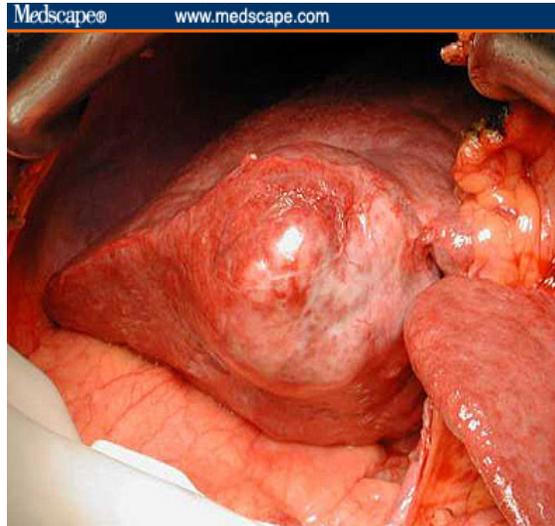


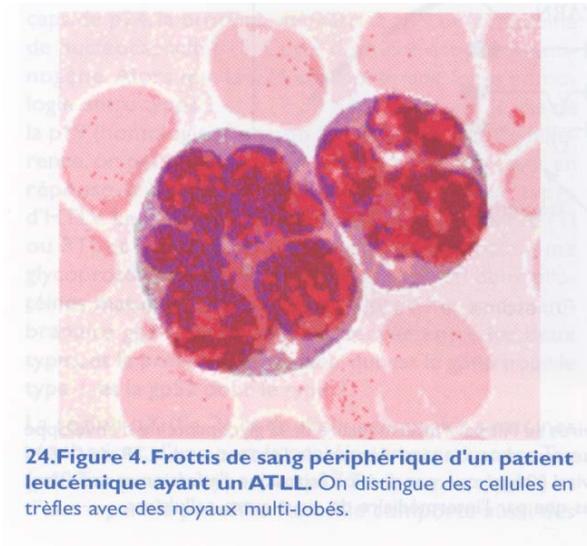
# Virus et Cancers



**EBV 1964**



**Hépatite B 1971**  
**Hépatite C 1989**



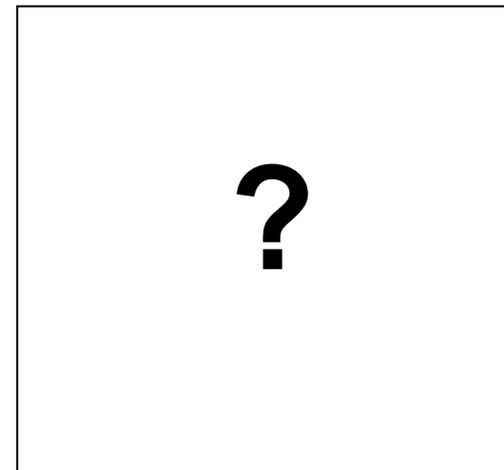
**HTLV1 1980**



**HPVs onco. 1983**



**HHV8 1994**



## Rétrovirus ?

An infectious retrovirus susceptible to an IFN antiviral pathway from human prostate tumors

Beihua Dong\*, Sanggu Kim†, Seunghee Hong\*‡, Jaydip Das Gupta\*, Krishnamurthy Malathi\*, Eric A. Klein§, Don Ganem¶||\*\*, Joseph L. DeRisi\*\*\*††, Samson A. Chow†‡‡, and Robert H. Silverman\*§§

*PNAS, 2007*

## Polyomavirus ?

Carcinome de Merckel et nouveau polyomavirus ,  
*Feng H, Shuda M, Chang Y Moore, PS, Science 2008*



Figure—Recurrent Merkel-cell carcinoma.

# Virus et Cancers

---

2002 :

11 millions cancers / an (7 millions décès/ an)

**1.9 millions cancers liés aux infections (17 %)**

**71% associés à des Virus**

*Parkin DM, Int J Cancer 2006*



## **Virus et Cancers : Critères d'associations « à géométrie variable »**

---

### **- Epidémiologiques :**

- . « Co-localisation géographique » infections-tumeurs**
- . Infection précédant la tumeur**

### **-Virologiques :**

#### **.in vivo :**

- présence virus à l'état clonal dans la cellule tumorale**
- marqueurs virologiques précédant et pendant le cancer**

#### **.in vitro :**

- virus ou gènes viraux « transformant » les cellules**
- modèle animal de tumorigénèse**

### **-Thérapeutiques :**

- . diminution incidence du cancer après prévention infection**
- . tt du cancer avec des thérapeutiques ciblant le virus**

**Persistence Virale**  
avec ou sans intégration génomique  
Infection virale chronique ou latence-réactivation

↓  
**Immuno  
Modulation**

↓  
**Inhibition  
Apoptose**

↓  
**Croissance et  
Prolifération  
cellulaire**

↓  
**Instabilité  
Génétique**

persistance du génome viral pendant la X cellulaire  
transmission du virus de cellules à cellules ou inter-individus

