Les macrophages associés aux tumeurs : nouvelles cibles thérapeutiques

Macrophages associated with tumours: new therapeutic targets

Ariane Laparra[1]
Sandrine Aspeslagh[2]

[1] Centre hospitalier universitaire du Kremlin-Bicêtre
Service de médecine interne
78, rue du Général Leclerc
94270 Le Kremlin-Bicêtre
France
<ariane.laparra@gmail.com>

[2] Institut Jules Bordet – ULB
Department of medical oncology
Brussels
Belgium
121-125, boulevard de Waterloo
1000 Bruxelles
Belgique
<sandrine.aspeslagh@uzbrussel.be>

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : SA : conférences pour BMS, Roche, Astra Zeneca, Merck et Novartis.

RÉSUMÉ

Les macrophages sont des cellules du système immunitaire très versatiles avec différentes fonctions afin de maintenir l'homéostasie du corps. Le micro-environnement tumoral et les métabolites peuvent influencer l'état des macrophages, qui peut devenir protumoral, et ainsi protéger les cellules cancéreuses contre les attaques des cellules T cytotoxiques. Les cellules cancéreuses peuvent aussi relarguer des chimiokines qui vont attirer des macrophages immatures, qui ont un potentiel protumoral. Récemment, plusieurs molécules ciblant l'orientation des macrophages ont été développées et pourraient ainsi changer leur comportement d'acteurs protumoraux en acteurs antitumoraux. Ceci pourrait résulter en une meilleure réponse antitumorale si combinée avec une chimiothérapie ou une immunothérapie.

● Mots clés : macrophages ; micro-environnement tumoral ; immunothérapie.

ABSTRACT

Macrophages are versatile immune cells that harbour multiple functions in order to maintain homeostasis. The tumour microenvironment with its metabolites alters the status of macrophages, which then become protumoural and therefore protect cancer cells from being attacked by cytotoxic T cells. Additionally, cancer cells secrete different chemokines that attract immature macrophages, which also have a higher protumoural potential. Recently, many different molecules have been developed to target macrophages, and as a result, these may have the potential to convert protumoural macrophages into antitumoural macrophages. These efforts should result in a better antitumoural response when combined with chemotherapy or immune checkpoint inhibitors.

● *Key words: macrophages; tumor microenvironment; immunotherapy.*

Les macrophages ont pour fonction principale la phagocytose des pathogènes, des cellules sénescentes, apoptotiques ou de tout autre élément constituant un signal de danger pour l'organisme. Pour cette raison, les macrophages sont localisés principalement au sein de tissus en contact avec l'environnement. Ils sont présents dès l'embryogenèse au niveau du derme, des alvéoles pulmonaires et du tractus digestif, mais également au niveau hépatique et splénique où ils permettent la clairance des pathogènes sanguins circulants.

Plus largement, les macrophages ont un rôle pléiotrope au sein des tissus, dont le but est le maintien de l'homéostasie tissulaire. Ils participent au remodelage des tissus *via* la sécrétion de métallo-protéases et de facteurs angiogéniques. Pour assurer ces différentes fonctions, les macrophages doivent s'adapter à leur micro-environnement. Cette grande

Tirés à part : S. Aspeslagh

Pour citer cet article : Laparra A, Aspeslagh S. Les macrophages associés aux tumeurs : nouvelles cibles thérapeutiques. *Innov Ther Oncol* 2018 ; 4 : 235-239. doi : 10.1684/ito.2018.0140

doi: 10.1684/ito.2018.0140

plasticité explique les différents phénotypes de macrophages rencontrés au sein des tissus. C'est une des raisons pour lesquelles les marqueurs d'identification des macrophages sont difficiles à caractériser. Par ailleurs, les modèles murins portant sur les macrophages sont difficilement extrapolables à l'homme, car les marqueurs utilisés pour identifier les populations macrophagiques ou monocytaires sont différents. Tout cela complique l'étude des macrophages et explique pourquoi les données concernant ces cellules dans les pathologies cancérologiques sont moindres par rapport à l'étude des cellules lymphocytaires T.

