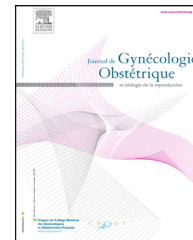




Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Analogies immunologiques du cancer de l'ovaire et de la grossesse

Immunological analogies between ovarian cancer and pregnancy

S. Hanssen^a, P. Collinet^a, E. Leblanc^b, M. Salzet^c, D. Vinatier^{a,*,c,d}

^a Service de chirurgie gynécologique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

^b Service de chirurgie, centre Oscar-Lambret, 59020 Lille cedex, France

^c Laboratoire de spectrométrie de masse biologique fondamentale et appliquée, EA4550, université Lille Nord de France, université Lille 1, 59037 Lille cedex, France

^d Département universitaire de gynécologie obstétrique, université Lille Nord de France, 59655 Villeneuve-d'Ascq cedex, France

Reçu le 6 mars 2012 ; avis du comité de lecture le 19 septembre 2012 ; définitivement accepté le 15 octobre 2012

Disponible sur Internet le 22 novembre 2012

MOTS CLÉS

Immunologie ;
Grossesse ;
Tolérance ;
Cancer de l'ovaire ;
Immunothérapie

Résumé Au cours de la grossesse, se met en place un environnement permettant l'installation d'une tolérance vis-à-vis du fœtus. De nombreux effecteurs de l'immunité (cellules K, cellules dendritiques, macrophages, cellules T) participent à cette tolérance. Des mécanismes spécifiques à la grossesse attirent localement ces cellules immunologiques. Localement elles sont éduquées vers une fonction de tolérance. Ces mécanismes évoluent pendant la grossesse. Ils sont dirigés par le trophoblaste et se terminent en fin de grossesse pour préparer et déclencher le travail. Les tumeurs ovariennes, lorsqu'elles ont surmonté la phase d'immunosurveillance, réussissent à induire une tolérance de leur hôte facilitant le développement de la maladie. Le blocage de ces mécanismes de tolérance couplé à une stimulation des mécanismes de défenses offrent de nouvelles perspectives dans le traitement des cancers de l'ovaire. Les auteurs se proposent de montrer les analogies de cette tolérance immunitaire observée pendant la grossesse et par la tumeur, sachant que la connaissance de l'orchestration des mécanismes physiologiques rencontrés au cours de la grossesse offrira de nouvelles cibles thérapeutiques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Immunology;
Pregnancy;
Tolerance;
Ovarian cancer;
Immunotherapy

Summary During pregnancy an environment allowing installation of tolerance toward the fetus is set up locally at the materno-fetal interface. Numerous effectors of immunity are involved in this tolerance (NK cell, T cell, Macrophages, dendritic cell). Specific mechanisms during pregnancy attract locally these immunological cells. In the decidua, they are educated toward tolerance. These mechanisms evolve during the pregnancy because at the end of the pregnancy, tolerance is broken to prepare and activate the labor. Ovarian tumors, after having surmounted the immunosurveillance, like trophoblast, chair the installation of a tolerance of their host

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : denis.vinatier@chru-lille.fr, dvinatier@wanadoo.fr (D. Vinatier).

facilitating the development of the disease. The blocking of these mechanisms of tolerance coupled with activation of mechanisms of defenses offer new perspectives in the treatment of the ovarian cancer. The authors suggest showing the analogies of the tolerance observed during ovarian cancer and pregnancy. The knowledge of the orchestration of the physiological mechanisms observed during pregnancy will offer new therapeutic targets.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les cellules trophoblastiques et les cellules cancéreuses partagent plusieurs propriétés comme la prolifération, la mobilité, l'invasion le mimétisme vasculaire et la néo-angiogenèse mais ces deux tissus utilisent le système immunitaire de leur hôte à leur profit.

Le trophoblaste et le système immunitaire maternel coopèrent temporairement pour installer un microenvironnement favorable à la croissance du trophoblaste tout en laissant à la mère la possibilité de se défendre vis-à-vis des agents pathogènes habituels [1].

La théorie de « l'immunosurveillance », selon laquelle l'organisme met en place des défenses immunitaires capables d'éliminer les cellules tumorales a été complétée par le concept de l'*immunoediting*. Selon ce modèle, trois phases se succèdent : élimination, équilibre et échappement. L'élimination correspond à l'immunosurveillance durant laquelle les cellules tumorales sont détruites par le système immunitaire. Les quelques cellules tumorales survivantes installent des mécanismes de protection et de tolérance immunitaire aboutissant à un équilibre, qui peut durer des décennies. Cette période d'équilibre correspondant à la « dormance des cellules tumorales ». Finalement la maladie « cancer » apparaît, caractérisant la phase d'échappement durant laquelle les mécanismes de protection de l'hôte sont débordés. Le système immunitaire contribue à la progression tumorale en sélectionnant, selon la théorie darwinienne, les cellules les moins vulnérables, les plus agressives et les plus aptes à se construire un microenvironnement immunosuppresseur [2].

De nombreuses analogies existent entre les mécanismes d'induction d'une tolérance immunitaire et d'immunosuppression utilisés par le trophoblaste et par les cellules cancéreuses. La connaissance de ces mécanismes devrait faciliter la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques jusqu'à présent relativement inefficaces.

Altération des molécules membranaires cibles du système immunitaire

Après préparation les antigènes sont présentés aux cellules T en présence de molécules HLA-I. Les cellules tumorales et sur le trophoblaste expriment de façon originale les antigènes HLA-I classiques et non classiques et les protéines impliquées dans la préparation des antigènes. Les cellules n'exprimant pas HLA-I ne sont pas détruites par les cellules T cytotoxiques (*cytotoxic T cell* [CTL]), mais elles sont la cible des cellules *Natural Killer* (cellules NK) qui ne les reconnaîtront pas comme étant du « soi ». Si l'expression des

antigènes HLA-I n'est que partielle, elles seront à l'abri de la cytotoxicité des CTL et des cellules NK. Les cancers à expression intermédiaire de HLA-I sont de plus mauvais pronostic que lorsque l'expression est nulle ou normale.

Les cellules tumorales et trophoblastiques se protègent en exprimant faiblement des antigènes HLA-I [3] Le pronostic du cancer de l'ovaire est négativement corrélé à l'importance des anomalies des mécanismes de présentation des antigènes dépendant de HLA-I et des mécanismes de préparation des antigènes.

La transformation maligne s'accompagne souvent de l'expression des antigènes HLA-I dit non classiques comme HLA-G, HLA-E. Entre 80 et 90% des cancers ovariens surexpriment HLA-E qui inhibe la cytotoxicité des cellules T CD8+ intratumorales en se liant au récepteur inhibiteur CD94/NKG2A, lui-même absent des cellules T CD8+ des sujets sains [4].