**+**

**Cofacteurs Endogènes et Exogènes**

**=**

**Transformation cellulaire**  
**Maintien du phénotype transformé**

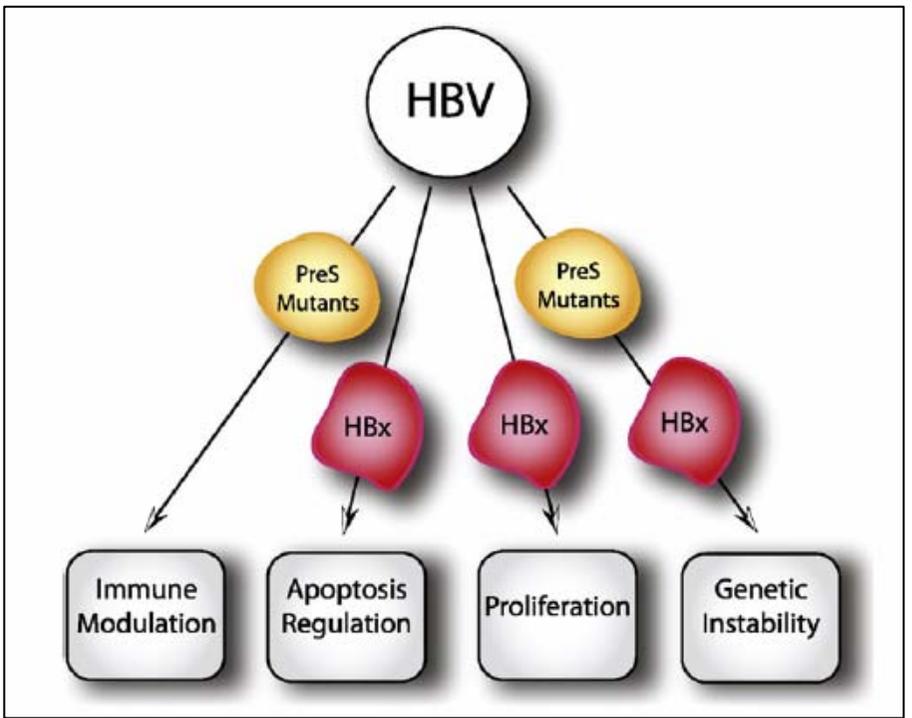
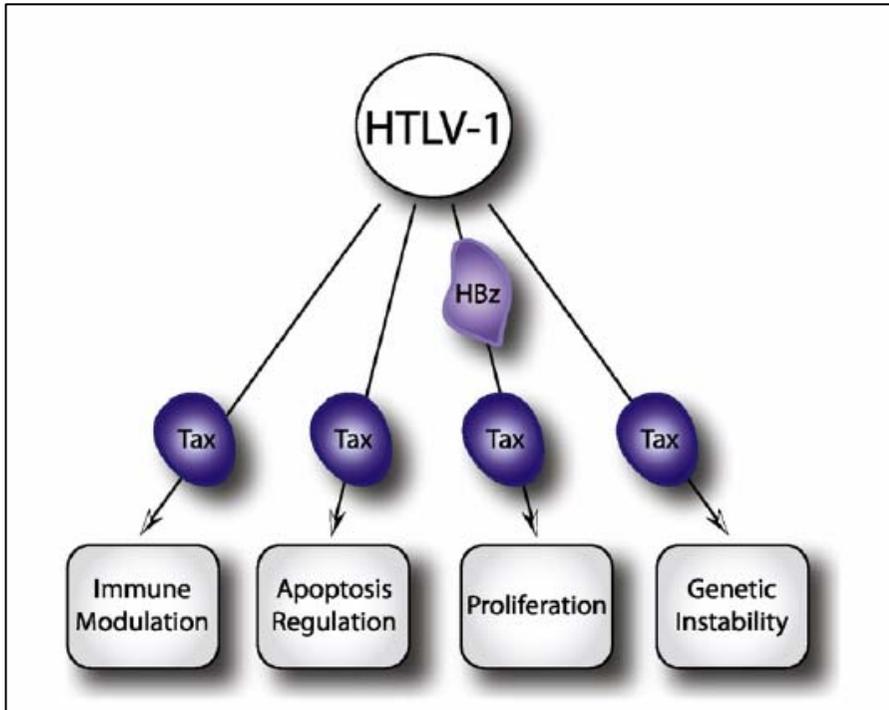
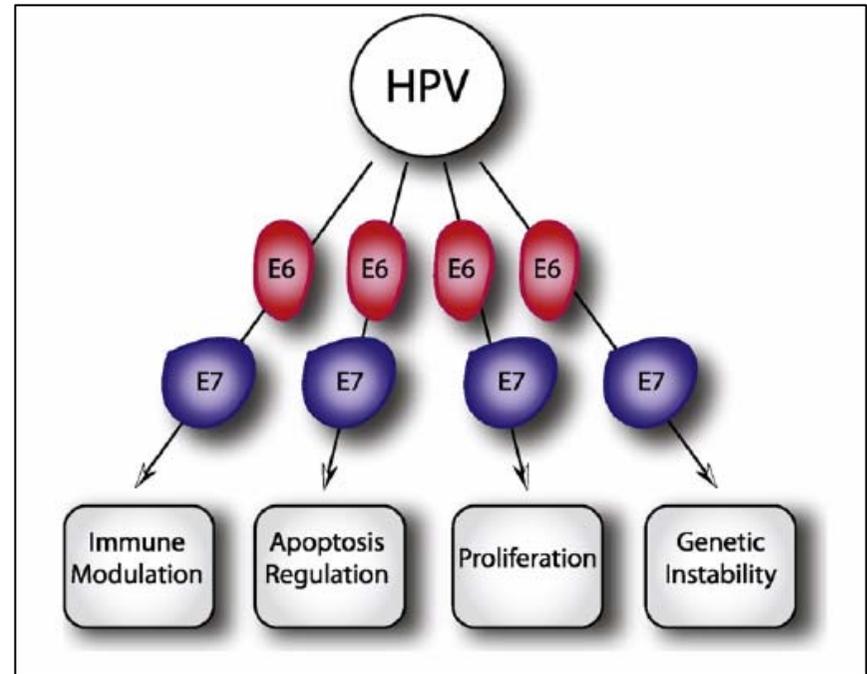
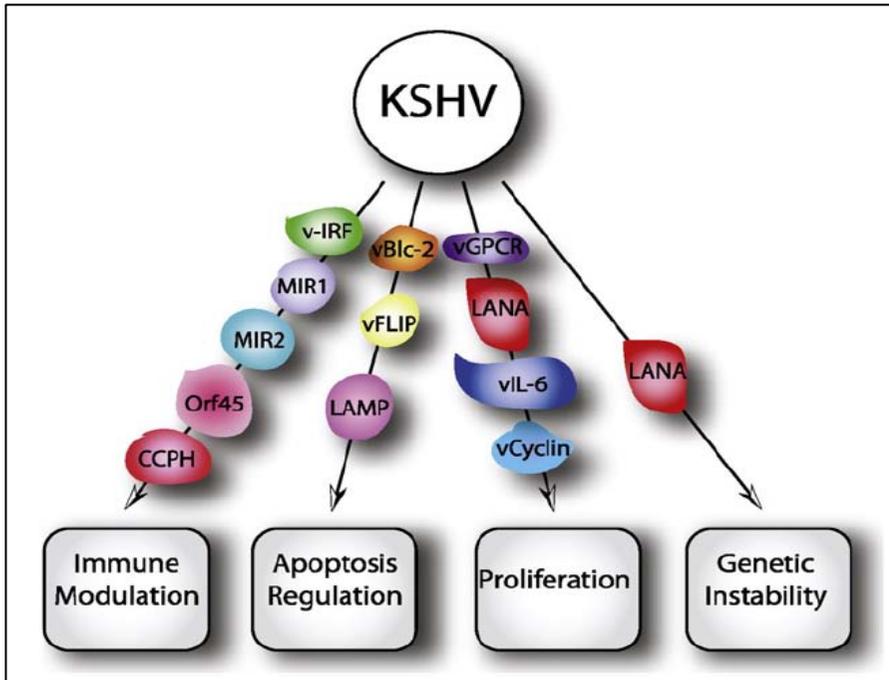
**Initiation**

