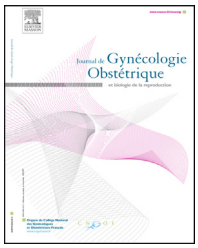
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2016) xxx, xxx—xxx

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com



MISE À JOUR

Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques

Immunological aspects of ovarian cancer: Therapeutic perspectives

M. Nayama [a], P. Collinet [b,d], M. Salzet [c,1], D. Vinatier [b,c,d,*]

[a] *Service de gynécologie obstétrique, maternité Issaka-Gazoby, BP 10975, Niamey, Niger*
[b] *CHU de Lille, 59000 Lille, France*
[c] *EA 4550, IFR 147, laboratoire PRISM : protéomique, réponse inflammatoire, spectrométrie de Masse, université Lille 1, bâtiment SN3, 1er étage, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France*
[d] *Département universitaire de gynécologie obstétrique, université Nord-de-France, 59045 Lille cedex, France*

Reçu le 6 septembre 2013 ; avis du comité de lecture le 7 mai 2016 ; définitivement accepté le 13 mai 2016

MOTS CLÉS
Tolérance immunitaire ;
Cancer de l'ovaire ;
Immunothérapie

Résumé Le cancer de l'ovaire est reconnu par le système immunitaire de son hôte. Dans un premier temps, il est efficace pour détruire et éliminer le cancer. Mais progressivement, seront sélectionnées les cellules tumorales résistantes, les plus agressives et celles capables de se protéger en induisant une tolérance immunitaire. L'immunothérapie pour être efficace devra envisager deux volets de la réponse immunitaire avec une action sur les effecteurs cytotoxiques de l'immunité et une action sur les mécanismes de tolérance. Les manipulations du système immunitaire doivent être prudentes, car les effets immunitaires ne sont pas isolés. Une manipulation théoriquement efficace peut entraîner simultanément un effet néfaste qui n'avait pas été envisagé et qui pourrait neutraliser les bénéfices du traitement. La connaissance des mécanismes de tolérance mis en place par la tumeur est pour le clinicien un préalable nécessaire avant qu'il ne prescrive ces traitements.
© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Ovarian cancer;
Immunotherapy;

Summary Ovarian cancer is recognized by the immunological system of its host. Initially, it is effective to destroy and eliminate the cancer. But gradually, resistant tumor cells more aggressive and those able to protect themselves by inducing immune tolerance will be selected. Immunotherapy to be effective should consider both components of immune response with

* Auteur correspondant. Service de chirurgie gynécologique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France.
Adresse e-mail : denis.vinatier@chru-lille.fr (D. Vinatier).
[1] http://www.laboratoire-prism.fr.

http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005
0368-2315/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

Immune tolerance

an action on cytotoxic immune effectors and action on tolerance mechanisms. The manipulations of the immune system should be cautious, because the immune effects are not isolated. A theoretically efficient handling may simultaneously cause an adverse effect which was not envisaged and could neutralize the benefits of treatment. Knowledge of tolerance mechanisms set up by the tumor is for the clinician a prerequisite before they prescribe these treatments. For each cancer, the knowledge of its immunological status is a prerequisite to propose adapted immunological therapies.
© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

ADCC	*antibody dependant cytototoxicity*
APC	*antigen presenting cell*
AHR	*aryl hydrocarbon receptor*
CCL 3,4,5,22,28	chemokine cytokine ligand 3,4,5,22,28
CCR	*chemokine cytokine receptor*
CD	*cluster of differentiation*
COX 2	cyclo oxygenase 2
CSF-1	*colony stimulating factor-1*
CTL	*cytotoxic T lymphocyte*
CTLA-4	*cytotoxic T cell antigen-4*
DC	*dendritic cell*
Fox3	*Forkhead box P3*
NK	*natural killer*
GAL-1	*galectine 1*
GdA	glycodeline
GM-CSF	*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*
GVHD	*graft versus host disease*
HDACi	*inhibitors of histone deacetylation*
HLA	*human leucocyte antigen*
iCOS	*Inducible T-cell co-stimulator*
IDO	*indoleamine 2,3-dioxygenase*
IFN-α	*interferon* α
iNOS	*inducible nitric oxide synthase*
LAG 3	*lymphocyte activation gene 3 protein*
MAPK	*Mitogen-activated-protein-kinase*
MCP-1	*Monocyte chemoattractant protein-1*
M-CSF	*macrophage-colony stimlating factor*
MIC-1	*macrophage inhibitor cytokine 1*
MUC 16	*Mucin 16*
NSAID	*non steroid anti-inflammatory drug*
PD-1	*programmed death 1*
PDL-1	*programmed death ligand 1*
PGE2	prostaglandin E2
PP14	*placental protein 14*
Siglec-9	*Sialic acid-binding Ig-like lectin-9*
TAA	*tumor associated antigen*
TAM	*tumor associated macrophage*
TGF-β	*transforming growth factor* β
TIL	*tumor infiltrating lymphocyte*
TH cell	*T helper cell*
TNF-α	*tumor necrosis factor* α
TLR	*toll-like receptor*
Treg Cell	*regulatory T cell*
VEGF	*vascular endothelial growth factor*

Introduction

La théorie de l'« immunosurveillance », selon laquelle le système immunitaire reconnaît et détruit les cellules cancéreuses, a évolué vers un modèle plus complexe connu sous le nom d'« immunoediting » [1]. Dans les mécanismes d'apparition du cancer, il y a trois phases : élimination, équilibre et échappement. Durant la phase d'élimination, le système immunitaire reconnaît et détruit les cellules tumorales. Cette phase correspond à l'immunosurveillance. Durant la phase suivante, des cellules deviennent résistantes et un équilibre entre destruction et renouvellement s'installe. Cette phase d'équilibre correspond à la phase de « dormance cellulaire ». Puis, apparaît la phase d'échappement durant laquelle le cancer maladie se dévoile, les mécanismes de défense étant débordés. Indirectement après avoir protégé l'hôte, le système immunitaire participe à la progression tumorale en laissant proliférer les cellules tumorales les plus agressives et celles capables de mettre en place un environnement tolérant et immunosuppressif [2]. L'interaction entre cellules cancéreuses, immunitaires et le stroma est un élément important de l'évolution entre rémission, persistance ou progression. Immunocytoxicité et tolérance immunitaire acquise sont des mécanismes actifs nécessitant la reconnaissance des tumeurs par le système immunitaire. Plusieurs raisons expliquent le regain d'intérêt pour la connaissance des aspects immunologiques des cancers de l'ovaire :

- longtemps, les cancers de l'ovaire ont été considérés comme une seule entité, mais il s'agit d'une maladie hétérogène sur le plan biologique, moléculaire, épidémiologique et sur le plan immunitaire. L'analyse individuelle du statut immunitaire des cancers de l'ovaire devrait permettre une nouvelle classification reposant sur l'environnement immunitaire du cancer, conduisant à l'établissement d'un pronostic plus précis et d'imaginer des interventions sur le système immunitaire adaptée à la tumeur ;
- la conception de traitements immunitaires peut aller dans deux directions, d'abord en stimulant et en renforçant les mécanismes effecteurs de l'immunité, les cellules T cytotoxiques (CTL), les cellules *Natural killer* (NK) et la production d'anticorps, mais aussi en bloquant ou en détournant les mécanismes de tolérance. Dans un premier temps, la première voie, celle de la stimulation des effecteurs a été privilégiée avec l'espoir de pouvoir éradiquer

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

la tumeur. Les résultats de ces efforts pour stimuler le système immunitaire contre les tumeurs sont décevants malgré les preuves d'une activation du système immunitaire contre les antigènes tumoraux. Une des explications selon laquelle les effecteurs seraient inhibés par un environnement immunosuppressif suggère qu'une immunothérapie antitumorale sera efficace si l'on peut vaincre simultanément les mécanismes d'immunosuppression ;
- les mécanismes de synergie et d'antagonisme entre la chimiothérapie et l'immunothérapie doivent être intégrés lorsque l'association de ces deux traitements est envisagée ;
- les modifications du système immunitaire pourraient prédire la résistance ou l'efficacité des traitements avant la réponse clinique. Cette revue se propose de présenter les mécanismes de tolérance dont la connaissance s'impose pour la prise en charge des cancers de l'ovaire. Chacun des mécanismes sera illustré par des interventions thérapeutiques potentielles ou en cours d'évaluation.

Les cellules immunitaires intratumorales

Les acteurs de l'immunité non spécifique et de l'immunité adaptative sont présents dans les tumeurs ovariennes. L'immunité non spécifiques n'est pas spécifiques des antigènes et n'induit pas une mémoire spécifique. Les acteurs de cette immunité naturelle sont les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules *Natural killer* (*NK cell*). L'immunité spécifique induit une réponse cellulaire et humorale. Les acteurs sont les cellules T et les cellules B. Pour se mettre en œuvre, l'immunité spécifique coopère avec les acteurs de l'immunité naturelle. Les macrophages et les cellules dendritiques sont par exemple indispensables pour préparer et présenter les antigènes aux cellules T et B. Au moment de leur activation, l'environnement des cellules T naïves Th0 détermine leur destin vers l'une des quatre voies possibles. Les voies Th1, Th2, Th17 apportent une protection immunitaire, opposées à la voie Treg qui apporte une tolérance spécifique. Les signaux émis par les cellules dendritiques présentatrices des antigènes, ainsi que les concentrations relatives des cytokines locales sont les effecteurs de cette l'orientation. Les cellules Th1 sécrètent l'interleukine 2 (IL-2), tumor necrosis factor-β (TNFβ) et interferon-γ (IFNγ) et participent à l'immunité cellulaire. Les cellules Th2 produisent IL-4, IL-5, IL-13 et IL-10 et interviennent dans l'immunité humorale. Un troisième type de cellules T CD4(+) a récemment été identifié, les cellules Th17 sécrétrices de, TNFα, GM-CSF, IL-21, IL-22 et IL-26. Les effecteurs dépendant de Th1 sont impliqués dans le rejet des allogreffes, tandis que ceux dépendant des cellules Th2 interviendraient dans l'induction d'une tolérance aux allogreffes. Les mécanismes effecteurs vis-à-vis des cellules tumorales ovariennes reposent sur l'immunité Th1 et Th17.

Les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques (DC), les cellules T régulatrices (Treg), les cellules TCD4+ et CD8+ et les cellules B composent la majorité des cellules immunitaires infiltrant les tumeurs [3].

Zhang et al. ont montré la présence de cellules T dans 55 % de tumeurs ovariennes avancées. La survie à 5 ans pour les patientes dont les tumeurs contenaient des cellules T était de 38 % contre 4,5 % de survie pour celles dont les tumeurs ne contenaient pas de cellules T [4].

Bien que minoritaires, les cellules T intratumorales jouent un rôle important dans la phase d'élimination et d'équilibre [5]. La population des cellules T dans les tumeurs ovariennes est très variable et évolue avec la progression de la maladie. La présence des cellules T, en particulier des cellules Th1 et des cellules T CD8+, est un indicateur robuste de l'issue de la maladie [4,6—11]. À travers une méta-analyse incluant 1815 patientes, Hwang a calculé un *odds ratio* de 2,24 de mauvaise survie en cas d'absence de TIL. Il a aussi proposé le seuil de > 5 CD8+ T par champs au grossissement 200 pour définir les tumeurs TIL positives [7].

Les cellules tumorales ovariennes libèrent du TGF-β connu pour inhiber la réponse Th1 [12] en induisant la production par les cellules stromales d'IL-10, elle-même orientant la réponse T vers Th2 [13]. Les cellules Treg sont capables, lorsqu'elles ont fixé IL-10 sur le récepteur qu'elles expriment de limiter l'inflammation induite par les cellules Th17 [14].

La greffe de cellules T a été proposée pour détruire les cellules tumorales [15,16]. Les résultats de ces traitements, même si les cellules T infiltrant la tumeur ont été activées in vitro contre les antigènes tumoraux, sont décevants [17], probablement en raison des mécanismes de tolérance induits par la tumeur et de la mauvaise circulation des cellules T [18].

Les cellules T CD8+, prélevées sur des tumeurs, pour être cultivées et préparées in vitro, deviennent cytotoxiques des cellules tumorales d'origine et orientent la différentiation des cellules T vers la voie Th1. Cette réponse est spécifique des antigènes tumoraux et des antigènes HLA-I. Le dosage des cytokines Th1 pourraient témoigner d'une préparation potentiellement efficace (IFN-γ, GM-CSF et TNF-α) [19].