Les macrophages représentent un composant majeur de l'infiltrat leucocytaire au sein de la tumeur. Il provient des macrophages résidant dans les tissus, mais également du recrutement de monocytes sanguins circulants et de cellules myéloïdes suppressives [1]. La migration de ces cellules se fait grâce à la sécrétion de chimiokines (CCL2 et CCL5), de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de facteurs de croissance pour les macrophages comme le CSF-1 (*colony stimulating factor 1*) ou le MCSF (*macrophage colony-stimulating factor*) [2].

Rôle protumoral des macrophages

En cas d'inflammation liée à une infection, à un stress cellulaire ou à des lésions tissulaires, le rôle des macrophages est de ramener le tissu à un état basal, en éliminant le pathogène responsable et en initiant une réparation tissulaire adaptée.

Ce processus peut être mis en défaut en cas d'inflammation trop importante ou de signaux de danger répétés. Une inflammation chronique peut mener au contraire à une mauvaise réparation, favorisant une fibrose ou une métaplasie, conduisant à une rupture de l'homéostasie. Cet état inflammatoire non résolu fait le lit de la formation de cellules tumorales, en favorisant leur prolifération et leur survie.

Les macrophages associés aux tumeurs jouent donc le rôle de chef d'orchestre de l'inflammation liée à la tumeur [3]. En effet, ils sont réceptifs aux cytokines produites par les cellules immunitaires, aux facteurs produits par le stroma (voie de l'hypoxie avec le facteur HIF), mais aussi à des composants du complément comme la protéine C5a. L'ensemble de ces signaux vont, en général, favoriser la polarisation du macrophage en un phénotype immunorégulateur que l'on appelle aussi « M2 » dans les modèles murins. Les macrophages font donc le lien entre les cellules tumorales, les cellules du stroma et les autres cellules immunitaires.

Les macrophages immuno-régulateurs vont participer au développement de cellules tumorales en favorisant l'angiogenèse, la prolifération des cellules tumorales et l'invasion des cellules tumorales *via* le remodelage du tissu et donc la formation de métastases. Les macrophages vont également limiter l'activité des cellules immunitaires antitumorales *via* la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL10, TGF-β) ou d'enzymes immunosuppressives (indoléamine 2,3-dioxygénase [IDO], arginase), et l'expression d'*immune checkpoints* à leur surface (PD-L1 et CD86 parmi d'autres).

Dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, une forte infiltration de macrophages est associée à un mauvais pronostic [4-6]. Pour les néoplasies solides, les études sont discordantes selon le type de cancer, avec soit un rôle protumoral dans le cancer du pancréas, soit un rôle antitumoral dans le cancer du côlon [7, 8].

Les macrophages pourraient expliquer la résistance à l'immunothérapie observée pour certains cancers. Dans le mélanome, une analyse transcriptomique faite avant tout traitement a montré une signature d'expression génétique particulière chez les patients non répondeurs aux anti-PD-1, favorisant l'angiogenèse et l'attraction des monocytes/macrophages [9].

L'ensemble de ces données montre qu'il existe un intérêt certain à cibler les macrophages associés aux tumeurs, soit directement, soit en les polarisant vers un phénotype antitumoral (aussi appelé « M1 » chez la souris) pour restaurer leur activité antitumorale.

Cibler les macrophages associés aux tumeurs

Dès les années 1970, le rôle des macrophages dans la défense antitumorale a été mis en évidence. En effet, plusieurs études ont montré que les macrophages étaient doués d'une activité cytotoxique contre les cellules tumorales lorsqu'ils étaient mis en présence de peptides bactériens et de cytokines activatrices [1, 10].

L'idée de cibler les macrophages associés aux tumeurs pour potentialiser leurs capacités antitumorales présente donc un intérêt certain. Plusieurs molécules de chimiothérapie standard, en dehors de leur effet cytotoxique direct, ont une activité sur les macrophages associés aux tumeurs.

