RÉFÉRENCES

1. Waismán A, Liblau RS, Becher B. Innate and adaptive immune responses in the CNS. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 945-55.
2. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature* 2018 ; 562 : 63-8.
3. Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 318-28.
4. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007 ; 369 : 499-511.
5. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, et al. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol* 2018 ; 18 : 325-39.
6. Jacob L, Dauvilliers Y. La narcolepsie avec cataplexie : une maladie auto-immune ? *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1136-43.
7. Ahmed SS, Volkmuth W, Duca J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 294ra105.
8. Luo G, Ambati A, Lin L, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : E12323-32.
9. Sharon E, Sibener LV, Battle A, et al. Genetic variation in MHC proteins is associated with T cell receptor expression biases. *Nat Genet* 2016 ; 48 : 995-1002.
10. Birnbaum ME, Mendoza JL, Sethi DK, et al. Deconstructing the peptide-MHC specificity of T cell recognition. *Cell* 2014 ; 157 : 1073-87.
11. Bernard-Valnet R, Yshii L, Quériault C, et al. CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : 10956-61.
12. Kebir H, Carmant L, Fontaine F, et al. Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis. *J Clin Invest* 2018 ; 128 : 2000-9.

NOUVELLE

L'élimination des macrophages tumoraux

Une voie pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie anticancéreuse

Elisa Peranzoni¹⁻⁴, Emmanuel Donnadieu¹⁻³

¹Inserm, U1016, Institut Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

²CNRS, UMR8104, Paris, France.

³Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

⁴Institut de Recherches Servier, 125, Chemin de Ronde, 78290 Croissy-sur-Seine, France.

emmanuel.donnadieu@inserm.fr

➤ Les immunothérapies sont une véritable révolution thérapeutique en cancérologie comme l'atteste l'attribution du prix de Nobel de physiologie ou médecine 2018 à James Allison et Tasuku Honjo. L'objectif de cette stratégie est d'activer, de façon efficace et ciblée, le système immunitaire du patient chargé de détruire les cellules tumorales, notamment les lymphocytes T cytotoxiques. Cela peut se faire, par exemple, par administration d'anticorps monoclonaux, tels que les anti-PD1 (*programmed cell death 1*). Dans plusieurs cancers, comme le mélanome, les résultats cliniques sont extrêmement prometteurs et parfois mêmes très spectaculaires, avec des guérisons de malades comme nous ne l'avions jamais observé auparavant. Mais ces stratégies ne bénéficient pas à tous les patients : une proportion de patients (inférieure à 30 %) atteints de mélanome, de cancers du poumon et de cancers du rein, répond aux anticorps anti-PD-1, mais d'autres cancers et notamment ceux de la prostate et du pancréas sont pour le moment

réfractaires à ces traitements. Les recherches actuelles se concentrent donc sur l'identification des différents obstacles à l'action anti-tumorale des lymphocytes T cytotoxiques afin de les contourner et de proposer des voies de traitement contre le cancer plus performantes et plus générales [1].

Les lymphocytes T sont rarement capables d'atteindre les cellules cancéreuses

Pour que le lymphocyte T cytotoxique accomplisse sa fonction, il doit reconnaître et répondre correctement à des antigènes tumoraux qui sont exprimés à la surface de la cellule cancéreuse. Certaines tumeurs accumulent peu de mutations ; elles ne sont donc pas ou peu reconnues par les lymphocytes T. Les tumeurs constituent également un environnement particulièrement hostile à l'action anti-tumorale des lymphocytes T.

Outre PD-1, d'autres molécules sont susceptibles d'empêcher les lymphocytes T d'attaquer la tumeur. Par ailleurs, une activité destructrice des lymphocytes T

envers la tumeur n'est pas suffisante. Comme le montre la *Figure 1*, la capacité des lymphocytes T à former un contact avec la cellule maligne dépend en effet de plusieurs étapes durant lesquelles ces cellules se déplacent activement [2]. Comme pour toute réponse immunitaire, la première étape se déroule dans le ganglion le plus proche de la tumeur, le ganglion drainant. Dans cet organe, des lymphocytes T CD8 naïfs qui reconnaissent un antigène tumoral présenté à la surface d'une cellule dendritique vont subir un changement d'état leur permettant d'acquérir leurs fonctions cytotoxiques, mais également des capacités à migrer très spécifiquement vers la tumeur. Ces lymphocytes vont ensuite pénétrer dans les tumeurs en traversant les vaisseaux sanguins puis successivement naviguer dans le stroma tumoral, entrer en contact avec des cellules et des composants du stroma, et finalement, interagir avec la cellule cancéreuse afin de la détruire. Chez certains patients atteints de cancers, il est désormais admis qu'une, voire plusieurs de ces étapes, ne s'effectuent pas normalement