HLA-G est un antigène HLA de classe I dit non classique caractérisé par son faible polymorphisme, par son expression tissulaire restreinte. Dans les cancers de l'ovaire l'expression de HLA-G, que ce soit sous forme membranaire ou soluble, est associée à un mauvais pronostic et au potentiel métastatique [5].

Le trophoblaste ne possède que certains antigènes HLA de classe I : HLA-C, HLA-G et HLA-E. La première démonstration du rôle de l'HLA-G dans la grossesse a été faite chez le singe rhésus par l'immunisation passive par un anticorps antiMamu-AG (équivalent de l'HLA-G humain) qui en perturbe sensiblement le déroulement [6].

HLA-G agit sur plusieurs cellules immunitaires : sur les cellules NK en bloquant leur migration et leur cytotoxicité, sur les cellules présentatrices des antigènes (APC) en les orientant vers le type inhibiteur sécrétant TGF- β , d'IL-6 et IL-10 et les rendant mauvaises cellules stimulantes car exprimant peu d'antigènes HLA-II et de molécules co-stimulantes, sur les cellules T en les orientant vers la voie des cellules T régulatrice (Treg) et en inhibant leur prolifération et en induisant l'apoptose des cellules T CD8 cytotoxiques [7].

Présence de cellules NK CD 56 + 16-

Les cellules NK représentent 70% des cellules immunitaires déciduales. Elles sont recrutées par l'IL-15 sécrétée par les cellules endométriales. Ces cellules NK déciduales diffèrent des cellules NK circulantes en n'exprimant pas les récepteurs CD16 (NK CD 56 + 16-) [8]. Le TGF- β très présent dans l'environnement décidual serait responsable du défaut d'expression de CD16 [9]. Ces cellules NK CD16- sont immunorégulatrices contrairement aux cellules NK périphériques CD16+ cytotoxiques. Un déséquilibre entre ces cellules déciduales NK CD16+ et CD6- pourrait participer à

l'installation de la pré-éclampsie et d'avortements à répétition [10].

Une forte expression de IL-15 et la présence de cellules NK CD16⁻ ont été observées dans les cancers de l'ovaire [11]. Ces cellules NK CD16⁻ tumorales sont identiques à leurs homologues décidaux quant à la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité réduite [12].

Apparition de cellules T régulatrices spécifiques des antigènes (cellule Treg)

Les cellules Treg participent à l'installation des tolérances immunitaires. Les cellules Treg, 1–3% des cellules T CD4⁺ circulantes, ont un phénotype particulier en exprimant CD25⁺ et Foxp3⁺. Elles bloquent l'activation des cellules T effectrices, mais savent inhiber la cytotoxicité de celles déjà activées.

Pendant la grossesse humaine normale, les cellules Treg s'accumulent dans la décidua où elles représentent 20% des cellules T CD4⁺ [13]. En fin de grossesse, les cellules Treg déciduales diminuent. Une diminution des cellules Treg est observée dans certains avortements à répétition et dans la pré-éclampsie [14].

De nombreux travaux ont montré l'importance des cellules Treg dans l'installation d'une tolérance vis-à-vis des cancers [15]. Les cellules Treg sont nombreuses dans plusieurs types de cancers humains. Les cellules Treg isolées dans l'ascite de cancer de l'ovaire sont fonctionnelles. Le pronostic du cancer de l'ovaire est corrélé au nombre de cellules Treg ayant infiltré la tumeur [16]. Dans le cancer de l'ovaire, le nombre des cellules T cytotoxiques CD8⁺ infiltrant la tumeur est un marqueur de meilleur pronostic, mais l'augmentation du rapport Treg/CD8⁺ prédit une issue moins favorable [17].

Le cancer et la grossesse utilisent les mêmes méthodes pour recruter, multiplier et activer les cellules Treg. Les cellules Treg expriment des récepteurs pour des chémokines (CCL4, CCL5, CXCL1 et CXCL8) produites en quantité par le trophoblaste [18]. Utilisant un procédé similaire, les cellules tumorales ovariennes libèrent les chémokines CCL22 et CCL5 qui attirent et retiennent les cellules Treg exprimant le récepteur CCR4 [16].

HLA-G, exprimé par le trophoblaste et les cancers de l'ovaire, interviendrait dans la génération des cellules Treg [19]. Des cellules présentatrices des antigènes (*antigen presenting cell* [APC]) transfectées pour exprimer HLA-G1 mis en culture avec des cellules T bloquent leur prolifération et les orientent vers la fonction de cellules T régulatrices. Le surnageant de culture de trophoblaste induit la transformation des cellules T CD4⁺ naïves en cellules Treg, et bloque la prolifération des cellules T effectrices [20].

Au cours de la grossesse et du cancer, les cellules dendritiques (DC) interviennent dans la génération des cellules Treg. Les DC de la décidua et tumorales surexpriment l'antigène HLA-DR, des molécules co-stimulantes de la famille B7 et l'activité de l'enzyme IDO (*indoleamine 2,3-dioxygenase*) qui catabolise le tryptophane. Cette hyperexpression permet un contact étroit des cellules DC avec les cellules T naïves CD4⁺CD25⁻ qui en présence des métabolites du tryptophane se transforme en cellule Treg [21].

La TGF β , cytokine connue pour ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, produite par le trophoblaste et les tumeurs malignes serait importante dans cette orientation préférentielle vers Treg [22]. 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 CD4⁺CD25⁻ naïves vers les cellules Treg CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺ [23]. La prostaglandine E2 (PGE2) également produite par le trophoblaste et de nombreuses tumeurs a une action synergique de celle de TGF β sur l'effet inducteur de la différenciation des cellules CD4⁺CD25⁻ en cellules Treg [24]. Dans les cancers de l'ovaire TGF β inhibe les cellules T cytotoxiques tout en promouvant leur conversion en cellules Treg [25].

Tolérance induite par les cellules T CD4⁺ de type Th2

Les cellules T CD4⁺ helper T sont classées selon les cytokines qu'elles produisent. Les cellules Th1 sécrètent l'interleukine 2 (IL-2), *tumor necrosis factor*- β (TNF β), et *interferon*- γ (IFN γ) 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 l'IL-17, TNF α , 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. Par analogie aux phénomènes observés dans les greffes, un modèle binaire un peu simpliste a été proposé pour les grossesses : la réponse Th1 de nature inflammatoire serait néfaste pour la grossesse, alors que la réponse Th2 anti-inflammatoire serait favorable. En cas d'avortements à répétition les cellules T CD4⁺ déciduales produisent moins d'IL-4, d'IL-10, de *leukemia inhibitory factor* (LIF) et de *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) que lors de grossesses normales. Les cellules CD4⁺ déciduales sont activées et capables de sécréter des cytokines [26].

