Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Dr. Yahia Fares de Médéa
Faculté des Sciences
Département de Sciences de la nature et de vie

Projet de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du

Diplôme de Master en

Biologie

Spécialité :

Immunologie et maladies infectieuses

Par

CHIKH TOUHAMI Marwa

AID Amel

CHIKH TOUAMI Dounia

Evolution de la matrice extracellulaire lors du développement du cancer de nasopharynx.

Soutenu devant le jury composé de :

Examinateur : Mr **BENAFRI Nadir**	MAA	Université de Médéa
Examinatrice : **Mme BOUHRAMA Amina**	MAA	Université de Médéa
Encadrant : **Mr OUMOUNA Mustapha**	Professeur	Université de Médéa
Co-encadrant : **Mr BERREKIA Missoum**	Doctorant	Université de Médéa

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

Tout d’abord, nous remercions Dieu de nos avoir données la force et la capacité de terminer ce projet modeste qui fait notre fierté et notre personnalité.

Nos remerciements s’adressent à tous ceux qui d’une manière ou d’une autre ont coopéré à l’élaboration de ce travail et particulièrement :

Notre encadreur monsieur Berrekia Missoum de nos avoir proposés le sujet de notre mémoire, nous le remercions aussi de son suivi permanent de notre travail, ses remarques et suggestions sans lesquelles ce mémoire n’aurait pas lieu, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu’il a consacré à la réalisation de ce travail.

Nos remerciements vont également au Docteur Oumouna Mustapha, à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie-université Yahia-Fares.

Nous tenons à remercier les membres de jury pour leur présence, pour leur lecture attentive de ce mémoire.

Sans oublier, le directeur de laboratoire d’anapathologie monsieur Rahmani Hamza pour leur accueil et leur disponibilité.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribuées de près ou de loin à l’aboutissement de ce travail.

Dédicace

D’abord, je remercie Dieu de m’avoir fait atteindre ce jour.

Je voudrais remercier mon père Zoubir et ma mère Mina, ma source d’amour et de force, qui ont toujours été à mes cotés et qui ont toujours voulu me voir à ce moment-là, vous m’avez offert la vie et vu grandir de jour en jour vous êtes mes modèles de vie pour toujours, je vous dédie ce travail.

À mon cher mari Mohamed qui m’a toujours soutenu et qui m’a donné tout l’amour du monde et à notre bébé.

À mes adorables sœurs Latifa et Maissa, mes frères Mohamed et Walid, mes neveux Yasser et Riad, mes nièces Ines et Zina et toute ma famille.

À mes beaux parents et mes beaux frères.

À tous les étudiants de ma spécialité et à tous les enseignants qui m’ont supervisé dans mon étude et spécialement pour mon encadreur et mon promoteur, enfin j’ai un merci spécial à mes accompagnatrices dans ce travail Marwa et Amel.

Dounia

Dédicace

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut ……

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à……

A MA CHERE MERE :

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Ma mère, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu ; letrèsHaut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A MON CHER PERE :

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que Dieu te préserve et te procure santé et longue vie.

A MON FRERE MOHAMED :

L'homme de ma vie, monexemple, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifie pour me voir réussir, que Dieu te garde dans son vaste paradis,

A MON FRERE AYOUB ET LA PRINCESSE NOUR EL IMEN :

Pour leurs soutiens et leur encouragements, Mercie d'être toujours a mes cotes par votre présence et amour dévoué, je vous souhaite une bonne vie calme, joyeuse et plaine de succès.

Mes trinômes : Dounia et Marwa

Pour tous les moments que nous avons partagés.

A toute la promotion d'Immunologie 2020/2021 sans exception

A tous ma reconnaissance et ma famille qui ont du supporter mes encartes de rythmes de vie et d'humeur et qui m'ont toujours soutenu et encouragé.

A tous ceux que j'aime.

Amel

Dédicace :

Je dédie humblement ce modeste travail à :

A mon très cher papa,

Du plus gentils des papas, l'ami et le frère qui m'a encouragé, qui m'a aidé à surmonté les difficultés de la vie. Voilà papa, reçois ce travail comme le fruit de ta patience et la récompense de tous les moments qui tu as supporté mon égard.

A ma très chère mère,

A celle qui m'a mise au monde, ma douce et chère mère qui m'a donné le gout de vivre et le gout d'apprendre. Voilà maman reçois ce travail en témoignage de tous les espoirs que tu avais placé en moi.

A mes sœurs,

Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude d'avoir des sœurs comme vous.

Je nous pourrais jamais imaginer la vie sans vous, vous comptes énormément pour moi, vous êtes les sœurs qui assurent le rôle comme il faut, je n'oublierais jamais votre encouragement et votre soutien le long de mes études, je vous estime beaucoup et je vous aime beaucoup.

A mon fiancé et mon future mari,

A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, à mon soutien moral et source de joie et de bonheur, merci pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé.

A mon cher trinôme « Dounia, Amel »et à toute ses familles.

A mes amis…Au nom de l'amitié qui nous réunit. Et au nom de nos souvenirs inoubliables. A tous ceux qui me sont chers.

Marwa

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction

Chapitre01 : le cancer du nasopharynx.

1. Anatomie…….....02

2. Histologie……..03

3. Vascularisation……..04

4. Innervation…….....04

5. Drainage lymphatique……...05

6. Définition du cancer du nasopharynx……..…….06

7. La classification anatomopathologique :……...06

Formes histologiques :……..06

8. Epidémiologie ……..08

8.1. Epidémiologie descriptive……..08

8.2.Épidémiologie analytique……...10

Le virus d'Epstein Barr…….11

1. Morphologie……12
2. Cycle d'infection par l'EBV…….....12
3. Les types d'infection par l'EBV…….14

3.1.Infection lytique ……14
3.2.Infection latente…….....15

3.2.3. Les ARN et microARN viraux …….....19

3.2.4. Les cellules cibles de l'EBV :…….20

Chapitre 02 :L'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

La matrice extracellulaire MEC……22

A. **Les metalloprotéases MMPs**……...23
1. Structure…….23
2. Classification des MMPs……24
3. Les systèmes de régulation des MMPs…….....25
3.1.La régulation trascriptionnelle……25
3.2.La régulation traductionnelle……..26
4. Les inhibiteurs des MMPs…….....26
5. Le rôle et l'activité biologique des MMPs……..26
6. Les MMPs dans les processus tumoraux…….....27
6.1.Perte d'adhérence …….....27
- Invasion…….....27
- Prolifération……27
- Angigenèse……..28
- Intravasation, extravasation et croissance des tumeurs métastasiques……28

B. Les types des cellules présentes dans le microenvironnement tumoral du CNP :

B.1. Les fibroblastes associés au cancer(FAC)……32

1. Définition…….....32
2. Origine……32
3. Identification phénotypique des FAC ……33
a. La protéine FSP-1 (fibroblaste spécifique protéine 1)……..……..33
b. La protéine α-SMA……...……..33
c. La protéine FAP/seprase ……...…….34

4. Différenciation des FAC……..……34
5. Fonction des FAC ……..……36
6. FAC et production de la matrice extracellulaire…….37
7. FAC et le remodelage de la MEC……...38
8. Implication des FAC dans la progression tumorale……38

9. Le rôle des FAC dans le microenvironnement tumoral du NPC……...39

9.1. Le rôle du LMP1 dans le microenvironnement tumoral du NPC ……..40

9.2. Le rôle putatif de LMP1 dans la formation de FAC dans le NPC……..43

B.2. Les cellules immunitaires infiltrantes

B.2.1 Diversité des leucocytes infiltrant……44

Rôle des cytokines dans l'attraction et la rétention des leucocytes……46

Les interactions lympho-épithéliales dans les tumeurs primaires NPC…….....47

La polarisation du macrophage M1……48

Réponse immunitaire lors du NPC

1. Réponse immunitaire contre l'EBV …….....50
1.1. L'immunité innée…….....50
1.2. L'immunité spécifique :…….50

1.2. a Réponse humorale……...50

1.2.b Réponse cellulaire…….....50

2. Rôle du microARN dans l'échappement à la réponse immunitaire……..51

3. MMPs dans la réponse immunitaire ……52

4. Rôle des FAC dans la modulation de la réponse immunitaire anti-tumorale…….....53

4.1. Les FAC et la réponse immunitaire innée……..53

4.2. Les FAC et la réponse immunitaire adaptative……..54

Chapitre 03 : Diagnostic.

1. Signes cliniques révélateurs……56

2. Examen clinique……57

3. Evaluation de l'état général et recherche des symptômes de métastases……..59

4. Examens complémentaires :……..59

Chapitre 04 : Traitement.

1. La radiothérapie RT……63
2. La chimiothérapie…….....64
3. La chirurgie ……66
4. L'immunothérapie …….....67

Algorithmes de traitement du CNP ……..70

Conclusion

Liste des figures

Figure 01 : Anatomie du nasopharynx.

Figure 02 : Représentation des épithéliums de la muqueuse nasopharyngienne.

Figure 03 : Vascularisation du nasopharynx.

Figure 04 : Innervation du nasopharynx.

Figure 05 : Drainage lymphatique du cavum.

Figure 06 : Carcinome squameux kératinisant**.**

Figure 07 : Carcinome non kératinisant différencié**.**

Figure 08 : Carcinome indifférencié.

Figure 09 : Répartition géographique du CNP dans le monde**.**

Figure 10 : Cycle infectieux de l'EBV chez un sujet immunocompétent.

Figure 11 : Structure du virus d'Epstein Barr.

Figure 12 : Infection par EBV mime les étapes de la maturation physiologiques des lymphocytes B.

Figure 13 : Cycle d'infection par l'EBV.

Figure 14 : Voies de signalisation activées par les domaines CTAR1-CTAR2.

Figure 15 : Les types de cycles infectieux de l'EBV.

Figure 16 : Carte génomique de la région d'EBV contenant le fragment BAMHI-I.

Figure 17 : Les fonctions de la MEC.

Figure 18 : Structure des MMPs.

Figure 19 : Les inhibiteurs des MMPs dans l'environnement péricellulaire.

Figure 20 : Les différentes étapes de la progression tumorale par les MMPs.

Figure 21 : Les MMPs dans le développement et la survie des cellules tumorales.

Figure 22 : Les MMPs dans l'angiogenèse tumorale.

Figure 23 : Les MMPs dans l'émission des métastases et la différenciation cellulaire.

Figure 24 : Les diverses origines des fibroblastes associés aux cancers.

Figure 25 : Interaction de différentes voies de signalisation entre les FAC, les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires.

Figure 26 : Les fonctions des FAC.

Figure 27 : Schéma représentatif des facteurs solubles secrétés par les FAC.

Figure 28 : L'activation de multiples voies de signalisation cellulaire par LMP1 favorise la survie cellulaire, la prolifération, l'angiogenèse, l'invasion, la métastase.

Figure 29 : Schéma illustrant l'induction des voies de signalisation NF-KB et STAT3 par LMP1.

Figure 30 : Rôle présumé du LMP1 dans la formation des FAC au NPC.

Figure 31 : Le mécanisme de recrutement des cellules infiltrantes du NPC.

Figure 32 : La polarisation de macrophage M1 en M2.

Figure 33 : Rôle des micro-ARN dans l'évasion immunitaire et la latence d'EBV.

Figure 34 : Les MMPs dans la réponse immunitaire.

Figure 35 : La modulation du système immunitaire inné et adaptatif par les FAC.

Figure 36 : Classification clinique des chaines ganglionnaires cervicales.

Figure 37 : Adénopathies cervicales gauches basses.

Figure 38 : Mesure de la taille des adénopathies cervicales.

Figure 39 : Vue endoscopique normale du nasopharynx.

Figure 40 : Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx.

Figure 41 : Ptosis Gauche par atteinte du III chez un patient ayant un Cancer du cavum.

Figure 42 : Strabisme convergent par atteinte du VI gauche chez un patient ayant un cancer du cavum.
Figure 43: Coupe axiale pondérée en T2 cancer du cavum.

Figure 44 : Voies d'extension du cancer de cavum.

Figure 45 : RCMI du cancer du rhinopharynx représentant une coupe passant par le cavum**.**
Figure 46 : Mécanisme moléculaire de la cytotoxicité induite par le cisplatine dans les cellules LAP.

Figure 47 : Approches de séquençage pour la RT combinatoire et l'immunothérapie pour le CNP récurrent isolé localement avancé.

Figure 48 : Radiothérapie combinatoire et immunothérapie pour CNP oligometastatique.

Figure 49 : Schéma qui représente l'algorithme de traitement pour le stade I à IVA du CNP.

Figure 50 : Algorithme de traitement du CNP récurrents et/ou métastasiques.
Figure 51 : Algorithme de suivi après la fin du traitement curatif du CNP.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Incidence de distribution de CNP selon le sexe**.**

Tableau 02 : HLA et carcinome du nasopharynx**.**

Tableau 03 : classification des différentes familles de MMPs.

Tableau 04 : Voies d'extension des cancers du nasopharynx.

Liste d’abréviation

AC : Chimiothérapie Adjuvante**.**

ADN : Acide désoxyribonucléiques.

ARN : Acide ribonucléique.

α-SMA : α-smooth muscle actin.

BART : BamHI-A region without rightward transcipts.

BHRF1 : BamHI fragment H rightward open reading frame 1.

BMRF : BamHI fragment M rightward open frame.

CDB : Cassure double brin.

ChT : Chimiothérapie.

CMH : Complex MAJEUR d’histocompatibilité.

CNP : Cancer du nasopharynx.

CR2 : Recepteur2 de complément.

CSB : Cassure simple brin.

CSM : Cellule souche mésenchymateuse.

CTAR : Carboxy –Terminal Activating Regions.

CTLA4 : Antigène cytotoxique associé aux lymphocytes T4.

CTV : Clinical Tumor volume.

DDR : Discoidin Domain Raceptor.

EBER : Epstein Barr virus encoded small RNAs.

EBNA : Epstein Barr nuclear antigens.

EBV : Virus d’Epstein Barr.

EMT : Epithelial Mesenchymal Transition.

ENO : Enolase.

ERK : Extracellular signal- regulated kinase.

FAC : Fibroblastes associés au cancer.

FGF : Fibroblast growth factor.

FPP : Fosse Pterygopalatine.

FSP : Fibroblaste specific protein.

GAG : Glycosaminoglycane.

GTV : Gross Tumor volume.

HASF : Human Alternative Splicing Factor.

HB-EGF : Heparin binding-EGF.

HHV4 : Virus herpes humain de type 4.

HIF : Hypoxia inducible factor.

ICRU : International Commission Radiation Units

IFN : Interféron.

IGF : Insulin-like Growth factor.

IMRT : Radiothérapie modulée en intensité.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

JAK3 : Janus kinase3.

JNK : c-Jun amino –terminal kinase.

LCL : Lignée cellulaire lymphoblastoide.

LPM1 : Latent membran protein.

M : Métastase.

MAPK : Mitogen activated protein kinases.

MEC : Matrice extracellulaire.

MMP : Matrix metalloprotease.

MPR : Reconstruction multi-planaires.

MT-MMP : Membran type matrix metalloproteinase.

N : Nœud.

NF-KB : Nuclear factor kappa B.

NK : Naturel killer.

OMS : Organisation mondiale de santé.

Ori lyt : Origine de réplication lytique.

Orip : Origine de réplication plasmidique.

ORL : Otorhinolaryngologie.

PD-1 : Programmed-death 1.

PD-L1 : Programmed-death ligand 1.

PDGFR : Platelet-Derives Growth Factor receptor.

PG : Protéoglycane.

PI3K :phosphatidylinositol 3 kinase.

PTEN : Phosphatase and tensin homolog.

PTV : Planning target volume.

RC3D : Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions.

RIP : Receptor –Interacting Protein.

RT : Radiothérapie**.**

SHP1 : Src Homology 2 Domain Phosphatase-1.

STAT : Signal transducers and activators of transcription.

STING : Stimulateur des gènes de l'interféron.

T : Tumeur.

TAM :-associated Macrophages.

TCR : Récepteur des cellules T.

TDM : Tomodensitométrie.

TGF β : Transforming growth factor beta.

TIC : Chimiothérapie d'induction.

TIL : Lymphocytes d'infiltration tumorale.

TIMP : Tissue inhibitors of metalloproteinase.

TME : Microenvironnement tumoral.

TNF : necrosis factor.

TNM :-nodes metastases .

TRAD : TNF Receptor Associated Death.

TRAF : TNF Receptor Associated factor.

Trex1 : Exonuclease de réparation trois-prime 1.

UCNT : Undifferentiated carcinome of nasopharyngeal type.

uPAR : Urokinases Plasminogen Activator Receptor.

VADS : Cancer des voies aérodigestives supérieures.

VEGF : Vascular Endothéliale growth factor.

ZEBRA : Z-Epstein-Barr Replication Acivator.

Résumé

Les tumeurs malignes du nasopharynx (cavum, ou rhinopharynx) sont surtout représentées par le cancer du nasopharynx (nasopharyngeal carcinoma : NPC), d'origine épithéliale, dont la forme histoclinique la plus fréquente est l'UCNT de type nasopharyngé (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type).

Cette forme est caractérisée par sa distribution endémique particulière dans certaines régions du monde (Asie du Sud-Est, bassin méditerranéen), et son étiologie multifactorielle implique des facteurs génétiques, viraux (EBV) et environnementaux (aliments fumés, nitrosamines).

En Algérie, l'UCNT représente le premier cancer du cou et de la tête avec une incidence de 8 à 12 cas par 100 000 habitants par an.

L'altération de la densité et de la composition de la matrice extracellulaire (MEC) se produit dans les tumeurs et favorise leurs croissances et progressions. Cette altération contribue à un remodelage de cette matrice qui est largement discuté dans plusieurs travaux.

Le CNP est caractérisé par une infiltration lymphocytaire très massive d'où son nom « lympho-carcinoma ». Pour cela nous avons discuté les interactions entre l'évolution de la tumeur et la matrice extracellulaire (MEC) notamment les métalloprotéases matricielles (MMPs), les fibroblastes associés au cancer et les différentes cellules immunitaires présentant dans le microenvironnement tumoral.

Mots clés : Cancer du nasopharynx, Matrice extracellulaire, Fibroblastes associés au cancer, Métalloproteases matricielles, Virus d'Epstein Barr.

