

Modification de l'expression des molécules de classe I du CMH et progression tumorale

L'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire aux cellules tumorales. Cette expression est diminuée dans certains cancers et sous l'action d'oncogènes cellulaires et viraux, contribuant très probablement à l'invasivité et au pouvoir métastasant des cellules cancéreuses qui échappent ainsi à la lyse immune. Dans certains cas, un simple déséquilibre dans le niveau de synthèse des produits des différents *loci* du CMH suffit à protéger les cellules malignes des cellules cytotoxiques, justifiant une extrême prudence dans l'utilisation thérapeutique de l'immunomodulation.

Pascale Paul

Les molécules de classe I du système majeur d'histocompatibilité humain (HLA) sont des glycoprotéines de membranes extrêmement polymorphes retrouvées à la surface de la plupart des cellules nucléées de l'organisme. Ces molécules jouent un rôle-clé dans la réponse immunitaire, les cellules T cytotoxiques reconnaissant une cellule infectée par un antigène viral en association avec les antigènes HLA de classe I (restriction de la réponse). L'incompatibilité au niveau de ces molécules HLA-A, B, C est aussi responsable du rejet des greffes. Une diminution de l'expression des antigènes de classe I du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), parfois corrélée à l'expression de différents oncogènes, a pu être observée dans de nombreuses cellules tumorales et se trouve souvent associée à un mauvais pronostic.

Cette observation et l'examen de nombreuses situations expérimentales sur le modèle animal permettent de supposer que cette baisse de l'expression des molécules de classe I à la surface des cellules tumorales pourrait leur permettre d'échapper à la surveillance immunologique par les cellules T cytotoxiques et faciliter la progression tumorale et la formation de métastases.

Rôle des molécules de classe I dans la réponse anti-tumorale

Les mécanismes de défense immunitaire anti-tumoraux de l'hôte aboutissant à la lyse de la cellule tumorale peuvent être grossièrement regroupés en deux systèmes. Un premier système de défense, qui est spécifique de l'antigène de la cellule cible, met en jeu les lymphocytes T

ADRESSE

P. Paul : chargée de recherche à l'Inserm. Inserm U.93, hôpital Saint-Louis, 2, place du Docteur-Fournier, 75475 Paris Cedex 10, France.

RÉFÉRENCES

1. Zinkernagel RM, Doherty PC. MHC-restricted cytotoxic T cells : studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness. *Adv Immunol* 1979 ; 27 : 51-77.
2. Marrack P, Kappler J. The T-cell repertoire for antigen and MHC. *Immunol Today* 1988 ; 9 : 308-15.
3. Elliot BE, Carlow DA, Rodricks AM, Wade A. Perspectives on the role of MHC antigens in normal and malignant cell development. *Adv Cancer Res* 1989 ; 53 : 181-245.
4. Gidlung M, Orn A, Pattengale PK, Jansson M, Wigzell H, Nilsson K. Natural killer cells kill tumor cells at a given stage of differentiation. *Nature* 1981 ; 292 : 848-50.
5. Lampson LA, Fisher CA, Whelan JP. Striking paucity of HLA-A, B, C and β 2-microglobulin on human neuroblastoma cell lines. *J Immunol* 1983 ; 130 : 2471-8.
6. Doyle A, Martin WJ, Funa K, *et al.* Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small cell lung cancer. *J Exp Med* 1985 ; 161 : 1135-51.
7. Travers PJ, Arklic JL, Trowsdale J, Patillo RA, Bodmer WF. Lack of expression of HLA-A, B, C antigens in choriocarcinoma and other human tumor cell lines. *Natl Cancer Inst Monogr* 1980 ; 160 : 175-80.
8. Moller P, Herrmann B, Moldenhauer G, Momburg F. Defective expression of MHC class I antigens is frequent in B-cell lymphoma of high-grade malignancy. *Int J Cancer* 1987 ; 40 : 32-9.
9. Fleming KA, McMichael A, Morton JA, Woods J, McGee JOD. Distribution of HLA class I antigens in normal human tissue and in mammary cancer. *J Clin Pathol* 1981 ; 34 : 779-84.
10. Umplby HC, Heinemann D, Symes MO, Williamson RCN. Expression of histocompatibility antigens and characterization of mononuclear cell infiltrate in normal and neoplastic colorectal tissues of humans. *J Natl Cancer Inst* 1985 ; 74 : 1161-8.
11. Durrant LGK, Ballantyne NC, Armitage RA, *et al.* Quantitation of MHC antigen expression on colorectal tumours and its association with tumour progression. *Br J Cancer* 1987 ; 56 : 425-32.
12. Taramelli D, Fossati G, Mazzocchi A, Delia D, Ferrone S, Parmiani G. Classes I and II HLA and melanoma-associated antigen expression and modulation on melanoma cells isolated from primary and metastatic lesions. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 433-9.