Dans les tumeurs ovariennes séreuses de haut grade, ce serait la présence des cellules T CD8 cytotoxiques exprimant le marqueur CD103 qui aurait une valeur pronostic. Ce marqueur CD103 se lie à E-cadherine exprimée par les cellules tumorales ovariennes. Les cellules TCD8 CD103+ seraient attirées et retenues dans la tumeur. Ces cellules TCD8 CD103+ expriment TIA-1 un marqueur de cytotoxicité des cellules T. La greffe des cellules T CD8+ pourrait être plus efficacité si les cellules greffées étaient sélectionnées sur leur expression de CD103 [20,21].

Récemment, un essai de phase II a montré que la vaccination avec des pox virus transfectés pour exprimer l'antigène NY-ESO-1 spécifique de tumeurs ovariennes induisait l'apparition de cellules TCD8+ cytotoxiques vis-à-vis des cellules tumorales exprimant NY-ESO6-1 avec une certaine efficacité clinique [22].

L'analyse in situ des cellules immunitaires, de leur organisation, de leur localisation et de leur orientation fonctionnelle appelée par leur inventeur « immune contexture » (que l'on pourrait traduire par « paysage immunitaire) a montré une grande hétérogénéité entre les types de tumeurs et entre les patientes [23]. À partir de ces analyses, ont été proposés des « immunoscores » ou signatures immunologiques avec l'espoir de déterminer le pronostic de la maladie et de prédire la réponse aux traitements [24]. Les premiers « immunoscores » testés étaient basés sur la densité de deux populations lymphocytaires, les cellules T cytotoxiques (CD8) et les cellules T mémoires (CD45RO) à la fois au centre

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

et en périphérie des tumeurs [25]. Un « immunoscore » a récemment été proposé pour établir le pronostic des cancers ovariens [26].

En plus des indications pronostiques pour un type de tumeur chez une patiente donnée, l'« immunocontexture » pourrait prédire la réponse aux traitements et indiquait les cibles potentielles pour l'immunothérapie [25]. Les thérapies basées sur les cellules T, jusqu'à présents peu convaincantes, pourraient être efficaces en les complétant par des traitements adjuvants choisis à partir de la « contexture immunitaire » [27]. Apportant des informations pronostiques et prédictives, ces « immunoscores » pourraient compléter utilement les stadifications actuellement utilisées (TNM, par exemple).

L'expression des antigènes des leucocytes humains (HLA)

Les antigènes d'histocompatibilité (antigènes du système HLA) exprimés par les cellules cibles potentielles du système immunitaire participent à l'efficacité des systèmes immunitaires inné (cellules NK : cellule *Natural killer*, macrophages, cellules dendritiques...) et adaptatif (cellules T et cellules B). Les cellules NK sont cytotoxiques vis-à-vis des cibles qui n'expriment pas les antigènes HLA-I. Ces cibles sont reconnues comme « non soi » par les cellules NK.

Les cellules de l'immunité adaptative possèdent à la fois un récepteur spécifique (récepteur T) des antigènes des cellules cibles et des récepteurs pour les antigènes HLA. Les cellules T sont activées lorsque le récepteur T est lié à l'antigène et que les récepteurs pour les antigènes HLA ont lié les molécules HLA. Les cellules T helper (Th) expriment la molécule CD4 qui se lie aux molécules HLA—II exprimées par les cellules présentatrices des antigènes (APC). Les cellules T cytotoxiques (CTL) expriment la molécule CD8 qui se lie aux molécules HLA—I exprimées par les cellules cibles. Les cibles qui n'expriment pas HLA-I ne sont pas détruites par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), mais sont sensibles à la destruction par des cellules K. Les cellules qui expriment partiellement des antigènes HLA-I sont protégées contre la cytotoxicité des deux cellules NK et T.

Les cellules tumorales se protègent en exprimant peu ou faiblement les antigènes HLA-I, devenant ainsi invisibles pour CTL [28,29]. Les cancers ovariens exprimant à des niveaux intermédiaires HLA-I ont un meilleur pronostic que ceux qui n'en expriment pas [30,31]. L'efficacité de l'immunothérapie à base de cellules T dépendra de l'expression des antigènes HLA-I sur laquelle on pourra agir [32].

Les récidives et la survenue de métastases après traitements chimiotoxiques pourraient être dues à la présence de cellules souches de cancer de l'ovaire appelées « Cancer initiating cell » (CIC) qui expriment des marqueurs spécifiques (CD24, CD117, CD133) [33]. Les cellules CD24(+) d'une lignée cellulaires de cancer ovarien sont sensibles à la cytotoxicité des cellules NK alors que les cellules CD24(−) y sont insensibles [34]. La différence de sensibilité selon CD24(−) et CD24(+) s'expliquerait par une expression différente [1] des HLA de classe I, faible sur les cellules CD24(+), importante sur les cellules CD24(−) [2] du ligand NKG2D des récepteurs des cellules NK plus importante sur les cellules CD24(+) que sur les cellules CD24(−). Les tumeurs ovariennes étant hétérogènes avec des cellules tumorales et des cellules souches qui expriment différemment les antigènes HLA, il a été proposé de compléter une chimiothérapie, qui détruit les cellules tumorales exprimant plus ou moins HLA, par un traitement par des cellules NK activées pour éliminer les cellules souches et prévenir récidives et métastases [35].

Différentes techniques permettent d'induire l'expression des antigènes HLA-I par les tumeurs : la thérapie génique [36], la modulation épigénétique [37] et l'usage des interférons [38]. Des inhibiteurs de désacétylation des histones (HDACi) induisent l'expression des antigènes HLA-I par des tumeurs qui spontanément ne l'expriment pas [34]. L'effet thérapeutique de cette molécule n'est pas durable, car des cellules Treg (voir infra) apparaissent secondairement [39]. Certains proposent de classer les tumeurs ovariennes selon la possibilité d'induire l'expression des antigènes HLA de classe I. Ce classement aurait un intérêt clinique pratique, puisque en cas d'impossibilité, l'immunothérapie potentielle aura de théoriquement de fortes chances d'être inefficace [30]. Pour le thérapeute, la connaissance de l'expression des antigènes HLA-I par la tumeur pourrait être utile s'il veut induire l'expansion des cellules T cytotoxiques in vitro puisque seules celles prélevées dans les tumeurs riches en HLA-I répondraient aux cytokines utilisées (IL-2). En l'absence d'antigène HLA-I, la préparation des cellules T cytotoxiques in vitro serait inefficace [40].

La transformation maligne est associée à l'expression de molécules HLA de classe I non classiques, tels que les HLA-G et HLA-E. Entre 80 % et 90 % des cancers de l'ovaire sur expriment HLA-E par rapport aux tissus normaux. HLA-E joue un rôle dans l'inhibition de la cytotoxicité des cellules TCD8+ intratumorales exprimant le récepteur inhibiteur CD94/NKG2A se lequel se fixe HLA-E [41].

Les cellules de cancer ovarien expriment HLA-G sous forme solubles et membranaires [42]. HLA-G intervient sur le fonctionnement de plusieurs types de cellules immunitaires :

- sur les cellules NK en bloquant leur migration et leur toxicité [43] ;
- sur les APC en les orientant vers le types inhibiteurs qui sécrètent TGF-β, IL-6 et IL-10 et les rendant mauvaises présentatrices des antigènes par une mauvaise expression des antigènes HLA II et des molécules costimulantes ;
- sur cellules T en induisant l'apoptose des cytotoxiques CD8(+). L'intensité de l'expression de HLA-G est corrélée au pronostic des cancers ovariens [43—45].

Le rôle protumeur des antigènes HLA de classe I non classique (HLA-G et E) permet d'envisager qu'ils seront la cible de futurs traitements tels que les inhibiteurs de l'ARNm, les anticorps monoclonaux dirigés contre les isotypes d'HLA concernés et les ligands de ces antigènes HLA [42].

Présence de cellules NK

Les cellules NK intratumorales sont CD16(−) contrairement aux cellules NK circulantes CD16(+). Les cellules NK CD16(−) sont immunosuppressives et les cellules NK périphériques CD16(+) sont cytotoxiques. Les cellules cancéreuses

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

secrètent des cytokines recrutant les cellules NK circulantes. Dans le cancer de l'ovaire, une forte expression de l'IL-15 est corrélée à la présence de cellules NK CD16(−) [46]. Les cellules NK CD16(−) tumorales ont une cytotoxicité réduite et sécrètent de nombreuses cytokines. Plusieurs molécules présentes dans le microenvironnement de la tumeur, notamment des facteurs inhibiteurs, comme IDO, le TGF-β et PGE2, modifient le phénotype et la fonction des cellules NK. Les cellules NK, dont les fonctions sont inhibées par les cellules de la lignée cellulaires de cancer de l'ovaire OVCA433, retrouvent leur cytotoxicité après traitement par un anticorps anti-TGF-β. Ce mécanisme d'évasion pourrait être ciblée pour stimuler l'immunité antitumorale [47].

MUC16, produite par le cancer de l'ovaire, inhibe l'activité des cellules NK, soit par l'intermédiaire du récepteur inhibiteur Siglec-9 [48], soit en empêchant la formation de contacts fonctionnels entre les cellules cancéreuses et les cellules NK [49]. L'affinité de cette mucine pour les cellules immunitaires pourrait être utile pour la détection et le suivi du cancer de l'ovaire [50]. Plusieurs traitements ciblant les récepteurs Siglecs sont en cours de développement [51].

Constatant une diminution de la cytotoxicité des cellules NK de patientes souffrant de cancer, un essai de phase 2 consistant à traiter des patientes par transfert de cellules NK allogéniques de donneuse saines a montré la persistance de celles-ci et une diminution de la taille de la tumeur. Cependant, l'efficacité de ce traitement est rapidement limitée par l'apparition de cellules Treg [52].

La connaissance moléculaire de l'identité et de l'activation des cellules NK sera une contribution importante à notre compréhension de la formation des cellules NK pendant le cancer [53]. Un travail récent illustre la complexité de ces interactions. Des cellules NK d'ascite humaine traitées par IL-18 produisent, en présence de cellules tumorales ovariennes, des cytokines CCL3 et CCL4, qui attirent les cellules dendritiques immatures. Ces cellules dendritiques immatures, à leur tour, libèrent les ligands des récepteurs CXCR3 et CCR5 (CXCL9, CXCL10, CCL5) facilitant le recrutement des cellules T CD8+ cytotoxiques. La réinjection de cellules NK prélevées dans l'ascite de patientes traitées in vitro par IL-18 en présence de cellules tumorales a été proposée pour attirer localement des cellules T CD8 cytotoxiques [54].

Le rôle des présentatrices des antigènes (APC)

Cancer et cellules dendritiques (DC)

Les DCs jouent un rôle essentiel dans l'induction et la régulation de la réponse immune, en particulier dans la génération de cellules T cytotoxiques (CTL). Les DCs sont caractérisées par une grande plasticité, leur permettant selon leur environnement d'être des activateurs ou au contraire des inhibiteurs de la réponse immunitaire. Selon le phénotype les DCs sont qualifiées de « matures » ou d'« immatures » [55]. Les DCs matures présentent les antigènes aux cellules T naïves apportant les deux signaux nécessaires à une activation complète avec apparition des effecteurs spécifiques de la réponse immunitaire (cellules T cytotoxiques). Les DCs infiltrant les tumeurs ovariennes sont de phénotype « immature » ne sont pas fonctionnelles et/ou induisent une immunosuppression [56,57].

Dans un modèle murin de cancer ovarien spontané, le nombre de DCs, de macrophages, de *myeloid-derived suppressor cell* (MDSC) et de cellules T augmente avec la croissance de la tumeur. Un changement dans les DCs qui de immunostimulantes deviennent immunosuppressives marque un tournant dans la maladie qui devient plus agressive. Dans ce modèle, la déplétion en DCs en début d'évolution du cancer augmente l'agressivité de la tumeur, alors que la déplétion plus tardive des DCs bloque la croissance tumorale. Cela suggère que la tumeur développe une stratégie pour inverser l'action des DCs [58].

Plusieurs mécanismes expliquent le rôle des DCs tumoraux dans l'immunosuppression et ou l'induction d'une tolérance :

- elles sont de mauvaises présentatrices des antigènes car elles expriment peu les antigènes HLA [59,60] ;
- elles expriment peu les molécules costimulantes [59,61] ;
- elles expriment fortement les molécules régulatrices et leurs récepteurs [61,62]. Des cellules DC de cancer ovarien de souris en présence d'ovalbumine deviennent capables d'activer des cellules T lorsque PD-1 est bloqué par un anticorps anti-PD-1 [55] ;
- le répertoire des cytokines sécrétées par les cellules matures et immatures est différent.

