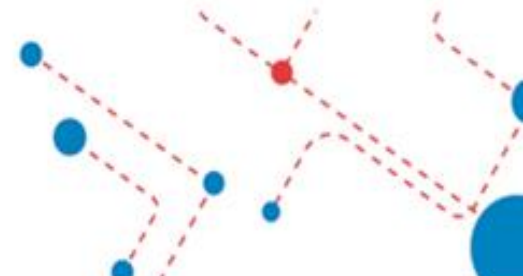


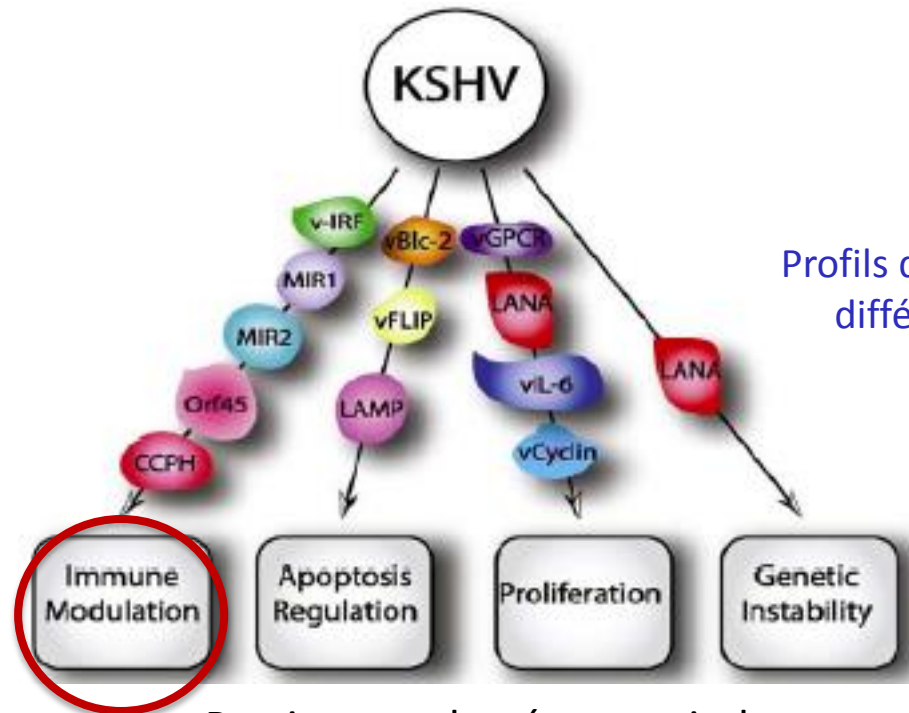


Les mécanismes de la genèse des cancers viro-induits liés à l'HHV8 (2) Rôle de l'immunité

Dr. Guislaine Carcelain
Immunologie Cellulaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière



Persistence et pouvoir transformant de KSHV/HHV-8



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

McLaughlin-Drubin, 2008

Persistence du génome viral +
Cofacteurs Endogènes et Exogènes

=

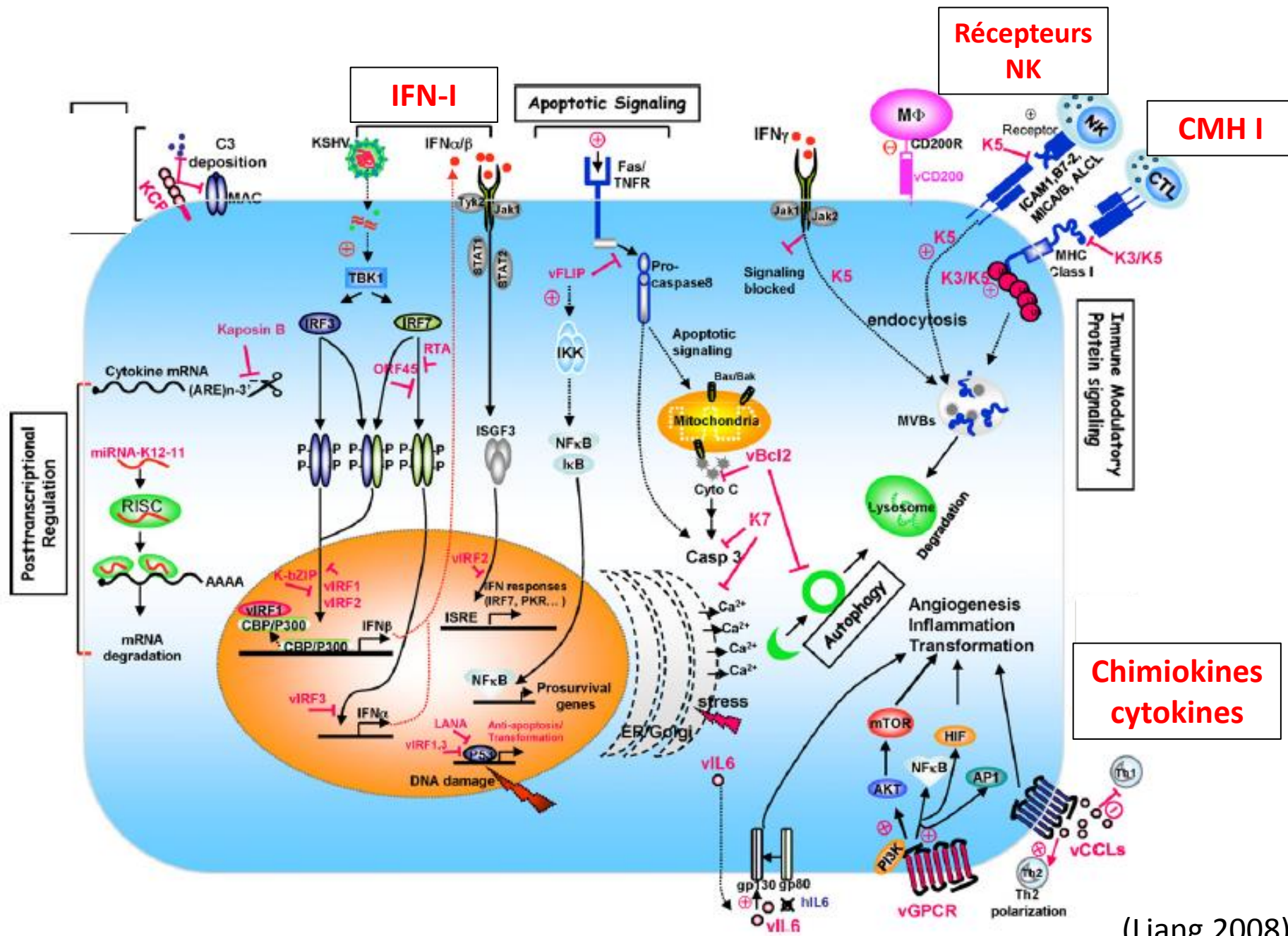
Transformation cellulaire, Maintien du phénotype transformé
Initiation → promotion → progression → métastases

Carcinogénèse à plusieurs niveaux ?

Virus / **immunodépression** → prolifération réactive polyclonale → néolasie oligoclonale ?