Figure 1. Migration des lymphocytes T au cours d'une réponse antitumorale. Pour atteindre la cellule cancéreuse, les lymphocytes T doivent franchir différentes étapes durant lesquelles ils se déplacent activement. Dans un premier temps, ils migrent du ganglion drainant vers la tumeur (1). Puis, ils vont traverser les vaisseaux sanguins de cette dernière (2) et se déplacer dans le stroma (3-4). Enfin, ils pourront éventuellement entrer en contact avec la cellule cancéreuse avant de la détruire (5).

[3]. Premièrement, l'entrée des lymphocytes T dans les tumeurs est souvent défectueuse, liée à des anomalies des vaisseaux sanguins des tumeurs et à l'expression altérée de certaines molécules d'adhérence. Cependant, même lorsque les lymphocytes T parviennent à infiltrer les tumeurs, ils sont rarement en contact avec les cellules tumorales, mais s'accumulent dans le stroma (Figure 2) [4, 5] (→). Ce défaut d'interaction entre lymphocytes et cellules malignes pourrait contribuer à expliquer pourquoi certaines immunothérapies anticancéreuses ne donnent pas toujours les résultats attendus. D'ailleurs, des essais cliniques indiquent que chez les patients qui répondent bien aux anticorps anti-PD-1, les tumeurs, avant le traitement, sont enrichies en lymphocytes T CD8 en contact avec des cellules tumorales. À l'inverse, chez certains patients réfractaires à ces stratégies, les tumeurs contiennent bien des lymphocytes T CD8, mais ces derniers sont localisés en dehors des amas tumoraux [6].

(→) Voir la Nouvelle de H. Salmon et E. Donnadieu, m/s n° 10, octobre 2012, page 824

L'enjeu des recherches actuelles vise à identifier les mécanismes à l'origine de l'incapacité des lymphocytes T à infiltrer l'épithélium tumoral.

Pour aborder ce point, nous avons mis au point et utilisé une approche expérimentale d'explants tumoraux maintenus en survie, qui, à l'aide de techniques d'imagerie de fluorescence, nous ont permis d'analyser la migration de lymphocytes T au sein d'un microenvironnement préservé [7, 8]. Nos travaux précédents ont montré que la matrice extracellulaire, particulièrement dense dans les tumeurs solides en progression, contrôle de façon négative les déplacements des lymphocytes T et leur capacité à entrer en contact avec les cellules tumorales [7, 8].

Les macrophages des tumeurs : un obstacle au contact entre lymphocytes T et cellules tumorales

Les tumeurs solides sont aussi enrichies en macrophages qui ont été décrits comme étant associés à un mauvais pronostic dans de nombreux cancers [9]. Plusieurs mécanismes peuvent rendre compte de l'action pro-tumorale

des macrophages, y compris une suppression des fonctions lymphocytaires T. Cependant, les bases moléculaires et cellulaires de cette action négative des macrophages sur les lymphocytes T restent incomprises.

En utilisant la microscopie par imagerie dynamique sur des tranches de tumeurs fraîches isolées de patients atteints d'un cancer du poumon, nous avons remarqué que, dans le stroma, les macrophages forment des interactions de longue durée avec les lymphocytes T, les rendant relativement statiques [9]. Les lymphocytes T qui ne sont pas en contact avec les macrophages sont en revanche plus mobiles et plus susceptibles de migrer vers les cellules tumorales. Ces résultats suggèrent que les macrophages séquestrent les lymphocytes T loin des cellules tumorales, les empêchant de remplir leur rôle destructeur de cellules cancéreuses. Nous avons testé cette hypothèse dans deux modèles murins de cancer du sein. Les macrophages ont été éliminés à l'aide du pexidartinib, un antagoniste du récepteur du CSF 1 (*colony-stimulating factor 1*), une cytokine responsable de la survie et du recrutement de ces cellules dans les tissus. Nos résultats indiquent que ce traitement, en éliminant les macrophages, relance la migration des lymphocytes T CD8 et rend possible leur infiltration dans les îlots tumoraux. Nous avons également montré que si le traitement ne diminuait pas drastiquement le développement des tumeurs, sa combinaison avec une immunothérapie anti PD-1 était, en revanche, très efficace. Précisément, cette double approche augmente considérablement la proportion de lymphocytes T en contact stable avec les cellules tumorales et conduit à des tumeurs plus petites que celles observées chez des souris traitées avec l'un ou l'autre des traitements seuls. L'ensemble de ces résultats montre que l'élimination des macrophages libère les lymphocytes T qui peuvent alors migrer et infiltrer les îlots de cellules cancéreuses et répondre efficacement aux anticorps d'immunothérapie [9]. Ces données four-