Après stimulation, les DCs matures circulantes libèrent de l'IFN-α. Dans les mêmes conditions de stimulations, les DCs tumoraux ne sécrètent pas IFN-α. Un facteur soluble présent dans le surnageant de culture de cancers de l'ovaire bloque la sécrétion de l'IFN-α par DCs [63].

Les cancers ovariens utilisent plusieurs artifices pour maintenir les DCs dans l'état immature :

- en sécrétant MIC-1 [64], qui induit la migration des DCs immatures [65] ;
- en exprimant HLA-G, qui inhibe l'expression de HLA et qui induit la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires TGF-β, IL-6 et IL-10 ;
- en produisant du VEGF et de la prostaglandine E2, qui bloquent la maturation des DCs ;
- en libérant des métabolites du cholestérol qui s'accumulent dans les DCs les transformant en APCs inefficaces [66] ;
- en induisant l'expression de la molécule PD-1 [61] (PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 forment un réseau régulateur de l'immunité en bloquant l'activation et la fonction des cellules T et B effectrices) ;
- en induisant l'expression de *T cell inhibitory receptor* (*T cell immunoglobuline* et TIM-3). Les tumeurs sécrètent IL-10, TGF-β1, VEGF, arginase et IDO qui induisent l'augmentation de l'expression de TIM-3 sur les DCs [67] ;
- en induisant la présence de microARN comme miR-16,miR-22,miR-155 et miR-503. La présence de ces microARNs dans les DCs induit leur apoptose en activant les activateurs PI3 K/AKT, MAPK [68].

Le rôle important des DCs dans les réponses immunitaires non adaptative et spécifique et leur capacité à préparer et à présenter les antigènes aux cellules effectrices font d'elles

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

de séduisantes cibles pour le traitement du cancer [69]. Les traitements utilisant les DCs vont dans trois directions :

- utiliser ces cellules pour préparer et présenter les antigènes tumoraux ;
- agir sur l'environnement pour circonvenir son influence inhibitrice sur les DCs ;
- agir sur l'état de maturité des cellules DCs.

Plusieurs exemples illustrent ces potentialités :

- le blocage de PD-1 par un anticorps rétablit la reconnaissance des DCs des molécules de danger, les capacités à activer les cellules T [61,70—73] et augmente l'expression des ligands de IL-7 par les cellules T qui participe à leur maintien dans l'environnement tumoral [74] ;
- chez la souris, la normalisation pharmacologique des lipides présents dans les cellules dendritiques restaure l'activation des cellules DC et majore les effets des vaccinations anticancer [66] ;
- dans un autre modèle murin, les antigènes sont présentés aux DCs sur des anticorps dirigés contre des molécules exprimées par les DCs. Ces DCs ainsi traitées induisent l'apparition de cellules T CD8(+) cytotoxiques spécifiques des antigènes présentés [75] ;
- in vitro, la cytotoxicité anticancer de l'ovaire des cellules T CD8(+) est stimulée lorsque les antigènes tumoraux sont présentés aux DCs après inclusion dans des nanomolécules [76].

Ces travaux expérimentaux sont prometteurs mais avant d'envisager une application clinique, il faut sélectionner les antigènes tumoraux et choisir parmi les nombreuses méthodes de stimulation des DCs la plus adaptée [77].

Les cellules T CD4(+) spécifiques des antigènes de la tumeur ovarienne se réorientent vers la voie Th17 lorsqu'elles sont activées en présence de cellules dendritiques conditionnées. Elles sécrètent de l'IL-17 et réduisent leur expression de CTLA-4, PD1 et FoxP3. La vaccination par des cellules dendritiques préparées par IL-15 et l'inhibiteur de p38 MAP kinase pourrait stimuler l'immunité Th17 chez les patientes souffrant de cancer ovarien [78]. Les cellules dendritiques préparées dans ces conditions expriment moins de PD-L1 et perdent l'activité IDO. IDO et PD-L1 exprimées par les cellules dendritiques sont liées à la présence des cellules Treg [79,80]. Le fait que l'infiltration des tumeurs ovariennes par Th17 soit corrélée à un meilleur pronostic [81] permet d'envisager le traitement par vaccination avec des cellules DC manipulées par IL-15 et l'inhibiteur de p38 MAP kinase [82].

Cancers et macrophages

Plusieurs fonctions des macrophages, la phagocytose, la présentation des antigènes et la production de cytokines, les impliquent dans l'homéostasie cellulaire, la lutte contre les agents pathogènes et la réponse inflammatoire. Les monocytes circulants se différencient selon deux voies :

- soit la voie de l'activation classique ou M1, soit l'activation alternative ou M2. Les cytokines Th1 (IFN-γ et TNF-α) orientent les monocytes vers la voie M1, correspondant à la réponse inflammatoire avec libération de TNF-α, IL-1β, IL-8 and IL-12. Les macrophages M1 sont de puissant inducteur de la réponse antitumorale [83] ;
- la stimulation en présence cytokines Th2 oriente les monocytes vers M2. Les macrophages M2, qui produisent des antagonistes de IL-1 et des prostaglandines sont de puissants inhibiteurs de l'immunité. La voie de différentiation des monocytes/macrophages dépend de leur microenvironnement.

Les macrophages colonisent les tumeurs ovariennes, où ils peuvent représenter jusqu'à 50 % de la masse ovarienne. Les cellules tumorales et stromales ovariennes produisent des facteurs attirants les monocytes (M-CSF ou CSF-1, CCL2 ou MCP-1, VEGF et angiopoïetine).

La concentration de CCL2 dans la tumeur est corrélée à la richesse en TAMs [84,85]. L'expression de CSF-1 est corrélée au grade et au pronostic des tumeurs ovariennes [86]. Les TAMs sont plus nombreux dans les tumeurs ovariennes malignes que dans les tumeurs bénignes ou frontières [87—89].

Dans les cancers ovariens, les macrophages tumoraux (*Tumour-associated macrophages* [TAM]) sont de phénotype M2 [87,90].

Les tumeurs orientent la différentiation vers M2 grâce à un réseau de chémokines et de cytokines qui les attirent et les éduquent (CCL2, CSF1, MSF, TNF, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 et TGF-β) [84]. Cultivés en présence de cellules tumorales ovariennes, les macrophages adoptent le phénotype M2 et sécrètent les médiateurs de cette voie IL-10, IL-12, IL-6, TNF-α, CCL5, CCL22 et CSF-1. La richesse en TAMs est un marqueur de mauvais pronostic des cancers ovariens [91] et plus particulièrement s'il s'agit de macrophages M2 [92]. D'ailleurs, seul le rapport des macrophages M1/M2 présents dans la tumeur aurait une valeur pronostique [93]. Les macrophages des souris SHIP ont une orientation spontanée vers le phénotype M2. Des tumeurs ovariennes transplantées à ces souris ont une croissance plus rapide que chez les souris normales [94].

Les effets immunosuppresseurs attribués aux TAMs sont dus :

- à la production de substances immunosuppressives comme l'IL-10 et TGF-β [95] ;
- à la production de prostaglandines E2 ;
- à la stimulation de l'activité de indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) [96] ;
- à l'induction par IL-10 et Il-6 d'une hyper-expression de B7-H4 par les macrophages. Ces TAMS bloquent la prolifération des cellules T [97]. La survie de patientes atteintes de cancer de l'ovaire est inversement proportionnelle à l'expression de B7-H4 par les TAMS [60] ;
- à la sécrétion de chémokines CCL17 et CCL22 qui attirent préférentiellement des cellules T non cytotoxiques (Treg et Th2) [98,99] ;
- à la sécrétion de CCL18 qui recrute des cellules T naïves. L'activation des cellules T naïves dans un microenvironnement caractérisé par la présence de macrophages M2 conduit à l'anergie T cellulaire [100] ;

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

- en fixant sur leur récepteur au mannose (CD206) des mucines comme le CA125 les TAMs sécrètent plus d'l'IL-10 et moins de CCL3 chémoattractant des cellules T [101] ;
- en induisant l'expression par les cellules tumorales du *programmed death-ligand1* (PD-L1). Ce PD-L1 en se fixant sur les récepteurs PD-1 des cellules T inhibe la réponse aux antigènes tumoraux [73] ;
- en étant incapable de présenter les antigènes aux cellules T les macrophages M2 sont d'incapables d'initier une réponse immunitaire spécifiques. Ce phénomène est réversible puisque IL-12 peut convertir les macrophages M2 en macrophages M1 compétant pour présenter les antigènes tumoraux [102].

Les cibles thérapeutiques potentielles pouvant impliquer les TAMs sont nombreuses, mais peu de travaux évaluent leur faisabilité et leur efficacité in vivo [103]. Une molécule, la trabectédine, approuvée par l'European Medicine Agency en 2015, agirait dans le traitement du cancer de l'ovaire en entrainant par apoptose une disparition des macrophages intratumoraux [104]. Certaines résistances aux sels de platine seraient dues une hypersécrétion d'IL-6 et de PGE2 par les cellules tumorales responsables d'une orientation des macrophages vers la voie M2. Le blocage de la sécrétion de prostaglandines et de l'IL-6 pourrait restaurer l'efficacité des sels de platine [105].

Les sels de platine entraînent une augmentation de la MCP-1 ou CCL2 dans les cancers ovariens in vivo et in vitro. Cette chémokine attire les macrophages, qui pourraient minimiser l'efficacité de la chimiothérapie [106].

Présence de cellules T régulatrices (cellules Treg)

Les cellules Treg, 1,3 % des cellules T CD4 circulantes, sont impliquées dans la tolérance immunitaire, essentiellement pour éviter les réactions d'auto-immunité. Les cellules Treg ont un phénotype particulier, exprimant CD25 et Foxp3. Les cellules Treg inhibent l'activation des cellules immunitaires et bloquent les lymphocytes T déjà activés.

De nombreuses études ont démontré l'importance des cellules Treg dans l'établissement de la tolérance envers les cancers. Chez la souris, la déplétion en cellules Treg entraîne l'activation des cellules T CD4+ et CD8+ effectrices (Teff) et empêche la greffe de tumeur ovarienne tout en permettant le rejet des tumeurs déjà installées, sans induire de maladie autoimmune [107].

Le pronostic du cancer de l'ovaire humain est en corrélation négative avec le nombre de cellules Treg infiltrant la tumeur [98,108,109]. Dans le cancer de l'ovaire où le nombre de cellules T CD8(+) cytotoxiques infiltrant la tumeur est un marqueur d'un meilleur pronostic, un ratio élevé cellules Treg/cellules CD8(+) est un facteur prédictif d'un pronostic moins favorable [5].

Les cellules tumorales et le microenvironnement déploient plusieurs mécanismes pour attirer et induire la différentiation des cellules Treg. Les cellules ovariennes cancéreuses, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques (DC) libèrent des chémokines CCL22 et CCL5, qui attirent et retiennent les cellules Treg exprimant le récepteur CCR4 [98,110]. Les tumeurs ovariennes hypoxiques libèrent CCL28 qui attire les cellules Treg exprimant CCR10, un récepteur de CCL28. La surexpression de CCL28 est un facteur prédictif de diminution de la survie des patientes [111]. HLA-G, exprimé par les cancers de l'ovaire, participe à la production de cellules T régulatrices. Des cellules APC transfectées pour exprimer HLA-G1 cultivées avec des cellules T éduquent les cellules T vers la forme Treg [112].

Au cours des cancers de l'ovaire, les cellules dendritiques (DC) sont impliqués dans la production de cellules Treg. La stimulation de TLR9 sur la surface des DCs conduit à l'hyper-expression de l'antigène HLA-DR, des molécules de costimulation de la famille B7 et une augmentation de l'activité IDO. L'hyper-expression de HLA-DR et des molécules de costimulation permet un contact étroit entre les DCs et les cellules T CD4 + CD25-naïves qui, en présence de métabolites du tryptophane, deviennent des cellules Treg [113]. Récemment un sous-groupe de cellules Treg Foxp3(+) exprimant ICOS (*inducible T cell costimulator*) a été identifié. La prolifération et l'immunosuppression de ces cellules Treg sont induites par liaison avec le ligand de l'ICOS présent sur les cellules dendritiques. Les deux types de cellules sont très proches l'une de l'autre dans la tumeur. La présence intratumorale des cellules dendritiques, des cellules Treg ICOS(+) serait plus prédictif de l'évolution que la présence de cellules Treg Fox3(+) totales [114].

TGF-β, une cytokine connue pour ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, produite par les tumeurs malignes oriente les cellules T vers les cellules Treg. L'étude de différentes lignées cellulaires de cancer de l'ovaire a montré que seules les lignées sécrétant du TGF-β étaient capables d'induire l'orientation des cellules T CD4(+)CD25(−) naïves vers les cellules Treg CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) [115].

