► Les nectines et nectines-like (Nect) sont des molécules d'adhérence exprimées dans de nombreux types de tumeurs. Outre leur rôle de suppresseur de tumeur ou oncogénique, leurs effets sur les cellules effectrices de l'immunité antitumorale ont été récemment décrits. Ces dernières données apportent un éclairage nouveau sur le rôle de ces molécules dans le développement tumoral. Certaines nectines/nectines-like sont des ligands des récepteurs DNAM-1 (*DNAX accessory molecule-1*) et CRTAM (*class I-restricted T cell-associated molecule*) exprimés à la surface des lymphocytes. En particulier, DNAM-1, qui interagit avec Nect-5, favorise la lyse des cellules tumorales par les lymphocytes NK (*natural killer*) et $\gamma\delta$. L'engagement de CRTAM par Nect-2 a des effets opposés en fonction du type d'effecteurs : il amplifie les fonctions antitumorales des lymphocytes TCD8⁺ et NK mais, paradoxalement, induit la mort des $\gamma\delta$. Ces nouvelles découvertes peuvent permettre d'envisager des stratégies d'immunothérapies. ◀

Les nectines/nectines-like et leurs ligands

Les nectines et nectines-like (Nect) sont des molécules dont le nom vient du terme latin *necto* qui signifie connecter. Elles appartiennent à la superfamille des immunoglobulines (Ig) et ont été initialement décrites pour leur rôle dans les processus d'adhérence indépendants du Ca²⁺ [1]. Ce sont des partenaires importants de la formation des jonctions cellulaires dans les tissus épithéliaux et elles participent également à la polarité cellulaire [2]. Leurs rôles dans la migration cellulaire, l'inhibition de contact, puis la prolifération et la différenciation ont été décrits secondairement. Récemment, la corrélation entre leur surexpression dans les tumeurs ou, au contraire, la perte de leur expression, et le pronostic de ces

Les récepteurs de nectines/nectines-like DNAM-1 et CRTAM

Immuno-surveillance ou échappement tumoral ?

Véronique Catros^{1,2}, Benoît Dessarthe¹, Aurélie Thedrez¹, Olivier Toutirais³

¹ Inserm UMR U991, Foie, Métabolismes et Cancer, 35033 Rennes, France ;

² Site biologie cellulaire du CRB (centre de ressources biologiques) santé de Rennes, centre hospitalier universitaire de Rennes, 35033 Rennes, France ;

³ Inserm U919, GIP (groupe d'intérêt public) Cyceron, université de Caen Basse-Normandie, 14074 Caen, France. veronique.catros@univ-rennes1.fr

tumeurs en ont fait des candidates potentielles au titre de biomarqueurs de tumeurs [1].

Historiquement, PVR (*poliovirus receptor*) (CD155), aujourd'hui dénommée nectine-like 5 (Nect-5), est la première molécule de la famille des nectines/nectines-like à avoir été caractérisée : c'est le récepteur d'entrée du poliovirus humain. Nectine-1 et nectine-2 ont été les premières nectines isolées, et leur rôle de récepteur dans l'internalisation des virus *herpes simplex* 1 et 2 a ensuite été démontré. Actuellement, quatre nectines (nectine-1 à -4) et cinq molécules apparentées aux nectines (Nect-1 à -5) ont été identifiées. Leur nomenclature est compliquée du fait que chaque nectine/nectine-like possède plusieurs appellations (voir pour revue [2]). Par exemple, nectine-1 est parfois appelée PRR1 (*poliovirus receptor-related protein*) ou HVEC (*herpes virus entry mediator C*). Il faut noter que nectine-4, aussi appelée PVL4 (*poliovirus-receptor-like 4*), est également un des récepteurs d'entrée du virus de la rougeole [3]. Pour Nect-2, plusieurs appellations existent selon la situation biologique dans laquelle son expression a été recherchée : TSLC1 (*tumor suppressor in lung cancer 1*), IGSF4 (*immunoglobulin superfamily member 4*), Ra175, SgIGSF (*spermatogenic immunoglobulin superfamily*), ou SynCAM1 (*synaptic cell adhesion molecule 1*).