Par exemple, une partie de la fonction antitumorale de la trabectédine est expliquée par le fait qu'elle déplète les macrophages protumoraux [1]. La doxorubicine est capable d'induire une mort cellulaire immunogène et par voie de conséquence, de favoriser l'activité antitumorale des macrophages. Pour appuyer cette hypothèse, deux études montrent une corrélation entre l'infiltration des macrophages et la réponse à la doxorubicine en termes de survie [5, 6]. Les macrophages peuvent également servir d'effecteurs pour les anticorps monoclonaux *via* un mécanisme de cytotoxicité médié par l'anticorps (*antibody dependent cellular cytotoxicity* [ADCC]). L'ADCC est médiée par l'anticorps et les récepteurs Fc qui sont fortement exprimés par les macrophages. L'effet des traitements anti-CTLA-4 peut en partie être expliqué par son effet déplétant des lymphocytes T régulateurs. En effet, ces derniers expriment plus fortement le CTLA-4 que les cellules T

cytotoxiques et sont donc plus susceptibles à l'ADCC induite par les macrophages. [11]

Ce rationnel immunologique se traduit dans notre expérience clinique : les patients atteints de mélanome avec une forte infiltration de macrophages au niveau des métastases ont une meilleure réponse aux anti-CTLA-4. Cette réponse est associée à une diminution des cellules T régulatrices au sein de la tumeur [12]. Les macrophages pourraient ainsi devenir des marqueurs prédictifs de réponse aux traitements. Les macrophages constituent donc une cible de choix, même si leur grande plasticité et leurs fonctions multiples expliquent l'hétérogénéité des résultats des études les concernant. Il est donc nécessaire d'utiliser des molécules innovantes plus spécifiques du macrophage pour obtenir un effet antitumoral.

Nouvelles cibles thérapeutiques

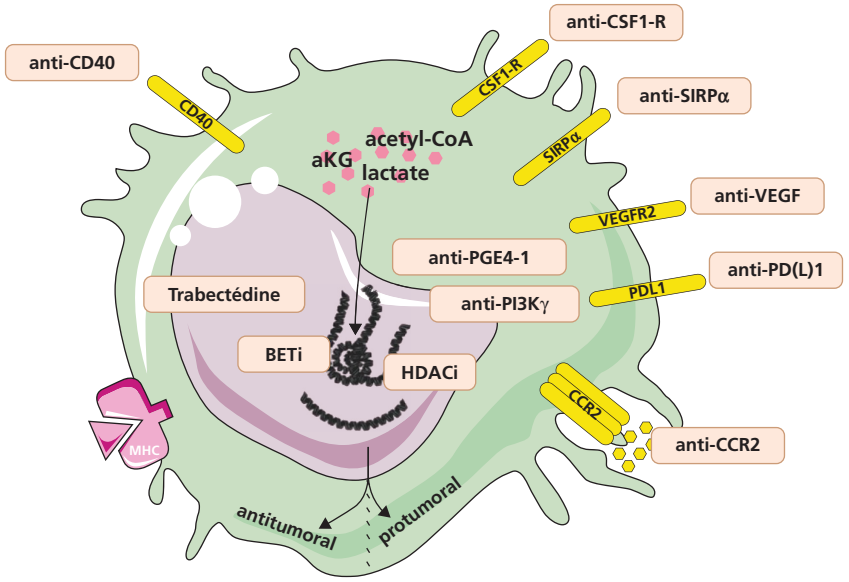
Plusieurs cibles spécifiques des macrophages sont actuellement en cours d'étude. Nous avons sélectionné des molécules ciblant les macrophages, cette liste étant non exhaustive (*figure 1*).

PI3Kγ

La phosphoinositide 3-kinase est une kinase intracellulaire impliquée dans plusieurs processus cellulaires tels que le métabolisme, la survie, l'apoptose, la croissance cellulaire et la migration [13]. L'isoforme gamma a la particularité d'être exprimée préférentiellement dans la lignée myéloïde. Au sein du micro-environnement tumoral, Pi3Kγ est responsable d'un changement de polarisation immunitaire des macrophages *via* le complexe NFκB. Dans un modèle murin, l'inhibition de PI3Kγ permet de restaurer l'activité des lymphocytes $CD8^+$ [14]. En outre, l'analyse de patients atteints de cancer des voies aérodigestives supérieures lié à l'HPV (papillomavirus humains) et d'adénocarcinome bronchique traités par immunothérapie montre que ceux ayant une activité de la PI3Kγ diminuée ont une meilleure survie [15]. L'intérêt ici est celle d'une synergie avec les anti-PD-1. Actuellement, une étude de phase I évalue la tolérance d'un inhibiteur sélectif de PI3Kγ dans les tumeurs solides, en monothérapie ou en association avec un anti-PD-1.

