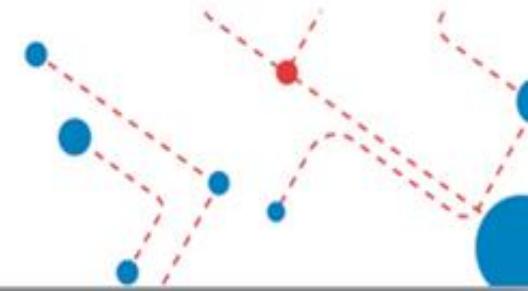




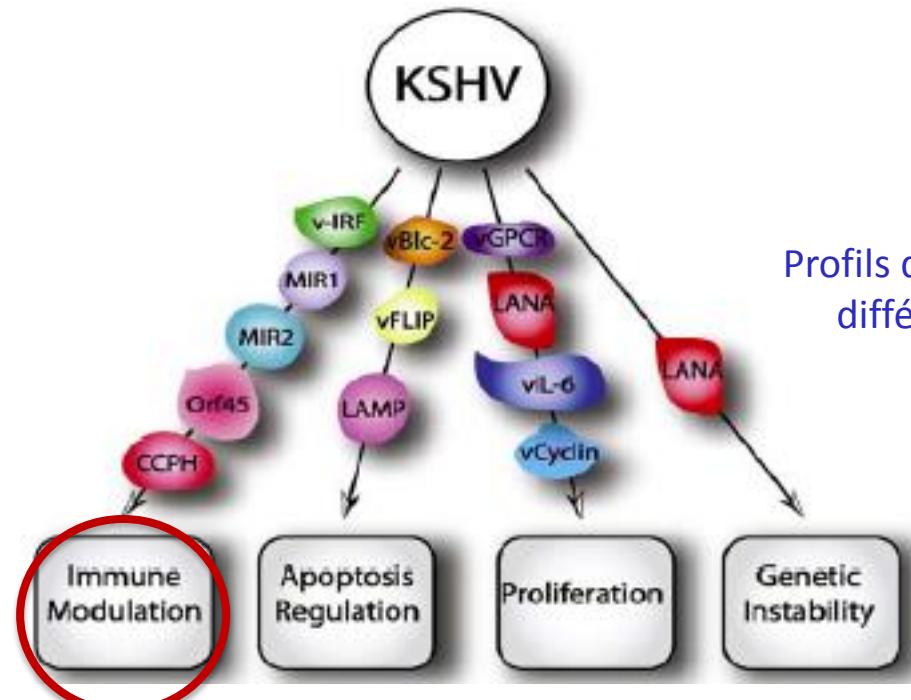
Les mécanismes de la genèse des cancers viro-induits liés à l'HHV8 (2) Rôle de l'immunité

Dr. Guislaine Carcelain
Immunologie Cellulaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière



Persistance et pouvoir transformant de KSHV/HHV-8

McLaughlin-Drubin, 2008



Profils d'expression de gènes viraux
différents selon la pathologie
(MCM, SK, PEL)