Toutes ces molécules ont une structure similaire (Figure 1A). Les trois domaines de type Ig-like de la portion extracellulaire – un de type V et deux de type C2 – sont responsables des interactions homophiliques et hétérophiliques des nectines/nectines-like entre elles ou avec leurs ligands, ainsi que de leur dimérisation (Figure 1B). La portion intracytoplasmique possède des motifs conservés qui permettent

A

Nectine-1, -2, -3, -4 et nectine-like (Necl) -1, -2, -3, -4, -5

DNAM-1 et CRTAM

CD111 : nectine-1 CD226 : DNAM-1
CD112 : nectine-2 CD355 : CRTAM
CD113 : nectine-3
CD155 : Necl-5

B

Figure 1. Structure et modes d'interaction des nectines et Necl. **A.** Structure des nectines, des nectines-like (Necl) et de leurs ligands DNAM-1 et CRTAM. Ces molécules de la superfamille des immunoglobulines interagissent avec le cytosquelette d'actine au niveau de leur portion intracellulaire par l'intermédiaire de motifs de liaison (BM : *binding motif*) sur des séquences PDZ de l'afadine pour les nectines ou à l'aide des protéines d'échafaudage pour les Necl. TM : domaine transmembranaire. **B.** Mode d'interaction homo- ou hétérophilique des nectines et Necl. Deux molécules de nectine ou de Necl de la même membrane plasmique peuvent former des dimères *cis* par l'interaction de leurs domaines Ig-like de type C2. L'interaction *trans* se forme entre la première boucle (domaine Ig-like de type V) de l'immunoglobuline des *cis*-dimères positionnés sur deux cellules voisines.

réorganisation du cytosquelette et à la migration cellulaire [2]. Les nectines et nectines-like se dimérisent à la surface d'une même cellule, et ces dimères peuvent former des interactions *trans* avec une cellule voisine (Figure 1B). Les interactions *trans* hétérophiliques sont

plus fortes que les interactions *trans* homophiliques. Cela a été bien décrit, notamment pour les liaisons entre nectine-1 et nectine-3 dans les jonctions synaptiques du système nerveux, ou encore entre nectine-2 et nectine-3 dans la spermiogenèse [1]. D'autres molécules appartenant également à la superfamille des immunoglobulines sont impliquées dans des interactions hétérophiliques en *trans* avec les nectines et les nectines-like. Il s'agit des molécules DNAM-1 (*DNAX accessory molecule-1* ou CD226), CRTAM (*class-I restricted T cell-associated molecule* ou CD355), tactile (CD96) et TIGIT (*T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains* aussi appelée WUCAM, VSTM3 [*V-set and trans-membrane domain-containing protein 3*], ou VSIG9) [5]. Les interactions *trans* hétérophiliques constituent de véritables couples récepteur-ligand. Les molécules DNAM-1 ou CRTAM, exprimées par certains leucocytes, interviennent de cette manière dans des fonctions immunitaires : le couple DNAM-1/Necl-5 participe à la diapédèse des monocytes et le couple CRTAM/Necl-2 joue un rôle dans la rétention des lymphocytes T au

¹ La protéine 4.1 (anciennement bande 4.1) est un composant du système membranaire du globule rouge, assurant l'ancrage du réseau d'actine et de spectrine à la membrane. Il existe de nombreuses isoformes de 4.1 et plusieurs protéines issues de gènes très homologues.

niveau des aires ganglionnaires. Comme nous le décrirons plus loin, ces interactions jouent également un rôle majeur dans l'immunosurveillance des cancers en établissant des interactions entre les lymphocytes effecteurs et leurs cellules cibles [6].

Rôle des nectines/nectines-like dans le développement tumoral

Une perte d'expression de Necl-1, de Necl-2 ou de Necl-4 ou, au contraire, une surexpression de nectine-4, de Necl-2 ou de Necl-5 ont été rapportées dans différents types histologiques de cancers : carcinomes, gliomes, tumeurs hématopoïétiques ou nerveuses. Un rôle direct de ces molécules a été démontré dans plusieurs étapes impliquées dans la carcinogenèse comme la prolifération, la migration et la dissémination métastatique, conduisant à les considérer comme de véritables biomarqueurs de tumeur et des cibles thérapeutiques potentielles.

Par exemple, nectine-4, qui est surexprimée dans les cancers du sein, de l'ovaire et des poumons, peut être considérée comme une cible pour le développement d'anticorps monoclonaux thérapeutiques [7]. Le fait que cette nectine soit également un des récepteurs du virus de la rougeole en fait une protéine clé pour le développement de nouveaux traitements anticancéreux par virothérapie oncolytique [8].