Abstract

Malignant neoplasms of the nasopharynx (cavum, or nasopharynx) are mainly represented by cancer of the nasopharynx (nasopharyngeal carcinoma: NPC), of epithelial origin, the most common histoclinic form of which is UCNT of the (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type).

This form is characterized by its particular endemic distribution in certain regions of the world (South-East Asia, Mediterranean basin), and its multifactorial etiology involves genetic, viral (EBV) and environmental factors (smoked foods, nitrosamines).

In Algeria, UCNT is the leading cancer of the neck and head with an incidence of 8 to 12 cases per 100,000 inhabitants per year.

Alteration in the density and composition of the extracellular matrix (ECM) occurs in tumors and promotes their growth and progression. This alteration contributes to a remodeling of this matrix, which is widely discussed in several works.

CNP is characterized by a very massive lymphocytic infiltration hence its name "lympho-carcinoma". To do this, we discussed the interactions between the evolution of the tumor and the extracellular matrix (ECM), in particular matrix metalloproteases (MMPs), fibroblasts associated with cancer and the various immune cells present in the tumor microenvironment.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, Extracellular matrix, Carcinoma associated fibroblast, Matrix metalloproteases, Epstein Barr virus.

ملخص

الأورام الخبيثة في البلعوم الأنفي (الجوف أو البلعوم الأنفي) و المتمثلة بشكل أساسي في سرطان البلعوم الأنفي (Nasopharyngeal carcinoma :NPC) حيث أن الشكل الأكثر شيوعا هو من النوع البلعوميUCNT (سرطان البلعوم غير المتمايز) من أصل ظهاري .

يتميز هذا الشكل بتوزيعه المستوطن الخاص في مناطق معينة من العالم (جنوب شرق آسيا و حوض البحر الأبيض المتوسط) , و تتضمن مسبباته المتعددة العوامل الوراثية, الفيروسية (فيروس إبستين بار) و العوامل البيئية (الأطعمة المدخنة و النيتروزامين).

في الجزائر يعد سرطان البلعوم غير المتمايز كأثر سرطان رائد للعنق و الرأس بمعدل 8 إلى 12 حالة لكل 100.000 نسمة سنويا.

إن التغيير في كثافة و تكوين المصفوفة خارج الخلية يحدث في الأورام و يعزز نموها و تطورها يساهم هذا التغيير في إعادة تشكيل هذه المصفوفة و التي تمت مناقشتها علي نطاق واسع في العديد من الأعمال.

يتميز سرطان البلعوم الأنفي بتسلل هائل للخلايا الليمفاوية و من هنا تمت تسميته بسرطان الغدد الليمفاوية , لذلك قمنا بمناقشة التفاعلات بين تطور الورم و المصفوفة خارج الخلية و لا سيما المصفوفة المعدنية , الأورمات الليفية المرتبطة بالسرطان و الخلايا المناعية المختلفة الموجودة في البيئة المجهرية للورم .

الكلمات المفتاحية : سرطان البلعوم الأنفي, المصفوفة خارج الخلية, الأورمات الليفية المرتبطة بالسرطان, المصفوفة المعدنية و فيروس إبستين بار.

Introduction

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) : cavité buccale, pharynx et larynx représentent le sixième cancer le plus fréquent au monde. Ces cancers se répartissent dans tous les pays de monde à cause de leur association avec 2 substances cancérigènes : tabac et alcool[1].

Cependant, les carcinomes du nasopharynx représentent une entité clinique, biologique et histologique unique par rapport à ces cancers.

L'une des plus importantes caractéristiques de la maladie est sa distribution géographique à travers le monde, elle est rare dans la plupart des régions du monde mais endémique dans le Sud Est de l'Asie, l'Afrique du Nord et en Algérie.

De plus, ce carcinome se caractérise par sa relation avec le virus d'Epstein Barr (EBV), son étiologie est probablement multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, viraux et environnementaux[2]**.**

En Algérie, les carcinomes du nasopharynx sont les premiers cancers ORL avec 1500 à 2000 cas et représentent 6 % de l'ensemble des cancers enregistré chaque année, ce cancer pose un sérieux problème de santé publique pour plusieurs raisons malgré son radio-chimio sensibilité[3].

La matrice extracellulaire(MEC) est une structure dynamique régulant le comportement cellulaire en fournissant des signaux biochimiques et mécaniques.Sa dérégulation est caractéristique dans de nombreux cancers qui favorise leurs évolution[4].

Il est aujourd'hui admis que le microenvironnement tumoral(MET) influence toutes les étapes du développement des tumeurs dont l'invasion et la résistance aux thérapies. Le MET correspond à l'ensemble des cellules non malignes et à la MEC entourant la tumeur. L'un des composants clé du MET des carcinomes, sont les fibroblastes activés, appelés fibroblastes associés aux cancers(FAC) qui participent à la carcinogénèse.

La MEC est une entité qui subit un remodelage pour maintenir l'homéostasie. Ce remodelage, principalement effectué par les fibroblastes, est assuré par la coordination de la sécrétion de métalloproteases MMPs.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'implication de la MEC dans le cancer du nasopharynx, on s'intéressant du rôle des FAC et MMPs dans la progression tumorale.

Chapitre01 : le cancer du nasopharynx

1 .Anatomie :

Le nasopharynx, cavum, rhinopharynx ou épipharynx est une cavité aérienne cuboïdale qui constitue la partie supérieure rétro nasale du pharynx. Le cavum est situé sous la base du crâne, en arrière des fosses nasales, au-dessus de l'oropharynx. les parois latérales sont essentiellement musculoaponévrotiques et uniquement aponévrotique en avant au niveau de la face interne de la ptérygoïde .[5]

Le nasopharynx a des rapports antérieurs avec :

- Les fosses nasales et les choanes.
- Les sinus maxillaires, l'ethmoïde et le fond des cavités orbitaires.

Les rapports postéro supérieurs se font avec la base du crâne :

- Le corps du sphénoïde.
- L'apophyse basilaire de l'occipital et le corps des deux premières vertèbres cervicales.
- à travers le sphénoïde et l'occipital avec la fosse cérébrale moyenne, le sinus caverneux et les nerfs crâniens (VII et V), la fosse cérébelleuse, le tronc cérébral et les X et XI^{ème} paires (foramen jugulaire) et le XII (canal condylien antérieur).

Latéralement, le nasopharynx communique avec :

- la trompe d'Eustache et la fossette de Rosenmüller.
- L'espace para pharyngée, zone de passage de l'axe corotidojugulaire, les nerfs mixte et le sympathique cervicale (figure 01).

En bas, les rapports se font avec le voile du palais et les piliers de l'amygdale.[6]

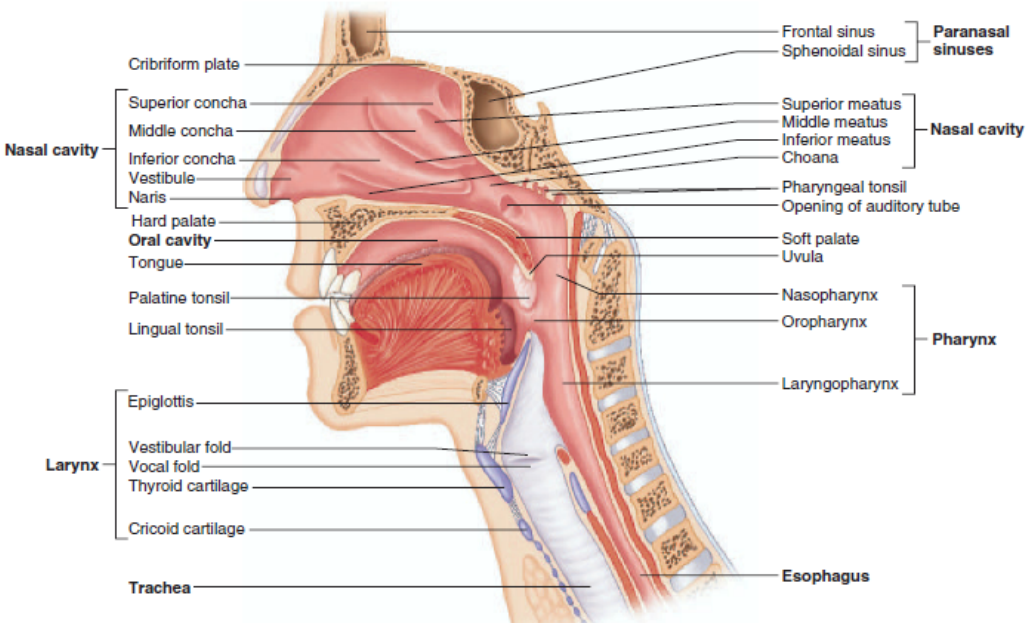
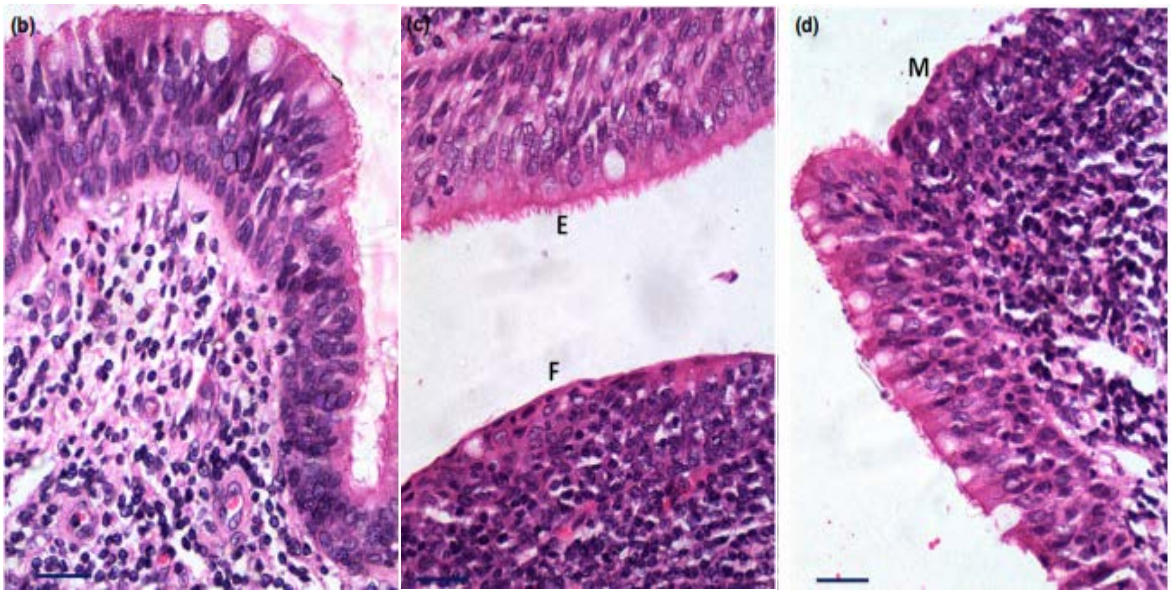


Figure 01: Anatomie du nasopharynx[7].

2. Histologie :

La muqueuse nasopharyngée est formée essentiellement d'un épithélium de surface de structure variée reposant sur une lame basale et un chorion qui fait de glandes salivaires accessoires en grappes faites d'acini de type muqueux et séreux et de follicules lymphoïdes à centre germinatif groupés au niveau de l'amygdale pharyngée de Luchka. Le nasopharynx comporte trois types d'épithélium : malpighien type stratifié non kératinisé, pseudo stratifié cilié de type respiratoire et intermédiaire de transition.[5](figure 02)



(b) épithélium malpighien pseudo-stratifié.

(c) épithélium stratifié de type respiratoire.

(d) épithélium malpighien intermédiaire de transition.

Figure 02: Représentation des épithéliums de la muqueuse nasopharyngienne[8].

3. Vascularisation :

Le nasopharynx est vascularisé par le système carotidien externe. L'apport artériel est constitué, en grande partie, par l'artère pharyngienne ascendante, qui alimente un réseau muqueux et sous-muqueux, mais également par des branches de l'artère maxillaire et de l'artère faciale. L'espace sous-muqueux contient le plexus veineux para pharyngé avec des veines para pharyngées qui se draine partiellement dans la veine rétro pharyngée et la veine faciale avant de rejoindre la veine jugulaire interne.[9](figure03)

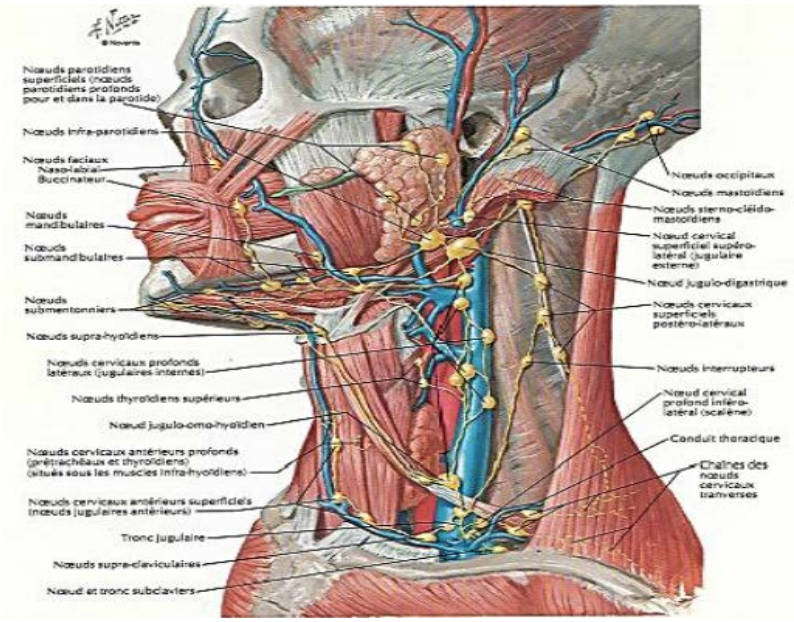


Figure 03 : Vascularisation du nasopharynx[10]

4. **Innervation :**

Le nasopharynx est innervé par un plexus pharyngien assuré par les nerfs IX, X et les branches du ganglion cervical supérieur du sympathique. Le IX est prédominant. Le nerf maxillaire (V2) participe à l'innervation sensitive du toit du nasopharynx. [9](figure 04)

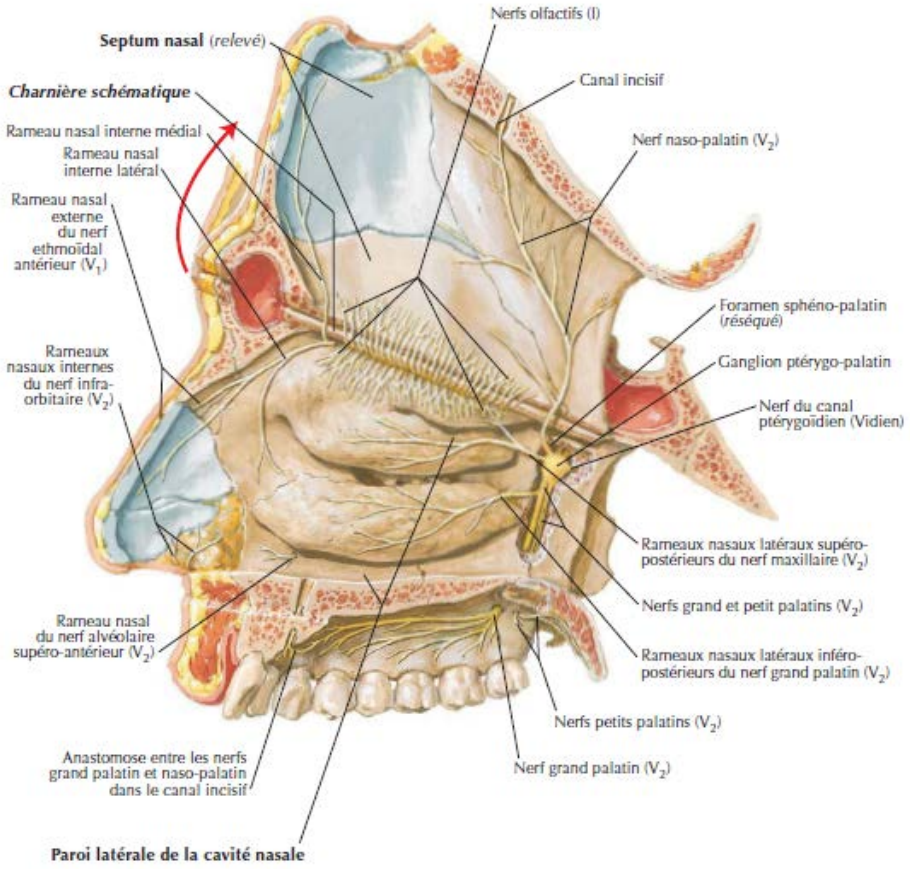


Figure04:Innervation du nasopharynx[10].

5. Drainage lymphatique :

Les voies de drainage lymphatiques du cavum sont communes à celles des cavités nasales. Le réseau lymphatique est très riche au niveau du toit et des parois latérales du cavum.

