



Résumé



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التـ

العـالي و البـحث العـلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة أبو بكر بلقايد -

تلمسـان -

UNIVERSITE ABOUBAKR BELKAÏD – TLEMCEN –

FACULTE DE BIOLOGIE

MEMOIRE

PRESENTE POUR L'OBTENTION DU **DIPLOME DE MASTER**

EN : BIOLOGIE

SPECIALITE : IMMUNOLOGIE

PRESENTE PAR :

IBRAHIM ELKHALIL BENADLA
MOHAMMED YOUNES MEHADJI

“En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique enregistré sous l'arrêté ministériel n°1275 du Label Projet Innovant”

SUJET :

“PRODUCTION OF WHOLE NECROTIC TUMOR CELL LYSATES FROM COLORECTAL CANCER”

SOUTENU LE 17/07/ 2024, DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Pr. Mohammed Chems Eddine SMAHI

Dr. Maroua MILIANI

Pr. Mourad ARIBI

Dr. Wafa NOUARI

Dr. Mohammed Amine DERFOUF

UNIVERSITE DE TLEMCEN

UNIVERSITE DE TLEMCEN

UNIVERSITE DE TLEMCEN

UNIVERSITE DE TLEMCEN

UNIVERSITE DE TLEMCEN

PRESIDENT

ENCADRANTE

CO-ENCADRANT

EXAMINATRICE

EXAMINATEUR

Résumé

Le cancer colorectal se forme dans les tissus du côlon ou du rectum, souvent à partir de polypes adénomateux qui deviennent malins avec le temps. Il représente une menace majeure et nécessite de nouvelles approches thérapeutiques, car les traitements classiques, tels que la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie, atteignent leurs limites. Cette recherche explore l'utilisation de la nécrose induite comme méthode novatrice pour générer des antigènes dérivés des cellules cancéreuses colorectales. Afin d'atteindre cet objectif, des cellules cancéreuses colorectales ont été traitées selon un protocole de choc thermique, comprenant six cycles alternés de congélation et de décongélation. La viabilité cellulaire a été déterminée à l'aide des colorations au bleu Trypan et de May-Grünwald Giemsa. Les résultats montrent que la nécrose des cellules colorectales a été induite de manière optimale. Cette étude propose une méthode innovante pour la production d'antigènes nécrotiques issus de cellules cancéreuses colorectales, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour la compréhension des mécanismes immunologiques du cancer colorectal et pour l'amélioration de l'efficacité des thérapies immunologiques.

Mots clés :

Cancer colorectal ; Nécrose ; Antigène tumoral ; Lysat de cellules tumorales nécrotiques.

Abstract

Colorectal cancer arises in the tissues of the colon or rectum, often from adenomatous polyps that become malignant over time. It represents a major threat and requires new therapeutic approaches, as conventional treatments, such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, are reaching their limits. This research explores the use of induced necrosis as a novel method to generate antigens derived from colorectal cancer cells. To achieve this objective, colorectal cancer cells were treated according to a heat shock protocol, including six alternating cycles of freezing and thawing. Cell viability was determined using Trypan blue and May-Grünwald Giemsa stains. The results show that necrosis of colorectal cells was optimally induced. This study proposes an innovative method for the production of necrotic antigens from colorectal cancer cells, thus opening up new perspectives for understanding the immunological mechanisms of colorectal cancer and for improving the effectiveness of immunotherapies.

Keywords:

Colorectal cancer; Necrosis; Tumor antigen; Necrotic tumor cell lysate.

ملخص

مقدمة:

السرطان القولوني المستقيم يتكون في أنسجة القولون أو المستقيم، غالبًا من الأورام الحميدة الغدية التي تصبح خبيثة بمرور الوقت. إنه يمثل تهديدًا كبيرًا ويتطلب نهجًا علاجيًا جديدًا، حيث أن العلاجات التقليدية، مثل الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي، تصل إلى حدودها. تستكشف هذه الدراسة استخدام النخر المستحث كطريقة مبتكرة لتوليد مستضادات مشتقة من خلايا سرطان القولون والمستقيم. لتحقيق هذا الهدف، تم معالجة خلايا سرطان القولون والمستقيم وفقًا لبروتوكول صدمة حرارية، يتضمن ست دورات متناوبة أظهرت النتائج. **Giemsa May-Grünwald** من التجميد والذوبان. تم تحديد قابلية بقاء الخلايا باستخدام تلوين أزرق التري بان و أن نخر خلايا القولون والمستقيم قد تم تحفيزه بشكل مثالي. توفر هذه الدراسة طريقة مبتكرة لإنتاج مستضادات نخرية من خلايا سرطان القولون والمستقيم، مما يفتح آفاقًا جديدة لفهم الآليات المناعية لسرطان القولون والمستقيم وتحسين فعالية العلاج المناعي.

الكلمات المفتاحية:

مستخلص خلايا ورم نخرية ; مستضد الورم ; نخر ; سرطان القولون والمستقيم.

Remerciement

Le plus grand merci s'adresse au bon Dieu, le tout puissant pour nous avoir donné le courage, la volonté, la santé et la patience pour accomplir ce travail.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers tous nos enseignants qui ont grandement contribué à l'acquisition des connaissances essentielles tout au long de notre parcours universitaire.

Nous souhaitons exprimer notre sincère gratitude envers nos encadrants, **MILIANI Maroua**, **Aribi Mourad** dont l'apport a été précieux pour l'amélioration de notre travail. Leur disponibilité constante et leur soutien inestimable ont été des atouts majeurs pour surmonter les diverses difficultés auxquelles nous avons été confrontés tout au long de notre projet.

Un remerciement particulier au doctorante **ZOUDJI Souad** pour ses efforts précieux.

Un grand merci à Mme **MESSALI Rabia**, l'ingénieure de laboratoire.

Sincère reconnaissance envers Pr. **Mohammed Chems Eddine SMAHI** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.

De plus, nous remercions les membres du jury Dr. **Derfouf Mohamed Amine** et Dr. **Nouari Wafa** d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Nous tenons à témoigner, nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicace :

Avant tout, je rends grâce à Dieu le Tout-Puissant pour m'avoir accordé le courage et la patience nécessaires pour accomplir ce travail. C'est avec une grande joie et un immense plaisir que je dédie ce travail à :

À mes chers parents. Papa, maman, vos sacrifices, votre amour inconditionnel et votre soutien ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Papa, tes conseils sages et ton courage m'ont inspiré à chaque étape de ma vie. Maman, ta tendresse, ta bienveillance et ta force ont été mon roc dans les moments difficiles. Vous êtes mes héros, mes guides et mes confidents. Votre amour est mon trésor le plus précieux. Que Dieu vous bénisse et vous protège toujours.

Chère famille et les amis Abdelkader, Islam, Mouad, Ali, Mohammed, Adel, tout l'équipe d'immunospace. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous faites. Votre soutien, votre amour et vos encouragements sont inestimables. Que ce soit dans les moments de joie ou de difficulté, vous êtes toujours là, et je vous en suis reconnaissant. Merci d'être une source de réconfort, de rires et de souvenirs précieux. Vous êtes la pierre angulaire de ma vie, et je vous apprécie plus que je ne saurais le dire.

A mon cher ami et collègue Mohammed Younes Mehadji Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour notre collaboration. Travailler à tes côtés a été une expérience enrichissante et agréable. Ton professionnalisme, ta créativité et ta persévérance ont été des atouts précieux dans notre projet. Merci d'avoir partagé tes idées, d'avoir résolu les défis ensemble et d'avoir

contribué à notre réussite commune. Je suis reconnaissant d'avoir eu la chance de te rencontrer et travailler avec toi. Que notre partenariat continue à porter ses fruits et à nous inspirer !

Merci à mes Sœurs et frères, à moi-même et à tous ceux qui me sont chères, à tous ceux qui m'aiment et à tous ceux que j'aime.

Je tiens à dire merci aussi à Amira Chadli MFF du fond du cœur. Ta présence dans ma vie illumine mes jours, et ta gentillesse, ta compréhension et ton soutien sont inestimables pendant tous les 8 années passée.

BENADLA Ibrahim Elkhalil

Dédicace

Avant tous, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage et la patience pour réaliser ce travail, avec un grand bonheur et un grand plaisir que je tiens à dédier ce travail à :

Mon père, mon idole, l'homme qui a toujours sacrifié son bonheur pour le bien-être de notre famille. Aucun mot ne saurait véritablement exprimer la gratitude, l'estime et le respect que j'ai envers toi. Merci du fond du cœur pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi. Merci pour ton soutien et ton encouragement tout au long de mon parcours scolaire.

Ma merveilleuse maman, celle qui a consacré tous ses efforts pour veiller à ce que je ne manque de rien pour me voir heureuse. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu as fait et continues de faire pour moi. Ta tendresse et ton soutien indéfectible sont des trésors précieux dans ma vie. Je ne saurais jamais comment te remercier ni de te rendre le un millième de ce que tu as fait pour moi. À mon frère et ma sœur jumeaux Sofiane et Nesrine et ma petite sœur Ines qui ont toujours veillé sur moi, m'encouragé et prodigué leurs précieux conseils. Je vous souhaite une vie remplie de succès et de bonheur. À mes amis Younes et Sofiane avec qui j'ai partagé des moments inoubliables, à Maroua, Houda et Rania avec qui j'ai partagé trois superbes années.

À mon ami Ibrahim El Khalil Benadla, avec qui j'ai partagé les meilleurs moments. Je tiens à te remercier pour ta gentillesse, ta sincérité et ta fidélité sans faille. Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de te connaître et de partager ces moments exceptionnels ensemble.

Merci pour ton amitié sincère, ta présence réconfortante et tous les moments précieux que nous avons partagés et pour ta régularité et qualité de travail qui nous ont permis d'accomplir cette mission.

Merci à moi-même, à ma famille, à tous ceux qui me sont chères, à tous ceux qui m'aiment et à tous ceux que j'aime.

À la fin merci À chaque être qui a été là pour moi, à tous ceux qui m'ont encouragé, soutenu et conseillé tout le long de mes études.

MEHADJI Mohammed Younes

TABLE DES MATIERES

1. Résumé.....	I
2. Abstract.....	II
3. Résumé en Arabe.....	III
4. Remerciement.....	IV
5. Table des matières.....	V
6. Liste des Figures.....	VI
7. Liste des abréviations.....	VII

Chapitre 1. REVUE DE LA LITTERATURE

I. INTRODUCTION.....	3
1.1 Cancer.....	3
1.1.1. Définition.....	3
1.1.2. Caractéristiques de la cellule cancéreuses.....	3
1.1.2.1. Maintenir la signalisation proliférative.....	3
1.1.2.2. Échapper aux suppresseurs de croissance.....	3
1.1.2.3. Résistance à la mort.....	4
1.1.2.4. Immortalité replicative.....	4
1.1.2.5. Angiogenèse.....	4
1.1.2.6. Activation des métastases de l'invasion.....	4
1.1.2.7. Dérégulation du métabolisme cellulaire.....	5
1.1.2.8. Échappement à la réponse immunitaire.....	5
1.1.3. Immunosurveillance et immunoédition.....	6
1.1.4. Phase d'élimination.....	6
1.1.5. Phase d'équilibre.....	7
1.1.6. Phase d'échappement.....	7
1.2 Cancer colorectal.....	8

1.2.1. Epidémiologie.....	8
1.2.2. Physiopathologie.....	9
1.2.2.1. Morphologie du colon.....	9
1.2.2.2. Carcinogénèse colorectale.....	9
1.2.2.3. Étapes de la carcinogénèse.....	9
1.2.2.4. Mécanismes Pathogéniques du Cancer Colorectal.....	10
1.2.2.4.1. Mécanismes génétiques de progression tumorale dans le cancer colorectal.....	10
1.2.2.4.2. Instabilité chromosomique.....	11
1.2.2.4.3. Instabilité des microsatellites.....	11
1.2.2.4.4. Méthylation de l'ADN.....	11
1.2.2.4.5. Différentes voies de signalisation altérées dans le cancer colorectal.....	12
1.2.3. Classification des antigènes.....	14
1.2.3.1. Antigènes associés aux tumeurs.....	15
1.2.3.2. Antigènes tumoraux spécifiques et les neoantigènes.....	16
1.3 Nécrose, une mort cellulaire possédant ses propres caractéristiques.....	17
1.3.1. Nécrose.....	17
1.3.1.1. Caractéristiques de la nécrose.....	17
1.3.1.2. Réponse immunitaire déclenché par la nécrose.....	18
 Chapitre 2. MATERIEL ET METHODES	
2.1. Méthode.....	19
2.2. Study design.....	19
2.3. Ethique.....	20
2.4. Préparation des Cellules Tumorales à partir d'une Biopsie.....	20
2.5. Mise en culture.....	21
2.5.1. Induction de la nécrose.....	21
2.5.2. Test de viabilité cellulaire.....	22
2.5.3. Coloration May-Grünwald Giemsa.....	22

Chapitre 3.	DISCUSSION ET RESULTAT	
3.1.	Analyse de la viabilité cellulaire par le bleu Trypan	23
3.2.	Etude Morphologique par Coloration MGG	23
Chapitre 4.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	26