**Promotion**

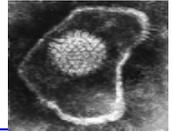
**Progression**

**Métastase**





# Virus d'Epstein-Barr (EBV, HHV4)



## *in vitro* :

- . Immortalisant (lymphocytes B), Transformant , Tumorigène

## . Gènes de latence :

- . 9 protéines :

6 EBNAs (1, 2, 3A, 3B, 3C, LP)

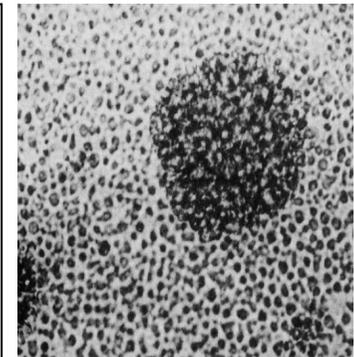
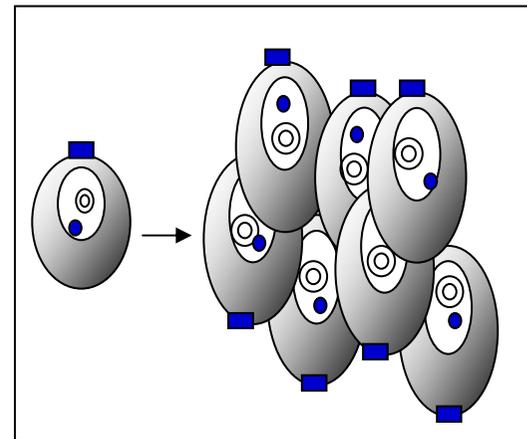
3 LMPs (1, 2A, 2B)

- . Autres protéines ?

- . ARNs non codants EBERs

- . Micro ARNs

- . **immortalisation, transformation**



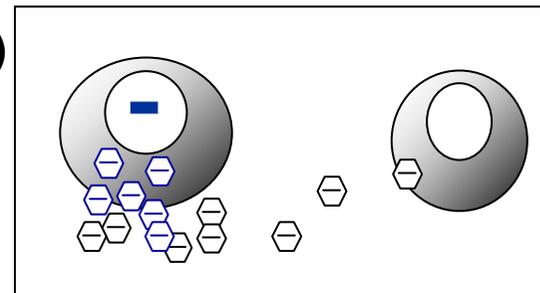
## . Gènes du cycle lytique

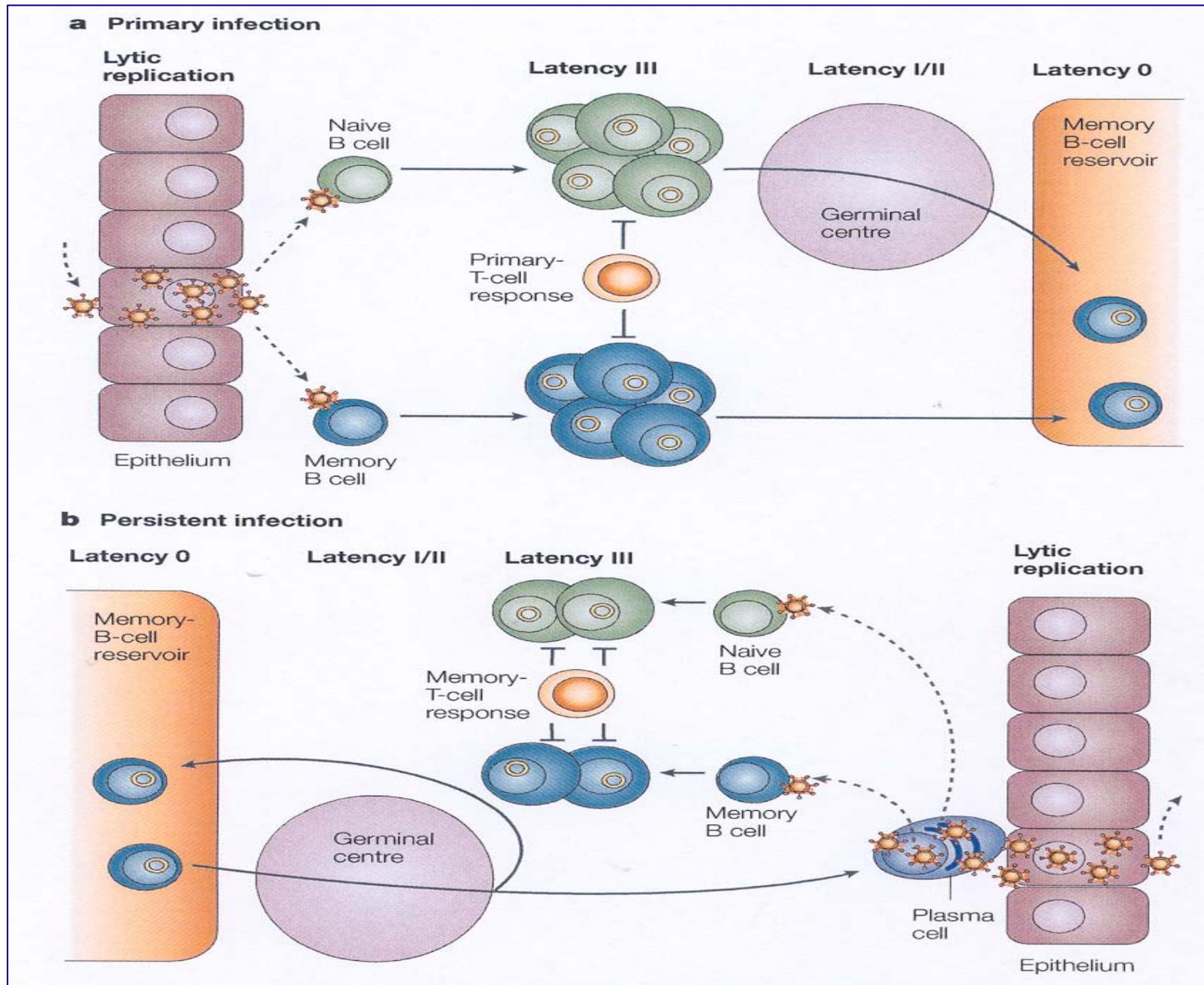
- . 60 gènes (immédiat early, early, late)

