

INFLAMMATION ET CANCER : CIBLES DE LA MICRO-IMMUNOTHERAPIE



Depuis de très nombreuses années, voire des décennies, l'implication de l'inflammation dans le développement du cancer n'est plus remise en question.

Rudolph Karl Virchow, médecin allemand, qui, le premier, découvrit les cellules leucémiques, écrivait déjà en 1863 dans un de ses articles : « *Les infiltrats lymphoréticulaires reflètent l'origine du cancer au site d'inflammations chroniques* ».

Depuis 1863, la médecine a été de plus en plus loin dans cette implication inflammation-cancer, et pas moins de 24 publications sur ce sujet¹ ont été publiées en 2009 dans *The Lancet Oncology*. Il faut cependant faire la part des choses entre « inflammation » et « inflammation ».

Le processus inflammatoire est de mieux en mieux décrypté par les chercheurs, et il est important de démystifier son rôle dans le développement des tumeurs solides. L'inflammation est un système de défense fort utile contre les cellules cancéreuses pré-métastatiques. Par contre, lorsque la tumeur est installée, elle va détourner le processus inflammatoire à son profit.

Via l'utilisation de souches immuno-

logiques et de dilutions pertinentes, la Micro-Immunothérapie peut être utilisée pour freiner la tumeur dans son développement, en freinant ses différents mécanismes de progression : promotion tumorale via l'immunosuppression induite par le shift des macrophages M1 pro-inflammatoire en macrophages M2 pro-tumoraux, angiogenèse, modification tissulaire et réparation cellulaire.

Processus d'installation d'une prolifération tumorale

Une cellule cancéreuse est au départ une cellule « normale » qui a muté de nombreuses fois et dont les processus de surveillance déficients n'ont pas permis la réparation ou l'élimination. Cette cellule va proliférer de manière aberrante.

L'inflammation est avant tout un mécanisme de défense de l'hôte contre les attaques externes et internes, en ce compris les cellules tumorales.

Lorsque la cellule précancéreuse mute dans un site d'inflammation, elle peut tomber sur des leucocytes, globules blancs infiltrés, parmi lesquels on trouve des macrophages activés de type M1 qui vont la détruire. La cel-

¹ Mots clés de recherche : inflammation + cancer sur <http://www.thelancet.com/journals/lanonc/issue/current>

lule cancéreuse peut également être prise en charge par des cellules NK, ces dernières sécrétant de l'IFN γ dans le but d'activer les macrophages (M1). Une fois activés, ceux-ci vont, à leur tour, synthétiser du TNF α entraînant la mort de la cellule cancéreuse.

Les cellules immunitaires reconnaissent les cellules tumorales circulantes et détruisent les tumeurs avant leur installation, comme repris dans la figure 1 ci-dessous. Dans ce cadre, qui peut être considéré comme un scénario optimisé, la cellule tumorale n'a pas la possibilité de s'installer et est éliminée par le système immunitaire, via un processus inflammatoire cytotoxique.

L'inflammation est donc à considérer comme un allié de l'organisme pour lutter contre l'invasion cancéreuse.

Malheureusement, l'instabilité génétique des cellules néoplasiques leur permet par-

fois de s'évader dans le système sanguin et une réponse inflammatoire déficiente va leur permettre de s'installer (tumeur) ou de se disséminer dans l'organisme (métastases).

Une fois le foyer néoplasique installé, les cellules tumorales commencent à sécréter un ensemble de facteurs qui leur permettront de se développer et de coloniser l'ensemble du corps humain, leur hôte.