Listes des figures

Figure 1.1. CARACTERISTIQUES DE LA CELLULE CANCEREUSE	5
Figure 1.2. HYPOTHESE DE L'IMMUNOEDITION DU CANCER	8
Figure 1.3. ETAPES DE LA CARCINOGENESE : INITIATION, PROMOTION ET PROGRESSION.....	10
Figure 1.4. VOIE CANONIQUE WNT-B-CATENINE	13
Figure 2.1. Production des lysats cellulaires à partir des cellules colorectales nécrotiques.	19
Figure 3.1. OBSERVATION MICROSCOPIQUE DES CELLULES NECROSEES COLORE PAR BLEU TRYPAN.	23
Figure 3.2. LYSAT DES CELLULES NECROTQUES COLOREES PAR MGG	24

Liste des abréviations

A	
Adenomatous polyposis coli: APC	Adoptive cell therapy: ACT
C	
Cancer colorectal: CRC	Carcinome colorectal: CCR
Tumeur avec instabilité chromosomique: CIN	Cyclooxygénase: Cox
Cellules cytotoxiques: CTLs	Cellule présentatrice d'antigène : CPA
D	
Ribosomiques destructeurs produits: DRiPs	Cellules dendritiques : DC
E	
Transition épithéliale-mésenchymateuse: EMT	
G	
Glycogène synthase kinase-3 β : GSK-3	Guanosine triphosphate: GTP
Echange nucleotide guaninique: GEF	
L	
Lysats de cellules tumorales nécrotiques entières: WNTCL	
M	
Cellules myéloïdes suppressives : MDSC	Microsatellite instability negative : MIN
Microsatellite instability : MSI	Mitogen activated kinase : MAPK
P	
Phosphoinositide-3-kinase: PI3K	Phosphatase and TENsin homolog deleted: PTEN
Antigène du mélanome préférentiellement exprimé: PRAME	
R	
Espèces réactives de l'oxygène: ROS	Protéine rétinoblastome: RB
S	
Small Mothers Against Decapentaplegic: SMAD	
T	
Gènes suppresseurs de tumeur: TSG	
Tumor Necrosis factor: TNF	Facteur de transformation de croissance β : TGF- β
Interferon gamma: IFN γ	Antigènes associés à la tumeur: TAA
Antigènes spécifiques à la tumeur: TSA	

V
Facteur de croissance endothélial vasculaire: VEGF
Récepteur de facteur de croissance endothélial vasculaire: VEGFR
W
Gène tumoral de Wilms-1: WT1

Introduction

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer au monde. Ce type de cancer, également connu sous le nom de cancer du côlon ou du rectum, se développe généralement à partir d'une excroissance appelée polype sur la paroi interne de l'intestin. Le traitement du cancer colorectal a connu des améliorations au fil des années grâce à des procédures chirurgicales et chimiothérapeutiques avancées. Malgré ces progrès, des défis demeurent, notamment en ce qui concerne l'efficacité et les effets indésirables (Zhang et al. 2024).

Cependant, les approches visant à moduler l'immunité spécifique aux tumeurs offrent des perspectives pour un traitement efficace et une guérison durable. Les cellules tumorales entières constituent une approche prometteuse pour l'immunothérapie antitumorale (Seong et Kim 2022). Néanmoins, il a été prouvé que les cellules tumorales vivantes sont généralement faiblement immunogènes et peuvent également libérer des cytokines et des molécules immunosuppressives. Une méthode pour tuer et ainsi améliorer l'immunogénicité des cellules tumorales entières est donc nécessaire. De plus, l'utilisation de lysats de cellules obtenus à partir de cellules tumorales ayant subi une nécrose, un processus de mort cellulaire accidentelle associé à la rupture de la membrane cellulaire et provoquant la libération de composants intracellulaires porteurs de signaux de danger endogènes, peut stimuler une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales. Cela en fait une approche prometteuse en immunothérapie du cancer (Chouaib et al. 2006).

Dans cette optique, ce projet de mémoire de master a pour objectif de produire des antigènes tumoraux nécrotiques entiers à partir de cellules de cancer colorectal. Ces antigènes ouvrent de nouvelles perspectives pour la médecine translationnelle dans le traitement personnalisé du cancer colorectal. De plus, le lysat de cellules tumorales nécrotiques constitue une source précieuse d'antigènes tumoraux pour la recherche scientifique, offrant ainsi des opportunités inédites dans la compréhension des mécanismes cellulaires et dans la lutte contre le cancer colorectal.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1. Cancer

1.1.1. . Définition

Le cancer est reconnu comme une maladie complexe (Roshani et al. 2016), marquée par une croissance cellulaire incontrôlée (Brown et al. 2023) et une accumulation de perturbations dans la signalisation et le métabolisme, favorisant ainsi la survie des cellules cancéreuses (Upadhyay 2021).

1.1.2 caractéristiques de la cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses se multiplient de manière excessive. Elles sont peu spécialisées et montrent des altérations dans leurs membranes, leurs protéines cytosquelettiques et leur morphologie. Ce processus peut se dérouler de manière progressive, passant lentement des cellules normales aux tumeurs bénignes, puis aux tumeurs malignes. Au cours des dix dernières années, des recherches approfondies ont été menées à ce sujet (Nia, Munn, et Jain 2020).

Les caractéristiques des cellules tumorales sont bien définies par Hanahan et al. :

1.1.2.1. Maintenir la signalisation proliférative :

Le critère déterminant du cancer est la prolifération cellulaire chronique et inappropriée, résultant de la corruption des réseaux de régulation cellulaire. Ces réseaux orchestrent normalement la prolifération transitoire des cellules pendant le développement embryonnaire, la croissance physiologique et l'entretien homéostatique des tissus. Des signaux positifs (inducteurs) et négatifs (répressifs) régissent la division cellulaire et la prolifération.

1.1.2.2. Échapper aux suppresseurs de croissance :

Les mécanismes de freinage, régulés par des gènes suppresseurs de tumeurs (TSG), sont essentiels pour contrôler la prolifération cellulaire. Ils agissent comme les pédales d'accélérateur et de frein d'une voiture, limitant la progression à travers le cycle de croissance et de division cellulaire. La protéine p53 surveille l'état physiologique de la cellule et active des inhibiteurs du cycle cellulaire en réponse au stress. L'évasion de ces mécanismes de freinage est fréquente dans les cancers, soulignant leur rôle crucial dans la prévention du développement tumoral.

1.1.2.3. Résistance à la mort

La mort cellulaire programmée est essentielle pour le développement normal et la réponse aux lésions cellulaires. Ce processus doit être contourné ou atténué par les cellules cancéreuses pour maintenir leur prolifération et leur malignité.

1.1.2.4. Immortalité replicative

Les télomères, situés aux extrémités des chromosomes, enregistrent le nombre de générations cellulaires successives. Lorsque leur longueur diminue, un signal d'alarme est déclenché, provoquant un arrêt du cycle cellulaire ou une apoptose. Les cellules cancéreuses contournent cette barrière en activant la télomérase ou d'autres mécanismes pour maintenir leurs télomères, assurant ainsi leur prolifération continue.

1.1.2.5. Angiogenèse

Les tumeurs ont besoin d'un approvisionnement constant en oxygène, en glucose et en autres nutriments, ainsi que d'un moyen d'évacuer les déchets métaboliques. La vascularisation associée à la tumeur remplit ces fonctions. L'ischémie a un effet délétère sur les tissus normaux, provoquant la mort cellulaire et la dégradation des tissus et des organes. De même, la croissance des cellules cancéreuses s'arrête lorsque leur capacité à acquérir des nutriments sanguins devient insuffisante. L'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, est couramment activée et bénéfique pour de nombreux types de tumeurs. Les vaisseaux sanguins associés à la tumeur sont généralement aberrants tant morphologiquement que fonctionnellement. Ils sont tortueux, dilatés et perméables, avec des flux erratiques et des "zones mortes" sans circulation sanguine détectable. Enfin, certaines tumeurs peuvent coopter la vascularisation tissulaire normale pour accéder au réseau vasculaire, tandis que d'autres s'adaptent à des environnements quasi-hypoxiques où la plupart des cellules cancéreuses périraient.

1.1.2.6. Activation des métastases de l'invasion

La capacité des cellules cancéreuses à envahir les tissus adjacents et à se propager à d'autres sites anatomiques est cruciale pour la progression du cancer. L'activation de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) et la réponse à l'hypoxie sont des mécanismes clés impliqués dans l'invasion et la survie des cellules cancéreuses. Cependant, il n'est pas encore clair si ces capacités sont bénéfiques ou simplement des sous-produits d'autres processus cellulaires.

1.1.2.7. Dérégulation du métabolisme cellulaire

Les cellules cancéreuses se distinguent par leur métabolisme particulier, privilégiant la glycolyse même en présence d'oxygène (glycolyse aérobie). Ce phénomène, appelé effet Warburg, leur permet de produire rapidement les éléments nécessaires à leur croissance et division. La glutamine et le lactate jouent également des rôles importants dans le métabolisme des cellules cancéreuses.

1.1.2.8. Échappement à la réponse immunitaire

Cette caractéristique du cancer est la capacité des cellules cancéreuses à échapper à la destruction immunitaire. Bien que le système immunitaire joue un rôle important dans la lutte contre le cancer, les cellules cancéreuses ont développé diverses stratégies pour y échapper, comme l'expression d'antigènes tolérés par le système immunitaire ou la production de molécules qui suppriment les défenses immunitaires.

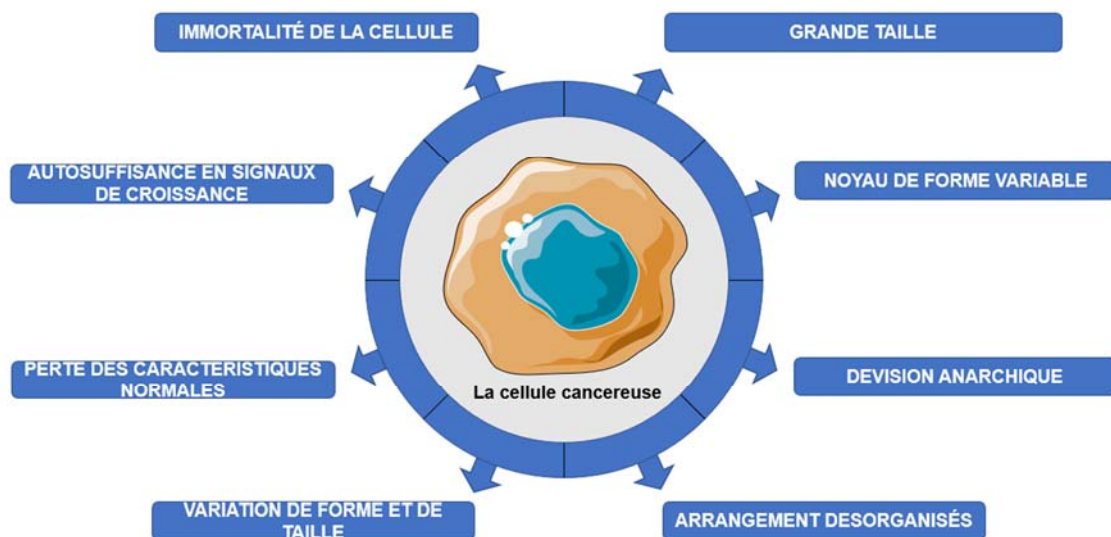


Figure .1 Caractéristiques de la cellule cancéreuse (Created by Wayne W. LaMorte, MD, PhD, MPH, Boston University School of Public Health)

1.1.3. Immunosurveillance et immunoédition

La théorie de l'immunosurveillance a été proposée pour la première fois en 1909 par Paul Ehrlich (David Fumet et Ghiringhelli 2019). Cependant, en raison du manque d'outils et de connaissances pratiques, elle n'a pas été démontrée expérimentalement à cette époque (Ribatti 2017). Des années plus tard, cette théorie est revisitée par MacFarlane Burnet et Lewis Thomas, qui suggèrent que le système immunitaire fonctionne comme une sentinelle, capable de détecter et d'éliminer les cellules néo-transformées responsables des cancers (Burnet 1957).

Des recherches approfondies effectuées sur plusieurs années montrent que, bien que le système immunitaire joue un rôle protecteur contre le développement du cancer, il peut également influencer les caractéristiques des tumeurs naissantes en sélectionnant des variantes tumorales moins immunogènes. Le concept proposé par Robert Schreiber, nommé « cancer immunoediting », souligne le rôle dual du système immunitaire. En détruisant les cellules tumorales sensibles, le système immunitaire favorise la sélection positive de variants mutés qui ont développé une résistance à la lyse ou qui ont perdu l'antigène tumoral (Dunn et al. 2002).

Ce processus dynamique est généralement subdivisé en trois étapes : la phase de suppression, la phase d'équilibre, et enfin la phase d'évasion tumorale, d'où provient le concept des "trois E" (Dunn, Old, et Schreiber 2004).