Anti-CCR2

CCR2 appartient à la famille des récepteurs aux chimiokines, dont le principal ligand est CCL2. Ce dernier permet aux monocytes circulants et aux cellules myéloïdes suppressives d'infiltrer les tissus. Une étude de phase I a montré une activité antitumorale d'un anti-CCR2 associé à du carboplatine et à du paclitaxel chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire avec une bonne tolérance



CCR2 : *C-chemokine receptor type 2* ; CD40 : cluster de différenciation 40 ; CSF1-R : *colony stimulatingfactor 1 receptor* ; HDACi : inhibiteur d'histone désacétylase ; PGE4 : prostaglandine E4 Q13 ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase gamma ; PD(L)1 *: programmed cell death (ligand) 1* ; SIRPα *: signal regulatory protein α* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor.*

Figure 1. Nouvelles cibles thérapeutiques pour réorienter les macrophages associés aux tumeurs.

Figure 1. *New therapeutic targets redirected to macrophages associated with tumours.*

[16]. Une étude de phase I évaluant l'association d'un inhibiteur de CCR2 combiné au schéma folfirinox a montré un taux de réponse prometteur, comparé à la chimiothérapie seule ; cependant, la durée de suivi est encore trop courte pour conclure sur son efficacité (12 semaines) [17]. Il est à noter que la trabectédine possède également une activité anti-CCL2 qui limite le recrutement des macrophages au sein de la tumeur [18].

Anti-CSF1-R

Le CSF-1 ou MCSF est un facteur de croissance hématopoïétique impliqué dans la différenciation, la prolifération et la survie des monocytes et des macrophages. Son récepteur, CSF1-R ou MCSF-R, est donc exclusivement exprimé par la lignée monocytaire et constitue donc une cible de choix. Dans un modèle murin de cancer pancréatique, le blocage du récepteur de CSF-1 permet de diminuer le nombre de macrophages au sein de la tumeur, mais également de restaurer la fonction de cellules présentatrices d'antigène aux macrophages restants et par ce mécanisme d'augmenter la réponse T antitumorale [19]. Les résultats dans les modèles murins semblent prometteurs mais le mécanisme d'action de CSF-1 est différent chez la souris et chez l'homme. L'efficacité des molécules anti-CSF1-R reste donc à démontrer chez l'homme [20]. Les résultats d'une étude phase II chez des patients porteurs d'un glioblastome ont été décevants [21].

Actuellement, de nombreuses études portant sur l'association d'un anti CSF1-R en combinaison avec une immunothérapie (anti-PD-(L)1) sont en cours.

Anti-CD40

CD40 est un récepteur membre de la superfamille des *tumor necrosis factor* [TNF] *receptors*. Il est essentiel à l'élaboration d'une réponse immunitaire B efficace grâce à l'aide des lymphocytes T auxiliaires. CD40 est également exprimé par les macrophages, ce qui lui permet de reconnaître CD40L exprimé par les lymphocytes T. La liaison de ce ligand à son récepteur permet au macrophage de sécréter de l'interféron gamma, cytokine pro-inflammatoire ayant un rôle essentiel dans l'activité antitumorale. Une étude sur des modèles murins de cancer du pancréas évaluant un agoniste de CD40 a montré que la régression tumorale obtenue nécessitait des macrophages, et non des lymphocytes T. Ces macrophages ont également récupéré une activité antitumorale et une capacité de présentation de l'antigène [22].

Modulateurs de l'épigénétique

Les macrophages s'adaptent typiquement au microenvironnement tumoral et notamment au métabolisme dans le lit tumoral. Plusieurs métabolites s'avèrent être des cofacteurs des enzymes épigénétiques qui vont diriger l'état pro-inflammatoire ou antitumoral des macrophages [23]. Dans un modèle murin de tumeur faiblement immunogénique, l'adjonction d'un inhibiteur d'histones désacétylases (HDAC) et d'un inhibiteur de méthyltransférases d'ADN, associés à une immunothérapie, permet d'obtenir un taux de survie de 80 % et de rétablir l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire [24]. Une autre étude préclinique montre que l'adjonction d'un inhibiteur de HDAC de type IIa associé à un anti-PD-1 a permis une plus grande réduction de la taille tumorale et une diminution du nombre de métastases par rapport aux anti-PD-1 en monothérapie [25].