cytotoxiques « CMH restreints* » de l'hôte qui répondent à des antigènes de surface immunogènes (antigènes spécifiques de la tumeur, antigènes viraux, molécules du CMH modifiées) présentés à la cellule cytotoxique en association avec les molécules de classe I du CMH [1, 2]. Un second effecteur peut intervenir dans la réponse anti-tumorale, les cellules *natural killer* (NK) – sous-populations hétérogènes de cellules lymphoïdes caractérisées par leur capacité à lyser spontanément une grande variété de cellules tumorales.

Importance des molécules HLA de classe I dans la réponse anti-tumorale mettant en jeu les cellules T cytotoxiques

Les cellules T cytotoxiques « CMH restreintes » sont des effecteurs essentiels de la réponse immune ; ces cellules peuvent répondre aux antigènes de surface et détruire les cellules

cibles si l'antigène reconnu à leur surface est associé à une molécule du CMH de classe I homologue (restriction pour le CMH) (figure 1). Les cellules cytotoxiques (CTL) sont les médiateurs du rejet des allogreffes, des cellules hôtes infectées par un virus et des cellules tumorales présentant des structures antigéniques immunogènes (*tumor specific antigen* : TSA, antigènes viro-induits, molécules du CMH modifiées). La restriction pour le CMH et la spécificité de la reconnaissance antigénique sont gouvernées par les récepteurs $T\alpha\beta$ des cellules hôtes ; les cellules cytotoxiques sont donc spécifiques de la tumeur, et infiltrent souvent cette tumeur (*tumor infiltrating lymphocytes* : TIL).

Dans ce système de défense, le défaut d'expression des molécules de classe I à la surface des cellules tumorales ou encore une altération des molécules HLA empêchent la reconnaissance et la lyse par les CTL des cellules tumorales qui échappent à ce contrôle immun.

La plupart des tumeurs expérimentales induites par des virus, des agents carcinogènes, des radiations expriment des antigènes qui sont

* CMH restreints : c'est-à-dire spécifiques d'épitopes présentés par les mêmes molécules du CMH que celles exprimées par le lymphocyte lui-même.

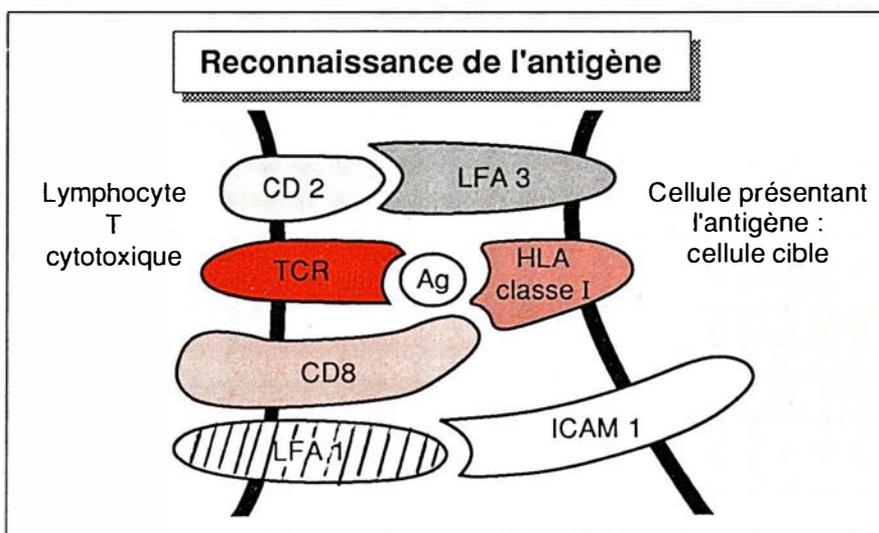


Figure 1. **Molécules intervenant dans les interactions spécifiques entre un lymphocyte T cytotoxique et sa cible.** TCR = T cell receptor ; LFA1 et LFA3 = leukocyte function associated antigen ; ICAM₁ = intercellular adhesion molecule.