1.1.3 Phases d'élimination

L'élimination désigne le mécanisme par lequel le système immunitaire identifie et détruit les cellules tumorales en formation (Jackson et al. 2023). Pendant ce temps, les macrophages et les cellules stromales situés sur le site du cancer sécrètent des cytokines inflammatoires. Ces cytokines attirent et activent d'autres cellules effectrices innées, telles que les cellules NK, les cellules NKT et les cellules T $\gamma\delta$. Ces cellules sont capables de reconnaître et de détruire les cellules néoplasiques en utilisant des mécanismes tels que les perforines, le système Fas/FasL, le ligand induisant l'apoptose lié au TNF (TRAIL) et l'IFN- γ (Smyth et al. 2000). L'IFN- γ , en étant sécrété, a des effets cytotoxiques et provoque l'apoptose dans les cellules cancéreuses. Suite à cela, les cellules tumorales nécrosées libèrent des antigènes qui stimulent une réponse immunitaire adaptative. En parallèle, les cellules NK favorisent la maturation et la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques locaux. Ces cellules dendritiques captent les antigènes des cellules tumorales détruites et, une fois matures, migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux où elles exposent ces antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïfs. Cette exposition déclenche une expansion clonale des

lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques à l'antigène tumoral. Ces lymphocytes T cytotoxiques spécifiques migrent ensuite vers le site de la tumeur et détruisent les cellules cancéreuses restantes qui présentent les antigènes tumoraux (Kim, Emi, et Tanabe 2007).

1.1.4. Phases d'équilibre

Un équilibre s'établit entre les tumeurs et le système immunitaire, dans lequel les cellules tumorales et immunitaires se façonnent mutuellement (Quezada et al. 2011). Les cellules T adaptatives jouent un rôle clé dans le maintien de cet état de dormance (Kyle et al. 2002). Certaines études ont suggéré un rôle central des cytokines telles que l'IFN- γ et le TNF. Il a été observé qu'en présence d'une interaction coordonnée entre l'IFN- γ et le TNF, les lymphocytes T adaptatifs spécifiques aux antigènes tumoraux peuvent stopper la croissance de tumeurs pancréatiques induites de manière expérimentale chez la souris. En revanche, en l'absence de cette interaction, les mêmes lymphocytes T peuvent contribuer à l'angiogenèse et faciliter la carcinogenèse à plusieurs niveaux (Müller-Hermelink et al. 2008). Il est possible que cette étape soit la plus prolongée des trois étapes de l'immunoediting du cancer, pouvant s'étendre sur plusieurs années (Dunn, Old, et Schreiber 2004).

1.1.5 Phases d'échappement

La phase d'échappement est caractérisée par l'incapacité du système immunitaire à éliminer ou à contrôler les cellules cancéreuses, représente un tournant décisif dans le développement tumoral. Les cellules tumorales développent une résistance à la reconnaissance et à l'élimination par les cellules immunitaires. Elles peuvent perdre l'expression d'antigènes tumoraux spécifiques, ce qui les rend invisibles aux lymphocytes T cytotoxiques. De plus, elles peuvent exprimer des molécules anti-apoptotiques, telles que BCL-2, qui les protègent de la mort programmée par les cellules immunitaires (Tavakoli et al. 2021). Les tumeurs créent un microenvironnement qui favorise leur croissance et leur survie en inhibant l'activité des cellules immunitaires. Cela implique la production de cytokines immunosuppressives, telles que le TGF- β et l'IL-10, qui bloquent l'activation des lymphocytes T et des cellules NK (Dunn, Old, et Schreiber 2004). Les cellules tumorales peuvent acquérir une résistance à l'apoptose, par l'activation de voies de signalisation anti-apoptotiques, telles que la voie STAT3 immunitaires (Tavakoli et al. 2021). Cela leur permet de survivre aux attaques des cellules immunitaires et de continuer à proliférer. Les cellules tumorales peuvent également développer des mécanismes pour échapper à l'attaque des cellules immunitaires, tels que la production de ligands d'échappement immunitaire, comme PD-L1, qui bloquent l'activation des lymphocytes T (S. Liu, Sun, et Ren 2023).

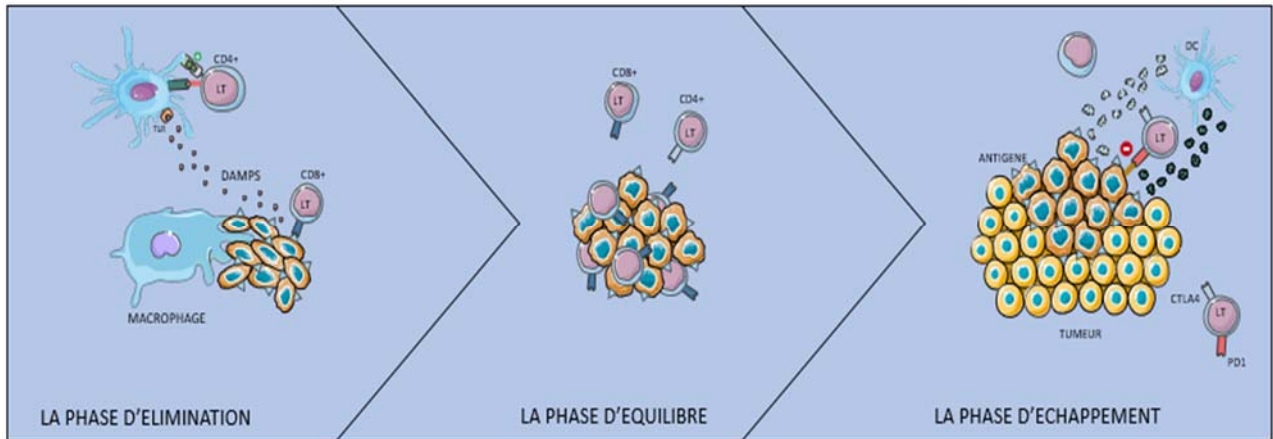


Figure.2 Hypothèse de l'immunoédition du cancer (Kalbasi et al. 2013). Selon la théorie de l'immunoédition, l'équilibre entre le système immunitaire et la tumeur oscille entre l'évasion tumorale (face aux antigènes spécifiques de mutation), l'équilibre et l'élimination. L'évasion tumorale se produit dans les situations de faible expression antigénique, de cytokines immunosuppressives, de cellules myéloïdes suppressives et d'expression de récepteurs de régulation négative sur les lymphocytes T (qui se lient aux ligands spécifiques de la tumeur). Pendant la phase d'équilibre, la tumeur et le système immunitaire adaptatif coexistent. Dans ce contexte, le système immunitaire crée un environnement qui inhibe la croissance et maintient les développements tumoraux antigéniques sous contrôle. Lors de l'élimination des tumeurs, qui a souvent lieu au début du développement tumoral.

1.2 Le cancer colorectale

1.2.1. L'épidémiologie

Le cancer colorectal est la troisième tumeur maligne la plus répandue dans le monde. Le risque de cancer colorectal (CRC) augmente avec l'âge, car la plupart des cas sont diagnostiqués chez des patients de plus de 50 ans. Ce cancer présente des différences biologiques dans la pathogenèse et les voies moléculaires, reflétant diverses incidences, apparences et résultats (Pancione et al. 2014 ; Remo et al. 2012). Le taux de survie relative à cinq ans pour ce type de cancer est d'environ 63 %, alors qu'un taux de survie de 89 à 90 % a été observé chez les patients atteints de tumeurs dépistées à un stade précoce. Cependant, une baisse drastique des taux de survie est observée chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, qui survient chez environ 14 à 15 % des patients (Fleming et al. 2012). Les symptômes apparaissent souvent brusquement aux stades avancés III et IV et comprennent des gênes abdominales, de la diarrhée ou de la constipation, des crampes, une perte de poids malgré un bon appétit, des saignements colorectaux, une faiblesse musculaire et de la fatigue.

1.2.3. La physiopathologie

1.2.3.1 La morphologie du colon

La morphologie du côlon révèle une structure complexe, anatomiquement connectée à la paroi abdominale par l'intermédiaire du mésentère et du mésocôlon. Le mésentère, un tissu conjonctif adipeux, englobe des structures vasculaires et nerveuses, incluant des vaisseaux sanguins, des nerfs, des ganglions lymphatiques et des vaisseaux lymphatiques, tandis que le rectum est enveloppé par un mésentère spécifique appelé mésorectum. Les parois colique et rectale se composent de quatre couches principales : la couche muqueuse, constituée d'un épithélium de revêtement formant des cryptes de Lieberkühn, accompagnée du chorion et d'une fine couche de tissu musculaire lisse appelée musculaire-muqueuse, ayant pour fonction principale l'absorption des nutriments et de l'eau ; la couche sous-muqueuse, un tissu conjonctif vascularisé abritant un réseau nerveux, le plexus nerveux de Meissner, ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; la couche musculaire, formée d'une couche interne circulaire et d'une couche externe longitudinale de cellules musculaires lisses, où se trouvent les réseaux de nerfs appelés plexus d'Auerbach, responsables de l'innervation autonome du tractus digestif ; et enfin, la couche séreuse, ou péritoine, qui constitue une enveloppe adipeuse vascularisée dans le côlon, mais est absente dans le moyen et le bas rectum, où la couche sous-séreuse ou mésorectum présente des caractéristiques distinctes.

1.2.3.2. Carcinogénèse colorectale

La carcinogénèse colorectale constitue un processus graduel impliquant plusieurs étapes. Ce processus reflète des modifications génétiques qui transforment les tissus sains en tissus malignes. Il se divise en trois phases principales : l'initiation, la promotion et la progression. La durée de ces phases est variable et généralement prolongée, requérant souvent plusieurs décennies pour que le processus soit complet (Carethers and Jung 2015).

1.2.3.3. Étapes de la carcinogénèse

La carcinogénèse se déroule en trois étapes fondamentales : l'initiation, la promotion et la progression. Lors de l'initiation, des altérations génétiques permanentes se produisent dans les cellules, souvent en raison d'une exposition à des agents cancérigènes chimiques, des espèces réactives de l'oxygène (ROS), des rayonnements ultraviolets ou des mutations spontanées et héréditaires, rendant ces cellules susceptibles de se transformer en tumeurs néoplasiques ultérieurement (Pitot 1993). La promotion suit l'initiation et est caractérisée par la prolifération des cellules initiées, entraînant une croissance anormale qui mène à la formation d'une néoplasie ou d'une tumeur (Hanahan and Weinberg 2011). La phase de progression représente l'évolution des cellules tumorales bénignes vers une forme maligne de

cancer, marquée par une série de modifications génétiques et épigénétiques spécifiques. Cette phase est associée à une augmentation de l'agressivité de la tumeur, avec une capacité accrue de métastaser vers d'autres organes ou tissus via le système circulatoire ou lymphatique (Hanahan and Weinberg 2011). Cette séquence dynamique souligne comment les cellules cancéreuses acquièrent des caractéristiques de malignité au fil du temps, rendant le cancer plus invasif et potentiellement plus difficile à traiter (Pitot 1993).

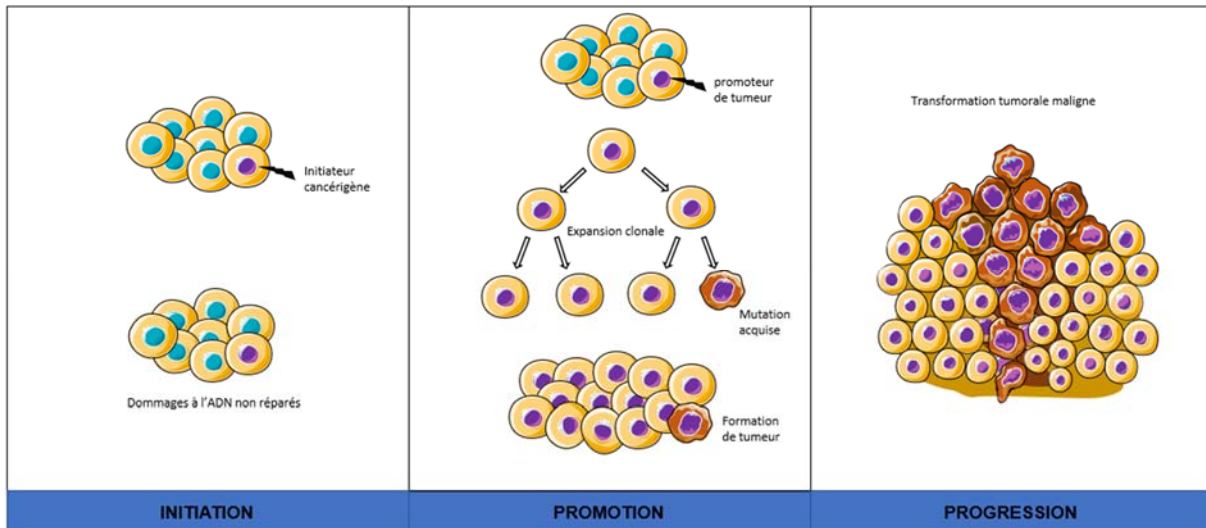


Figure.3. Etapes de la carcinogénèse : initiation, promotion et progression (Centelles 2012a).