Réponses immunes antivirales

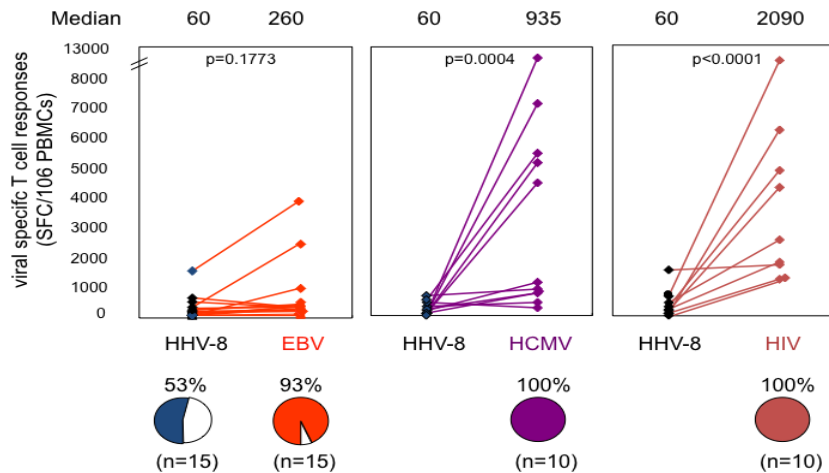
HHV-8 et immunomodulation



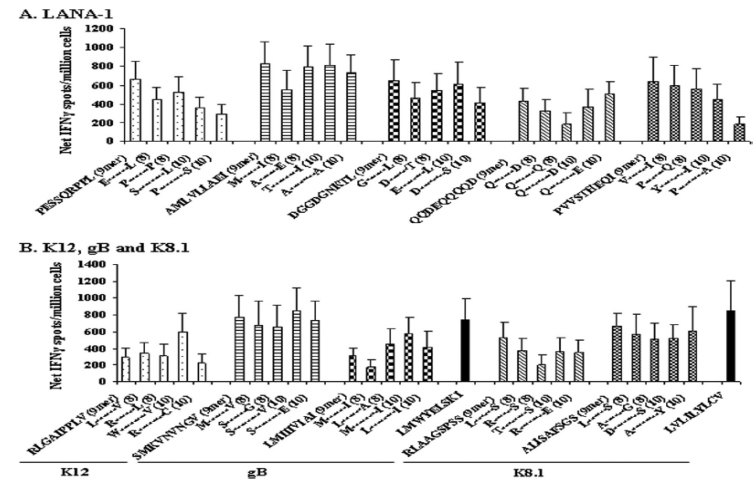
Réponses immunes contre HHV-8

- Reconnaissance par TLR3 (dbARN) et TLR4 (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)

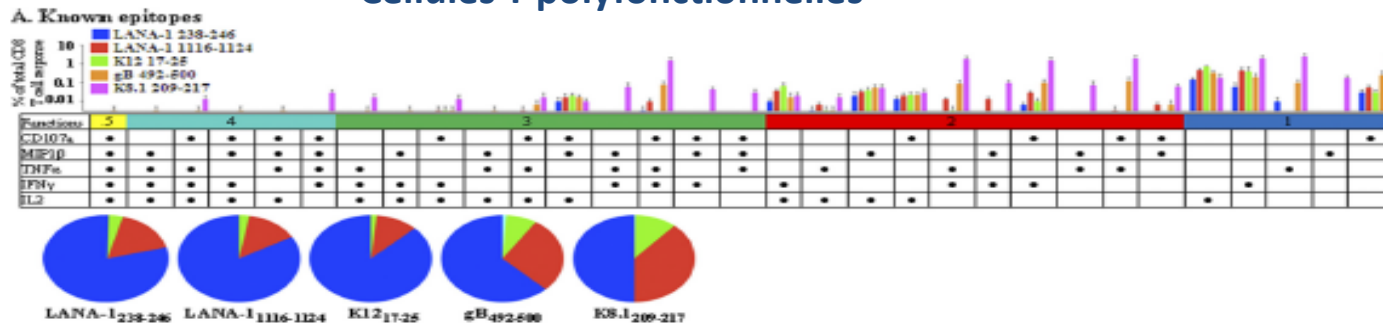
Fréquences faibles, mais peu d'ag décrits