Pour ce faire, les cellules tumorales implantées vont modifier leur environnement et induire la modification du phénotype des macrophages de type M1 en macrophages de type M2, encore appelé TAM (Tumor Associated Macrophage). Ces derniers, stimulés par les cytokines IL-4, IL-13 et IL-10, par des glucocorticoïdes et un complexe immunoglobuline/ligands TLR, vont avoir des caractéristiques tout à fait propices au développement de la tumeur. Les macrophages

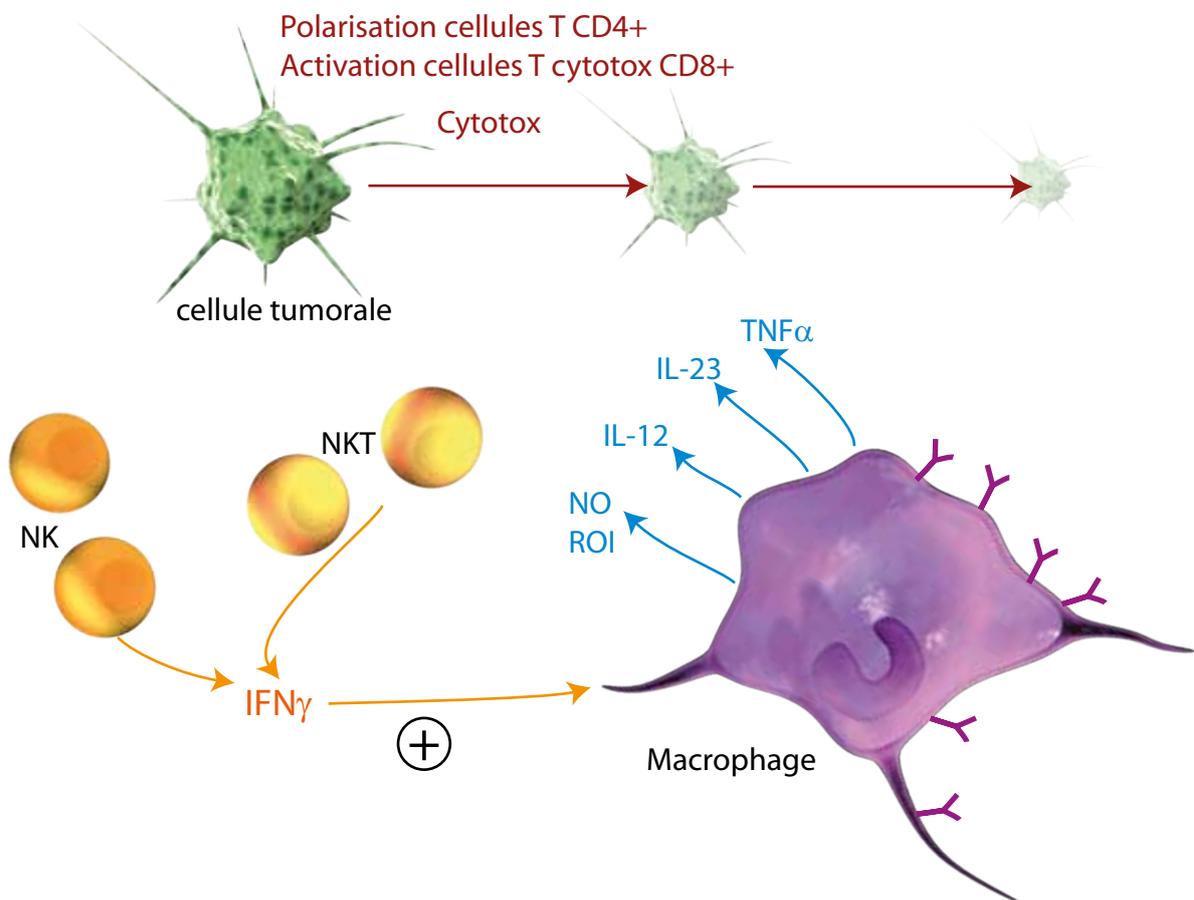


Figure 1 : le macrophage M1 est activé par l'IFN γ produit par les NK et les NKT et dispose d'une grande capacité de présentation des Ag, d'une production élevée d'IL-12 et d'IL-23, stimule la réponse de type Th1, et a une activité CYTOTOXIQUE via la sécrétion de NO, ROI et TNF α .

M2 vont exprimer fortement l'IL-10, l'IL-1R, l'IL-1decoyR, le TGFβ, l'EGF, le FGFbasic et le VEGF et faiblement l'IL-12.

