

**MIRi**

Moment Immuno Roche pour les Infirmières

## Immunologie et cancer du foie

Pr François Ghiringhelli, Inserm Dijon

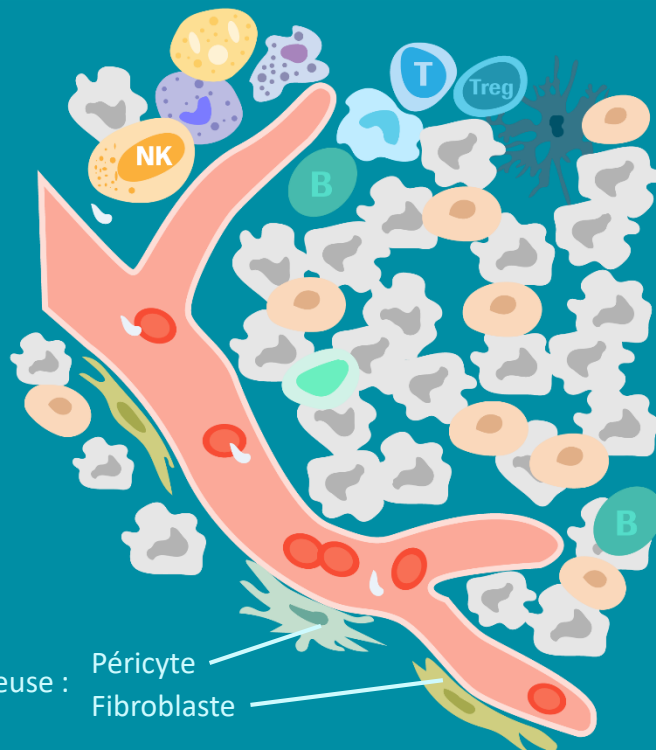
# Le microenvironnement tumoral n'est pas seulement constitué de cellules tumorales

**MIRi**

Moment Immuno Roche pour les infirmières

CNET  
CANCER

Roche



Microenvironnement tumoral

Origine mésenchymateuse :

Péricyte  
Fibroblaste



## Mécanisme suppressif



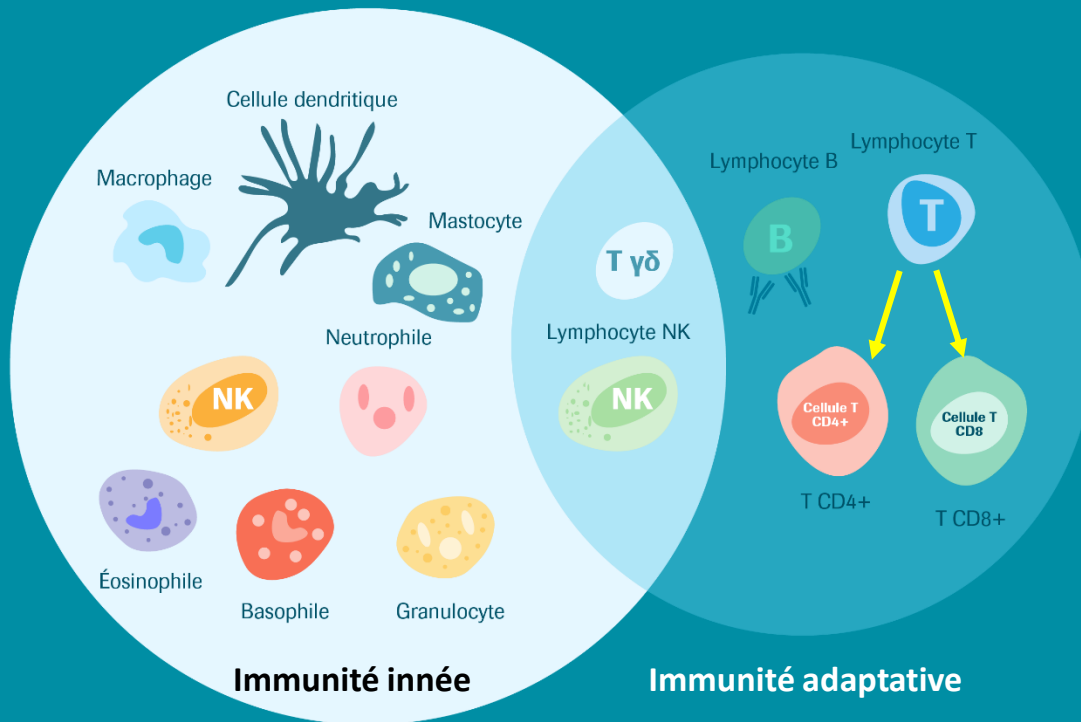
# Les différents acteurs de la réponse immunitaire : Acteur inné et adaptatif

