélanome



*Wolchok et al. New Eng J Med 2013*

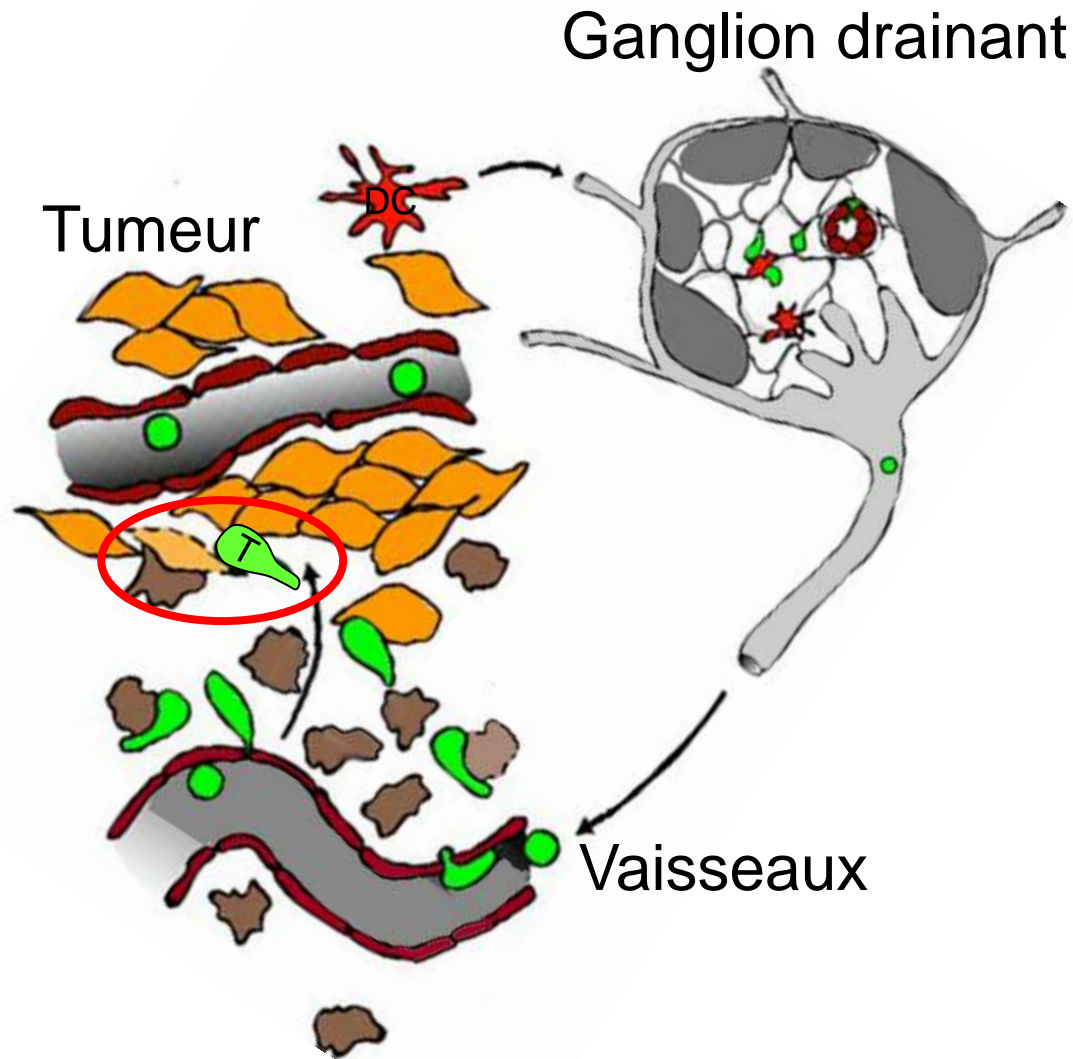
- Pourquoi certains patients répondent efficacement à ces traitements ?
  - Pourquoi certains patients ne répondent pas à ces traitements ?
- Mécanismes de résistance aux immunothérapies**

# Résistances aux immunothérapies antitumorales

---

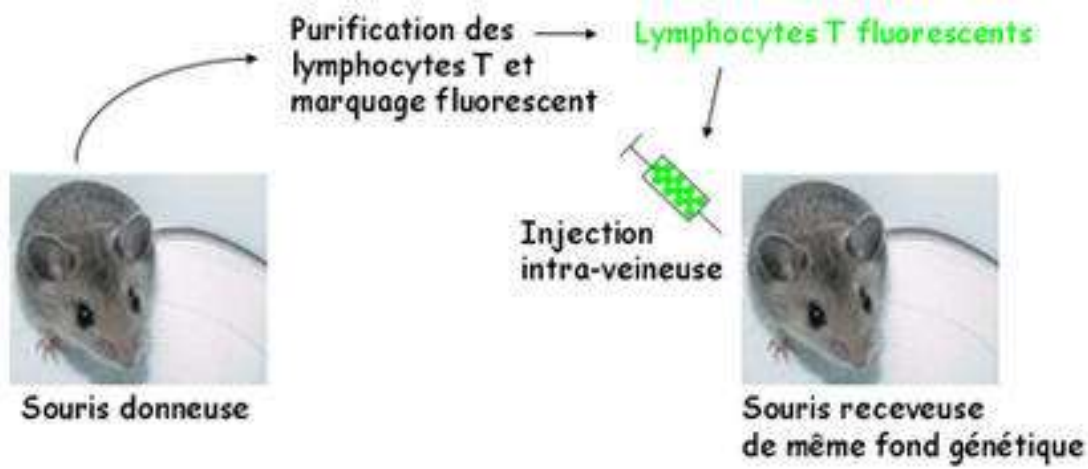
- Incapacité des lymphocytes T à reconnaître et/ou répondre aux anomalies des cellules cancéreuses
- Incapacité des lymphocytes T à entrer en contact avec les cellules cancéreuses

# Importance de la migration dans l'activité antitumorale du lymphocyte T





# Visualisation de la mobilité intraganglionnaire des lymphocytes T

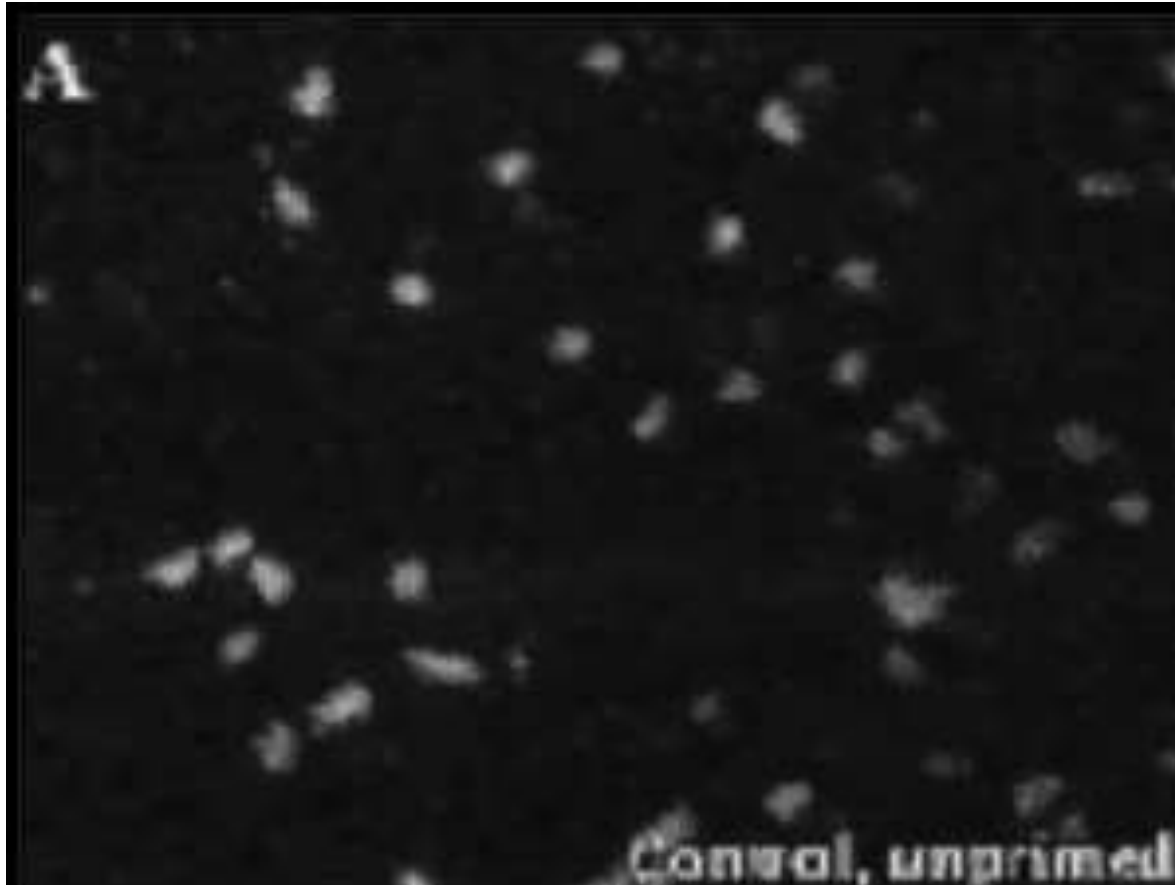


Souris anesthésiée  
Exposition du ganglion



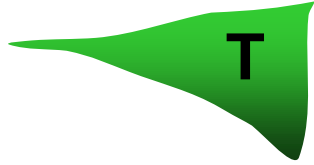
Microscope biphotonique  
Visualisation des lymphocytes T dans les ganglions intacts de souris