Le passage du modèle de macrophage M1 au modèle M2 a ainsi plusieurs conséquences idéales au développement de la tumeur :

1. la promotion de l'angiogenèse permettant à la tumeur de s'approvisionner en éléments nutritifs assurant ainsi sa croissance,
2. le développement de niches métastatiques,
3. la réparation et le remodelage tissulaire, et *in fine*,
4. la promotion tumorale.

Deux voies moléculaires permettent d'expliquer en partie la connexion entre inflammation et cancer :

- la voie intrinsèque qui met en jeu l'activation d'oncogènes aboutissant à la mise en route d'un programme inflammatoire
- la voie extrinsèque qui reprend l'ensemble des conditions inflammatoires qui promeuvent le cancer.

Ces deux voies aboutissent à l'activation de trois facteurs clefs : NF-κB, HIF-1α et STAT3, qui facilitent grandement les modifications du microenvironnement notées plus haut.

Ces trois facteurs sont activés via la sécrétion de TGFβ par les cellules cancéreuses myéloïdes et mésenchymateuses. Le TGFβ induit également l'EMT (transition Epithélio-mésenchymateuse).

La figure 2 reprend les différents mécanismes utilisés par la tumeur pour assurer son développement et sa colonisation dans l'organisme.

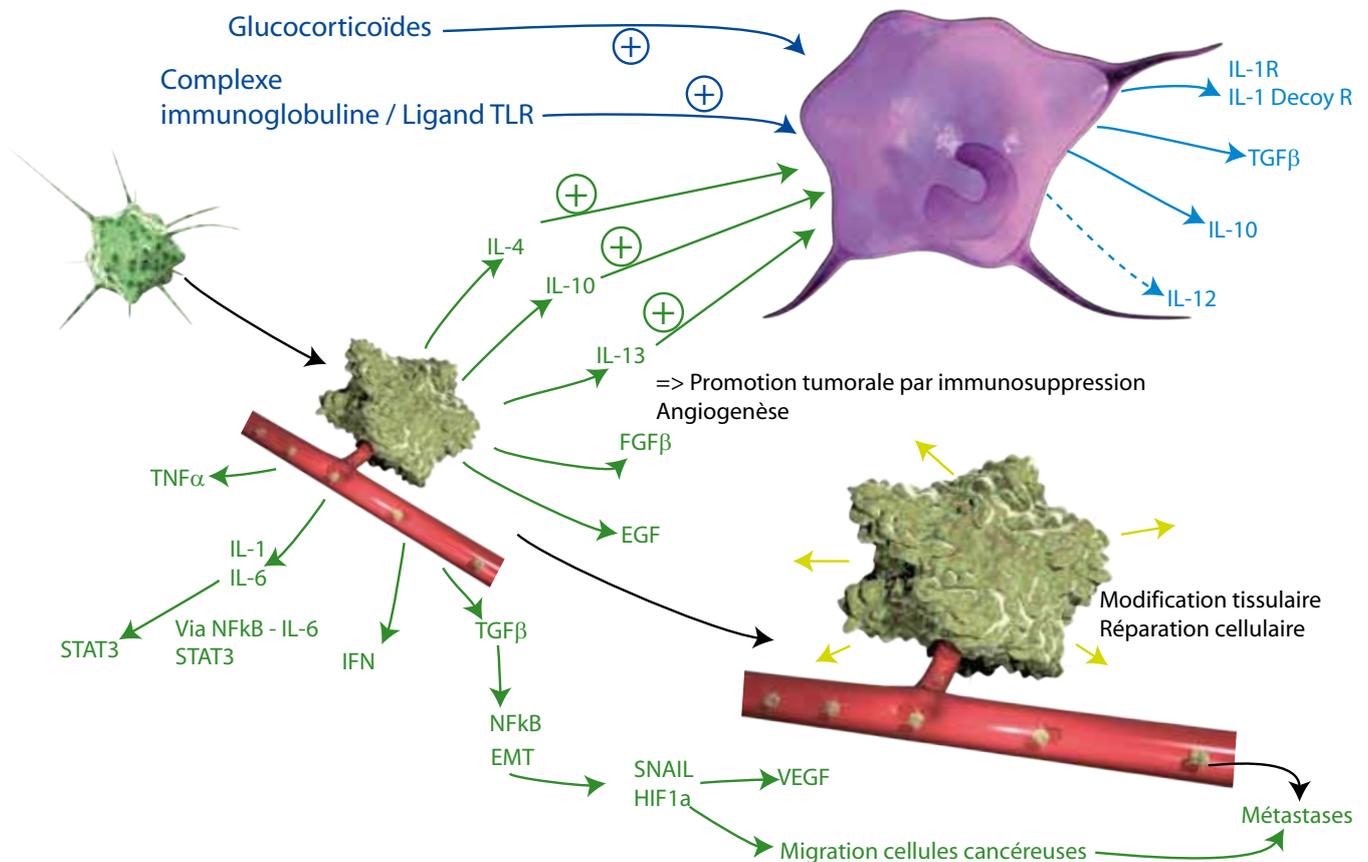


Figure 2 : schéma d'installation d'une tumeur solide. La cellule cancéreuse libère des facteurs de croissance (VEGF, EGF, FGFb, TGFβ) qui stimule l'angiogenèse, des cytokines permettant le shift M1-M2 et l'immunosuppression laissant libre cours à la promotion tumorale.