Les cellules Treg agissent soit directement par contacts intercellulaires ou indirectement par l'intermédiaire de cytokines. Plusieurs molécules exprimées par des cellules tumorales ovariennes permettent leur contact avec les cellules Treg : CTLA-4, PDL-1 et la forme membranaire du TGF-β. Les cellules Treg inhibent l'activation et la fonction des lymphocytes T et des cellules NK activées par l'intermédiaire des cytokines IL-10, TGF-β et IL-35 [116]. Un autre mécanisme d'action des cellules Treg a récemment été décrit. Les cellules Treg et les cellules tumorales expriment CD73, une enzyme entraînant le clivage de l'AMP en adénosine aux propriétés immunosuppressives [117]. Chez la souris porteuse de tumeur ovarienne, la neutralisation du gène de *CD73* associée à un transfert de cellules T cytotoxiques spécifiques entraîne la disparition de la tumeur. Le transfert de CTL sans neutralisation de CD73 est sans effet sur la croissance de la tumeur. Cette molécule CD73 a été proposée comme cible de l'immunothérapie [118].

Les traitements basés sur l'épuisement des cellules Treg, soit in vivo ou in vitro, comme moyen de bloquer l'immunosuppression et relancer l'immunité antitumorale, sont en cours d'évaluation [119]. Le fait que certaines manipulations immunitaires destinées à stimuler les effecteurs antitumoraux soient accompagnées de l'émergence des cellules Treg spécifiques de la tumeur souligne la nécessité d'une grande prudence dans la mise au point de ces traitements [18,120]. Par exemple, pendant plus de 20 ans, IL-2 a été utilisée pour préparer les cellules T cytotoxiques dans les

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

protocoles de transfert cellulaire. L'efficacité de ces transferts était limitée par l'apparition de cellules Treg [121] qui seraient capables d'induire une anomalie fonctionnelle des récepteurs à IL-2 exprimés par les cellules T cytotoxiques les rendant non opérationnelles [122]. Récemment, il a été montré que la préparation de lymphocytes par des cellules présentatrices des antigènes en présence de IL-21 augmente la cytotoxicité des cellules T CD8+ qui expriment CD27 et CD28 marqueurs d'un « phénotype jeune », sans entraîner d'expansion des cellules Treg [123]. L'intérêt des combinaisons thérapeutiques, chimiothérapie avec immunothérapie, est confirmé par l'observation que de faibles doses de cyclophosphamide sont capables d'induire une déplétion des cellules Treg, mais aussi de bloquer leur fonction régulatrice [124]. De faibles doses de cyclophosphamide pourraient améliorer les résultats des traitements par vaccination.

Une hypothèse, récemment proposée pour expliquer l'importance sur le pronostic de la qualité de l'exérèse chirurgicale, repose sur le fait que l'exérèse tumorale réduit l'immunosuppression induite par la tumeur [125]. La résection chirurgicale diminue le nombre de cellules Treg circulantes et augmente le nombre des cellules TCD8 cytotoxiques. Cette suppression chirurgicale de l'immunosuppression est perdue ou diminuée lorsque la chirurgie n'est pas le premier traitement [126]. La diminution du nombre de cellules Treg circulantes est liée à la qualité de l'exérèse [127]. Avec la restauration de l'immunité antitumeur la chirurgie d'exérèse améliorerait l'efficacité des autres traitements comme la chimiothérapie mais aussi les vaccinations thérapeutiques. De faibles doses de cyclophosphamide induisent une diminution des cellules Treg, qui pourrait améliorer les résultats de la chimiothérapie traditionnelle [128].

Le rôle des molécules costimulantes

Les molécules costimulantes et leurs ligands participent à l'interaction entre les cellules T et les cellules présentatrices des antigènes. Cette interaction repose sur un modèle à deux signaux : le signal 1 est délivré par la présentation de l'antigène spécifique au récepteur TCR des cellules T en présence de molécules HLA par les cellules APC : le signal 2 est fourni par les molécules de la famille B7. Les récepteurs exprimés sur la cellule T pour ces molécules costimulantes sont CD28 et CTLA-4. Le signal 2, selon le type de molécule costimulante impliquée, est un signal positif ou négatif pour la cellule T. la fixation de B7 sur CTLA-4, exprimée par les cellules T activées, envoie un signal inhibiteur aux cellules T, tandis que la liaison B7 sur CD28 envoie un signal activateur [129].

B7-1 et B7-2 sont exprimées par les cellules APC et les cellules tumorales [130]. Pour leur protection, les cancers ovariens utilisent le système des molécules costimulantes de plusieurs façons :

- les cellules présentatrices des antigènes (APC) intratumorales sont de mauvaises présentatrices car elles expriment peu de molécules B7-1 et B7-2 [131] ;
- la molécule CTLA-4 est exprimée par les cellules tumorales ovariennes et les lymphocytes intratumoraux [132]. La fixation de CTLA-4 sur les molécules B7 des cellules APC augmente leur activité enzymatique IDO (*indoleamine 2,3 dioxygenase*) qui catabolise le tryptophane entraînant une privation de cet acide aminé indispensable pour le fonctionnement des cellules T. Les cellules APC, riches en IDO, enverront un message négatif lorsqu'elles présenteront les antigènes aux cellules T [133]
- la fixation de B7-1 ou B7-2 sur le récepteur CTLA-4 présent sur les cellules T inhibe l'activation des cellules T [134].

Pour de nombreux auteurs, le ciblage thérapeutique de CTLA-4 permettrait une relance des recherches sur l'immunothérapie [135,136].

La gemcitabine a des effets immunostimulants probablement en bloquant CTLA-4. Dans un modèle murin de greffe tumorale, la gemcitabine était plus efficace lorsqu'elle était administrée simultanément avec un anticorps anti-CTLA-4. Cette synergie nécessite la présence de cellules T CD4(+) et CD8(+) [137]. Dans un autre modèle murin de greffe tumorale sous-cutané traitée par le cisplatine, le blocage de CTLA-4 par anticorps monoclonaux entre les cures entraîne une diminution de la repopulation en cellules cancéreuses, une augmentation des cellules TCD4(+) et CD8(+) et des cytokines et enzymes cytotoxiques [138].

Des patientes vaccinées avec des cellules tumorales ovariennes autologues irradiées, puis recevant une dose d'ipilumimab, anticorps monoclonaux anti-CTLA-4, ont présenté une stabilisation ou une diminution de CA125 pendant plusieurs mois. La régression tumorale était associée à une élévation du rapport cellules TCD8(+) cytotoxiques/cellules Treg dans le résidu tumoral [139].

L'utilisation des deux anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 disponibles, ipilimumab et tremelimumab, est encourageante, mais fortement limitée par les effets secondaires d'ordre immunologique. Pour concentrer les effets du traitement sur la tumeur, le gène d'un anticorps anti-CTLA-4 a été introduit dans un adénovirus. L'injection intratumorale de cet adénovirus modifié entraîne une concentration intratumorale d'anticorps anti-CTLA-4 43 fois plus élevée dans la tumeur que dans la circulation [140].

D'autres membres de la famille B7 sont exprimés par les cancers comme la molécule B7-H1 (*programmed death ligand-L1* [PD-L1]) et B7-H2 (PD-L2) [141]. Le récepteur pour PD-L1 (B7-H1) et PD-L2 (B7-H2), PD-1, est exprimé sur les cellules T et B matures, les thymocytes et les macrophages [142]. L'interaction de PD-1 avec l'un de ses deux ligands B7-H1 (PD-L1) et B7-H2 (PD-L2) bloque la prolifération, l'activation des cellules T, leur sécrétion de cytokines et facilite leur apoptose [143]. Le niveau de la réponse immunitaire et le maintien d'une tolérance vis-à-vis des autoantigénes implique un réseau complexe d'interactions entre les molécules costimulantes et co-inhibitrices [144]. Le blocage des molécules co-inhibitrices pourrait relancer la réponse des cellules T [145].

L'induction de l'expression de PD-L1 sur des tumeurs murines P815 par transfection augmente l'apoptose des cellules T actives spécifiques des antigènes tumoraux et accélère la croissance tumorale in vivo. Dans ce modèle murin, seules les cellules cancéreuses exprimant PD-L1 sont capables de se disséminer dans la cavité péritonéale. Un anticorps anti-PD-L1 bloque ces effets et induit la

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

régression de la tumeur [146,147]. Dans un autre modèle murin, PD-1 est exprimé par les cellules NK matures des porteuses de tumeurs ovariennes. L'IL-18 sécrétée par la tumeur augmente cette expression de PD-1. Dans ce modèle, seules les tumeurs produisant IL-18 répondent aux traitements anti-PD-1 [148,149].

L'expression de PD-L1 sur les cancers ovariens humains est corrélée au stade du cancer et à la survie des patientes [150]. Une corrélation négative a été mise en évidence entre l'expression PD-L1 et l'infiltration par les cellules T CD8+ cytotoxiques. PD-L1 maintiendrait une immunosuppression locale [151,152]. Le blocage de l'axe PD-1/PD-L1 par des anticorps spécifiques inspire de nombreux traitements.

NY-ESO est un antigène associé aux cancers de l'ovaire (TAA) très immunogène. Chez les patientes atteintes d'une tumeur ovarienne exprimant NY-ESO, le blocage de PD1-PDL1 par des anticorps monoclonaux augmente la prolifération intratumorale et la sécrétion de cytokines des cellules T CD8(+) spécifiques de l'antigène NY-ESO [153].

L'intervention thérapeutique sur l'axe PD-1/PD-L1 semble être à la hauteur de l'espoir suscité pour plusieurs tumeurs comme le mélanome, les cancers rénaux [73] mais les résultats sont plus modestes pour d'autres cancers dont les cancers de l'ovaire [154]. Les résultats d'un essai de phase 1 multicentrique ont montré que l'administration d'un anticorps anti-PD-L1 à des patients souffrant de cancers avancés, incluant des cancers de l'ovaire, entraînait un taux objectif de réponse de 6 à 17 % [155]. Un essai de phase II récent portant sur 20 patientes souffrant d'un cancer de l'ovaire résistant aux sels de platine le taux de réponse à un anticorps anti-PD1 est 15 %. Les auteurs n'ont pas réussi à identifier des marqueurs prédictifs d'efficacité comme l'expression tumorale de PD-L1 par exemple [154].

B7-H3 et B7-H4 appartiennent à une nouvelle classe de molécules immunorégulatrices qui agissent en périphérie sur les organes cibles [156]. Les tumeurs ovariennes expriment anormalement B7-H3. Il s'agit le plus souvent des tumeurs séreuses de haut grade présentant un risque élevé de récidives et un taux de survie réduit. L'expression de B7-H3 sur les vaisseaux de la tumeur serait un témoin de son agressivité [157]. Dans un modèle murin, la neutralisation de l'expression de B7-H3 inhibe la croissance tumorale, la dissémination et améliore la survie [158].

B7-H4 est exprimée par les macrophages infiltrant les cancers de l'ovaire humain [159]. Dans les cancers de l'ovaire, 70 % des macrophages dans la tumeur ou dans l'ascite expriment B7-H4 [160]. Ces macrophages inhibent la fonction des lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux [95]. La survie de 130 patientes souffrant de cancer ovarien a montré que l'expression de B7-H4 sur les macrophages est négativement corrélée à la survie [97].

La manipulation de ces molécules B7-H4 et/ou B7-H3 (déplétion, anticorps) pourrait être une nouvelle stratégie pour relancer l'immunité antitumorale T cellulaire [158]. Ces techniques ne sont pas encore opérationnelles car on ne connaît pas bien les ligand de ces molécules, on ne dispose pas d'anticorps qui pourraient neutraliser leur action, enfin, les techniques de blocage des gènes par siARN efficaces dans certaines circonstances ne le sont pas dans le cancer de l'ovaire car la durée de l'activité est trop courte [158].

Apoptose des cellules immunitaires

L'apoptose est la mort cellulaire programmée. Cette mort cellulaire est un phénomène physiologique qui permet la destruction de cellules sans réaction inflammatoire. La destruction par apoptose des cellules T et B activées induit une tolérance spécifique [161]. Parmi les déclencheurs de l'apoptose, il y a le couple de protéines membranaires CD95/CD95L. CD95 est exprimé par les cellules devant être protégées (cellule cancéreuse), tandis que CD95L est présent sur la cellule immunitaire effectrice devant être neutralisée (cellules T et NK). CD95, exprimé sur les cellules tumorales ovariennes, en se liant sur le CD95L présent sur les lymphocytes activés protège la tumeur en induisant l'apoptose des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de la tumeur. Des lymphocytes en apoptose ont été identifiés dans les cancers ovariens [61].