Conclusion

Les macrophages associés aux tumeurs ont un rôle prédominant dans le développement des cellules tumorales et notamment dans l'apparition des métastases. Ces cellules ont des fonctions plus diverses que les lymphocytes T CD8 antitumoraux et une plus grande plasticité. Elles sont donc plus complexes à manipuler et les effets secondaires des molécules ciblant les macrophages restent peu connus. L'expérience avec les anti-CSF1-R montre que leurs profils de toxicité pourraient être différents de ceux des inhibiteurs des points de contrôle du système immunitaire [26]. La stratégie ciblant les macrophages est donc prometteuse, que ce soit en monothérapie ou bien en association avec des thérapies standards ou de l'immunothérapie. Elle nécessite encore des investigations pour en tirer un plein bénéfice.

RÉFÉRENCES

1. Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, Sozzani S, Ruco L. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today* 1992 ; 13 : 265-70.

2. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity* 2016 ; 44 : 439-49.

3. Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance. *Immunol Rev* 2008 ; 222 : 155-61.

4. Steidl C, Lee T, Shah SP, *et al.* Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 875-85.

5. Kridel R, Xerri L, Gelas-Dore B, *et al.* The prognostic impact of CD163-positive macrophages in follicular lymphoma: a study from the BC cancer agency and the lymphoma study association. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21 : 3428-35.

6. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Nyman H, Eerola LM, Leppä S. A high tumor-associated macrophage content predicts favorable outcome in follicular lymphoma patients treated with rituximab and cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-prednisone. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 5784-9.

7. Malesci A, Bianchi P, Celesti G, *et al.* Tumor-associated macrophages and response to 5-fluorouracil adjuvant therapy in stage III colorectal cancer. *Oncoimmunology* 2017 ; 6 : e1342918.

8. Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, *et al.* The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. *PLoS One* 2012 ; 7 : e47045.

9. Bu X, Mahoney KM, Freeman GJ. Learning from PD-1 resistance: new combination strategies. *Trends Mol Med* 2016 ; 22 : 448-51.

10. Evans R, Alexander P. Cooperation of immune lymphoid cells with macrophages in tumour immunity. *Nature* 1970 ; 228 : 620-2.

11. Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, *et al.* Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells *ex vivo* by nonclassical monocytes in melanoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 6140-5.

12. Wong KK, Engelman JA, Cantley LC. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2010 ; 20 : 87-90.

13. De Henau O, Rausch M, Winkler D, *et al.* Overcoming resistance to checkpoint blockade therapy by targeting PI3K-γ in myeloid cells. *Nature* 2016 ; 539 : 443-7.

14. Kaneda MM, Messer KS, Ralainirina N, *et al.* PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature* 2016 ; 539 : 437-42.

15. Moisan F, Francisco EB, Brozovic A, *et al.* Enhancement of paclitaxel and carboplatin therapies by CCL2 blockade in ovarian cancers. *Mol Oncol* 2014 ; 8 : 1231-9.

16. Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, *et al.* Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 651-62.

17. Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, *et al.* Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell* 2013 ; 23 : 249-62.

18. Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA, *et al.* CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 5057-69.

19. Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell* 2014 ; 25 : 846-59.

20. Butowski N, Colman H, De Groot JF, *et al.* Orally administered colony stimulating factor 1 receptor inhibitor PLX3397 in recurrent glioblastoma: an Ivy foundation early phase clinical trials consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2016 ; 18 : 557-64.

21. Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, *et al.* CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011 ; 331 : 1612-6.

22. Phan AT, Goldrath AW, Glass CK. Metabolic and epigenetic coordination of T Cell and macrophage immunity. *Immunity* 2017 ; 46 : 714-29.

23. Kim K, Skora AD, Li Z, *et al.* Eradication of metastatic mouse cancers resistant to immune checkpoint blockade by suppression of myeloid-derived cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014 ; 111 : 11774-9.

24. Guerriero JL, Sotayo A, Ponichtera HE, *et al.* Class IIa HDAC inhibition reduces breast tumours and metastases through anti-tumour macrophages. *Nature* 2017 ; 543 : 428-32.

25. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, *et al.* CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 949-56.