

NOUVELLE

L'inactivation du CMH-II inhibe la croissance tumorale d'un mélanome chez la souris

Thi Tran¹, Eric Tartour^{1,2}

¹Université Paris Cité, Inserm U970, Paris centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Paris, France.

²Hôpital européen Georges Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Département d'immunobiologie, Paris, France.

thi.tran@inserm.fr

eric.tartour@inserm.fr

On connaît de nombreuses mutations somatiques ou germinales qui induisent une susceptibilité au cancer [1]. Cependant, certaines mutations peuvent aussi conférer une protection et pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques. Afin d'identifier des mutations associées à une résistance au cancer, une équipe de recherche a induit des mutations germinales aléatoires chez des souris C57BL/6J avec un agent mutagène chimique (N-nitroso-N-éthylurée), puis a évalué la croissance tumorale chez les souris de la troisième génération [2].

Dans un modèle de mélanome B16F10, associé ou non à une immunothérapie par anticorps anti-PD1, certaines souris contrôlaient mieux la croissance tumorale que les souris C57BL/6J de génotype « sauvage » (i.e. non soumises à l'agent mutagène). Chez ces souris plus résistantes au mélanome, les chercheurs ont ensuite identifié une mutation du

gène *H2-Aa*, qui code la chaîne α du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II), orthologue de la molécule humaine HLA-DQ A1. Ces souris sont porteuses d'un allèle inactif du gène (absence de l'ARN messager), et leur phénotype a été nommé *citation*. Les souris hétérozygotes pour cet allèle (*H2-Aa*^{cit/+}) ont une inhibition significative de la croissance tumorale, tandis que les souris homozygotes (*H2-Aa*^{cit/cit}) ont une quasi absence de développement tumoral, même sans immunothérapie anti-PD1. Ce résultat a été confirmé dans d'autres modèles tumoraux (mélanome YUMM1.G1, carcinome du côlon MC38), ou lorsque la délétion du gène *H2-Aa* a lieu après la greffe de la tumeur (souris *H2-Aa*^{flox/flox} ; UBC-cre-ERT² traitées avec du tamoxifène pour induire la synthèse de la recombinaison cre) [2].

Les chercheurs ont ensuite montré que la protection anti-tumorale de ces souris

était dépendante des lymphocytes T CD8⁺ puisque leur déplétion par un anticorps anti-CD8 restaure la croissance tumorale chez les souris *H2-Aa*^{cit/cit}. Dans les tumeurs des souris *H2-Aa*^{cit/cit}, l'infiltration des lymphocytes T CD8⁺ est forte, avec un phénotype mémoire et activé, et ces lymphocytes sont plus fonctionnels que ceux des souris de génotype « sauvage ». De plus, des réponses immunes spécifiques des antigènes tumoraux sont bien induites, puisque dans le modèle de mélanome B16F10-ovalbumine, les souris *H2-Aa*^{cit/cit} ont une plus grande proportion de lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de l'antigène ovalbumine [2]. Les chercheurs ont aussi montré que l'effet anti-tumoral implique en partie les lymphocytes T régulateurs, dont la proportion est plus faible dans les tumeurs des souris *H2-Aa*^{cit/cit} que dans celles des souris de génotype « sauvage », ce qui contribue à un meilleur contrôle de la croissance tumorale [2].



Cette diminution du nombre des lymphocytes T régulateurs pourrait être due au défaut de l'expression du CMH-II par les thymocytes des souris *H2-Aa^{cit/cit}*, ce qui altère le développement des lymphocytes T CD4⁺, incluant les lymphocytes T régulateurs.

Il est classiquement décrit que les lymphocytes T CD8⁺ sont activés par les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) *via* le CMH-I, et les lymphocytes T CD4⁺ par les cellules dendritiques conventionnelles de type 2 (cDC2) *via* le CMH-II [3]. Les cellules dendritiques, tout comme les macrophages et les lymphocytes B, peuvent présenter les antigènes et expriment les molécules du CMH-II. Afin d'identifier quelles populations de cellules présentatrices d'antigènes sont impliquées dans la résistance au cancer de ces souris, les chercheurs ont évalué la croissance tumorale chez des souris transgéniques qui ont une délétion spécifique du gène *H2-Aa* dans ces différentes populations : souris *H2-Aaflox CD11c-cre* (délétion dans toutes les cellules dendritiques), souris *H2-AafloxCD19-cre* (délétion dans les lymphocytes B), souris *H2-Aaflox LysM-cre* (délétion dans toutes les cellules myéloïdes), et souris *H2-AafloxXcr1-cre* (délétion dans les cellules dendritiques cDC1). Ils ont montré que ce sont les cellules dendritiques, et étonnamment les cDC2, qui sont impliquées dans la résistance anti-tumorale des souris *H2-Aa^{cit/+}* ou *H2-Aa^{cit/cit}* [2].