La théorie du biais Th2, qui a suscité de nombreux travaux au cours de la grossesse a été envisagée dans le cancer [27]. Les mécanismes effecteurs vis-à-vis des cellules tumorales reposent sur l'immunité Th1. Le pronostic du cancer de l'ovaire est corrélé à la présence intratumorale de cellules Th1 [28] et au niveau local de production des cytokines Th1 et Th2 [29].

Les cellules tumorales ovariennes libèrent du TGF- β connu pour inhiber la réponse Th1 [30] en induisant la production par les cellules stromales d'IL-10, elle-même orientant la réponse T vers Th2 [31].

Rôle des molécules co-stimulantes

Les molécules co-stimulantes participent à la régulation de l'immunité. CD28 et CTLA-4 sont des récepteurs exprimés par les cellules T. Les ligands de ces récepteurs sont les membres de la famille des protéines B7 [32].

Les molécules co-stimulantes et leur ligand participent à l'interaction entre les cellules T et les cellules présentatrices des antigènes. Cette interaction repose sur un modèle

à deux signaux, dans lequel 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 et le signal 2 est fourni par les molécules de la famille B7. Les récepteurs exprimés sur la cellule T pour ces molécules co-stimulantes sont CD28 et CTLA-4. Le signal 2, selon le type de molécule co-stimulante impliquée, est un signal positif ou négatif pour la réponse de 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 [33].

CD80 et CD86 sont exprimées par les cellules APC, mais aussi par le trophoblaste et les cellules tumorales [34]. Le système des co-stimulants est utilisé de plusieurs façons au cours de la grossesse et des cancers :

- les cellules présentatrices des antigènes (APC) décíduales et intratumorales sont de mauvaises présentatrices car elles expriment peu de molécules CD80 et CD86 [35]. Une hyperexpression de CD80 et CD86 sur les DC est observée dans certains avortements humains [36] ;
- la molécule CTLA-4 est exprimée par les lymphocytes décíduaux, les cellules tumorales ovariennes et les lymphocytes intratumoraux [37]. La fixation de CTLA-4 sur les molécules B7 des cellules APC augmente leur activité enzymatique IDO 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 [38] ;
- la fixation de B7-1 ou B7-2 sur le récepteur CTLA-4 présent sur les cellules T inhibe l'activation des cellules T [39].

D'autres membres de la famille B7 sont communs au trophoblaste et aux cancers comme la molécule B7-H1 (*programmed death ligand-1* [PD-L1]) et B7-H2 (PD-L2) [40]. Le récepteur pour B7-H1 et B7-H2, PD-1, est exprimé sur les cellules T et B matures, les thymocytes et les macrophages [41]. L'interaction de PD-1 avec l'un de ses deux ligands B7-H1 (PD-L1) et B7-H2 (PD-L2) bloque la prolifération et l'activation des cellules T [42].

B7-H1 est fortement exprimé sur les cellules tumorales de nombreux cancers (sein, col, ovaire) [43]. L'induction d'une surexpression de B7-H1 sur des lignées tumorales murines diminue l'activation et la cytotoxicité des cellules T *in vitro* et stimule la croissance tumorale *in vivo*, un anticorps anti-PD-L1 bloque ces effets [44] et entraîne la régression de la tumeur [45]. La résistance des tumeurs B7-H1+ est observée dans des modèles humains [46]. La forte présence intratumorale de B7-H1 est souvent liée à un stade avancé, une tumeur peu différenciée et une survie moins longue. Des travaux montrent que l'expression B7-H1 est liée à une diminution des cellules T intratumorales [47].

Les cancers humains ovariens [48] et le trophoblaste [49] expriment B7-H4. B7-H4 est présent sur les macrophages infiltrant les cancers ovariens. Ces macrophages B7-H4+ inhibent les cellules T spécifiques des antigènes tumoraux. Le blocage de B7-H4 entraîne une forte réponse anti-tumorale [50].

Rôle des cellules présentatrices des antigènes (macrophages et cellules dendritiques)

Les cellules présentatrices des antigènes (APC) sont les premières à rencontrer les antigènes. Elles orientent, selon leur niveau de différenciation, la réponse immunitaire vers la défense ou vers la tolérance. Le microenvironnement, façonné par le trophoblaste et les tumeurs, dans lequel les cellules APC évoluent est un élément déterminant de leur attraction, de leur prolifération et de leur différenciation.

Trophoblaste, cancers et cellules dendritiques

Selon leur stade de maturation les DC induisent une activation ou une suppression de la réponse spécifique. Les DC matures (CD83+ et CD209-) présentent les antigènes aux cellules T naïves, en apportant les deux signaux nécessaires à une activation complète. Les DC immatures (CD83- CD209+), majoritaires dans la décídua et les tumeurs humaines [51], qui expriment faiblement les antigènes HLA-II et les molécules co-stimulantes (CD80 et CD86), ne délivrent que le signal 1 et sont de mauvaises présentatrices des antigènes [51] induisant une tolérance spécifique.

Trophoblaste et tumeurs ovariennes disposent de plusieurs moyens d'action pour entretenir de cette immaturité :

- en sécrétant le *macrophage inhibitory cytokine-1* (MIC-1) [52,53] ;
- en exprimant HLA-G qui en se fixant sur les récepteurs LILR-B1 et LILR-B2 des DC diminue l'expression de HLA-DR, CD80 et CD86 [54] ;
- en sécrétant la galectine [55] ;
- en produisant en grande quantité le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) qui bloque la maturation des cellules DC [56] ;
- en sécrétant la prostaglandine E2 qui induit la sécrétion de IL-10 bloqueur de la maturation des cellules DC [57] ;
- en libérant des métabolites du cholestérol qui en s'accumulant dans les cellules DC les transforment en mauvaises cellules présentatrices des antigènes et de mauvaises migratrices [58].

Trophoblaste, cancers et macrophages

Les macrophages représentent 20 à 30% des lymphocytes décíduaux [59]. Les macrophages infiltrent de nombreuses tumeurs. Le pronostic des cancers de l'ovaire est lié au nombre des macrophages intratumoraux (*tumor associated macrophages* [TAM]). Dans des modèles de souris transgéniques où le nombre des cellules TAM peut être modifié, il est montré que l'augmentation des TAM augmente la croissance des tumeurs [60]. À partir de ces observations, le recrutement et l'activation de ces TAM semblent essentiels dans la progression tumorale [61].