Persistance du génome viral +
Cofacteurs Endogènes et Exogènes

=

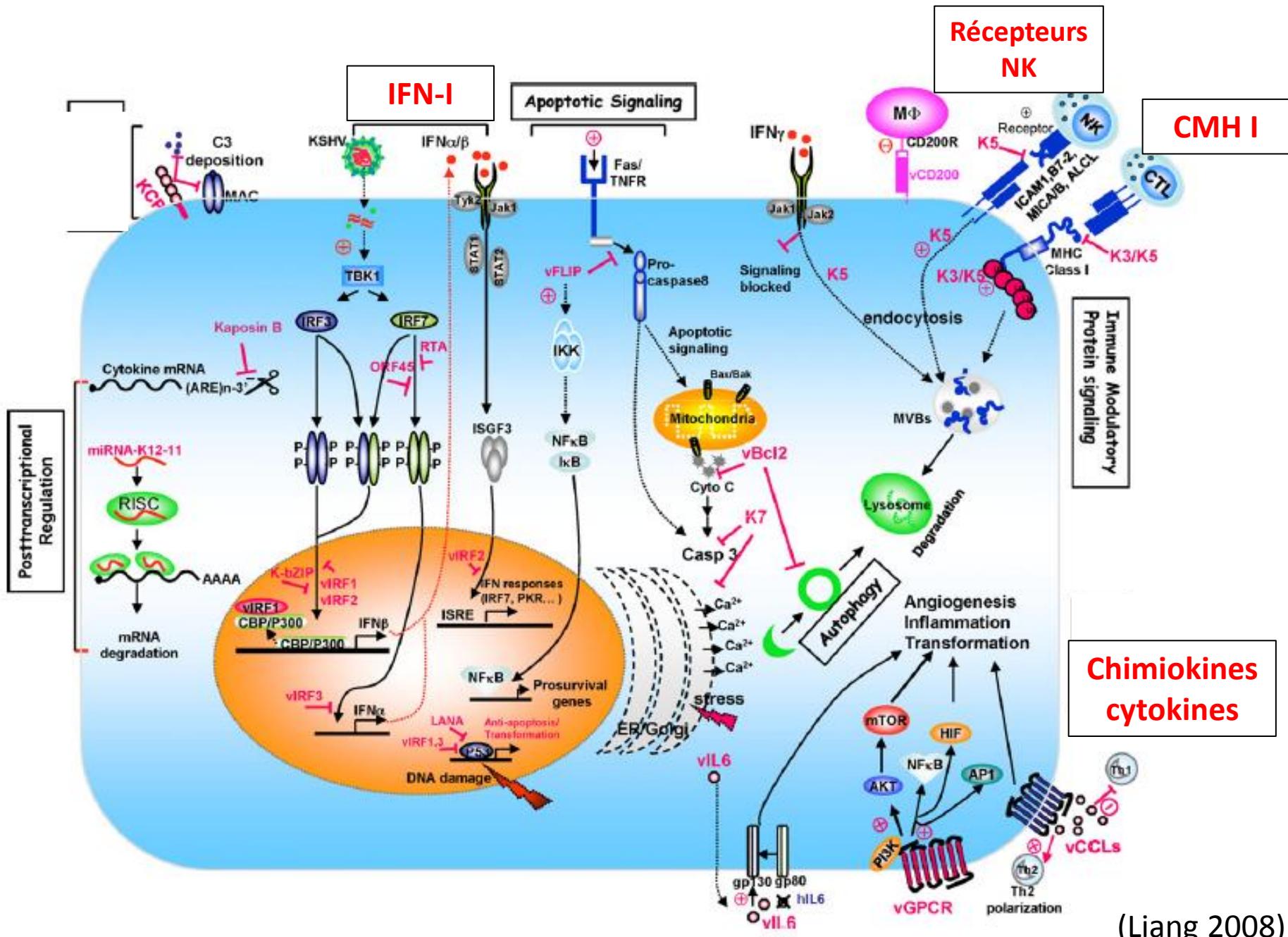
Transformation cellulaire, Maintien du phénotype transformé
Initiation → promotion → progression → métastases

Carcinogénèse à plusieurs niveaux ?

Virus / immunodépression → prolifération réactive polyclonale → néolasie oligoclonale ?

Réponses immunes antivirales

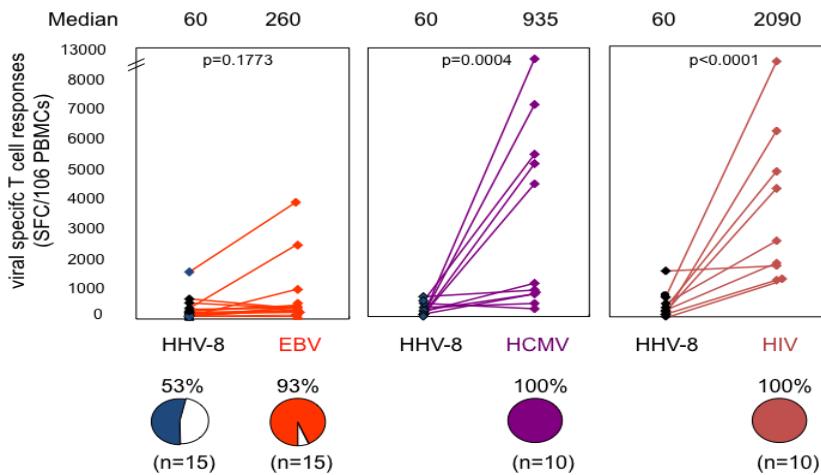
HHV-8 et immunomodulation



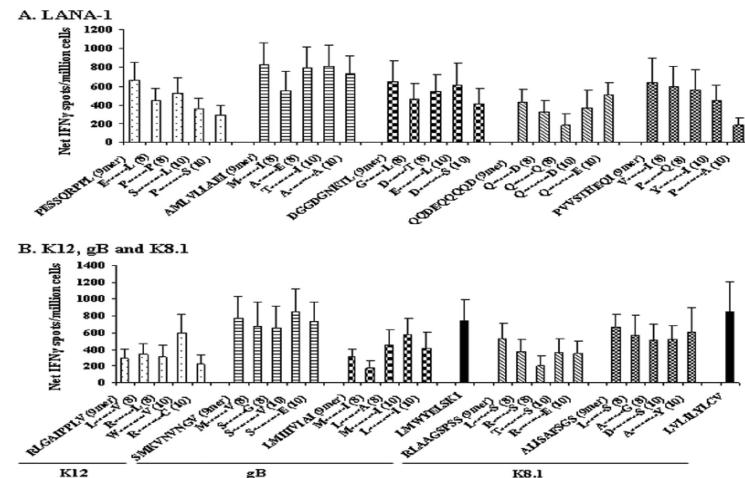
Réponses immunes contre HHV-8

- Reconnaissance par TLR3 (dbARN) et TRL4 (gp enveloppe) → inflammation et IFN I
 - Lignée infectée de façon lytique : BCBL-1 (PEL, HHV-8+) → sensibles à lyse NK
 - Présence de réponses T anti-HHV-8 (in vivo, ex vivo)