Tableau I

RÉSUMÉ DE MODÈLES TUMORAUX MURINS : RAPPORT ENTRE ALTÉRATION DE L'EXPRESSION DES MOLÉCULES H-2 DE CLASSE I, PROGRESSION DE LA TUMEUR *IN VIVO* ET SUSCEPTIBILITÉ À LA LYSÉ PAR LES CELLULES CYTOTOXIQUES « CMH RESTREINTES » (d'après [3]).

Agents inducteurs	Type tumoral	Haplotype CMH	Expression CMH		Progression <i>in vivo</i>	Sensibilité lyse CTL
			H-2K	H2-D		
Virus						
SV40	Fibrosarcome	H-2k (C3H)	-	-	+	-
RadLV	Lymphome	H-2b (C57BL/Ka)	-	+	-	+ (Db)
Gross MuLV	Lymphome	H-2d (BALB/c)	-	-	+	-
Moloney	Lymphome	H-2a (A/J)	-	-	+	-
Moloney	Lymphome		-	-	+	nt
Radiations carcinogènes						
MC	Sarcome	H-2b (BALB/c)	-	-	+	nt
			+	+	-	nt
MC	Mastocytome	H-2b (DBA/2)	+	+	+	+
			+	+	-	+
MC	Sarcome	H-2b × H-2k	-	b+/k-	+	+ (Db)
			-	b+/k+	+	+ (Db)
UV	Mélanome	H-2k (C3H HeN)	+/-	+/-	+	nt
			+/-	+/-	-	nt
Spontanées						
Cancer mammaire	TA3	H-2k (C3H)	-	+	+	+ (Dk)
Cancer mammaire	SP1	H-2k (CBA)	-	-	+	-
Cancer du poumon	3LL	H-2b (C57BL/6)	-/+	-/+	+	+ (Db)
			-	+	+	+ (Db)
Lymphome	RCS5	H-2s (SJL)	+	-	+	nt
Rhabdomyosarcome	SP5	H-2d × H-2b	d+/b+	d+/b+	+	nt
Tératocarcinome	4OZAX	H-2b	-	-	+	nt
			+	+	-	nt

MC : Méthylcholanthrène, NT : non testée.

reconnus comme étrangers par la cellule T cytotoxique. Ces cellules tumorales exprimant des antigènes tumoraux spécifiques sont donc immunogènes et sont souvent reconnues et éliminées par les cellules cytotoxiques (voir résumé de quelques modèles expérimentaux sur le Tableau I). Dans ce type de modèle tumoral, une absence des antigènes de classe I ne permet plus la reconnaissance de l'antigène étranger qui a lieu en association avec ces molécules et on observe souvent une progression plus rapide de la tumeur liée à cette absence de sensibilité à la lyse par les CTL. L'étude de ces seules tumeurs expérimentales exprimant

des antigènes viraux et/ou tumoraux, qui sont naturellement les cibles de cellules cytotoxiques « CMH restreintes », n'est pas toujours extrapolable aux autres modèles tumoraux, notamment humains. Cependant il semble que dans certains types de tumeurs humaines, comme les mélanomes, on détecte des CTL anti-tumorales chez 70 % des patients. Ces CTL sont dirigées contre les antigènes spécifiques présents à la surface de la tumeur autologue et ne lysent ni les cellules normales ni les cellules tumorales allogéniques. Cependant les tumeurs spontanées d'origine étiologique inconnue n'expriment pas toujours des antigènes

spécifiques et peuvent échapper à cette réponse immunitaire « CMH restreinte » [3]. Si l'immunogénicité de la tumeur dépend du niveau d'expression des antigènes spécifiques, elle dépend aussi souvent du niveau d'expression des molécules de classe I. Ainsi, si l'on induit des antigènes spécifiques à la surface de ces cellules tumorales spontanées (infection virale par un virus non oncogène, couplage chimique, hybridation somatique avec des cellules allogéniques), on note que l'expression d'antigènes étrangers n'est pas toujours suffisante pour entraîner une reconnaissance par les cellules cytotoxiques ; de plus, de nombreux