Necl-1, *Necl-2* et *Necl-4* sont reconnus comme des gènes suppresseurs de tumeur. La perte d'expression de *Necl-1* induit la tumorigenèse dans des modèles cellulaires de carcinome colique ou de gliome humain. Le terme de *TSLC1* (*tumor suppressor in lung cancer 1*) pour désigner *Necl-2* vient de sa participation à un complexe moléculaire à fonction inhibitrice de croissance dans les adénocarcinomes pulmonaires de type NSCLC (*non-small-cell lung carcinoma*). Ce complexe y est sous-exprimé, et sa ré-expression expérimentale supprime la croissance tumorale [9]. La molécule *Necl-2* est codée par le gène *TSLC1* dont la méthylation des sites CpG de son promoteur est fortement corrélée à sa perte d'expression dans les formes évoluées de NSCLC, de cancers de l'œsophage, ainsi que dans d'autres types de tumeurs [10].

Toutefois, à côté du rôle suppresseur de tumeur bien caractérisé pour *Necl-2*, des effets pro-oncogéniques ont été rapportés [11]. Le gène *TSLC1* est surexprimé dans les leucémies aiguës de l'adulte, mais aussi dans certains mésothéliomes où il participe à l'invasivité tumorale [12]. Il en va de même pour nectine-4 dont la portion extracellulaire peut être clivée, libérant une forme soluble. L'augmentation du taux sérique de nectine-4 chez les patientes atteintes de carcinome mammaire constitue un véritable marqueur pronostic de la maladie [13].

L'observation du double rôle de *Necl-2*, à la fois suppresseur de tumeur dans certains types de cancers et pro-oncogénique dans d'autres, pourrait en partie s'expliquer par un effet orchestré par les cellules de l'immunité. En effet, plusieurs types cellulaires – cellules présentatrices d'antigènes, effectrices ou immunorégulatrices – participent au contrôle du développement tumoral² [14]. Ces cellules sont présentes

dans le microenvironnement de la tumeur qui exprime ou non les nectines. Nous verrons plus loin comment les nectines et nectines-like modulent l'activité des cellules effectrices de la réponse immunitaire [5].

Rôle des protéines nectines/nectine-like dans la défense immunitaire antitumorale

Les principales cellules effectrices de la défense immunitaire antitumorale

Les lymphocytes $\alpha\beta$ sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire adaptative. Les lymphocytes T CD8 (lymphocytes T cytotoxiques ou CTL) sont dotés d'un récepteur T (TCR) qui leur permet de reconnaître et de lyser des cellules de l'hôte exprimant des antigènes tumoraux présentés sous forme de peptides par les molécules HLA de classe I [15].

Les cellules NK (*natural killer*) sont des cellules effectrices de l'immunité innée dont l'activité cytotoxique dépend de l'engagement de récepteurs NK (NKR) de type inhibiteur ou activateur [16]. Les récepteurs inhibiteurs suppriment l'activation cytotoxique en se liant, par exemple, aux molécules HLA de classe I. À l'inverse, les récepteurs activateurs déclenchent la cytotoxicité en interagissant avec des ligands de stress présents à la surface des cellules cibles. L'activation finale de la cellule NK résulte de la balance entre les signaux inhibiteurs et activateurs transmis par ces récepteurs. Un NKR activateur bien connu est KKG2D (*natural killer group 2D*). Son interaction avec les ligands MICA/B (*MHC-class I-related chain A and B*) et ULBP (*UL16-binding protein*) exprimés par les cellules tumorales renforce la capacité cytotoxique ou de sécrétion de cytokines des cellules NK. Les autres effecteurs de l'immunité antitumorale sont les cellules NKT et les lymphocytes $\gamma\delta$ qui présentent à la fois un TCR et des NKR (Figure 2). Les $\gamma\delta$ possèdent un TCR qui résulte de recombinaisons de gènes codant pour leurs chaînes γ et δ , et dont l'arrangement leur confère une spécificité de reconnaissance pour des antigènes très conservés au cours de l'évolution des espèces [17]. Selon le sous-type de $\gamma\delta$, la reconnaissance peut entraîner l'élimination spécifique de cellules présentant des antigènes infectieux, ou bien des antigènes du soi dérégulés ou stressés [18]. Ils interviennent dans des réponses immunitaires *innate-like*, dites de l'immunité transitionnelle, de cinétique et de localisation anatomique particulières selon le sous-type de $\gamma\delta$.