HLA-G1 sécrété par les tumeurs ovariennes induit l'expression de CD95L sur les cellules T CD8+ qui seront détruits par apoptose suivant la voie CD95L/CD95 [162].

La captation par les cellules dendritiques de la patiente des débris de lymphocytes détruits par apoptose les maintient à un stade immature tolérogène [163].

Glycodéline (GdA) ou protéine placentaire 14 (PP14) est une glycoprotéine sécrétée par les cancers ovariens qui induit l'apoptose des cellules T CD4+ and CD8+ T [164].

L'inhibition thérapeutique de l'apoptose pourrait permettre de lever la tolérance et de rétablir la cytotoxicité des cellules T.

Sécrétion de prostaglandines

La prostaglandine E2 (PGE_2) est un médiateur essentiel de la réponse immune dans les infections chroniques et dans les cancers. PGE_2 attire les cellules dendritiques mais supprime leur capacité à attirer localement les cellules T naïves, les cellules T mémoires et les cellules T effectrices. PGE, en diminuant l'expression des antigènes HLA de classe I et II par les cellules dendritiques, les rend mauvaises présentatrices des antigènes [54,165—168].

PGE_2 inhibe les macrophages et l'immunité de type Th1, la cytotoxicité des cellules T et des cellules NK. PGE_2 promeut l'immunité de type Th2 et l'accumulation locale de cellules Treg. L'impact de PGE2 résulte de l'équilibre entre la synthèse, dépendant de l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX2) et le catabolisme dépendant de la 15 hydroxyprostaglandin deshydrogenase et l'expression des récepteurs spécifiques. Le ciblage de la production, de la dégradation et la réceptivité sont autant d'outils thérapeutiques potentiels dans les cancers.

Les tumeurs ovariennes produisent PGE_2. Le TGF-β libéré par la tumeur amplifie cette production [166]. Dans un modèle murin, l'injection d'un inhibiteur spécifique de COX2, nimesulide, bloque la croissance d'une tumeur ovarienne humaine transplantée [169].

L'observation d'une augmentation de PGE_2 lorsque des cultures de cellules ovariennes humaines sont traitées par FSH/LH incite à la prudence dans la prescription de gonadotrophine. Les cellules ovariennes deviennent plus mobiles et plus agressives. Ces effets sont bloqués par les inhibiteurs de COX2, mais la participation du système immunitaire n'est

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

pas prouvée puisque dans ce système, les métalloprotéases MMP-2 et MMP-9, acteurs dans l'invasion et le développement des métastases qui interviennent [170]. Le pic de concentration de PGE_2 dans les ovaires de poules correspond à l'âge de la plus grande prévalence des cancers de l'ovaire [171]. Les effets sur l'agressivité des cancers de l'ovaire des molécules adrénergiques passeraient par l'augmentation de la synthèse de PGE2. Le blocage de la synthèse de noradrénaline diminue la capacité des cellules ovariennes à développer des métastases. Ces travaux indiquent que le stress pourrait avoir un effet néfaste sur le cancer de l'ovaire [172].

Galectine 1

La galectine 1 (Gal-1), un dérivé glycanique membranaire fixant les lectines (N-acetyl-lactosamine), est produite par les cellules tumorales ovariennes [173]. L'expression de la galectine 1 par les cellules tumorales est corrélée à leur agressivité et à la diffusion métastatique [48]. Les cellules tumorales ovariennes induisent une augmentation de la galectine 1 dans le stroma ovarien [174].

La galectine intervient selon plusieurs mécanismes :

- en induisant l'apoptose des cellules T activées qui expriment les lectines ayant une affinité pour la galectine ;
- en induisant l'apparition de cellules Treg ;
- en orientant la sécrétion de cytokines vers celles de la voie Th2 au dépens de la voie Th1 ;
- en inhibant l'expression de FcγRI et des antigènes HLA-II sur les macrophages, ce qui décroit leur activité de phagocytose et de présentation des antigènes ;
- en maintenant les macrophages dans un état de « désactivation » par l'intermédiaire d'une augmentation de l'activité de l'arginase ;
- en influant t négativement sur l'activation des cellules T par phosphorylation de la chaîne ζ des récepteurs antigènes spécifiques (TCR).

La neutralisation du gène *Gal-1* chez la souris induit le rejet de tumeur ovarienne. Ce rejet nécessite la présence de cellules T CD8(+) cytotoxiques [175].

L'observation que des inhibiteurs de la galectine sont efficaces pour inhiber la croissance de cancers colorectaux montre que cette molécule lorsqu'elle est exprimée par le cancer pourrait être une cible dans le traitement des cancers de l'ovaire [176]. Des molécules puissamment et sélectivement inhibitrices de la galectine 1 sont disponibles [177]. L'expression tissulaire de la galectine peut être modulée par certains agents antimétabolites [178].

Modification du métabolisme local du tryptophane

Les cellules T ont besoin de tryptophane pour fonctionner, mais ne pouvant le produire, il doit leur être apporté. La quantité de tryptophane disponible localement module la réponse immunitaire. Les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules tumorales possèdent un enzyme catabolisant le tryptophane, l'indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). IDO intervient sur la réponse immunitaire à plusieurs niveaux :

- le catabolisme du tryptophane diminue la quantité disponible de cet acide aminé pour les lymphocytes bloquant le cycle cellulaire à la phase G1 et induisant l'apoptose ;
- les dérivés du catabolisme du tryptophane sont toxiques pour les lymphocytes, bloquent l'activation des cellules T, induisent l'apparition des cellules Treg, inhibent la présentation des antigènes par les cellules dendritiques et les macrophages, induisent la surexpression des ligands des récepteurs inhibiteurs comme PDL1 et CD95L et diminuent l'activité cytotoxique des cellules NK en diminuant l'expression du récepteur activateur NKG2D [179] ;
- IDO entraîne la diminution des antigènes HLA-G exprimés sur les membranes des cellules présentatrices des antigènes (DCs et macrophages) augmentant ainsi HLA-G soluble dont les propriétés d'immunotolérance sont connues [42].

Le rôle du tryptophane et de ses métabolites a été soupçonné depuis les années 1950 après avoir constaté une augmentation des métabolites urinaires du tryptophane chez des patients atteints de cancer de la vessie et du sein. Cette augmentation disparait après exérèse chirurgicale de la tumeur. Une étude montre dans les tumeurs ovariennes séreuses une corrélation négative entre la résistance au paclitaxel et l'expression de l'ARNm de l'IDO. L'expression de l'IDO est corrélée négativement à la survie. Toutes les patientes n'exprimant pas IDO ont survécu plus de 5 ans [180].

Une étude sur tous les types de cancers ovariens montre que l'expression de l'IDO est associée à un grade élevé, à un stade plus avancé, à une diminution des cellules T CD8+ intratumorales et une survie plus courte [181]. Cette corrélation entre survie et expression de l'IDO serait particulièrement vraie pour les tumeurs de type séreux [182].

IDO, en induisant un environnement immunosuppresseur, participerait à la diffusion intrapéritonéale des cancers de l'ovaire [183].

Une étude de cancers ovariens humains sur-exprimant IDO greffés à des souris compare un traitement avec paclitaxel seul et paclitaxel combiné avec 1-MT (un inhibiteur de l'IDO). L'association avec 1-MT est plus efficace pour réduire la croissance tumorale et pour augmenter la survie [181]. La neutralisation du gène par transfection shRNA dans des cellules de cancer ovarien confirme la propriété immunosuppressive de l'enzyme IDO et son utilité potentielle comme cible thérapeutique [184].

Certaines flavones (chalcone, flavonol, isoflavone) ont une activité anticancéreuse en inhibant l'activité de l'enzyme IDO-1. Ces molécules ont été proposées dans le traitement du cancer de l'ovaire [185].

Exosomes

Les exosomes sont des petites vésicules extracellulaires (30—10 nm) préparées dans le système endosomal de la cellule. Ces vésicules qui contiennent de nombreuses molécules (antigène HLA de classe I et II, des protéases, des *heat-shock protein*, des miARN) interviendraient dans la communication

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

intercellulaire. Dans le cancer, ces exosomes seraient des médiateurs importants dans la communication entre la tumeur et son microenvironnement (Ge R). Les tumeurs ovariennes libèrent des exosomes que l'on peut recueillir dans la circulation et dans le liquide péritonéal [186,187]. Les exosomes ont des propriétés immunorégulatrices [188,189].

Les exosomes des cancers ovariens peuvent :

- induire l'apoptose des cellulles T quand ils expriment CD95L ;
- inhiber l'activité cytotoxique des cellules NK ;
- diminuer l'expression des antigènes HLA par les cellules présentatrices des antigènes (macrophages et cellules dendritiques) ;
- induire la migration et l'éducation monocytes [190] ;
- bloquer la cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC) en séquestrant les anticorps [191] ;
- empêcher les interactions entre les lymphocytes et les cellules endothéliales compromettant ainsi le recrutement des cellules T spécifiques [192] ;
- maintenir les cellules dendritiques dans l'état immature lorsqu'elles capturent les exosomes contenant des débris de lymphocytes détruits par apoptose [193].

Souvent impliqués dans des mécanismes d'immunosuppression, les exosomes sont également impliqués dans l'activation de la réponse immunitaire [194]. La connaissance des mécanismes de stimulations et de suppression par les exosomes pourrait conduire à leur utilisation, comme vecteur de présentation des antigènes tumoraux (les exosomes possèdent tous l'arsenal moléculaires pour présenter les antigènes [195]. Les antigènes tumoraux présentés par ce vecteur seraient plus immunogène [196]. Des essais cliniques utilisant des exosomes des cellules dendritiques collectées dans des mélanomes ont montré des résultats encourageant [197]. Dans le cancer de l'ovaire, il n'y a pas d'essais cliniques publiés mais des expérimentations chez la souris montrant que des exosomes isolés dans le liquide péritonéale traités in vitro et réinjectés auraient des résultats sur la croissance tumorale [198,199].

Conclusions

Durant les phases d'élimination et d'équilibre, la croissance de la tumeur est maîtrisée par le système immunitaire de l'hôte. Selon un mécanisme darwinien, profitant de l'instabilité génétique des cellules tumorales, le système immunitaire finit par sélectionner les cellules qui deviennent capables de mettre en place une tolérance immunologique. Cette tolérance est la marque de la phase d'échappement caractérisée par la croissance de la tumeur. Les mécanismes de tolérance développés par la tumeur sont multiples. Les cellules cancéreuses créent un environnement particulier qui attire et éduque les effecteurs du système immunitaire. La connaissance de l'orchestration des changements physiologiques et immunitaires au cours de cancer permettra aux cliniciens de mieux manipuler la tolérance vis-à-vis de la tumeur.

Pour être efficace l'immunothérapie devra intervenir sur les deux volets d'un nouveau paradigme décrivant la situation immunologique du cancer avec d'une part « une réponse positive », c'est-à-dire une mauvaise antigénicité, un déficit d'expression des antigènes HLA, une mauvaise présentation des antigènes par les cellules APC, un défaut de stimulation (cytokines et molécules costimulantes), un déficit des cellules effectrices (CTL et cellules B productrices d'anticorps) et, d'autre part, « une réponse négative » avec en particulier un excès de cellules Treg, de cellules Th2, de macrophages M2, d'activité IDO er de galectine [200].