Répertoire de protéines HHV-8 reconnues large



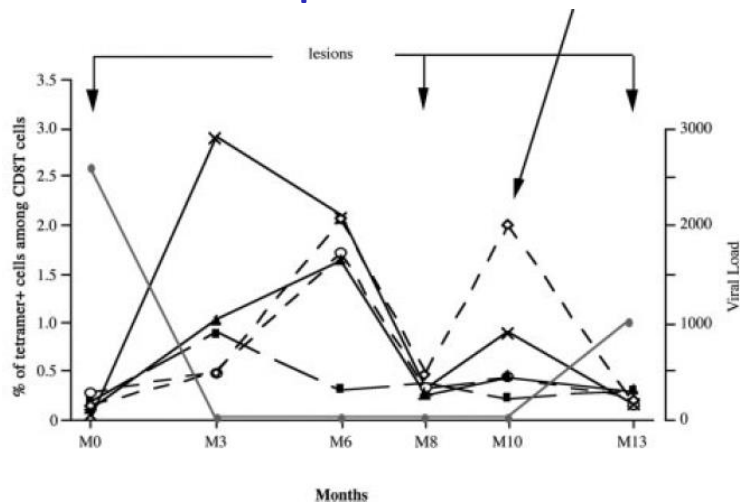
Cellules T polyfonctionnelles



Rôle de l'immunosuppression dans l'émergence du SK

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

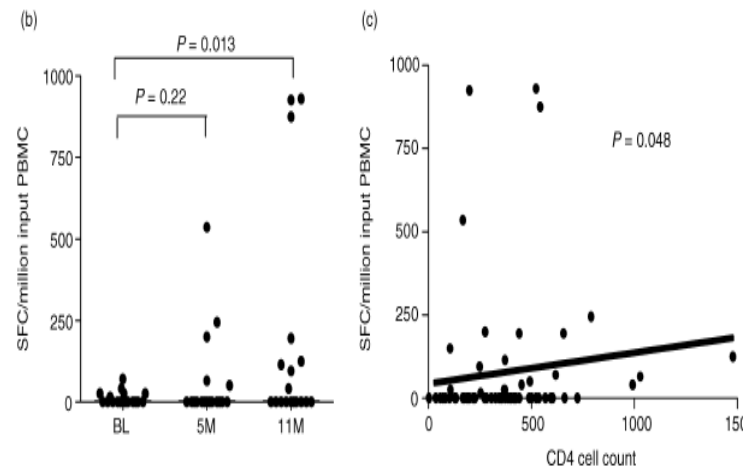
Transplantation



during the same period. × 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 IFNγ (K8,1,10,5,12, ORF57 et 65, LANA, peptides optimaux)

Bihl AIDS 2007

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

Risk when CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$

FHDH ANRS CO4 SIR in HIV+ with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ 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 $\geq 500/\text{mm}^3$ 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

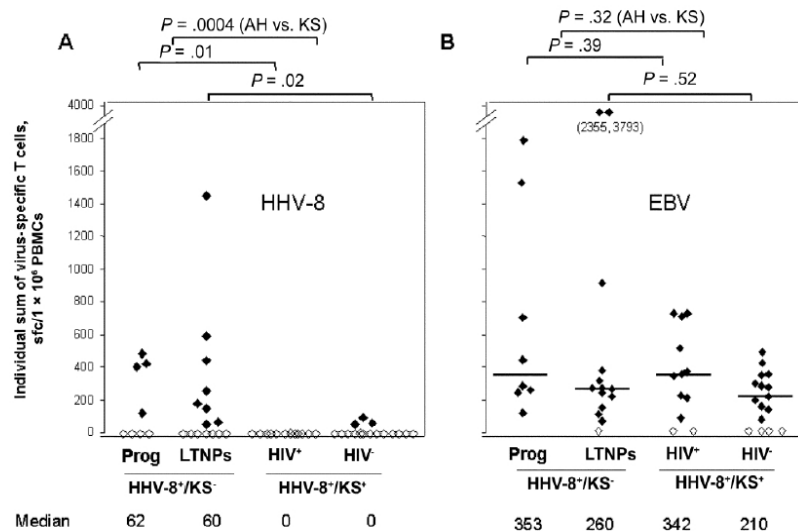
- pré-ARV (1983-1996) : 2,3% (95% CI 0,02-4,2)
- ARV (1997-2001) : 2,8% (95% CI 0,9-6,5)
- ARV (2002-2007) : 8,3% (95% CI 4,6-12,6)

P < 0,05

Powles 2009

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

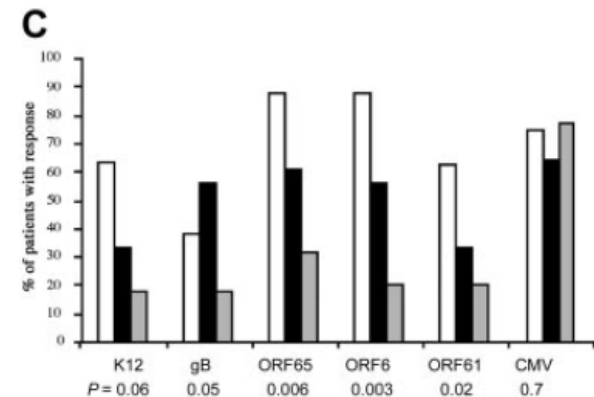
Fréquences modérées, diversifiées, chez les asymptomatiques HHV-8+
fréquences et diversité plus faibles chez les patients SK VIH+ ou non