RÉFÉRENCES

13. Van Duinen SG, Ruiter DJ, Broecker EB, *et al.* Level of HLA antigens in loco-regional metastases and clinical course of the disease in patients with melanoma. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 1019-25.
14. Nomburg F, Möller P, Moldenhauer G, Hämmerling GJ, Loss of HLA-A, B, C in colorectal carcinoma is related to the degree of de-differentiation. *J Immunol* 1986 ; 13 : 195-9.
15. Lopez-Nevot MA, Esteban F, Ferron A, *et al.* HLA class I gene expression on human primary tumours and autologous metastases : demonstration of selective losses of HLA antigens on colorectal, gastric and laryngeal carcinomas. *Br J Cancer* 1989 ; 59 : 221-6.
16. Gopas J, Rager-Zisman B, Bar-Eli M, Hämmerling GJ, Segal S. Relationship between MHC antigen expression and metastasis. *Adv Cancer Res* 1989 ; 53 : 89-115.
17. Eisenbach L, Kushtai G, Plaksin D, Feldman M. MHC genes and oncogenes controlling the metastatic phenotype of tumor cells. *Cancer Res* 1986 ; 5 : 118-20.
18. Momburgh F, Ziegler A, Harpprecht J, Möller P, Moldenhauer G, Hämmerling GJ. Selective loss of HLA-A or HLA-B antigen expression in colon carcinoma. *J Immunol* 1989 ; 142 : 352-8.
19. Torsteinsdottir S, Brautbar C, Klein G, Klein E, Masucci MG. Differential expression of HLA antigens on human B-cell lines of normal and malignant origin : a consequence of immune surveillance or a phenotypic vestige of the progenitor cells ? *Int J Cancer* 1988 ; 41 : 913-9.
20. Schrier PI, Bernards R, Vaessen RTM, Houweling A, Van der Eb AJ. Expression of class I major histocompatibility antigens switched off by highly oncogenic adenovirus 12 in transformed rat cells. *Nature* 1983 ; 305 : 771-5.
21. Bernards R, Dessain SK, Weinberg RA. N-myc amplification causes down-modulation of MHC class I antigen expression in neuroblastoma. *Cell* 1986 ; 47 : 667-74.
22. Versteeg R, Noordermeer IA, Krüse-Wolters M, Ruiter DJ, Schrier PI. c-Myc down-regulates class I HLA expression in human melanomas. *Embo J* 1988 ; 7 : 1023-9.
23. Eisenbach L, Kushtai G, Plaksin D, Feldman M. MHC genes and oncogenes controlling the metastatic phenotype of tumor cells. *Cancer Rev* 1986 ; 5 : 1-18.

systèmes expérimentaux démontrent que la non-réponse contre certaines tumeurs n'est pas due à l'absence d'antigènes spécifiques de la tumeur mais à la non-expression des molécules de classe I. Dans certains systèmes, la réexpression de molécules du CMH de classe I sur ces cellules tumorales est associée à la reconnaissance par les CTL et à l'abrogation de la tumorigénicité [3].

Par exemple, dans la leucémie murine AKR induite par le virus de Gross, les cellules tumorales ayant perdu l'antigène de classe I H2-K^k, mais exprimant encore H-2D, sont non immunogènes mais très tumorigènes, la transfection du gène H-2K^k suffisant à rétablir l'immunogénicité de la cellule tumorale. Ce type d'expérience a été reproduit dans de nombreux systèmes et tend à souligner le fait que la baisse d'expression ou l'altération de produits de classe I du CMH permet à certaines cellules tumorales exprimant des antigènes spécifiques d'échapper au contrôle immunitaire et favorise aussi le développement de clones métastatiques.

Importance des molécules HLA de classe I dans la réponse anti-tumorale assurée par les cellules natural killer

Les cellules NK sont responsables d'une cytotoxicité spontanée et lysent une variété de cellules tumorales *in vitro*. Ces cellules n'expriment pas de récepteur T α β à leur surface, et la lyse par la cellule NK n'est pas restreinte par les antigènes HLA de classe I du CMH. En plus de ces cellules NK, on a décrit une seconde population de cellules lymphoïdes capables de lyser des cellules tumorales après incubation avec de l'interleukine-2 (IL-2). Ces cellules, les cellules LAK (*lymphokine activated killer*) se rapprochent des cellules NK en ce sens qu'elles tuent les cellules tumorales de façon « CMH non restreinte » apparemment en l'absence de stimulation antigénique.