Le drainage se fait vers trois relais principaux (avec possibilité de saut de relai) :le premier est situé dans l'espace rétro pharyngé, la seconde voie se fait au niveau de la confluence du spinal accessoire et de la veine jugulaire (IIb et Va) avec en particulier un ganglion situé au niveau de la pointe du mastoïde (figure 05) et la troisième voie se fait vers les ganglions sous-digastriques puis le reste des ganglions jugulaires internes (secteurs IIa, III, IV).[11](figure 05)

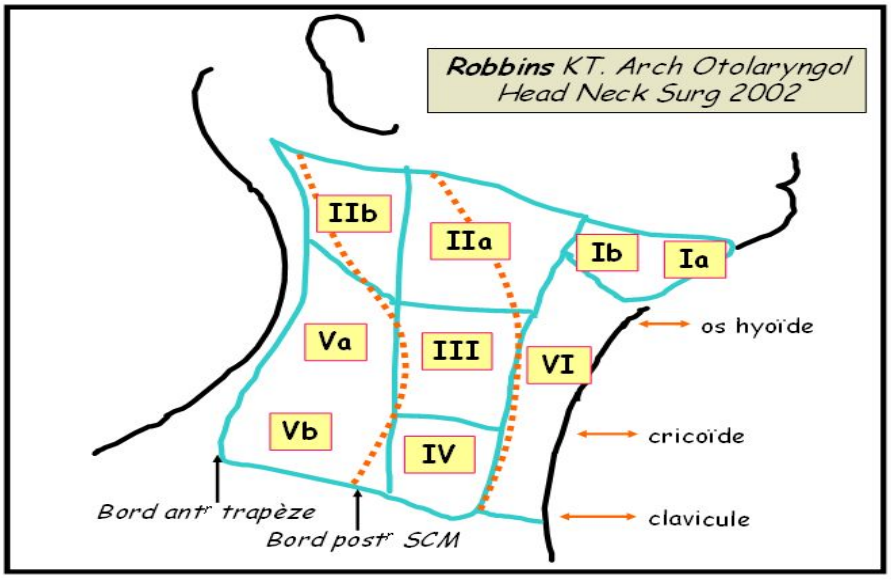


Figure05: Drainage lymphatique du cavum.[11]

6. Définition du cancer du nasopharynx :

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) regroupent l'ensemble des cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et des sinus de la face. Ces tumeurs se situent au carrefour des voies destinées à l'alimentation et à la respiration. La plupart de ces cancers naissent en spécifie sur la muqueuse qui tapisse ces organes.[12]

Parmi les tumeurs des VADS on trouve le carcinome nasopharyngé (CNP) qui se développe aux dépens de l'épithélium localisé dans la partie postérieur du cavum. Cette pathologie a été décrite pour la première fois en 1921 par Regaud et Schmincke. C'est l'une des tumeurs les plus agressives de la tête et du cou avec une évolutivité tumorale importante et un potentiel métastatique élevé.[13]

7. La classification anatomopathologique :

Formes histologiques :

Les tumeurs épithéliales du nasopharynx ont fait l'objet d'une classification par l'organisation mondiale de la santé OMS basée sur le degré de différenciation des cellules malignes. Les CNP sont divisés en trois entités clinico-histologiques distinctes :

-Carcinome squameux kératinisant (OMS de type I) : ce type de carcinome nasopharyngé présente une différenciation malpighienne avec la présence de ponts intracellulaires et une production de la kératine[14].(figure 06)

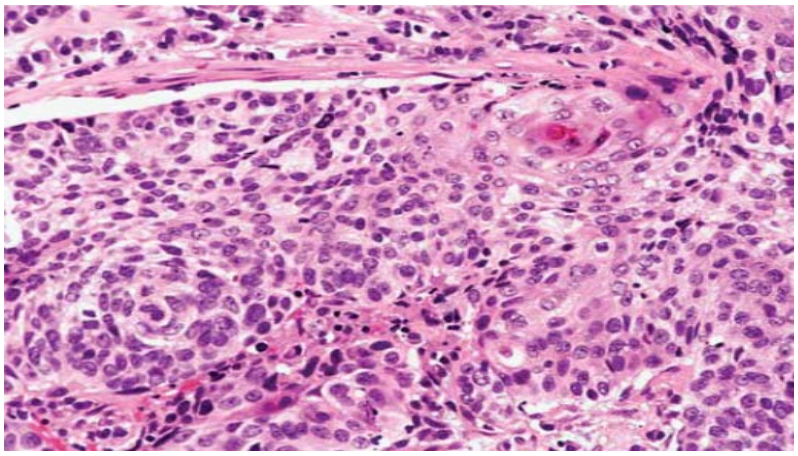


Figure 06: Carcinome squameux kératinisant[15].

-Carcinome non kératinisant différencié (OMS de type II) : les cellules tumorales présentent une différenciation avec une séquence de maturation qui se traduit par les cellules dans lesquelles la différenciation malpighienne n'est pas évidente en microscopie optique et caractériser par l'absence de la production de kératine[14]. (Figure 07)

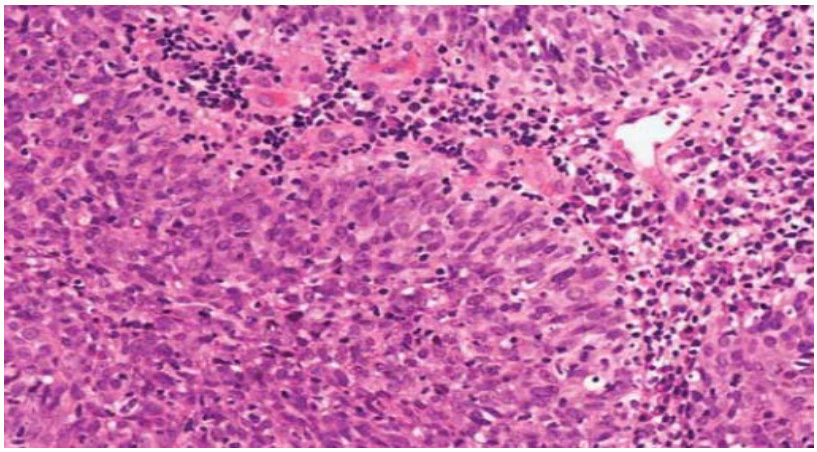


Figure 07: Carcinome non kératinisant différencié[15].

-Carcinome indifférencié (OMS de type III) : les cellules tumorales ont des noyaux vésiculaires ovales ou ronds et des nucléoles proéminents.la tumeur présente un aspect syncytial plutôt que pavé.et caractériser par un aspect indifférencié ne produisent pas de kératine[14].(figure 08)

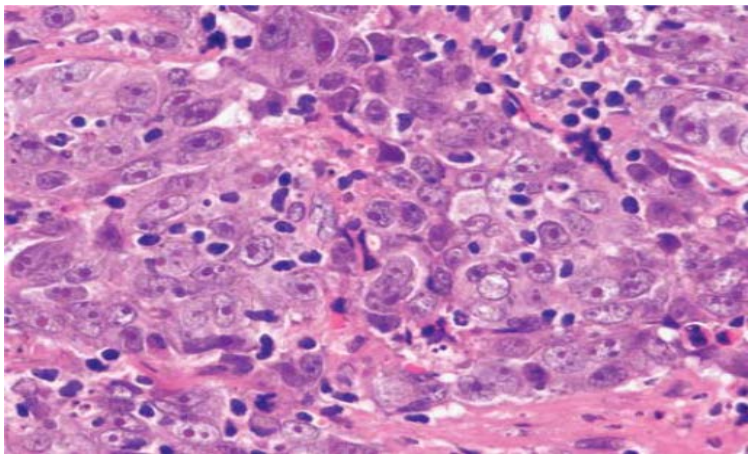


Figure 08: Carcinome indifférencié[15].

8. Epidémiologie :

1. Epidémiologie descriptive :

1.1. Selon la morbidité :

Plus de 129079 nouveaux cas de cancer du nasopharynx sont diagnostiqués dans le monde, ce qui représente environ 0.7% de l'ensemble des cancers, soit 93416 nouveaux cas observés chez les hommes et 35663 nouveaux cas chez les femmes. Le nombre de cas le plus élevé est observé dans cinq pays de l'Asie du Sud-Est, qui sont : Chine, Indonésie, Vietnam, Inde, philippine[12].

1.2. Selon l'incidence :

Dans le monde, incidence standardisée du cancer du cavum est 1.5 pour 100,000 hbts (2,2/100000 hbts chez les hommes et 0.8/100000 hbts chez les femmes).Il occupe la 25èmeplace parmi l'ensemble des cancers[16].

On distingue Trois zones d'endémies :

- **Zone de hautes incidences :**

Incidence 20-80 cas pour 100000 hbts. Le CNP est endémique dans l'Asie du sud –Est en particulier le Sud de la Chine. L'incidence la plus élevée (plus de 20 pour 100000 hbts par an chez les hommes et 8-15/100000 hbts chez les femmes)est enregistrée parmi cantonais vivant à Hong-Kong, où il occupe la quatrième place parmi l'ensemble des cancers[17].

- **Zone d'incidence intermédiaire :**

Incidence entre 3-7 cas pour 100000 hbts. L'Afrique du nord représente 9% de l'ensemble des cas notifiés dans le monde[18].(tableau 01)

Pays / Sexe	Hommes	Femmes
Algérie	5.4	1.7
Tunisie	4.6	1.9
Maroc	3.7	0.9

Tableau01 : Incidence de distribution de CNP selon le sexe**.**[18]

- **Zone de faibles incidences :**

Incidence < 1/100000 hbts. L'incidence de CNP est faible dans la plupart des pays du monde en Chine du Nord, Polynésie et en Afrique centrale et du Sud, l'incidence est de 1-5 pour 100000 hbts[19]. l'Europe reste une région à très faible incidence , elle est de 0.4 cas /100.000 hbts /an de même pour les Etats-Unis (0.7/100000 hbts)[20] .(Figure 09)

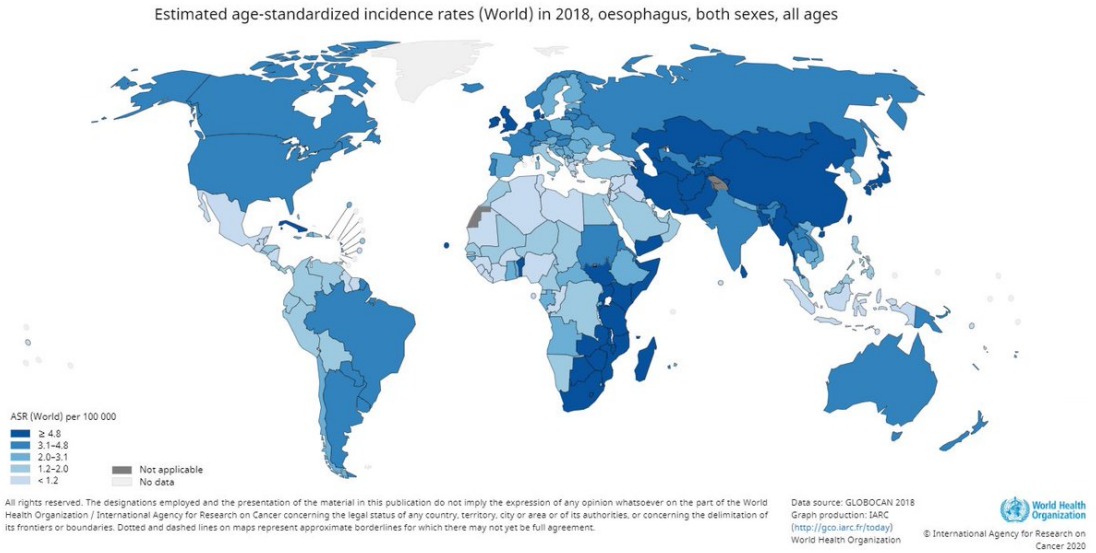


Figure09 : Répartition géographique du CNP dans le monde[16].

1.3. Selon la mortalité :

En 2018, 72987 décès imputables au cancer du nasopharynx ont été notifiés dans le monde. 54280 décès chez les hommes et 18707 décès chez les femmes. Le taux de mortalité le plus élevé est enregistré dans le cinq pays suivant :Brunei, Indonésie, Vietnam, Timor-Leste et Singapour[21].

1.4. Selon le sexe et l'âge :

L'incidence de CNP est de 2 à 3 fois plus élevée chez les hommes que les femmes[21].Selon la zone géographique et le type histologique l'âge moyen de survenue des NPC varie :

Dans les pays du Sud –Est asiatique, le carcinome nasopharyngé est observé à partir de l'âge de 20 ans avec un pic aux alentours de 50 ans et Dans les zones à risque intermédiaire ,on observe une répartition bimodale avec un premier pic entre 10 et 24 ans et un deuxième à 50ans[22].

2. Epidémiologie analytique :

L'étiologie du CNP est multifactorielle et non encore élucidée. Les données actuellement disponibles suggèrent l'interaction complexe de facteurs environnementaux, génétiques, diététiques et viraux.[23]

2.1Facteurs environnementaux :

2.1.1 Mode d'alimentation :

Plusieurs recherches ont aussi apporté des arguments en faveur d'une relation possible entre l'alimentation et le cancer du cavum. Le CNP contiendrait des composants carcinogènes :

Les diméthylnitrosamines, retrouvées dans le poisson salé consommé par les chinois du Sud, et la N-nitrosopyrrolidine contenue dans les épices tunisiennes.

D'autres facteurs susceptibles d'être liés à la maladie, dont la consommation du smen (beurre fermenté), de khlii (viande séchée salée cuite et conservée dans la graisse bovine), desaumures, de condiments piquants sous toutes leurs formes : poivrent, harissa et piment fort. [24]

2.1.2 Tabac et alcool :

Le tabagisme constituerait un facteur de risque de survenue du CNP, mis en évidence dans les populations à très faible incidence de la maladie ainsi que dans des populations à haut risque. De nombreuses études ont mis en évidence que le tabagisme est associé au CNP ,les résultats ont montrées que le risque du cancer chez les fumeurs était 60%de plus que les non-fumeurs .[25]

La consommation d'alcool est associée au CNP d'une façon compliquée, de nombreuses études ont montrées qu'il n'existe aucune preuve solide d'un lien entre ces deux. Les résultats ont récemment montrés qu'une forte consommation d'alcool est associée à une augmentation significative de risque de cancer du nasophrynx .[25]

2.2. Facteurs génétiques :

De nombreuses altérations génétiques et epigénétiques ont été détectées, essentiellement au niveau des gènes suppresseurs de tumeur. Les plus fréquente au niveau des chromosomes 3, 9, 11, 13,14et 16.

L'implication du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) dans la pathogénie du NPC a été démontrée antérieurement. Des études cas témoins sur les classes I et II de CMH (ou HLA de human leucocyte antigen) ont rapporté divers marqueurs de susceptibilité pour ce cancer. La présence de certain allèle HLA a été significativement associé à une augmentation du risque de survenue des CNP.[26]

Le CNP peut être associé à des phénotypes et génotypes HLA particuliers avec une certaine spécificité antigénique et allélique, variable selon l'origine géographique.[24](tableau 02)

	Allèles HLA positifs	Allèles HLA négatifs
Haute fréquence	A10.B18.B13	A9
Moyens fréquence	A2.B14.B16	A11.B13.B22
Faible fréquence	B5	A2.A4

Tableau02 : HLA et carcinome du nasopharynx**.**[24]

Des études récentes ont montrées dans des cas familiaux de CNP que les marqueurs D4S405 et D4S3002 au niveau du chromosome 4 (14q15.1-14q12) ainsi que la région 3q21.31-21.2 du chromosome 3 pourraient être des loci de susceptibilité à ce cancer.[27]

2.3 Facteurs viraux :

Le virus d'Epstein Barr :

Le CNP est une tumeur maligne liée au virus EBV. Ce virus a été décrit en 1964 par Epstein et Barr .Y à partir du lymphome de Burkkit. Désormais, ce virus est constamment détecté dans les cellules tumorales des lymphomes de Burkkit endémie ainsi que les carcinomes indifférenciés du nasopharynx. L'EBV infecte plus de 95% des individus adultes

et il persiste dans l'organisme pour toute la vie dans de petits foyers de réplications régulièrement localisé dans la muqueuse oropharyngée. Il se transmet d'un individu à un autre par contact étroit tel que la salive et les transfusions sanguine. [28](figure 10)

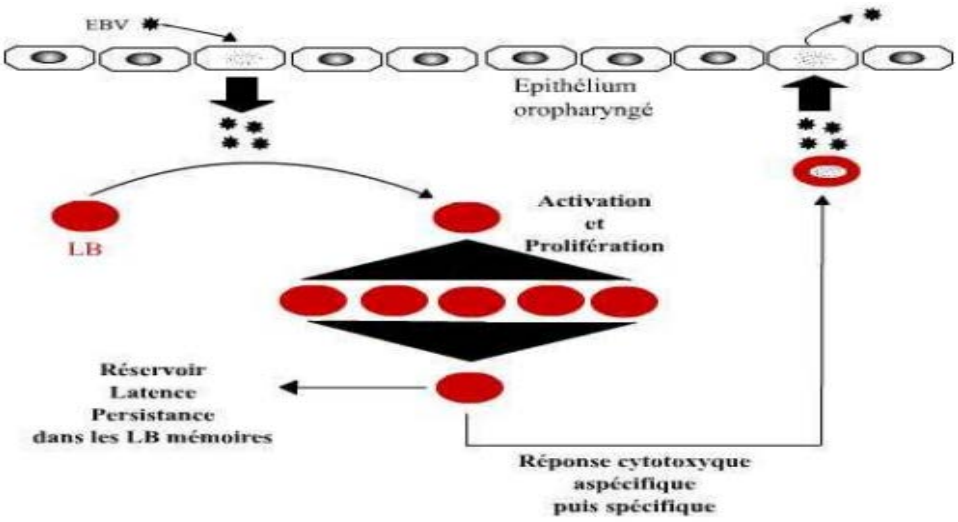


Figure10 : Cycle infectieux de l'EBV chez un sujet immunocompétent[13].

Le virus Epstein-Barr (EBV) est sans doute le virus humain le plus répandu, infectant au moins 90% de la population adulte. C'est le premier virus du cancer chez l'humain, qui a été reconnu comme la cause du lymphome endémique du Burkitt dans les années 1960[29]. Outre le lymphome de Burkitt, l'EBV est impliquée dans la pathogenèse du lymphome de Hodgkin, du carcinome nasopharyngien, du cancer gastrique et d'une myriade de tumeurs malignes chez les personnes ayant une déficience héréditaire ou acquise. L'EBV est également considéré comme un facteur de risque environnemental majeur pour la sclérose en plaques[30].

L'EBV ou virus herpes humain de type 4 (HHV4) appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous famille des *γ-herpesvirinae*, genre *lymphocryptovirus*[30].