1.2.3.4. Mécanismes Pathogéniques du Cancer Colorectal :

1.2.3.4.1. Mécanismes génétiques de progression tumorale dans le cancer colorectal

Dans des conditions normales, chaque cellule est régulée par des mécanismes complexes de croissance, d'apoptose, de différenciation et d'interactions intercellulaires, mais des événements génétiques et épigénétiques peuvent entraîner l'activation d'oncogènes et la désactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, permettant ainsi la transformation maligne des cellules (Fearhead, Wilding, and Bodmer 2002). Ces modifications incluent des mutations ponctuelles, des délétions de gènes, l'inactivation épigénétique par hyperméthylation des promoteurs, l'amplification génique, et des translocations créant des protéines oncogènes (Jones and Baylin 2007; Slamon et al. 1987; Deininger and Goldman 2003). L'instabilité génomique, qu'elle soit chromosomique ou des microsatellites, est caractérisée par des altérations des gènes responsables de la réparation des mésappariements de l'ADN, tels que MLH1, MSH2, MSH6 et MYH, et peut être héréditaire ou acquise somatiquement (Markowitz and Bertagnoli 2009). Cette instabilité favorise l'accumulation de mutations qui conduisent à la progression du cancer colorectal (CCR), avec 80 % des cas diagnostiqués avant 40 ans attribués à des mutations germinales dans les gènes MMR (Kuipers et al. 2015b). La forme la plus courante d'instabilité génétique dans le CCR est

l'instabilité chromosomique (CIN), représentant environ 85 % des cas et se manifestant par des gains ou des pertes chromosomiques ainsi que des réarrangements, ce qui conduit à une aneuploïdie et à l'accumulation de mutations dans des oncogènes clés comme KRAS et B-Raf, ainsi que dans des gènes suppresseurs de tumeurs tels que APC et p53 (Nguyen and Duong 2018). En parallèle, l'instabilité des microsatellites (MSI), observée dans environ 12 à 15 % des cas sporadiques de CCR, est due à des défaillances dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN, entraînant une prolifération de mutations dans les microsatellites (Sameer 2013). Ces processus épigénétiques, en collaboration avec les mutations génétiques, sont cruciaux pour le développement du cancer colorectal.

1.2.3.4.2. Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est la forme la plus fréquente d'instabilité génétique observée lors des transitions adénome-carcinome dans les cancers colorectaux (CCR), représentant environ 85 % des cas. Cette instabilité se caractérise par une fréquence élevée de gains ou de pertes chromosomiques, ainsi que par des variations importantes dans le caryotype des cellules tumorales. Cette hétérogénéité génétique engendre des conséquences telles que l'aneuploïdie, une anomalie du nombre de chromosomes, ainsi que l'amplification et le réarrangement des chromosomes. Ces altérations favorisent également la perte d'hétérozygotie des gènes suppresseurs de tumeurs. Les tumeurs associées à la CIN présentent une accumulation de mutations dans des oncogènes clés comme KRAS et B-Raf, ainsi que dans des gènes suppresseurs de tumeurs tels que APC (adenomatous polyposis coli) et p53 (Nguyen and Duong 2018).

1.2.3.4.3. Instabilité des microsatellites

L'instabilité microsatellitaire (MSI) se manifeste par divers changements somatiques au niveau des séquences d'ADN répétitives. Lorsque les gènes responsables de la réparation des mésappariements de l'ADN (gènes MMR) sont mutés, ils perdent leur capacité à corriger les erreurs survenues pendant la réplication de l'ADN. Ceci résulte en une accumulation de mutations au sein des gènes contenant des microsatellites. Cette instabilité est observée dans environ 12 à 15 % des cas sporadiques de cancer colorectal et conduit au développement de tumeurs classifiées comme de type MSI (microsatellite instability) ou MSS (microsatellite stable) (Sameer 2013).

1.2.3.4.4. Méthylation de l'ADN

Les modifications épigénétiques, telles que les altérations dans les mécanismes de régulation de l'expression génique, jouent également un rôle crucial dans le développement du cancer colorectal. L'une des modifications épigénétiques prédominantes est la méthylation de l'ADN,

qui peut inhiber la transcription et altérer la structure de la chromatine. Cette modification peut se manifester de deux manières principales : l'hyperméthylation des îlots CpG, souvent localisés dans les régions promotrices et entraînant la répression des gènes suppresseurs de tumeurs, ou l'hypométhylation des séquences répétitives dans le génome, ce qui peut conduire à l'activation d'oncogènes. Ces processus épigénétiques semblent collaborer avec les mutations génétiques dans la progression des cancers colorectaux (Kuipers et al. 2015a).

1.2.3.4.5. Différentes voies de signalisation altérées dans le cancer colorectal

La progression et l'évolution du cancer colorectal (CCR) se manifestent à travers une séquence d'événements soigneusement orchestrés, tant spatialement que temporellement. Les voies de signalisation impliquées dans la transformation cancéreuse de la muqueuse rectocolique comprennent : la voie Wnt/APC/ β -caténine, la voie TGF- β , la voie RAS/RAF/MAPK, la voie PI3K/AKT/mTOR, et la voie p53 (Olivier et al. 2011).

La voie Wnt, également connue sous le nom de type Wingless, intervient dans divers processus durant le développement embryonnaire et le maintien de l'équilibre tissulaire, incluant la prolifération cellulaire, la différenciation et le renouvellement autonome des cellules souches (Cheng et al. 2019). Ces voies sont subdivisées en voie canonique dépendante de la β -caténine et voie non canonique indépendante de la β -caténine (Koveitypour et al. 2019a). Les deux voies sont impliquées dans le développement du cancer, mais la voie canonique est le plus souvent reconnue pour ses implications dans le CCR.

La voie canonique Wnt/ β -caténine régule la disponibilité de la β -caténine, essentielle au contrôle de l'expression des gènes critiques au développement. La β -caténine fonctionne à la fois comme un transducteur de signal et un régulateur transcriptionnel (Cheng et al. 2019).

La signalisation Wnt est impliquée dans environ 80 % des carcinomes colorectaux (CCR) des types CIN et instabilité des microsatellites (MSI). Pour les CCR de type CIN, cela concerne généralement une inactivation biallélique du gène Adenomatous polyposis coli (APC), tandis que dans le cas des CCR de type MSI, cela est dû à des mutations activant le gène de la β -caténine (Laurent-Puig, Agostini, et Maley).

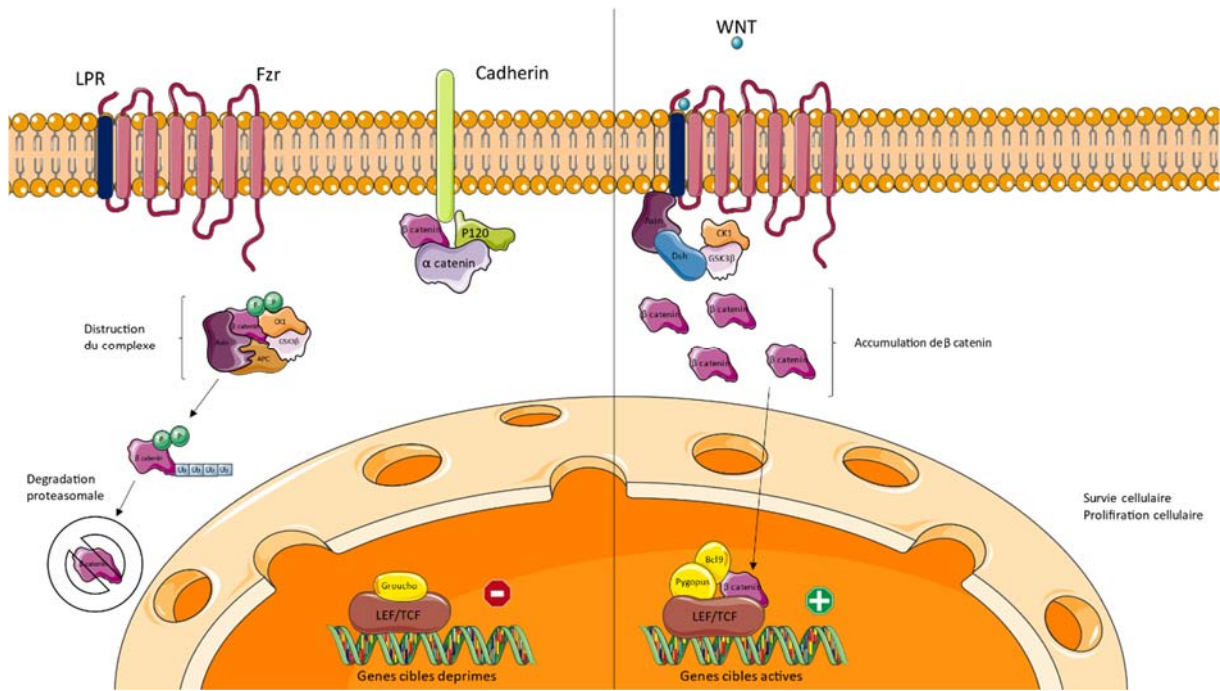


Figure.4. Voie canonique Wnt-β-caténine (Centelles 2012b). L'absence de signal Wnt, le complexe de destruction phosphoryle la β-caténine et la marque avec l'ubiquitine, qui provoque sa dégradation par le protéasome. Cependant, en présence d'un signal Wnt, la protéine Dsh est recrutée et inhibe l'Axin 2 et la GSK-3 (Glycogène synthase kinase-3β). Par conséquent, la β-caténine n'est pas phosphorylée et n'est donc pas dégradée. Elle peut alors migrer vers le noyau et activer les gènes de transcription.

La voie de signalisation du facteur de transformation de croissance β (TGF-β) joue un rôle clé dans divers processus cellulaires, y compris la prolifération, la différenciation, la migration, l'apoptose et l'adhésion cellulaire. La signalisation de TGF-β est déclenchée lorsque les ligands de TGF-β se lient aux récepteurs de type 2 de TGF-β (TGFβR2) (Tzavlaki et Moustakas 2020). Cette voie est impliquée dans 20 à 30 % des cas de CCR de type CIN, avec des mutations entraînant l'inactivation des gènes SMAD2 et SMAD4 dans 60 à 80 % des cas de CCR de type MSI, caractérisés par une inactivation du gène TGFβR2 (perte homozygote) (Laurent-Puig, Agostini, et Maley 2010).

Les protéines HRAS, KRAS et NRAS, reconnues comme les premiers membres d'une famille comprenant au moins 35 protéines humaines similaires, appartiennent à la vaste superfamille RAS, impliquée dans la transduction de signaux via l'hydrolyse du GTP (guanosine triphosphate) (Colicelli 2004). Elles régulent la prolifération, la survie, la différenciation, la migration cellulaire et l'angiogenèse. Les mutations du gène RAS sont présentes dans environ 50 à 60 % des cas de carcinome colorectal (CCR). Plus spécifiquement, le gène KRAS est affecté dans 40 à 50 % de ces cas, alors que le gène NRAS présente des mutations dans 5 à 8 % des cas. Ces mutations conduisent à une forme active persistante de la protéine RAS.

Des études indiquent que la voie PI3K est impliquée dans le début et le développement du cancer colorectal (CCR). Des mutations dans le gène PIK3CA, qui code pour la sous-unité catalytique de la PI3K, sont observées chez 12 à 15 % des cas de CCR. Ces mutations sont liées à une activation anormale de la voie PI3K/AKT (Koveitypour et al. 2019a). Les altérations somatiques qui inactivent PTEN (Phosphatase and TENsin homolog deleted), telles que les mutations, la perte allélique ou l'hyperméthylation, sont présentes dans environ 15 à 30 % des cancers colorectaux. Ces altérations sont réparties équitablement entre les tumeurs de type CIN et MSI. En ce qui concerne les mutations de PTEN spécifiquement, elles sont présentes dans 18 % des tumeurs MSI, comparativement à seulement 2 % des tumeurs de type MSS.

Il a été observé que des concentrations accrues de VEGF se manifestent tant dans les phases initiales que dans les phases avancées du cancer colorectal (CCR). La dynamique d'interaction entre le VEGF et son récepteur VEGFR est influencée par plusieurs facteurs, dont les mutations de K-RAS, les altérations de p53, l'activité de la Cyclooxygénase 2 (Cox2) et les conditions d'hypoxie. Ces interactions contribuent significativement à la prolifération et à la migration des cellules dans le contexte du CCR (Ahmad et al. 2021).

1.3.1. Classification des antigènes

Les antigènes, qui sont des protéines présentes à la surface de chaque cellule, proviennent de l'expression normale de l'ADN dans les cellules saines. Ces antigènes ne sont pas immunogènes, c'est-à-dire qu'ils ne stimulent pas le système immunitaire. Par contre, les antigènes qui proviennent de l'ADN étranger de virus et de bactéries, ainsi que de l'ADN muté, sont capables de provoquer des réponses cytotoxiques des lymphocytes T contre ces antigènes (Lurquin et al. 1989).

Dans le contexte du cancer, les gènes provenant de segments d'ADN mutés peuvent s'exprimer et produire des protéines altérées. Ces protéines sont ensuite présentées comme des antigènes à la surface des cellules tumorales. Ces antigènes ont la capacité de déclencher la reconnaissance par les lymphocytes T, entraînant ainsi une réponse anticancéreuse. En 1992, un antigène spécifiquement reconnu par un lymphocyte T cytotoxique autologue a été identifié dans des lignées cellulaires de mélanome humain (Traversari et al. 1992). L'avancement rapide de la recherche sur la détection des antigènes cancéreux a été marqué par la découverte subséquente d'antigènes immunogènes exprimés dans des cas de mélanome humain et de cancer du sein (Van Den Eynde et al. 1995; Huang et al. 1999).