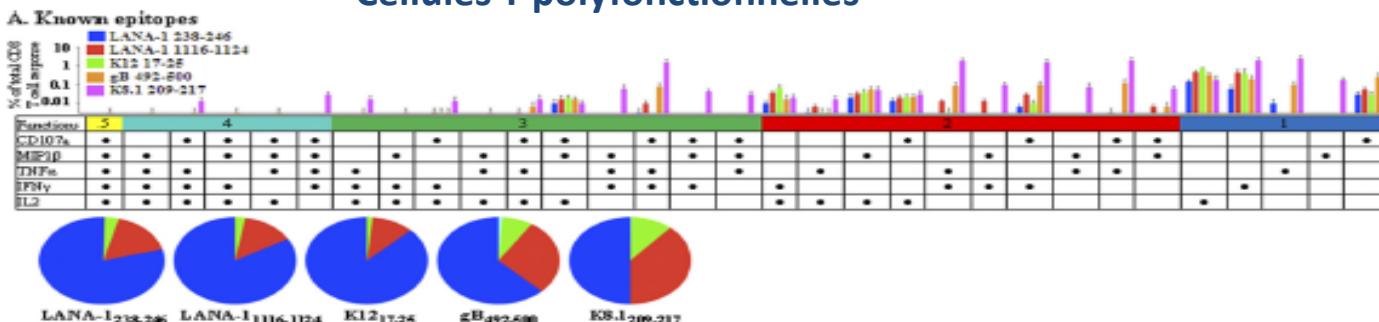
Fréquences faibles, mais peu d'ag décrits



Répertoire de protéines HHV-8 reconnues large



Cellules T polyfonctionnelles

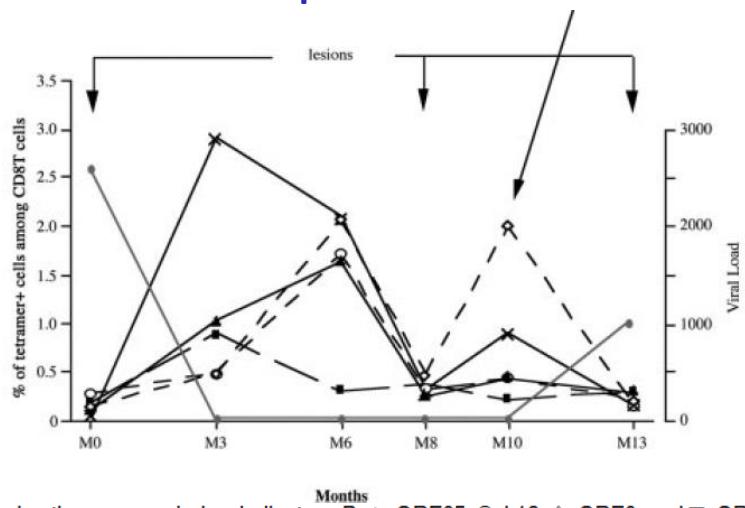


Lepone 2010

Rôle de l'immunosuppression dans l'émergence du SK

- Thérapeutiques immuno-suppressives post-transplantation : Cancers rares, K-virogreffe, INCA
- Infection VIH
CancerVIH, INCA

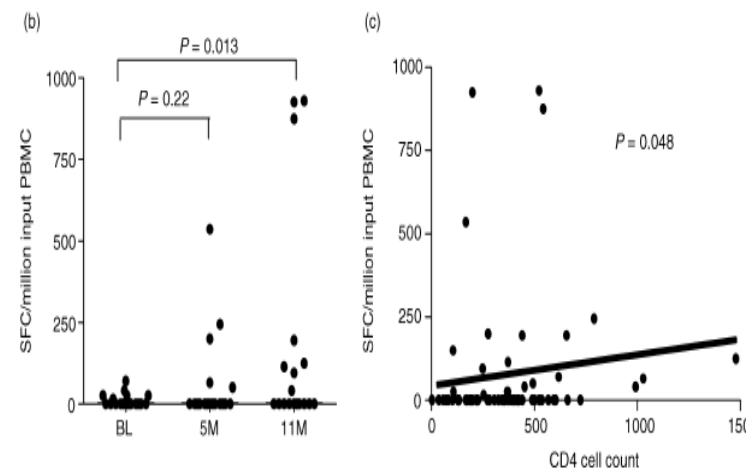
Transplantation



during the same period. X indicates gB; ▲, ORF65; ○, k12; ◊, ORF6; and ■, ORF61.
● indicates the time course of HHV8 DNA load (copies/mL). Clinical relapses are