**MIRi**

Marque Immuno Roche pour les Infirmités

**CNET**  
CANCER

**Roche**



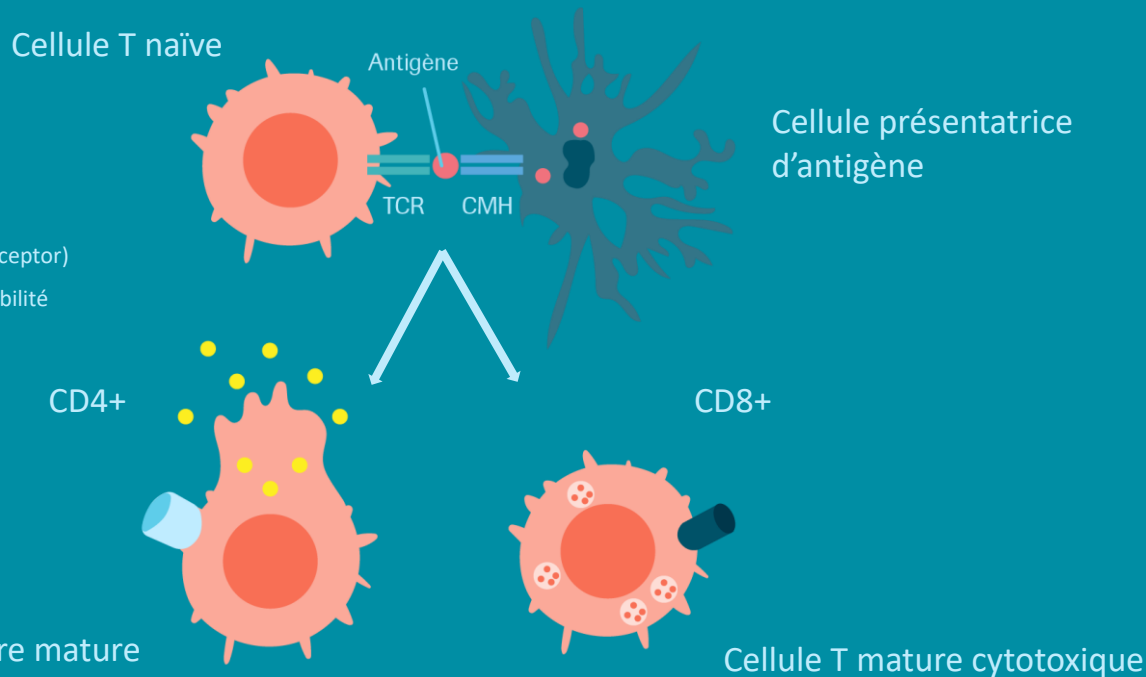
# Organisation de la réponse immunitaire adaptative antitumorale : 3 acteurs

**MIRi**

Moment Immuno Roche pour les Infirmités

CNET  
CANCER

Roche



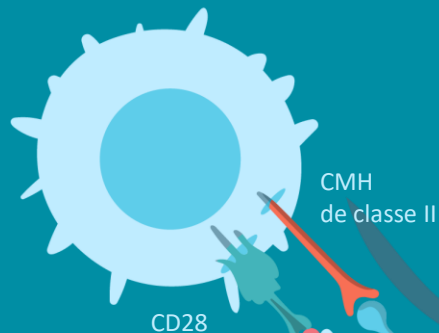
- TCR : Récepteur des cellules T (T Cell Receptor)
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

# Les cellules dendritiques : la clé de la communication innée adaptative

MIRI

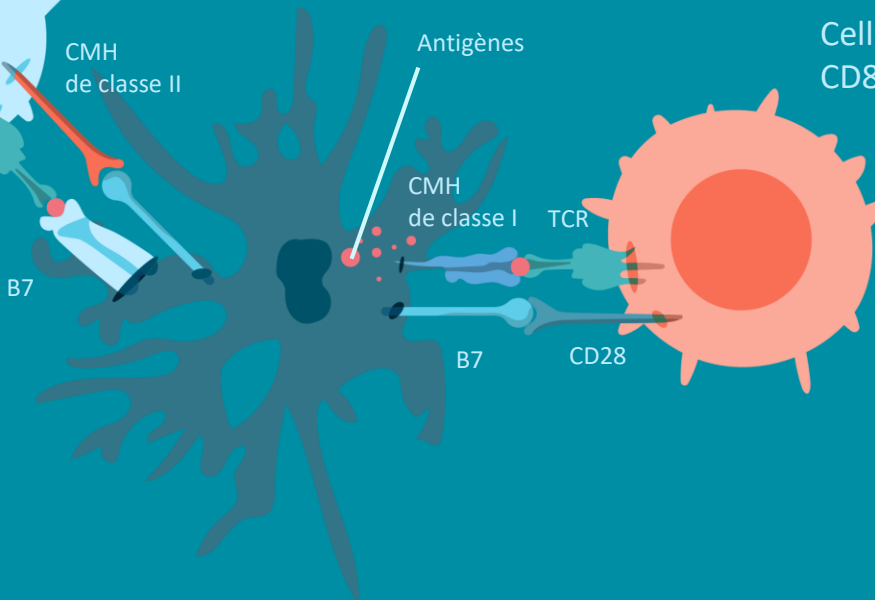
Moment Immuno Roche pour les Infirmières