- . production de nouveaux virus

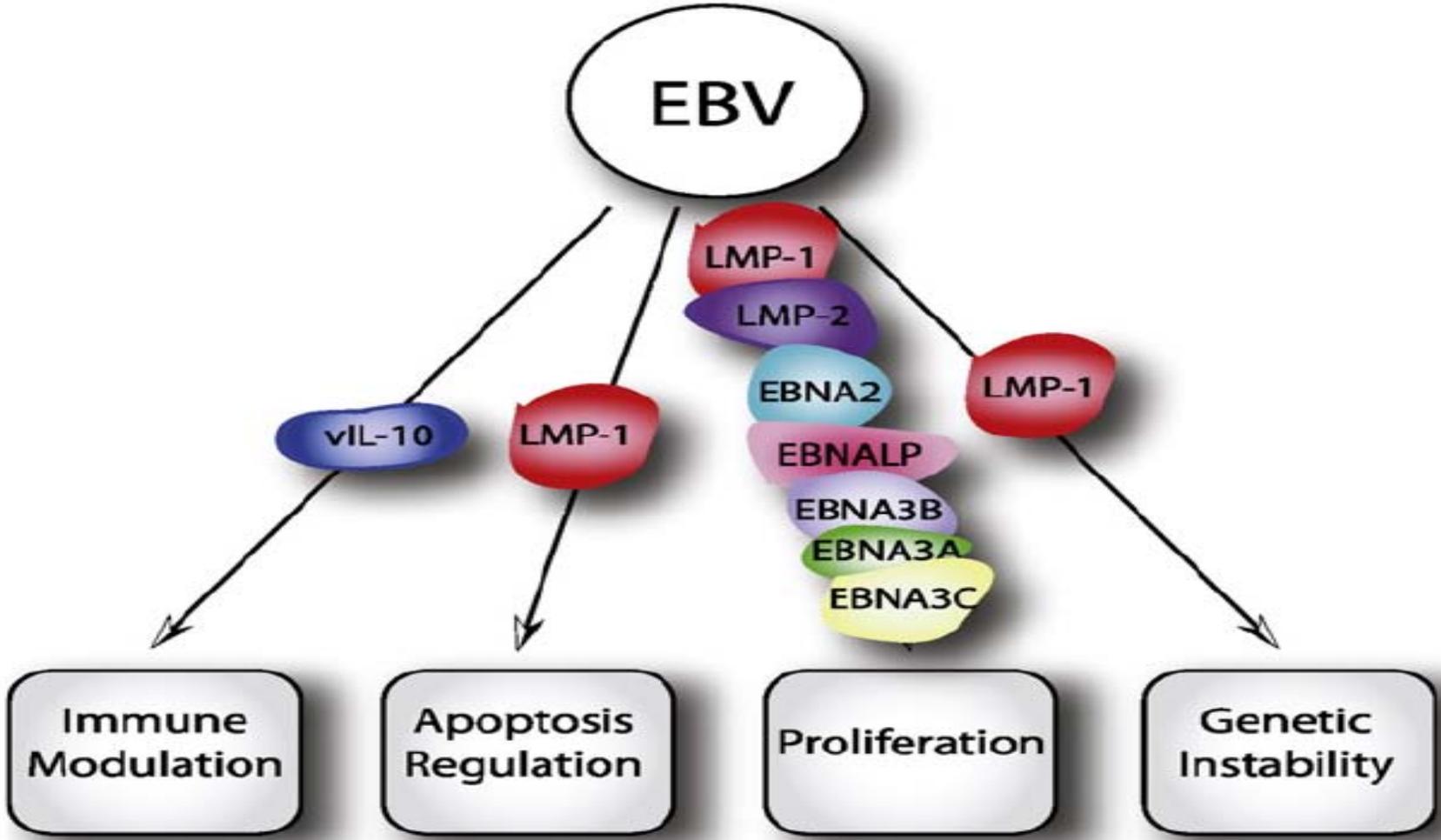
- . **lyse cellulaire**

- . **rôle dans l'immortalisation ?**





Young LS and Rickinson AB, *Nature Reviews Cancer* 2004



+

**Cofacteurs Endogènes et Exogènes**

=

**Transformation cellulaire**

# LMP1 : « l'oncogène de l'EBV » ?

---

## . Épigénétique :

### .Methylation de gènes cellulaires :

inactivation des gènes suppresseur de tumeurs

E-Cadherine : Augmentation de la migration cellulaire (*lee, 2005*)

### . micro ARN :

inhibition ARN messenger de l'immunité innée ( IFN) (*Kim do J virol 2008*)

## . Influence sur microenvironnement tumoral ( « cross talking »)

cellules de Reed Sternberg exprimant LMP1 :

——> expression des cytokines Th2

——> déficit de l'immunité cellulaire Th1 anti LMP1

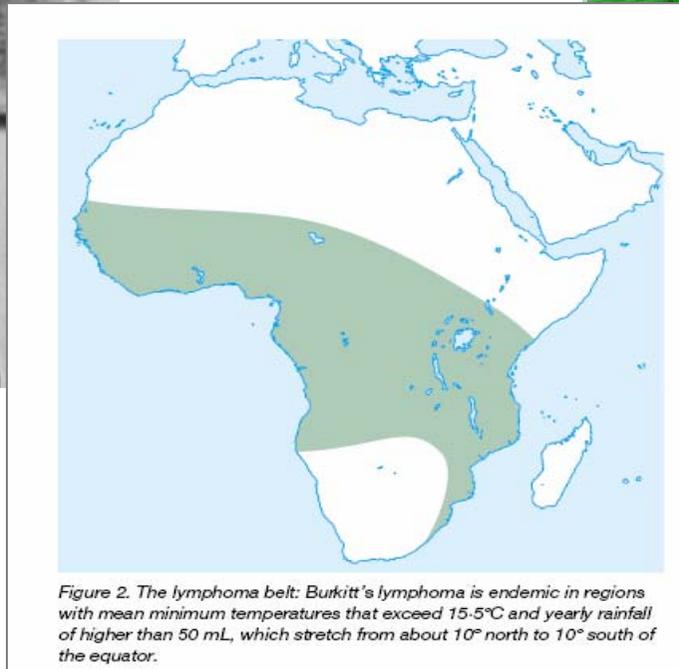
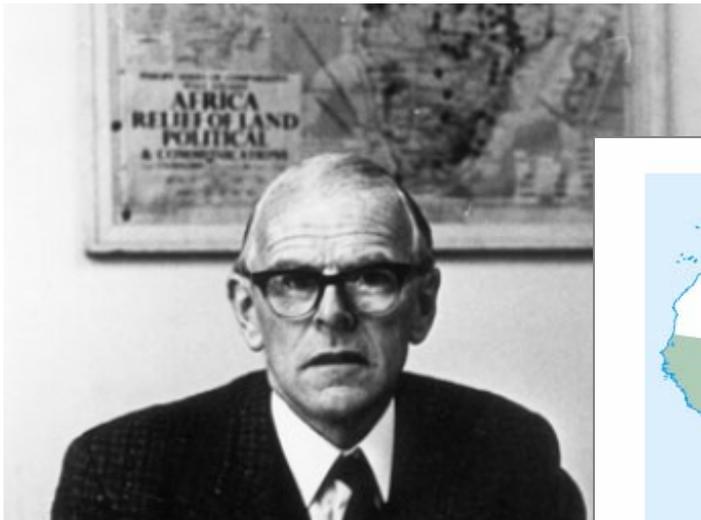
## . Variants de LMP1 + oncogène?