Des molécules sécrétées par les cellules trophoblastiques (CSF-1, MIF, MCP-1 ou CCL2, MIP-1 α ou CCL3 et CCL5) et les tumeurs ovariennes (CSF-1, CCL2, VEGF et angiopoïétine) participent au recrutement, à la prolifération et à la différenciation des macrophages décíduaux et tumoraux [62,63]. La production par les tumeurs ovariennes de M-CSF

CSF-1, CCL-2 est corrélé au grade histologique et au pronostic [64,65].

Par analogie au concept de la réponse binaire Th1/Th2 des cellules T, le concept d'activation des macrophages selon deux voies M1 et M2 a été proposé. Stimulés par les cytokines Th1 (IFN- γ et TNF- α) les macrophages s'orientent vers la voie M1 de la réponse inflammatoire avec production élevée de TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12. Les macrophages M1 sont de puissants médiateurs de l'immunité anti-tumorale [66]. La stimulation par les cytokines Th2 (IL-4, IL-10 et IL-13) oriente les macrophages vers la voie M2 [67]. Les macrophages M2 ont des propriétés immunosuppressives [68]. Selon le microenvironnement dans lequel ils arrivent, les monocytes/macrophages sont activés différemment. Les macrophages de la décidua du début de grossesse sont orientés vers M2 avec expression des gènes impliqués dans l'immunomodulation et le remodelage tissulaire [69]. Une anomalie de ce microenvironnement pourrait expliquer certaines situations pathologiques gravidiques [70].

Dans les tumeurs, les TAM sont de phénotypes M2. La souris SHIP1, dont les macrophages s'orientent spontanément vers M2, présente une augmentation de la croissance des tumeurs ovariennes transplantées [71]. Les tumeurs déploient des mécanismes pour échapper à la phagocytose [72] et orienter les macrophages vers le phénotype M2 grâce à un réseau de chémokines et de cytokines éducatives (CCL2, CSF1, MSF, TNF, IL-10 et TGF- β) [73]. En culture, en présence de macrophages, des cellules tumorales ovariennes modifient la libération de médiateurs par les macrophages comme IL-10, IL-12, IL-6, TNF- α , CCL5, CCL22 et CSF-1, tandis que les macrophages acquièrent des marqueurs de surface exprimés par les macrophages M2.

Plusieurs propriétés immunosuppressives sont attribuées aux macrophages déciduaux :

- la production de substances immunosuppressives comme l'IL-10 ;
- la production de prostaglandines E2 (PGE2) ;
- une activité enzymatique de type IDO [69].

Les macrophages TAM, de phénotype M2 participent à la tolérance immunitaire à travers plusieurs mécanismes :

- mauvaise présentation des antigènes ;
- inhibition de la prolifération des cellules T [74] ;
- sécrétion de cytokines immunosuppressives parmi lesquelles IL-10 et TGF- β sont les plus étudiées. De plus elles produisent peu de cytokines immunostimulantes comme TNF- α , IL-1 et IL-12 [75]. ;
- induction par l'IL-10 d'une surexpression de B7-H4 par les macrophages, molécule impliquée dans la suppression de l'immunité antigène spécifique [76] ;
- indirectement en libérant des chémokines, en particulier CCL18, qui attirent préférentiellement des cellules T naïves qui dans un environnement dominé par les macrophages M2 et les DC immatures aboutit à une anergie spécifique [77]. Deux autres chémokines CCL17 et CCL22, qui se fixent sur les récepteurs CCR4 exprimés par les cellules Th2 et les cellules Treg, sont abondamment produites par les TAM [78].

Apoptose des cellules immunitaires

La destruction par apoptose des cellules T et B activées induit une tolérance spécifique [79]. Le couple protéique CD95/CD95-L est impliqué dans le déclenchement de l'apoptose. CD95-L est exprimé par les cellules à protéger [80]. CD95 se trouve sur les cellules immunitaires effectrices à neutraliser en l'occurrence des cellules T et des cellules NK. CD95-L, exprimé sur le trophoblaste et de nombreux types de cellules tumorales [81], se lie sur CD95 exprimé par lymphocytes activés entraînant par apoptose leur disparition. [82]. Des cellules lymphocytaires en apoptose sont identifiées dans la décidua humaine dès le début de la grossesse [83].

Un autre couple ligand-récepteur (B7-H1/PD-1) impliqué dans l'apoptose est actif au cours de la grossesse et dans les tumeurs. B7-H1, exprimé sur le trophoblaste et les tumeurs ovariennes, est absent des tissus humains normaux. In vitro des cellules tumorales exprimant B7-H1 induisent l'apoptose de clones de cellules T humaines spécifiques. L'induction par transfection de l'expression de B7-H1 sur des tumeurs murines P815 augmentent l'apoptose des cellules T activées spécifiques des antigènes tumoraux et accélère la croissance des tumeurs devenues B7-H1 [84].

L'exposition des cellules T CD8+ cytotoxiques à HLA-G1 soluble sécrété par le trophoblaste et les tumeurs induit l'expression de CD95-L puis la mort des lymphocytes suivant la voie CD95-L/CD95 [85]. La captation par les DC de la mère ou de la patiente des débris de lymphocytes détruits par apoptose les maintient à un stade immature tolérogène [86].

Sécrétion de prostaglandines

La sécrétion de prostaglandines par les tissus cancéreux affecte la réponse immunitaire de l'hôte comme cela est observé dans l'unité foeto-placentaire [24]. Dans les tissus cancéreux humains les monocytes, les macrophages et les cellules stromales sont responsables de la fabrication de prostaglandines amplifiée par le TGF- β sécrété par la tumeur. In vitro les prostaglandines inhibent la prolifération des lymphocytes, la cytotoxicité et la production des anticorps. La PGE2 inhibe la fonction des DC en diminuant l'expression des molécules HLA les rendant mauvaise présentatrice des antigènes tumoraux [87]. Dans des cancers ovariens, il est observé une hyperactivité de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). L'augmentation de la sécrétion locale de prostaglandines et l'immunosuppression qu'elle entraîne serait responsable du mauvais pronostic chez les patientes ayant des tumeurs COX-2 positives. [88].

Les prostaglandines E2 seraient une des principales molécules immunosuppressives de la décidua. Dans le modèle murin, une forte concentration de PGE2 et de PGF2 alpha est observée dans les cultures de cellules déciduales. Le transfert de ces cellules induit une immunosuppression inhibée par l'indométacine [89]. Chez l'humain le syncytiotrophoblaste des villosités exprime sélectivement COX-2. Les prostaglandines libérés par les villosités présente un effet inhibiteur des CTL en se fixant sur le récepteur EP4 [90]. Le trophoblaste, la décidua et les glandes endométriales possèdent de la prostaglandine D2 synthétase. La

prostaglandine PGD2, qu'elle libère attire les cellules Th2 [91].