Cellule T auxiliaire  
CD4+

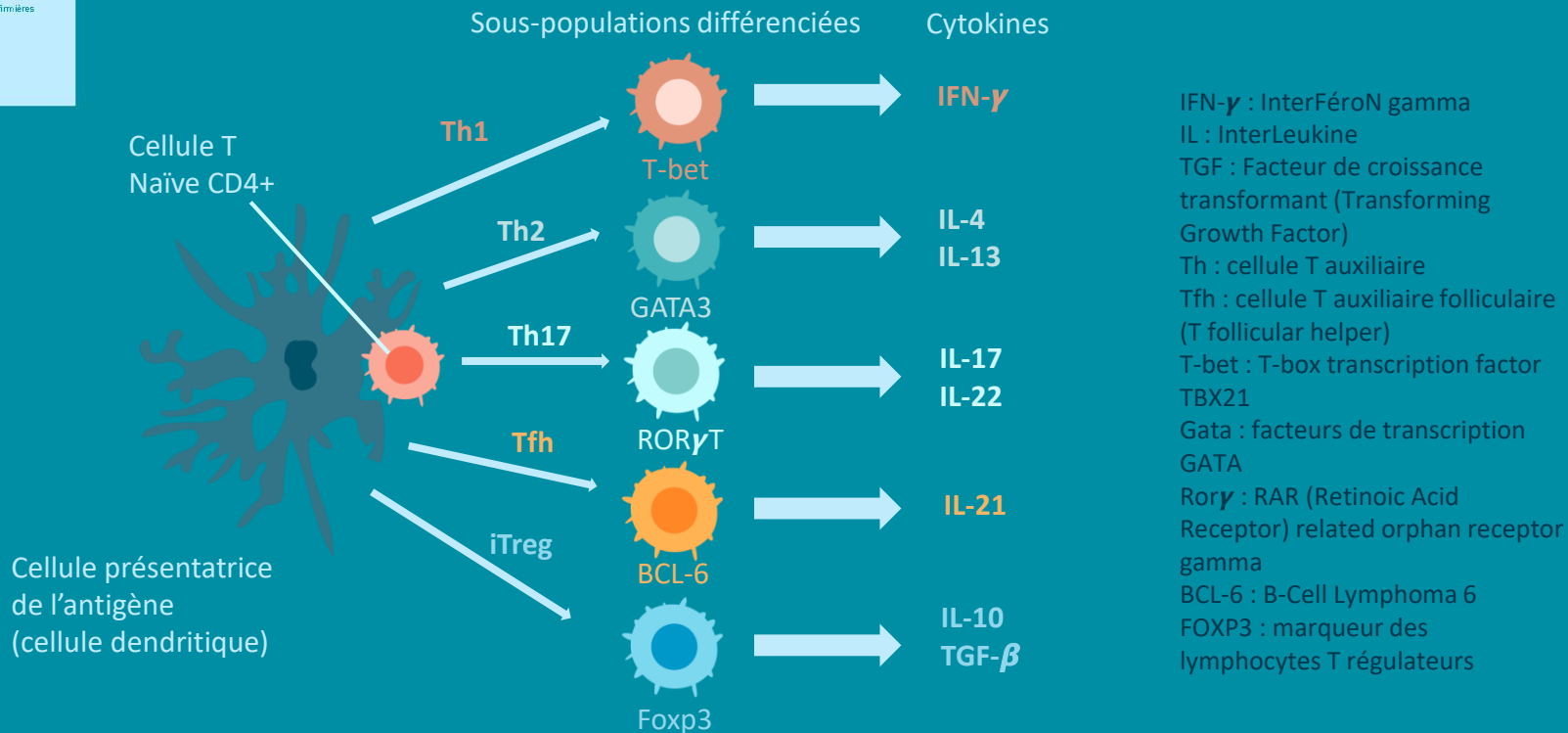


Cellule dendritique

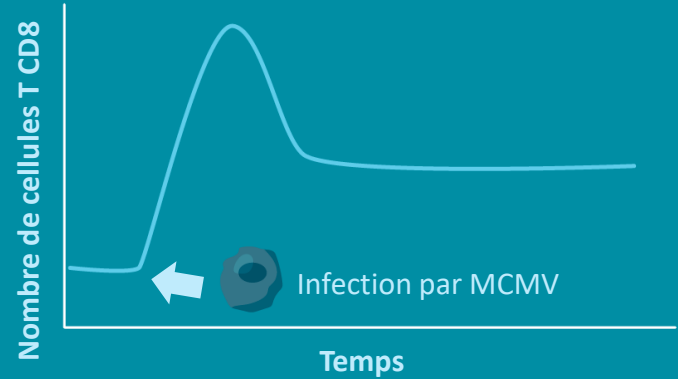
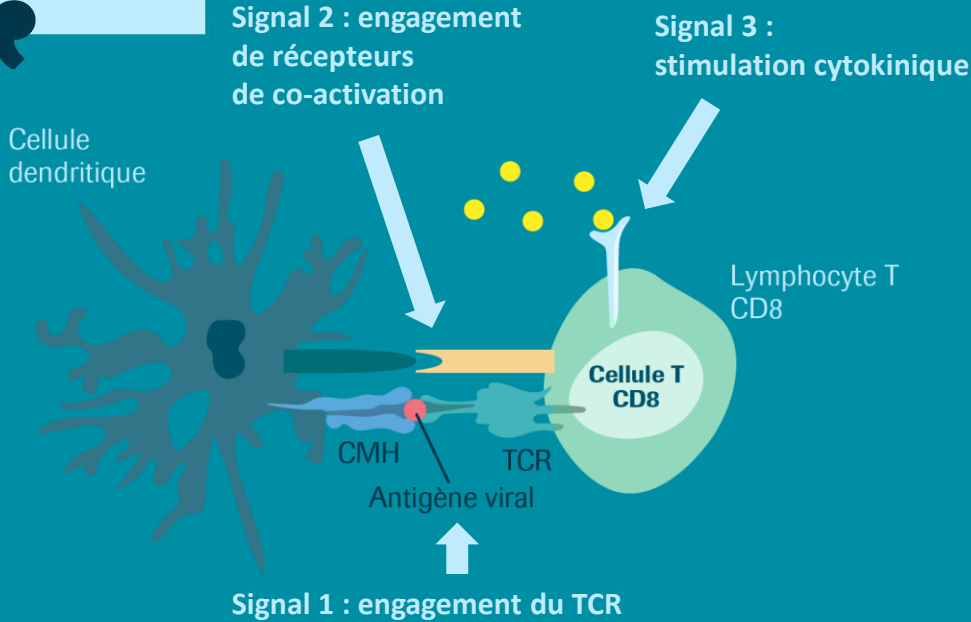
Cellule T cytotoxique  
CD8+