# Visualisation de la mobilité intraganglionnaire des lymphocytes T



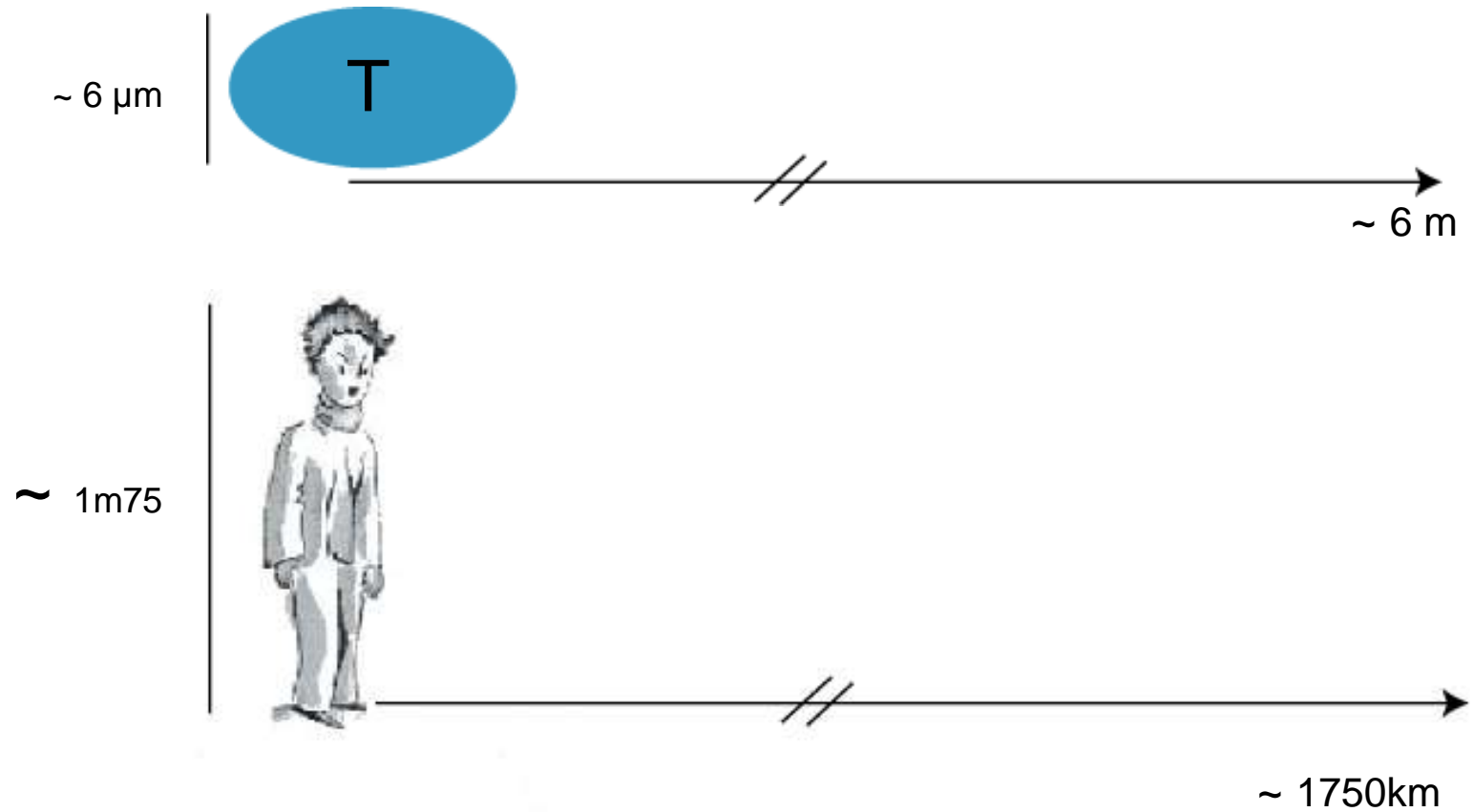
- Les lymphocytes T se déplacent très rapidement dans le ganglion

# Les lymphocytes se déplacent très activement

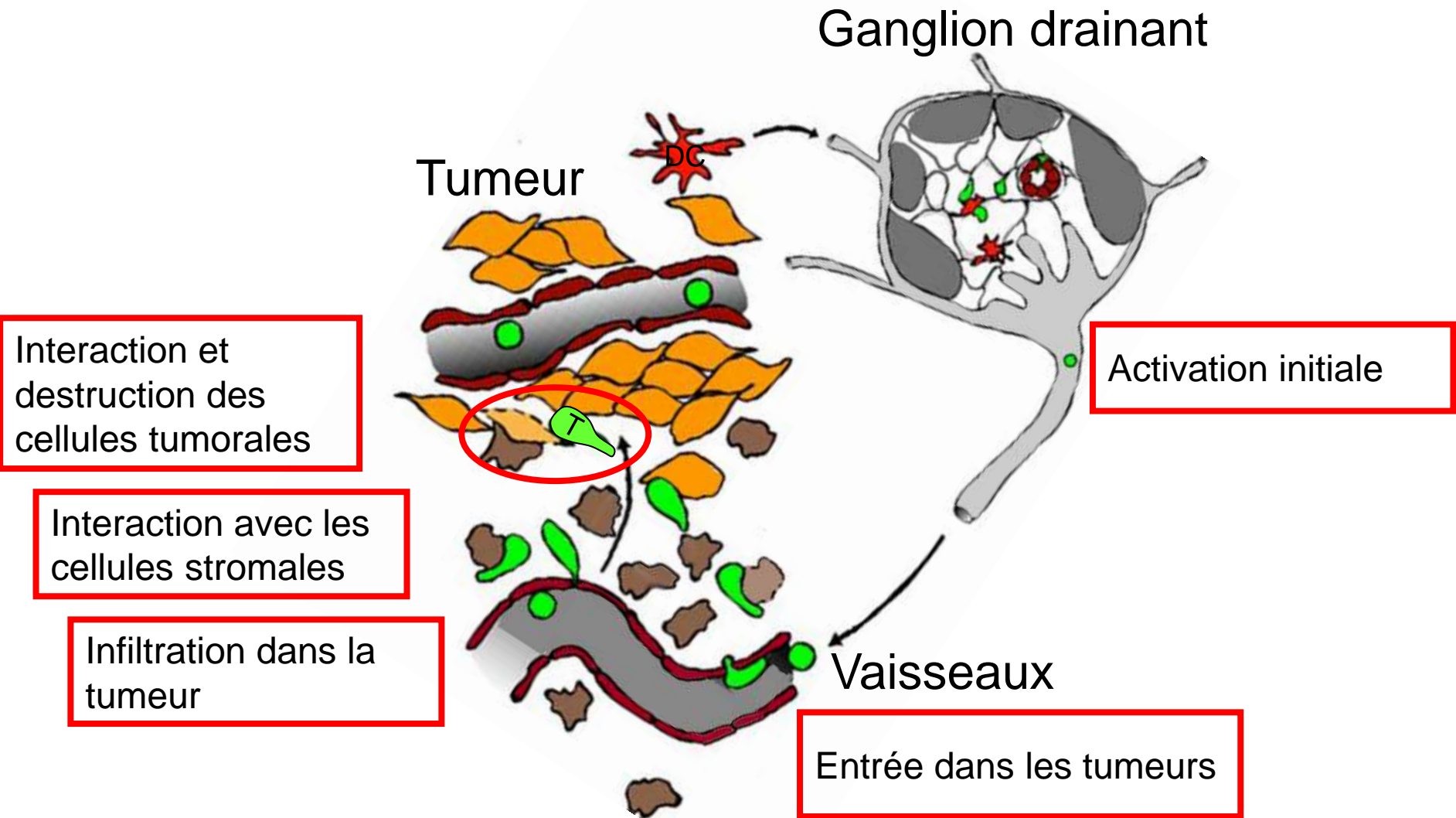


- Les ganglions contiennent des routes sur lesquelles les lymphocytes T se déplacent très rapidement

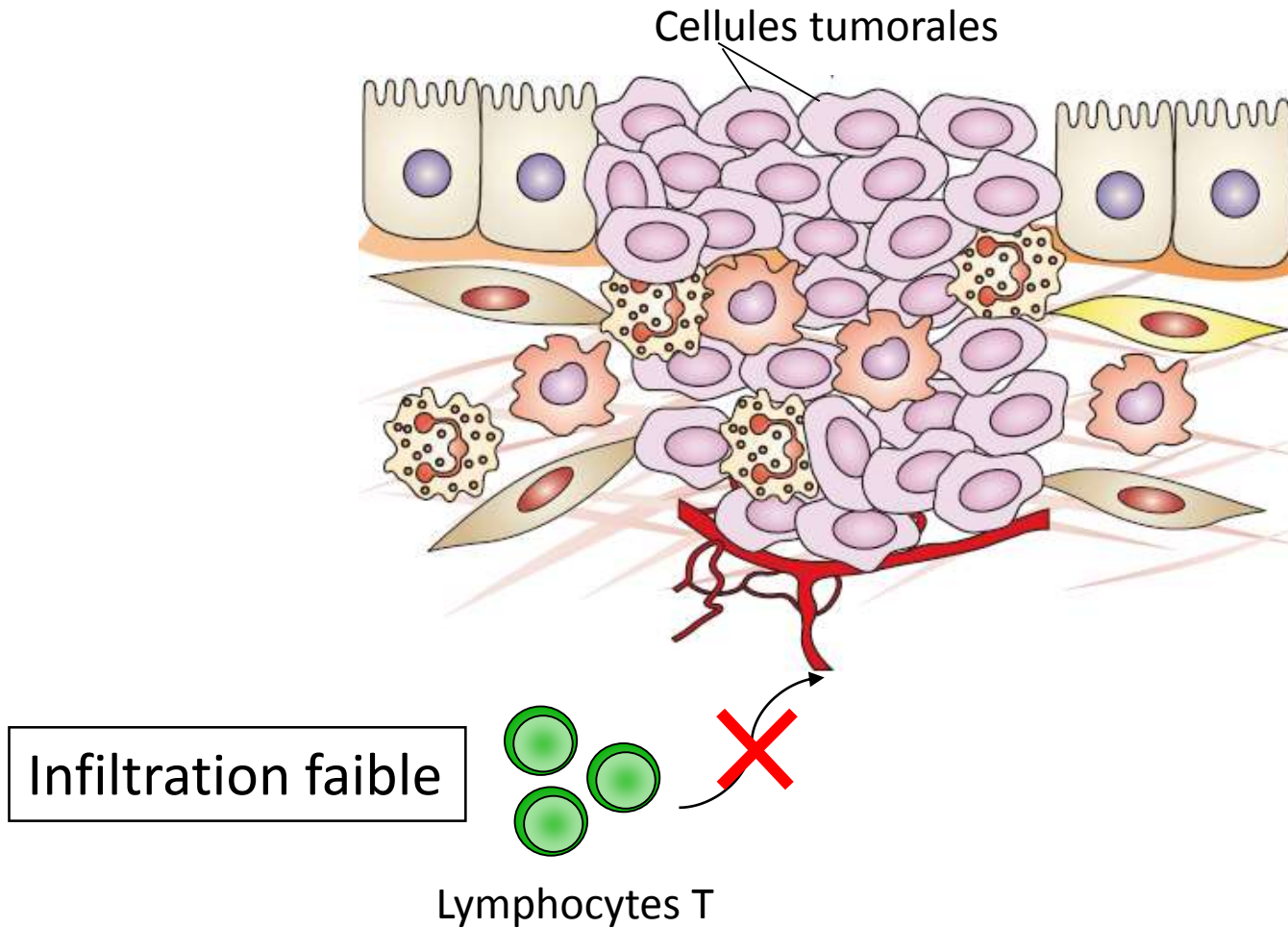
# Distance parcourue par les lymphocytes T dans le ganglion