1. **Morphologie :**

C'est un virus à ADN Bicaténaire, linéaire entouré d'une capside enveloppée à symétrie icosaédrique. De l'extérieur vers l'intérieur on a :L'enveloppe, Le tégument, La capside et Le nucléotide[31].(figure 11)

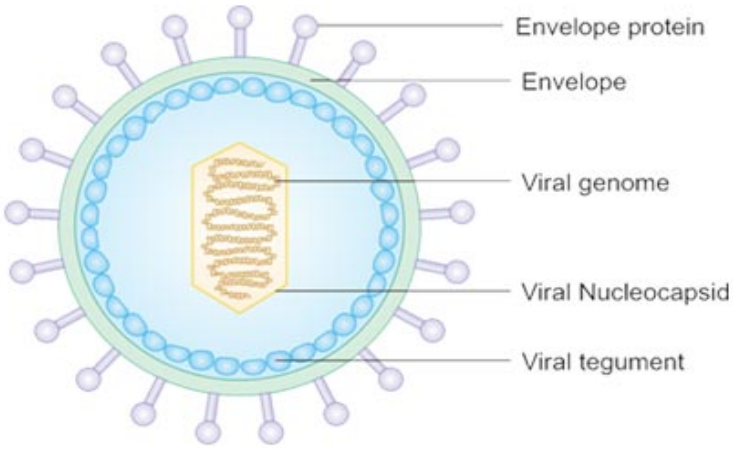


Figure11 : Structure du virus d'Epstein Barr.[31]

2. Cycle d'infection par l'EBV :

EBV pénètre dans l'organisme par voie salivaire, puis il infecte les cellules B sous-jacentes aux cellules épithéliales de l'oropharynx par l'attachement d'une glycoprotéine de l'enveloppe virale la gp350/220 au récepteur du fragment C3d du complément (CR2 /CD21).Il exprime un programme de latence III qui active ces cellules[32].Beaucoup de ces cellules sont détruites par la réponse cytotoxique des cellules T en augmentant via LMP1 l'expression du récepteur du mort CD95, mais certaines réussissent à échapper à cette réponse immunitaire T en diminuant l'expression de leur antigènes et établissent alors un réservoir viral stable à travers les cellules B mémoire où tous les antigènes viraux seront éteints (latence 0)[33]. Les cellules infectées peuvent être recrutées dans les centres germinatifs ce qui entraine l'activation de différents programmes de latence , dans ce cas les cellules se dirigent probablement vers des muqueuses de l'oropharynx et activent leur cycle lytique au cours de la différenciation. Ces cellules infectées se situent au niveau du compartiment des cellules B mémoires où le virus peut persister tout au long de la vie de l'hôte avec l'ADN sous forme épisomale[34].Les virions produits à cet endroit peuvent engendrer des foyers de réplication virale en infectant des cellules épithéliales permissives. Cela permet alors un relargage de particules virales infectieuses. Ainsi que de nouvelles infections transformantes de cellules B naïves ou mémoire [35](figure 12).

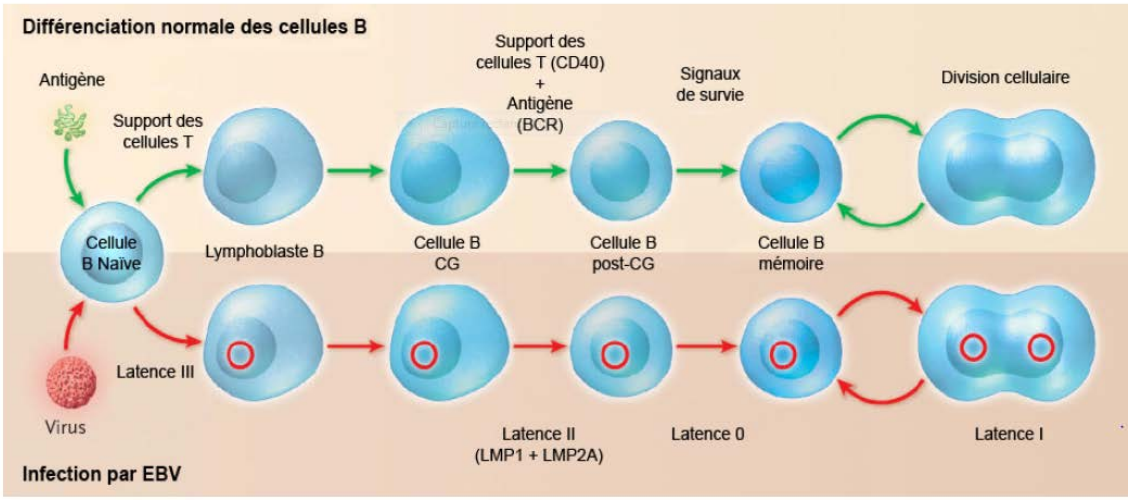


Figure12: Infection par EBV mime les étapes de la maturation physiologiques des lymphocytes B [36].

3. Les types d'infection par l'EBV :

Comme tous les membres de la famille des herpèsvirus, deux types d'infection sont décrits : une infection latente et une infection lytique.

3.1 Infection lytique :

Le cycle lytique aboutit à l'amplification du génome viral, la production de nouveaux virions et la diffusion de l'EBV[37].

Le passage de la phase de latence à la phase lytique peut être influencé par l'environnement dans lequel se trouve la cellule qui devient alors permissive à la réplication virale. Le cycle lytique peut être induit en utilisant des agents chimiques comme le butyrate de sodium et des esters de phorbol [38].

La fabrication d'une particule virale nécessite la synthèse de protéines dites tardives (protéine de structure), précédée obligatoirement par celle de protéine dite « précoce »et d'autre « très précoce ».La transcription des gènes « très précoces »du génome viral, notamment les facteurs de transcription nucléaires(ZEBRA),conduit à l'activation de l'expression des gènes précoces. Les produits de ces derniers,comme l'ADN-polymérase virale et d'autre enzymes responsables de la synthèse de l'ADN, répliquant l'ADN à partir de l'origine de réplication « lytique »(ou Ori-lyt). C'est à partir de ces nouvelles molécules linéaires de génome EBV

que les gènes tardifs sont transcrits :les protéines synthétisées sont cellules de la capside et des glycoprotéines de l'enveloppe[39].

3.2 Infection latente :

La latence virale est caractérisée par deux évènements essentiels qui assurent le maintien du génome du virus dans les cellules, l'inhibition du passage vers le cycle lytique et le maintien de la structure épisomale et d'autre part, l'expression des gènes de latence. On compte 11 gènes de latence regroupés en 3 principales familles :

-Les gènes qui codent les 6 protéines EBNA.

-Les gènes qui codent les 3 protéines LMP.

-Les gènes qui codent les petits ARN EBER et BART (BamHI –A region without rightward transcipts)[40].

3.2.1 Les différents programmes de latence :

On distingue 5 types de latence en fonction des différentes protéines virales exprimées :

-Latence I : est celle que l'on trouve dans le lymphome de Burkitt ainsi que dans les cellules B mémoires en division, seule EBNA1 est exprimés[41].

-latence II :(appelée aussi programme par défaut) est caractéristique du carcinome du nasopharynx (CNP), de la maladie de Hodgkin et de certains lymphomes T/NK et se caractérise par l'expression des protéines EBNA1, LMP1 ,LMP2[42].

-latence III :(appelée aussi programme de croissance) se trouve dans les LCL (lignée cellulaire lymphoblastoide) transformées in vitro par EBV et dans les lymphoprolifération des sujets immunodéprimés. Elle s'accompagne de l'expression des protéines de latence (toutes les protéines de latence)[41].

Latence 0 : (appelée aussi programme latente) durant cette latence, les EBER sont transcrits mais aucune protéine virale n'exprimée[43].

Latence atypique : cette latence est décrite particulièrement dans des cas de lymphomes de Burkitt endémiques associés à l'EBV [44], les cellules présentant cette latence ont montré une résistance accrue à l'apoptose[45].

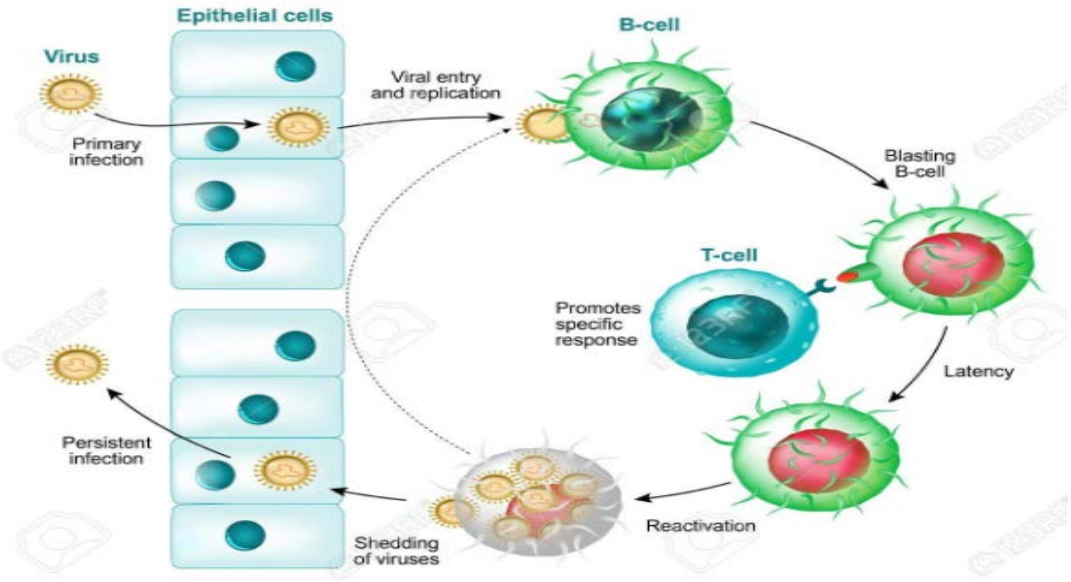


Figure13 : Cycle d'infection par l'EBV.[35]

3.2.2 Les protéines de latence :

1. Les protéines nucléaires EBNA :

a. La protéine EBNA-1 :

EBNA-1 a un poids moléculaire varient entre 65 et 85 Kda selon les souche virales[46],est une phosphoprotéine nucléaire de 641 acides aminés. Cette protéine est codée par le cadre de lecture ouvert BKRF-1 qui contient la région répétée IR3.

La protéine EBNA-1 est exprimée dans toutes les cellules infectées par l'EBV[47],est capable de se fixer à différents endroits du génome viral aves des affinités différentes [48].

La protéine EBNA-1 est essentielle pour le maintien et la réplication de l'épisome viral[49].Ce maintien est réalisé par la fixation conjointe d'EBNA-1 sur l'origine de réplication virale du plasmide, OriP et sur les chromosomes de la cellule hôte lors de la mitose[50].Elle joue un rôle dans la transcription des protéines EBNA, modifie également l'environnement cellulaire de différentes façons qui contribuent à la survie et à la prolifération des cellules ainsi qu'à la persistance virale[51].

b.la protéine EBNA-2 :

La première protéine du virus à être produite après l'introduction du génome viral dans le noyau de la cellule hôte[52].Il existe deux variantes de la protéine EBNA- :EBNA-2A et EBNA-2B qui diffèrent selon leur taille ;EBNA-2A comprend 487 acides aminés, tandis qu'EBNA-2B 443[53].Est une phosphoprotéine nucléaire joue le rôle d'un puissant activateur de la transcription des gènes viraux et cellulaires.Elle active la transcription des protéines virales de latence, LMP-1 et LMP-2 ainsi que le promoteur Cp (promoteur contrôlant l'expression de tous les EBNA)[54].

c. La protéine EBNA-LP :

La protéine EBNA-LP(Leader Protein) est la première protéine à être exprimée avec EBNA-2 ,la coopération entre ces deux potentialise les effets d'EBNA-2 dans l'activation de la transcription et la régulation du cycle cellulaire [55].Elle est généralement située au niveau nucléaire .Cependant ,elle peut également être retrouvée dans le cytoplasme[56].

d .Les protéines EBNA-3(EBNA-3A/-3B/-3C) :

Ces protéines sont à l'origine du polymorphisme entre EBV-1 et EBV-2,elles sont connues pour être des facteurs transcriptionnels impliqués dans la régulation de gènes cellulaires et viraux et peut aussi joue le rôle d'un répresseur transcriptionnel inhibant le recrutement d'activateurs de transcription[57].Les EBNA-3 peuvent influer sur les capacités métastatiques des cellules infectées par l'EBV ainsi que sur leur prolifération et leur cycle cellulaire. Elles sont indispensables pour la persistance de virus[58].

2. Les protéines LMP :

a.la protéine LMP-1 :

La protéine LMP-1 est considérée comme l'oncogène principal du virus EBV, est une protéine membranaire de 386 acides aminés décrite comme un récepteur constitutivement actif et est connue comme un équivalent du récepteurCD40,récepteur appartenant à la famille TNF(Tumor Necrosis Factor),car les deux ont des fonction homologues[59].

La protéine LMP-1 peut interagir avec des protéines cellulaires, par lesquelles elle pourrait affecter la croissance et la différenciation cellulaire ainsi que l'apoptose. Cette interaction se fait via les domaines CTAR-1 et CTAR-2[60],montrant l'importance de ces derniers dans l'immortalisation des cellules B[61].

CTAR-1 et CTAR-2 recrutent les TRAF (TNF-receptor associated factor) par interaction directe[62] ou indirecte via les TRADD (TNF Receptor Associated Death Domain),RIP(receptor-interacting protein)[63].

Ensuite, la famille des TRAF recrute, en aval, des molécules de signalisation formant ainsi des complexes d'hétéromères, ce qui induit l'activation de différentes voies de signalisation cellulaire. Il s'agit essentiellement des voies de NF-kB, de PI3K (Phosphatidylinositol 3 Kinase), de p38 MAPK (p38 Mitogen Activated Protein Kinase), de JNK et d'ERK[64]. LMP-1 pourrait aussi activer le facteur de transcription STAT par son interaction avec la protéine JAK3 (Janus Activated Kinase)[65].(figure 14)

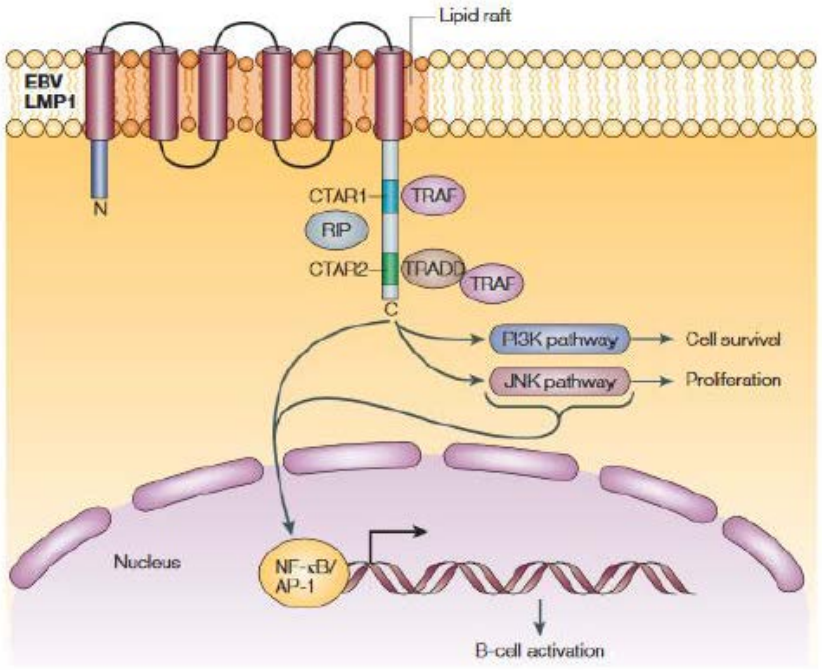


Figure14: Voies de signalisation activées par les domaines CTAR1-CTAR2[66]

b.Les protéines LMP-2A/2B :

Les protéines LMP-2(LMP-2A et LMP-2B) encore appelées protéines terminales TP1 et TP2, sont exprimées dans de nombreuses tumeurs malignes associées à l'EBV. Elles sont Co-localisées avec LMP-1, avec laquelle elles peuvent interagir. Ces protéinés s'associent sous forme d'agrégats, au sein de la membrane plasmique des lymphocytes B infectés par le virus. LMP-2A active de manière constitutive les voies PI3K/AKT et PI3K/Ras associées à la survie cellulaire, cette voie de signalisation peut inhiber l'apoptose induite par TGF-β et induire l'expression de l'interleukine 10[67].(figure 15)

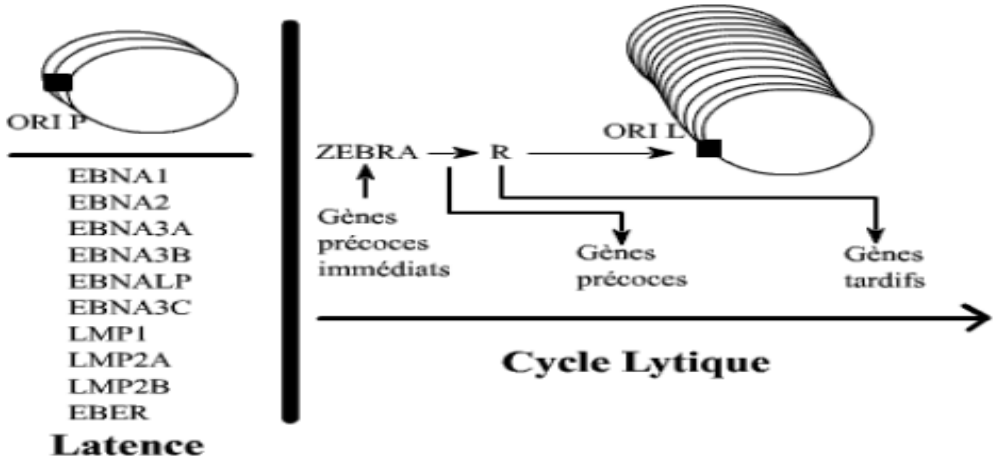


Figure 15 : Les types de cycles infectieux de l'EBV[63].

3. Les ARN et microARN viraux :

Sont de courtes molécules d'ARN monocaténaires non codantes impliquées dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes par la répression de la traduction ou la dégradation de l'ARN.L'EBV produit 25 précurseurs de micro-ARN qui contiennent 49 micro-ARN matures[68]. Les micro-ARN sont tous surexprimés pendant la latence[69].

Les micro-ARN d'EBV peuvent être transférés par des exosomes sécrétés à partir de cellules infectées. Ainsi, ces micro-ARN sont des facteurs potentiels pour la régulation du génome des cellules infectées et non infectées qui soutiennent la microenvironnement tumoral[70].

Les précurseurs du micro-ARN sont regroupés dans deux régions du génome EBV (figure), le gène BamHI fragment H ouvert vers la droite cadre de lecture 1 (BHRF1) code trois précurseurs micro-ARN (BHRF 1 à 3) qui génèrent quatre micro-ARN matures. Le fragment de BamHI a une région de transcription vers la droite (BART) contient 22 précurseurs de micro-ARN (BART 1 à 22) qui produisent 44 micro-ARN matures[71].