Lambert blood 2006
(Barrozzi 2008)

VIH



18 à 24 patients VIH, ARV +/- chimiothérapie
Elispot IFNg (K8,1,10,5,12, ORF57 et 65, LANA, peptides optimaux)

Bihl AIDS 2007

Persistance des risques de tumeurs liées à HHV-8 malgré une reconstitution immune efficace

Risk when CD4 ≥500/mm ³					
FHDH ANRS CO4 SIR in HIV+ with CD4 >= 500/mm ³ for more than 2 years compared with general population					
KS VL ≤ 500 cp/mL	NHL VL ≤ 500 cp/mL	HL	Anal	Lung	Liver
35.4 (18.3-61.9)	1.0 (0.4-1.8)	9.4 (7.9-16.8)	-	0.9 (0.6-1.3)	2.4 (1.4-4.1)
Kaiser permanente (Silverberg et al. 2011) RR in HIV+ with recent CD4 >= 500/mm ³ compared with HIV-					
KS	NHL	HL	Anal	Lung	Liver
59.9 (39.3-91.5)	3.9 (2.5-6.0)	13.5 (7.2-25.1)	33.8 (17.8-64.3)	1.2 (0.7-1.9)	1.0 (0.4-2.4)

Hleyhel CID 2013 et AIDS 2014

Hleyhel M et al CID 2013 et AIDS 2014

Incidence des Maladies de castleman Multicentriques

- pré-ARV (1983-1996) : 2,3% (95% CI 0,02-4,2)
- ARV (1997-2001) : 2,8% (95% CI 0,9-6,5)
- ARV (2002-2007) : 8,3% (95% CI 4,6-12,6)

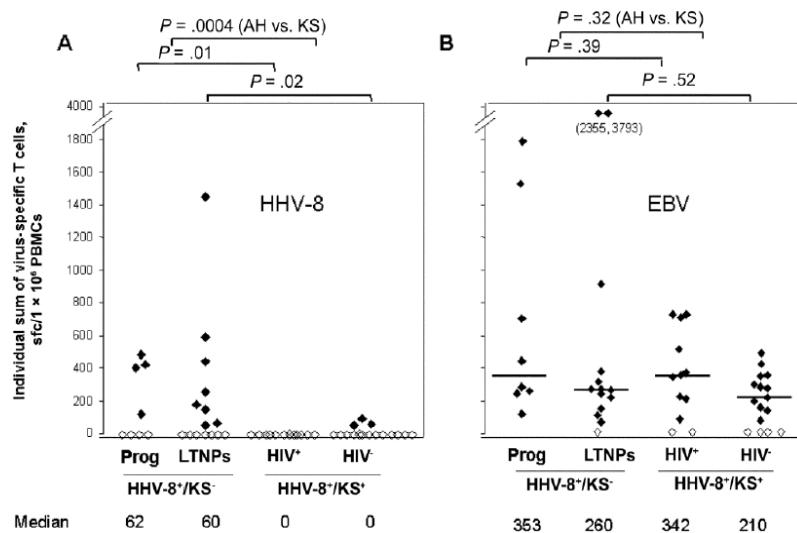
}

P< 0,05

Powles 2009

Faibles réponses T CD8 anti-HHV-8 chez les patients SK

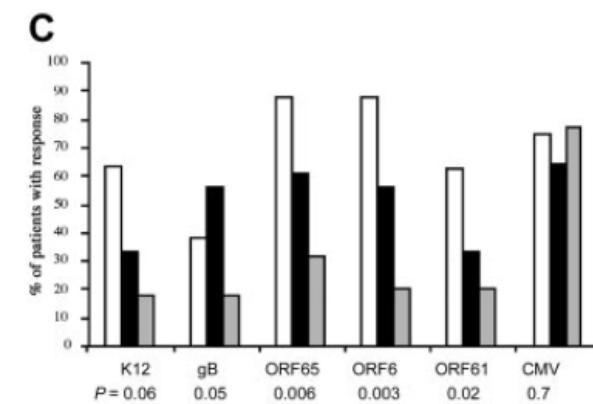
Fréquences modérées, diversifiées, chez les asymptomatiques HHV-8+ fréquences et diversité plus faibles chez les patients SK VIH+ ou non



Somme individuelle des T anti-HHV-8 (A) et anti-EBV (B), ELISpot INFg

- ✓ Réponses T anti-EBV normales

Guibhot JID 2006



% de patients avec des réponses positives
patients without KS (n = 8; □), patients with KS with persistent lesions (n = 18; ■) and patients with KS in remission (n = 22; ▨).