Dans le domaine de l'immunothérapie, l'effort pour identifier les antigènes immunogènes est d'une importance cruciale. Jusqu'à présent, deux grandes catégories d'antigènes cancéreux ont été définies : les antigènes associés à la tumeur (TAA) et les antigènes spécifiques à la

tumeur (TSA). Leur classification est basée sur leur localisation tissulaire, leur capacité à provoquer une réponse immunitaire contre la tumeur, et la constance de leur production dans la tumeur par rapport aux cellules saines (Nathalie Vigneron 2015b).

1.3.2. Antigènes associés aux tumeurs

Les antigènes associés aux tumeurs (TAA) sont des glycoprotéines ou des protéines produites par les cellules tumorales (Zhang, Looi, et Tan 2009). Bien que présents également dans les cellules normales, les TAA deviennent immunogènes en raison de leur expression accrue dans les cellules tumorales (Chen et al. 1997b). Les TAA ne sont pas exclusifs aux tumeurs; ils peuvent également être exprimés dans les cellules saines. Classifiés comme antigènes partagés, ils sont communs à différents types de tumeurs (Zilberberg, Feinman, et Korngold 2015). Les TAA montrent une grande variabilité en termes d'immunogénicité et peuvent subir des modifications pour échapper à la détection immunitaire. De plus, leurs profils d'expression varient entre les types de tumeurs et entre les individus (Escors 2014).

Les antigènes associés aux tumeurs (TAA) peuvent être classés selon leur mode d'expression dans les tissus normaux. Le premier groupe comprend les antigènes surexprimés (Babcock et al. 1998; Kessler et al. 2001). Ces antigènes sont issus de l'expression de gènes normaux présents dans divers tissus sains, mais leur production est amplifiée dans certaines formes de cancer (Fisk et al. 1995). Les niveaux d'expression de ces antigènes sont plus élevés dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales. En tant que classe la moins spécifique de TAA, ils présentent le risque le plus élevé de toxicités hors cible dans les essais de thérapie cellulaire adoptive (ACT) (L'immunothérapie). En plus des lymphocytes T conventionnels, les antigènes surexprimés dans les tumeurs ont également été ciblés par les cellules CAR-T (Lamers et al. 2013).

Le deuxième groupe comprend les antigènes de différenciation, spécifiques à une lignée cellulaire donnée. Par exemple, les antigènes de différenciation des mélanocytes sont exprimés par la majorité des tumeurs de mélanome (Coulie et al. 1994; Kawakami et al. 1994). La classification des antigènes cancéreux repose souvent sur leur unicité. Concernant les molécules HLA, elles peuvent être divisées en deux classes : classe I et classe II d'antigènes restreints au HLA.

Globalement, les TAA partagés se répartissent en deux groupes : les antigènes de différenciation (comme Gp100, Melan-A/Mart-1, tyrosinase, PSA, CEA et Mammaglobin-A) et les antigènes surexprimés (comme p53, survivin, HER2/neu) (Buonaguro et al. 2011a). D'autres exemples de TAA partagés incluent hTERT, l'antigène du mélanome préférentiellement exprimé (PRAME), la protéinase 3 (Hernández et al. 2002; Cazzato et al.

2022), le facteur de transcription codé par le gène tumoral de Wilms-1 (WT1), et la mucine-1 (Oka et al. 2008; Apostolopoulos and McKenzie 2017).

Dans le domaine de l'immunothérapie du cancer, ces TAA partagés ont suscité beaucoup d'intérêt. PRAME, par exemple, est un TAA possédant au moins quatre épitopes restreints à HLA-A0201 reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques (CTLs). Cet antigène est principalement trouvé dans les cancers de type leucémie aiguë (Kessler et al. 2001; Rezvani et al. 2009).

1.3.3. Antigènes tumoraux spécifiques et les neoantigènes

Les antigènes spécifiques de tumeur (TSA) sont des protéines ou des molécules qui sont exclusivement exprimées à la surface des cellules cancéreuses et qui peuvent susciter une réponse immunitaire ciblant spécifiquement les cellules tumorales. Contrairement aux antigènes partagés qui peuvent être présents sur plusieurs types de tumeurs, les TSA uniques sont spécifiques à une tumeur donnée et peuvent ne pas être exprimés par d'autres tumeurs du même type (Parmiani et al. 2007). Ces antigènes résultent généralement de mutations somatiques uniques qui sont présentes uniquement dans les cellules tumorales de l'individu, et peuvent varier non seulement entre les différentes tumeurs d'un même individu mais également entre différentes zones d'un même nodule tumoral (Gilboa 1999 ; Philipps et al. 1985). Lorsque ces antigènes sont des oncoantigènes, jouant un rôle essentiel dans la transformation maligne des cellules, ils ne sont pas associés à des mécanismes d'évasion immunitaire. Les TSA sont considérés comme des cibles potentielles pour le développement de thérapies immunologiques plus efficaces (Buonaguro et al. 2011b).

Un autre type d'antigène associé au cancer, connu sous le nom de TSA ou néo-antigène, est exclusivement présent à la surface des cellules tumorales et absent des cellules normales (Wirth et Kühnel 2017). Ces néo-antigènes peuvent être exprimés dans la plupart des tissus tumoraux mais sont absents des tissus sains (Yamamoto, Kishton, et Restifo 2019). La biosynthèse des néo-antigènes commence par la traduction de peptides anormaux dans les cellules tumorales à partir de régions de l'ADN mutées. Ces peptides anormaux, appelés produits destructeurs ribosomiques (DRiPs), sont soumis à une dégradation cytosolique médiée par des protéines régulatrices, l'ubiquitine (Schubert et al. 2000). L'ubiquitine se lie aux DRiPs, signalant ainsi au protéasome d'initier le processus de clivage (Michael Lord et al. 2000).

Environ 20 % des cancers sont liés à des agents infectieux, y compris des virus oncogènes, qui peuvent fournir des cibles antigéniques "non-soi" particulièrement efficaces en raison de l'absence de tolérance immunitaire aux épitopes viraux (Zur Hausen 2009; De Martel et al.

2020). Ces antigènes viraux peuvent être mieux reconnus par le système immunitaire que les antigènes associés aux tumeurs (TAA) (De Re et al. 2020).

Généralement, les antigènes tumoraux peuvent découler de l'expression d'antigènes viraux ou de protéines anormales résultant de mutations somatiques dans les cellules malignes, c'est-à-dire des néo-antigènes. Les mutations conductrices, qui favorisent la progression des tumeurs, ainsi que les mutations passagères, produits de l'instabilité génétique, peuvent conduire à l'expression des TSA (Gubin et al. 2015). Il est peu probable que l'immunotolérance se produise envers les antigènes issus de mutations (Heemskerck, Kvistborg, et Schumacher 2012).

1.4. Nécrose, une mort cellulaire possédant ses propres caractéristiques

1.4.1. Nécrose

La nécrose est généralement le résultat d'un traumatisme cellulaire sévère, tel qu'une ischémie, ou peut survenir à la suite de dommages physiques ou chimiques. Ce phénomène se caractérise par des modifications dans le protoplasme cellulaire, telles qu'une augmentation du volume de la cellule, suivies de sa mort et de la dégradation de son ADN par des enzymes lysosomales libérées (Jan and Chaudhry 2019b). Le terme "**nécrose**" est couramment utilisé pour décrire une forme de mort cellulaire non programmée et accidentelle. Cependant, un aspect souvent négligé dans les études sur la mort cellulaire est la distinction entre les mécanismes biochimiques et structurels qui se manifestent au sein d'une cellule en cours de mort et l'état final de cette mort. En pathologie, le terme "**nécrose**" se réfère à l'observation des tissus ou cellules après leur mort, englobant toutes les modifications subies par les cellules post-mortem, indépendamment des processus ayant conduit à leur décès (Levin 1998; Majno and Joris 1995; Levin et al. 1999). Ainsi, la nécrose englobe les changements morphologiques observés après la mort de la cellule et son interaction avec l'environnement environnant (Schwartz and Bennett 1995).

1.4.1.1. Caractéristiques de la nécrose

Dans le processus de nécrose, plusieurs changements cellulaires se produisent. Tout d'abord, les cellules subissent un gonflement, entraînant une expansion de leur volume. Les organites intracellulaires, comme les mitochondries et les lysosomes, augmentent également de volume. En parallèle, il y a une augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire, ce qui peut entraîner le déversement des composants cellulaires dans l'environnement extérieur. Ce déversement provoque une réponse inflammatoire intense, due à l'émission de ces composants intracellulaires (Jan and Chaudhry 2019b).

1.4.1.2. Réponse immunitaire déclenché par la nécrose

Le déversement du contenu des cellules nécrotiques dans les tissus environnants active des voies de signalisation inflammatoire. Selon les signaux moléculaires émis par les cellules nécrotiques, différents types de cellules immunitaires, tels que les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques, participent à la réponse immunitaire (Barker et al. 2002). Les cellules nécrotiques, en rupture de leur membrane, ne sont phagocytées qu'après ce processus. Ce phénomène nécessite la formation de nombreux replis orientés vers les débris nécrotiques, un processus facilité par la macropinocytose (Krysko et al. 2006). Contrairement à l'apoptose, qui est généralement silencieuse sur le plan immunologique et inflammatoire, la nécrose peut induire des réponses pro-inflammatoires et immunostimulatrices (Proskuryakov et al. 2003 ; Cvetanovic et Ucker 2004). Les composants intracellulaires exposés ou libérés durant la nécrose peuvent servir de sources d'auto-antigènes, qui peuvent être traités et présentés par les cellules présentatrices d'antigènes, initiant ainsi une réaction auto-immune (Casiano et al. 1998).

La libération des contenus cellulaires nécrotiques dans les tissus adjacents déclenche des voies de signalisation inflammatoires. En fonction des signaux moléculaires émis par les cellules nécrotiques, divers types de cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques) sont impliqués dans la réponse immunitaire (Barker et al. 2002). En contraste, les cellules apoptotiques favorisent la production de cytokines anti-inflammatoires par les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui supprime les réponses Th1 (Barker et al. 1999). Les cellules dendritiques immatures peuvent phagocyter efficacement une variété de cellules tumorales apoptotiques et nécrotiques, mais seules les cellules nécrotiques induisent une maturation et une présentation optimale des antigènes tumoraux (Barker et al. 1999 ; Basu et al. 2000). Les protéines Hsp70, Hsp90, gp96, et la calréticuline, libérées spécifiquement par les cellules nécrotiques, activent les cellules présentatrices d'antigènes, y compris les cellules dendritiques (DCs) (Basu et al. 2000). L'ARN messager libéré par les cellules nécrotiques agit comme un puissant activateur du TLR3, entraînant l'activation de NF- κ B ainsi que l'expression de TNF α , IRF-1 et IRAK-M dans les DCs (Karikó et al. 2004). Cette cascade d'événements conduit à l'activation des DCs et à la sécrétion d'IFN α . Cependant, il reste débattu si l'activation des macrophages par les signaux de danger issus des débris nécrotiques est suffisante pour induire une production de cytokines pro-inflammatoires (Casiano et al. 1998 ; Brouckaert et al. 2004). En revanche, les cellules nécrotiques peuvent renforcer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par des macrophages déjà activés de manière indépendante. De plus, il est possible que la libération active de cytokines pro-inflammatoires par les cellules nécrotiques, induite par l'activation de NF- κ B et des MAPKs, soit essentielle pour une réponse inflammatoire appropriée (Vanden Berghe et al. 2006).



Bibliographie

Abel, Erika L, Joe M Angel, Kaoru Kiguchi, and John DiGiovanni. 2009. "Multi-Stage Chemical Carcinogenesis in Mouse Skin: Fundamentals and Applications." *Nature Protocols* 4 (9): 1350–62. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.120>.

Ahmad, Rehan, Jaikesh Singh, Amoolya Wunnava, Omar Al-Obeed, Maha Abdulla, and Sandeep Srivastava. 2021. "Emerging Trends in Colorectal Cancer: Dysregulated Signaling Pathways (Review)." *International Journal of Molecular Medicine* 47 (3): 14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4847>.

Apostolopoulos, Vasso, and Ian F. C. McKenzie. 2017. "Cellular Mucins: Targets for Immunotherapy." *Critical Reviews in Immunology* 37 (2–6): 421–37. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v37.i2-6.110>.

Arai, Junko, Masaki Yasukawa, Hideki Ohnishi, Miki Kakimoto, Atsuhiko Hasegawa, and Shigeru Fujita. 2001. "Identification of Human Telomerase Reverse Transcriptase–Derived Peptides That Induce HLA-A24–Restricted Antileukemia Cytotoxic T Lymphocytes." *Blood* 97 (9): 2903–7. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.9.2903>.

Ayyanan, Ayyakannu, Gianluca Civenni, Laura Ciarloni, Catherine Morel, Nathalie Mueller, Karine Lefort, Anna Mandinova, et al. 2006. "Increased Wnt Signaling Triggers Oncogenic Conversion of Human Breast Epithelial Cells by a Notch-Dependent Mechanism." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (10): 3799–3804. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600065103>.