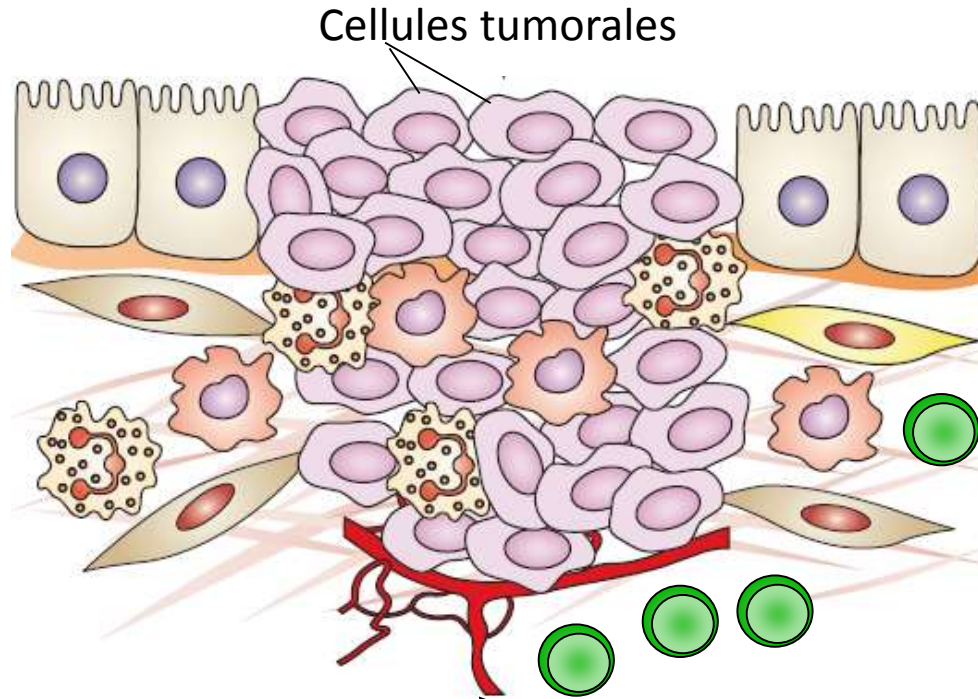
# Importance de la migration dans l'activité antitumorale du lymphocyte T



# Mauvaise entrée des lymphocytes T dans les tumeurs



# Localisation particulière des lymphocytes T



Cellules tumorales

Infiltration faible

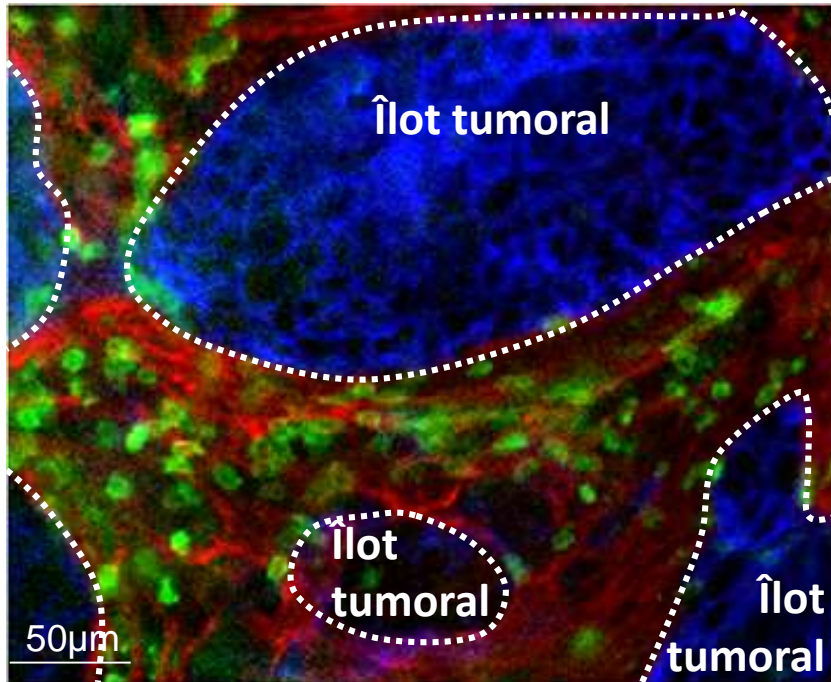
Lymphocytes T

**Défaut d'interaction lymphocyte T-cellule tumorale**

# Les lymphocytes T sont majoritairement hors des îlots tumoraux

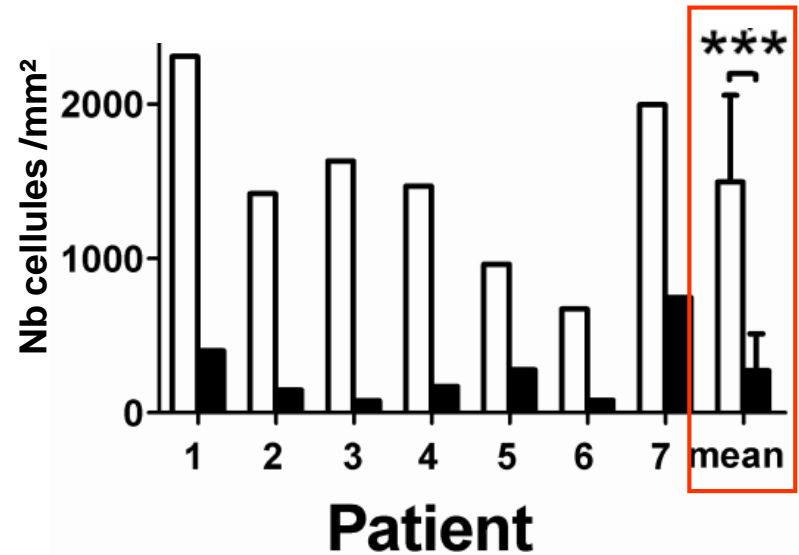
Cellules tumorales (EpCAM)

Stroma (fibronectine) / Lymphocytes T (CD3)



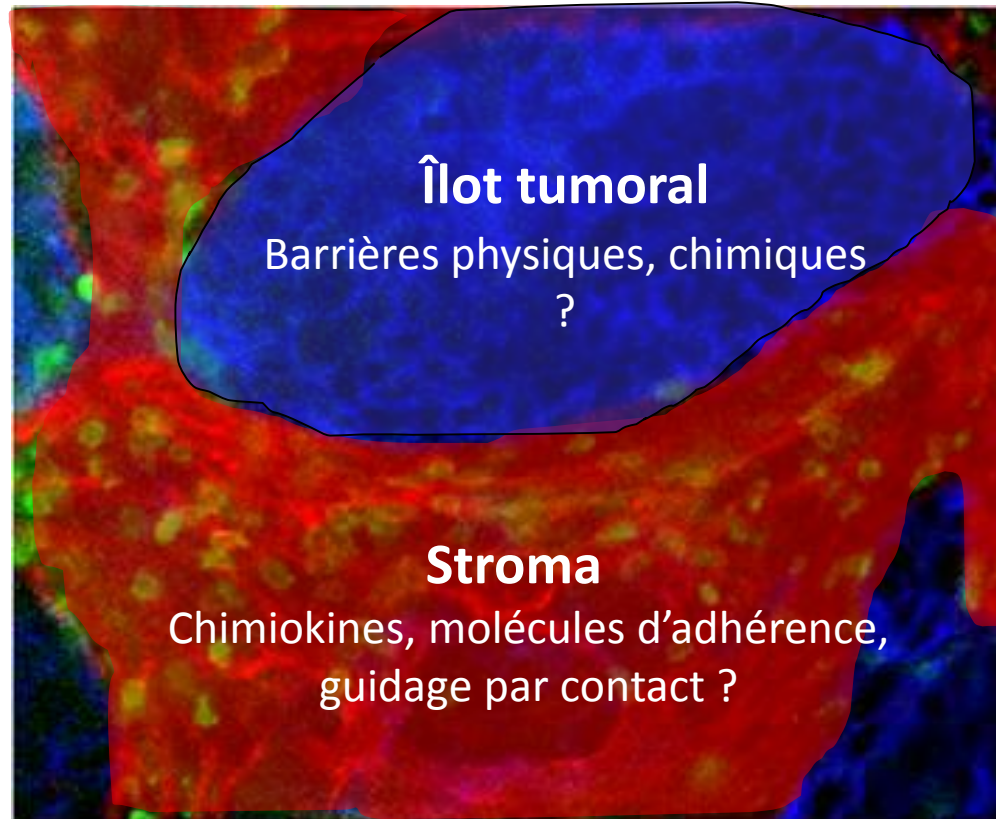
*Tumeur pulmonaire humaine*

Concentration des lymphocytes T  
dans le stroma (□) et les îlots tumoraux (■)





Pourquoi les lymphocytes T sont-ils localisés dans le stroma plutôt que dans la masse tumorale ?



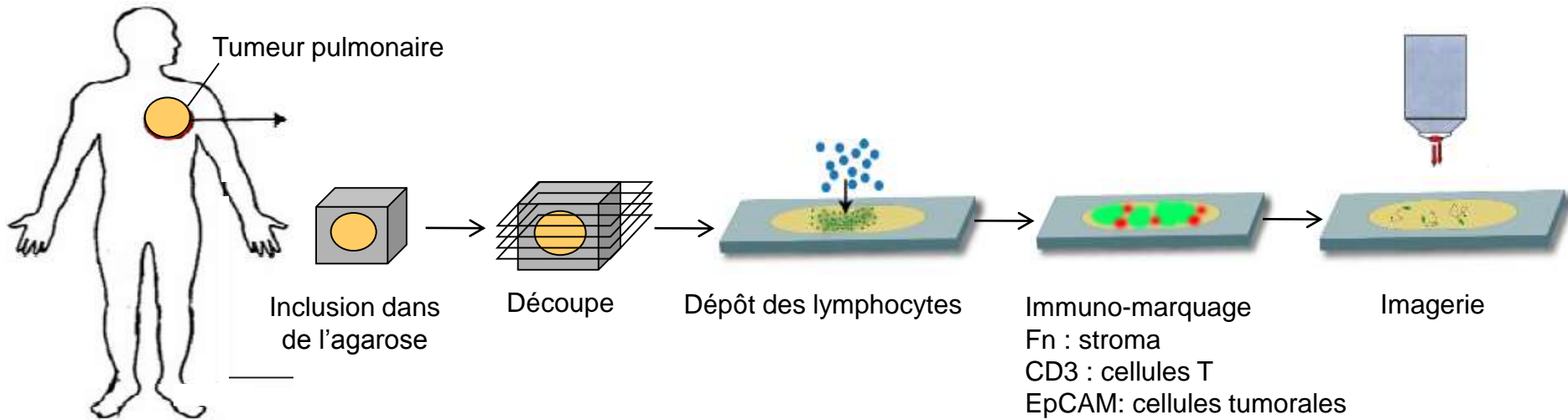
# Problématique

---

Où sont localisés les lymphocytes T dans la tumeur ?