Galectine

La galectine-1 (Gal-1), une lectine fixant les glycanes membranaires (N-acétyl-lactosamine), est produite par le trophoblaste [92] et les cellules cancéreuses [93]. Le nombre des cellules T et NK circulantes exprimant galectine-1, augmenté chez la femme enceinte en bonne santé, est très diminué en cas de pré-éclampsie [94]. Sur les cellules tumorales l'expression de Gal-1 est corrélée à leur agressivité et à l'acquisition du phénotype métastatique [95].

La Gal-1 agirait de plusieurs façons :

- en induisant l'apoptose des cellules T activées [96] ;
- en induisant la génération de cellules Treg, [97] ;
- en orientant la sécrétion des cytokines vers la voie des cytokines Th2 [98] ;
- en inhibant l'expression HLA de classe II sur les macrophages diminuant leur capacité à présenter les antigènes [99] ;
- en maintenant les macrophages à un stade dit de « désactivation » [67] avec une augmentation de l'activité de l'arginase [100] et de la production de PGE2 [101] ;
- en régulant négativement l'activation des cellules T [102].

Dans le modèle murin d'avortements induits par un stress, où l'on rencontre un déficit cellules Treg, une chute de la progestérone et du (*progesterone induced blocking factor* [PIBF]) les grossesses peuvent se dérouler normalement par un apport de Gal-1 qui rétablit ces trois variables [103]. La neutralisation du gène de la Gal-1 chez la souris induit le rejet de tumeur ovarienne par les cellules T cytotoxiques. La promotion du rejet tumoral nécessite la présence des cellules CD4+ et CD8+ [95].

Altération locale du métabolisme du tryptophane

Les cellules T, pour fonctionner, ont besoin d'un apport en tryptophane, un acide aminé qu'elles ne savent pas fabriquer. La quantité de tryptophane disponible localement modulerait la réponse immunitaire. Les macrophages, les DC, le trophoblaste et les cellules tumorales possèdent un enzyme catabolisant le tryptophane, l'IDO [104]. Des souris traitées par un inhibiteur de l'IDO (1-méthyl-tryptophane [1MT]) ont toujours un avortement dans les grossesses allogéniques. Ce mécanisme dépendant de l'IDO agit sur l'immunité spécifique puisqu'il est inefficace lors des grossesses syngéniques ou des grossesses allogéniques après déplétion des cellules T [105].

Le rôle du tryptophane et de ses métabolites a été envisagé en cancérologie dans les années 1950 lorsque des augmentations des métabolites urinaires de cet acide aminé ont été observées dans les urines de patients souffrant de cancer de la vessie et du sein, augmentations qui disparaissent après chirurgie d'exérèse [106]. Une courte étude de cancers ovariens de type séreux trouve une corrélation négative entre la résistance au paclitaxel et l'activité

IDO. Dans ce travail l'importance de l'expression de l'IDO, évaluée par immunofluorescence sur coupe tissulaire est corrélée négativement à la survie. Toutes les patientes survivent plus de cinq ans en absence d'expression de l'IDO [107]. Une autre étude portant sur tous types de cancers de l'ovaire a montré que l'expression de l'IDO est associée à un grade élevé, à un stade avancé, à une pauvreté de l'infiltration intratumorale des cellules T CD8+ cytotoxiques et à une diminution de la survie [108].

Deux explications sont proposées pour expliquer les effets immunomodulateurs de l'IDO :

- le catabolisme induit par l'IDO distrait le tryptophane disponible pour les lymphocytes qui privés de cet acide aminé ont un blocage du cycle cellulaire en phase G1 [109] et deviennent susceptibles à l'apoptose [110] ;
- le catabolisme du tryptophane entraîne l'apparition de métabolites toxiques pour les lymphocytes [111], qui bloquent l'activation des cellules T [112], qui induisent l'apparition de cellules Treg [113], qui modifient la fonctions des DC et des macrophages en altérant leur rôle de cellule présentatrice des antigènes et en sur-exprimant des ligands des récepteurs inhibiteurs comme PD-L1 ou C95L [111], qui altèrent le fonctionnement des cellules NK en induisant une diminution de l'expression des récepteurs activateurs NKG2D [114].

Exosomes

Le trophoblaste [115] et les tumeurs ovariennes [116] libèrent des exosomes dotés de propriétés immunorégulatrices [117]. Les exosomes sont impliqués dans l'immunosuppression gravidique et tumorale. Les exosomes tumoraux et placentaires bloquent l'activation des cellules T [118]. Les exosomes placentaires et tumoraux [119] expriment CD95-L grâce auquel ils entraîneraient l'apoptose des cellules T activées CD95+ [120]. Les exosomes trophoblastiques et des tumeurs ovariennes expriment le ligand des récepteurs inhibiteurs NKG2D des cellules NK, CD8+ et des cellules T $\gamma\delta$ [115]. Les exosomes induisent la migration des monocytes puis participent à leur éducation [121], inhibent la cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) en séquestrant ces anticorps [122].

Conclusion

Au cours de la grossesse et du cancer le système immunitaire de l'hôte est utilisé de pour installer une tolérance immunitaire. Les cellules cancéreuses et le trophoblaste attirent les effecteurs de l'immunité dans la décidua et la tumeur dans laquelle un environnement spécifique les éduquera vers des fonctions tolérantes. Dans les deux situations les effecteurs immunitaires impliqués sont nombreux ; les cellules T, B, NK, les macrophages et les DC et les cellules Treg.

La tolérance évolue différemment au cours de la grossesse et au cours des tumeurs. Elle est rompue lors du déclenchement du travail. Contrairement à l'invasion tumorale, l'invasion trophoblastique est limitée spatialement aux 1/3 interne du myomètre et temporellement au premier trimestre. Au cours de la grossesse, un phénomène physiologique, le microenvironnement décidua varie au cours de la