La plupart des éléments impliquant les cellules NK dans la défense contre la progression tumorale se fondent sur des corrélations entre l'activité cytotoxique des cellules NK de l'hôte

ou la susceptibilité à la lyse NK des cellules tumorales de l'hôte *in vitro* et la capacité de ces mêmes cellules tumorales à progresser *in vivo*.

Par exemple, lorsqu'une cellule résistante à la lyse NK sélectionnée à partir de cellules sensibles de fibrosarcome induit par les UV est injectée à des souris syngéniques, ces souris développent une tumeur beaucoup plus vite que des animaux ayant reçu les cellules parentales sensibles à la lyse NK. De nombreuses expériences semblent ainsi mettre en évidence le rôle des cellules NK dans le contrôle du nombre de tumeurs et la dissémination des cellules tumorales grâce à leur destruction dans la circulation. La structure cible des cellules NK est mal connue mais pourrait impliquer des structures glycoprotéiques. Bien que la lyse NK ne soit pas restreinte par le CMH, de nombreux auteurs ont suggéré une corrélation inverse entre l'expression des molécules HLA de classe I et la susceptibilité à la lyse NK, ce qui pourrait indiquer que des cellules tumorales variantes ayant perdu l'expression des molécules de classe I sont plus sensibles à une lyse NK. Ces résultats ont pu être établis dans plusieurs systèmes murins et humains mais ne semblent pas être le reflet d'un phénomène général car, dans d'autres systèmes tumoraux, cette corrélation n'a pu être observée. Une situation inverse a été décrite dans le cas de clones de mélanomes murins où l'augmentation de l'expression de l'antigène de classe I H-2^b est associée à une augmentation de la sensibilité à la lyse par les cellules NK ou LAK.

Ces deux mécanismes de défense anti-tumorale (CTL et NK) semblent donc coopérer dans le rejet de la tumeur. Le niveau d'expression des molécules de CMH est déterminant dans le rejet par les cellules T spécifiques de la tumeur mais peut aussi intervenir dans le rejet non spécifique (cellules NK, LAK). L'observation de la préexistence de cellules NK, de leur faible temps d'activation, ainsi que le fait que les tumeurs différenciées ou les métastases sont souvent moins sensibles à la lyse NK, ont conduit à l'hypothèse que les cellules NK sont surtout impliquées dans la surveillance des stades précoces du développement tumoral [4].

Le phénotype métastatique peut être corrélé au niveau d'expression des antigènes HLA de classe I

Des défauts d'expression des antigènes HLA de classe I ont été décrits dans de nombreuses études portant sur des séries de cellules tumorales ou sur des lignées cellulaires établies à partir de cellules tumorales. Chez l'homme, dans de nombreux cas, un déficit d'expression des antigènes HLA de classe I a pu être observé : neuroblastomes [5], cancers du poumon à petites cellules [6], embryocarcinomes [7], lymphomes B [8], cancers du sein [9], cancers du côlon [10, 11] et mélanomes [12]. Dans certains cas, cette absence d'expression a pu être corrélée au degré de malignité de la tumeur (lymphome) [8], à son pouvoir métastasant (mélanome) [13] et au degré de différenciation des cellules tumorales (cancer colorectal et larynx) [14, 15]. Dans les mélanomes, notamment, plusieurs études portant sur l'expression des antigènes de classe I à la surface de cellules de mélanomes provenant de tumeurs primaires et de lésions métastatiques issues de mêmes patients mettent en évidence une association entre le faible niveau d'expression d'antigènes HLA de classe I sur les métastases et le mauvais pronostic de la maladie [12, 13]. Cependant, les indications les plus rigoureuses sur la relation entre phénotype métastasant et déficit en molécules de classe I du CMH n'ont pu être apportées que par les modèles expérimentaux développés chez la souris et le rat.