Domaine d'action de la formule C1-N:

La Micro-Immuno-thérapie utilise le principe de la loi d'Arndt Schultz : les souches immunologiques utilisées sont frénatrices en hautes dilutions, modulatrices en moyennes dilutions et stimulatrices en basse dilutions. Via l'utilisation de certaines souches intervenant dans le processus tumoral, et un choix de dilutions pertinentes, la formule C1-N permet d'assurer un soutien immunitaire dans les domaines oncologiques liés aux tumeurs solides.

Formule C1-N et cytotoxicité : cellules cancéreuses non installées

Lorsqu'une cellule cancéreuse non installée est détectée par le système immunitaire, ce-

lui-ci déclenche une réaction inflammatoire de type Th1. Les cellules NK (natural killer), et NKT (Natural Killer T) libèrent de l'interféron gamma qui induit l'activation des macrophages M1. Les macrophages M1 produisent des substances cytotoxiques, comme le NO (oxyde Nitrique) et des cytokines de type I comme l'IL-23, l'IL-12 et le TNF α . L'utilisation d'interféron gamma en dilution stimulatrice a pour but d'augmenter l'activation des macrophages M1. La présence de l'IL-12 et de TNF α en dilution stimulatrice a pour but de renforcer la destruction de la cellule cancéreuse non encore installée. Ce mécanisme est valable dans la lutte contre les cellules métastatiques qui auraient échappés aux différents systèmes de contrôle.