# Les multiples facettes de la réponse T CD4

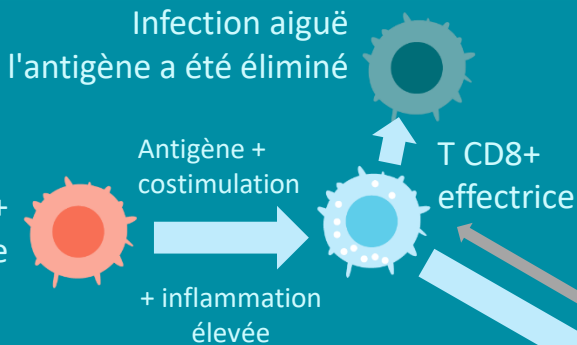


# Le lymphocyte T CD8 : le soldat de la réponse immunitaire antitumorale



MCMV : CytoMégaloVirus Murin

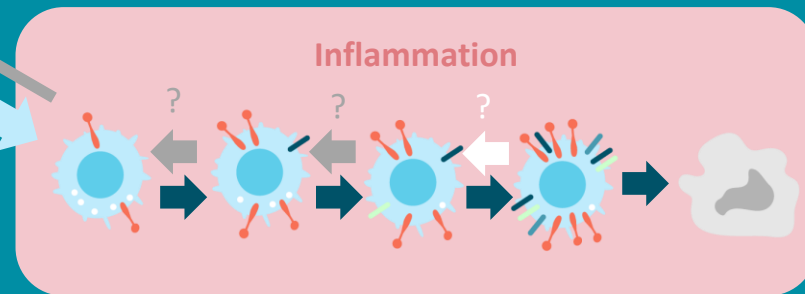
# La tolérance adaptative par les checkpoints : une nécessité pour éviter l'auto-immunité



## T CD8 + à mémoire hautement polyfonctionnelle

IFN- $\gamma$	TNF	CTL	IL2	Potentiel prolifératif	Apoptose
+++	+++	+++	+	+++	-

## Infection chronique $\Rightarrow$ l'antigène persiste



PD-1

CD244 (2B4)

LAG-3

CD160 (etc.)

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale  
CTL : Lymphocyte T Cytotoxique  
LAG-3 : Gène 3 d'Activation de Lymphocyte