grossesse, inflammatoire au moment de l'implantation et au premier trimestre, anti-inflammatoire au deuxième et troisième trimestre et réinstallation d'un milieu inflammatoire pour préparer et déclencher le travail. En fin de grossesse les changements reflètent la restauration d'une immunité Th1 aux dépens de Th2. Un retour progressif des cellules NK CD16+ est observé en fin de grossesse. Les cellules T cytotoxiques T γ δ disparues en début de grossesse réapparaissent au début du travail. La connaissance de l'orchestration des modifications immunitaires physiologiques et prévisibles pendant la grossesse devrait permettre de mieux manipuler la tolérance tumorale, sachant qu'une immunothérapie efficace devra combiner des actions d'activation de l'immunité de défense et des actions pour neutraliser les mécanismes immunosuppresseurs. La neutralisation des cellules Treg, la rééducation des DC et des macrophages, l'orientation des cellules NK vers la voie cytotoxique, l'inhibition de la production de cytokines Th2, le blocage de la sécrétion de CCL22 sont des voies de recherche pour traiter le cancer de l'ovaire. La restauration d'une cytotoxicité NK efficace a récemment été proposée dans le traitement de cancer de l'ovaire et du sein [123].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006;12:1065–74 [Epub 2006/08/08].
- [2] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011;29:235–71 [Epub 2011/01/12].
- [3] Garrido F, Cabrera T, Aptslauri N. "Hard" and "soft" lesions underlying the HLA class I alterations in cancer cells: implications for immunotherapy. *Int J Cancer* 2010;127:249–56.
- [4] 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 CD8T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:10656–61 [Epub 2011/06/15].
- [5] Zidi I, Ben Amor N. HLA-G as predisposing for metastasis. *Med Hypotheses* 2011;77:134–9 [Epub 2011/04/22].
- [6] Bondarenko GI, Burleigh DW, Durning M, Breburda EE, Grendell RL, Golos TG. Passive immunization against the MHC class I molecule Mamu-AG disrupts rhesus placental development and endometrial responses. *J Immunol* 2007;179:8042–50.
- [7] Li C, Houser B, Nicotra M, Strominger J. HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:5767–72.
- [8] Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002;2:656–63.
- [9] Keskin DB, Allan DS, Rybalov B, Andzelm MM, Stern JN, Kopcow HD, et al. TGF-beta promotes conversion of CD16+ peripheral blood NK cells into CD16- NK cells with similarities to decidual NK cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3378–83.
- [10] Saito S, Nakashima A, Myojo-Higuma S, Shiozaki A. The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2008;77:14–22.
- [11] 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.
- [12] Carrega P, Morandi B, Costa R, et al. Natural killer cells infiltrating human nonsmall-cell lung cancer are enriched in CD16 bright (CD16-) cells and display an impaired capability to kill tumor cells. *Cancer* 2008;112:863–75.
- [13] Zhao JX, Zeng YY, Liu Y. Fetal alloantigen is responsible for the expansion of the CD4(+) CD25(+) regulatory T cell pool during pregnancy. *J Reprod Immunol* 2007;75:71–81.
- [14] Winger EE, Reed JL. Low circulating CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) T regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure. *Am J Reprod Immunol* 2011 [Epub 2011/02/15].
- [15] Apps R, Gardner L, Sharkey AM, Holmes N, Moffett A. A homodimeric complex of HLA-G on normal trophoblast cells modulates antigen-presenting cells via LILRB1. *Eur J Immunol* 2007;37:1924–37.
- [16] 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 [Epub 2004/08/24].
- [17] 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 [Epub 2005/12/03].
- [18] Kallikourdis M, Andersen KG, Welch KA, Betz AG. Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ "effector" regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:594–9.
- [19] Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, Lemaoult J. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. *Blood* 2008;111:4862–70.
- [20] Ramhorst R, Fraccaroli L, Aldo P, Alvero AB, Cardenas I, Leiros CP, et al. Modulation and recruitment of inducible regulatory T cells by first trimester trophoblast cells. *Am J Reprod Immunol* 2011 [Epub 2011/08/09].
- [21] 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.
- [22] Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol* 2005;6:338–44.
- [23] 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 [Epub 2011/09/16].
- [24] Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin e2. *J Immunol* 2012;188:21–8 [Epub 2011/12/22].
- [25] Rodriguez GC, Haisley C, Hurteau J, Moser TL, Whitaker R, Bast Jr RC, et al. Regulation of invasion of epithelial ovarian cancer by transforming growth factor-beta. *Gynecol Oncol* 2001;80:245–53 [Epub 2001/02/13].
- [26] Piccini M. T cell tolerance towards the fetal allograft. *J Reprod Immunol* 2010;85:71–5.
- [27] Backwill F, Charles K, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7:211–7.
- [28] Frydman W, Mlecnik B, Bindea G, Pages F, Galon J. Immunosurveillance in human non-viral cancers. *Curr Opin Immunol* 2011;23:272–8.
- [29] Kusuda T, Shigemasa K, Arihiro K, Fujii T, Nagai N, Ohama K. Relative expression levels of Th1 and Th2 cytokine mRNA