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

✓ Réponses T anti-EBV normales

Guihot 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

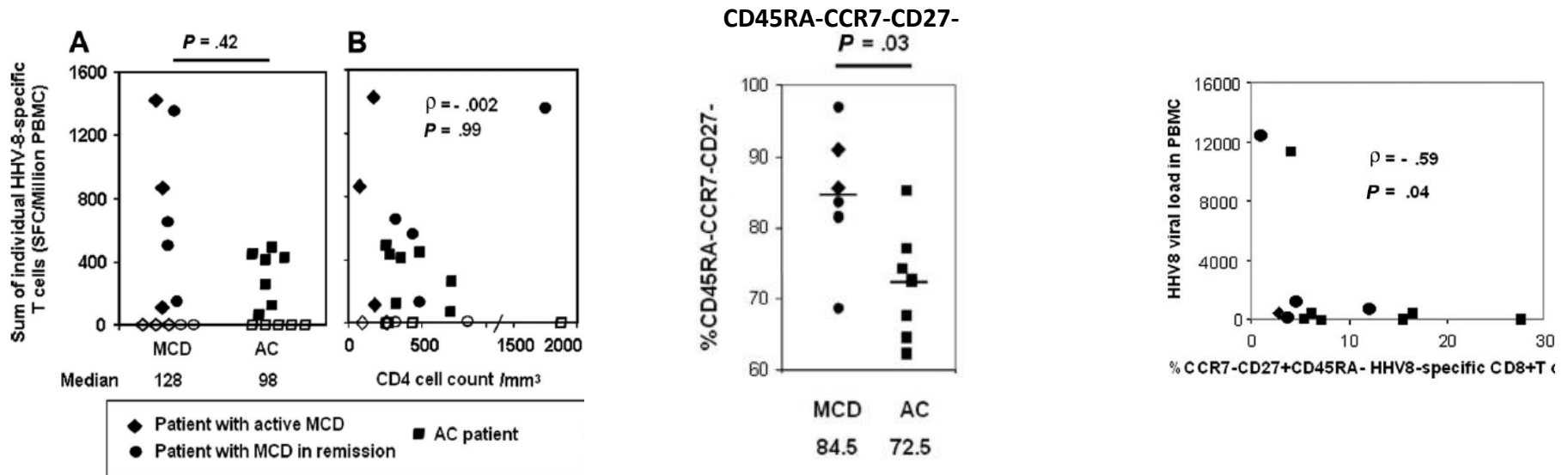
Lambert blood 2006

→ 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

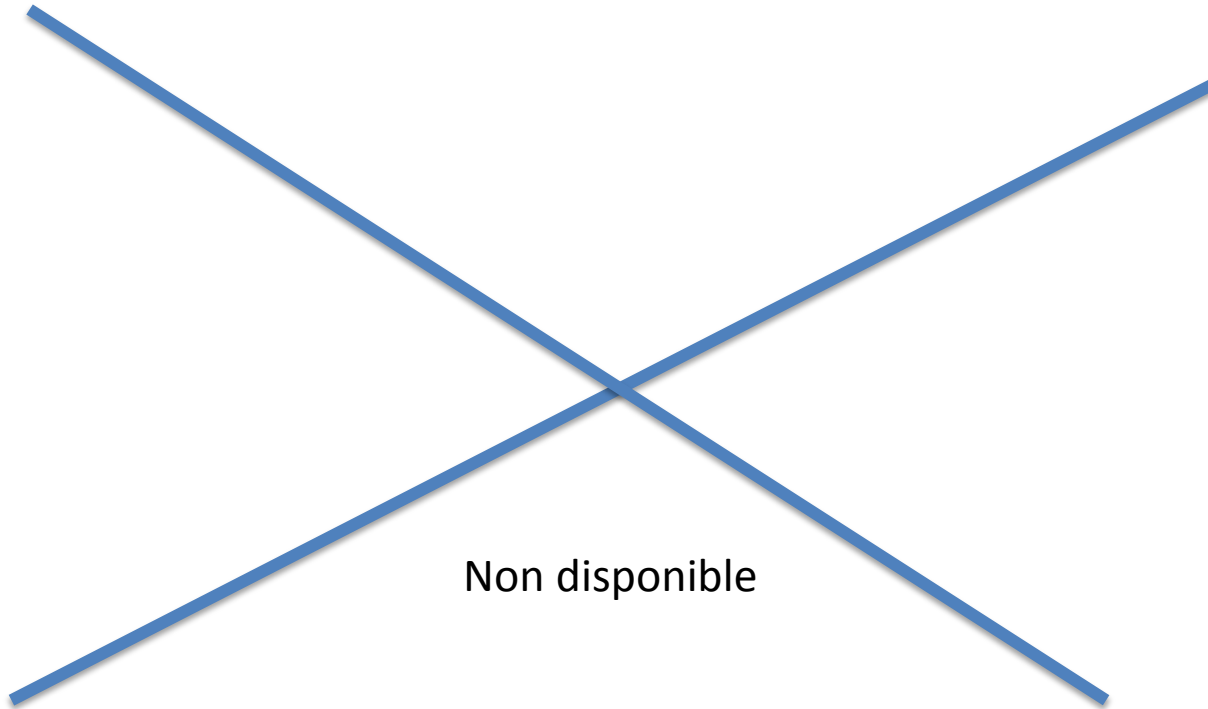
- 12 MCM, méd : CD4 282/mm³, âge 41 ans, CV VIH 50 cp/ml
- 12 VIH+ HHV-8+ asympto, méd : CD4 342/mm³, 41 ans, CV VIH 830 cp/ml