Ces tumeurs expérimentales sont de différents types, les tumeurs viro-induites – qui expriment en général des antigènes viraux de surface –, les tumeurs induites par des agents carcinogènes, UV, irradiations qui expriment un degré d'antigénicité variable, et enfin les tumeurs spontanées d'étiologie inconnue qui semblent non immunogènes. Les niveaux d'expression des antigènes HLA à la surface de ces cellules sont variables et peuvent concerner un ou plusieurs

loci de classe I (résumé dans le Tableau II) [16].

Dans un de ces modèles, différents clones métastasiants et non métastasiants ont été dérivés d'une tumeur du poumon dans la souris C57 *black* d'haplotype H-2^b. Le test de l'expression des antigènes de classe I des *loci* K et D montre que la tumeur primitive n'exprime pas les antigènes de classe I du *locus* H-2K^b mais normalement les antigènes du *locus* H-2D. Parmi les différents clones dérivés de cette tumeur et réimplantés dans une souris syngénique, on observe une corrélation entre le fort pouvoir métastasant et la faible expression H-2K^b ou plutôt le faible rapport H-2K^b/H-2D [17].

Le rejet des clones peu métastasiants semble fonction du niveau d'expression des produits H-2K^b qui sont immunogènes à la surface des cellules tumorales. Ces modèles montrent qu'un déficit même sélectif (ne concernant qu'un seul des produits des trois *loci* de classe I) peut avoir un effet important sur la réponse anti-tumorale. De tels déficits ne concernant qu'un seul des *loci* HLA-A, B ou C ont été décrits chez l'homme, notamment dans les cancers colorectaux [18] et les lymphomes B [19].

La modulation du phénotype métastasant est associée à la modulation de l'expression des gènes de classe I du CMH

Dans de nombreux cas, la réexpression de molécules de classe I à la surface de cellules tumorales par transfection de gènes H-2 ou immunomodulation par l'interféron (INF), le *tumor necrosis factor* (TNF) et l'acide rétinoïque, permet d'observer la régression du phénotype métastatique de la cellule tumorale.

La transfection de l'allèle H-2K dans un clone hautement métastasant déficient pour l'expression de cet antigène s'accompagne de sa réexpression et d'une perte du pouvoir métastasant. Les clones réimplantés sont rejetés par une réponse CTL dirigée contre l'allèle transfecté et suggèrent que le rejet de la tumeur est la conséquence d'une réponse

CTL où l'antigène H-2K transfecté fonctionne comme élément de restriction.

L'action de l'interféron et de l'acide rétinoïque sur les clones métastasiants et non métastasiants a mis en évidence les effets sélectifs de ces traitements sur les produits des différents *loci* H-2. Ainsi l'interféron α augmente l'expression des gènes H-2K et H-2D à la surface du clone très métastasant n'exprimant pas H-2K. Le rapport H-2K/H-2D augmente et ce clone réinjecté après traitement à l'interféron perd transitoirement son pouvoir métastasant. En revanche, un traitement à l'interféron α et β d'un clone non métastasant (exprimant H-2K et H-2D) augmente préférentiellement l'expression de H-2D, le rapport H-2K/H-2D diminue et le clone non métastasant acquiert des propriétés métastasiantes. L'effet de l'acide rétinoïque sur les clones métastasiants et non métastasiants est encore plus spectaculaire dans ce cas, puisqu'il n'augmente pas du tout l'expression de H-2K et fortement celle de H-2D. Après traitement, on observe l'acquisition du pouvoir métastasant par les clones initialement faiblement métastasiants et une augmentation des métastases après traitement du clone métastasant [17].

La modulation des antigènes HLA de classe I se doit donc d'être très prudente au vu des modèles murins, tant la diversité des effets des modulateurs et des réponses anti-tumorales est grande. Chez l'homme, une différence d'expression qui ne concerne qu'un seul des *loci* de classe I HLA A, B ou C a été décrite (cancer du côlon, lymphome) et semble souvent suffisante pour induire une résistance à la lyse CTL *in vitro*.

Les effets sur les réponses NK et CTL d'une baisse des antigènes de classe I étant inverses, la réponse NK interviendrait plutôt dans les stades précoces de la progression tumorale pour éliminer les cellules HLA négatives. Les cellules négatives échappant à ce premier contrôle peuvent ensuite favoriser la formation de métastases puisqu'elles échappent au contrôle CTL (figure 2). Ces modulations de l'expression peuvent donner des résultats variables selon le stade auquel ils sont utilisés.