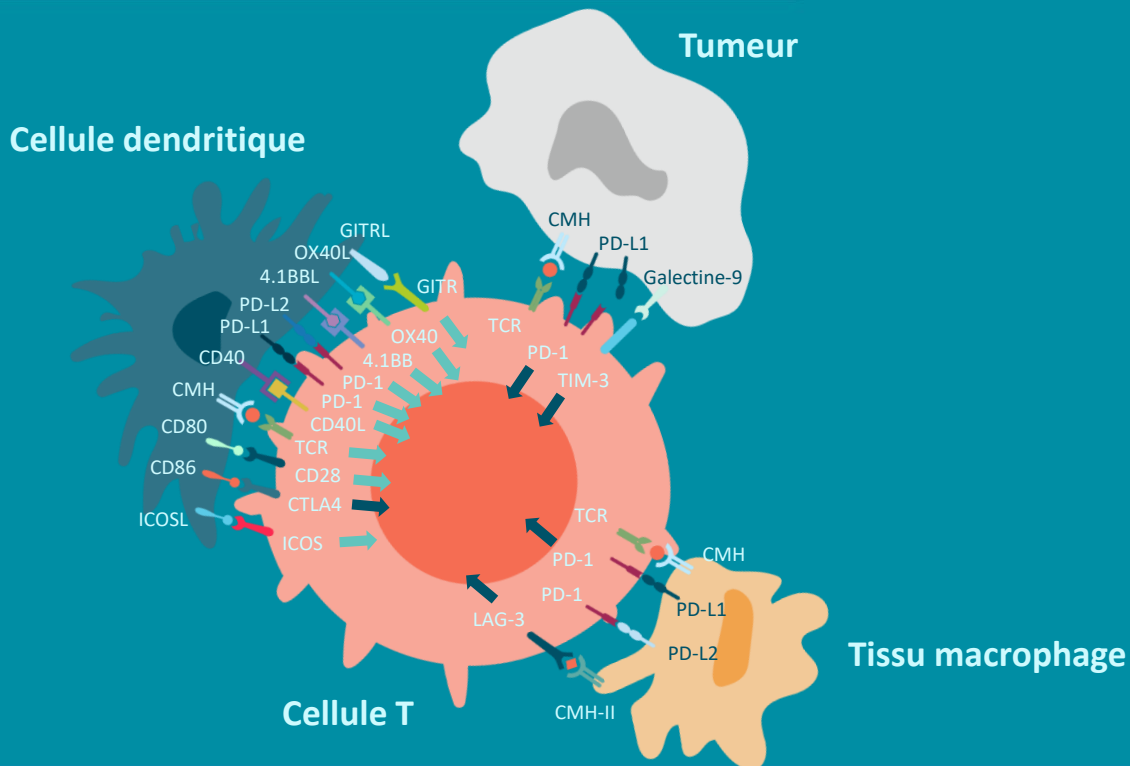
charge virale et/ou durée

Cellule T CD4+ auxiliaire

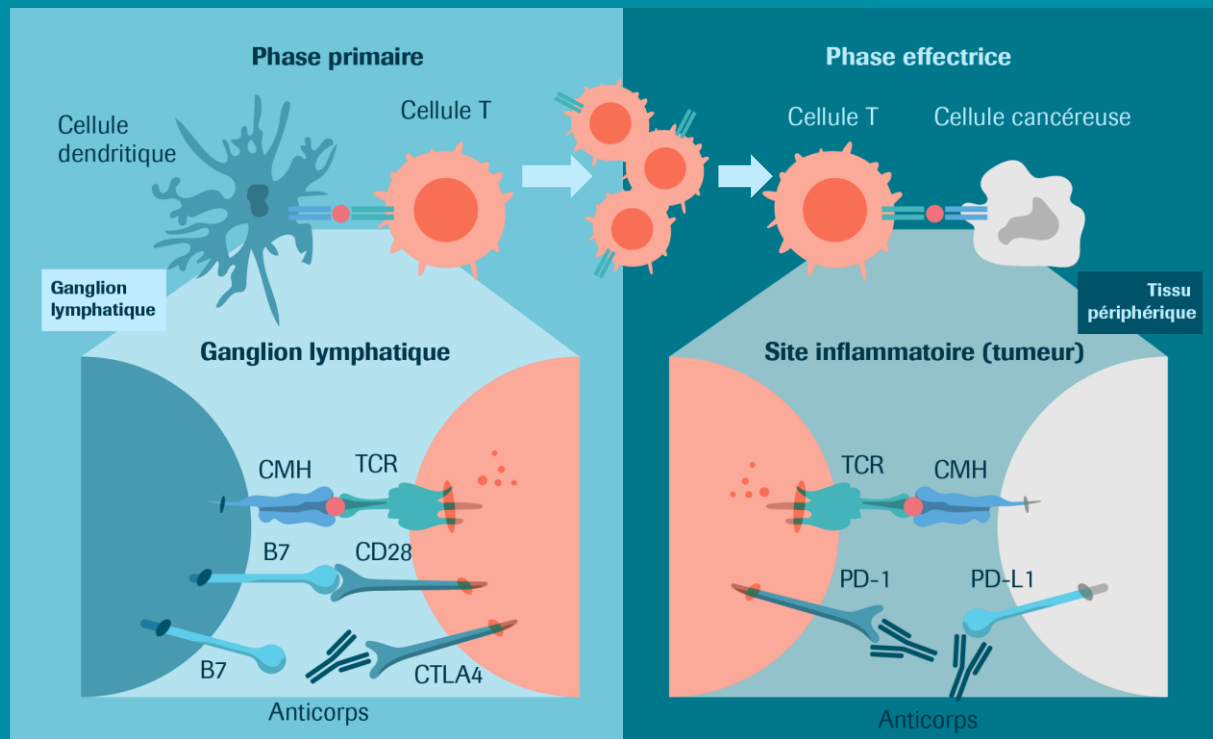
IFN- $\gamma$	TNF	CTL	IL2	Potentiel prolifératif	Apoptose
+++	++	++/-	++	-	-
++	+	+	-	+	-
+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-
+/-	-	-	-	-	++
					+++



# De multiples checkpoints sont exprimés à la surface des cellules épuisées



# Des lieux d'actions différents en fonction du type de checkpoint



CTLA4 : Antigène 4 du Lymphocyte T Cytotoxique  
 PD-1 : Programmed cell Death 1  
 PD-L1 : Programmed Death-Ligand 1