- ✓ Pas de séquestration cutanée

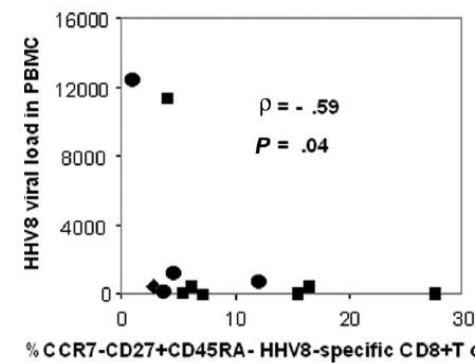
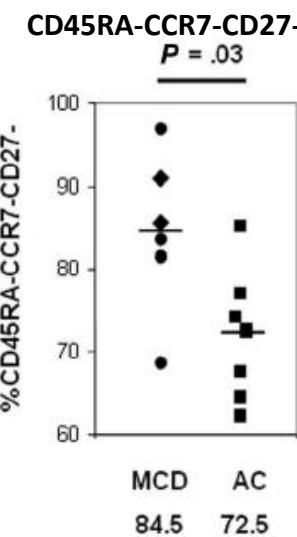
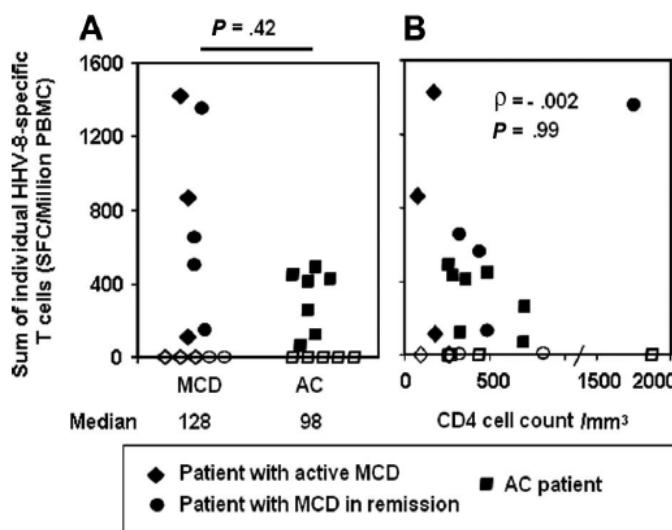
Lambert blood 2006

→ Indépendant de leur taux de CD4 ($r=0,17$, $p=0,24$) ou charge virale HHV-8 ($r=0,02$, $p=0,89$)

↓ Immunorégulation négative de ces réponses T CD8 anti-HHV-8? (coll. C Dentone, University of Genoa)

Présence de TCD8 anti-HHV-8 chez les patients avec une MCM

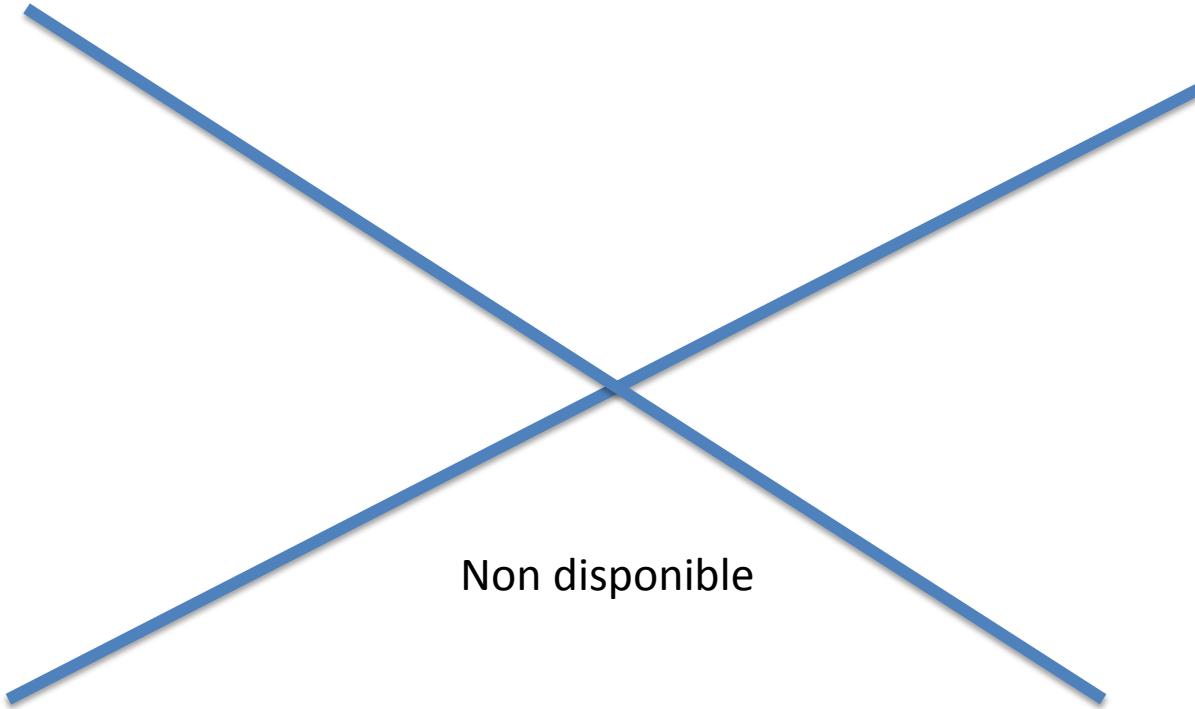
- 12 MCM, méd : CD4 282/mm³, âge 41 ans, CV VIH 50 cp/ml
- 12 VIH+ HHV-8+ asympto, méd : CD4 342/mm³, 41 ans, CV VIH 830 cp/ml