Figure 2. Distribution des lymphocytes T, des macrophages et des cellules tumorales dans une tumeur pulmonaire humaine. Les cellules tumorales (bleu) s'organisent en îlots compacts entourés de lymphocytes T (vert) et de macrophages (rouge) (échelle : 100 µm).

nissent une explication mécanistique aux essais cliniques en cours qui combinent le pexidartinib et les anticorps anti PD-1 dans le but de lever la résistance à

l'immunothérapie anticancéreuse chez un grand nombre de patients (essais NCT02452424 et NCT02713529). Elles permettent également d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques qui empêcheraient la formation de contacts entre les lymphocytes T et les macrophages tumoraux. ♦

Improving efficacy of cancer immunotherapy through targeting of macrophages

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Anderson KG, Stromnes IM, Greenberg PD. Obstacles posed by the tumor microenvironment to T cell activity: A case for synergistic therapies. *Cancer Cell* 2017 ; 31 : 311-25.
2. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017 ; 541 : 321-30.
3. Debets R, Donnadieu E, Chouaib S, Coukos G. TCR-engineered T cells to treat tumors: Seeing but not touching? *Semin Immunol* 2016 ; 28 : 10-21.

3. Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science* 2015 ; 348 : 74-80.
4. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014 ; 515 : 563-7.
5. Salmon H, Donnadieu E. La matrice extracellulaire : un obstacle au contact entre les lymphocytes T et les cellules tumorales. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 824-6.
6. Salmon H, Franciszkiewicz K, Damotte D, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 899-910.
7. Bougherara H, Mansuet-Lupo A, Alifano M, et al. Real-time imaging of resident T cells in human lung and ovarian carcinomas reveals how different tumor microenvironments control T lymphocyte migration. *Front Immunol* 2015 ; 6 : 500.
8. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 ; 14 : 399-416.
9. Peranzoni E, Lemoine J, Vimeux L, et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : E4041-50.

NOUVELLE

Visualisation en temps réel de l'infection de la muqueuse génitale par le VIH

Fernando Real¹⁻³, Morgane Bomsel¹⁻³

Les muqueuses génitales, principale porte d'entrée du VIH-1

Le Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) est une maladie sexuellement transmissible. Son vecteur, le virus de l'immunodéficience humain (VIH-1), est majoritairement transmis lors de rapports sexuels non protégés. Le virus est en effet présent dans les sécrétions génitales infectées. Il traverse les barrières épithéliales de la muqueuse génitale pour infecter des cellules immunitaires qui constitueront des réservoirs cellulaires pour le virus. Nos études précédentes ont suggéré que l'entrée du VIH dans l'organisme au niveau des muqueuses se fait

efficacement par contact entre les cellules infectées présentes dans les sécrétions génitales infectieuses et les cellules épithéliales recouvrant les muqueuses génitales. Le virus libre, quant à lui, ne pénètre pas sauf s'il est présent en quantités bien supérieures à celles détectées dans les sécrétions génitales infectieuses [1-3]. Cependant, la séquence des événements permettant l'entrée du virus dans la muqueuse, puis l'infection des cellules immunitaires insérées dans cette muqueuse, reste mal comprise. D'autres voies d'entrée du virus au travers des muqueuses ont par ailleurs été proposées.

¹Laboratoire Entrée Muqueuse du VIH et Immunité Muqueuse, Département Infection Immunité et Inflammation, Institut Cochin, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

²CNRS UMR8104, 75014 Paris, France.

³Inserm U1016, Institut Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France. morgane.bomsel@inserm.fr

Muqueuse immuno-compétente reconstruite *in vitro* pour l'observation des premières étapes de la pénétration de la muqueuse par le VIH-1

Afin d'étudier ce processus, nous avons développé un modèle original *in vitro* permettant de suivre en temps réel par vidéo-microscopie multidimensionnelle en temps réel l'infection du VIH au niveau d'une muqueuse [4]. Nous avons ainsi reconstruit *in vitro* des tissus humains muqueux d'urètre pénien immuno-compétents et polarisés, constitués d'un épithélium cultivé sur un stroma. Celui-ci est composé de fibroblastes (tissu de soutien des cellules épithéliales) dans lequel sont insérés