Chez l'homme, la sous-population particulière de $\gamma\delta$, TV γ 9V δ 2, présente un intérêt majeur car elle reconnaît des molécules appelées phosphoantigènes (PAG) à la surface des cellules tumorales. Les PAG résultent de la

² Voir à ce propos le numéro thématique publié par m/s en avril 2014 (n° 4, vol. 30) « Microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires ».

Figure 2. Les cellules effectrices de l'immunité antitumorale. Les lymphocytes Tαβ sont les cellules principales de la phase effectrice de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules NK et les macrophages relèvent de l'immunité innée. Les lymphocytes Tαβ CD8⁺ reconnaissent et lysent des cellules tumorales qui présentent des antigènes peptidiques au sein des molécules du CMH de classe I (CMH-I). Les cellules NKT et Tγδ sont des sous-populations de lymphocytes T non conventionnelles relevant à la fois de l'immunité innée et adaptative : elles possèdent des récepteurs NK (NKR) et un récepteur T (TCR). Leur TCR est de diversité restreinte. Il reconnaît des antigènes (glycolipides, phospho-antigènes par exemple) conservés au cours de l'évolution des espèces, sur-exprimés en cas de stress ou de transformation cellulaire, et présentés par des molécules de présentation.

voie du métabolisme des isoprénoides, une voie qui est surexprimée par les cellules cancéreuses et qui peut être amplifiée par un traitement par des aminobisphosphonates [17]. La présentation des PAG n'est pas restreinte par les molécules HLA de classe I [19], mais dépend de la formation d'un complexe avec des molécules de butyrophiline 3A1 [20]. Une synapse immunologique se forme grâce aux interactions qui s'établissent entre le TCR et les NKR de la cellule effectrice et leurs ligands respectifs exprimés par la cellule cible (Figure 3). Les TVγ9Vδ2 ont une capacité mémoire et possèdent une puissante capacité cytolytique vis-à-vis d'un large panel de type histologique de tumeurs sans affecter les cellules saines [21]. Elles produisent des cytokines, telles que le TNFα (*tumor necrosis factor α*) et l'IFNγ (interféron γ), impliquées dans le développement de la réponse immunitaire adaptative. Elles participent également à l'efficacité des chimiothérapies immunogènes du cancer. Par exemple, la survie sans récurrence de patients traités par chimiothérapie conventionnelle est corrélée à la fréquence des TVγ9Vδ2 dans leur sang périphérique [22]. Les propriétés antitumorales des TVγ9Vδ2 en font des cellules dont la pharmacomodulation suscite beaucoup d'espoirs pour une immunothérapie des tumeurs [23].

DNAM-1 et CRTAM sont des récepteurs impliqués dans l'immunité antitumorale

Les récepteurs DNAM-1, CRTAM, CD96 et TIGIT forment un sous-groupe de NKR qui sont exprimés à la fois sur les cellules NK et les

T CD8. Ils modulent leur activité effectrice dans des situations immunologiques spécifiques. De manière étonnante, DNAM-1 et TIGIT peuvent contrôler la fonction effectrice des TCD8 par des mécanismes analogues à ceux qui interviennent dans les interactions entre les molécules de costimulation CD28 ou CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) et leurs ligands CD80 ou CD86 [5].

DNAM-1 et CRTAM sont des immunoglobulines possédant une structure similaire. Elles contiennent un domaine extracellulaire à deux boucles et un domaine intracellulaire capable de se lier à un motif PDZ (Figure 1). Par leur fonction d'adhérence, elles participent à l'interaction des cellules NK avec les cellules tumorales [6]. Ces NKR sont également présents à la surface des cellules de l'immunité transitionnelle que sont les lymphocytes Tγδ.

La molécule DNAM-1 est constitutivement exprimée par les cellules NK humaines [6] et les lymphocytes TVγ9Vδ2 [24]. Elle interagit avec nectine-2 et Necl-5, et favorise ainsi la fonction cytolytique des cellules NK [25, 26] (Figure 3). Pour les lymphocytes TVγ9Vδ2, des expériences menées sur des lignées d'hépatocarcinome ont révélé que l'engagement de DNAM-1 avec Necl-5 (mais pas avec nectine-2) participe aussi à leur capacité de reconnaissance et de lyse des cellules tumorales. L'engagement conjoint de DNAM-1 et de NKG2D potentialise la capacité lytique de ces cellules effectrices [24].