T CD8 anti-HHV8 mémoires effectrices différenciées
Capacités fonctionnelles « normales » (polyfonction)

Probablement « drivées »
par le virus sans le contrôler

Cellules LANA+ : CD19^{low}CD20^{low} CD40-CD38+IgM+++ lambda+

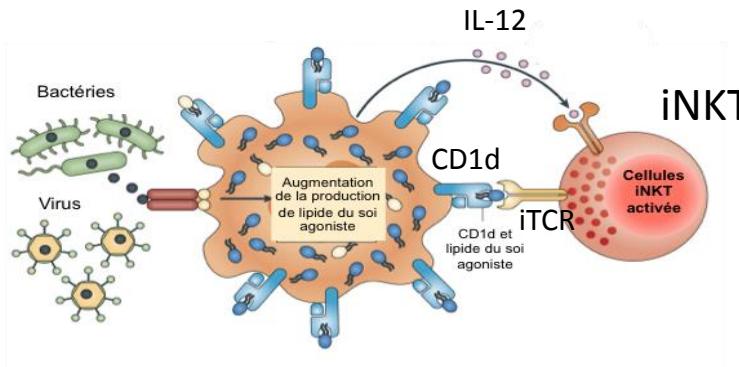


Non disponible

Réponses immunes T antivirales

- ✓ Les lymphocytes cytotoxiques T CD8 spécifiques, acteurs majeurs de l'immunité anti-virale
- ✓ Les lymphocytes T non conventionnels de type iNKT

Réponse antivirale



Régulation réponses immunes
(cytokines Th1/Th2)

cytotoxicité

- ✓ Cellules iNKT et infections virales (Baxter 2011)

↓ iNKT

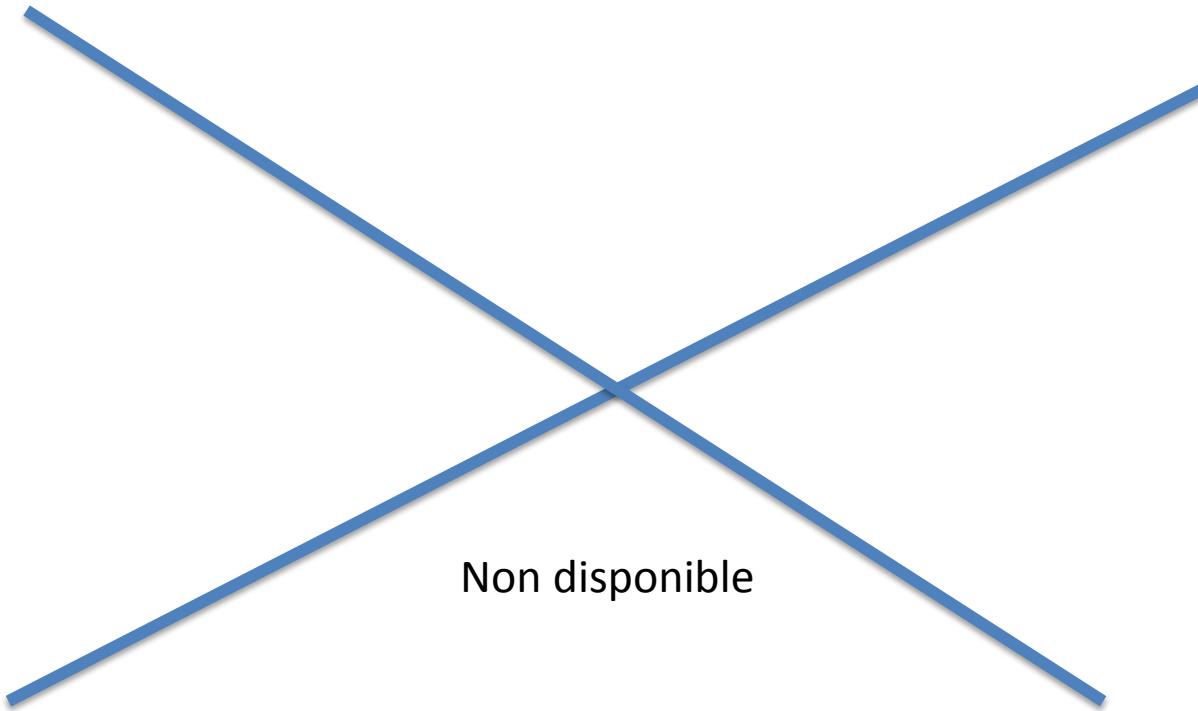
- VIH
- HSV-1
- EBV (XLP, SAP/XIAP)