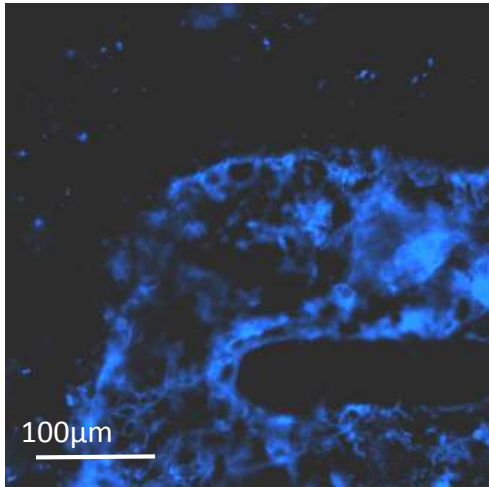
Quels éléments contrôlent leur localisation ?

# Etude de la migration des lymphocytes T dans des tranches de tumeurs humaines

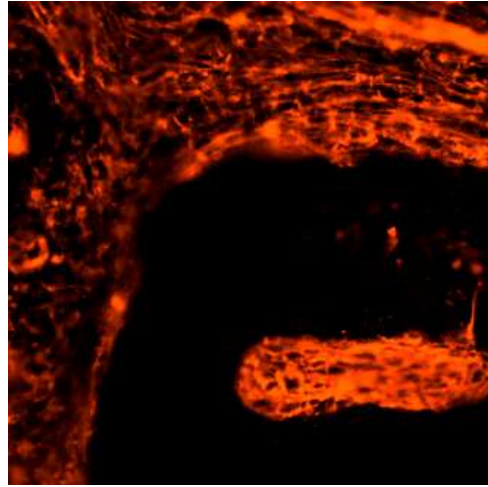


# Migration des lymphocytes T dans des tumeurs humaines

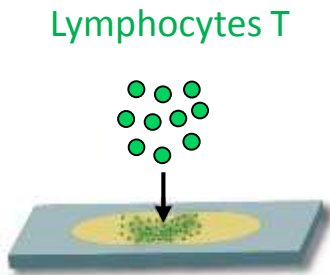
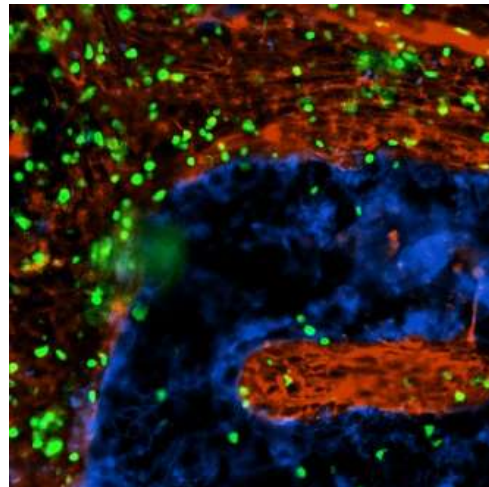
Cellules tumorales



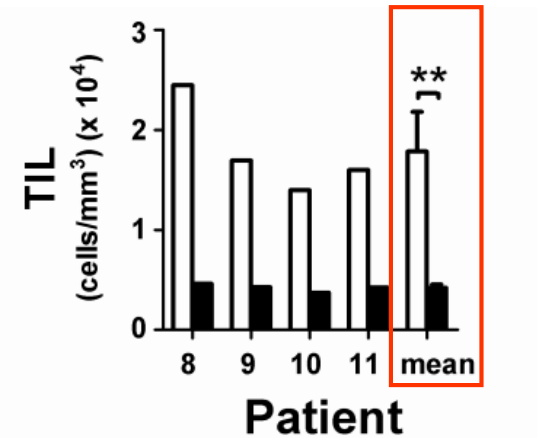
Stroma



Lymphocytes T déposés



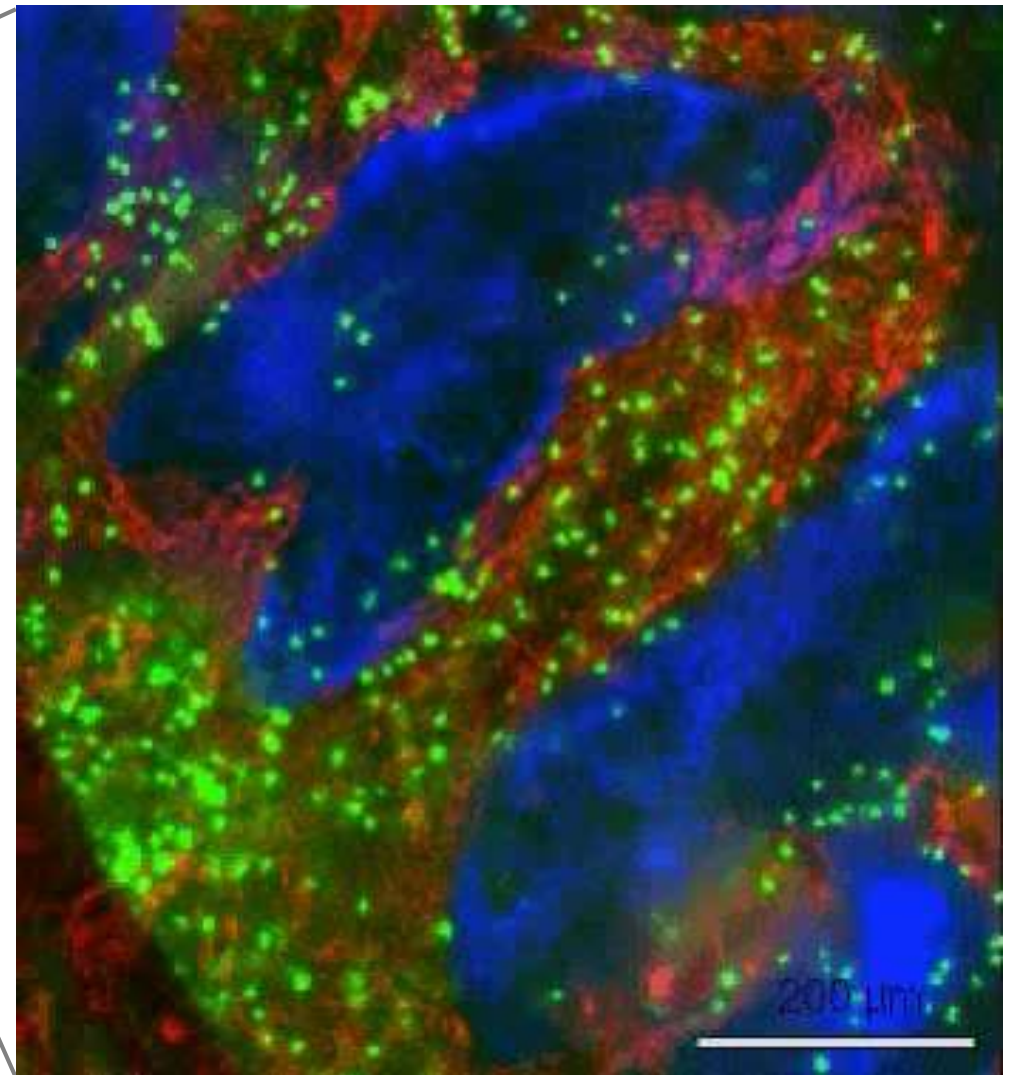
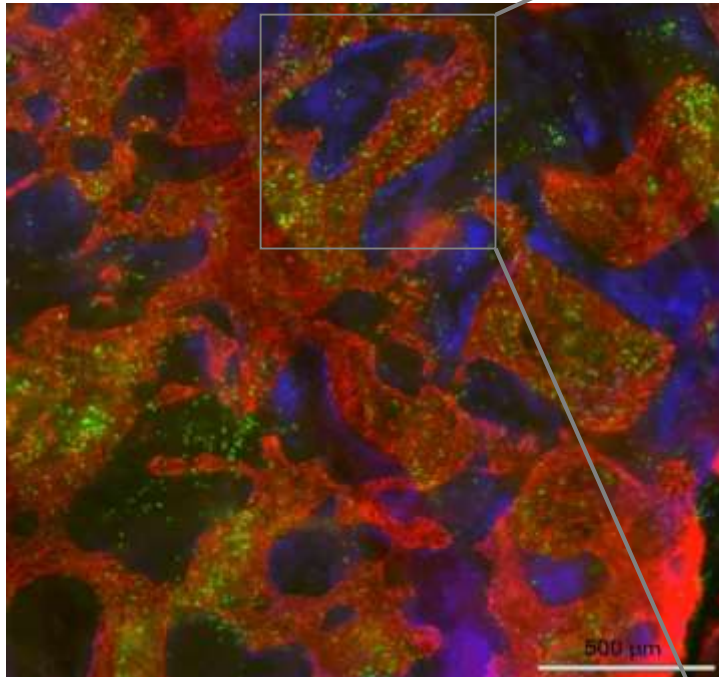
Concentration des lymphocytes T  
Stroma (□), Ilots tumoraux (■)



➤ Les lymphocytes T s'accumulent dans le stroma

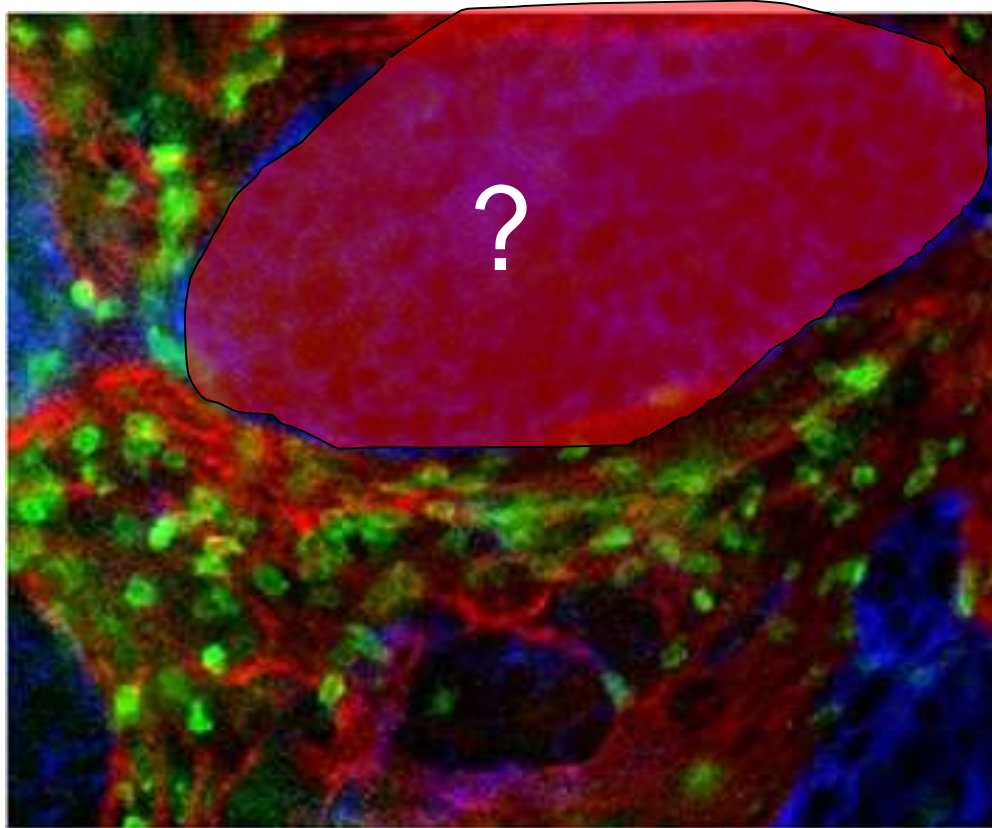
# Migration des lymphocytes T dans des tumeurs humaines