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

Probablement « drivées »
par le virus sans le contrôler

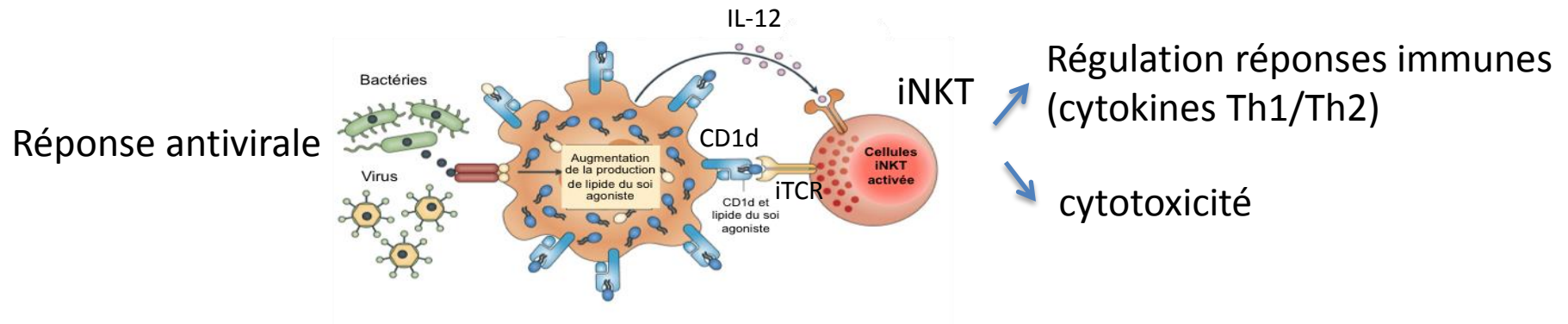
Cellules LANA+ : CD19^{low}CD20^{low} CD40-CD38+IgM+++ lambda+



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



- ✓ Cellules iNKT et infections virales (Baxter 2011)

↓ iNKT

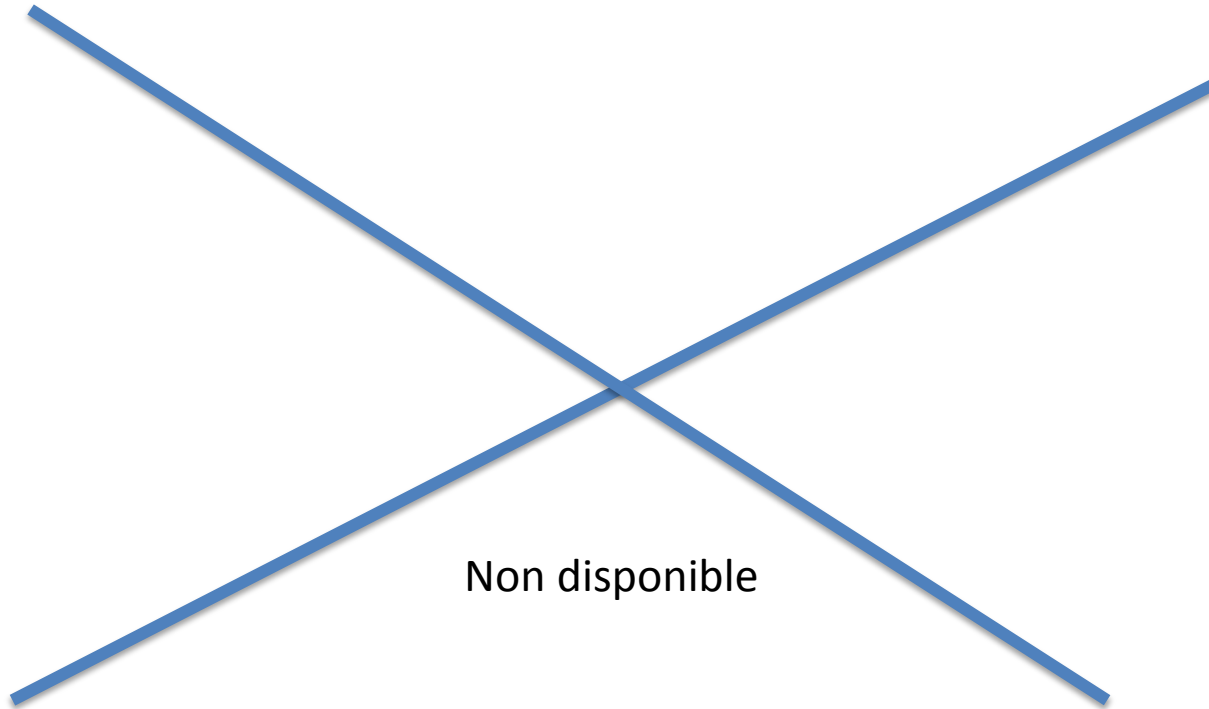
- VIH
- HSV-1
- EBV (XLP, SAP/XIAP)