La comparaison des populations de cellules dendritiques chez les souris *H2-Aa^{cit/cit}* et chez les souris témoins (*H2-Aa^{+/+}*) a montré une augmentation de la proportion des cellules cDC2 et une diminution de la proportion des cellules cDC1 dans la rate et dans la tumeur des souris *H2-Aa^{cit/cit}*. La proportion des précurseurs de cellules dendritiques dans la moelle osseuse chez les souris mutantes étant similaire à celle chez les souris dépourvues de la mutation, les chercheurs en ont conclu que la délétion du gène *H2-Aa* affecte vraisemblablement la différenciation terminale des

cellules dendritiques dans les tissus et organes. Au plan fonctionnel, les cellules dendritiques des souris *H2-Aa^{cit/cit}* capturent l'antigène aussi efficacement que celles des souris témoins. En revanche, les cellules cDC2 des souris *H2-Aa^{cit/cit}* activent plus efficacement les lymphocytes T CD8⁺, *in vitro* et *in vivo*, que celles des souris témoins ou que les cellules cDC1 des souris *H2-Aa^{cit/cit}*. En effet, les lymphocytes T CD8⁺ activés par les cellules cDC2 *H2-Aa^{cit/cit}* prolifèrent davantage et produisent plus d'interféron γ . De plus, dans les organes lymphoïdes et dans la tumeur, les cellules cDC2 *H2-Aa^{cit/cit}* expriment davantage les molécules d'activation et de costimulation CD80 et CMH-I. Une analyse transcriptomique de cellules dendritiques uniques a permis de confirmer et de compléter ces résultats en montrant, dans les cellules cDC2 *H2-Aa^{cit/cit}*, un enrichissement en transcrits de gènes impliqués dans la prolifération (*Mki67*), dans les voies d'apprêtement et de présentation antigéniques (*Pdia3*, *Canx*, *Calr*) et plus particulièrement dans la présentation croisée¹ (*Sec61*, *Hsp90b1*), et au contraire, un appauvrissement en transcrits de gènes associés à l'apoptose et à l'inhibition de la maturation cellulaire (*Erd1*, *Zfp36*) [2].

En résumé, la délétion du gène *H2-Aa* chez la souris entraîne une augmentation du nombre de cellules dendritiques cDC2 et de leur capacité de présentation antigénique et d'activation lymphocytaire, avec pour conséquence, d'une part, une activation plus efficace de la réponse antitumorale, caractérisée par des lymphocytes T CD8⁺ plus fonctionnels et cytotoxiques, et d'autre part, une diminution de la réponse immunosuppressive avec une réduction des lymphocytes T régulateurs. L'ensemble de ces mécanismes permet le contrôle de la croissance tumorale chez les souris *H2-Aa^{cit/cit}* (Figure 1A).

¹ La présentation croisée désigne une voie d'apprêtement (*processing*) des antigènes internalisés, propre aux cellules dendritiques, qui permet leur dégradation, leur transport, et leur assemblage avec les molécules du CMH-I.

Les chercheurs ont ensuite développé, dans une perspective thérapeutique, un anticorps monoclonal dirigé contre le CMH-II. L'injection de cet anticorps aux souris favorise l'activation des lymphocytes T CD8⁺ *via* la présentation croisée par les cellules dendritiques, tout en bloquant l'activation des lymphocytes T CD4⁺. Elle a inhibé la croissance de tumeurs B16F10 de manière dose dépendante, en synergie avec un traitement par des anticorps anti-PD1, et a induit une plus forte infiltration de ces tumeurs par des lymphocytes T CD8⁺ [2]. Le mécanisme anti-tumoral mis en évidence chez les souris porteuses de mutations inactivatrices du gène *H2-Aa* est dépendant des lymphocytes T CD8⁺. Or, les lymphocytes T CD8⁺ induits expriment plus fortement PD-1, un marqueur généralement associé à l'épuisement des lymphocytes, et sont pourtant plus fonctionnels. Ce résultat est en accord avec ceux d'autres études qui ont montré que les lymphocytes T CD8⁺ PD-1⁺ induits après une vaccination ou infiltrant les tumeurs sont plus fonctionnels, et pourraient être les lymphocytes qui répondent le plus à une immunothérapie anti-PD1 [4]. Une meilleure caractérisation des lymphocytes T CD8⁺ (précurseurs mémoires, résidents mémoires...) pourrait compléter les résultats de la présente étude. D'autant que les lymphocytes T CD8⁺ qui se développent dans le contexte d'un déficit en CMH-II expriment un répertoire de récepteurs TCR (*T cell receptor*) modifié, et peuvent induire de l'auto-immunité et aussi avoir une fonction anti-tumorale [5]. Les chercheurs ont donc montré, chez la souris, que le blocage spécifique du CMH-II pourrait constituer une nouvelle piste thérapeutique contre le cancer. Cependant, la transposition en médecine humaine se révèle complexe, car contrairement à la souris qui n'exprime qu'un type de molécules du CMH-II (*H2-A*), le CMH-II humain est polymorphique (HLA-DQ, HLA-DR, HLA-DP). Le blocage de certaines