*Flanagan JM British J Cancer 2007*

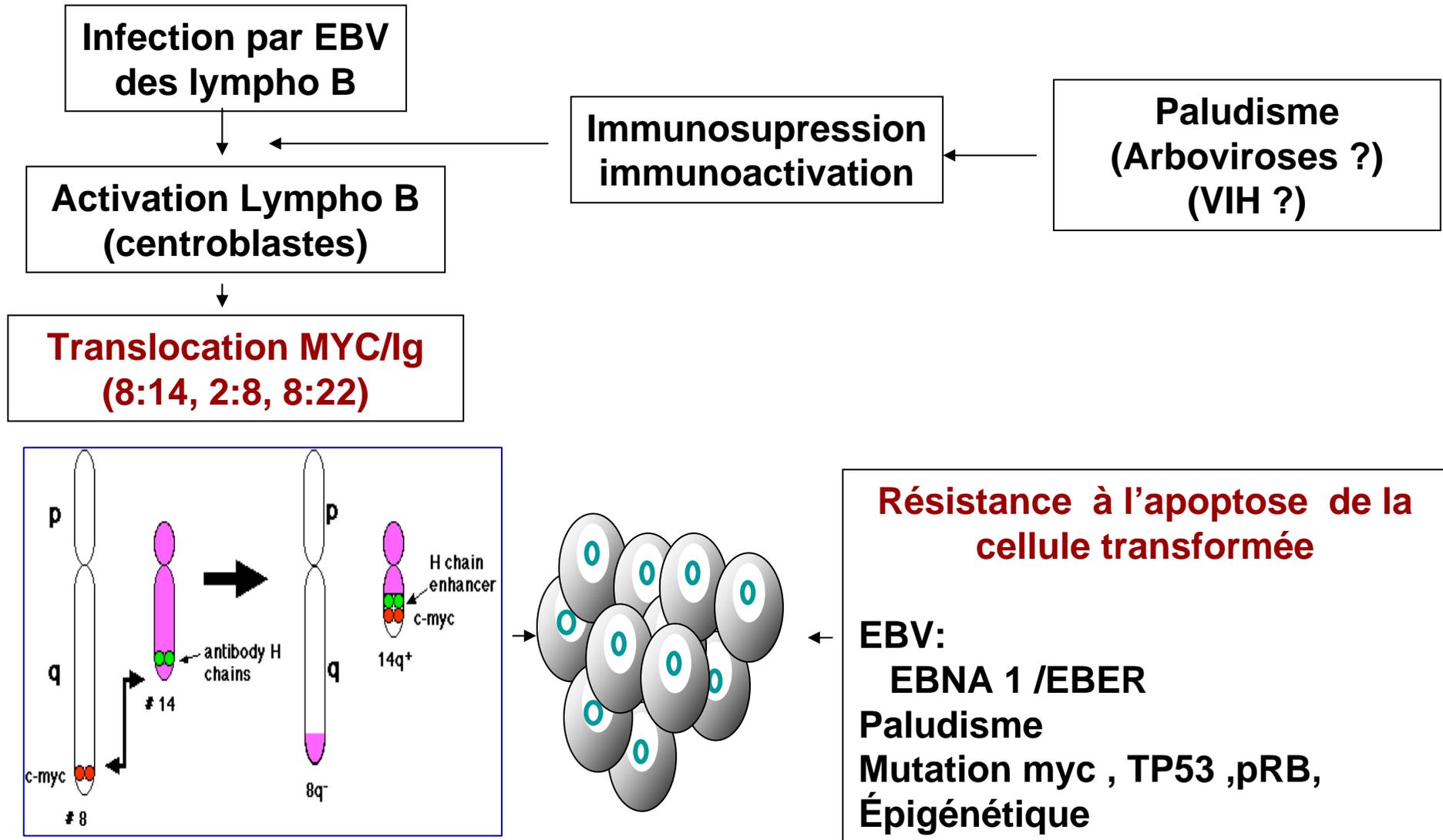
*Elgui de oliveira D, Cancer letters 2007*

## Lymphome de Burkitt « endémique »

**Cancer de l'enfant le + fréquent en Afrique sub saharienne**  
**100% EBV +**  
**Augmentation des Ac IgG anti VCA avant la tumeur**  
**Génome viral clonal dans la cellule transformée**  
**Latence I ( EBNA1, BARF0, EBER) le plus souvent**



# Lymphome de Burkitt Endémique : une association de malfaiteurs pour créer et maintenir la translocation de du gène c-Myc



# Syndrom Lympheprolifératif post transplantation (SLPT)

0.2 % à 30 % des greffes d'organe solides :

- . statut EBV : D+ R-.
- . intensité immunosuppression +++
- . type d'organe transplanté +++
- . EBV 90% Latence III (6 EBNA, 3LMPs, BARF0, EBERs)

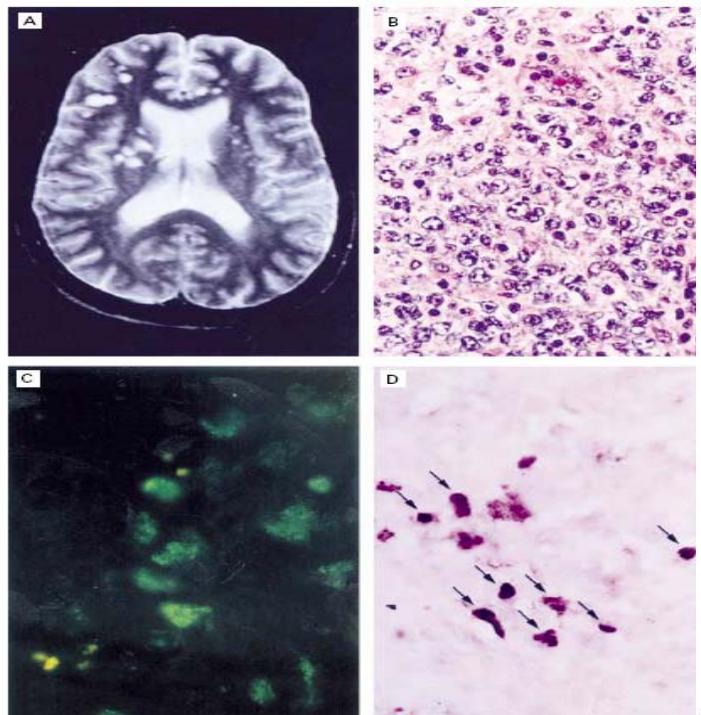


Fig. 2. (A) Contrast-enhanced CT showed homogenous enhanced mural nodules (arrow) at wall of dilated small intestine. The descending colon was collapsed. (B) Well-enhanced segmental wall thickening (arrow) at terminal ileum, causing lumen obstruction. There was also minimal ascites near the obstruction.