Anomalies (Latour 2007) :

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

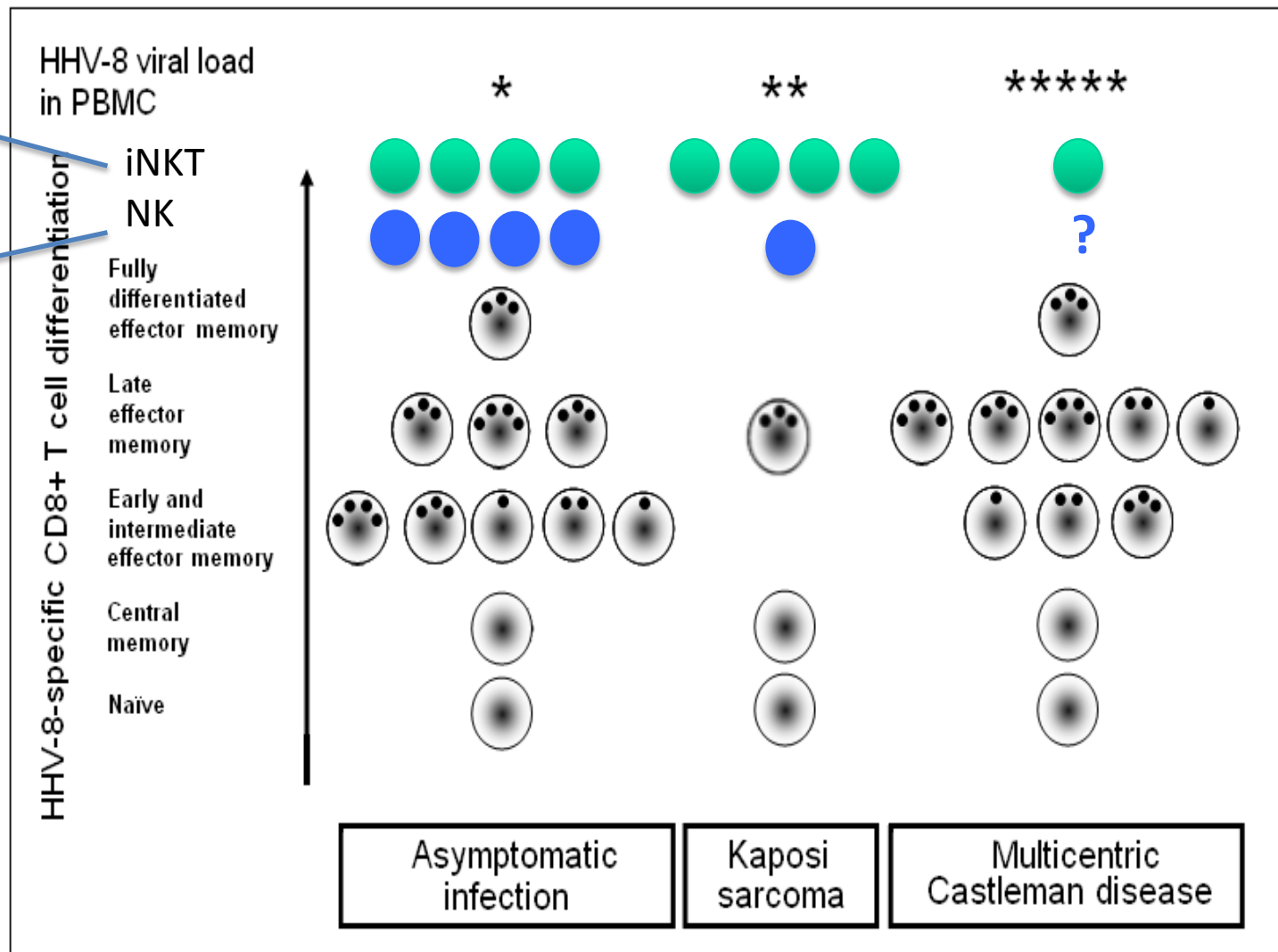
Déficit quantitatif et qualitatif des iNKT associé à la MCM