Les profils distincts des micro-ARNs d'EBV jouent un rôle crucial dans le cancer en multipliant les cellules hôtes. Ainsi, ils ont été proposés comme marqueurs de types de tumeurs distinctes associées à l'EBV et de mauvais pronostic[72].(figure 16)

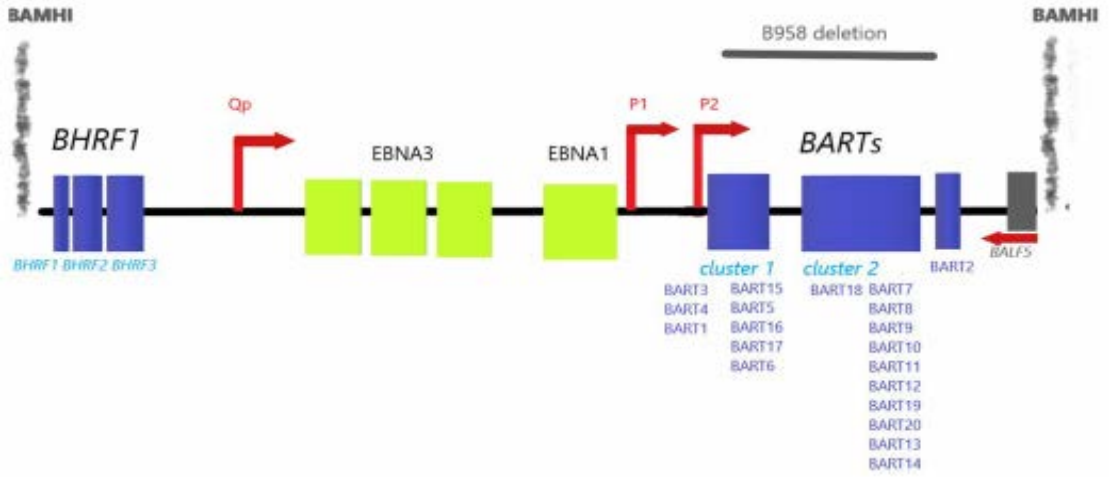


Figure 16 :Carte génomique de la région d'EBV contenant le fragment BAMHI-I[71].

4. Les cellules cibles de l'EBV :

Il a été démontré que les cibles du virus sont nombreuses et peuvent être divisées en cibles conventionnelles (majoritairement infectées) et non conventionnelles (plus rarement infectées) :

4.1. Les cellules conventionnelles :

a. Les cellules épithéliales :

Ce type cellulaire est le second à avoir été fortement associé à EBV suite à la découverte de nombreux cas de CNP associés à la présence du virus, Il est trouvé dans presque 100% des cas dans les cellules épithéliales tumorales, comme il peut être trouver dans les cellules épithéliales non transformées de l'oropharynx mais ceci est occasionnel[73].

Après l'infection des cellules épithéliales, l'EBV ne peut pas produire de nouveaux virions et cela suggère que les cellules épithéliales infectées sont incapables de synthétiser de nouvelles particules virales[73] .

Contrairement aux cellules B, la pénétration de l'EBV dans les cellules épithéliales n'est pas encore tout à fait claire, elle ne nécessite ni l'interaction entre la glycoprotéine gp350/220, ni l'endocytose vu que sont dépourvues des molécules CD21 et CMH-II[74].

Les mécanismes de fixation sont :Le premier implique les molécules d'immunoglobulines A (IgA) dimériques secrétées par les cellules B et les gp350/220.cela favorise l'infection des cellules épithéliales par l'endocytose du complexe IgA-EBV[75].Le deuxième implique la liaison de glycoprotéine virale de surface BMRF-2 de l'EBV et une intégrine cellulaire β 1[76].

Il a été montré que d'autre mode d'infection des cellules épithéliales de l'oropharynx par leur pole apical : l'EBV peut se propager d'une cellule épithéliale à une autre voisine par leurs pôles latéraux[77].

La fixation de l'EBV aux cellules B peut aider à la liaison entre les cellules B et les cellules épithéliales, permettant l'entrée de virus. L'infection de ces dernières par les cellules B déjà infectées nécessite les gp85/gp25 et ce mécanisme s'appelle le transfert d'infection [78].

b. Les cellules B :

L'EBV peut aussi infecter les cellules B, qui sont les principales cibles de l'EBV par la fixation du virus via sa glycoprotéine gp350/220 sur le récepteur cellulaire CD21 ou récepteur 2 du complément (CR2) qui stimule l'endocytose du virus[79].La glycoprotéine gp42 de l'enveloppe virale se lie aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)II, présentes à la surface des lymphocytes B et qui forment le corécepteur de l'EBV, la fixation des deux autres glycoprotéines virales gp25 et gp85 sur ce dernier complexe (gp42-CMH-II) aide à la fusion de l'enveloppe de l'EBV avec la membrane cellulaire, et permet donc l'entrée du virus dans la cellule, le génome linéaire du virus se circularise dans les cellules B infectées et reste latent dans le noyau et seulement un faible pourcentage de ces cellules suit une réplication virale spontanée[80].

4.2. Cellules cibles non conventionnelles

a. Cellule T, cellules NK et monocytes :

L'EBV est aussi capable d'infecter d'autres types cellulaires comme les lymphocytes T[81],les cellules NK [82] et les monocytes[83].Pour les cellules T, l'entrée du virus se fait suite à sa liaison sur le récepteur cellulaire CD21 et pour les cellules NK, le mécanisme d'infection est mal connu. Elles n'ont pas à leur surface le CD21 mais possèdent le CMH-II[84].Des études ont montrées la capacité des cellules NK à faire des synapses immunologiques avec les cellules B infectées par l'EBV et via cette synapse ;elles pourraient acquérir d'une façon transitoire le récepteur CD21 par transfert synaptique et ainsi permettre l'entrée et l'infection par l'EBV [85].

Pour les monocytes,20% de ces cellules présentent à leur surface le récepteur CD21,d'où la possibilité d'être infectés par l'EBV[86].Une fois infectés, les monocytes perdent leur capacité à tuer les cellules par phagocytose[87].

En outre, il a pu être démontré que l'EBV pourrait infecter d'autre types cellulaires comme les cellules folliculaires dendritiques[88].

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

La matrice extracellulaire MEC :

La matrice extracellulaire est un assemblage de macromolécules (de nature protéique et glucidique),qui lie entre elles des cellules homologues ou hétérologues et les organisent en tissu, (seuls les êtres unicellulaires n'ont pas de MEC). Les macromolécules de la matrice extracellulaire sont regroupées en trois catégories : les protéines fibreuses (collagènes, fibres élastiques) qui représentent un soutien mécanique et confèrent l'élasticité de la matrice, les polysaccharides matriciels (GAG, PG) qui sont impliquées dans la résistance et construit un réservoir de molécules bioactives et les glycoprotéines de structure (fibronectine, laminine) qui servent à la cohésion matricielle. La MEC constitue une composante majeure du microenvironnement cellulaire[89].

Le rôle de la MEC est impliqué dans : l'ancrage des cellules à la MEC par les intégrines qui permet la transmission bidirectionnelle des signaux entre les parties extra et intracellulaires en plus elle bloque ou facilite la migration cellulaire. La MEC est également une importante source de facteurs de croissance qu'elle retient en accrochant ces molécules, ainsi elle peut empêcher leur diffusion et créer des gradients de concentrations par exemple : le FGF possède une affinité pour les protéoglycanes, sa fixation créée un gradient au sein de la matrice qui influence le développement des glandes sous-mandibulaires. La dégradation de la MEC par des protéases comme les MMPs permet le relargage et l'activation protéolytique de facteurs de croissance, cytokines ou chemokines. Elle joue également un rôle important dans la régulation du développement et de l'homéostasie des cellules[90](figure 17).

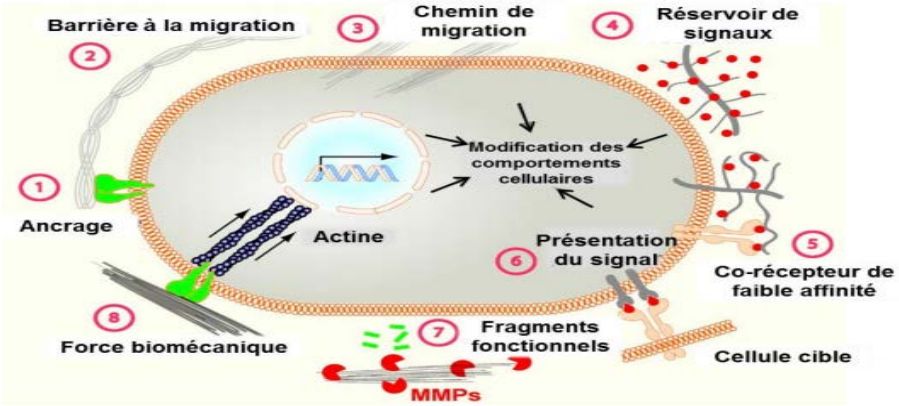


Figure 17: Les fonctions de la MEC[90].

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

A/Les métalloprotéases MMPs :

Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire (MEC) forment une famille de 28 endopeptides calcium et zinc –dépendante, capable de dégrader les différents composants de la MEC et des lames basales, elles sont synthétisées et sécrétées par de nombreux types cellulaires comme les cellules mésenchymateuses (fibroblastes), les cellules inflammatoires, endothéliales et épithéliales[91] . elles sont classées en cinq groupes selon leur structure primaire et de leur spécificité vis-à-vis de certains substrats [92]. Il faut cependant différencier les MMPs sécrétées (les matrilysines, les collagénases, les gélatinases, les stromélysines) et les MMPs membranaires (MT-MMPs « membrane type MMP »). En effet, les MMPs sont excrétées sous forme d'enzyme inactive (zymogène) ensuite, elles sont activées par les protéases de la MEC alors que les MT-MMPs sont actives lors de leur localisations membranaires .[93]

1. Structure :

Chaque MMP est constituée d'un :

-Peptide signal (sauf MMP23): est une séquence de vingtaines de résidus hydrophobes permettant de diriger le polypeptide synthétisé vers les voies de sécrétion.[94]

- Le prodomaine et la séquence de coupure par la furine : le prodomaine est Composé d'environ 80 aminoacides, caractérisés par la présence d'une séquence PRCG (V/N) PD strictement conservée dans la plupart des MMPs. Par ailleurs, dans le prodomaine de quelques MMPs, une séquence RX (K/R) R a été observée. Elle se situe en C terminal, et est typique d'un site de clivage par la furine qui est une protéase intracellulaire responsable de l'activation de plusieurs protéines dont les MMPs membranaires et la MMP-23.[95]

-Domaine catalytique : Composé d'environ 170 résidus, est caractérisé par un site de liaison de l'atome de zinc catalytique dans la famille des MMP à zinc.[96](figure 18).

-La charnière : Cette séquence permet de relier le domaine catalytique des MMP à leur domaine c-terminal.[97]

-Le domaine c-terminal de type hémopexine : Constitué de 210 résidus sous forme de

disque ellipsoïdale fortement similaire aux membres de la famille des hémopexines.[98]

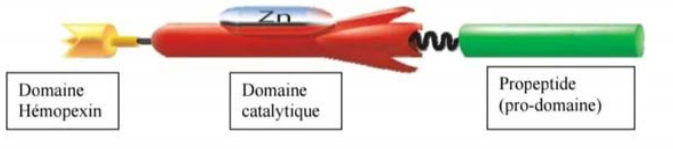


Figure18: Structure des MMPs[99].

2. Classification des MMPs :

Les MMPs sont classés en cinq principaux groupes : les collagénases, les stromélysines, les gélatinases, les matrilysines et les MMP membranaires (MT-MMP). (Tableau 03)

- Les matrilysines :sont structurellement les plus simples (ne possèdent que le peptide signal, le prodomaine et le domaine catalytique, sont exprimées par les cellules cancéreuses d'origine épithéliale.[100]

- Les collagénases : elles interviennent dans la dégradation du collagène fibrillaire de type I, II, III et VI. Le clivage protéolytique du collagène fibrillaire par ces enzymes entrainent la formation de gélatine (collagène dénaturé) qui va être dégradée par les gélatinases[101].

- Les stromélysines : sont principalement produites par les cellules épithéliales saines mais ont été décrites dans certains carcinomes.[102]

-Les gélatinases : leur activité protéolytique principale est dirigée contre la gélatine (collagène interstitiel dégradé par les collagénases interstitielles) et les collagènes de type IV et V de la membrane basale[103].

-Les MMPs transmembranaires (MT-MMP) : sont liées à la membrane plasmique soit par l'intermédiaire d'un domaine hydrophobe transmembranaire situé en C-terminal, soit par un pont inositolphosphate, ces MT-MMPs sont capables de dégrader de nombreux composants de la matrice extracellulaire (MEC). Dans certaines ont pour substrats des facteurs de croissance, elles possèdent aussi une activité vis-à-vis des collagènes de type I, II, III et jouent un rôle dans l'angiogenèse et dans l'activations de certains MMPs.[104]

No.	MMP No.	Class	Enzyme
1	MMP-1	Collagenases	Collagenase-1
2	MMP-8		Neutrophil collagenase
3	MMP-13		Collagenase-3
4	MMP-18		Collagenase-4
5	MMP-2	Gelatinases	Gelatinase-A
6	MMP-9		Gelatinases-B
7	MMP-3	Stromelysins	Stromelysin-1
8	MMP-10		Stromelysin-2
9	MMP-11		Stromelysin-3
10	MMP-27		Homology to stromelysin-2 (51.6%)
11	MMP-7	Matrilysins	Matrilysin (PUMP)
12	MMP-26		Matrilysin-2
13	MMP-14	MT-MMP (membrane type)	MT1-MMP
14	MMP-15		MT2-MMP
15	MMP-16		MT3-MMP
16	MMP-17		MT4-MMP
17	MMP-24		MT5-MMP
18	MMP-25		MT6-MMP
19	MMP-12	Other enzymes	Macrophage metalloelastase
20	MMP-19		RASI 1
21	MMP-20		Enamelysin
22	MMP-21		MMP identified on chromosome 1
23	MMP-22		MMP identified on chromosome 1
24	MMP-23		From human ovary cDNA
25	MMP-28		Epilysin
26	MMP-29		Unnamed

Tableau 03 : Classification des différentes familles de MMPs[105].

3. Les systèmes de régulation des MMPs :

L'activité des MMPs peut être influencée par de nombreux mécanismes de régulation impliqués dans la dégradation de la MEC.[106]

3.1. La régulation transcripionnelle :

Les gènes de la plupart des MMPs sont « inductibles ». Leurs effecteurs comportent des cytokines, des facteurs de croissance, des agents chimiques (phorbols-esthers), des stress physiques. Par ailleurs, l'expression des MMPs peut être réprimée par certains répresseurs tels que les corticoïdes ou le TGF β. La stimulation par les facteurs de croissance et les cytokines met en action une cascade de signalisation[107]. Par exemple, IL1, le TNF , le PDGF ou les phorbols-esthers qui induisent l'expression de c-Fos et c-Jun qui induisent à leurs tour la collagénases1/MMP1 et la stromélysine1/MMP3.[108]

3.2 La régulation traductionnelle :

Les mécanismes de régulation de cette étape sont encore mal connu, il semble qu'il y ait des mécanismes de modulation de la stabilité de l'ARNm des stromélysines, des collagénases et de la gélatinases A sous l'action des facteurs de croissance et de certaines cytokines .[109]

4. Les inhibiteurs des MMPs :

L'activité des MMPs peut également être contrôlée par une série d'inhibiteurs endogènes. Certains de ces inhibiteurs sont des inhibiteurs non spécifiques de protéases tels que l'α-2 macroglobuline qui bloque l'activité des MMPs dans le plasma et les fluides tissulaires alors que certains inhibiteurs sont plus spécifiques tels que les TIMPs. Il ya en 4 actuellement connus chez les vertébrés (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 et TIMP-4) .TIMP-1-2 et -4 sont des protéines sécrétées alors que TIMP-3 est ancrée au niveau de la MEC. Ces protéines ont une structure composée d'un domaine N-terminal et C-terminal avec 3 ponts disulfures. Les TIMPs inhibent les MMPs de façon réversible par le biais d'une liaison par leur extrémité N-terminale au site catalytique des MMPs. Ces inhibiteurs ont par ailleurs des activités biologiques qui activent des cytokines et des facteurs de croissance qui ont même une action inhibitrice sur les MMPs[110](figure 19).

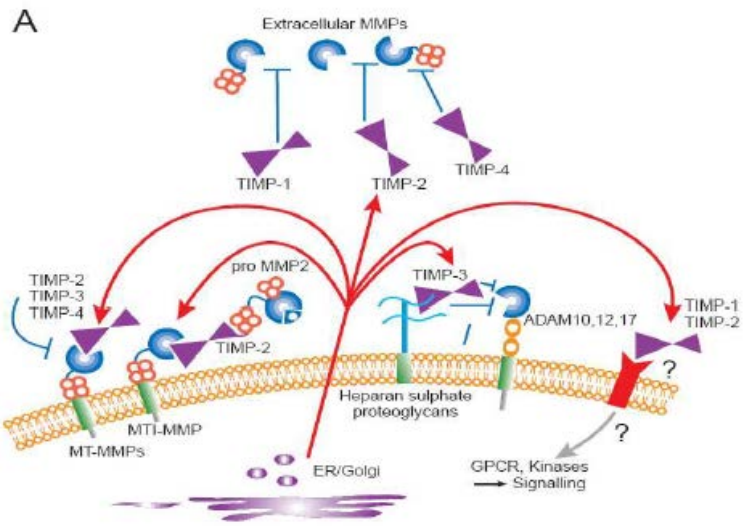


Figure 19: Les inhibiteurs des MMPs dans l'environnement péricellulaire[111].

5. Le rôle et l'activité biologique des MMPs :

La diversité structurale des MMP est le reflet du nombre et de la complexité des

processus biologiques dans lesquels ces enzymes interviennent. La fonction majeure des MMPs est de permettre le remodelage de la MEC. Elles produisent un grand nombre de molécules actives qui interagissent à leur tour avec des facteurs de croissance[112], de l'inflammation, de l'apoptose[113] et de l'angiogenèse[114].

