

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE-AIX-MARSEILLE II

FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

**THÈSE DE DOCTORAT**

Pour l'obtention du grade de Docteur de l'université de la Méditerranée

**Discipline: Oncologie**

NECTINE-4: Nouvelle cible dans l'immunothérapie du cancer du sein

Présenté et soutenu publiquement par

*Abderrezak Ghidouche*

*le 24 Juin 2011*

Laboratoire d'immunologie et cancers  
Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille  
INSERM UMR 891

**Membres du Jury:**

Président :	Pr Jean-Louis Mege
Rapporteurs :	Dr Olivier Toutirais
	Pr Pierre van der Bruggen
Examineur :	Dr Felix Montero-Julian
Directeurs de thèse :	Dr Marc Lopez / Pr Daniel Olive

<b>Avant-Propos</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b>	
<b>Le cancer du sein</b>	
<b>I-Classification</b> .....	<b>3</b>
<b>I.1-Classification Histologique</b> .....	<b>3</b>
<b>I.1.1-Carcinomes <i>in situ</i></b> .....	<b>3</b>
<b>I.1.2-Carcinomes infiltrants (invasifs)</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2-Classification Moléculaire</b> .....	<b>4</b>
<b>I.2.1-Le sous-type luminal-A</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2.2-Le sous-type luminal-B</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2.3-Le sous-type ErbB2</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2.4-Le sous-type basal</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2.5-Le sous-type normal-Like</b> .....	<b>6</b>
<b>II-Thérapies Conventionnelles</b> .....	<b>6</b>
<b>II.1-Chirurgie</b> .....	<b>6</b>
<b>II.2-Radiothérapie</b> .....	<b>7</b>
<b>II.3-Chimiothérapie</b> .....	<b>7</b>
<b>II.4-Hormonothérapie</b> .....	<b>7</b>
<b>II.5-Les thérapies ciblées</b> .....	<b>7</b>
<b>III-Immunothérapie</b> .....	<b>8</b>
<b>III.1-Généralités</b> .....	<b>8</b>
<b>III.1.1-Immuno-surveillance des cancers</b> .....	<b>8</b>
<b>III.1.2-Cancer immunoediting</b> .....	<b>10</b>
<b>III.1.3-Identification d'antigènes associés aux tumeurs</b> .....	<b>12</b>
<b>III.2-Stratégies d'immunothérapies</b> .....	<b>17</b>
<b>III.2.1-Immunothérapie adoptive</b> .....	<b>17</b>
<b>III.2.2-Immunothérapie active (Vaccination)</b> .....	<b>19</b>
<b>III.2.2.1-Vaccins Cellulaires</b> .....	<b>19</b>
<b>III.2.2.1.A-Cellules Tumorales</b> .....	<b>19</b>
<b>III.2.2.1.B-Cellules Dendritiques</b> .....	<b>20</b>
<b>III.2.2.2-Carbohydrates</b> .....	<b>24</b>
<b>III.2.2.3-Peptides</b> .....	<b>24</b>
<i>Reconnaissance et apprêtement des antigènes tumoraux</i> .....	<b>24</b>
<b>III.2.2.2.A-Identification d'epitopes CTL spécifiques</b> .....	<b>27</b>
<b>III.2.3-Immunothérapie passive (Ciblage par anticorps)</b> .....	<b>32</b>
<b>III.2.3.1-Anticorps Monoclonaux</b> .....	<b>32</b>
<b>III.2.3.2-Mécanismes d'action des anticorps Monoclonaux</b> .....	<b>34</b>
<b>IV-Traitement par immunothérapie : Cas de Her2/neu</b> .....	<b>36</b>
<b>IV.1-Cellules tumorales</b> .....	<b>37</b>
<b>IV.2-Cellules autologues</b> .....	<b>37</b>

IV.3-ADN .....	37
IV.4-Cellules dendritiques .....	38
IV.5-Peptides .....	39
IV.5.1-Vaccins multipeptidiques .....	39
IV.5.2-Peptides E75&GP2 .....	39
IV.6-Vaccins protéiques .....	40
V-Autres antigènes utilisés en immunothérapie du cancer du sein .....	41
<b>Nouveau antigène tumoral: Nectine-4</b>	
I-La famille des nectines .....	42
I.1-Biologie des nectines et nectines- <i>Like</i> .....	42
I.2-Nectines & pathologies .....	44
I.2.1-Implication dans les pathologies cancéreuses .....	45
I.2.1.1-Interactions entre les cellules tumorales et cellules immunitaires .....	45
I.2.1.1-Effets sur les capacités tumorales des cellules cancéreuses .....	46
II-Nectine-4 .....	48
II.1-Biologie .....	48
II.2-Nectine-4 & pathologies .....	49
II.2.1-Nectine-4 & Cancers .....	50
II.2.1.1-Dans le cancer du sein .....	50
II.2.1.2-Dans le cancer du poumon .....	51
II.2.1.3-Dans le cancer ovarien .....	51
Objectifs de l'étude .....	53
<b>Résultats</b>	
<b>Identification de peptides se fixant sur les HLAs de classe I</b> .....	
54	
<b>I-Article :</b>	
Identification of a naturally processed HLA-A*0201 restricted CTL epitope in the tumor associated antigen Nectin4 .....	
55	
I.1-Conclusion Intermédiaire .....	56
<b>II-Résultats supplémentaires</b> .....	
56	
II.1-iTopia .....	56
II.1.1-Fixation .....	56
II.1.2-Dissociation et calcul du T <sup>1/2</sup> .....	59
II.1.3-Affinité & ED <sub>50</sub> .....	59
II.1.4-Etude multiparamétrique: iScore .....	61
II.1.5-Tests Cellulaires .....	62
II.2-Algorithmes: SYFPEITHI .....	63
<b>Conclusions &amp; Discussion</b> .....	
64	
<b>Annexes</b>	
<b>Bibliographie</b> .....	
80	

Nectine-4 est exprimée dans trois pathologies cancéreuses. C'est un marqueur histologique et sérologique. Les résultats préliminaires obtenus tendent à démontrer que cette molécule a une action pro-tumorale en augmentant les capacités invasives des cellules tumorales. Des résultats préliminaires montrent que son expression pourrait être dépendante du facteur de transcription p63. De plus, elle semble être un marqueur de résistance et d'échappement développé par les cellules tumorales après traitement par des drogues cytotoxiques. Ces différents résultats démontrent l'intérêt du ciblage de nectine-4, notamment par le développement de stratégies d'immunothérapies passive et/ou active.

Nectine-4 est exprimée dans les tumeurs basales qui n'expriment pas HER2. Elle représente une cible potentielle alternative en immunothérapie pour ce type de tumeurs. L'identification du peptide N°145 et la mise en évidence d'un effet anti-métastatique de l'anticorps anti-nectine-4 représente une base prometteuse en vue d'un développement clinique pour le traitement de cette maladie.