Y.-C. Hsu et al. / Digestive and Liver Disease xxx (2007) xxx–xxx

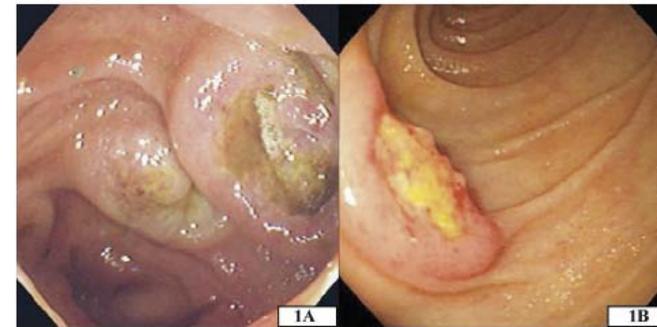


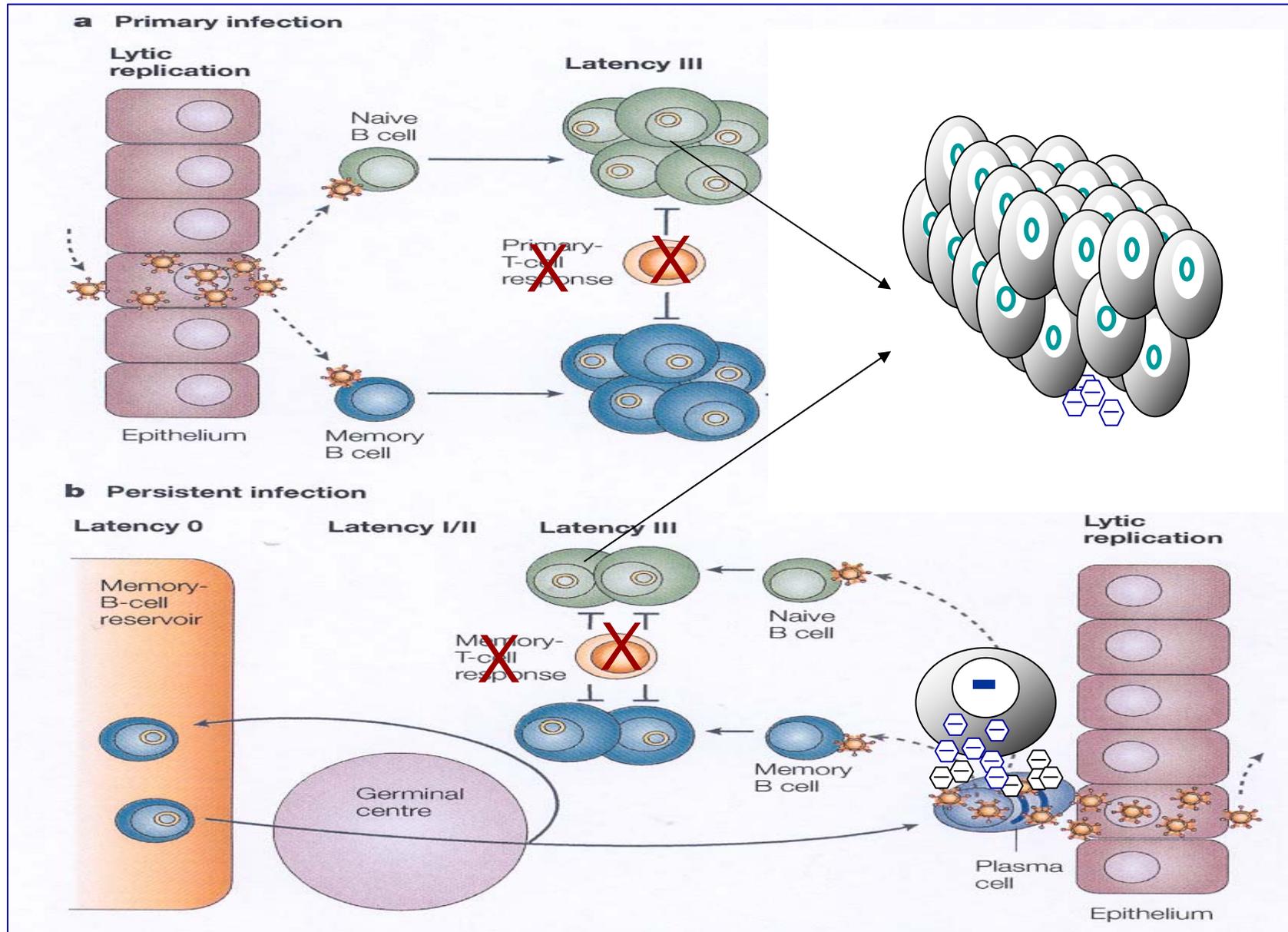
Fig. 1. (A) Colonoscopy showing two elevated ulcers with raised margins at terminal ileum. (B) Ulcerative nodular lesions at second portion of duodenum.



Fig. 2. (A) Contrast-enhanced CT showed homogenous enhanced mural nodules (arrow) at wall of dilated small intestine. The descending colon was collapsed. (B) Well-enhanced segmental wall thickening (arrow) at terminal ileum, causing lumen obstruction. There was also minimal ascites near the obstruction.

**Slifkin M, Drugs 2004, Preiksaitis Clin Infect dis 2004  
Gottschlack Ann Rev Med 2005, Cohen N Eng J Med 2003**

# SLPT : la baisse de l'immunosurveillance cellulaire anti EBV est déterminante :



# SLPT : La baisse de l'immunité cellulaire anti-EBV ne suffit pas ?

---

## - Susceptibilité génétique :

- .sexe masculin?

- .race caucasienne ?