À la différence de DNAM-1, la molécule CRTAM ne s'exprime à la surface des lymphocytes T CD8, NK, NKT et TVγ9Vδ2 qu'après leur activation. Son expression est précoce et transitoire pour les T CD8 et les NK, mais plus tardive pour les TVγ9Vδ2 [27]. L'interaction de CRTAM avec son ligand Necl-2 a des conséquences différentes selon la cellule effectrice considérée. Par exemple, elle joue un rôle essentiel dans la rétention des T CD8 dans les ganglions en se liant à Necl-2 et favorise leurs interactions avec les cellules dendritiques [5]. Elle facilite la polarisation des T CD4 et joue un rôle dans la production d'IFNγ par les T CD8. Elle augmente la capacité cytotoxique des cellules NK et, de ce fait, facilite l'immunosurveillance des tumeurs exprimant Necl-2 [28]. En conséquence, chez la souris, des cellules tumorales qui expriment Necl-2 sont plus massivement rejetées par un mécanisme relayé par les NK que des cellules n'exprimant pas Necl-2 [28].

Pour les TVγ9Vδ2, l'expression de CRTAM peut être induite par une stimulation par des anticorps anti-CD3, mais aussi par une stimulation spécifique par des PAG ou encore par des cellules tumorales traitées par des aminobisphosphonates [27]. Mais, à la différence de ce

Figure 3. La synapse immunologique entre le lymphocyte TVγ9Vδ2 et une cellule tumorale cible. L'activation conduisant à la production de cytokines, à la capacité cytotoxique et à la prolifération lymphocytaire nécessite : des signaux provenant (1) du TCR, qui reconnaît des phospho-antigènes (PAg) présentés par des butyrophilines (BTN3A1), et (2) de récepteurs NK (NKR) activateurs, tels que NKG2D et DNAM-1, qui interagissent respectivement avec MICA/B et Necl-5 sur la cellule cible. Les NKR inhibiteurs (NKRI) modulent la capacité fonctionnelle du TVγ9Vδ2. L'engagement de CRTAM par Necl-2 entraîne la mort du TVγ9Vδ2.

Figure 4. Caractéristiques générales des principaux types de mort cellulaire programmée induits par un signal membranaire : l'apoptose extrinsèque, la nécrose régulée et l'autophagie. Des inhibiteurs spécifiques permettent de préciser ces mécanismes. L'inhibiteur de caspases z-VAD-fmk bloque les voies de l'apoptose canonique ; la nécrostatine empêche l'activation du complexe RiP1 impliqué dans la nécroptose ; la wortmannine et la bafilomycine inhibent la formation des vacuoles autophagiques caractéristiques de l'autophagie.

qui est observé avec les cellules NK, la présence de CRTAM n'augmente ni la capacité cytotoxique, ni la production d'IFNγ des cellules TVγ9Vδ2 [27].

Des lymphocytes cytotoxiques meurent de reconnaître des nectines-like

Récemment, nous avons démontré à l'aide de cellules tumorales exprimant Necl-2, naturellement ou après transduction, que l'engagement de CRTAM avec Necl-2 contrôlait la survie des lymphocytes TVγ9Vδ2 activés [27]. Cet effet n'est pas observé avec les cellules NK ou les T CD8 (Figure 4).

Le contact entre les lymphocytes TVγ9Vδ2 CRTAM⁺ et les cellules tumorales Necl-2⁺ conduit à augmenter le nombre de lymphocytes engagés dans un processus de mort cellulaire. Cette mort cellulaire est inhibée en empêchant l'interaction CRTAM/Necl-2 à l'aide d'une molécule recombinante CRTAM soluble. De la même manière, l'engagement de CRTAM à l'aide d'anticorps spécifiques suffit à induire le processus de mort cellulaire, suggérant que CRTAM induit le signal de mort [27].