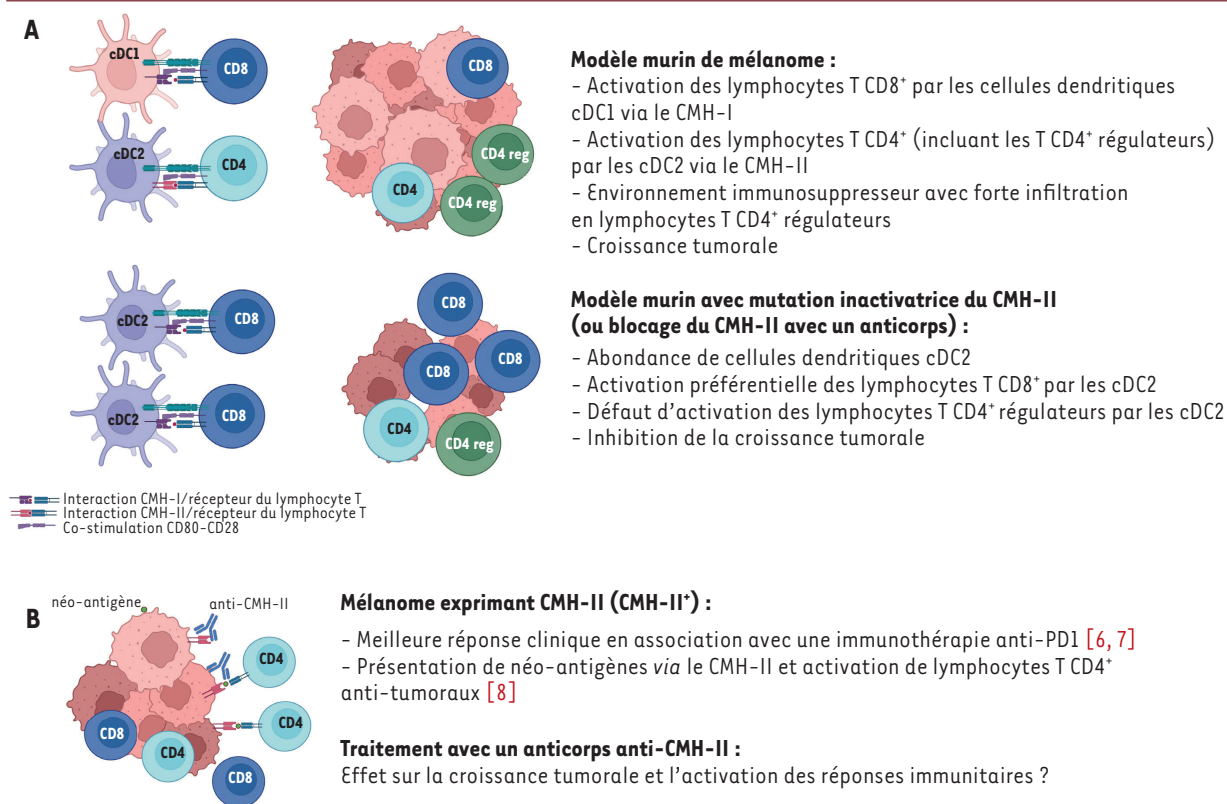


Figure 1. Modèle d'activation des lymphocytes T dans le mélanome. **A.** En haut : dans un modèle murin de mélanome, les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) vont présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T CD8⁺ via le CMH-I, et les cellules dendritiques conventionnelles de type 2 (cDC2) aux lymphocytes T CD4⁺ via le CMH-II. Un environnement immunosuppresseur se met en place, avec une infiltration importante de lymphocytes T CD4⁺ régulateurs (CD4 reg), favorisant la croissance tumorale. En bas : l'inactivation génique du CMH-II ou son blocage par un anticorps induit une activation préférentielle des lymphocytes T CD8⁺, associée à une diminution des lymphocytes T CD4⁺ régulateurs et à une inhibition de la croissance tumorale. Figure adaptée de [2]. **B.** Dans le mélanome, les cellules tumorales peuvent présenter des néo-antigènes via le CMH-II et activer les lymphocytes T CD8⁺ et les lymphocytes T CD4⁺. Figure créée avec BioRender.

molécules du CMH-II par un anticorps thérapeutique pourrait certes avoir un effet bénéfique partiel sur la croissance tumorale chez l'Homme, mais cet anticorps pourrait aussi bloquer les molécules du CMH-II présentes sur les cellules tumorales, ce qui aurait un effet pro-tumoral (Figure 1B). En effet, les cellules tumorales peuvent présenter des néo-antigènes tumoraux au système immunitaire via le CMH-II et induire une réponse antitumorale. Chez des patients atteints de mélanome traités avec un anticorps anti-PD1, l'expression des molécules CMH-II par les cellules tumorales est d'ailleurs associée à une meilleure

réponse clinique [6]. Dans le cas du mélanome et du cancer du poumon, l'expression du CMH-II par les cellules tumorales et les néo-antigènes associés prédisent la réponse thérapeutique à l'anticorps anti-PD-1 [7]. D'autre part, dans un modèle pré-clinique murin de mélanome B16F10 pour lequel des néo-antigènes tumoraux restreints au CMH-II ont été identifiés, la vaccination avec ces néo-antigènes a inhibé la croissance tumorale et induit une forte infiltration de la tumeur par des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ [8].

Enfin, on ignore la raison pour laquelle dans certains modèles tumoraux, les