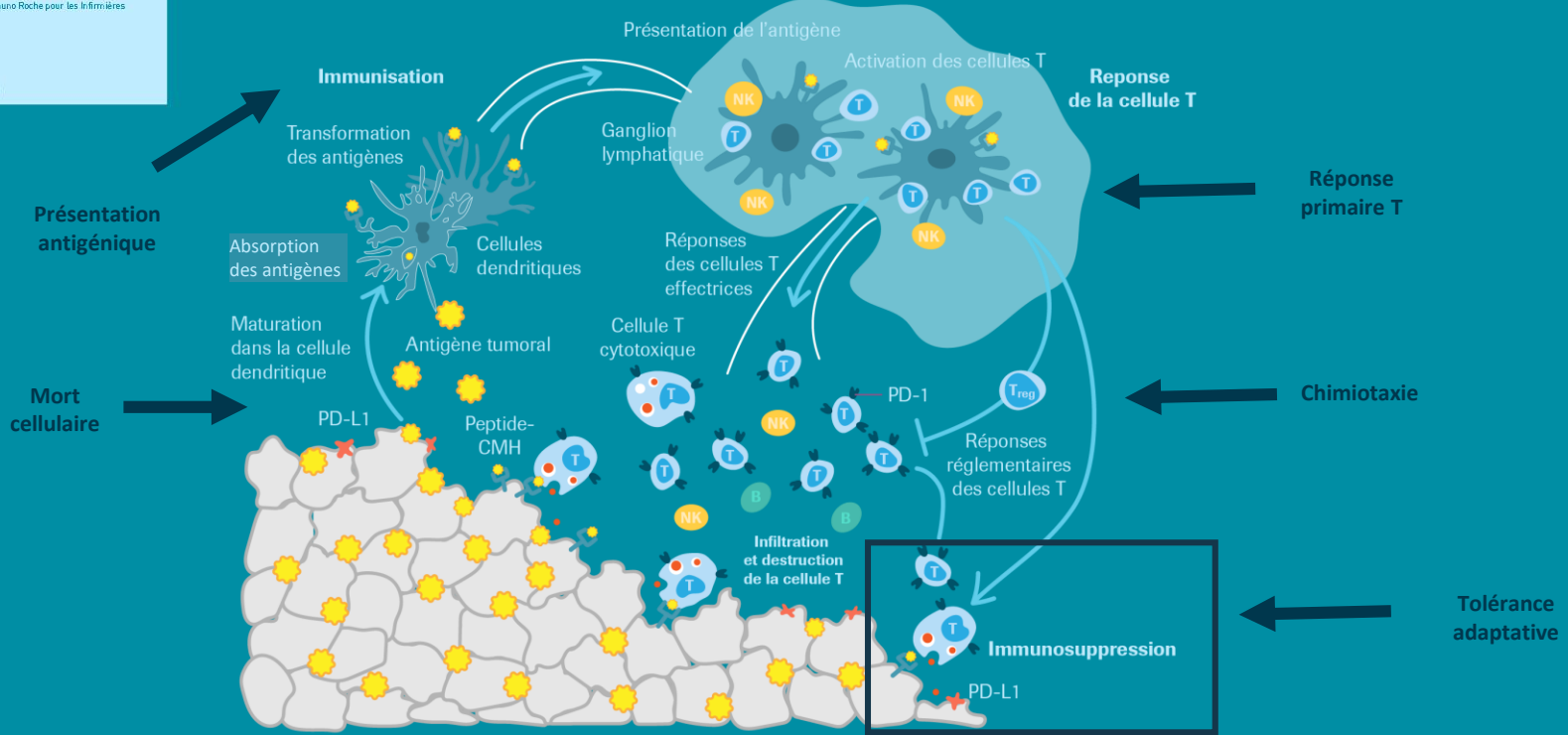
# MIRI

Moment Immuno Roche pour les Infirmières

## Un résumé de la réponse immunitaire contre le cancer

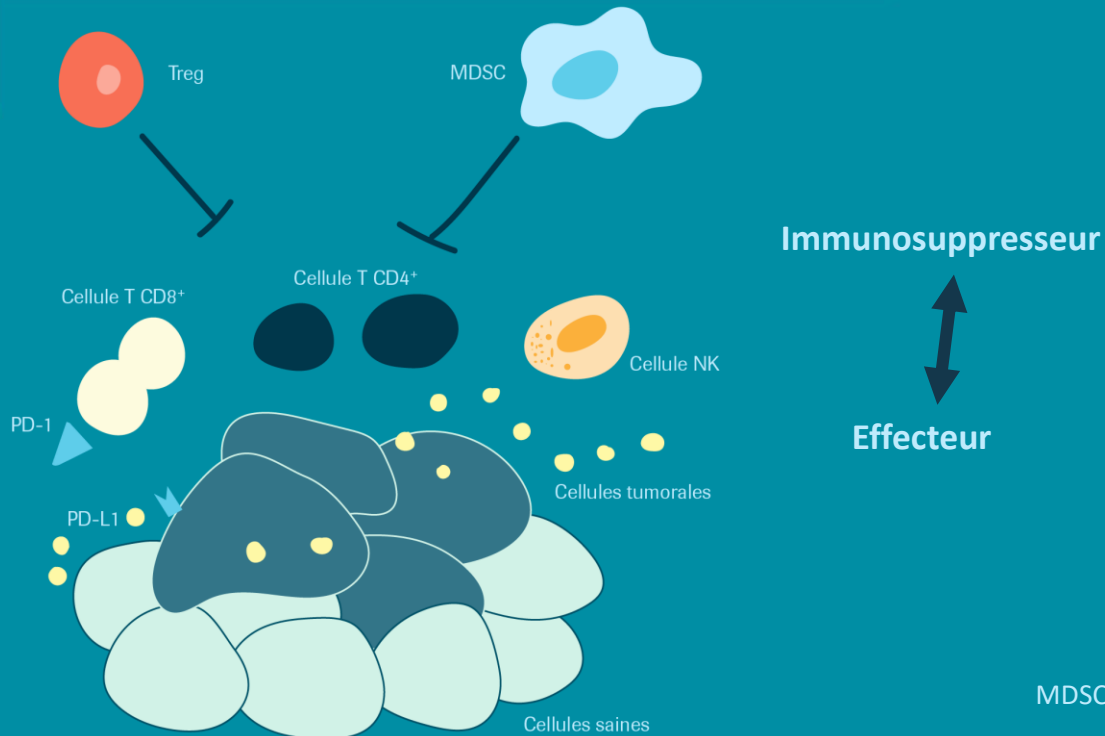
CNET  
CANCER

Roche





# La réponse immunitaire : une dynamique complexe régulée par l'immunosuppression

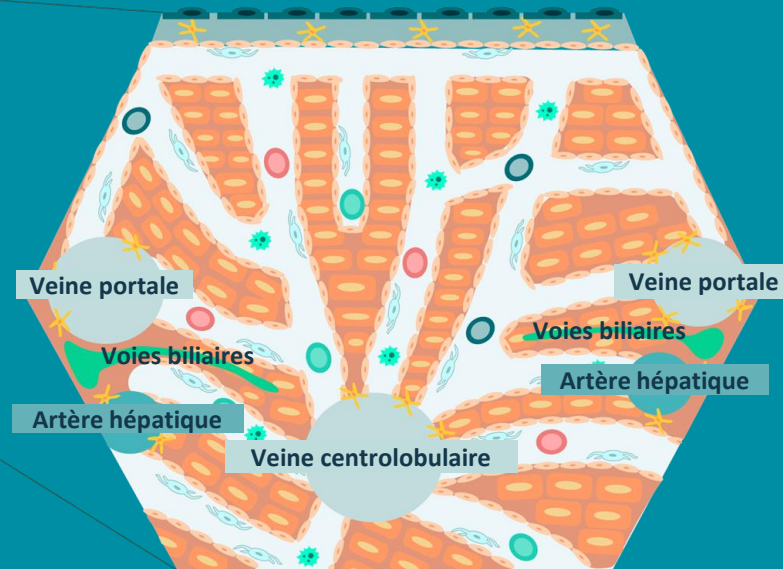
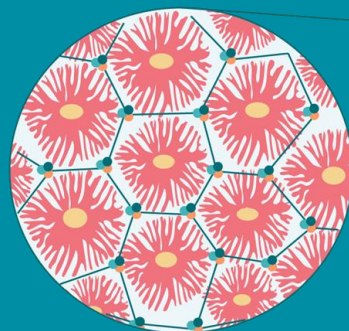


MDSC : cellules myéloïdes suppressives