6. Les MMPs dans les processus tumoraux :

Le rôle des MMP dans la progression cancéreuse est très important car à leur capacité de dégrader la MEC, favorisant ainsi l'invasion tumorale. Il est maintenant clair parce que les MMP ont une activité protéolytique également dirigée contre des protéines non matricielles, ces protéases jouent un rôle complexe dans plusieurs étapes de la progression tumorale[115](figure20):

- **Perte d'adhérence :**

Certaines MMP(en particulier la MMP-3 et la MMP-7), ont tout d'abord été impliquées dans la perte d'adhérence cellulaire et la modification phénotypique des cellules épithéliales qui se produisent durant les premiers stades du développement d'une tumeur carcinomateuse. Ces enzymes peuvent en effet digérer la cadhérine E, et de ce fait rompre les adhérences intercellulaires des épithéliums et stimuler l'expression de gènes promoteurs du cancer en favorisant le transfert de la β-caténine à partir de la cadhérine E vers le noyau cellulaire.[116]

- **Invasion :**

C´est la seconde étape de la progression tumorale, Plusieurs MMP, en particulier les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) ont une activité protéolytique dirigée contre les protéines de la membrane basale (collagènes de type IV et V) et d'autres MMP comme la MMP-1 et la MT-MMP, contre le collagène interstitiel (collagènes de type I, II ou III) présent dans le tissu conjonctif qui encercle les cancers invasifs.[117]

- **Prolifération :**

Les mécanismes de cette étape sont multiples et complexes. Ils impliquent tout d'abord les facteurs de croissance, les cytokines et leurs récepteurs. Plusieurs MMP comme la stromélysine sont capables de digérer des protéines extracellulaires qui séquestrent les facteurs de croissance. D'autres MMP peuvent aussi augmenter l'activité biologique de cytokines et de facteurs de croissance comme cela a été démontré pour l'interleukine-8 dont

l'activité augmente 10 fois après digestion par la MMP-9 et aussi les MMP ont paradoxalement un effet antiprolifératif et ils agissent encore sur la prolifération des cellules tumorales par les modifications structurales qu'elles induisent dans les protéines de la MEC.[118]

- **Angiogenèse :**

L'angiogenèse est la quatrième étape de la progression tumorale dans laquelle les MMP augmentent la libération de facteurs angiogéniques comme le VEGF (vascular endothelial growth factor). En revanche, les MMP peuvent aussi avoir un effet négatif sur l'angiogenèse en produisant des facteurs anti-angiogéniques à partir de molécules précurseurs c'est le cas de l'angiostatine et de l'endostatine qui sont produites par les MMP-2, -7 et -9.[118]

- **Intravasation, extravasation et croissance des tumeurs métastatiques :**

Les MMP sont aussi actives dans le processus d'intravasation (pénétration d'un vaisseau par des cellules tumorales). Il est postulé que cet effet provient de la capacité des MMP de détruire la membrane basale qui entoure l'endothélium capillaire, Le rôle des MMP dans l'extravasation (sortie des cellules tumorales d'un vaisseau sanguin) est moins évident et controversé. Pourraient aussi intervenir dans la croissance de tumeurs métastatiques, cet effet des MMP est complexe car il implique un effet sur l'angiogenèse et sur la prolifération cellulaire.

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

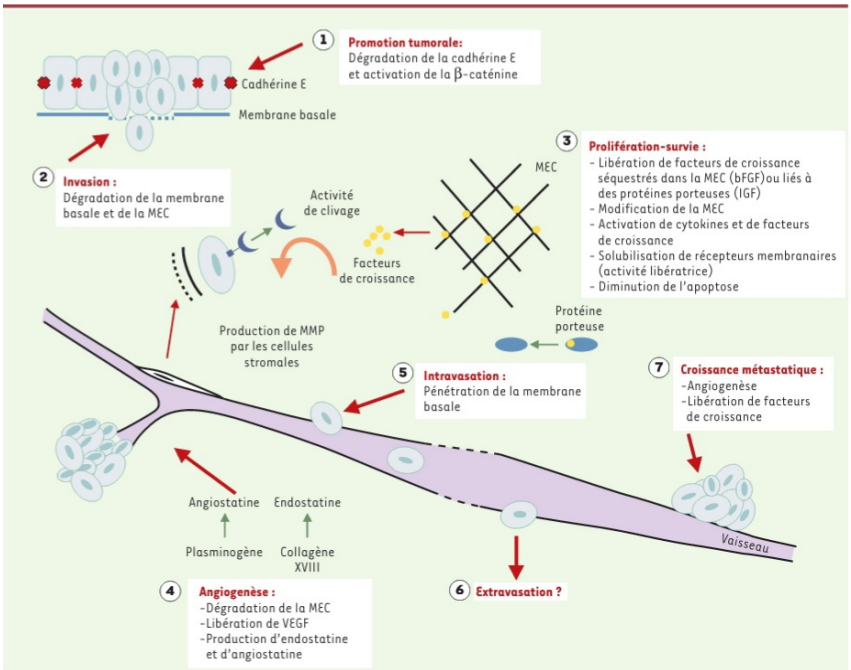


Figure20 : Les différentes étapes de la progression tumorale par les MMPs.

6.1. Développement et la survie des cellules cancéreuses :

La MMP-9 est impliquée dans la libération des signaux de croissance tumorale par Le clivage et la libération de TGFα (transforming growth factorα) et l'IGF (insulin growth factor). La liaison de l'IGF aux intégrines va induire des signaux de survie et prolifération cellulaire. [119] La MMP7 possède un effet anti-apoptotique par le clivage de la pro-HB-EGF (pro-Héparine Binding Epidermal Growth factor) en HB-EGF qui va se lier à un récepteur de type tyrosine kinase (ERBB4) permettant la survie de la cellule tumorale.[120] Le ligand FAS peut à son tour être clivé par les MMPs diminuant son action et permettant à la tumeur d'échapper à la mort cellulaire programmée.[121](figure 21).

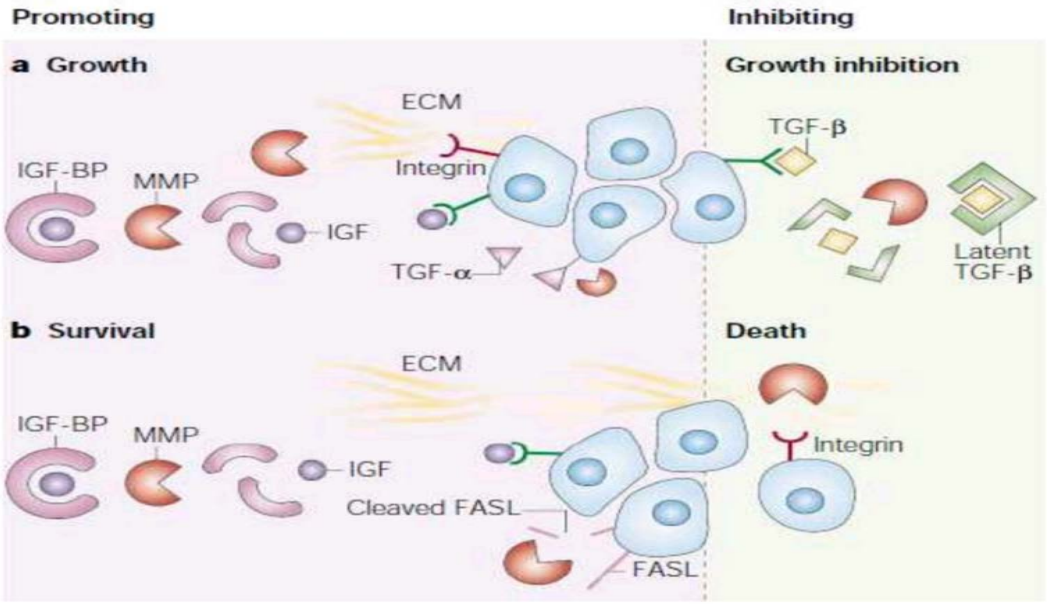


Figure 21: Les MMPs dans le développement et la survie des cellules tumorales.[122]

6.2. Acidification du microenvironnement extracellulaire et MMPs :

Une augmentation de l'acidification du TME due à la sécrétion d'acide lactique augmente l'activité des MMP-2 par l'action de la cathepsine B[123]. L'enolase -1(ENO-1) est une enzyme qui interagit avec le récepteur activateur de plasminogène (uPAR) dans la surface des cellules néoplasiques cela conduit à l'activation du pro-MMP2 et pro-MMP9, ce qui favorise l'invasion cellulaire. [124]

6.3. L'hypoxie et l'expression des MMPs dans le TME :

L'invasion des cellules néoplasiques est augmentée en conditions hypoxiques et donc la possibilité que les HIFs soient impliqués dans la régulation de l'expression des MMPs. De plus la synthèse de MMP-1 et MMP-3 a été contrôlée par HIF1-α dans les cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse[125].Ce dernier peut réguler l'expression du MMP13 dans les cellules et les exosomes à partir des carcinomes nasopharyngés[126].il peut régler indirectement l'expression des MMPs. par exemple, la synthèse du MMP1 par le récepteur de la chimiokine 4 (CXCR4) et du MMP17 dont la transcription est induite par (Snail2)[127].

6.4. L'angiogenèse tumorale :

L'angiogenèse, l'étape la plus importante de la progression tumorale, est en partie régulée par l'action des MMPs. Les tests de régulation de l'expression des MMPs, ont

démontré que l'absence des MMP-2 et MMP-9 réduisait le processus angiogénique et donc la progression tumorale. La MMP-2 par son action sur le collagène de type IV va libérer un site de liaison à l'intégrine. Ce site va induire la migration des cellules endothéliales.[122]

La MMP-9 augmente la biodisponibilité du VEGF via l'hydrolyse des molécules d'héparine sulfate. Une autre métalloprotéase, la MMP-14 a été décrite comme ayant une action pro-angiogénique. Des études ont montré que l'utilisation des anticorps contre MMP-14 pouvait conduire à une inhibition de la migration des cellules endothéliales .La MMP-14 agirait sur une protéine filamenteuse : la fibrine. L'hydrolyse de cette protéine permet aux cellules endothéliales d'envahir le tissu tumoral.[128](figure 22).

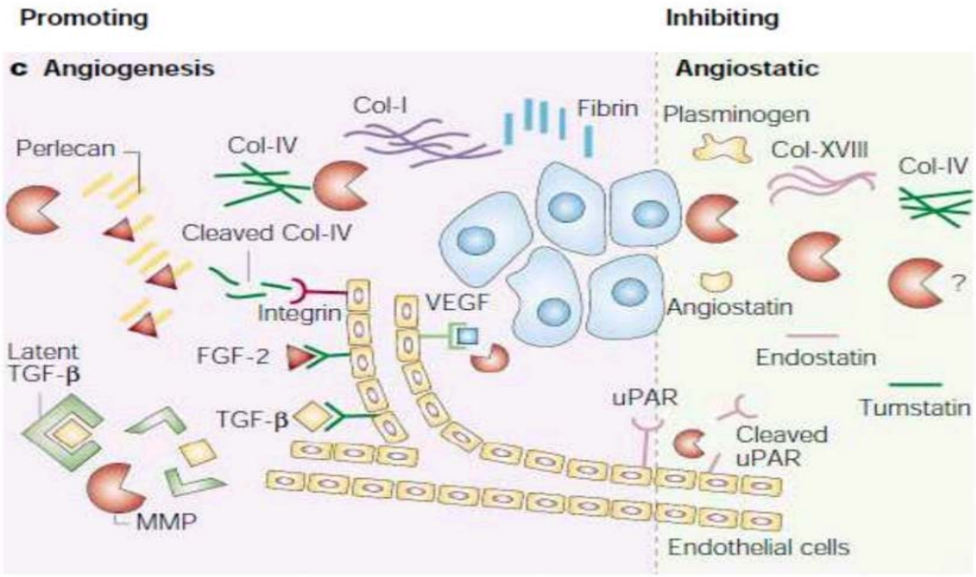


Figure 22: Les MMPs dans l'angiogenèse tumorale[128].

6.5. Induction de la transition mésenchymateuses par les MMPs :

Sous la pression du TME, les cellules néoplasiques développent des capacités de migration par leur transformation de cellules bien différenciées en cellules mésenchymateuses. Ce processus est connu sous le nom de transition épithéliale mésenchymateuse(EMT).Pendant l'EMT, les cellules épithéliales perdent leurs interactions intercellulaires telles que les jonctions adhérentes dans lesquelles la protéine principale est la cadhérine E[129].La MMP14 augmente les marqueurs mésenchymateux comme la N-cadhérine,la vimentine et la fibronectine et la MMP9 a également été impliqué dans l'induction d' EMT[130].

6.6. La métastase et la différenciation cellulaire :

La régulation négative de l'expression de MMP-9 et MMP-2 réduisait les métastases. Le clivage de la laminine 5 par MMP-2 et MMP-14 libère un site qui favorise la motilité cellulaire, cette motilité peut être inhibée par l'action de la MMP-14 sur un récepteur à l'acide hyaluronique (protéine CD44) et donc favorise l'invasion tumorale et l'angiogenèse[131].Le clivage de la E-cadhérine par la MMP-3 et la MMP-7 peut induire la transition d'une cellule tumorale normale à une cellule tumorale dite mésenchymateuse, dénommée EMT[132].(figure 23).

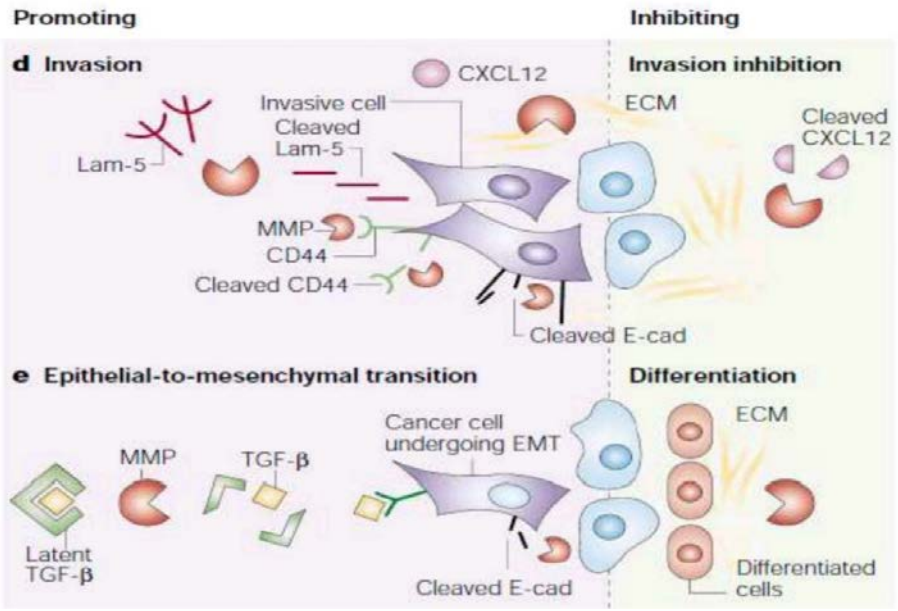


Figure 23: Les MMPs dans l'émission des métastases et la différenciation cellulaire[133].

B/Les types des cellules présentes dans le microenvironnement tumoral du CNP :

B.1.Les fibroblastes associés au cancer(FAC) :

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, représentent environ 9,6 millions de décès en 2018 selon les statistiques de l'OMS. Etant donné que les métastases représentent environ 90% de tous les décès par cancer, leur prévention et leur élimination constituent un objectif majeur dans le traitement du cancer[134].

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

La tumeur se compose non seulement de cellules cancéreuses mutées, mais aussi de cellules stroma non transformées, y compris les cellules endothéliales, les cellules immunitaires et les fibroblastes activés, également connus comme fibroblastes associés au cancer(FAC)[134].

1. Définition :

Les fibroblastes associés au cancer (FAC) sont des fibroblastes activés dans le microenvironnement tumoral. Ils ont une morphologie en forme de fuseau et un noyau allongé et mince, légèrement plus épais que celui des fibroblastes non activés[135]. Les FAC sont l'un des types de cellules les plus importants dans le stroma et produisent de grandes quantités de molécules de MEC (ténacineC, périostine, fibronectine) de chimiokines, de cytokines(SDF1,CXCL14 ,IL4 ,IL6) et de facteurs de croissance(TGFβ ,HFG et FGF)[136].

Les FAC sont une population hétérogène de fibroblastes activés et cette hétérogénéité peut être causée par différents types de précurseurs des FAC et différentes voies de signalisation contribuant à leur formation. En outre, une expression de marqueur variable pourrait également refléter les différentes étapes de l'activation de fibroblastes, soi-disant la hiérarchie cellulaire. Il est probable que cette diversité des FAC au niveau des marqueurs reflète également l'expression différentielle d'autres gènes et donc la diversité fonctionnelle[137].

2. Origine :

Les FAC sont dérivés à la fois des types de cellules locales comme les fibroblastes des tissus résidents, les progéniteurs de myofibroblastes spécifiques des tissus comme les cellules stellaires hépatiques, les cellules précurseurs dérivées de la moelle osseuse dans la circulation et aussi les précurseurs locaux du fibroblaste qui sont une source importante de FAC[138].

Les myofibroblastes et les FAC peuvent également être dérivés de cellules musculaires lisses vasculaires, de péricytes, de cellules endothéliales et épithéliales via la transition endothéliale-mésenchymateuse (endMT) et épithélial mésenchymateuse(EMT), respectivement[139]. (Figure 24)

Fait intéressant, une étude in vitro récente a suggéré que les cellules souches cancéreuses (CSC) pourraient également être une source de cellules semblables à celles des FAC dans le créneau des cellules souches[140](figure24).

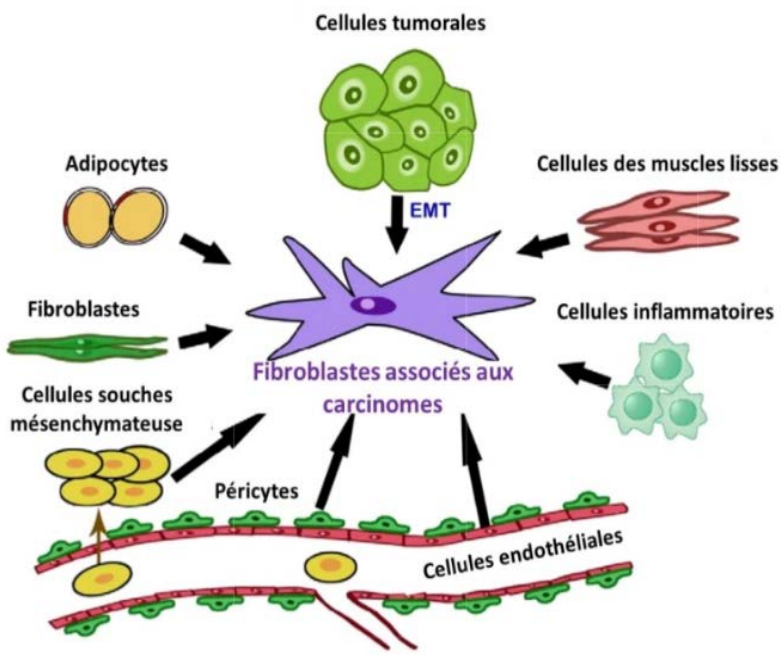


Figure 24 : Les diverses origines des fibroblastes associés aux cancers[141].