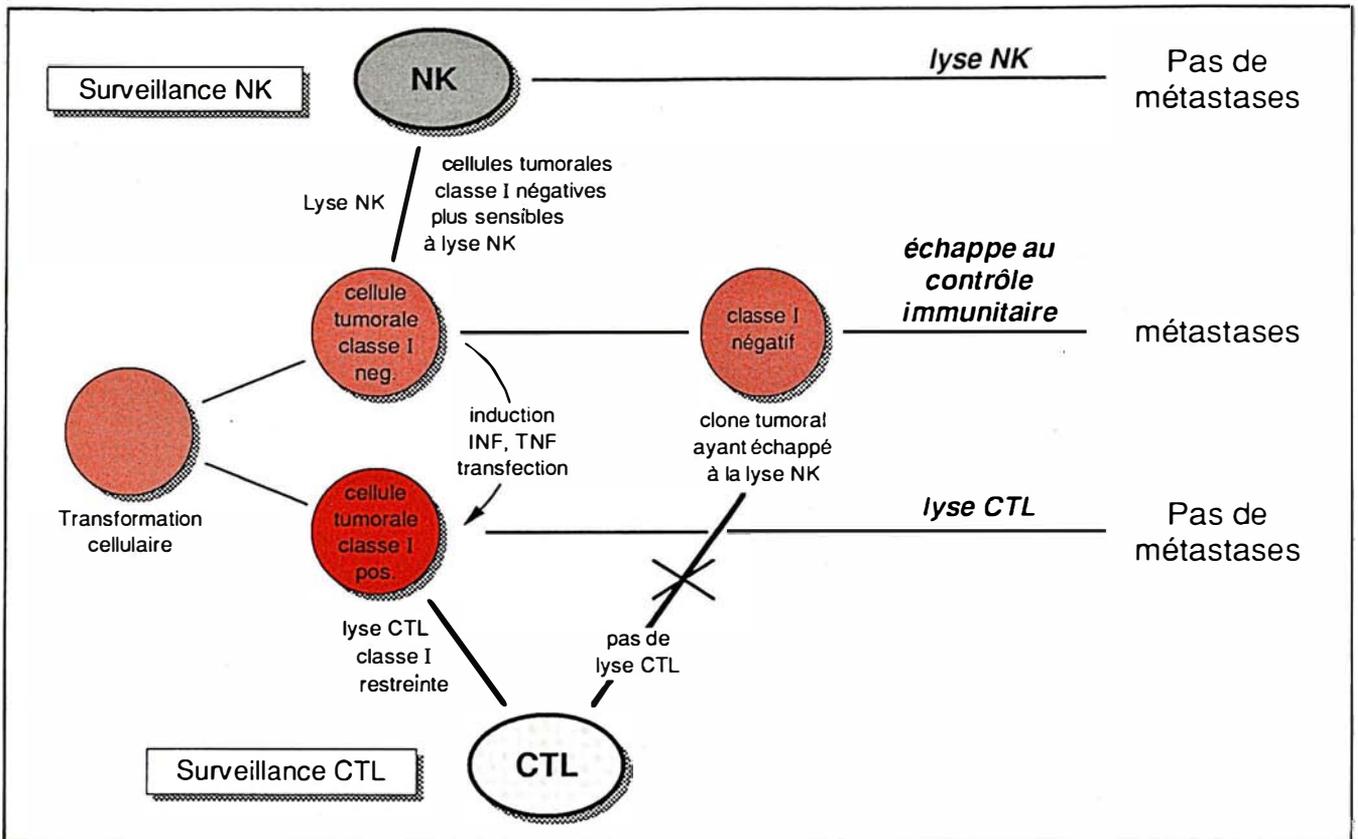


Figure 2. Mécanismes cellulaires de surveillance immunologique de la progression tumorale et expression des molécules de classe I.

Modulation de l'expression des antigènes HLA de classe I par les oncogènes cellulaires et virus oncogènes

• **Virus oncogènes.** L'infection par des virus oncogènes (adénovirus) ou la transformation par certains oncogènes (*myc*, *fos*) menant à une transformation cellulaire a pu être, dans certains cas, directement corrélée à la modulation de l'expression des antigènes HLA de classe I.