- .polymorphisme dans gènes des cytokines pro et anti-inflammatoires

*Dierksheide Blood 2005, Lee Clin Transplant 2006, Babel Transplant 2007*

## - Anomalies chromosomiques

- . BCL6 mutation dans 40%des PTLD de SOT *Cesarman E , Blood 1999*

- . instabilité génomique *Duval A, PNAS 2004*

## - Autres virus( CMV, HCV?)

## - Micro environnement du greffon stimulation antigénique chronique

# SLPT : intérêt et limites de la charge virale EBV dans le sang

---

	Cut-off	Sensibilité %	Spécificité %
<b>Plasma copies/ml</b>			
<i>Van Esser (2001)</i>	1000	100	39
<i>Ohga (2001)</i>	40 000	100	100
<b>Sang total (copies/ml)</b>			
<i>Gärtner (2002)</i>	10 000	87	91

---

- . Quels seuils pour un traitement préemptif ?
- . Intérêt des cinétiques des CV et autres facteurs de risque
- . **intérêt couplage avec mesure CTL anti- EBV :**  
**CV EBV élevée + CTL faibles à risque de SLPT**

*Preisksaitis J, Clin Infect Dis, 2004 ,Oertel S , Ann Hematol 2006*

*Meij P, Blood 2003, Clave E , Transplantation 2004, Lee TC Clin transplant 2006*

# Lymphomes malins associés au VIH

---

## -LMNH :

La cause la + fréquente de décès « SIDA » dans les pays développés  
LMNH immunoblastiques 70 à 100% EBV + (Latence III)  
Burkitt 30% EBV +

## -Maladie de Hodgkin 90 % EBV +:

Augmentation incidence sous HAART ?  
Latence II (EBNA 1, LMP1, LMP2, BARF, EBERs, )

## -Rôles du VIH ?:

Immunodépression

Immuno-activation chronique :

Rôle dans l'activation des lymphocytes B ( tat, IL6, IL10)

**Charge virale VIH + > 500Copies/mL :**

facteur de risque de LMNH indépendant des CD4 (*Zoulaify, CROI 2008 oral 16*)

*Grogg K, J Clin Pathol 2007  
Noguchi K Cancer Sci 2007*

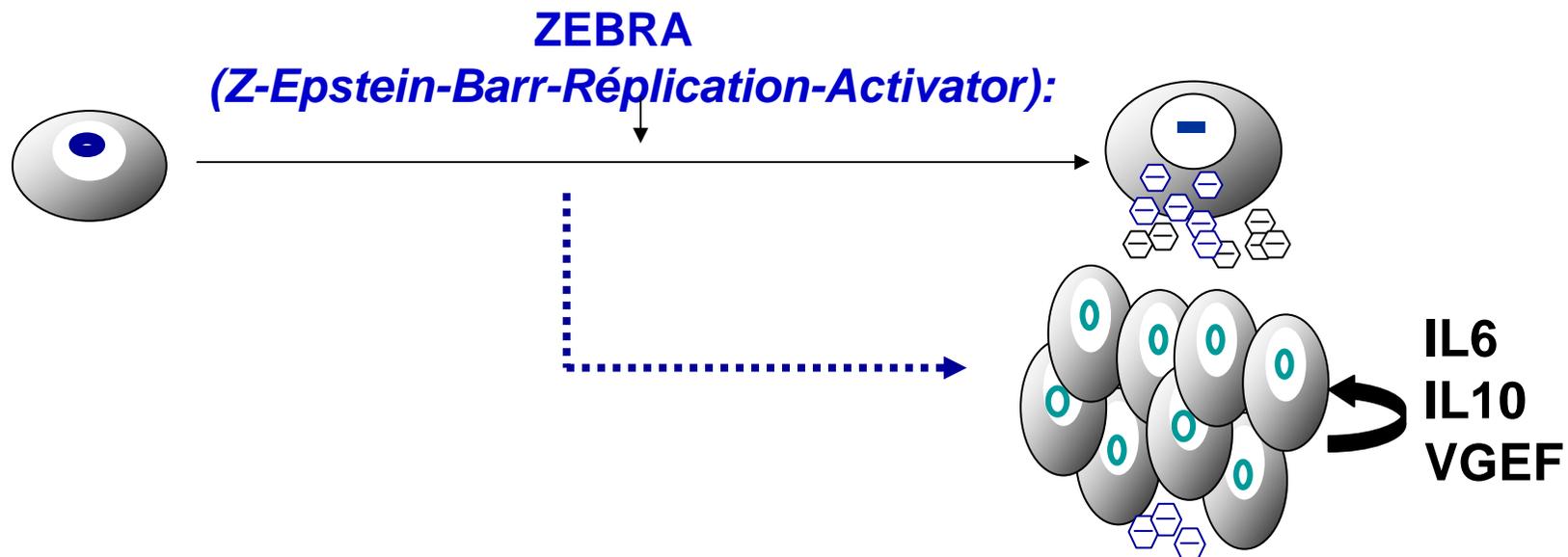
# Le rôle du cycle lytique dans les lymphome associés à l'EBV chez l'immunodéprimé?

JOURNAL OF VIROLOGY, Nov. 2005, p. 13993–14003  
0022-538X/05/\$08.00+0 doi:10.1128/JVI.79.22.13993–14003.2005  
Copyright © 2005, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