La neutralisation des cellules Treg, l'induction de cellules dendritiques et de la maturation des macrophages, l'orientation des cellules NK vers les voies cytotoxiques, l'inhibition de la production de cytokines Th2, l'inhibition de la sécrétion de CCL22, la manipulation des molécules de costimulation sont des pistes de recherche en cours sur les traitements pour le cancer de l'ovaire. La compréhension globale des mécanismes de protection et de tolérance est une condition préalable à leur utilisation parce qu'une intervention favorable sur mécanisme peut avoir un effet nocif inattendu sur un autre mécanisme. Les modifications de la « contexture immunologique » au cours du traitement pourraient permettre de suivre l'évolution des traitements, avec en particulier, une augmentation de l'infiltration par des cellules T CD8+ qui est rencontrée avec la chimiothérapie conventionnelle [201,202], la radiothérapie les thérapies ciblées [203,204] et les anticorps anti-CTTAL4, anti-PD1 [205] et anti PD-L1 [206].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Dunn G, Old L, Schreiber R. The three Es of cancer immunoediting. Ann Rev Immunol 2004;22:329—60.
[2] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. Annu Rev Immunol 2011;29:235—71.
[3] Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM. Immune microenvironments in solid tumors: new taregtfor therapy. Genes Develop 2011;25:2559—72.
[4] Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348:203—13.
[5] Sato E, Olson SH, Ahn J, Bundy B, Nishikawa H, Qian F, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:18538—43.
[6] Frydman W, Mlecnik B, Bindea G, Pages F, Galon J. Immunosurveillance in human non-viral cancers. Curr Opin Immunol 2011;23:272—8.
[7] Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2012;124:192—8.
[8] Leffers N, Gooden M, de Jong R, et al. Prognosis significance of tumor infiltrating T-lymphocytes in primary and metastatic lesions of advanced stage ovarian cancer. Cancer Immun Immunother 2009;58:449—59.
[9] Nielsen JS, Sahota RA, Milne K, Kost SE, Nesslinger NJ, Watson PH, et al. CD20+ tumor-infiltrating lymphocytes have an

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

atypical CD27- memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. Clin Cancer Res 2012;18:3281—92.
[10] Stumpf M, Hasenburg A, Riener MO, Jutting U, Wang C, Shen Y, et al. Intraepithelial CD8-positive T lymphocytes predict survival for patients with serous stage III ovarian carcinomas: relevance of clonal selection of T lymphocytes. Br J Cancer 2009;101:1513—21.
[11] Wouters MC, Komdeur FL, Workel HH, Klip HG, Plat A, Kooi NM, et al. Treatment regimen, surgical outcome and T cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer. Clin Cancer Res 2015.
[12] Eriksson M, Meadows SK, Wira CR, Sentman CL. Unique phenotype of human uterine NK cells and their regulation by endogenous TGF-beta. J Leukoc Biol 2004;76:667—75.
[13] Aruga A, Aruga E, Tanigawa K, Bishop D, Sondak V, Chang A. Type 1 versus type 2 cytokine relaese by Vbeta T cell subpopulations determines in vivo antitumor reactivity: IL-10 mediates a suppressive role. J Immunol 1997;159:664—73.
[14] Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, Liang Y, Pils MC, Heinrich JM, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. Immunity 2011;34:566—78.
[15] Freedman RS, Edwards CL, Kavanagh JJ, Kudelka AP, Katz RL, Carrasco CH, et al. Intraperitoneal adoptive immunotherapy of ovarian carcinoma with tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose recombinant interleukin-2: a pilot trial. J Immunother Emphasis Tumor Immunol 1994;16:198—210.
[16] Freedman RS, Platsoucas CD. Immunotherapy for peritoneal ovarian carcinoma metastasis using ex vivo expanded tumor infiltrating lymphocytes. Cancer Treat Res 1996;82:115—46.
[17] Gill S, Kalos M. T cell-based gene therapy of cancer. Transl Res 2013;161:365—79.
[18] Zhou G, Drake C, Levitsky H. Amplification of tumor-specific regulatory T cells following therapeutic cancer vaccines. Blood 2006;107:628—36.
[19] Goedegebuure PS, Douville CC, Doherty JM, Linehan DC, Lee KY, Ganguly EK, et al. Simultaneous production of T helper-1-like cytokines and cytolytic activity by tumor-specific T cells in ovarian and breast cancer. Cell Immunol 1997;175:150—6.
[20] Webb JR, Milne K, Nelson BH. Location, location, location: CD103 demarcates intraepithelial, prognostically favorable CD8 tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. Oncoimmunology 2014;3:e27668.
[21] Webb JR, Milne K, Watson P, Deleeuw RJ, Nelson BH. Tumor-infiltrating lymphocytes expressing the tissue resident memory marker CD103 are associated with increased survival in high-grade serous ovarian cancer. Clin Cancer Res 2014;20:434—44.
[22] Odunsi K, Matsuzaki J, Karbach J, Neumann A, Mhawech-Fauceglia P, Miller A, et al. Efficacy of vaccination with recombinant vaccinia and fowlpox vectors expressing NY-ESO-1 antigen in ovarian cancer and melanoma patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:5797—802.
[23] Fridman WH, Dieu-Nosjean MC, Pages F, Cremer I, Damotte D, Sautes-Fridman C, et al. The immune microenvironment of human tumors: general significance and clinical impact. Cancer Microenvironment 2013;6:117—22.
[24] Angel H, Galon J. From the immune contexture to the immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer. Curr Opin Immunol 2013;25:261—7.
[25] Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer 2012;12:298—306.
[26] Bosmuller HC, Wagner P, Peper JK, Schuster H, Pham DL, Greif K, et al. Combined Immunoscore of CD103 and CD3 identifies long-term survivors in high-grade serous ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2016.
[27] Gajewski TF, Schumacher T. Cancer immunotherapy. Curr Opin immunol 2013;25:259—60.
[28] Wang P, Vanky F, Li SL, Vegh Z, Persson U, Klein E. Expression of MHC-class-I antigens in human carcinomas and sarcomas analyzed by isoelectric focusing. Int J Cancer Suppl 1991;6:106—16.
[29] Vegh Z, Wang P, Vanky F, Klein E. Selectively down-regulated expression of major histocompatibility complex class I alleles in human solid tumors. Cancer Res 1993;53:2416—20.
[30] Garrido F, Cabrera T, Aptslauri N. ''Hard'' and ''soft'' lesions underlyong the HLA class I alterations in cancer cells: implications for immunotherapy. Int J Cancer 2010;127:249—56.
[31] Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Perez-Villar J, Lopez-Botet M, Duggan-Keen M. Implications for immunosurveillance of altererd HLA class I phenotypes in human tumors. Immunol Today 1997;18:89—95.
[32] Hicklin D, Marincola F, Ferrone S. HLA class I antigen downregulation in human cancers: T-cell immunotherapy revives an old story. Mol Med Today 1999;5:178—86.
[33] Steffensen KD, Alvero AB, Yang Y, Waldstrom M, Hui P, Holmberg JC, et al. Prevalence of epithelial ovarian cancer stem cells correlates with recurrence in early-stage ovarian cancer. J Oncol 2011;2011:620523.
[34] Khabele D. The therapeutic potential of class I selective histone deacetylase inhibitors in ovarian cancer. Front Oncol 2014;4:111.
[35] Koh J, Lee SB, Park H, Lee HJ, Cho NH, Kim J. Susceptibility of CD24(+) ovarian cancer cells to anti-cancer drugs and natural killer cells. Biochem Biophys Res Commun 2012;427:373—8.
[36] Lou Y, Basha G, Seipp RP, Cai B, Chen SS, Moise AR, et al. Combining the antigen processing components TAP and Tapasin elicits enhanced tumor-free survival. Clin Cancer Res 2008;14:1494—501.
[37] Setiadi AF, Omilusik K, David MD, Seipp RP, Hartikainen J, Gopaul R, et al. Epigenetic enhancement of antigen processing and presentation promotes immune recognition of tumors. Cancer Res 2008;68:9601—7.
[38] Carretero R, Romero JM, Ruiz-Cabello F, Maleno I, Rodriguez F, Camacho FM, et al. Analysis of HLA class I expression in progressing and regressing metastatic melanoma lesions after immunotherapy. Immunogenetics 2008;60:439—47.
[39] Marks PA, Xu WS. Histone deacetylase inhibitors: potential in cancer therapy. J Cell Biochem 2009;107:600—8.
[40] Kooi S, Zhang HZ, Patenia R, Edwards CL, Platsoucas CD, Freedman RS. HLA class I expression on human ovarian carcinoma cells correlates with T-cell infiltration in vivo and T-cell expansion in vitro in low concentrations of recombinant interleukin-2. Cell Immunol 1996;174:116—28.
[41] Gooden M, Lampen M, Jordanova ES, Leffers N, Trimbos JB, van der Burg SH, et al. HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8 T lymphocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:10656—61.
[42] Zidi I, Ben Amor N. HLA-G as predisposing for metastasis. Med Hypotheses 2011;77:134—9.
[43] Lin A, Xu HH, Xu DP, Zhang X, Wang Q, Ya WH. Multiple steps of HLA-G in ovarian carcinoma metastasis: Alter NK cytotoxicity and induce matrix metalloproteinase-15 (MMP-15) expression. Hum Immunol 2012.
[44] Lin A, Xu HH, Xu DP, Zhang X, Wang Q, Yan WH. Multiple steps of HLA-G in ovarian carcinoma metastasis: alter NK cytotoxicity and induce matrix metalloproteinase-15 (MMP-15) expression. Hum Immunol 2013;74:439—46.
[45] Lin A, Zhang X, Xu HH, Xu DP, Ruan YY, Yan WH. HLA-G expression is associated with metastasis and poor survival in the

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

Balb/c nu/nu murine tumor model with ovarian cancer. Int J Cancer 2012;131:150—7.
[46] Wald O, Weiss I, Wald H, et al. IFN-g acts on T cells to induce NK cell mobilization and accumulation in target organs. J Immunol 2006;176:4716—29.
[47] Wilson EB, El-Jawhari JJ, Neilson AL, Hall GD, Melcher AA, Meade JL, et al. Human tumour immune evasion via TGF-beta blocks NK cell activation but not survival allowing therapeutic restoration of anti-tumour activity. PloS One 2011;6: e22842.
[48] Patankar MS, Gubbels JA, Felder M, Connor J. The immunomodulating roles of glycoproteins in epithelial ovarian cancer. Front Biosci 2012;4:631—50.
[49] Gubbels JA, Felder M, Horibata S, Belisle JA, Kapur A, Holden H, et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. Mol Cancer 2010;9:11.
[50] Belisle JA, Horibata S, Jennifer GA, Petrie S, Kapur A, Andre S, et al. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. Mol Cancer 2010;9:118.
[51] Jandus C, Simon HU, von Gunten S. Targeting siglecs — a novel pharmacological strategy for immuno- and glycotherapy. Biochem Pharmacol 2011;82:323—32.
[52] Geller MA, Cooley S, Judson PL, Ghebre R, Carson LF, Argenta PA, et al. A phase II study of allogeneic natural killer cell therapy to treat patients with recurrent ovarian and breast cancer. Cytotherapy 2011;13:98—107.
[53] Bezman NA, Kim CC, Sun JC, Min-Oo G, Hendricks DW, Kamimura Y, et al. Molecular definition of the identity and activation of natural killer cells. Nat Immunol 2012;13:1000—9.
[54] Wong JL, Berk E, Edwards RP, Kalinski P. IL-18-primed helper NK cells collaborate with dendritic cells to promote recruitment of effector CD8+ T cells to the tumor microenvironment. Cancer Res 2013;73:4653—62.
[55] Tran Janco JM, Lamichhane P, Karyampudi L, Knutson KL. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis. J Immunol 2015;194:2985—91.
[56] Karthaus N, Torensma R, Tel J. Deciphering the message broadcast by tumor-infiltrating dendritic cells. Am J Pathol 2012;181:733—42.
[57] Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. Nat Rev Cancer 2005;5:263—74.
[58] Scarlett UK, Rutkowski MR, Rauwerdink AM, Fields J, Escovar-Fadul X, Baird J, et al. Ovarian cancer progression is controlled by phenotypic changes in dendritic cells. J Exp Med 2012;209:495—506.
[59] Harimoto H, Shimizu M, Nakagawa Y, Nakatsuka K, Wakabayashi A, Sakamoto C, et al. Inactivation of tumor-specific CD8(+) CTLs by tumor-infiltrating tolerogenic dendritic cells. Immunol Cell Biol 2013;91:545—55.
[60] Wilke CM, Kryczek I, Zou W. Antigen-presenting cell (APC) subsets in ovarian cancer. Int Rev Immunol 2011;30:120—6.
[61] Krempski J, Karyampudi L, Behrens MD, Erskine CL, Hartmann L, Dong H, et al. Tumor-infiltrating programmed death receptor-1+ dendritic cells mediate immune suppression in ovarian cancer. J Immunol 2011;186:6905—13.
[62] Watkins SK, Zhu Z, Riboldi E, Shafer-Weaver KA, Stagliano KE, Sklavos MM, et al. FOXO3 programs tumor-associated DCs to become tolerogenic in human and murine prostate cancer. J Clin Invest 2011;121:1361—72.
[63] Labidi-Galy SI, Sisirak V, Meeus P, Gobert M, Treilleux I, Bajard A, et al. Quantitative and functional alterations of plasmacytoid dendritic cells contribute to immune tolerance in ovarian cancer. Cancer Res 2011;71:5423—34.
[64] Mimeault M, Batra SK. Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer. J Cell Physiol 2010;224:626—35.
[65] Segerer S, Rieger L, Kapp M, Dombrowski Y, Muller N, Dietl J, et al. MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell prhenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. Hum Reprod 2012;27, 200-20ç.
[66] Herber DL, Cao W, Nefedova Y, Novitskiy SV, Nagaraj S, Tyurin VA, et al. Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer. Nat Med 2010;16:880—6.
[67] Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, Yoshiyama H, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1. Nat Immunol 2012;13:832—42.
[68] Min S, Liang X, Zhang M, Zhang Y, Mei S, Liu J, et al. Multiple tumor-associated microRNAs modulate the survival and longevity of dendritic cells by targeting YWHAZ and Bcl2 signaling pathways. J Immunol 2013;190:2437—46.
[69] Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. Nature 2007;449:419—26.
[70] Radvanyi L, Pilon-Thomas S, Peng W, Sarnaik A, Mule JJ, Weber J, et al. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer — letter. Clin Cancer Res 2013;19:5541.
[71] Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer — response. Clin Cancer Res 2013;19:5542.
[72] Sznol M, Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer. Clin Cancer Res 2013;19:1021—34.
[73] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366:2443—54.
[74] Karyampudi L, Lamichhane P, Scheid AD, Kalli KR, Shreeder B, Krempski JW, et al. Accumulation of memory precursor CD8 T cells in regressing tumors following combination therapy with vaccine and anti-PD-1 antibody. Cancer Res 2014;74:2974—85.
[75] Caminschi I, Maraskovsky E, Heath WR. Targeting dendritic cells in vivo for cancer therapy. Front Immunol 2012;3:13.
[76] Hanlon DJ, Aldo PB, Devine L, Alvero AB, Engberg AK, Edelson R, et al. Enhanced stimulation of anti-ovarian cancer CD8(+) T cells by dendritic cells loaded with nanoparticle encapsulated tumor antigen. Am J Reprod Immunol 2011;65:597—609.
[77] Bennett CL, Chakraverty R. Dendritic cells in tissues: in situ stimulation of immunity and immunopathology. Trends Immunol 2012;33:8—13.
[78] Cannon MJ, O'Brien TJ. Cellular immunotherapy for ovarian cancer. Expert Opin Biol Ther 2009;9:677—88.
[79] Baban B, Chandler P, Sharma MD, Pihkala J, Koni P, Munn D, et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into T17-like T cells. J Immunol 2009;183:2475—83.
[80] Wang L, Pino-Lagos K, de Vries VC, Guleria I, Sayegh MH, Noelle RJ. Programmed death 1 ligand signaling regulates the generation of adaptive Fox3 + CD4+ regulatory T cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:9331—6.
[81] Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, Wei S, et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. Blood 2009;114:1141—9.
[82] Cannon MJ, Goyne HE, Stone PJ, Macdonald LJ, James LE, Cobos E, et al. Modulation of p38 MAPK signaling enhances dendritic cell activation of human CD4+ Th17 responses to ovarian tumor antigen. Cancer Immunol Immunother 2013;62:839—49.