Pour préciser le mécanisme en jeu dans ce phénomène, les trois principaux types de mort cellulaire programmée ont été étudiés à l'aide d'inhibiteurs spécifiques : l'apoptose, la mort autophagique et la nécrose régulée ou nécroptose (Figure 4) [29]. Le blocage de l'apoptose ou de la nécroptose n'a aucun effet sur la mort cellulaire observée. En revanche, les inhibiteurs de l'autophagie, la wortmannine et la bafilomycine, réduisent considérablement la mort des lymphocytes TVγ9Vδ2 induite par l'interaction CRTAM/Necl-2. Notre groupe a également montré que l'interaction de CRTAM avec son ligand Necl-2 est associée à une augmentation des marqueurs de l'autophagie dans les TVγ9Vδ2 : induction de l'expression de la molécule LC3 (*light chain protein 3*) et augmentation du nombre de vacuoles acides [27]. Bien que l'autophagie ait longtemps été considérée comme une stratégie de survie à des stress cellulaires (comme le manque de nutriments par exemple), il est apparu récemment qu'elle peut aussi être un mécanisme de mort cellulaire [29]. Dans ce cas, l'inhibition des voies autophagiques réduit la mortalité de ces cellules. La mort autophagique de

lymphocytes induite par l'interaction CRTAM-Necl2 est un mécanisme d'élimination d'une cellule effectrice immunitaire qui n'avait encore jamais été décrit en dehors de leur infection par un virus [30].

Nectine-like 2 : une cible pour une immunothérapie Tγδ efficace

De nombreux travaux, tant expérimentaux que cliniques, justifient de développer des stratégies d'immunothérapie des tumeurs basées sur l'activation et l'amplification des lymphocytes Tγδ [31, 32].

Figure 5. Différences fonctionnelles des lymphocytes T-CD8, NK et Tγδ et immuno-surveillance en fonction de l'expression de Necl-2 par la cellule cible. L'expression de Necl-2 par des cellules tumorales est intégrée comme un signal de mort cellulaire pour des lymphocytes Tγδ activés (CRTAM*). Cette même molécule active la capacité fonctionnelle des cellules NK et T-CD8.

Ces stratégies ne s'avèrèrent pleinement efficaces que si l'immunosuppression locale ou générale induite par la tumeur est inhibée conjointement [33, 34]. Récemment, des résultats prometteurs ont été obtenus dans plusieurs essais cliniques ciblant des étapes clés de l'immunité adaptative à l'aide d'anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 et/ou anti-PD-1 [35]. De telles stratégies de blocage pourraient être envisagées avec des anticorps thérapeutiques dirigés contre Necl-2. L'interaction CRTAM/Necl-2 a des conséquences opposées sur l'immunité antitumorale : d'un côté, elle amplifie l'activité cytotoxique des NK et la sécrétion d'IFNγ des T CD8 et, de l'autre côté, elle induit la mort des lymphocytes Tγ9Vδ2. L'expression de Necl-2 serait un mécanisme de contre-attaque de la cellule tumorale qui lui permettrait d'échapper à la défense immunitaire de toute première ligne exercée par les lymphocytes Tγ9Vδ2.

Il apparaît donc important d'analyser l'expression de Necl-2 dans les tumeurs avant d'envisager une immunothérapie. Necl-2, déjà marqueur moléculaire de mauvais pronostic dans certaines leucémies, pourrait se révéler être un marqueur histologique de mauvais pronostic lorsqu'on envisage l'immunothérapie d'une tumeur solide par transfert adoptif de lymphocytes Tγ9Vδ2. Ce nouvel éclairage du rôle de Necl-2 sur l'immunité justifie que de nouvelles études soient menées sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Ces études permettront, peut être, de réinterpréter la dualité de Necl-2, facteur de bon pronostic dans les tumeurs bronchiques ou de mauvais pronostic dans d'autres types de tumeur. S'agit-il de tumeurs infiltrées plutôt par des NK ou plutôt par des Tγδ (Figure 5) ?