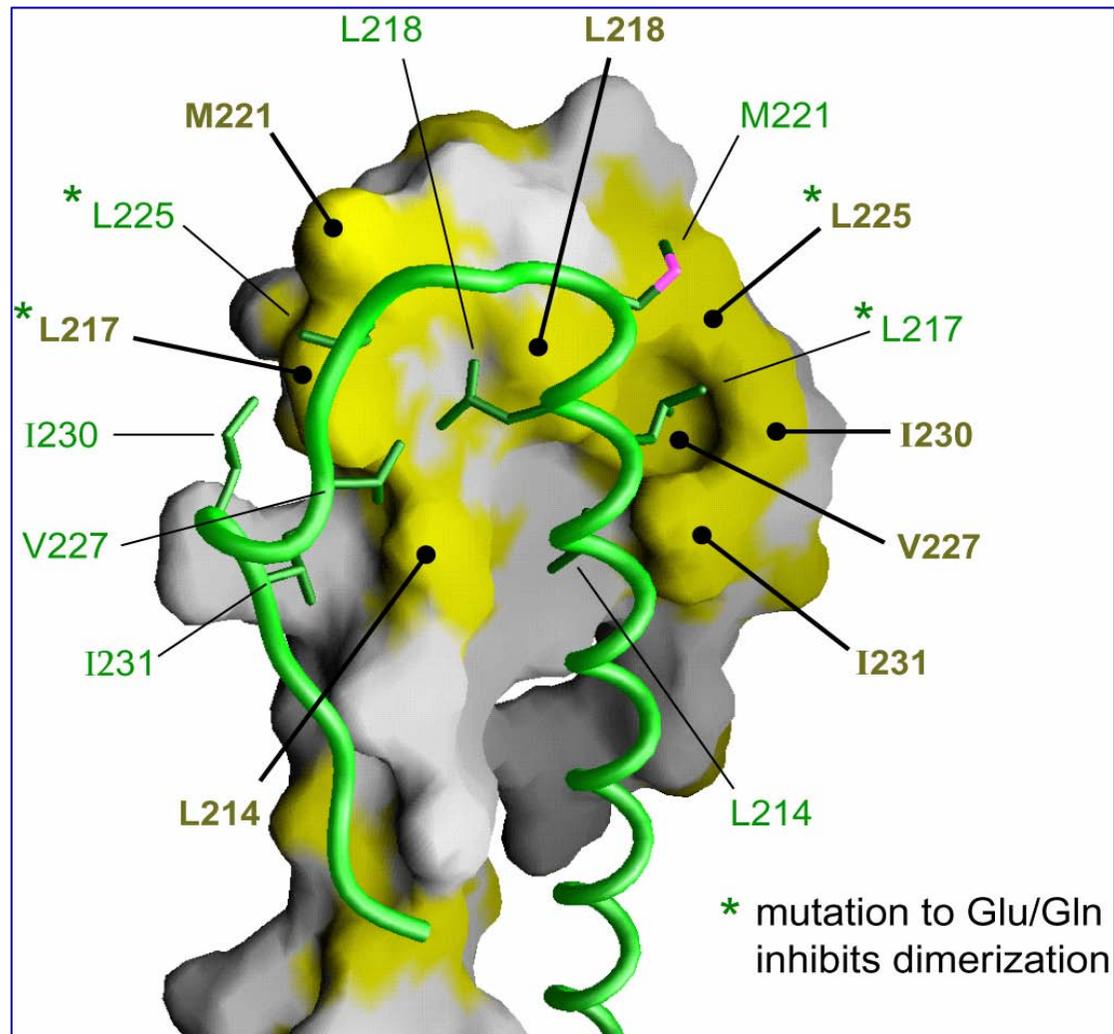
Vol. 79, No. 22

## Epstein-Barr Virus Lytic Infection Contributes to Lymphoproliferative Disease in a SCID Mouse Model

Gregory K. Hong,<sup>1,2</sup> Margaret L. Gulley,<sup>3</sup> Wen-Hai Feng,<sup>1</sup> Henri-Jacques Delecluse,<sup>4</sup>  
Elizabeth Holley-Guthrie,<sup>1</sup> and Shannon C. Kenney<sup>1,2,5\*</sup>



# ZEBRA : cible thérapeutique ?



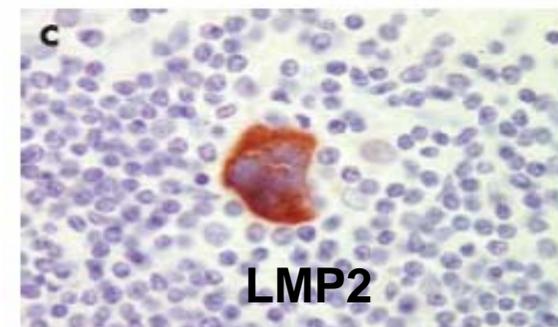
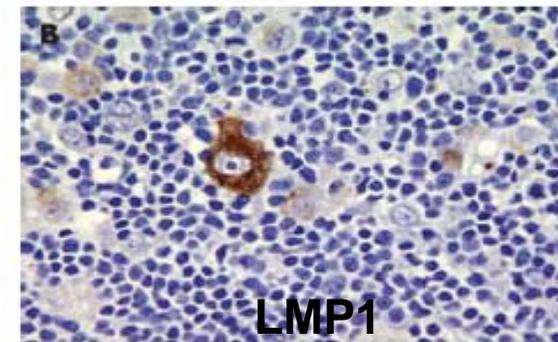
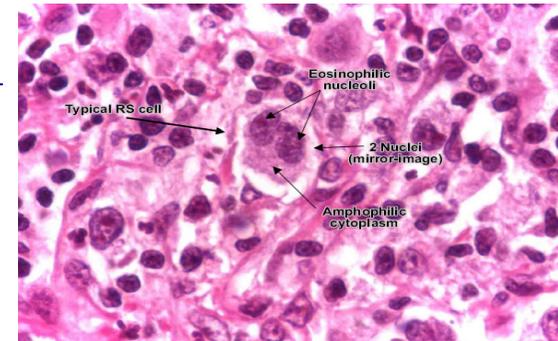
*Petosa C and Morand P, Mol Cell 2006*

# Maladie de Hodgkin et EBV

La fréquence du génome EBV dans les MH  
varie de 0 à 100 % !!!

La forme histologique  
Age  
Ethnie (région)  
Immunosuppression

MH EBV + : Latence II :  
EBNA 1 + EBER  
LMP1 et LMP2



# MNI : facteur de risque de Maladie de Hodgkin EBV+?

---

## MNI :

- . caractère symptomatique repose (en partie) sur une prédisposition génétique(HLA I) (*McAulay KA J Clin Invest 2007*)
- . perturbations immunitaires pendant de longues années (récepteur à IL15) (*Sauce D, Blood 2006*)
- . risque X 4 de MH EBV + par rapport à une séroconversion asymptomatique ( *Hjalgrim H , N Eng J Med 2003*)
- . les MH EBV+ : même terrain génétique que MNI ?



**La diminution ou la prévention des symptômes de la MNI (antiviraux± immunomodulateurs ?, Vaccin ?) permettrait- elle de diminuer le risque de MH EBV+ ?**  
(*Balfour, J Clin Viral 2007, Sokal EM, J Infect Dis 2007* )

## Conclusions Cancer associés à l'EBV

---

- Existe-il d'autres cancers associés à l'EBV ?
- Epigénétique (MicroARN), cross talking , cycle lytique ...
- Possibilité d'un suivi virologique

oui :

NPC

SLPT ( améliorer valeur predictive de la CV)

non ?

Hodgkin

lymphome VIH

- Nouvelles stratégies thérapeutiques ?

# Conclusions carcinogénèse virale

---

« Le cancer est une maladie des gènes »

« Les virus ne sont que des informations génétiques »

→ Il reste des virus associés à des cancers à découvrir

→ L'étude de la cancérogénèse viro-induite permet de mieux comprendre les mécanismes du cancer