Babcock, B, B.W Anderson, I Papayannopoulos, A Castilleja, J.L Murray, S Stifani, A.P Kudelka, J.T Wharton, and C.G Ioannides. 1998. "Ovarian and Breast Cytotoxic T Lymphocytes Can Recognize Peptides from the Amino Enhancer of Split Protein of the Notch Complex." *Molecular Immunology* 35 (17): 1121–33. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(98\)00100-X](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(98)00100-X).

Barrow, Catherine, Judy Browning, Duncan MacGregor, Ian D. Davis, Sue Sturrock, Achim A. Jungbluth, and Jonathan Cebon. 2006. "Tumor Antigen Expression in Melanoma Varies According to Antigen and Stage." *Clinical Cancer Research* 12 (3): 764–71. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1544>.

Björkelund, Hanna, Lars Gedda, Magnus Malmqvist, and Karl Andersson. 2013. "Resolving the EGF-EGFR Interaction Characteristics through a Multiple-Temperature, Multiple-Inhibitor, Real-Time Interaction Analysis Approach." *Molecular and Clinical Oncology* 1 (2): 343–52. <https://doi.org/10.3892/mco.2012.37>.

Conclusion

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6): 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

Brichard, V, A Van Pel, T Wölfel, C Wölfel, E De Plaen, B Lethé, P Coulie, and T Boon. 1993. "The Tyrosinase Gene Codes for an Antigen Recognized by Autologous Cytolytic T Lymphocytes on HLA-A2 Melanomas." *The Journal of Experimental Medicine* 178 (2): 489–95. <https://doi.org/10.1084/jem.178.2.489>.

Barker, R N, L-P Erwig, K S K Hill, A Devine, W P Pearce, et A J Rees. 2002. « Antigen Presentation by Macrophages Is Enhanced by the Uptake of Necrotic, but Not Apoptotic, Cells ». *Clinical and Experimental Immunology* 127 (2): 220-25. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01774.x>.

Barker, Robert N., Lars-Peter Erwig, Wayne P. Pearce, Anne Devine, et Andrew J. Rees. 1999. « Differential Effects of Necrotic or Apoptotic Cell Uptake on Antigen Presentation by Macrophages ». *Pathobiology* 67 (5-6): 302-5. <https://doi.org/10.1159/000028085>.

Basu, Sreyashi, Robert J. Binder, Ryuichiro Suto, Kirstin M. Anderson, et Pramod K. Srivastava. 2000. « Necrotic but Not Apoptotic Cell Death Releases Heat Shock Proteins, Which Deliver a Partial Maturation Signal to Dendritic Cells and Activate the NF- κ B Pathway ». *International Immunology* 12 (11): 1539-46. <https://doi.org/10.1093/intimm/12.11.1539>.

Brouckaert, Greet, Michael Kalai, Dmitri V. Krysko, Xavier Saelens, Dominique Vercammen, Matladi Ndlovu, Guy Haegeman, Katharina D'Herde, et Peter Vandenabeele. 2004. « Phagocytosis of Necrotic Cells by Macrophages Is Phosphatidylserine Dependent and Does Not Induce Inflammatory Cytokine Production ». *Molecular Biology of the Cell* 15 (3): 1089-1100. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-09-0668>.

Buonaguro, Luigi, Annacarmen Petrizzo, Maria Lina Tornesello, and Franco M. Buonaguro. 2011a. "Translating Tumor Antigens into Cancer Vaccines." *Clinical and Vaccine Immunology* 18 (1): 23–34. <https://doi.org/10.1128/CVI.00286-10>.

———. 2011b. "Translating Tumor Antigens into Cancer Vaccines." *Clinical and Vaccine Immunology* 18 (1): 23–34. <https://doi.org/10.1128/CVI.00286-10>.

Carethers, John M., and Barbara H. Jung. 2015. "Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer." *Gastroenterology* 149 (5): 1177-1190.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.047>.

Cazzato, Gerardo, Katia Mangialardi, Giovanni Falcicchio, Anna Colagrande, Giuseppe Ingravallo, Francesca Arezzo, Giovanna Giliberti, et al. 2022. "Preferentially Expressed

Conclusion

Antigen in Melanoma (PRAME) and Human Malignant Melanoma: A Retrospective Study.” *Genes* 13 (3): 545. <https://doi.org/10.3390/genes13030545>.

Centelles, Josep J. 2012a. “General Aspects of Colorectal Cancer.” *ISRN Oncology* 2012 (November):1–19. <https://doi.org/10.5402/2012/139268>.

Casiano, Carlos A, Robert L Ochs, et Eng M Tan. 1998. « Distinct Cleavage Products of Nuclear Proteins in Apoptosis and Necrosis Revealed by Autoantibody Probes ». *Cell Death & Differentiation* 5 (2): 183-90. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400336>.

Cvetanovic, Marija, et David S. Ucker. 2004. « Innate Immune Discrimination of Apoptotic Cells: Repression of Proinflammatory Macrophage Transcription Is Coupled Directly to Specific Recognition ». *The Journal of Immunology* 172 (2): 880-89. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.880>.

———. 2012b. “General Aspects of Colorectal Cancer.” *ISRN Oncology* 2012 (November):1–19. <https://doi.org/10.5402/2012/139268>.

Chen, Yao-Tseng, Matthew J. Scanlan, Ugur Sahin, Özlem Türeci, Ali O. Gure, Solam Tsang, Barbara Williamson, Elisabeth Stockert, Michael Pfreundschuh, and Lloyd J. Old. 1997a. “A Testicular Antigen Aberrantly Expressed in Human Cancers Detected by Autologous Antibody Screening.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (5): 1914–18. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.1914>.

———. 1997b. “A Testicular Antigen Aberrantly Expressed in Human Cancers Detected by Autologous Antibody Screening.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94 (5): 1914–18. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.5.1914>.

Cheng, Xiaofei, Xiangming Xu, Dong Chen, Feng Zhao, and Weilin Wang. 2019. “Therapeutic Potential of Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Colorectal Cancer.” *Biomedicine & Pharmacotherapy* 110 (February):473–81. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.082>.

Colicelli, John. 2004. “Human RAS Superfamily Proteins and Related GTPases.” *Science’s STKE* 2004 (250). <https://doi.org/10.1126/stke.2502004re13>.

Coulie, P G, V Brichard, A Van Pel, T Wölfel, J Schneider, C Traversari, S Mattei, et al. 1994. “A New Gene Coding for a Differentiation Antigen Recognized by Autologous Cytolytic T Lymphocytes on HLA-A2 Melanomas.” *The Journal of Experimental Medicine* 180 (1): 35–42. <https://doi.org/10.1084/jem.180.1.35>.

Cox, Andrea L., Jonathan Skipper, Ye Chen, Robert A. Henderson, Timothy L. Darrow, Jeffrey Shabanowitz, Victor H. Engelhard, Donald F. Hunt, and Craig L. Slingluff. 1994. “Identification

Conclusion

of a Peptide Recognized by Five Melanoma-Specific Human Cytotoxic T Cell Lines.” *Science* 264 (5159): 716–19. <https://doi.org/10.1126/science.7513441>.

De Martel, Catherine, Damien Georges, Freddie Bray, Jacques Ferlay, and Gary M Clifford. 2020. “Global Burden of Cancer Attributable to Infections in 2018: A Worldwide Incidence Analysis.” *The Lancet Global Health* 8 (2): e180–90. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7).

De Re, Valli, Laura Caggiari, Mariangela De Zorzi, Valentina Fanotto, Gianmaria Miolo, Fabio Puglisi, Renato Cannizzaro, et al. 2020. “Epstein-Barr Virus BART microRNAs in EBV-Associated Hodgkin Lymphoma and Gastric Cancer.” *Infectious Agents and Cancer* 15 (1): 42. <https://doi.org/10.1186/s13027-020-00307-6>.

Derelanko, Michael J., and Manfred A. Hollinger, eds. 2001. *Handbook of Toxicology*. 0 ed. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420042078>.

Diamandis, Eleftherios P. 1992. “Oncogenes and Tumor Suppressor Genes: New Biochemical Tests.” *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 29 (3–4): 269–305. <https://doi.org/10.3109/10408369209114603>.

Dunn, Gavin P., Lloyd J. Old, and Robert D. Schreiber. 2004a. “The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting.” *Immunity* 21 (2): 137–48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>.

———. 2004b. “The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting.” *Immunity* 21 (2): 137–48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>.

Escors, David. 2014. “Tumour Immunogenicity, Antigen Presentation, and Immunological Barriers in Cancer Immunotherapy.” *New Journal of Science* 2014 (January):1–25. <https://doi.org/10.1155/2014/734515>.

Fearnhead, Nicola S, Jennifer L Wilding, and Walter F Bodmer. 2002. “Genetics of Colorectal Cancer: Hereditary Aspects and Overview of Colorectal Tumorigenesis.” *British Medical Bulletin* 64 (1): 27–43. <https://doi.org/10.1093/bmb/64.1.27>.

Fleming, Matthew, Sreelakshmi Ravula, Sergei F. Tatishchev, and Hanlin L. Wang. 2012. “Colorectal Carcinoma: Pathologic Aspects.” *Journal of Gastrointestinal Oncology* 3 (3): 153–73. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>.

Fridman, Wolf Hervé. 2016. “Historique de l’immunothérapie. Changement de paradigme ?” *Bulletin du Cancer* 103 (November):S122–26. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(16\)30368-X](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(16)30368-X).

Conclusion

Germeau, Catherine, Wenbin Ma, Francesca Schiavetti, Christophe Lurquin, Emmanuelle Henry, Nathalie Vigneron, Francis Brasseur, et al. 2005. "High Frequency of Antitumor T Cells in the Blood of Melanoma Patients before and after Vaccination with Tumor Antigens." *The Journal of Experimental Medicine* 201 (2): 241–48. <https://doi.org/10.1084/jem.20041379>.

Gilboa, Eli. 1999. "The Makings of a Tumor Rejection Antigen." *Immunity* 11 (3): 263–70. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80101-6](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80101-6).

Greiner, Jochen, Mark Ringhoffer, Oliver Simikopinko, Anita Szmargowska, Sandra Huebsch, Ulrich Maurer, Lothar Bergmann, and Michael Schmitt. 2000. "Simultaneous Expression of Different Immunogenic Antigens in Acute Myeloid Leukemia." *Experimental Hematology* 28 (12): 1413–22. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(00\)00550-6](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(00)00550-6).

Greiner, Jochen, Michael Schmitt, Li Li, Krzysztof Giannopoulos, Katrin Bosch, Anita Schmitt, Konstanze Dohner, et al. 2006. "Expression of Tumor-Associated Antigens in Acute Myeloid Leukemia: Implications for Specific Immunotherapeutic Approaches." *Blood* 108 (13): 4109–17. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-023127>.

Gubin, Matthew M., Maxim N. Artyomov, Elaine R. Mardis, and Robert D. Schreiber. 2015. "Tumor Neoantigens: Building a Framework for Personalized Cancer Immunotherapy." *Journal of Clinical Investigation* 125 (9): 3413–21. <https://doi.org/10.1172/JCI80008>.

Gure, Ali O., Ramon Chua, Barbara Williamson, Mithat Gonen, Cathy A. Ferrera, Sacha Gnjatic, Gerd Ritter, et al. 2005. "Cancer-Testis Genes Are Coordinately Expressed and Are Markers of Poor Outcome in Non–Small Cell Lung Cancer." *Clinical Cancer Research* 11 (22): 8055–62. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1203>.

Harisinghani, Mukesh G., Aileen O’Shea, and Ralph Weissleder. 2019. "Advances in Clinical MRI Technology." *Science Translational Medicine* 11 (523): eaba2591. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aba2591>.

Heemskerk, Bianca, Pia Kvistborg, and Ton N M Schumacher. 2012. "The Cancer Antigenome." *The EMBO Journal* 32 (2): 194–203. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.333>.

Henderson, Robert A., Hanspeter Michel, Kazuyasu Sakaguchi, Jeffrey Shabanowitz, Ettore Appella, Donald F. Hunt, and Victor H. Engelhard. 1992. "HLA-A2.1-Associated Peptides from a Mutant Cell Line: A Second Pathway of Antigen Presentation." *Science* 255 (5049): 1264–66. <https://doi.org/10.1126/science.1546329>.

Hernández, Javier, Francisco García-Pons, Yu Chun Lone, Huseyin Firat, Joseph D. Schmidt, Pierre Langlade-Demoyen, and Maurizio Zanetti. 2002. "Identification of a Human Telomerase Reverse Transcriptase Peptide of Low Affinity for HLA A2.1 That Induces Cytotoxic T

Conclusion

Lymphocytes and Mediates Lysis of Tumor Cells.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (19): 12275–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.182418399>.

Huang, L. Q., F. Brasseur, A. Serrano, E. De Plaen, P. van der Bruggen, T. Boon, and A. Van Pel. 1999. “Cytolytic T Lymphocytes Recognize an Antigen Encoded by MAGE-A10 on a Human Melanoma.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 162 (11): 6849–54.