Dans le cas de patients porteurs de tumeur Necl-2+, les stratégies d'immunothérapie reposant sur les lymphocytes Tγ9Vδ2 devront être couplées avec des antagonistes et/ou des inhibiteurs de l'expression de Necl-2. Des anticorps thérapeutiques anti-Necl-2 peuvent être développés. À l'inverse, des stratégies basées sur l'amplification des cellules NK

seront à privilégier dans un environnement tumoral exprimant Necl-2. ♦

SUMMARY

Nectins and nectin-like receptors DNAM-1 and CRTAM: new ways for tumor escape

Nectin and nectin-like (Necl) are cell adhesion molecules expressed in various tumors. They were alternatively reported as involved in tumor suppressor or oncogenic functions that led to their use as histological or serological cancer markers. Gene inactivation in lung carcinoma but overexpression in leukemia were reported for Necl-2. DNAM-1 and CRTAM are emerging NK receptors of immune cells that were described to interact with nectin and Necl. DNAM-1, constitutively expressed by CD8+ T cells, NK or γδ T lymphocytes, is a ligand of Necl-5. It participates to tumor immunosurveillance

promoting Necl-5 expressing tumor cell lysis. CRTAM, only expressed after lymphocyte activation, is a ligand of Necl-2. Engagement of CRTAM with Necl-2 has opposite effects depending on the type of lymphocyte. For NK or CD8+ T cells, it promotes cytotoxicity and IFNγ secretion favoring immunosurveillance. By contrast, CRTAM/Necl-2 interaction triggers cell death of activated Tγ9Vδ2 γδ T cells favoring immune escape. Nectin and Necl-mediated interactions appear to be crucial for the delicate balance between tumor escape and antitumor response. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Merci à Jean-Jacques Fournié (UMR 1037, centre de recherche en cancérologie de Toulouse) pour ses précieux conseils. Les données publiées par notre groupe ont été obtenues grâce à des financements de la Ligue contre le cancer, de la région Bretagne et de l'INCA (PL2008-034). Les auteurs remercient le centre de ressources biologiques (CRB)-santé de Rennes (<http://www.crbsante-rennes.com>) pour son aide à la préparation des échantillons de patients.

RÉFÉRENCES

1. Fournier G, Garrido-Urbani S, Reymond N, Lopez M. Nectines et nectines-like - Marqueurs, acteurs et cibles de l'oncogenèse. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 273-9.
2. Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 ; 9 : 603-15.