Anomalies (Latour 2007) :

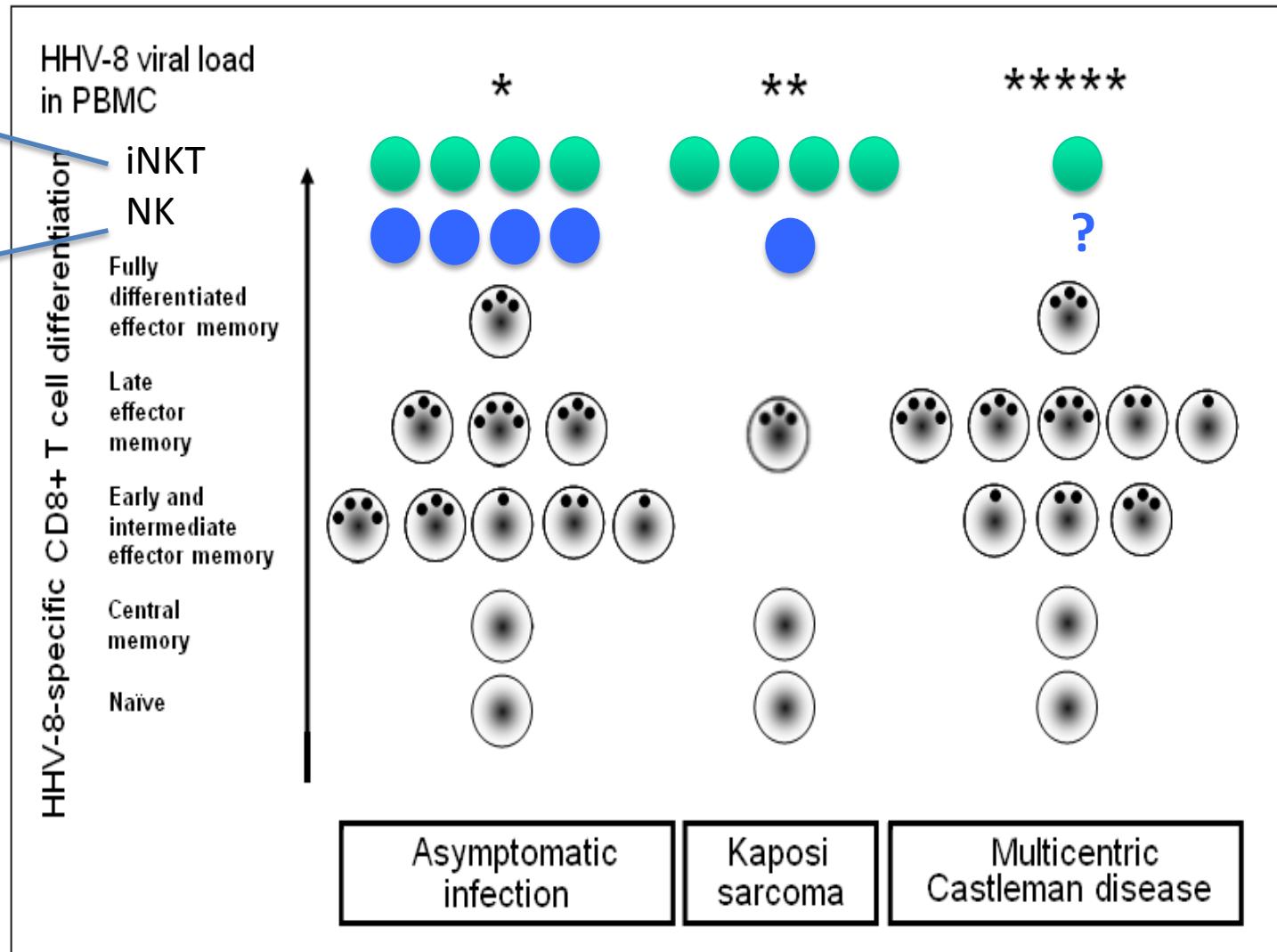
- Fonction NK↓
 - Cytotoxicité des T anti-EBV / B-EBV+ ↓
 - Déficit iNKT
- lymphoproliférations B fatales