Hunt, Donald F., Robert A. Henderson, Jeffrey Shabanowitz, Kazuyasu Sakaguchi, Hanspeter Michel, Noelle Sevilir, Andrea L. Cox, Ettore Appella, and Victor H. Engelhard. 2007. “Pillars Article: Characterization of Peptides Bound to the Class I MHC Molecule HLA-A2.1 by Mass Spectrometry. *Science* 1992. 255: 1261-1263.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 179 (5): 2669–71.

Hutter, Sonja, Sara Bolin, Holger Weishaupt, and Fredrik J. Swartling. 2017. “Modeling and Targeting MYC Genes in Childhood Brain Tumors.” *Genes* 8 (4): 107. <https://doi.org/10.3390/genes8040107>.

Jan, Rehmat, and Gul-e-Saba Chaudhry. 2019a. “Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics.” *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 9 (2): 205–18. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.024>.

———. 2019b. “Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics.” *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 9 (2): 205–18. <https://doi.org/10.15171/apb.2019.024>.

Johnson, Laura A., Richard A. Morgan, Mark E. Dudley, Lydie Cassard, James C. Yang, Marybeth S. Hughes, Udai S. Kammula, et al. 2009. “Gene Therapy with Human and Mouse T-Cell Receptors Mediates Cancer Regression and Targets Normal Tissues Expressing Cognate Antigen.” *Blood* 114 (3): 535–46. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-211714>.

Jungbluth, Achim A., Cristina R. Antonescu, Klaus J. Busam, Kristin Iversen, Denise Kolb, Keren Coplan, Yao T. Chen, Elisabeth Stockert, Marc Ladanyi, and Lloyd J. Old. 2001. “Monophasic and Biphasic Synovial Sarcomas Abundantly Express Cancer/Testis Antigen Ny-Eso-1 but Not Mage-A1 or Ct7.” *International Journal of Cancer* 94 (2): 252–56. <https://doi.org/10.1002/ijc.1451>.

Kalbasi, Anusha, Carl H. June, Naomi Haas, and Neha Vapiwala. 2013. “Radiation and Immunotherapy: A Synergistic Combination.” *Journal of Clinical Investigation* 123 (7): 2756–63. <https://doi.org/10.1172/JCI69219>.

Kawakami, Y, S Eliyahu, C H Delgado, P F Robbins, K Sakaguchi, E Appella, J R Yannelli, G J Adema, T Miki, and S A Rosenberg. 1994. “Identification of a Human Melanoma Antigen Recognized by Tumor-Infiltrating Lymphocytes Associated with in Vivo Tumor Rejection.”

Conclusion

Proceedings of the National Academy of Sciences 91 (14): 6458–62. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.14.6458>.

Kawakami, Y., P. F. Robbins, X. Wang, J. P. Tupesis, M. R. Parkhurst, X. Kang, K. Sakaguchi, E. Appella, and S. A. Rosenberg. 1998. "Identification of New Melanoma Epitopes on Melanosomal Proteins Recognized by Tumor Infiltrating T Lymphocytes Restricted by HLA-A1, -A2, and -A3 Alleles." *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 161 (12): 6985–92.

Karikó, Katalin, Houping Ni, John Capodici, Marc Lamphier, et Drew Weissman. 2004. « mRNA Is an Endogenous Ligand for Toll-like Receptor 3 ». *Journal of Biological Chemistry* 279 (13): 12542–50. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310175200>.

Kessler, Jan H., Nico J. Beekman, Sandra A. Bres-Vloemans, Pauline Verdijk, Peter A. Van Veelen, Antoinette M. Kloosterman-Joosten, Debby C.J. Vissers, et al. 2001. "Efficient Identification of Novel Hla-A*0201–Presented Cytotoxic T Lymphocyte Epitopes in the Widely Expressed Tumor Antigen Prame by Proteasome-Mediated Digestion Analysis." *The Journal of Experimental Medicine* 193 (1): 73–88. <https://doi.org/10.1084/jem.193.1.73>.

Kim, Ryungsa, Manabu Emi, and Kazuaki Tanabe. 2007. "Cancer Immunoediting from Immune Surveillance to Immune Escape." *Immunology* 121 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x>.

Klinakis, Apostolos, Matthias Szabolcs, Katerina Politi, Hippokratis Kiaris, Spyros Artavanis-Tsakonas, and Argiris Efstratiadis. 2006. "Myc Is a Notch1 Transcriptional Target and a Requisite for Notch1-Induced Mammary Tumorigenesis in Mice." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (24): 9262–67. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603371103>.

Koveitypour, Zahra, Farnoush Panahi, Mehrdad Vakilian, Maryam Peymani, Farzad Seyed Forootan, Mohammad Hossein Nasr Esfahani, and Kamran Ghaedi. 2019a. "Signaling Pathways Involved in Colorectal Cancer Progression." *Cell & Bioscience* 9 (1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0361-4>.

———. 2019b. "Signaling Pathways Involved in Colorectal Cancer Progression." *Cell & Bioscience* 9 (1): 97. <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0361-4>.

Krüger, Tobias, Oliver Schoor, Claudia Lemmel, Bjoern Kraemer, Christian Reichle, Jörn Dengjel, Toni Weinschenk, et al. 2005. "Lessons to Be Learned from Primary Renal Cell Carcinomas: Novel Tumor Antigens and HLA Ligands for Immunotherapy." *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 54 (9): 826–36. <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0650-5>.

Kuipers, Ernst J., William M. Grady, David Lieberman, Thomas Seufferlein, Joseph J. Sung, Petra G. Boelens, Cornelis J. H. Van De Velde, and Toshiaki Watanabe. 2015a. "Colorectal Cancer." *Nature Reviews Disease Primers* 1 (1): 15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>.

Conclusion

———. 2015b. “Colorectal Cancer.” *Nature Reviews Disease Primers* 1 (1): 15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>.

Kyle, Robert A., Terry M. Therneau, S. Vincent Rajkumar, Janice R. Offord, Dirk R. Larson, Matthew F. Plevak, and L. Joseph Melton. 2002. “A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance.” *New England Journal of Medicine* 346 (8): 564–69. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa01133202>.

Lamers, Cor Hj, Stefan Sleijfer, Sabine Van Steenbergen, Pascal Van Elzaker, Brigitte Van Krimpen, Corrien Groot, Arnold Vulto, et al. 2013. “Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma With CAIX CAR-Engineered T Cells: Clinical Evaluation and Management of On-Target Toxicity.” *Molecular Therapy* 21 (4): 904–12. <https://doi.org/10.1038/mt.2013.17>.

Laurent-Puig, P., J. Agostini, and K. Maley. 2010. “Oncogènèse colorectale.” *Bulletin du Cancer* 97 (11): 1311–21. <https://doi.org/10.1684/bdc.2010.1216>.

Levin, Stuart. 1998. “Apoptosis, Necrosis, or Oncosis: What Is Your Diagnosis? A Report from the Cell Death Nomenclature Committee of the Society of Toxicologic Pathologists.” *Toxicological Sciences* 41 (2): 155–56. <https://doi.org/10.1093/toxsci/41.2.155>.

Levin, Stuart, Thomas J. Bucci, Samuel M. Cohen, Andrew S. Fix, Jerry F. Hardisty, Edmund K. Legrand, Robert R. Maronpot, and Benjamin F. Trump. 1999. “The Nomenclature of Cell Death: Recommendations of an Ad Hoc Committee of the Society of Toxicologic Pathologists.” *Toxicologic Pathology* 27 (4): 484–90. <https://doi.org/10.1177/019262339902700419>.

Liebl, Magdalena C., and Thomas G. Hofmann. 2021a. “The Role of P53 Signaling in Colorectal Cancer.” *Cancers* 13 (9): 2125. <https://doi.org/10.3390/cancers13092125>.

———. 2021b. “The Role of P53 Signaling in Colorectal Cancer.” *Cancers* 13 (9): 2125. <https://doi.org/10.3390/cancers13092125>.

Liu, Zhenyi, Ahu Turkoz, Erin N. Jackson, Joseph C. Corbo, John A. Engelbach, Joel R. Garbow, David R. Piwnica-Worms, and Raphael Kopan. 2011. “Notch1 Loss of Heterozygosity Causes Vascular Tumors and Lethal Hemorrhage in Mice.” *The Journal of Clinical Investigation* 121 (2): 800–808. <https://doi.org/10.1172/JCI43114>.

Lu, Yong-Chen, Xin Yao, Jessica S. Crystal, Yong F. Li, Mona El-Gamil, Colin Gross, Lindy Davis, et al. 2014. “Efficient Identification of Mutated Cancer Antigens Recognized by T Cells Associated with Durable Tumor Regressions.” *Clinical Cancer Research* 20 (13): 3401–10. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0433>.

Lurquin, Christophe, Aline Van Pel, Bernard Mariamé, Etienne De Plaen, Jean-Pierre Szikora, Catherine Janssens, Matthias J. Reddehase, Joseph Lejeune, and Thierry Boon. 1989.

Conclusion

“Structure of the Gene of Tum– Transplantation Antigen P91A: The Mutated Exon Encodes a Peptide Recognized with Ld by Cytolytic T Cells.” *Cell* 58 (2): 293–303. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90844-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90844-1).

Ma, Wenbin, Catherine Germeau, Nathalie Vigneron, Anne-Sophie Maernoudt, Sandra Morel, Thierry Boon, Pierre G. Coulie, and Benoît J. Van Den Eynde. 2004. “Two New Tumor-specific Antigenic Peptides Encoded by Gene *MAGE-C2* and Presented to Cytolytic T Lymphocytes by HLA-A2.” *International Journal of Cancer* 109 (5): 698–702. <https://doi.org/10.1002/ijc.20038>.

Ma, Wenbin, Nathalie Vigneron, Jacques Chapiro, Vincent Stroobant, Catherine Germeau, Thierry Boon, Pierre G. Coulie, and Benoît J. Van Den Eynde. 2011. “A *MAGE-C2* Antigenic Peptide Processed by the Immunoproteasome Is Recognized by Cytolytic T Cells Isolated from a Melanoma Patient after Successful Immunotherapy.” *International Journal of Cancer* 129 (10): 2427–34. <https://doi.org/10.1002/ijc.25911>.

Majno, G., and I. Joris. 1995. “Apoptosis, Oncosis, and Necrosis. An Overview of Cell Death.” *The American Journal of Pathology* 146 (1): 3–15.

Mantovani, Alberto, and Antonio Sica. 2010. “Macrophages, Innate Immunity and Cancer: Balance, Tolerance, and Diversity.” *Current Opinion in Immunology* 22 (2): 231–37. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.01.009>.

Markowitz, Sanford D., and Monica M. Bertagnolli. 2009. “Molecular Basis of Colorectal Cancer.” *New England Journal of Medicine* 361 (25): 2449–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804588>.

Mattiuzzi, Camilla, and Giuseppe Lippi. 2019. “Current Cancer Epidemiology.” *Journal of Epidemiology and Global Health* 9 (4): 217. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>.

Mellman, Ira, George Coukos, and Glenn Dranoff. 2011. “Cancer Immunotherapy Comes of Age.” *Nature* 480 (7378): 480–89. <https://doi.org/10.1038/nature10673>.

Michael Lord, J., John Davey, Lorenzo Frigerio, and Lynne M. Roberts. 2000. “Endoplasmic Reticulum-Associated Protein Degradation.” *Seminars in Cell & Developmental Biology* 11 (3): 159–64. <https://doi.org/10.1006/scdb.2000.0160>.

Mittal, Deepak, Matthew M Gubin, Robert D Schreiber, and Mark J Smyth. 2014. “New Insights into Cancer Immunoediting and Its Three Component Phases—Elimination, Equilibrium and Escape.” *Current Opinion in Immunology* 27 (April): 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.01.004>.

Müller-Hermelink, Nele, Heidi Braumüller, Bernd Pichler, Thomas Wieder, Reinhard Mailhammer, Katrin Schaak, Kamran Ghoreschi, et al. 2008. “TNFR1 Signaling and IFN- γ

Conclusion

Signaling Determine Whether T Cells Induce Tumor Dormancy or Promote Multistage Carcinogenesis.” *Cancer Cell* 13 (6): 507–18. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.04.001>.

Napoletano, Francesco, Benjamin Gibert, Keren Yacobi-Sharon, Stéphane Vincent, Clémentine Favrot, Patrick Mehlen, Victor Girard, et al. 2017. “P53-Dependent Programmed Necrosis Controls Germ Cell Homeostasis during Spermatogenesis.” Edited by Gregory P. Copenhaver. *PLoS Genetics* 13 (9): e1007024. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007024>.

Nenclares, P., and K.J. Harrington. 2020. “The Biology of Cancer.” *Medicine* 48 (2): 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.001>.

Nguyen, Ha, and Hong-Quan Duong. 2018. “The Molecular Characteristics of Colorectal Cancer: Implications for Diagnosis and Therapy (Review).” *Oncology Letters*, May. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8679>.

Nia, Hadi T., Lance L. Munn, and Rakesh K. Jain. 2020. “Physical Traits of Cancer.” *Science* 370 (6516): eaaz0868. <https://doi.org/10.1126/science.aaz0868>.

Nilsson, Monique, and John V. Heymach. 2006. “Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway.” *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 1 (8): 768–70.