Stroma / Tumeur / Lymphocytes T

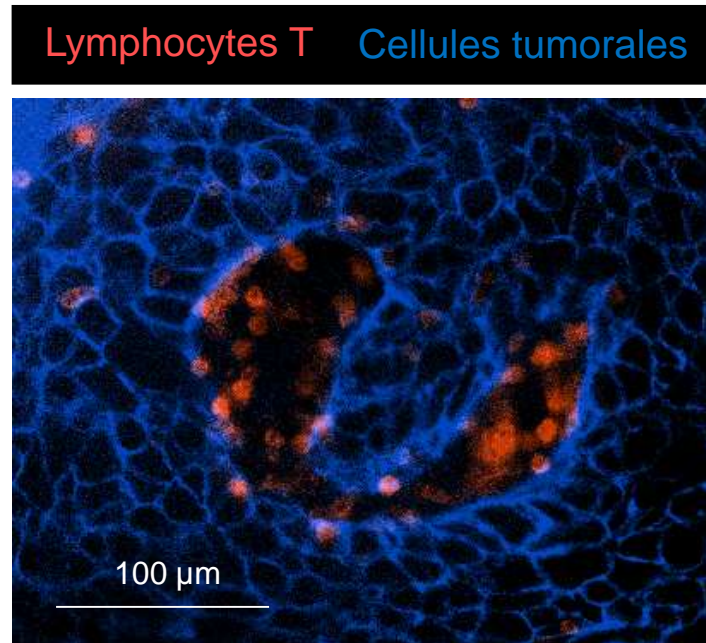
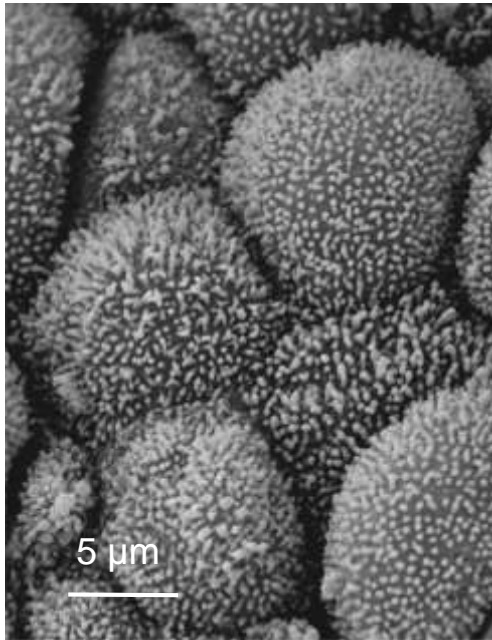


➤ La migration des lymphocytes T est restreinte au stroma

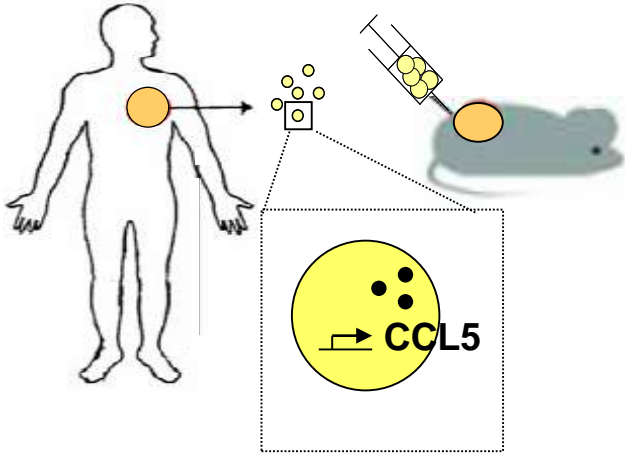
Pourquoi les lymphocytes T n'infiltrent pas l'épithélium tumoral ?



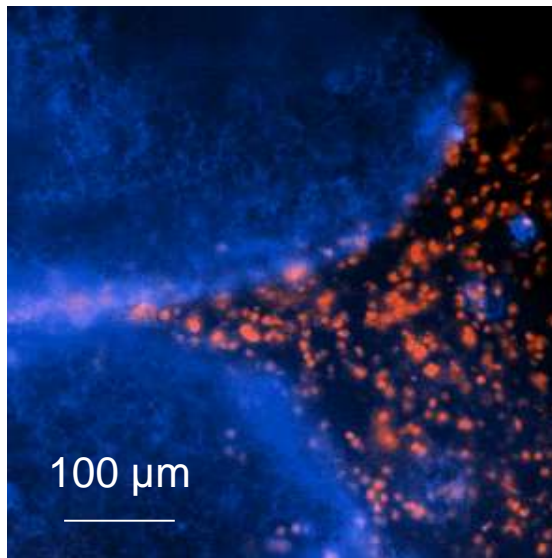
# Densité de la zone tumorale



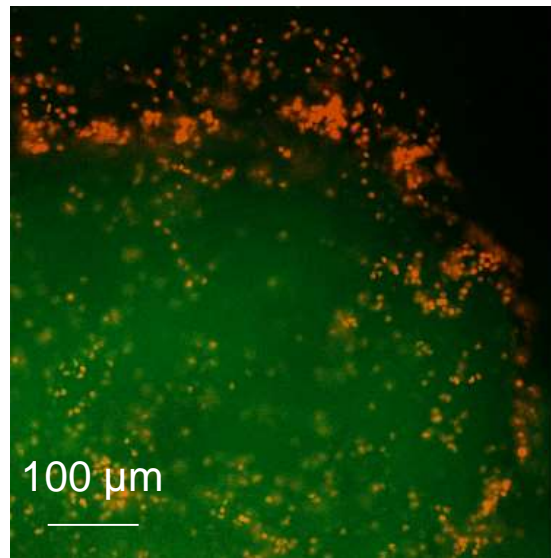
# Infiltration des lymphocytes T dans des tumeurs exprimant une molécule attractante