- are independent prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Oncol Rep* 2005;13:1153–8 [Epub 2005/05/05].
- [30] Eriksson M, Meadows SK, Wira CR, Sentman CL. Unique phenotype of human uterine NK cells and their regulation by endogenous TGF- β . *J Leukoc Biol* 2004;76:667–75 [Epub 2004/06/05].
- [31] Aruga A, Aruga E, Tanigawa K, Bishop D, Sondak V, Chang A. Type 1 versus type 2 cytokine release by V β T cell subpopulations determines in vivo antitumor reactivity: IL-10 mediates a suppressive role. *J Immunol* 1997;159:664–73.
- [32] Kandalafit LE, Singh N, Liao JB, Facciabene A, Berek JS, Powell Jr DJ, et al. The emergence of immunomodulation: combinatorial immunotherapy opportunities for the next decade. *Gynecol Oncol* 2010;116:222–33 [Epub 2009/12/05].
- [33] Bretscher P. The two-signal model of lymphocyte activation twenty-one years later. *Immunol Today* 1992;13:74–6.
- [34] Thomas WD, Smith MJ, Si Z, Hersey P. Expression of the costimulatory molecule CD40 on melanoma cells. *Int J Cancer* 1996;68:795–801 [Epub 1996/12/11].
- [35] Bachy V, Williams DJ, Ibrahim MA. Altered dendritic cell function in normal pregnancy. *J Reprod Immunol* 2008;78:11–21 [Epub 2007/11/17].
- [36] Jin LP, Fan DX, Zhang T, Guo PF, Li DJ. The Costimulatory signal upregulation is associated with Th1 bias at the maternal-fetal interface in human miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011 [Epub 2011/04/13].
- [37] Abrams S. Role of anti-CTLA-4 therapies in the treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2004;6:71–7.
- [38] Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 2003;24:242–8 [Epub 2003/05/10].
- [39] 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.
- [40] Petroff M, Chen L, Phillips T, Azzola D, Seldmayr P, Hunt J. B7 family molecules are favorably positioned at the human materno-fetal interface. *Biol Reprod* 2003;68:1496–504.
- [41] 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.
- [42] Keir M, Butte M, Freeman G, Sharpe A. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008;26:677–704.
- [43] Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007;27:111–22 [Epub 2007/07/17].
- [44] Tsushima F, Tanaka K, Otsuki N, Youngnak P, Iwai H, Omura K, et al. Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42:268–74 [Epub 2005/11/08].
- [45] 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 [Epub 2005/02/12].
- [46] Salih HR, Wintterle S, Krusch M, Kroner A, Huang YH, Chen L, et al. The role of leukemia-derived B7-H1 (PD-L1) in tumor-T-cell interactions in humans. *Exp Hematol* 2006;34:888–94 [Epub 2006/06/27].
- [47] 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 [Epub 2006/03/15].
- [48] Yigit R, Massuger LF, Figdor CG, Torensma R. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination. *Gynecol Oncol* 2010;117:366–72 [Epub 2010/02/11].
- [49] Galazka K, Wicherek L, Pitynski K, Kijowski J, Zajac K, Bednarek W, et al. Changes in the subpopulation of CD25+ CD4+ and FOXP3+ regulatory T cells in decidua with respect to the progression of labor at term and the lack of analogical changes in the subpopulation of suppressive B7-H4 macrophages—a preliminary report. *Am J Reprod Immunol* 2009;61:136–46 [Epub 2009/01/16].
- [50] 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 [Epub 2011/11/24].
- [51] Wilke CM, Kryczek I, Zou W. Antigen-presenting cell (APC) subsets in ovarian cancer. *Int Rev Immunol* 2011;30:120–6 [Epub 2011/05/12].
- [52] 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 [Epub 2010/06/26].
- [53] Segerer S, Rieger L, Kapp M, Dombrowski Y, Muller N, Dietl J, et al. MIC-1 (a multifunctional modulator of dendritic cell phenotype and function) is produced by decidual stromal cells and trophoblasts. *Hum Reprod* 2012;27:200–4.
- [54] Ristic V, Liang S, Zhang W, Wu J, Horuzsko A. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur J Immunol* 2005;35:1133–42.
- [55] Than NG, Romero R, Goodman M, Weckle A, Xing J, Dong Z, et al. A primate subfamily of galectins expressed at the maternal-fetal interface that promote immune cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9731–6 [Epub 2009/06/06].
- [56] Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med* 1996;2:1096–103 [Epub 1996/10/01].
- [57] Ahmadi M, Emery DC, Morgan DJ. Prevention of both direct and cross-priming of antitumor CD8+ T-cell responses following overproduction of prostaglandin E2 by tumor cells in vivo. *Cancer Res* 2008;68:7520–9 [Epub 2008/09/17].
- [58] 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 [Epub 2010/07/14].
- [59] Vince GS, Starkey PM, Jackson MC, Sargent IL, Redman CW. Flow cytometric characterisation of cell populations in human pregnancy decidua and isolation of decidual macrophages. *J Immunol Methods* 1990;132:181–9.
- [60] Bottazzi B, Walter S, Govoni D, Colotta F, Mantovani A. Monocyte chemotactic cytokine gene transfer modulates macrophage infiltration, growth, and susceptibility to IL-2 therapy of a murine melanoma. *J Immunol* 1992;148:1280–5 [Epub 1992/02/15].
- [61] Sica A, Larghi P, Mancino A, Rubino L, Porta C, Totaro MG, et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol* 2008;18:349–55 [Epub 2008/05/10].
- [62] Arcuri F, Buchwalder L, Toti P, et al. Differential regulation of colony stimulating factor 1 and macrophage migration inhibitory factor expression by inflammatory cytokines in term human decidua: implications for macrophage trafficking at the fetal-maternal interface. *Biol Reprod* 2007;76:455–537.
- [63] Murdoch C, Tazzyman S, Webster S, Lewis CE. Expression of Tie-2 by human monocytes and their responses to angiopoietin-2. *J Immunol* 2007;178:7405–11 [Epub 2007/05/22].
- [64] Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* 2010;22:231–7 [Epub 2010/02/11].
- [65] 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 [Epub 2010/07/02].
- [66] 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 [Epub 2009/08/06].
- [67] Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:1331–9.
- [68] Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes to age. *Immunity* 2005;23:344–6.
- [69] Gustafsson C, Mjosberg J, Matussek A, Geffers R, Matthiesen L, Berg G, et al. Gene expression profiling of human decidual macrophages: evidence for immunosuppressive phenotype. *PLoS ONE* 2008;3:e2078.
- [70] Varin A, Mukhopadhyay S, Herbein G, Gordon S. Alternative activation of macrophages by IL-4 impairs phagocytosis of pathogens but potentiates microbial-induced signaling and cytokine secretion. *Blood* 2010;115:353–62 [Epub 2009/11/03].
- [71] 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 [Epub 2005/10/18].
- [72] Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell* 2009;138:271–85 [Epub 2009/07/28].
- [73] Solinas G, Schiarea S, Liguori M, Fabbri M, Pesce S, Zampataro L, et al. Tumor-conditioned macrophages secrete migration-stimulating factor: a new marker for M2-polarization, influencing tumor cell motility. *J Immunol* 2010;185:642–52 [Epub 2010/06/10].
- [74] 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 [Epub 2002/10/29].
- [75] Sica A, Sacconi A, Bottazzi B, Polentarutti N, Vecchi A, van Damme J, et al. Autocrine production of IL-10 mediates defective IL-12 production and NF-kappa B activation in tumor-associated macrophages. *J Immunol* 2000;164:762–7 [Epub 2000/01/07].
- [76] 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 [Epub 2006/04/12].
- [77] 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 [Epub 2002/04/30].
- [78] Colombo MP, Mantovani A. Targeting myelomonocytic cells to revert inflammation-dependent cancer promotion. *Cancer Res* 2005;65:9113–6 [Epub 2005/10/19].
- [79] 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.
- [80] O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. Fas counter-attack—the best form of tumor defense? *Nat Med* 1999;5:267–8 [Epub 1999/03/23].
- [81] Gurevich P, Ben-Hur H, Berman V, Huszar M, Tendler Y, Zusman I. Expression of apoptosis and apoptosis-related proteins in microvessels of human ovarian epithelial tumors. *Anticancer Res* 2001;21:1335–8 [Epub 2001/06/09].
- [82] Hammer A, Dohr G. Expression of Fas-ligand in first trimester and term human placental villi. *J Reprod Immunol* 2000;46:83–90.
- [83] Hammer A, Blaschitz A, Daxbock C, Walcher W, Dohr G. Fas and Fas-ligand are expressed in the uteroplacental unit of first-trimester pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:41–51.
- [84] Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8:793–800 [Epub 2002/07/02].
- [85] Hunt J, Jadhav L, Chu W, Geraghty D, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:682–8.
- [86] 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 [Epub 2006/01/24].
- [87] Harizi H, Juzan M, Grosset C, Rashedi M, Gualde N. Dendritic cells issued in vitro from bone marrow produce PGE(2) that contributes to be immunomodulation in induced by antigen presenting cells. *Cell Immunol* 2001;209:19–28.
- [88] Nakanishi M, Menoret A, Tanaka T, Miyamoto S, Montrose DC, Vella A, et al. Selective PGE2 suppression impairs colon carcinogenesis and modifies local mucosal immunity. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 [Epub 2011/05/18].
- [89] Tawfik O, Hunt J, Wood G. Implication of prostaglandin E2 in soluble factor-mediated immune suppression by murine decidual cells. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1986;12:111–7.
- [90] Kvirkvelia N, Vojnovic I, Warner T, Athie-Morales V, Free P, Rayment N, et al. Placentally derived prostaglandin E2 acts via the EP4 receptor to inhibit IL-2 dependent proliferation of CTL2-T cells. *Clin Exp Immunol* 2002;127:263–9.
- [91] Michimata T, Tsuda H, Sakai M, Fujimura M, Nagat K, Nakamura M, et al. Accumulation of CRTH2-positive T helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites of human decidua in a prostaglandin D(2)-mediated manner. *Mol Hum Reprod* 2002;8:181–7.
- [92] Kopcow HD, Rosetti F, Leung Y, Allan DS, Kutok JL, Strominger JL. T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:18472–7 [Epub 2008/11/18].
- [93] Patankar MS, Gubbels JA, Felder M, Connor J. The immunomodulating roles of glycoproteins in epithelial ovarian cancer. *Front Biosci* 2012;4:631–50.
- [94] Molvarec A, Blois S, Stenzer B, Toldi G, Tirado-Gonzalez I, Ito M, et al. Peripheral blood galectin-1 expressing T and natural killer cells in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Immunol* 2011;139:48–56.
- [95] Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner N, Toscano M, Illarregui J, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection: a potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer Cell* 2004;5:241–51.
- [96] Endharti AT, Zhou YW, Nakashima I, Suzuki H. Galectin-1 supports survival of naive T cells without promoting cell proliferation. *Eur J Immunol* 2005;35:86–97 [Epub 2004/12/14].
- [97] Illarregui JM, Croci DO, Bianco GA, Toscano MA, Salatino M, Vermeulen ME, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10. *Nat Immunol* 2009;10:981–91 [Epub 2009/08/12].
- [98] Motran CC, Molinder KM, Liu SD, Poirier F, Miceli MC. Galectin-1 functions as a Th2 cytokine that selectively induces Th1 apoptosis and promotes Th2 function. *Eur J Immunol* 2008;38:3015–27 [Epub 2008/11/11].
- [99] Barrionuevo P, Beigier-Bompadre M, Illarregui JM, Toscano MA, Bianco GA, Isturiz MA, et al. A novel function for galectin-1 at the crossroad of innate and adaptive immunity: galectin-1 regulates monocyte/macrophage physiology