3. Identification phénotypique des FAC :

L'identification de ces cellules repose sur des caractéristiques morphologiques et ainsi sur l'expression de certains marqueurs :

a. La protéine FSP-1 (fibroblaste spécifique protéine 1) :

C'est une protéine liant le calcium capable d'interagir avec des partenaires intra et extracellulaire comme la protéine p53, elle se lie avec les filaments d'actine influençant le cytosquelette et régule la motilité cellulaire. Elle est pro-angiogénique par l'expression des métalloprotéases MMP13.FSP1 est un facteur crucial régulant le potentiel métastatique des tumeurs[142].

b. La protéine α-SMA :

L'actine des muscles lisses est l'isoforme de l'actine qui prédomine dans le système vasculaire et joue un rôle important dans la fibrogénèse.

En utilisant certaines des protéines cytosquelettiques qui sont normalement présentes dans les cellules des muscles lisses, en particulier l'α-SMA, les FAC peuvent se contracter[143].

En exprimant l'α-SMA, les fibroblastes se différencient partiellement vers un phénotype de cellule de muscle lisse, leur activation jouant un rôle clé dans la contractilité et le développement de la réponse fibrotique[144].

c. **La protéine FAP/seprase :**

Est une sérine protéase possédant une activité enzymatique peptidase-collagénase. La surexpression de cette protéine dans les cellules tumorales induit la tumorigenèse et une croissance tumorale importante[145].

Dans les fibroblastes péri-tumoraux, FAP est cruciale pour le remodelage de la MEC et permet l'invasion des cellules tumorales grâce à son activité enzymatique[146].

D'autres marqueurs caractérisent les FAC tels que : vimentine, desmine, collagène I, PDGFR α/β, NG2 (Neuron-glial antigen 2), ténascine C, périostine, podoplanine ainsi que l'absence d'expression des marqueurs endothéliaux (CD31) et épithéliaux (E-cadhérine)[147].

4. Différenciation des FAC :

La différenciation des FAC est déclenchée notamment par des facteurs sécrétés par les cellules cancéreuses, mais aussi par des médiateurs produits par d'autres types de cellules comme les cellules immunitaires.

On croit que le développement des FAC nécessite l'activation persistante des voies impliquées dans la différenciation physiologique des myofibroblastes[134].

Les fibroblastes peuvent également déterminer le phénotype et la fonction des cellules dans la réponse de la plaie aux lésions tissulaires[148], les fibroblastes deviennent activés aux myofibroblastes qui sont caractérisés par leur expression de l'actine alpha du muscle lisse (α SMA),sécrétant des cytokines et des facteurs de croissance, qui stimulent la prolifération et la migration des cellules épithéliales basales et par conséquent fermer la plaie[149], une fois le processus de cicatrisation terminé, les myofibroblastes activés sont éliminés du site soit par désactivation des fibroblastes quiescents, soit par mort cellulaire programmée[150].

De nombreuses voies de signalisation ont été explorées en profondeur dans la progression du cancer médiée par les FAC pour leurs rôles dans la carcinogenèse, la croissance tumorale, la migration et l'invasion cellulaire. (Figure 25).

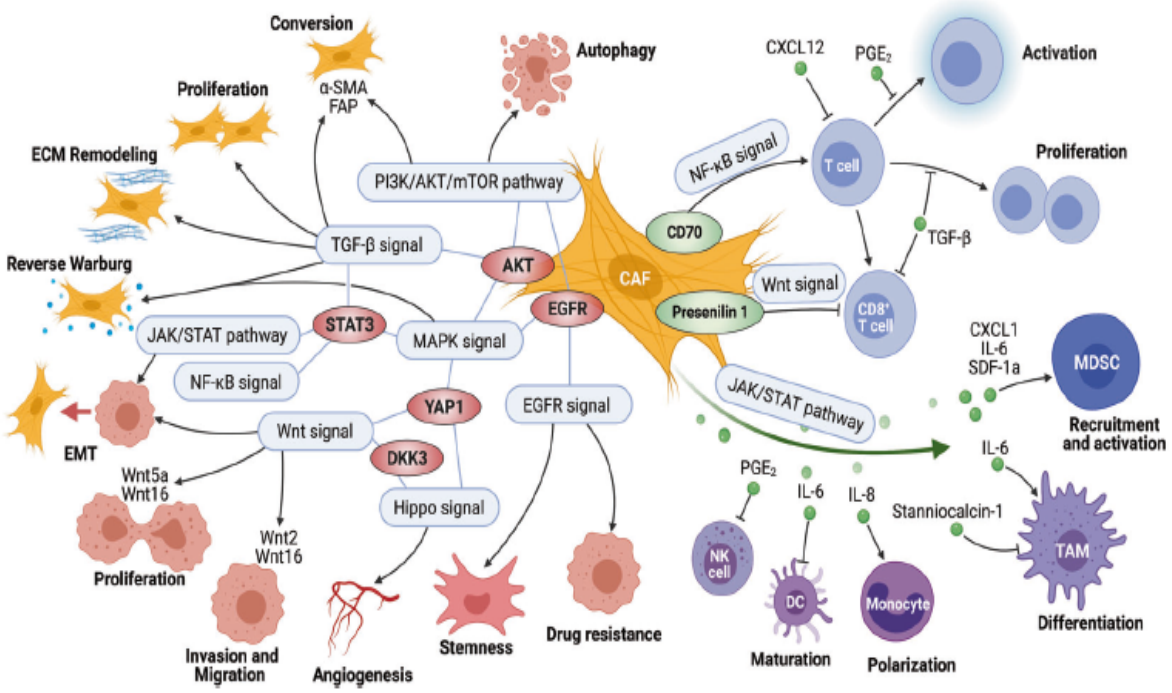


Figure 25 : Interaction de différentes voies de signalisation entre les FAC, les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires[151]. Un réservoir de comportements biologiques des FAC, y compris la génération, la prolifération, le remodelage de l'ECM et le métabolisme énergétique des FAC ont été régulés par plusieurs signaux majeurs comme le TGF-β et les voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Il est important de noter que les voies de signalisation médiées par les FAC, comme les signaux JAK/STAT, Wnt, Hippo, MAPK, EGFR et NF-κB, sont largement impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses, leur souche, l'invasion, la migration, les métastases, l'angiogenèse, la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) et la résistance thérapeutique. Les voies de signalisation médiées par les CAF n'ont pas toujours eu des effets individuels, mais se croisent souvent pour former un réseau de signalisation dans la progression du cancer par des connexions croisées telles que STAT3, AKT et YAP1. En tant que de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance, les facteurs sécrétés par le FAC, dont le TGF-β1, l'IL-6, l'IL-8, le CXCL1, le CXCL12 et le PGE2, etc. la prolifération et l'activation des lymphocytes T, le recrutement et l'activation des cellules suppressives dérivées des myéloïdes (MDSC), la différenciation et la polarisation des monocytes/macrophages, etc. PGE2 prostaglandine E2[151].

5. Fonction des FAC :

La polyvalence et la plasticité des FAC donnent lieu à une grande variété de fonctions. Le rôle des FAC est principalement : la promotion de la tumeur ; cependant, ils peuvent être

suppressive de la tumeur dans certains contextes. Les FAC exercent leurs effets de diverses façons. Ils peuvent modifier l'ECM par la synthèse et la dégradation des composants et le remodelage de sa structure via des enzymes de réticulation et des protéases, cela peut mener à des traces dans le collagène qui peuvent agir comme des « autoroutes » pour la migration des cellules cancéreuses(A)[152]figure 05 mais peut également agir comme une barrière dense limitant à la fois la propagation de la tumeur et l'accès aux cellules immunitaires si la matrice est organisée parallèlement à la frontière de la tumeur(B)[153] (figure 05).Une autre conséquence de la modification du MEC est que les FAC peuvent nuire à l'efficacité des traitements du cancer en empêchant l'administration du traitement par la création d'une force de compression élevée et d'une pression interstitielle, qui compriment les vaisseaux sanguins.

Les FAC induisent également une résistance au traitement par la sécrétion de médiateurs solubles et la génération de refuges pour la MEC(C)[154](figure 26).

La production de VEGF et du facteur de croissance des hépatocytes(HFG) peut moduler l'angiogenèse (figure05) (D).Le HFG et de nombreux autres facteurs de croissance produits par les FAC peuvent favoriser directement la prolifération et la survie des cellules cancéreuses Ceci peut synergiser avec l'effet stimulant de l'angiogenèse accrue. L'échange de métabolites, y compris les acides aminés, peut encore améliorer la croissance tumorale(E)[153]figure 26.

Enfin, en utilisant la production de cytokines ainsi que des molécules de surface, les FAC régulent divers aspects de l'infiltrat immunitaire, notamment le recrutement et la polarisation des macrophages et la fonctionnalité des cellules T(F)[155](figure 26).

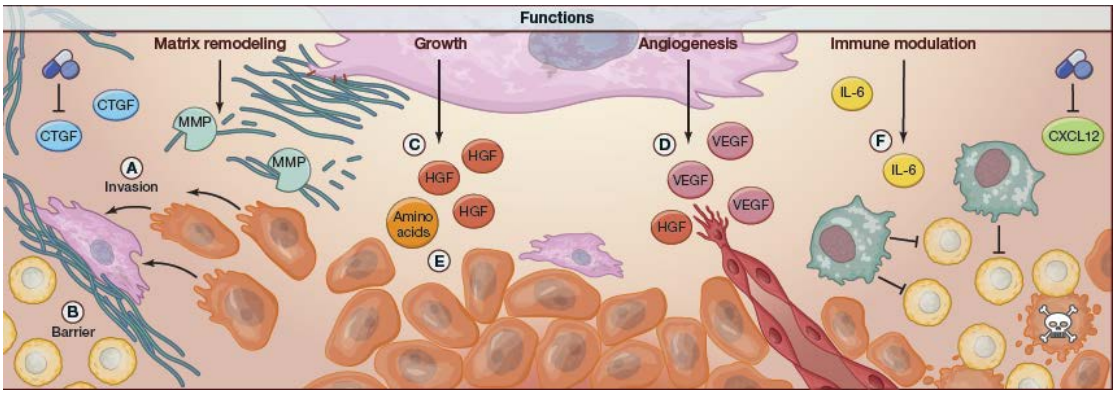


Figure 26: Les fonctions des FAC[156].

6. FAC et production de la matrice extracellulaire :

La desmoplasie du cancer est identifiée histologiquement par la présence de grandes quantités de collagènes fibrillaires dérivés des FAC. En effet, les données actuelles indiquent

que les FAC favorisent la progression du cancer par une production excessive de différentes molécules de MEC. Le dépôt accru et la réticulation des collagènes fibrillaires tels que le collagène I et III améliorent la rigidité de la matrice tumorale, qui est un prélude à l'amélioration du comportement métastatique des cellules cancéreuses[157].

Différentes enzymes modificatrices du collagènes dérivées des FAC comme PLOD2 (qui hydroxyle le collagène)[158], LOXL2 (qui réticulent les molécules de collagène hydroxylé et la transglutaminase 2(qui réticule les molécules de collagène, participent à améliorer la rigidité de la matrice[159]. Une rigidité accrue est également corrélée avec l'infiltration des macrophages, qui favorisent la progression maligne[160]. En outre, la rigidité augmente l'expression de la N-cadhérine sur les cellules endothéliales, ce qui facilite la liaison des cellules cancéreuses à l'endothélium et l'intravasation dans les vaisseaux sanguins[161]. Les propriétés du stroma tumoral ne dépendent pas seulement de la quantité de collagène déposée, mais aussi de la qualité des fibres de collagène elle-même[162].

Fait intéressant, les FAC sécrètent des quantités accrues de protéines de la membrane basale (MB) comme le collagène IV, les nidogènes et les différentes laminines[163]. Les cellules cancéreuses malignes peuvent franchir la membrane basale(MB) et envahir le tissu environnant[163].

Les protéines matricellulaires, les protéines non structurales de MEC, sont exprimées dynamiquement. La protéine matricellulaire tenascine C (TNC) est fortement exprimée par les FAC et régulée dans de nombreuses cellules cancéreuses[164].L'expression TNC est corrélée avec l'étendue de l'envahissement, de l'angiogenèse et de la métastase, suggérant un rôle important dans la progression de la tumeur[164]. La liaison TNC à différents récepteurs de la famille de l'intégrine est probablement la médiation de ces effets biologiques[165].mais les détails moléculaires du mécanisme de promotion du cancer, la fonction et l'importance spécifique du TNC dérivé des FAC n'est pas entièrement clair[166].

La périostine, une autre protéine matricellulaire surexprimée par les FAC, est exprimée en corrélation avec la progression tumorale maligne. Elle se lie au TNC ainsi qu'aux récepteurs de l'intégrine, y compris certains qui sont communs pour lier le TNC[167].Elle n'est pas seulement exprimée par les FAC, mais aussi par les cellules épithéliales et endothéliales et suggérée pour provoquer des changements dans l'organisation de MEC[168].

7. FAC et le remodelage de la MEC :

Les cellules cancéreuses invasives pénètrent dans la MB avec l'aide des métalloprotéines matricielles(MMP).Les FAC favorisent l'invasion et expriment les MMPs, mais la mesure dans laquelle ces MMPs dérivés du FAC sont cruciaux pour l'invasion tumorale n'est pas claire et pourrait dépendre de la quantité de MMP déjà exprimée par les cellules cancéreuses, les cellules immunitaires associées au cancer et le sous type des FAC[169].

Même en présence d'inhibiteurs du MMPs, les FAC ont pu modifier suffisamment la MB pour que les cellules cancéreuses puissent migrer à travers les trous sans nécessiter de MMPs[169].

Les cellules cancéreuses pourraient ne pas migrer directement sur la matrice de collagène remodelée, mais éventuellement sur la fibronectine(FN), qui est exprimée en quantités accrues par les FAC[170].

De toute évidence, la modification de la matrice par les FAC par la digestion, la contraction et la production de molécules de MEC est un mécanisme important pour favoriser l'invasion des cellules cancéreuses. Pourtant, non seulement les FAC préparent des pistes pour les cellules cancéreuses, mais elles les attirent aussi par interaction cellulaire directe et cela se fait par l'E cadhérine sur les cellules cancéreuses et la N-cadhérine sur les FAC[171].

8. Implication des FAC dans la progression tumorale :

8.1. Rôle des FAC dans l'initiation du cancer :

Les FAC ont un phénotype modifié et jouent par conséquent un rôle important dans la promotion des cancers[172].

Les FAC isolés à partir de patients atteints de mélanome malin montrent un taux de prolifération augmenté *in vitro*, ce qui indique que le comportement de ces fibroblastes modifiés peut augmenter le taux d'initiation des cancers[172].

8.2. Rôle des FAC dans la croissance tumorale :

Les FAC contribuent largement au développement des cancers par différents mécanismes importants dans la croissance tumorale, ils orchestrent les processus physiopathologiques clés dans le développement du cancer par des interactions paracrines[173].

Des facteurs solubles sécrétés de manière importante par les FAC ont été impliqués dans le « cross talk » paracrine et favorisent la croissance tumorale par l'activation de voies de prolifération. Parmi ces facteurs on retrouve le TGF-β, le HGF, le facteur de croissance du

tissu conjonctif (CTGF), l'EGF, le facteur de croissance insuline-like (IGF), le facteur de croissance FGF et le VEGF[174], ainsi que de nombreuses cytokines et des chimiokines telles que CCL7, CXCL12 et CXCL14[175].(figure 27).

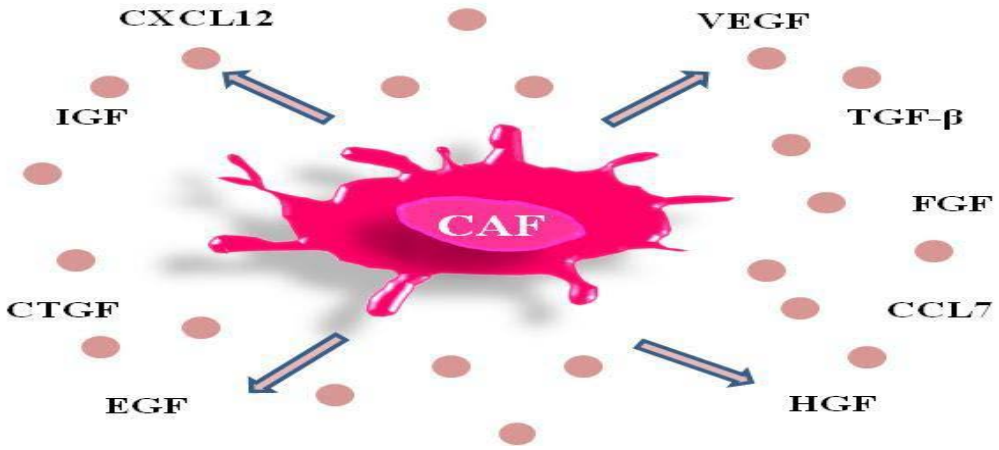


Figure 27 : Schéma représentatif des facteurs solubles secrétés par les FAC[175].

Les FAC sécrètent plusieurs facteurs mitogènes et pro-invasifs. Ces facteurs solubles peuvent agir de manière paracrine en se liant à leurs récepteurs apparentés résultant en communication bidirectionnelle ou multidirectionnelle et créent donc un milieu favorable pour la prolifération des cellules cancéreuses et la croissance tumorale[176].

9. Le rôle des FAC dans le microenvironnement tumoral du NPC :

La coloration immunohistochimique a révélé des niveaux significativement plus élevés du α SMA et du SDF-1/CXCL12 dans les nids environnants de stroma des cellules tumorales du CNP[177].