En conclusion, HHV-8

Z Sbihi
Submitted

Dupuy
Plos path
2012

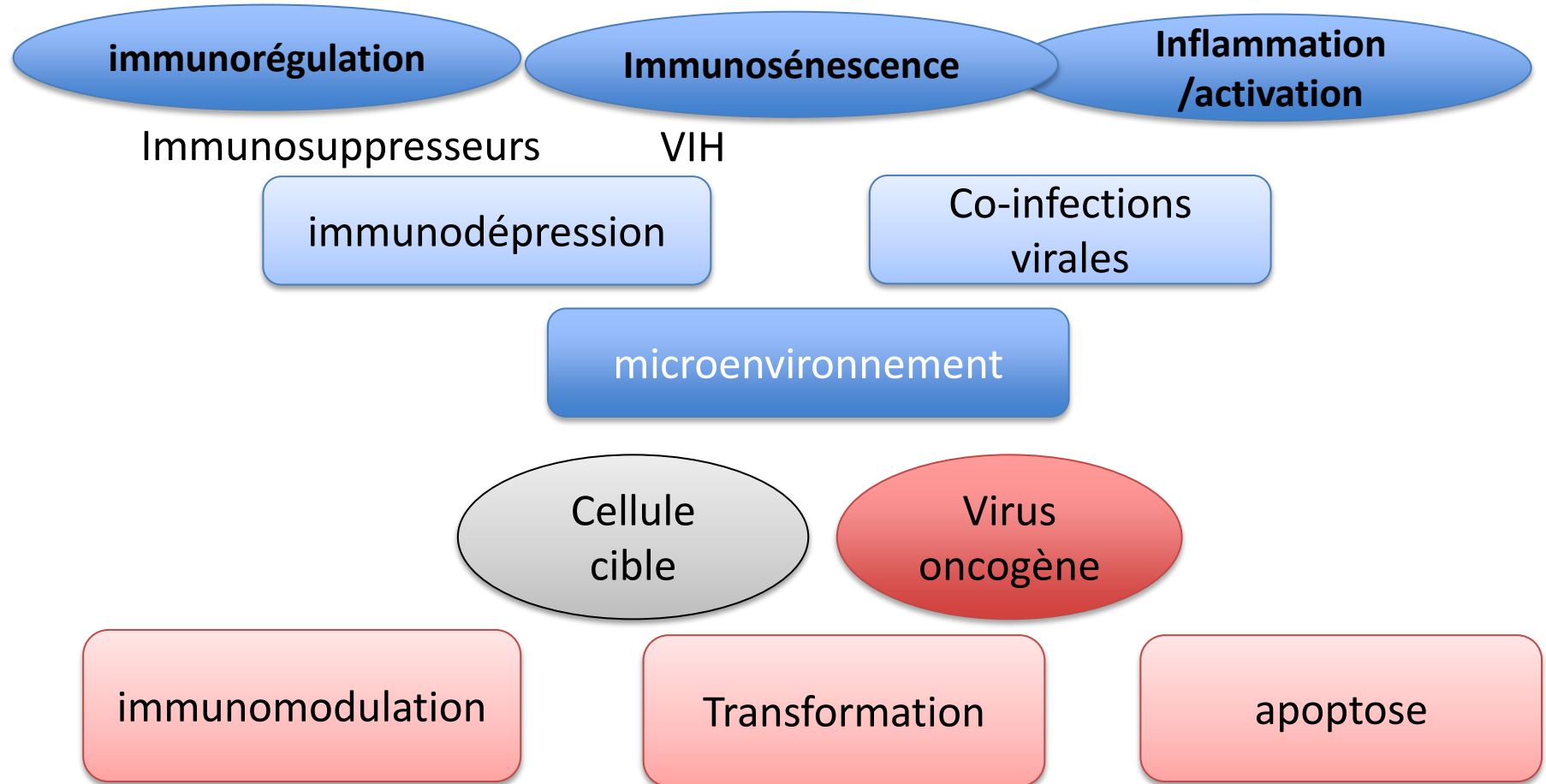


(Adapté de Guihot et al. Blood 2008)

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