# Le foie est un organe immunitaire

**MIRi**

Moment Immuno Roche pour les Hépatites



- Cellule CX3CR1+



- Cellule de Kupffer



- Neutrophile



- Lymphocyte B



- Lymphocyte T



- Cellule NK



- Hépatocyte



- Cellule mésothéliale



- Cellule endothéliale sinusoidale du foie

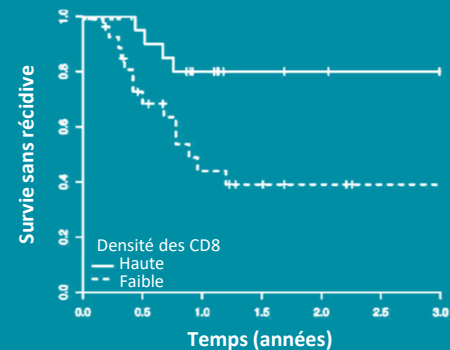
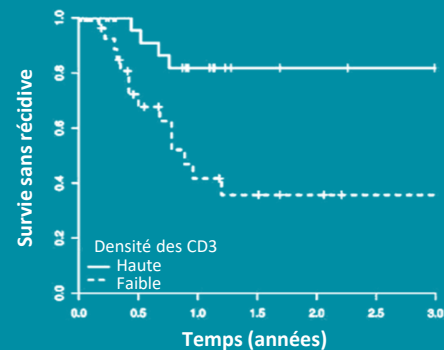
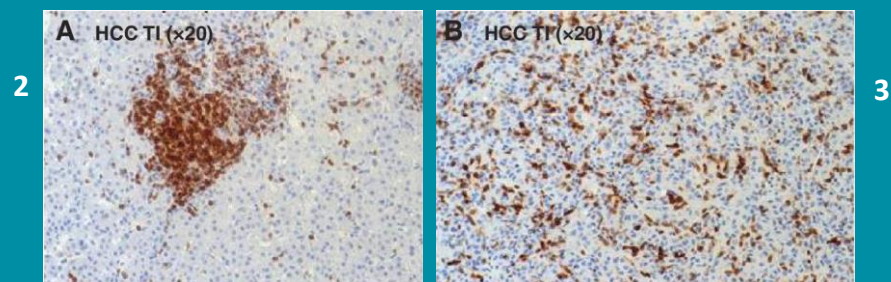
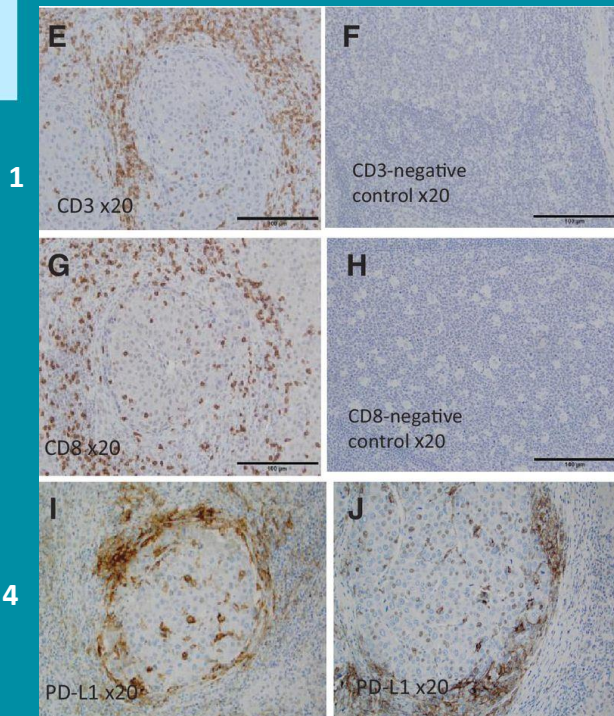