- through a nonapoptotic ERK-dependent pathway. *J Immunol* 2007;178:436–45 [Epub 2006/12/22].
- [100] Correa SG, Sotomayor CE, Aoki MP, Maldonado CA, Rabinovich GA. Opposite effects of galectin-1 on alternative metabolic pathways of L-arginine in resident, inflammatory, and activated macrophages. *Glycobiology* 2003;13:119–28 [Epub 2003/03/11].
- [101] Rabinovich GA, Toscano MA, Jackson SS, Vasta GR. Functions of cell surface galectin-glycoprotein lattices. *Curr Opin Struct Biol* 2007;17:513–20 [Epub 2007/10/24].
- [102] Chung CD, Patel VP, Moran M, Lewis LA, Miceli MC. Galectin-1 induces partial TCR zeta-chain phosphorylation and antagonizes processive TCR signal transduction. *J Immunol* 2000;165:3722–9 [Epub 2000/10/18].
- [103] Blois SM, Kammerer U, Alba Soto C, Tometten MC, Shaikly V, Barrientos G, et al. Dendritic cells: key to fetal tolerance? *Biol Reprod* 2007;77:590–8.
- [104] Mellor AL, Chandler P, Baban B, Hansen AM, Marshall B, Pihkala J, et al. Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int Immunol* 2004;16:1391–401 [Epub 2004/09/08].
- [105] Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998;281:1191–3.
- [106] Boyland E, Williams D. The estimation of tryptophan metabolites in the urine of patients with cancer of the bladder. *Process Biochem* 1955:60.
- [107] 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 [Epub 2005/08/24].
- [108] 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.
- [109] Lob S, Konigsrainer A, Rammensee HG, Opelz G, Terness P. Inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase for cancer therapy: can we see the wood for the trees? *Nat Rev Cancer* 2009;9:445–52 [Epub 2009/05/23].
- [110] He YD, Peng ZL, Liu SL, Wang H, Pan XL. Effect of lymphokine activated killer from umbilical blood on human ovarian cancer in nude mouse models. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;38:810–2 [Epub 2007/10/24].
- [111] Fallarino F, et al. T cell apoptosis by kynurenines. *Adv Exp Med Biol* 2003;527:183–90.
- [112] Qian F, Vilella J, Wallace PK, Mhawech-Fauceglia P, Tarjo Jr JD, Andrews C, et al. Efficacy of levo-1-methyl tryptophan and dextro-1-methyl tryptophan in reversing indoleamine-2,3-dioxygenase-mediated arrest of T-cell proliferation in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2009;69:5498–504 [Epub 2009/06/06].
- [113] Mezrich J, Fechner J, Zhnag X, Johnson B, Burlingham W, Bradfield C. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J Immunol* 2010;185:3190–8.
- [114] 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 [Epub 2011/02/01].
- [115] Mincheva-Nilsson L, Baranov V. The role of placental exosomes in reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:520–33 [Epub 2010/03/25].
- [116] Escrevente C, Keller S, Altevogt P, Costa J. Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 2011;11:108 [Epub 2011/03/29].
- [117] Taylor DD, Gercel-Taylor C. Exosomes/microvesicles: mediators of cancer-associated immunosuppressive microenvironments. *Semin Immunopathol* 2011;33:441–54 [Epub 2011/06/21].
- [118] Nieuwland R, van der Post JA, Lok CA, Kenter G, Sturk A. Microparticles and exosomes in gynecologic neoplasias. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:925–9 [Epub 2010/11/05].
- [119] Frangsmyr L, Baranov V, Nagaeva O, Stendahl U, Kjellberg L, Mincheva-Nilsson L. Cytoplasmic microvesicular form of Fas ligand in human early placenta: switching the tissue immune privilege hypothesis from cellular to vesicular level. *Mol Hum Reprod* 2005;11:35–41.
- [120] Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta* 2008;29: S73–7.
- [121] Atay S, Gercel-Taylor C, Kesimer M, Taylor DD. Morphologic and proteomic characterization of exosomes released by cultured extravillous trophoblast cells. *Exp Cell Res* 2011;317:1192–202 [Epub 2011/02/01].
- [122] 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 [Epub 2011/02/05].
- [123] 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 [Epub 2010/09/21].