cellules dendritiques capables d'induire une immunité antitumorale semblent être les cellules cDC1 [8, 9], alors que dans d'autres modèles, ce sont les cellules cDC2 (en l'absence de lymphocytes T régulateurs) qui semblent nécessaires pour induire une immunité antitumorale impliquant les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs [10,11], comme c'est le cas dans l'étude que nous avons présentée [2]. ♦

MHC-II deletion inhibits melanoma growth in mice

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery* 2022 ; 12 : 31-46.
2. Shi H, Medler D, Wang J, *et al.* Suppression of melanoma by mice lacking MHC-II: Mechanisms and implications for cancer immunotherapy. *J Exp Med* 2024 ; 221 : e20240797.
3. Durai V, Murphy KM. Functions of murine dendritic cells. *Immunity* 2016 ; 45 : 719-36.
4. Paolini L, Tran T, Corgnac S, *et al.* Differential predictive value of resident memory CD8⁺ T cell subpopulations in patients with non-small-cell lung cancer treated by immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2024 ; 12 : e009440.
5. Zhou X, Jia X, Huang Z, *et al.* MHC class II regulation of CD8⁺ T cell tolerance and implications in autoimmunity and cancer immunotherapy. *Cell Reports* 2023 ; 42 : 113452.
6. Johnson DB, Estrada MV, Salgado R, *et al.* Melanoma-specific MHC-II expression represents a tumour-autonomous phenotype and predicts response to anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 10582.
7. Shao XM, Huang J, Niknafs N, *et al.* HLA class II immunogenic mutation burden predicts response to immune checkpoint blockade. *Ann Oncol* 2022 ; 33 : 728-38.
8. Kreiter S, Vormehr M, van de Roemer N, *et al.* Mutant MHC class II epitopes drive therapeutic immune responses to cancer. *Nature* 2015 ; 520 : 692-6.
9. Barry KC, Hsu J, Broz ML, *et al.* A natural killer/dendritic cell axis defines responsive tumor microenvironments in melanoma. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1178-91.
10. Hildner K, Edelson BT, Purtha WE, *et al.* Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8 α ⁺ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity. *Science* 2008 ; 322 : 1097-100.
11. Binnewies M, Mujal AM, Pollack JL, *et al.* Unleashing type-2 dendritic cells to drive protective antitumor CD4⁺ T cell immunity. *Cell* 2019 ; 177 : 556-71.e16.