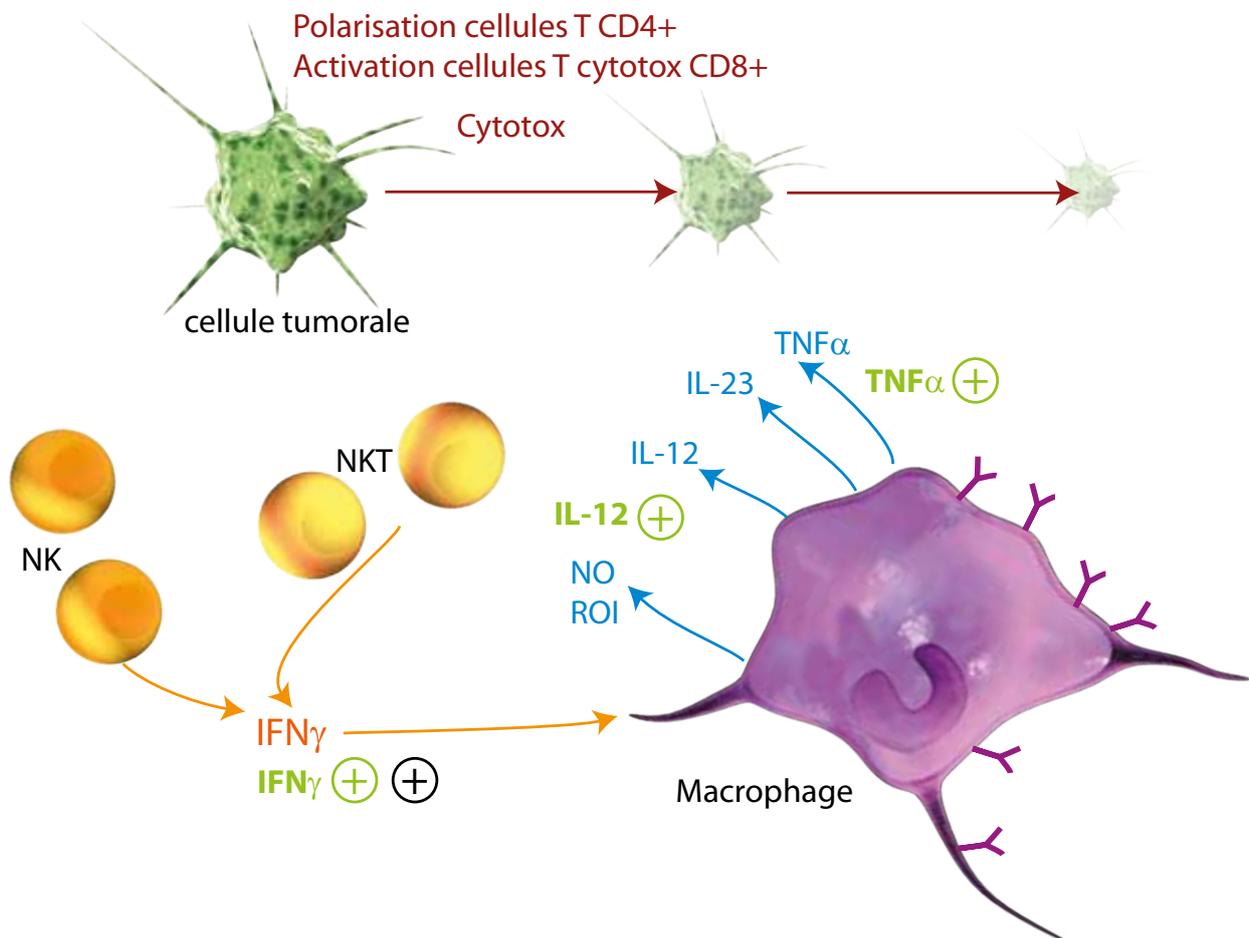


Figure 3 : Mécanisme d'action de la formule C1-N sur les cellules tumorales non installées

Formule C1-N et shift M1-M2 : progression tumorale

Lorsque la cellule cancéreuse passe au travers du filet tissé par le système immunitaire, elle s'implante et se transforme en tumeur. Le shift M1-M2 se produit au fur et à mesure de l'évolution tumorale qui est associée à la polarisation vers un phénotype Th2, qui bloque la réponse cytotoxique Th1/CD8+. Les TAM (Tumeur Associated Macrophage) ou macrophages M2 sont stimulés par certaines cytokines comme l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13, sécrétées par les tumeurs. Les macrophages M2 expriment des taux très faibles de cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-1β, TNFα et IL-6), mais, par contre, expriment des taux très élevés de cytokines immuno-

suppressives (IL-10 et TGFβ). Les TAM (M2) sont donc pro-tumoraux.

L'apport d'IL-12 permet de contrer ce shift et de retransformer les macrophages en macrophages de type M1.

La présence de plusieurs cytokines pro-inflammatoires en basse dilution stimulatrice (IL-12 et TNFα), et de cytokines immuno-suppressives en haute dilution frénatrice (IL-10 et TGFβ) ont pour but de freiner le shift, voire de le renverser via la présence de l'IL-12.