Cellules T Tumorales

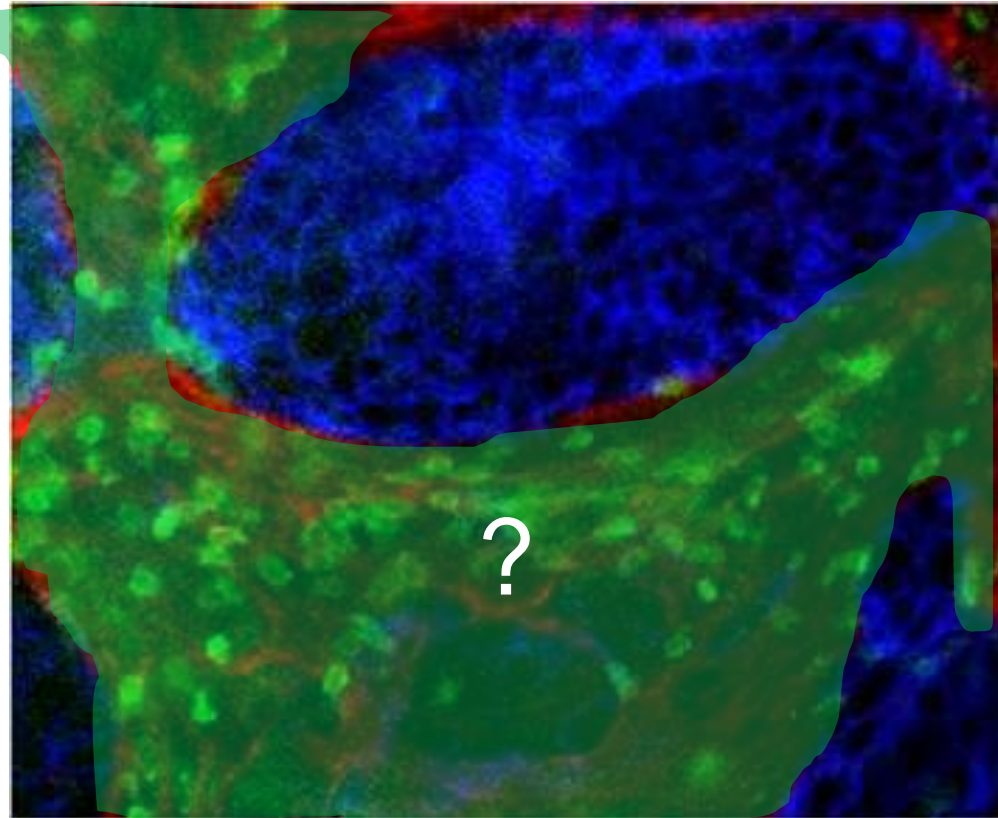


Cellules T CCL5-GFP





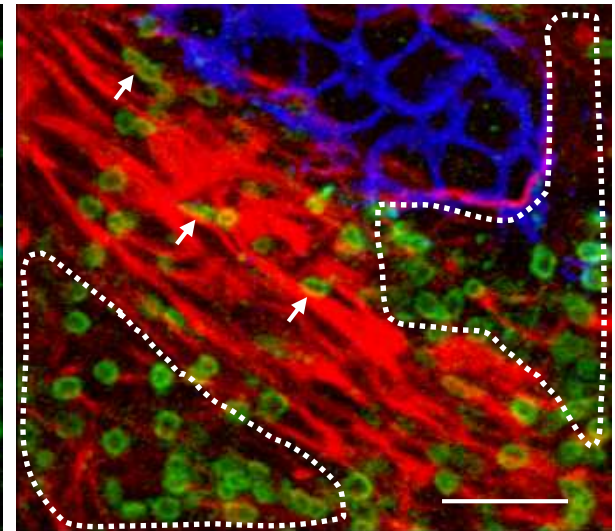
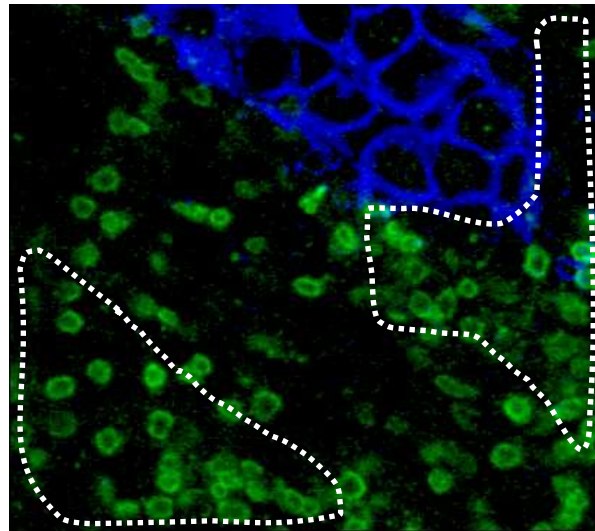
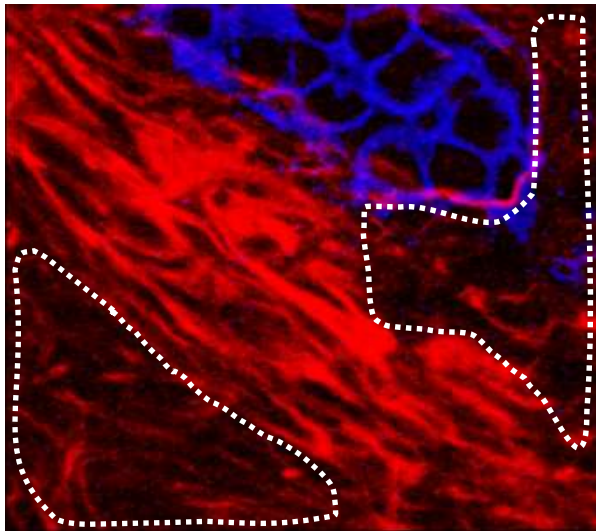
Pourquoi les lymphocytes T sont recrutées dans le stroma ?



# Les fibres matricielles contrôlent la localisation et la migration des cellules T dans le stroma tumoral

collagène tum.

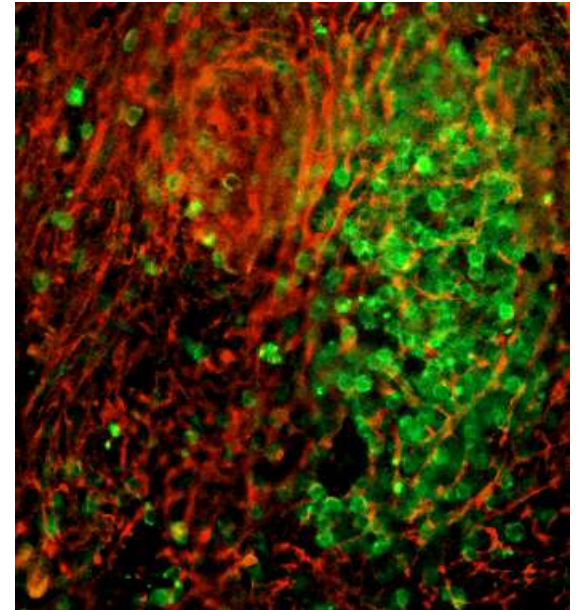
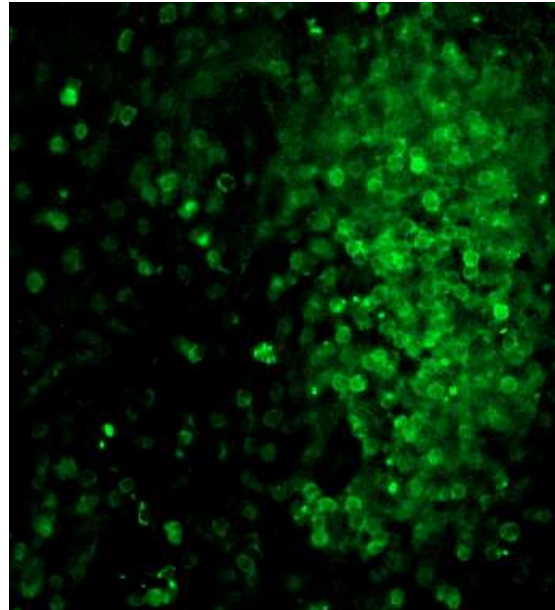
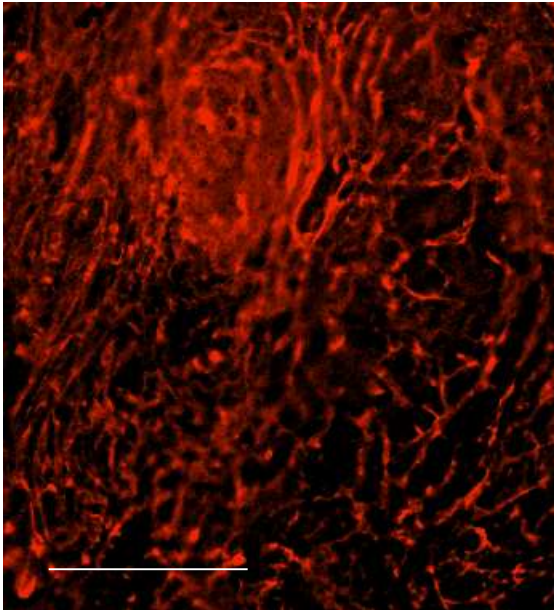
CD3 tum.



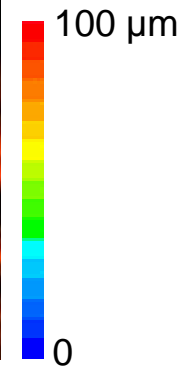
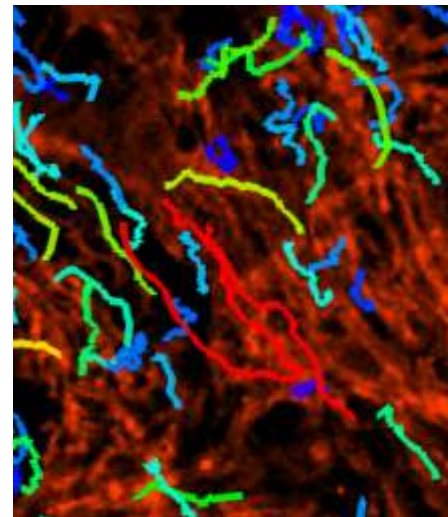
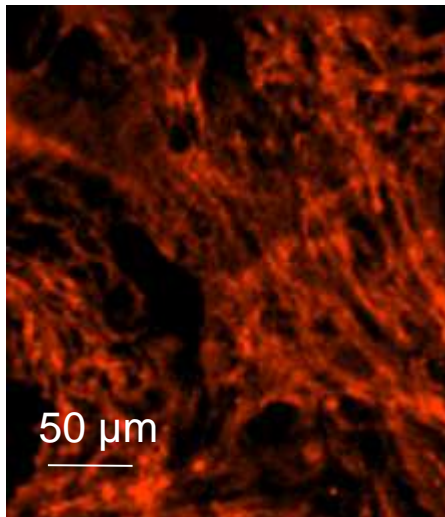
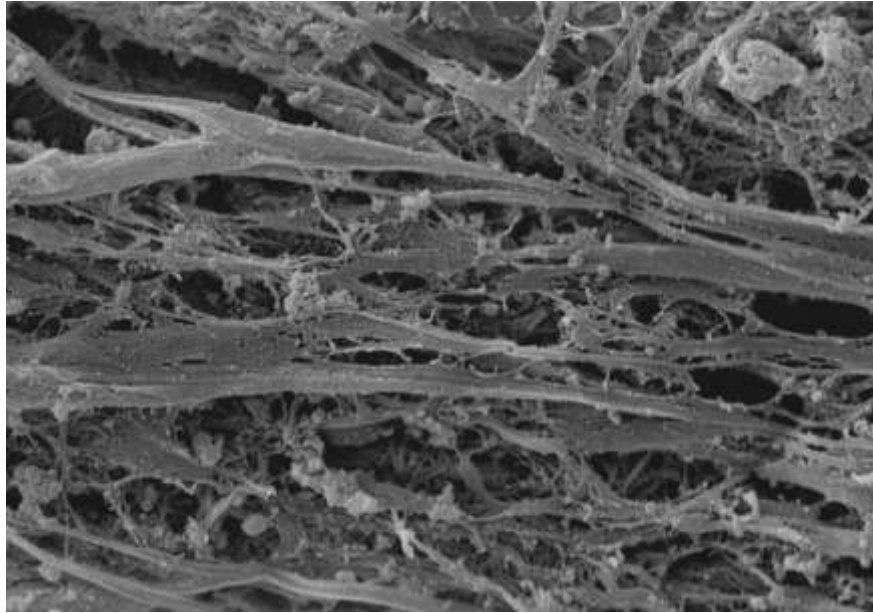
# La densité du stroma tumoral influence la localisation des lymphocytes T