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

[83] Yang HZ, Cui B, Liu HZ, Mi S, Yan J, Yan HM, et al. Blocking TLR2 activity attenuates pulmonary metastases of tumor. PLoS One 2009;4:e6520.
[84] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. Curr Opin Immunol 2010;22:231—7.
[85] Negus RP, Stamp GW, Relf MG, Burke F, Malik ST, Bernasconi S, et al. The detection and localization of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in human ovarian cancer. J Clin Invest 1995;95:2391—6.
[86] Webster JA, Beck AH, Sharma M, Espinosa I, Weigelt B, Schreuder M, et al. Variations in stromal signatures in breast and colorectal cancer metastases. J Pathol 2010;222:158—65.
[87] Kawamura K, Komohara Y, Takaishi K, Katabuchi H, Takeya M. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors. Pathol Int 2009;59:300—5.
[88] Klimp AH, Hollema H, Kempinga C, van der Zee AG, de Vries EG, Daemen T. Expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in human ovarian tumors and tumor-associated macrophages. Cancer Res 2001;61:7305—9.
[89] Wang X, Deavers M, Patenia R, Bassett Jr RL, Mueller P, Ma Q, et al. Monocyte/macrophage and T-cell infiltrates in peritoneum of patients with ovarian cancer or benign pelvic disease. J Transl Med 2006;4:30.
[90] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends Immunol 2002;23:549—55.
[91] Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. Nat Rev Cancer 2004;4:71—8.
[92] Lan C, Huang X, Lin S, Huang H, Cai Q, Wan T, et al. Expression of M2-polarized macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer. Technol Cancer Res Treatment 2013;12:259—67.
[93] Zhang M, He Y, Sun X, Li Q, Wang W, Zhao A, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients. J Ovarian Res 2014;7:19.
[94] Rauh MJ, Ho V, Pereira C, Sham A, Sly LM, Lam V, et al. SHIP represses the generation of alternatively activated macrophages. Immunity 2005;23:361—74.
[95] Chen C, Qu QX, Shen Y, Mu CY, Zhu YB, Zhang XG, et al. Induced expression of B7-H4 on the surface of lung cancer cell by the tumor-associated macrophages: a potential mechanism of immune escape. Cancer Lett 2012;317:99—105.
[96] Kuang DM, Zhao Q, Peng C, Xu J, Zhang JP, Wu C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. J Exp Med 2009;206:1327—37.
[97] Kryczek I, Wei S, Zou L, Zhu G, Mottram P, Xu H, et al. Cutting edge: induction of B7-H4 on APCs through IL-10: novel suppressive mode for regulatory T cells. J Immunol 2006;177:40—4.
[98] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. Nat Med 2004;10:942—9.
[99] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol 2004;25:677—86.
[100] Schutyser E, Struyf S, Proost P, Opdenakker G, Laureys G, Verhasselt B, et al. Identification of biologically active chemokine isoforms from ascitic fluid and elevated levels of CCL18/pulmonary and activation-regulated chemokine in ovarian carcinoma. J Biol Chem 2002;277:24584—93.
[101] Allavena P, Chieppa M, Bianchi G, Solinas G, Fabbri M, Laskarin G, et al. Engagement of the mannose receptor by tumoral mucins activates an immune suppressive phenotype in human tumor-associated macrophages. Clin Dev Immunol 2010;2010:547179.
[102] Zhang L, Kerkar SP, Yu Z, Zheng Z, Yang S, Restifo NP, et al. Improving adoptive T cell therapy by targeting and controlling IL-12 expression to the tumor environment. Mol Ther 2011;19:751—9.
[103] Colvin EK. Tumor-associated macrophages contribute to tumor progression in ovarian cancer. Front Oncol 2014;4:137.
[104] Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, Anselmo A, Pesce S, Liguori M, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. Cancer Cell 2013;23:249—62.
[105] Dijkgraaf EM, Heusinkveld M, Tummers B, Vogelpoel LT, Goedemans R, Jha V, et al. Chemotherapy alters monocyte differentiation to favor generation of cancer-supporting M2 macrophages in the tumor microenvironment. Cancer Res 2013;73:2480—92.
[106] Geller MA, Bui-Nguyen TM, Rogers LM, Ramakrishnan S. Chemotherapy induces macrophage chemoattractant protein-1 production in ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20:918—25.
[107] Teng MWL, Ngiow SF, von Scheidt B, McLaughlin N, Sparwasser T, Smyth MJ. Conditional regulatory T-cell depletion releases adaptive immunity preventing carcinogenesis and suppressing established tumor growth. Cancer Res 2010;70:7800—9.
[108] Litzlinger M, Fernando R, Curiel T, Grosenbach D, Schlom J, Palena C, et al. The IL-2 immunotoxindenileukin diftitox reduces regulatory T cells and enhances vaccine-mediated T-cell immunity. Blood 2007;110:3192—201.
[109] Wolf D, Wolf AM, Rumpold H, Fiegl H, Zeimet AG, Muller-Holzner E, et al. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer. Clin Cancer Res 2005;11:8326—31.
[110] Fialova A, Partlova S, Sojka L, Hromadkova H, Brtnicky T, Fucikova J, et al. Dynamics of T-cell infiltration during the course of ovarian cancer: the gradual shift from a Th17 effector cell response to a predominant infiltration by regulatory T-cells. Int J Cancer 2013;132:1070—9.
[111] Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. Nature 2011;475:226—30.
[112] Carosella ED, Horuzsko A. HLA-G and cancer. Semin Cancer Biol 2007;17:411—2.
[113] Fallarino F, Grohmann U, You S, Mc Grath B, Cavener D, Vacca C, et al. The combined effect of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells. J Immunol 2006;176:6752—61.
[114] Conrad C, Gregorio J, Wang YH, Ito T, Meller S, Hanabuchi S, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells. Cancer Res 2012;72:5240—9.
[115] Alvero AB, Montagna MK, Craveiro V, Liu L, Mor G. Distinct subpopulations of epithelial ovarian cancer cells can differentially induce macrophages and T regulatory cells toward a pro-tumor phenotype. Am J Reprod Immunol 2012;67:256—65.
[116] Ernst PG, Thompson JCL. Much ado about adenosine: adenosine synthesisand function in regulatory T cell biology. J Immunol 2010;185:1993—8.
[117] Beavis PA, Stagg J, Darcy PK, Smyth MJ. CD73: a potent suppressor of antitumor immune responses. Trends Immunol 2012;33:231—7.
[118] Jin D, Fan J, Wang L, Thompson LF, Liu A, Daniel BJ, et al. CD73 on tumor cells impairs antitumor T-cell responses: a novel mechanism of tumor-induced immune suppression. Cancer Res 2010;70:2245—55.

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

[119] Rech AJ, Mick R, Martin S, Recio A, Aqui NA, Powell Jr DJ, et al. CD25 blockade depletes and selectively reprograms regulatory T cells in concert with immunotherapy in cancer patients. Sci Translat Med 2012;4:134ra62.
[120] Menetrier-Caux C, Faget J, Biota C, Gobert M, Blay JY, Caux C. Innate immune recognition of breast tumor cells mediates CCL22 secretion favoring Treg recruitment within tumor environment. Oncoimmunology 2012;1:759—61.
[121] Wei S, Kryczek I, Edwards RP, Zou L, Szeliga W, Banerjee M, et al. Interleukin-2 administration alters the CD4+FOXP3+ T-cell pool and tumor trafficking in patients with ovarian carcinoma. Cancer Res 2007;67:7487—94.
[122] Woo E, Chu C, Goletz T, Schlienger K, Yeh H, Coukos G, et al. Regulatory CD4(+) CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. Cancer Res 2001;61:4766—72.
[123] Tursma A, Bontke H, Van den Heuvel JJR, Scholten H, Santegoets KS, et al. Increased cytotoxic capacity of tumor antigen specific human T cells after in vitro stimulation with IL21 producing dndritic cells. Hum Immunol 2013;74:506—13.
[124] Madondo MT, Quinn M, Plebanski M. Low dose cyclophosphamide: mechanisms of T cell modulation. Cancer Treat Rev 2016;42:3—9.
[125] Baumgartner JM, McCarter MD. Suppressing the suppressor: role of immunosuppressive regulatory T cells in cancer surgery. Surgery 2009;145:345—50.
[126] Napoletano C, Bellati F, Landi R, Pauselli S, Marchetti C, Visconti V, et al. Ovarian cancer cytoreduction induces changes in T cell population subsets reducing immunosuppression. J Cell Mol Med 2010;14:2748—59.
[127] Wicherek L, Jozwicki W, Windorbska W, Roszkowski K, Lukaszewska E, Wisniewski M, et al. Analysis of Treg cell population alterations in the peripheral blood of patients treated surgically for ovarian cancer — a preliminary report. Am J Reprod Immunol 2011;66:444—50.
[128] Lutziak M, Semnani R, De Pascalis R, Kasmiri S, Schiom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4+25+T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophophamide. Blood 2005;105:2862—8.
[129] Bretscher P. The two-signal model of lymphocyte activation 21 years later. Immunol Today 1992;13:74—6.
[130] Thomas WD, Smith MJ, Si Z, Hersey P. Expression of the co-stimulatory molecule CD40 on melanoma cells. Int J Cancer 1996;68:795—801.
[131] Bachy V, Williams DJ, Ibrahim MA. Altered dendritic cell function in normal pregnancy. J Reprod Immunol 2008;78:11—21.
[132] Abrams S. Role of anti-CTLA-4 therapies in the treatment of cancer. Curr Opin Mol Ther 2004;6:71—7.
[133] Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. Trends Immunol 2003;24:242—8.
[134] Krummel M, Allison J. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J Exp Med 1995;182:459—65.
[135] Bashyam H. CTLA-4: from conflict to clinic. J Exp Med 2007;204:1243.
[136] Mocellin S, Nitti D. CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy. Biochim Biophys Acta 2013;1836:187—96.
[137] Lesterhuis WJ, Salmons J, Nowak AK, Rozali EN, Khong A, Dick IM, et al. Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity. PLoS One 2013;8:e61895.
[138] Wu L, Yun Z, Tagawa T, Rey-McIntyre K, de Perrot M. CTLA-4 blockade expands infiltrating T cells and inhibits cancer cell repopulation during the intervals of chemotherapy in murine mesothelioma. Mol Cancer Ther 2012;11:1809—19.
[139] Hodi FS, Butler M, Oble DA, Seiden MV, Haluska FG, Kruse A, et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:3005—10.
[140] Dias JD, Hemminki O, Diaconu I, Hirvinen M, Bonetti A, Guse K, et al. Targeted cancer immunotherapy with oncolytic adenovirus coding for a fully human monoclonal antibody specific for CTLA-4. Gene Ther 2012;19:988—98.
[141] Petroff M, Chen L, Phillips T, Azzola D, Seldmayr P, Hunt J. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternofetal interface. Biol Reprod 2003;68:1496—504.
[142] Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion. Cancer Immun Immunother 2007;56:739—45.
[143] Keir M, Butte M, Freeman G, Sharpe A. PD-1 and its ligans in tolerance and immunity. Ann Rev Immunol 2008;26:677—704.
[144] Ceeraz S, Nowak EC, Noelle RJ. B7 family checkpoint regulators in immune regulation and disease. Trends Immunol 2013;34:556—63.
[145] Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. Curr Opin Pharmacol 2015;23:32—8.
[146] Abiko K, Mandai M, Hamanishi J, Yoshioka Y, Matsumura N, Baba T, et al. PD-L1 on tumor cells is induced in ascites and promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through CTL dysfunction. Clin Cancer Res 2013;19:1363—74.
[147] Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. Cancer Res 2005;65:1089—96.
[148] Terme M, Ullrich E, Aymeric L, Meinhardt K, Coudert JD, Desbois M, et al. Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablative NK cells. Cancer Res 2012;72:2757—67.
[149] Terme M, Ullrich E, Aymeric L, Meinhardt K, Desbois M, Delahaye N, et al. IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer. Cancer Res 2011;71:5393—9.
[150] Sui X, Ma J, Han W, Wang X, Fang Y, Li D, et al. The anticancer immune response of anti-PD-1/PD-L1 and the genetic determinants of response to anti-PD-1/PD-L1 antibodies in cancer patients. Oncotarget 2015;6:19393—404.
[151] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:3360—5.
[152] Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. Acta Histochem 2006;108:19—24.
[153] Matsuzaki J, Gnjatic S, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Miller A, Tsuji T, et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8+ T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:7875—80.
[154] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 2015;33:4015—22.
[155] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single-agent antiprogrammed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010;28:3167—75.
[156] Yi KH, Chen L. Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. Immunol Rev 2009;229:145—51.
[157] Zang X, Sullivan PS, Soslow RA, Waitz R, Reuter VE, Wilton A, et al. Tumor associated endothelial expression of B7-H3 predicts survival in ovarian carcinomas. Mod Pathol 2010;23:1104—12.