Déficit quantitatif et qualitatif des iNKT associé à la MCM



En conclusion, HHV-8

Z Sbihi
Submitted
Dupuy
Plos path
2012

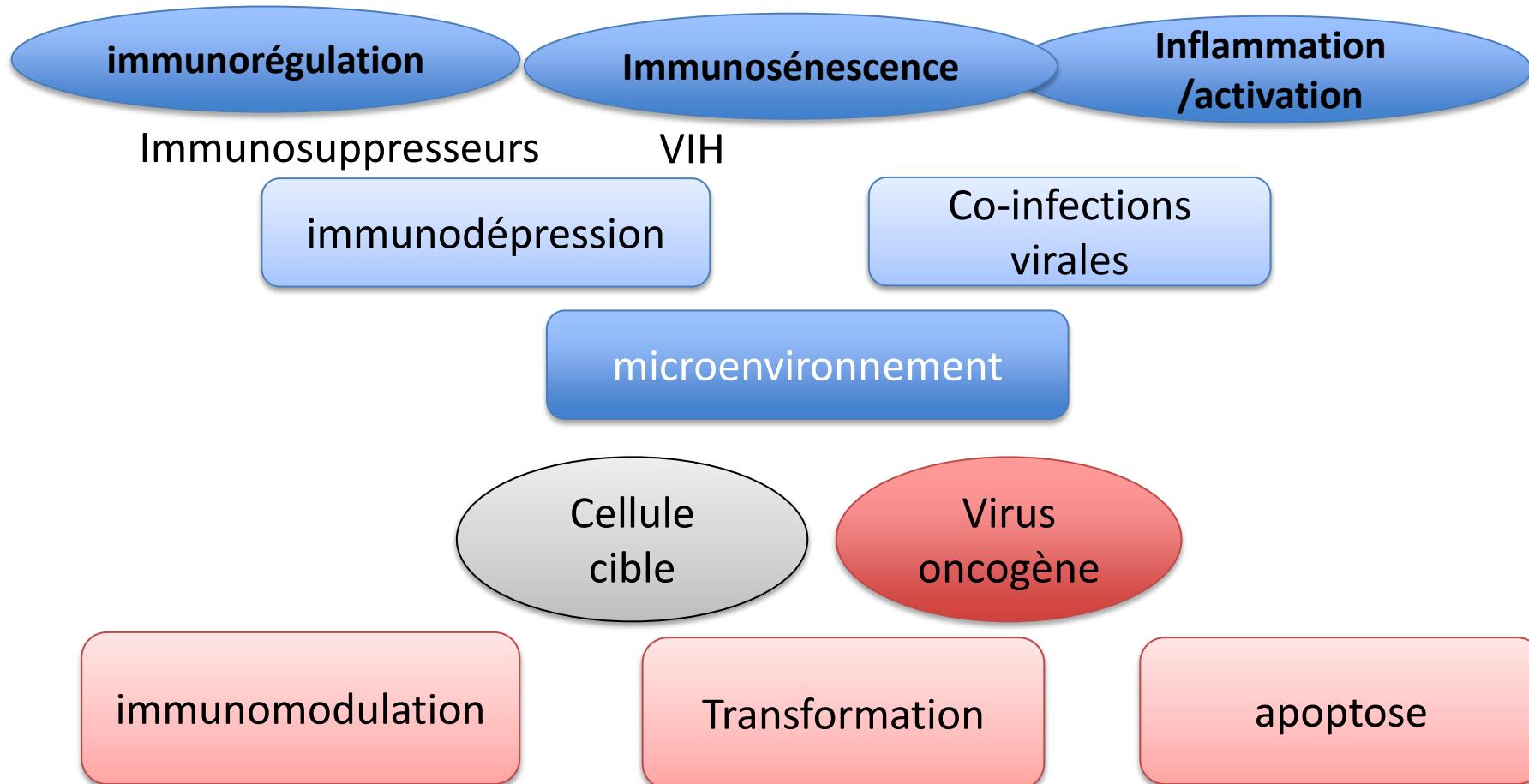


(Adapté de Guihot et al. Blood 2008)

De l'immunosurveillance à l'échappement tumoral

IL10, TGFb → Treg/Th17

IL1, IL6, IFNg ... → NFkB ...



- Cell. tumorales immunosuppressives :

IL10, TGFb, **PDL1** ...

- Cell. tumorales « modifiées »:

CMH ...

Remerciements

- Immunologie

Pitié-Salpêtrière

Brigitte Autran

Amélie Guihot

Zineb Sbihi

Antoine Dossier

Christophe Parizot

Rima Zoorob

- Hémato-immunologie

Clinique St Louis

Eric Oksenhendler

Lionel Galicier

David Boutboul

- Dermatologie

Cochin

Nicolas Dupin

- Virologie

Pitié-Salpêtrière

Anne-Geneviève Marcelin

Vincent Calvez

- Virologie

Saint Louis

Félix Abgalika

- Plateforme cytométrie

CyPS (UPMC)

Catherine Blanc

Bénédicte Hoareau