Fibronectine

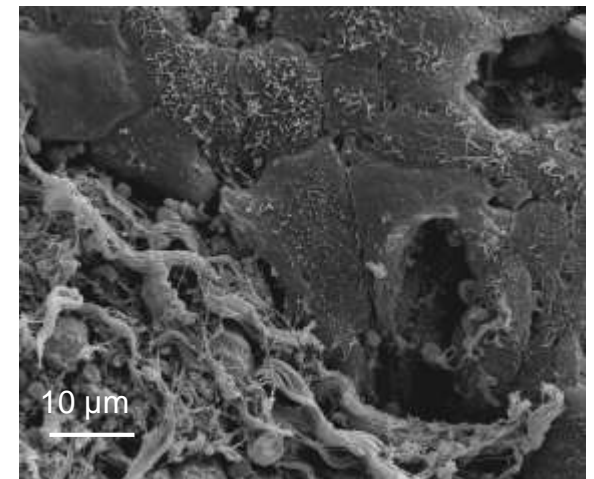
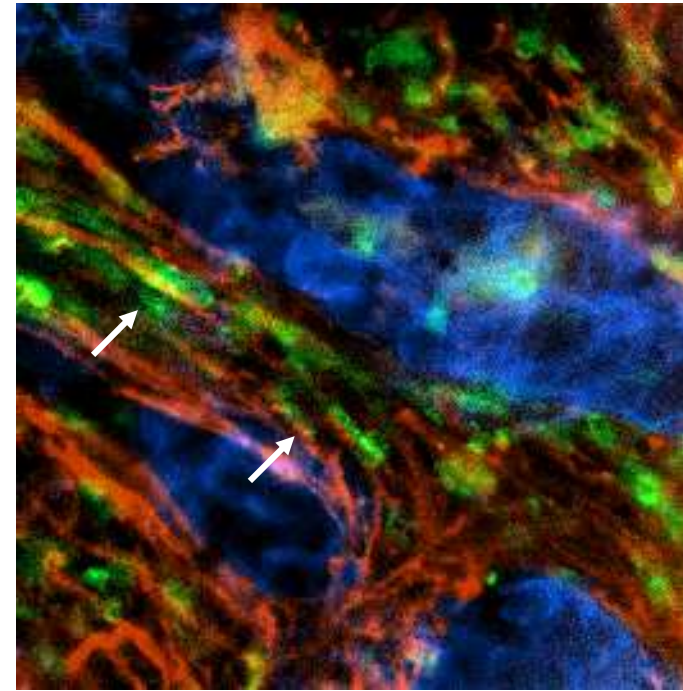
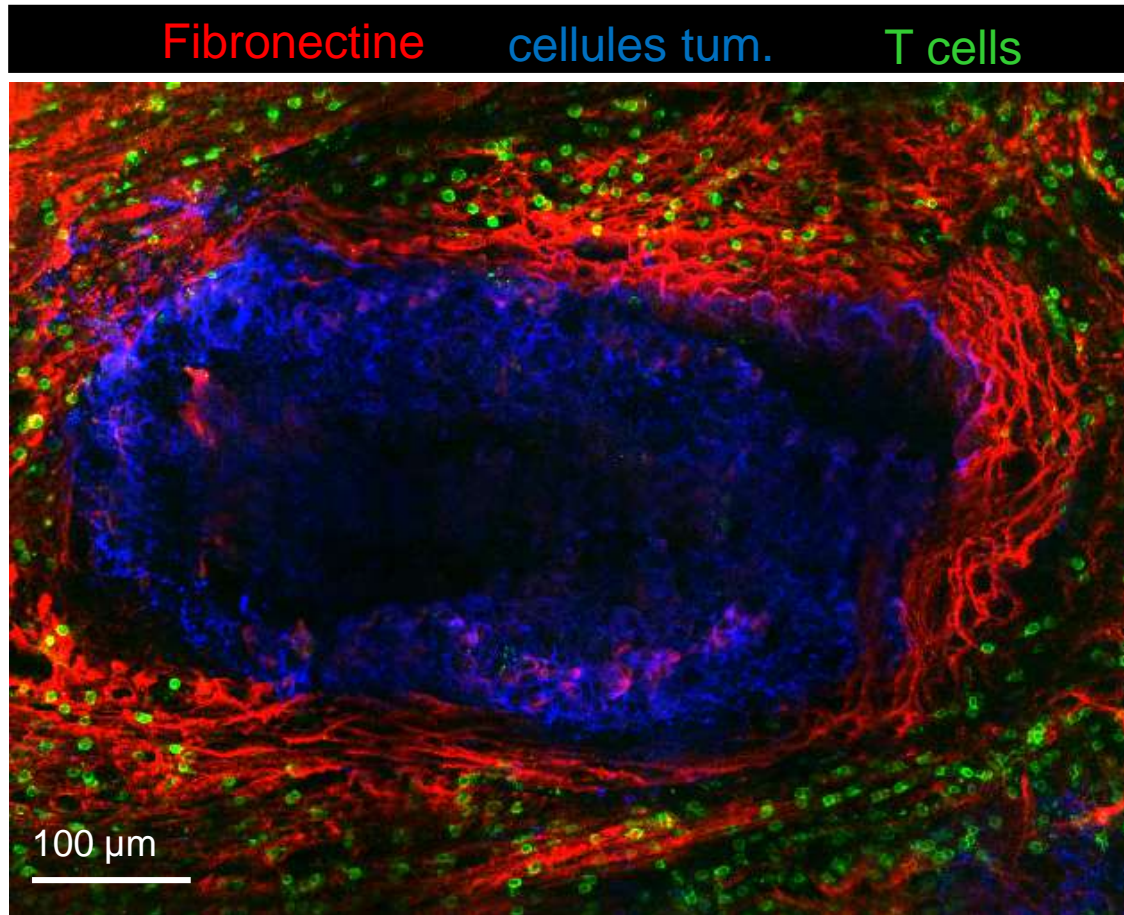
Lymphocyte T



# Les lymphocytes T migrent le long de fibres

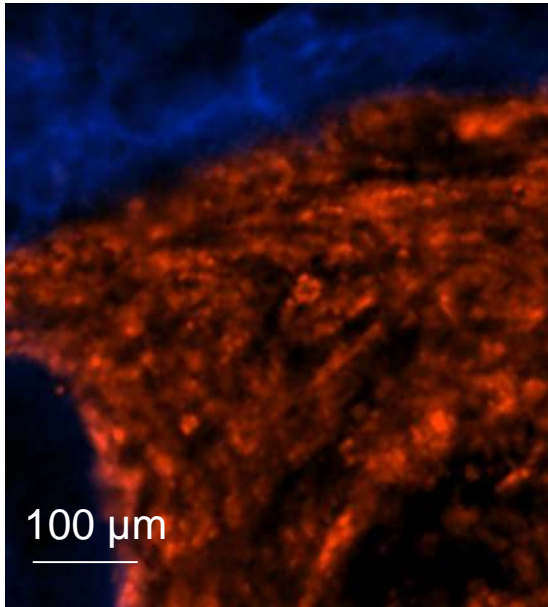


# Les cellules tumorales sont entourées de fibres linéaires

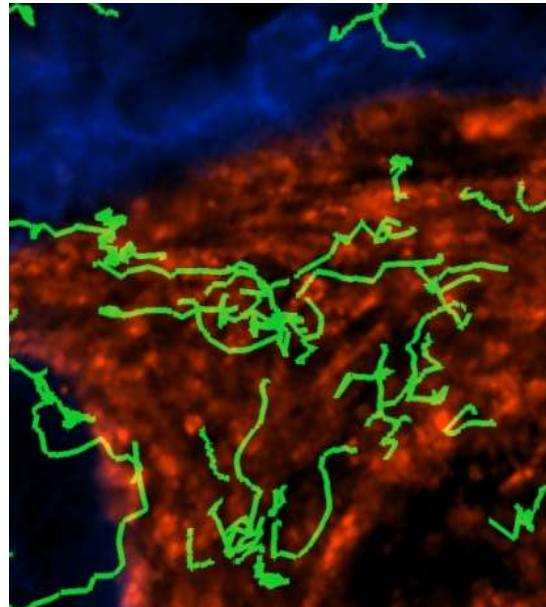


# Les lymphocytes T migrent le long de fibres qui entourent les cellules tumorales

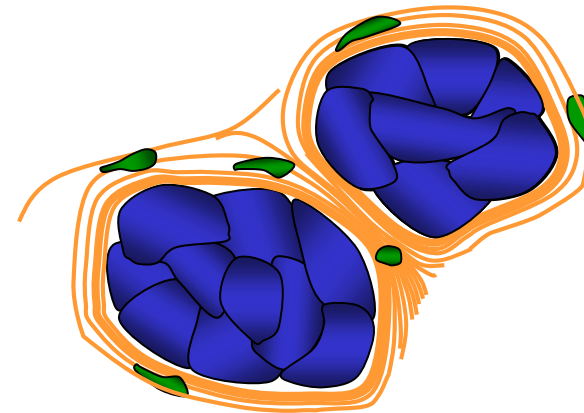
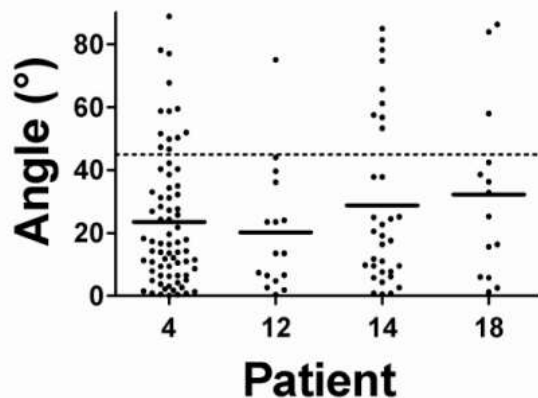
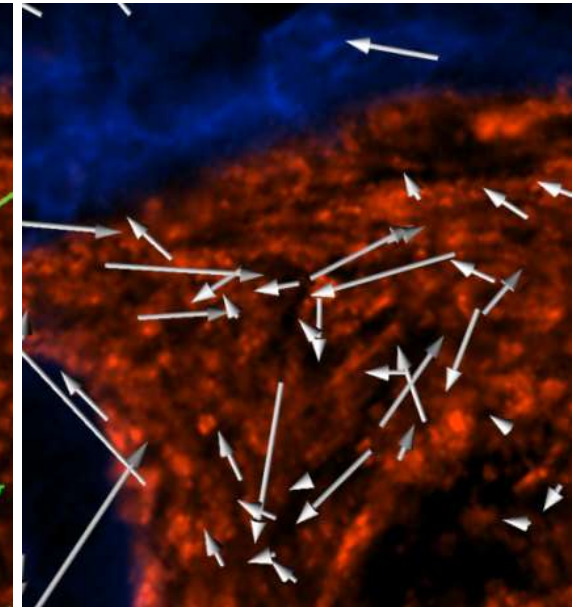
Fibroblastes  
Cellules tumorales



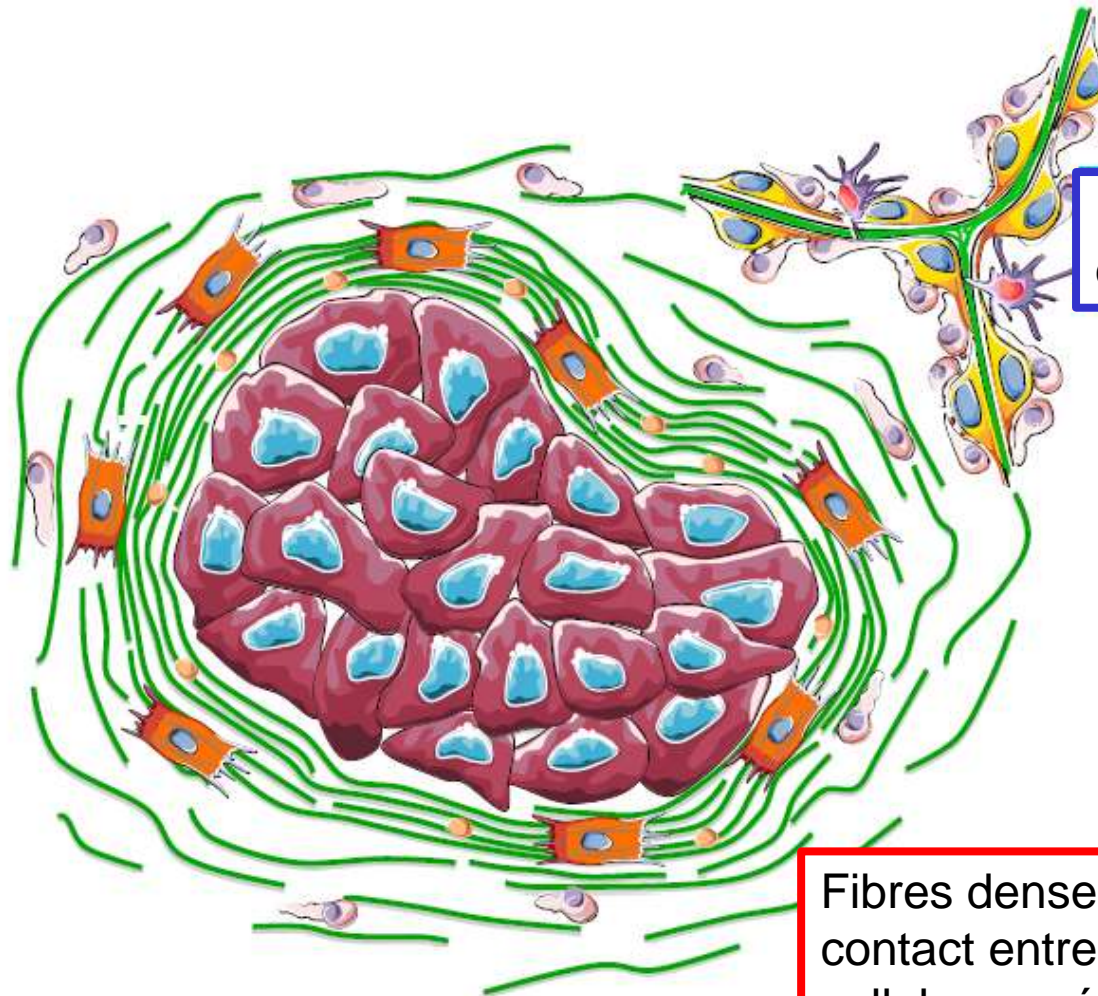
Fibroblastes  
Cellules tumorales  
Trajectoires des lymphocytes