Formule C1-N et angiogénèse tumorale :

Pour permettre sa croissance, la tumeur a un besoin constant et croissant de nourriture. Cet apport en nourriture se fait via les vais-

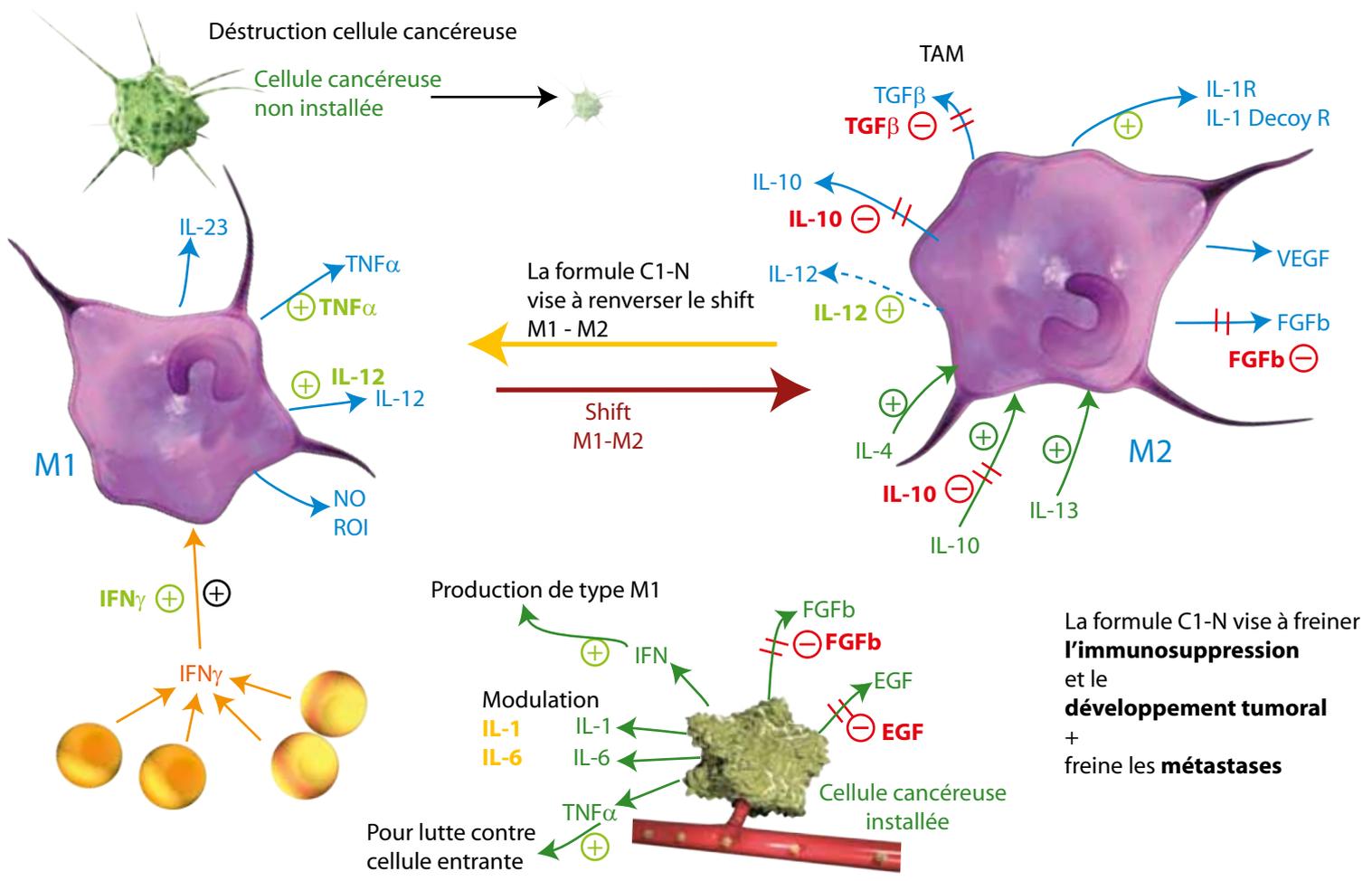


Figure 4 : Mécanisme d'action de la formule C1-N sur le shift M1 – M2

seaux sanguins. L'angiogenèse est donc un facteur clef dans la croissance tumorale. De nombreux facteurs sont impliqués dans l'angiogenèse, comme le TGFβ, l'EGF, le VEGF et le FGFb. Ces facteurs sont sécrétés à la fois par la cellule tumorale, mais également par les TAM, les macrophages M2.