RÉFÉRENCES

3. Muhlebach MD, Mateo M, Sinn PL, et al. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature* 2011 ; 480 : 530-3.
4. Rikitake Y, Mandai K, Takai Y. The role of nectins in different types of cell-cell adhesion. *J Cell Sci* 2012 ; 125 : 3713-22.
5. Chan CJ, Andrews DM, Smyth MJ. Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol* 2012 ; 24 : 246-51.
6. Fuchs A, Colonna M. The role of NK cell recognition of nectin and nectin-like proteins in tumor immunosurveillance. *Semin Cancer Biol* 2006 ; 16 : 359-66.
7. Pavlova NN, Pallasch C, Elia AE, et al. A role for PVRL4-driven cell-cell interactions in tumorigenesis. *Elife* 2013 ; 2 : e00358.
8. Mateo M, Lopez M. Nectine-4, une protéine clé pour la transmission du virus de la rougeole. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 363-5.
9. Tran YK, Bogler O, Gorse KM, et al. A novel member of the NF2/ERM/4.1 superfamily with growth suppressing properties in lung cancer. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 35-43.
10. Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Sci* 2005 ; 96 : 543-52.
11. Dewan MZ, Takamatsu N, Hidaka T, et al. Critical role for TSLC1 expression in the growth and organ infiltration of adult T-cell leukemia cells *in vivo*. *J Virol* 2008 ; 82 : 11958-63.
12. Nakahata S, Morishita K. CADM1/TSLC1 is a novel cell surface marker for adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2012 ; 52 : 17-22.
13. Fabre-Lafay S, Garrido-Urbani S, Reymond N, et al. Nectin-4, a new serological breast cancer marker, is a substrate for tumor necrosis factor- α -converting enzyme (TACE)/ADAM-17. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 19543-50.
14. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 309-22.
15. Catros-Quemener V, Bouet F, Genetet N. Immunité antitumorale et thérapies cellulaires du cancer. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 43-53.
16. Narni-Mancinelli E, Ugolini S, Vivier E. Les cellules *natural killer* - Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 389-95.
17. Catros V, Toutirais O, Bouet F, et al. Lymphocytes $\gamma\delta$ en cancérologie - Des lymphocytes tueurs non conventionnels. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 185-91.
18. Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of gammadelta T cells to immunology. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 88-100.
19. Harly C, Guillaume Y, Nedellec S, et al. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human gammadelta T-cell subset. *Blood* 2012 ; 120 : 2269-79.
20. Vavassori S, Kumar A, Wan GS, et al. Butyrophilin 3A1 binds phosphorylated antigens and stimulates human gammadelta T cells. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 908-16.
21. Bouet-Toussaint F, Cabillic F, Toutirais O, et al. V 9V 2 T cells-mediated recognition of human solid tumors. Potential for immunotherapy of hepatocellular and colorectal carcinomas. *Cancer Immunol Immunother* 2008 ; 57 : 531-9.
22. Thedrez A, Lavoue V, Dessarthe B, et al. A quantitative deficiency in peripheral blood Vgamma9Vdelta2 cells is a negative prognostic biomarker in ovarian cancer patients. *PLoS One* 2013 ; 8 : e63322.
23. Lavoue V, Cabillic F, Toutirais O, et al. Sensitization of ovarian carcinoma cells with zoledronate restores the cytotoxic capacity of Vgamma9Vdelta2 T cells impaired by the prostaglandin E2 immunosuppressive factor: implications for immunotherapy. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : E449-62.
24. Toutirais O, Cabillic F, Le Fric G, et al. DNAX accessory molecule-1 (CD226) promotes human hepatocellular carcinoma cell lysis by Vgamma9Vdelta2 T cells. *Eur J Immunol* 2009 ; 39 : 1361-8.
25. Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Onoda Y, et al. Functional characterization of DNAM-1 (CD226) interaction with its ligands PVR (CD155) and nectin-2 (PRR-2/CD112). *Int Immunol* 2004 ; 16 : 533-8.
26. Bottino C, Castriconi R, Pende D, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. *J Exp Med* 2003 ; 198 : 557-67.
27. Dessarthe B, Thedrez A, Latouche JB, et al. CRTAM receptor engagement by Nect-2 on tumor cells triggers cell death of activated Vgamma9Vdelta2 T cells. *J Immunol* 2013 ; 190 : 4868-76.
28. Boles KS, Barchet W, Diacovo T, et al. The tumor suppressor TSLC1/NECL-2 triggers NK-cell and CD8+ T-cell responses through the cell-surface receptor CRTAM. *Blood* 2005 ; 106 : 779-86.
29. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2012. *Cell Death Differ* 2012 ; 19 : 107-20.
30. Espert L, Denizot M, Grimaldi M, et al. Autophagie et destruction des lymphocytes T CD4 par le VIH-1. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 677-8.
31. Santolaria T, Robard M, Leger A, et al. Repeated systemic administrations of both aminobisphosphonates and human Vgamma9Vdelta2 T cells efficiently control tumor development *in vivo*. *J Immunol* 2013 ; 191 : 1993-2000.
32. Cabillic F, Toutirais O, de La Pintièrre CT, et al. Aminobisphosphonate-pretreated dendritic cells trigger successful Vgamma9Vdelta2 T cell amplification for immunotherapy in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2010 ; 59 : 1611-9.
33. Martinet L, Poupot R, Fournie JJ. Pitfalls on the roadmap to gammadelta T cell-based cancer immunotherapies. *Immunol Lett* 2009 ; 124 : 1-8.
34. Lavoue V, Thedrez A, Leveque J, et al. Immunity of human epithelial ovarian carcinoma: the paradigm of immune suppression in cancer. *J Transl Med* 2013 ; 11 : 147.
35. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 122-33.

TIRÉS À PART

V. Catros

Diplôme d'Université

L'Annonce du handicap et son accompagnement
UFR de Médecine - site de Nîmes

Public concerné

Internes des disciplines de médecine générale, odontologique et pharmaceutique - Médecins généralistes - Médecins spécialistes - Infirmier(e)s - Sages-Femmes - Psychologues - Personnels socio-éducatifs - Personnels paramédicaux (ergothérapeutes, kinésithérapeutes...).

Objectif

Donner des moyens théoriques et pratiques pour faire face à une annonce de handicap, immédiat ou à venir. Identifier les implications fonctionnelles, socio-économiques et psychologiques d'un handicap physique ou psychique, visible ou invisible. Prendre la mesure des enjeux éthiques de la pratique clinique et acquérir les moyens pour gérer la dimension psychoaffective de la rencontre avec le handicap.

Pour plus d'information

<http://www.med.univ-montp1.fr>

ou contacter Marlène VILLON : marlene.villon@univ-montp1.fr