Fibroblastes  
Cellules tumorales  
Vecteurs de déplacement



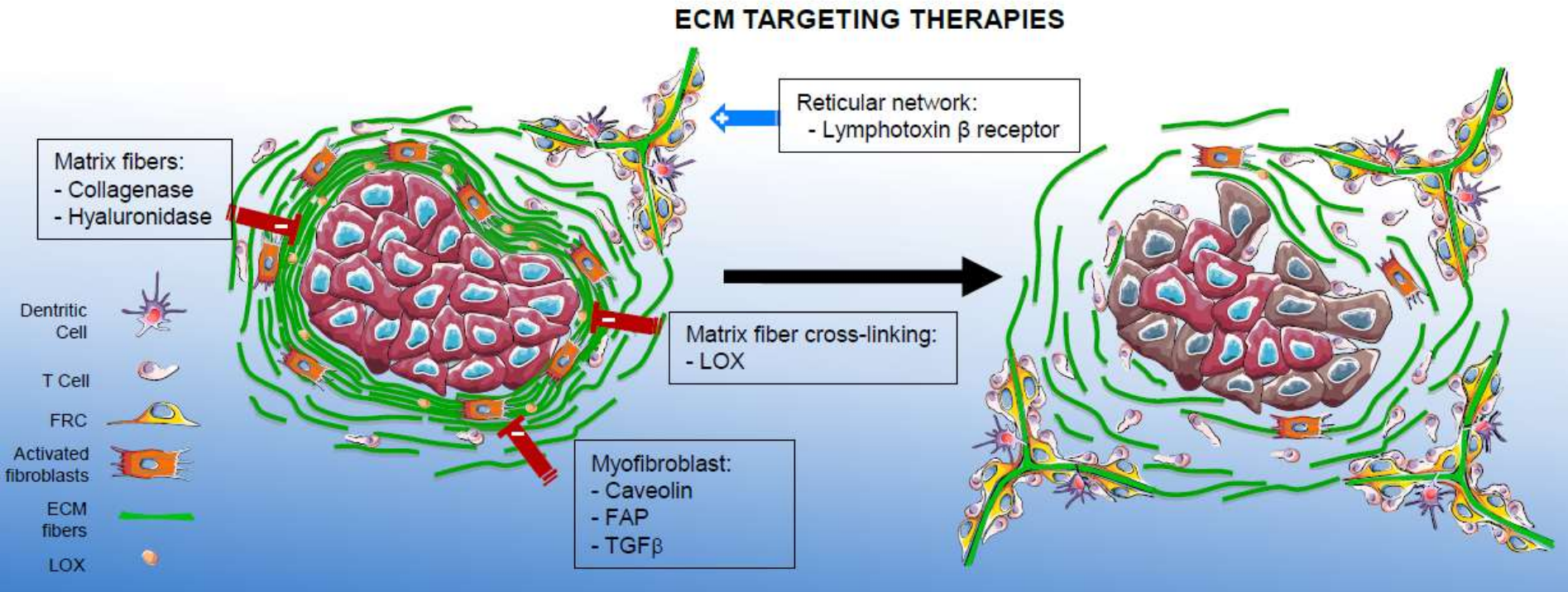
# Régulation positive et négative de la matrice extracellulaire sur la migration des lymphocytes T



Fibres réticulées : facilitent les déplacements

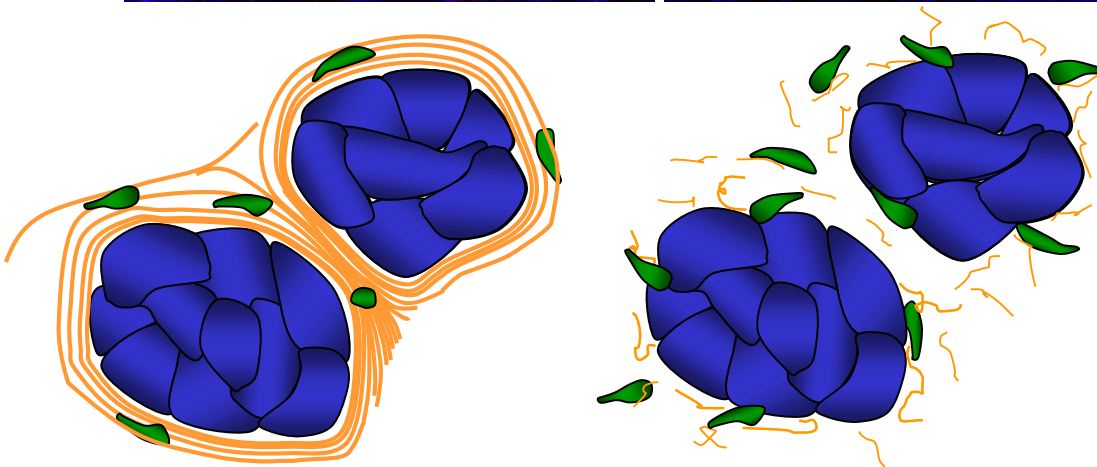
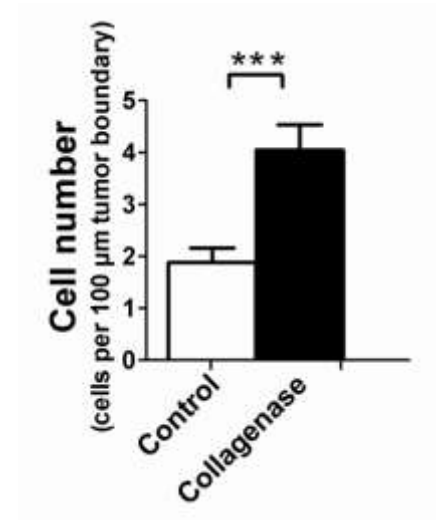
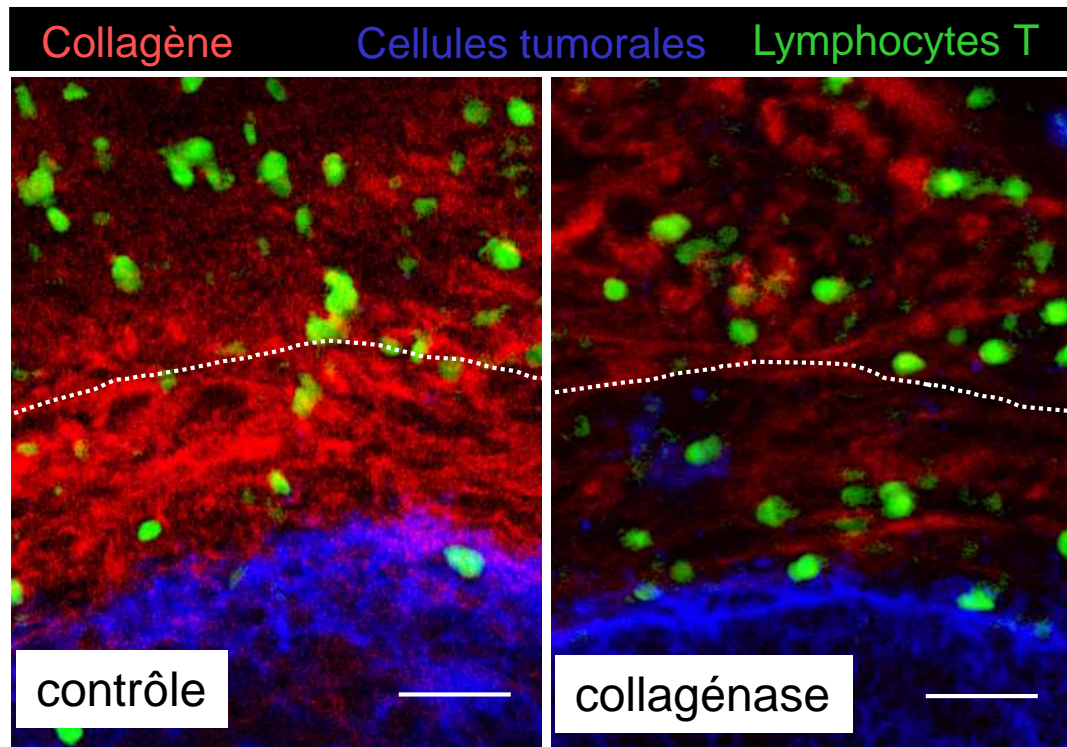
Fibres denses et linéaires : limitent le contact entre le lymphocyte T et la cellule cancéreuse

# Thérapies ciblant la matrice extracellulaire des tumeurs





# La réduction de la matrice extracellulaire favorise le contact lymphocyte T – cellule tumorales



# Remerciements

- **Laboratoire**

- Hélène Salmon
- Ana Rivas
- Elisa Peranzoni
- Arnaud Pommier
- Houcine Bougherara
- Alain Trautmann

- **Collaborateurs**

- **IGR, Villejuif**

- Katarzyna Franciskiewicz
- Fathia Mami-Chouaib

- **Institut des Cordeliers, Paris**

- Marie-Caroline Dieu Nosjean
- Diane Damotte
- Audrey Lupo
- Pierre Validire

- **HEGP Hospital, Paris**

- Marie-Aude le Frère Belda

- **GammaMabs**

- Jean-Marc Barret
- Jean-François Prost