Un premier exemple concerne les adénovirus qui présentent des potentiels oncogéniques variables. L'adénovirus 12 (Ad12) est fortement tumorigène et induit des tumeurs avec une grande fréquence et une faible période de latence alors que l'adénovirus 5 (Ad5) n'est pas tumorigène. L'activité transformante de l'adénovirus 12 a pu être corrélée à l'expres-

sion du gène E1A. Les cellules de rongeurs transformées par le virus Ad12 expriment une quantité très réduite de molécules de classe I par rapport aux mêmes cellules transformées par l'adénovirus Ad5. L'effet de l'adénovirus 12 sur la réduction de l'expression des antigènes de classe I a lieu au niveau de la transcription et est corrélé à une augmentation de la transcription de l'ARNm du gène E1A ; il peut être corrigé par l'action de l'interféron et du TNF qui entraînent une réexpression des antigènes de classe I [20].

Par ailleurs, un effet inverse a pu être observé : durant l'infection lytique par l'Ad12 de cellules d'embryocarcinome murin, on observe une augmentation de l'expression des gènes *H-2*. Le produit du gène *E1A* semble donc être une protéine clé pouvant exercer une action positive ou négative sur l'expression des gènes HLA de classe I.

Une modification (augmentation ou diminution) de l'expression des antigènes de classe I a pu être observée après transformation par d'autres virus (EBV, SV40, polyomavirus).

• **Oncogènes cellulaires.** La transfection de différents oncogènes cellulaires (*myc*, *fos*) a permis de décrire un effet de ces oncogènes sur l'expression des antigènes de classe I du CMH. Ainsi l'oncogène *N-myc* a pu être relié à une fréquente formation de métastases dans les neuroblastomes. L'amplification de ce gène a pu être directement reliée à un effondrement de la transcription des gènes de classe I dans des cellules de neuroblastomes de rat transfectées par le gène *N-myc* [21]. De la même façon, la transfection du gène *c-myc* dans des cellules de mélanomes entraîne une forte diminution de l'expression des antigènes de classe I [22]. Ces effets n'ont cependant pas été retrouvés dans tous les cas et pourraient être

dépendants du stade de différenciation de la tumeur au moment de la transfection par l'oncogène.

Par ailleurs, la corrélation entre le niveau d'expression du gène *fos* et le niveau d'expression des gènes *H-2* de classe I suggère que le produit du premier contrôle l'activité du second [23]. En résumé, de nombreux arguments semblent indiquer que certains virus oncogènes ou des oncogènes peuvent modifier l'expression des molécules de classe I.

Conclusion

La progression d'une tumeur et les perspectives d'intervention sur cette progression par « immunothérapie » dépendent pour une bonne part de notre capacité à rendre les cellules tumorales plus sensibles à la reconnaissance et au rejet par le système immunitaire. Dans cette perspective, la démonstration sur de nombreuses cellules tumorales d'un déficit de l'expression des antigènes de classe I, souvent associé à une forte propension de la tumeur à former des métastases, peut être un facteur important à considérer lors de l'immunomodulation pouvant rétablir l'expression de ces antigènes et faciliter l'immunogénicité des cellules tumorales ■

Summary

Modification of class I major histocompatibility complex expression and tumor progression

MHC class I molecules (HLA in man, H2 in the mouse) play a key role in controlling rejection of tumor cells by cytotoxic T lymphocytes. Lack of class I expression has been documented in many tumors and provides direct evidence that the repression of major histocompatibility complex class I antigens is associated with poor prognosis and metastatic potential, probably by facilitating the escape of tumor cells from immune surveillance. Different experimental models have been designed in the mouse to restore class I expression at the surface of tumor cells by transfecting MHC genes or inducing class I expression by interferon. Reexpression of class I antigens has in certain cases been directly correlated with rejection of tumor cells by the immune system and loss of metastatic properties of tumor cells. Products of different oncogenes (*Ad12*, *N-myc*, *c-myc*, *c-fos*) have a direct effect in modulating class I expression and could modulate the growth potential of the tumor cell *in vivo*. Low class I expression associated with higher susceptibility to NK cell lysis might be an advantage for the initial stage of tumor growth, but this lack of class I expression seems to be a favorable factor for the capacity of the tumor to generate metastasis supposedly by escaping cytotoxic T cell MHC restricted control and could be considered in immunomodulation of cancer growth parameters.

TIRÉS A PART

P. Paul.