Novellino, Luisa, Chiara Castelli, and Giorgio Parmiani. 2005. “A Listing of Human Tumor Antigens Recognized by T Cells: March 2004 Update.” *Cancer Immunology, Immunotherapy* 54 (3): 187–207. <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0560-6>.

Roufarshbaf, Mohammad, Nafiseh Esmail, et Vajihe Akbari. 2022. « Comparison of Four Methods of Colon Cancer Cell Lysates Preparation for Ex Vivo Maturation of Dendritic Cells ». *Research in Pharmaceutical Sciences* 17 (1): 43. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.329925>.

Oka, Yoshihiro, Akihiro Tsuboi, Yusuke Oji, Ichiro Kawase, and Haruo Sugiyama. 2008. “WT1 Peptide Vaccine for the Treatment of Cancer.” *Current Opinion in Immunology* 20 (2): 211–20. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.009>.

Pancione, Massimo, Guido Giordano, Andrea Remo, Antonio Febbraro, Lina Sabatino, Erminia Manfrin, Michele Ceccarelli, and Vittorio Colantuoni. 2014. “Immune Escape Mechanisms in Colorectal Cancer Pathogenesis and Liver Metastasis.” *Journal of Immunology Research* 2014:1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/686879>.

Parkhurst, Maria R., Jayne Joo, John P. Riley, Zhiya Yu, Yong Li, Paul F. Robbins, and Steven A. Rosenberg. 2009. “Characterization of Genetically Modified T-Cell Receptors That Recognize the CEA:691-699 Peptide in the Context of HLA-A2.1 on Human Colorectal Cancer

Conclusion

Cells.” *Clinical Cancer Research* 15 (1): 169–80. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1638>.

Parkhurst, Maria R, James C Yang, Russell C Langan, Mark E Dudley, Debbie-Ann N Nathan, Steven A Feldman, Jeremy L Davis, et al. 2011. “T Cells Targeting Carcinoembryonic Antigen Can Mediate Regression of Metastatic Colorectal Cancer but Induce Severe Transient Colitis.” *Molecular Therapy* 19 (3): 620–26. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.272>.

Parmiani, Giorgio, Annamaria De Filippo, Luisa Novellino, and Chiara Castelli. 2007. “Unique Human Tumor Antigens: Immunobiology and Use in Clinical Trials.” *The Journal of Immunology* 178 (4): 1975–79. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.1975>.

Philipps, C, M McMillan, P M Flood, D B Murphy, J Forman, D Lancki, J E Womack, R S Goodenow, and H Schreiber. 1985. “Identification of a Unique Tumor-Specific Antigen as a Novel Class I Major Histocompatibility Molecule.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82 (15): 5140–44. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.15.5140>.

Pitot, H. C. 1993. “The Molecular Biology of Carcinogenesis.” *Cancer* 72 (3 Suppl): 962–70. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930801\)72:3+<962::aid-cnrcr2820721303>3.0.co;2-h](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930801)72:3+<962::aid-cnrcr2820721303>3.0.co;2-h).

Piaton, Eric, Monique Fabre, Isabelle Goubin-Versini, Marie-Françoise Bretz-Grenier, Monique Courtade-Saïdi, Serge Vincent, Geneviève Belleannée, et al. 2015. « Recommandations techniques et règles de bonne pratique pour la coloration de May-Grünwald-Giemsa : revue de la littérature et apport de l’assurance qualité ». *Annales de Pathologie* 35 (4): 294-305. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2015.05.019>.

Powell, Jonathan D., and Maureen R. Horton. 2005. “Threat Matrix: Low-Molecular-Weight Hyaluronan (HA) as a Danger Signal.” *Immunologic Research* 31 (3): 207–18. <https://doi.org/10.1385/IR:31:3:207>.

Quezada, Sergio A., Karl S. Peggs, Tyler R. Simpson, and James P. Allison. 2011. “Shifting the Equilibrium in Cancer Immunoediting: From Tumor Tolerance to Eradication.” *Immunological Reviews* 241 (1): 104–18. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01007.x>.

Remo, A., M. Pancione, C. Zanella, and R. Vendraminelli. 2012. “Molecular Pathology of Colorectal Carcinoma. A Systematic Review Centred on the New Role of the Pathologist.” *Pathologica* 104 (6): 432–41.

Rezvani, Katayoun, Agnes S. M. Yong, Abdul Tawab, Behnam Jafarpour, Rhoda Eniafe, Stephan Mielke, Bipin N. Savani, et al. 2009. “Ex Vivo Characterization of Polyclonal Memory CD8+ T-Cell Responses to PRAME-Specific Peptides in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute and Chronic Myeloid Leukemia.” *Blood* 113 (10): 2245–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-144071>.

Conclusion

Robbins, Paul F., Sadik H. Kassim, Thai L.N. Tran, Jessica S. Crystal, Richard A. Morgan, Steven A. Feldman, James C. Yang, et al. 2015. "A Pilot Trial Using Lymphocytes Genetically Engineered with an NY-ESO-1-Reactive T-Cell Receptor: Long-Term Follow-up and Correlates with Response." *Clinical Cancer Research* 21 (5): 1019–27. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2708>.

Roy, Ps, and Bj Saikia. 2016. "Cancer and Cure: A Critical Analysis." *Indian Journal of Cancer* 53 (3): 441. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>.

Sahin, U, O Türeci, H Schmitt, B Cochlovius, T Johannes, R Schmits, F Stenner, G Luo, I Schobert, and M Pfreundschuh. 1995. "Human Neoplasms Elicit Multiple Specific Immune Responses in the Autologous Host." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92 (25): 11810–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.25.11810>.

Sameer, Aga Syed. 2013. "Colorectal Cancer: Molecular Mutations and Polymorphisms." *Frontiers in Oncology* 3. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00114>.

Schirle, M., W. Keilholz, B. Weber, C. Gouttefangeas, T. Dumrese, H. D. Becker, S. Stevanović, and H. G. Rammensee. 2000. "Identification of Tumor-Associated MHC Class I Ligands by a Novel T Cell-Independent Approach." *European Journal of Immunology* 30 (8): 2216–25. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(2000\)30:8<2216::AID-IMMU2216>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1521-4141(2000)30:8<2216::AID-IMMU2216>3.0.CO;2-7).

Schreiber, Robert D., Lloyd J. Old, and Mark J. Smyth. 2011. "Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion." *Science* 331 (6024): 1565–70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.

Schubert, Ulrich, Luis C. Antón, James Gibbs, Christopher C. Norbury, Jonathan W. Yewdell, and Jack R. Bennink. 2000. "Rapid Degradation of a Large Fraction of Newly Synthesized Proteins by Proteasomes." *Nature* 404 (6779): 770–74. <https://doi.org/10.1038/35008096>.

Schwartz, S. M., and M. R. Bennett. 1995. "Death by Any Other Name." *The American Journal of Pathology* 147 (2): 229–34.

Shay, Jerry W., and Woodring E. Wright. 2019. "Telomeres and Telomerase: Three Decades of Progress." *Nature Reviews Genetics* 20 (5): 299–309. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0099-1>.

Shi, Yan, James E. Evans, and Kenneth L. Rock. 2003. "Molecular Identification of a Danger Signal That Alerts the Immune System to Dying Cells." *Nature* 425 (6957): 516–21. <https://doi.org/10.1038/nature01991>.

Conclusion

Shibuya, M. 2011. "Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies." *Genes & Cancer* 2 (12): 1097–1105. <https://doi.org/10.1177/1947601911423031>.

Simonson, Cyndy. 2018. "Colorectal Cancer – An Update for Primary Care Nurse Practitioners." *The Journal for Nurse Practitioners* 14 (4): 344–50. <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.12.030>.

Skipper, J. C., P. H. Gulden, R. C. Hendrickson, N. Harthun, J. A. Caldwell, J. Shabanowitz, V. H. Engelhard, D. F. Hunt, and C. L. Slingluff. 1999. "Mass-Spectrometric Evaluation of HLA-A*0201-Associated Peptides Identifies Dominant Naturally Processed Forms of CTL Epitopes from MART-1 and Gp100." *International Journal of Cancer* 82 (5): 669–77. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990827\)82:5<669::aid-ijc9>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990827)82:5<669::aid-ijc9>3.0.co;2-#).

Smyth, Mark J., Kevin Y.T. Thia, Shayna E.A. Street, Duncan MacGregor, Dale I. Godfrey, and Joseph A. Trapani. 2000. "Perforin-Mediated Cytotoxicity Is Critical for Surveillance of Spontaneous Lymphoma." *The Journal of Experimental Medicine* 192 (5): 755–60. <https://doi.org/10.1084/jem.192.5.755>.

Tomita, Yusuke, Katsunori Imai, Satoru Senju, Atsushi Irie, Mitsuhiro Inoue, Yuki Hayashida, Kenji Shiraiishi, et al. 2011. "A Novel Tumor-associated Antigen, Cell Division Cycle 45-like Can Induce Cytotoxic T-lymphocytes Reactive to Tumor Cells." *Cancer Science* 102 (4): 697–705. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01865.x>.

Traversari, Catia, Pierre Van Der Bruggen, Benoît Van Den Eynde, Philippe Hainaut, Carine Lemoine, Nobuyoshi Ohta, Lloyd Old, and Thierry Boon. 1992. "Transfection and Expression of a Gene Coding for a Human Melanoma Antigen Recognized by Autologous Cytolytic T Lymphocytes." *Immunogenetics* 35 (3): 145–52. <https://doi.org/10.1007/BF00185107>.

Van Den Eynde, B, O Peeters, O De Backer, B Gaugler, S Lucas, and T Boon. 1995. "A New Family of Genes Coding for an Antigen Recognized by Autologous Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma." *The Journal of Experimental Medicine* 182 (3): 689–98. <https://doi.org/10.1084/jem.182.3.689>.

Van Der Bruggen, P., C. Traversari, P. Chomez, C. Lurquin, E. De Plaen, B. Van Den Eynde, A. Knuth, and T. Boon. 1991a. "A Gene Encoding an Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma." *Science* 254 (5038): 1643–47. <https://doi.org/10.1126/science.1840703>.

———. 1991b. "A Gene Encoding an Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma." *Science* 254 (5038): 1643–47. <https://doi.org/10.1126/science.1840703>.

Conclusion

Vesely, Matthew D., Michael H. Kershaw, Robert D. Schreiber, and Mark J. Smyth. 2011. "Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer." *Annual Review of Immunology* 29 (1): 235–71. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>.

Vigneron, N., A. Ooms, S. Morel, W. Ma, G. Degiovanni, and B.J. Van Den Eynde. 2005. "A Peptide Derived from Melanocytic Protein Gp100 and Presented by HLA-B35 Is Recognized by Autologous Cytolytic T Lymphocytes on Melanoma Cells." *Tissue Antigens* 65 (2): 156–62. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2005.00365.x>.

Vigneron, Nathalie. 2015a. "Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy." *BioMed Research International* 2015:1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/948501>.

———. 2015b. "Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy." *BioMed Research International* 2015:1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/948501>.

Vigneron, Nathalie, Vincent Stroobant, Benoît J. Van den Eynde, and Pierre van der Bruggen. 2013. "Database of T Cell-Defined Human Tumor Antigens: The 2013 Update." *Cancer Immunity* 13:15.

Weber, Shannon M., and Steven L. Carroll. 2021. "The Role of R-Ras Proteins in Normal and Pathologic Migration and Morphologic Change." *The American Journal of Pathology* 191 (9): 1499–1510. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.05.008>.

Wilczyński, Jacek R., and Markus Duechler. 2010. "How Do Tumors Actively Escape from Host Immunosurveillance?" *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 58 (6): 435–48. <https://doi.org/10.1007/s00005-010-0102-1>.

Wilkinson, Anna N. 2021. "L'immunothérapie." *Canadian Family Physician* 67 (7): e174–77. <https://doi.org/10.46747/cfp.6707e174>.

Wirth, Thomas C., and Florian Kühnel. 2017. "Neoantigen Targeting—Dawn of a New Era in Cancer Immunotherapy?" *Frontiers in Immunology* 8 (December):1848. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01848>.

Yamamoto, Tori N., Rigel J. Kishton, and Nicholas P. Restifo. 2019. "Developing Neoantigen-Targeted T Cell-Based Treatments for Solid Tumors." *Nature Medicine* 25 (10): 1488–99. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0596-y>.

Zhang, Jian-Ying, Kok Sun Looi, and Eng M. Tan. 2009. "Identification of Tumor-Associated Antigens as Diagnostic and Predictive Biomarkers in Cancer." In *Tumor Biomarker Discovery*, edited by Michael A. Tainsky, 520:1–10. Methods in Molecular Biology. Totowa, NJ: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-811-9_1.

Conclusion

Zilberberg, Jenny, Rena Feinman, and Robert Korngold. 2015. "Strategies for the Identification of T Cell–Recognized Tumor Antigens in Hematological Malignancies for Improved Graft-versus-Tumor Responses after Allogeneic Blood and Marrow Transplantation." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 21 (6): 1000–1007. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.11.001>.

Zur Hausen, Harald. 2009. "The Search for Infectious Causes of Human Cancers: Where and Why." *Virology* 392 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.06.001>