Trois de ces facteurs de croissance, le TGFβ, l'EGF, et le FGFb, sont utilisés en dilutions frénatrice dans la formule C1-N, ce qui a pour but de freiner l'angiogenèse et donc de diminuer l'apport nutritionnel de la tumeur. L'utilisation d'une dilution frénatrice de TGFβ a également pour but de bloquer la voie NFκB, et *in fine*, la sécrétion de VEGF.

Formule C1-N et voies inflammatoires Th2 induites par la cellule cancéreuse installée :

Les différentes voies inflammatoires Th2 sont celles de NFκB, de l'HIF-1α et du STAT3. Ces trois mécanismes sont induits par le TGFβ.

L'utilisation d'une dilution frénatrice de TGFβ en Micro-ImmunoThérapie a pour but de couper toutes ces voies Th2, comme on peut le voir dans le bas de la figure 5, ci-dessous.

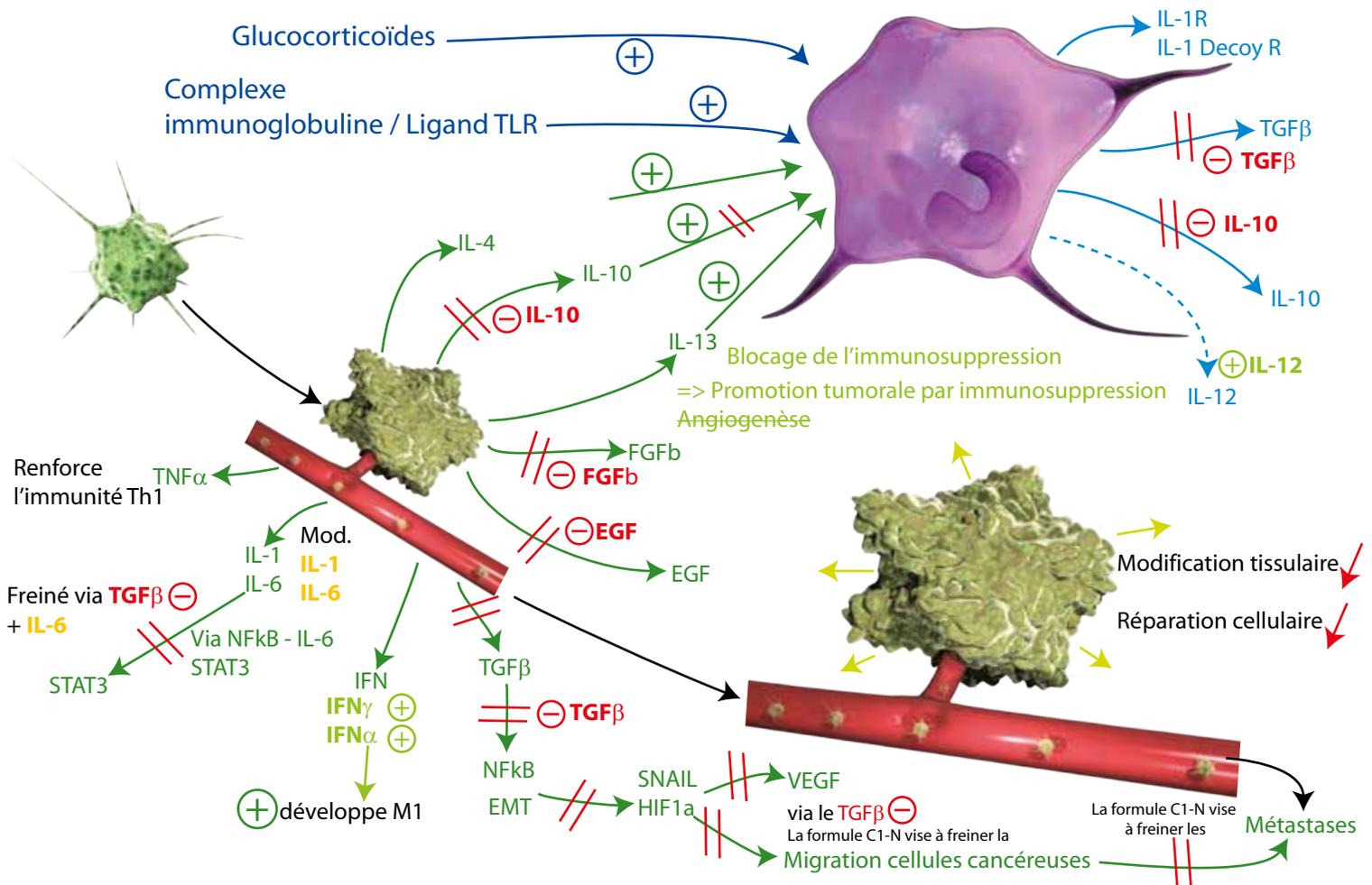


Figure 5 : Mécanisme d'action de la formule C1-N sur l'angiogenèse

Formule C1-N et immunosuppression induite par la cellule cancéreuse installée :

Lorsque les macrophages M2 sont activés, ils libèrent de l'IL-10 et du TGF β , de même que de l'IL-1R et de l'IL-1 decoyR.

L'utilisation d'une dilution frénatrice de TGF β et d'IL-10 en Micro-Immunothérapie à pour but de contrer cette voie pro-tumorale.

Conclusions :

L'inflammation permet au corps humain de se défendre contre les agressions, qu'elles proviennent d'agresseurs extérieurs comme les virus et les bactéries, ou d'agresseurs intérieurs comme les cellules mutantes cancéreuses. Le processus inflammatoire est donc bénéfique et même salvateur lorsqu'il s'agit d'une cellule cancéreuse libre. Malheureusement, les cellules cancéreuses passent parfois au travers des mailles du filet tissé par le système immunitaire et s'installent dans le corps humain en le colonisant.