- Lobule hépatique



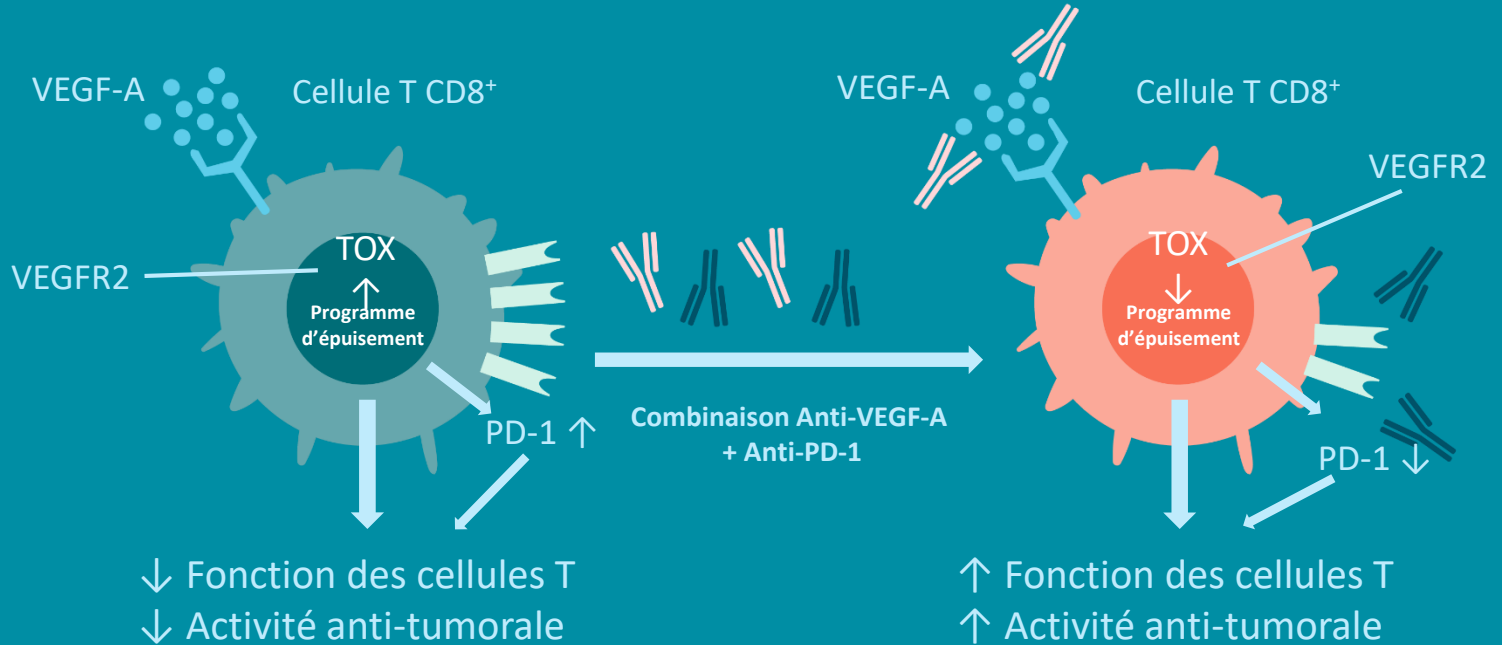
- Triade portale

# Le carcinome hépatocellulaire est infiltré par des lymphocytes





# Le VEGF est impliqué dans l'épuisement des lymphocytes T



VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VEGFR : récepteur du VEGF

# Le VEGF est fortement exprimé et un facteur de mauvais pronostic

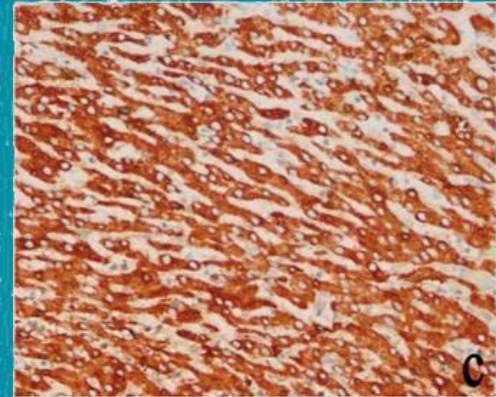
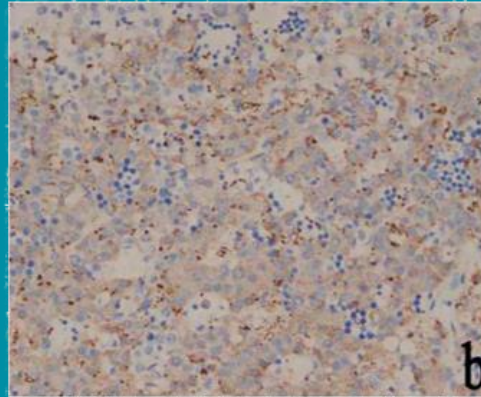
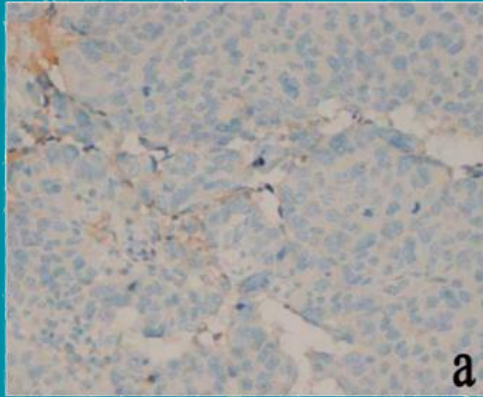
## Intensité de coloration

Faible

Moyenne

Forte

VEGF



a

b

c