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

[158] Fauci JM, Straughn Jr JM, Ferrone S, Buchsbaum DJ. A review of B7-H3 and B7-H4 immune molecules and their role in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2012;127:420—5.
[159] Zhang LL, Shao SL, Wu Y. [Expressions of osteopontin and B7-H4 in epithelial ovarian neoplasm and their significance]. Chin J Cancer 2010;29:25—9.
[160] Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, Zhu G, Wei S, Mottram P, et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. J Exp Med 2006;203:871—81.
[161] Vinatier D, Dufour P, Subtil D. Apoptosis: a programmed cell death involved in ovarian and uterine physiology. Eur J Obstet Gynaecol 1996;67:85—102.
[162] Hunt J, Jadhaw L, Chu W, Geraghty D, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:682—8.
[163] Morelli AE. The immune regulatory effect of apoptotic cells and exosomes on dendritic cells: its impact on transplantation. Am J Transplant 2006;6:254—61.
[164] Jeschke U, Mylonas I, Kunert-Keil C, Stahn R, Scholz C, Janni W, et al. Immunohistochemistry, glycosylation and immunosuppression of glycodelin in human ovarian cancer. Histochem Cell Biol 2009;131:283—95.
[165] Adachi T, Mano H, Shinohara Y, Nakanishi T, Suzuki T, Ino K, et al. Tumoricidal effect of human macrophage-colony-stimulating factor against human-ovarian-carcinoma-bearing athymic mice and its therapeutic effect when combined with cisplatin. Cancer Immunol Immunother 1993;37:1—6.
[166] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. J Immunol 2012;188:21—8.
[167] Obermajer N, Muthuswamy R, Lesnock J, Edwards RP, Kalinski P. Positive feedback between PGE2 and COX2 redirects the differentiation of human dendritic cells toward stable myeloid-derived suppressor cells. Blood 2011;118:5498—505.
[168] Obermajer N, Muthuswamy R, Odunsi K, Edwards RP, Kalinski P. PGE(2)-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment. Cancer Res 2011;71:7463—70.
[169] Li W, Zhang HH, Xu RJ, Zhuo GC, Hu YQ, Li J. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, nimesulide, on the growth of ovarian carcinoma in vivo. Med Oncol 2008;25:172—7.
[170] Lau MT, Wong AS, Leung PC. Gonadotropins induce tumor cell migration and invasion by increasing cyclooxygenases expression and prostaglandin E(2) production in human ovarian cancer cells. Endocrinology 2010;151:2985—93.
[171] Eilati E, Pan L, Bahr JM, Hales DB. Age dependent increase in prostaglandin pathway coincides with onset of ovarian cancer in laying hens. Prostagland Leukotrienes Essent Fatty Acids 2012;87:177—84.
[172] Nagaraja AS, Dorniak PL, Sadaoui NC, Kang Y, Lin T, Armaiz-Pena G, et al. Sustained adrenergic signaling leads to increased metastasis in ovarian cancer via increased PGE2 synthesis. Oncogene 2015.
[173] Kim HJ, Jeon HK, Cho YJ, Park YA, Choi JJ, Do IG, et al. High galectin-1 expression correlates with poor prognosis and is involved in epithelial ovarian cancer proliferation and invasion. Eur J Cancer 2012;48:1914—21.
[174] van den Brule F, Califice S, Garnier F, Fernandez PL, Berchuck A, Castronovo V. Galectin-1 accumulation in the ovary carcinoma peritumoral stroma is induced by ovary carcinoma cells and affects both cancer cell proliferation and adhesion to laminin-1 and fibronectin. Lab Invest 2003;83:377—86.
[175] Rubinstein N, Ilarregui JM, Toscano MA, Rabinovich GA. The role of galectins in the initiation, amplification and resolution of the inflammatory response. Tissue Antigens 2004;64:1—12.
[176] Barrow H, Rhodes JM, Yu LG. The role of galectins in colorectal cancer progression. Int J Cancer 2011;129:1—8.
[177] Landon LA, Zou J, Deutscher SL. Effective combinatorial strategy to increase affinity of carbohydrate binding by peptides. Mol Divers 2004;8:35—50.
[178] Lu Y, Lotan D, Lotan R. Differential regulation of constitutive and retinoic acid-induced galectin-1 gene transcription in murine embryonal carcinoma and myoblastic cells. Biochim Biophys Acta 2000;1491:13—9.
[179] Song H, Park H, Kim J, Park G, Kim YS, Kim SM, et al. IDO metabolite produced by EBV-transformed B cells inhibits surface expression of NKG2D in NK cells via the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway. Immunol Lett 2011;136:187—93.
[180] Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Aoki Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. Clin Cancer Res 2005;11:6030—9.
[181] Inaba T, Ino K, Kajiyama H, et al. Role of the immunosuppressive enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase in the progression of ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2009;115:185—92.
[182] Takao MO, Nikaido AT, et al. Increased synthesis of indoleamine 2,3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of ovarian cancer. Oncol Rep 2007;17:1333—9.
[183] Tanizaki Y, Kobayashi A, Toujima S, Shiro M, Mizoguchi M, Mabuchi Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer by inducing an immunosuppressive environment. Cancer Sci 2014;105:966—73.
[184] Wang D, Saga Y, Mizukami H, Sato N, Nonaka H, Fujiwara H, et al. Indoleamine-2,3-dioxygenase, an immunosuppressive enzyme that inhibits natural killer cell function, as a useful target for ovarian cancer therapy. Int J Oncol 2012;40:929—34.
[185] Chen SS, Corteling R, Stevanato L, Sinden J. Polyphenols inhibit indoleamine 3,5-dioxygenase-1 enzymatic activity — a role of immunomodulation in chemoprevention. Discov Med 2012;14:327—33.
[186] Peng P, Yan Y, Keng S. Exosomes in the ascites of ovarian cancer patients: origin and effects on antitumor immunity. Oncol Rep 2011;25:749—62.
[187] Escrevente C, Keller S, Altevogt P, Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. BMC Cancer 2011;11:108.
[188] Mincheva-Nilsson L, Baranov V. The role of placental exosomes in reproduction. Am J Reprod Immunol 2010;63:520—33.
[189] Taylor DD, Gercel-Taylor C. Exosomes/microvesicles: mediators of cancer-associated immunosuppressive microenvironments. Semin Immunopathol 2011;33:441—54.
[190] Atay S, Gercel-Taylor C, Suttles J, Mor G, Taylor DD. Trophoblast-derived exosomes mediate monocyte recruitment and differentiation. Am J Reprod Immunol 2011;65:65—77.
[191] Battke C, Ruiss R, Welsch U, Wimberger P, Lang S, Jochum S, et al. Tumour exosomes inhibit binding of tumour-reactive antibodies to tumour cells and reduce ADCC. Cancer Immunol Immunother 2011;60:639—48.
[192] Lee HM, Choi EJ, Kim JH, Kim TD, Kim YK, Kang C, et al. A membranous form of ICAM-1 on exosomes efficiently blocks leukocyte adhesion to activated endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2010;397:251—6.
[193] Wang Z, Larregina AT, Shufesky WJ, Perone MJ, Montecalvo A, Zahorchak AF, et al. Use of the inhibitory effect of apoptotic cells on dendritic cells for graft survival via T-cell deletion and regulatory T cells. Am J Transplant 2006;6:1297—311.
[194] Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. Nat Rev Immunol 2014;14:195—208.
[195] Tang MK, Wong AS. Exosomes: emerging biomarkers and targets for ovarian cancer. Cancer Lett 2015;367:26—33.
[196] Rountree RB, Mandl SJ, Nachtwey JM, Dalpozzo K, Do L, Lombardo JR, et al. Exosome targeting of tumor antigens

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005

expressed by cancer vaccines can improve antigen immunogenicity and therapeutic efficacy. Cancer Res 2011;71:5235—44.
[197] Escudier B, Dorval T, Chaput N, Andre F, Caby MP, Novault S, et al. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous dendritic cell (DC) derived-exosomes: results of thefirst phase I clinical trial. J Transl Med 2005;3:10.
[198] Navabi H, Croston D, Hobot J, Clayton A, Zitvogel L, Jasani B, et al. Preparation of human ovarian cancer ascites-derived exosomes for a clinical trial. Blood Cells Mol Dis 2005;35:149—52.
[199] Dorayappan KD, Wallbillich JJ, Cohn DE, Selvendiran K. The biological significance and clinical applications of exosomes in ovarian cancer. Gynecol Oncol 2016.
[200] Curiel TJ. Tregs and rethinking cancer immunotherapy. J Clin Invest 2007;117:1167—74.
[201] Nardin A, Wong WC, Tow C, Molina TJ, Tissier F, Audebourg A, et al. Dacarbazine promotes stromal remodeling and lymphocyte infiltration in cutaneous melanoma lesions. J Invest Dermatol 2011;131:1896—905.
[202] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. Nat Rev Clin Oncol 2011;8:151—60.
[203] Adotevi O, Pere H, Ravel P, Haicheur N, Badoual C, Merillon N, et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. J Immunother 2010;33:991—8.
[204] Wilmott JS, Long GV, Howle JR, Haydu LE, Sharma RN, Thompson JF, et al. Selective BRAF inhibitors induce marked T-cell infiltration into human metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2012;18:1386—94.
[205] Rosenblatt J, Glotzbecker B, Mills H, Vasir B, Tzachanis D, Levine JD, et al. PD-1 blockade by CT-011, anti-PD-1 antibody, enhances ex vivo T-cell responses to autologous dendritic cell/myeloma fusion vaccine. J Immunother 2011;34:409—18.
[206] Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2007;13:2151—7.

Pour citer cet article : Nayama M, et al. Aspects immunologiques du cancer de l'ovaire : perspectives thérapeutiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.005