Lorsqu'elles sont installées, ces cellules pervertissent leur environnement et le système immunitaire et le font travailler à leur avantage, en modifiant le phénotype des macrophages et en sécrétant des cytokines et des facteurs de croissance qui stimulent l'angiogenèse et favorisent l'immunosuppression, laissant libre cours à la progression tumorale et à l'invasion du corps par les métastases. Les différentes voies utilisées par les cellules tumorales sont désormais bien connues et largement décrites par la littérature scientifique.

Ce sont ces voies qui sont utilisées par la Micro-Immunothérapie dans le but de lutter contre les tumeurs solides, en utilisant leurs propres armes : les cytokines (IL, IFN, ...) et les facteurs de croissances (EGF, FGF, TNF, ...) libérés par la tumeur, utilisés en basse, en moyenne ou en haute dilution, pour stimuler les voies de défenses anti-tumorales et freiner les voies pro-tumorales.

Bibliographie :

1. Fran Balkwill, A. Mantovani.
Inflammation and cancer : back to Virchow ? The Lancet. February 17, 2001.
2. Y. Wu, B.P. Zhou.
Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. Cell Cycle 2009 Oct 15;8(20):3267-73. Epub 2009 Oct 3.
3. S. K. Watkins, N. K. Egilmez, J ; Suttles and R. D. Stout.
IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumor-infiltrating macrophages in vitro and in vivo. J. Immunol. 2007; 178; 1357-1362.
4. A. Mantovani, P. Romero, A.K. Palucka, F. M. Marincola.
Tumour immunity : effector response to tumour and role of the microenvironment. The Lancet. February 2008.
5. C. Porta and al.
Cellular and Molecular pathways linking inflammation and cancer. Immunobiology, septembre 2009.
6. A.Sica.
Role of tumor-associated macrophages in cancer related inflammation. Exp Onc 2010 32,3,153-158.

3IDI



Institut 3IDI

6, rue Fortuné Parenteau

85700 POUZAUGES

Tél : 02 51 57 53 60

Fax : 02 51 91 39 68

E-mail : institut@3idi.org

www.3idi.org