SDF-1 est un facteur sécrété qui est impliqué dans la tumourigenèse et les interactions stromales dans le TME[178].CXCR4 est le récepteur apparenté pour le SDF1/CXCL12 et est également impliqué dans les métastases du cancer[179]. Les cellules CNP malignes surexpriment fréquemment le CXCR4 qui soulève la question de savoir si cela peut les rendre insensibles à CXCL12, bien que SDF-1 soit connu pour être libéré par les FAC dans différents contextes de cancer[180].

Un petit nombre de cellules tumorales CNP exprimées α SMA qui est généralement réservé aux fibroblastes, aux cellules musculaires lisses et aux cellules périvasculaire[181], donc les

cellules tumorales CNP subissent une conversion via un mécanisme de type MET et adopter un phénotype mésenchymateux expriment α SMA[181].

Des études décrivent une discussion croisée entre les FAC et les TAM résidents dans le TME. La présence du FAC et du TAM dans le CNP est corrélée à des taux de survie plus faibles, suggèrent que cette discussion croisée coopérative entre les deux types de cellules stromales peut se produire dans le CNP[182].

Il existe un certain nombre de synergies intéressantes entre les mécanismes impliqués dans la tumourigenèse à médiation FAC et les voies de signalisation engagées par LMP1.

9.1. Le rôle du LMP1 dans le microenvironnement tumoral du CNP :

LMP1 est un puissant moteur du cancer impliqué dans les différentes étapes de la progression du CNP[13].Il est intéressant de noter que les tumeurs LMP1 positives être plus agressif que les tumeurs LMP1 négatives[183].

Cette protéine active un nombre de cascade de signalisation incluent : NFKB, PI3K-AKT, ERK-MAPK, JNK, JAK-STAT, P38-MAPK[184].

- **Les effets immunosuppresseurs du LMP1** :

LMP1 a un rôle important dans la promotion d'infiltration lymphocytaire dans le TME, il est faiblement immunogène générant une réponse cellulaire et humorale faible[185].

Le manque d'immunognécité du LMP1 peut être associé aux effets immunosuppresseurs des epitopes de cette protéine, des études ont démontré que LMP1 purifiée stimule Treg pour sécréter des niveaux élevés d'IL-10 qui inhibe : le mitogène, la prolifération des cellules effectrices stimulées par l'antigène, la cytotoxicité des cellules NK et la sécrétion d'INFγ induite par l'antigène[186].

IL-10 est une cytokine immunosuppressive couramment exprimé dans les cellules tumorales du NPC, LMP1 régule IL-10 par la cascade de signalisation P38/ MAPK[187].

LMP1 dérivé du CNP pourrait potentialiser la fonction de CD4+, CD25+, FOXP3+ Treg[188], par l'intermédiaire d'IL10R pour maintenir l'expression et l'activité inhibitrice de FOXP3 et pour améliorer la différenciation et la fonction immunosuppressive de Treg[189].

- **Activation du signal NFKB et STAT3 par LMP1 :**

L'infection par EBV des cellules épithéliales nasopharyngées active les voies NFKB, STAT3 conduisent à une augmentation dans la sécrétion de nombreuses cytokines inflammatoires et chimiokines, ceux-ci à leur tour recrute un grand infiltrat immunitaire qui peut favoriser par inadvertance la progression de la tumeur[190].

NFKB, STAT3 sont 2 voies de signalisation essentielles dans le TME : LMP1 active la voie NFKB via ses domaines CTAR1 et CTAR2 en engageant TRAFs, TRADD et RIP.LMP1 induit les 2 voies NFKB canonique dépendante IKK et non dépendante NIK[191].(figure 28)

La famille de facteurs de transcription NFKB influence divers processus de la prolifération cellulaire, apoptose, angiogenèse et de l'inflammation[184].

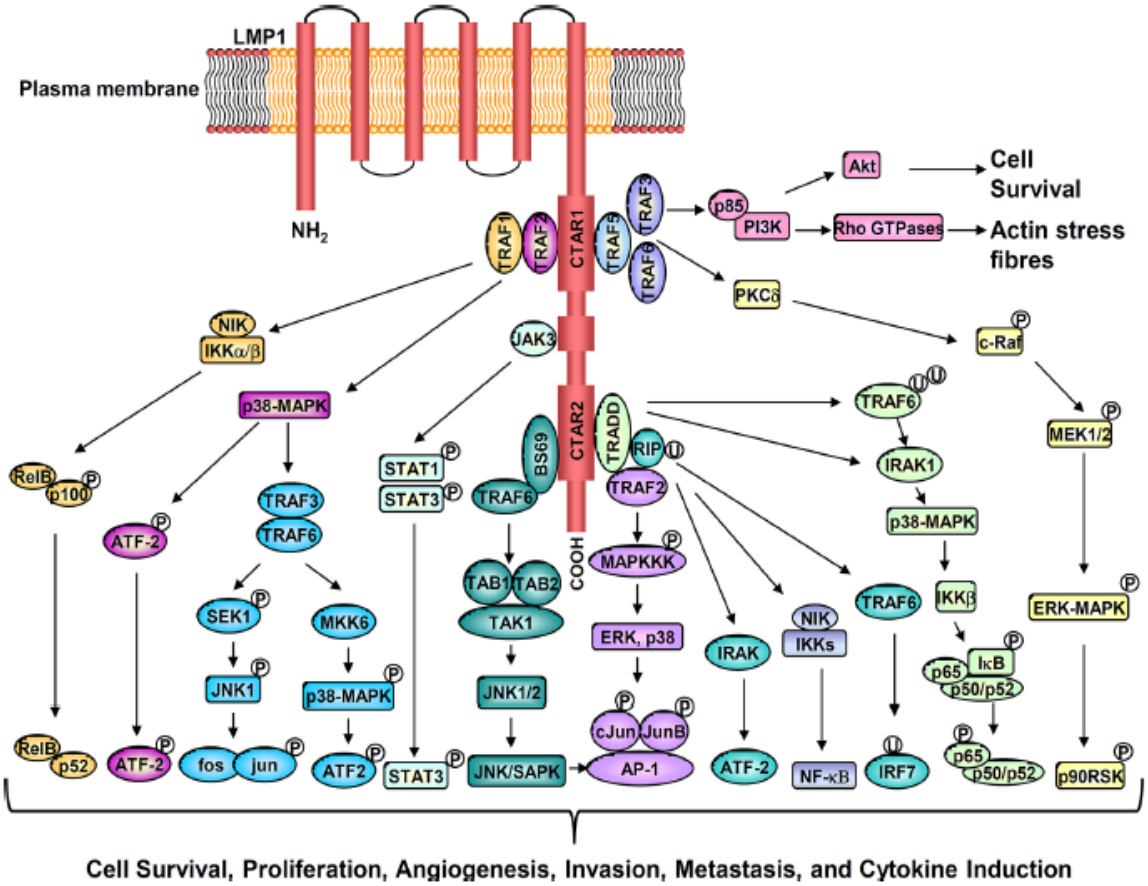


Figure 28 :L'activation de multiples voies de signalisation cellulaire par LMP1 favorise la survie cellulaire, la prolifération, l'angiogenèse, l'invasion, la métastase[191].

- **LMP1 module la réponse de cellules stromales dans le TME pour favoriser la progression du cancer :**

Par l'activation du NFKB, STAT3 et d'autres voies de signalisation, LMP1 peut induire l'expression de plusieurs cibles impliquées dans l'inflammation chronique[192].

Il s'agit notamment d'une variété d'interleukines (IL1,6,8,10,18 et TNFα), chimiokines(MCP1/CCL2,MIP1α/CCL3,MIP1β/CCL4,RANTES/CCL5,MIP-3α/CCL20),molécules d'adhérence (LFA,ICAM-1 ,CD18),facteur de croissance endothéliale vasculaire(VEGF),hypoxie inductible facteur 1-a(HIF ,1a) tous impliqués dans la croissance cellulaire ,glycolyse, angiogenèse ,métastase et transition mésenchymateuse(EMT)[193].

- **L'expression de molécules immunomodulatrices par LMP1 :**

Ces facteurs sont chimiothérapeutiques puissants qui recrutent à la fois des LT et macrophage au TME .Les membres de cette famille comprennent LIF, IL8, IL6 et IP-10[194].

IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui fonctionne comme un facteur de croissance pour les cellules cancéreuses, IL6, VEGF, MIP-3α qui sont tous induites par LMP1 ont été démontré pour promouvoir provoquer la croissance de cellules épithéliales[195].(figure 29)

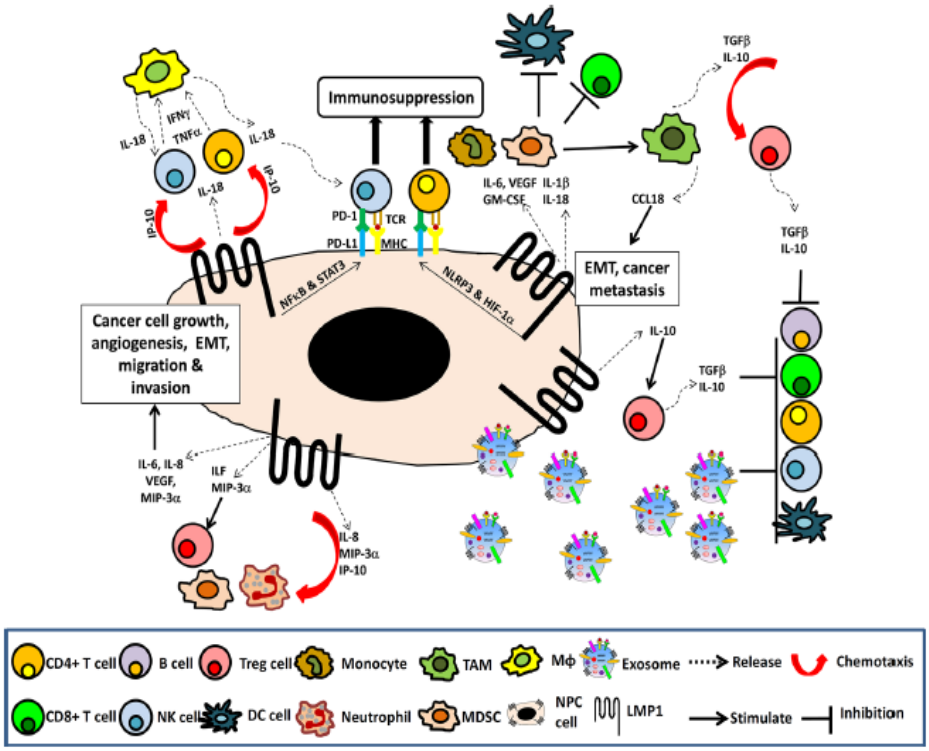


Figure 29 : Schéma illustrant l'induction des voies de signalisation NF-KB et STAT3 par LMP1[196].

9.2. Le rôle putatif de LMP1 dans la formation de FAC dans le CNP :

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

L'expression LMP1 joue un rôle important au cours du processus de maladie précoce, tant dans la transformation maligne des cellules épithéliales nasopharyngées, que dans le recrutement et l'activation de l'infiltration inflammatoire. Contrairement aux maladies tardives, où l'expression de la LMP1 est très hétérogène et souvent limitée à un petit nombre de cellules CNP[197], l'expression du LMP1 est plus unifiée au stade précoce de la maladie et son expression dans les lésions prémalignantes facilitent la métastase plutôt dans le processus de la maladie, suggérant un lien avec la nature hautement métastatique du CNP[198].

- Des études in vitro ont montré que des niveaux élevés d'expression de LMP1 sont toxiques dans certaines lignées de cellules épithéliales et qu'ils peuvent induire une réponse immunitaire de l'hôte[199]. Il a été démontré que le LMP1 induit une hyperplasie épithéliale à des niveaux d'expression extrêmement faibles et peut aussi faciliter la transformation des cellules CNP[200].

- Il a été démontré que le LMP1 améliore l'ARNm du CXCR4 dans les fibroblastes embryonnaires murins de manière dépendante du NFKB et dans les cellules CNP[201], LMP1 est capable de réguler l'activité CXCR4 par modification post-translationnelle, ce qui améliore les caractéristiques métastatiques[202].

- LMP1 a déjà montré pour moduler l'expression et la sécrétion de TGFβ 1, ainsi que d'améliorer le TGFβ-modulation dépendante de ERK-MAPK[203].

- TGFβ 1 est impliqué dans l'activation des fibroblastes, il induit la contraction da la plaie ainsi que le dépôt de protéines MEC et la migration de kératinocytes par activation de l'intégrine[204].

- Il a également été démontré que LMP1 augmente l'expression et le dépôt de la fibronectine via un mécanisme TGF indépendant, ainsi que la régulation de l'expression de l'intégrine 1, le principal récepteur de la fibronectine à la surface des cellules épithéliales[203].

- LMP1 induit la transition épithéliale mésenchymateuse(EMT) dans les cellules épithéliales directement via mécanisme de signalisation ERK_MAPK dépendant ou indirectement via le recrutement et l'activation des FAC par l'inhibition de la signalisation TGFβ pour agir de manière paracrine sur les cellules CNP dans le MET[205]. Voire une synergie combinaison des deux, ces questions restent sans réponse à l'heure actuelle ; mais des études futures pourraient révéler de nouvelles perspectives sur le rôle de LMP1 dans la médiation du MET par les FAC.

- Une autre famille de facteurs solubles qui jouent un rôle important dans la tumourigenèse provoquée par les FAC est la famille des protéines de signalisation à facteur de croissance des fibroblastes(FGF)[206](figure 30).La LMP1 induit l'expression et la phosphorylation de la FGFR1 dans les cellules épithéliales nasopharyngées ,ainsi que l'élévation de la FGF-2,conduisent à l'activation constitutive de la voie de signalisation FGFR1[206].

- L'inhibition de FGFR1 dans ce système cellulaire a abrogé la capacité de LMP1 de médier la glycolyse aérobie, transformation cellulaire, migration cellulaire et invasion, suggérant ainsi un nouveau rôle pour la signalisation FGF2/FGFR1 dans la pathogenèse CNP[207].

- En fin, les CNP avec des niveaux élevés d'expression du LMP1 tendent pour afficher des caractéristiques phénotypiques plus agressives et donc les patients ayant une LMP1 élevée ont un meilleur pronostic[208].

De nombreuses voies de signalisation liées à l'activation des FAC et à MET sont également enclenchées par la LMP1, mais le lien entre la LMP1 et la formation des FAC demeure inconnu (figure30).

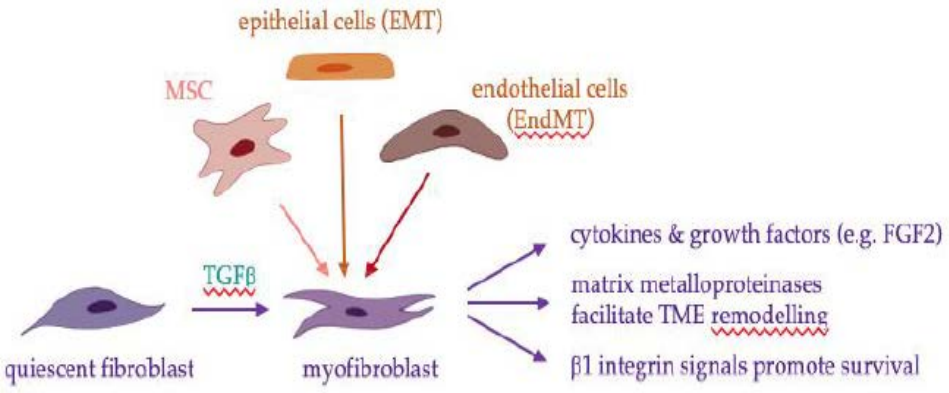


Figure 30: Le rôle présumé du LMP1 dans la formation des FAC au CNP[209].

B.2.Les cellules infiltrantes :

B.2.1.Diversité des leucocytes infiltrant :

L'une des caractéristiques les plus frappantes et les plus cohérentes du CNP est la présence d'un infiltrat leucocytaire très abondant contenant principalement des lymphocytes T. Parmi les pathologistes qui décrivent à l'origine CNP, plusieurs auteurs ont appelé cette

tumeur « «lymphoépithélioma »[210].Cette désignation suggérait un double phénotype de cellules CNP, en d'autres termes, la combinaison dans la même tumeur de cellules lymphoïdes et épithéliales malignes[211].

Comme mentionné précédemment, l'abondance de leucocytes infiltrant est une caractéristique majeure du stroma tumoral du CNP (dans de nombreux rapports, les termes « lymphocytes infiltrant tumoraux » ou TILs sont synonymes de « leucocytes infiltrant tumoraux »)[212].

- La présence de leucocytes peut être plus critique pour le développement du CNP primaire. Le CNP avancé et métastatique peut être moins dépendant des leucocytes infiltrés[213].

-Les leucocytes infiltrant sont souvent situés autour des amas de cellules malignes, mais parfois disséminés dans les nids de cellules épithéliales. La plupart d'entre elles sont des lymphocytes T CD3 positifs avec une morphologie de petits lymphocytes au repos[214]. En moyenne, 15% des lymphocytes T CD3+ expriment l'intégrine E7 (ou CD103), un marqueur de surface fréquemment exprimé par les lymphocytes intraépithéliaux[215].

-Des études ont montré que les cellules NK positives pour CD56 ou CD94 sont également détectées par cytométrie de flux ou immunohistochimie sur TILs (environ 5% TILs)[216].Ainsi, de petites populations de lymphocytes B tachés d'anti-CD19 ou de -CD20 sont également détectées de façon constante[217].

-Plusieurs études ont signalé la présence de monocytes, cellules dendritiques et les éosinophiles dans les biopsies CNP[218], les cellules dendritiques sont souvent trouvées à l'intérieur des nids de cellules malignes, une fraction de ces cellules ont des caractéristiques de cellules Langerhans [219]alors que les monocytes sont plus souvent intercalés à une certaine distance des amas de cellules épithéliales[220].

- La majorité des leucocytes infiltrées du CNP comprend des lymphocytes T, parmi lesquels les sous-ensembles de T-helper (Th-1, Th-2, Th-17), Treg et les lymphocytes cytotoxiques qui jouent de différents rôles dans le TME[221].Il existe également des signes d'infiltration par les lymphocytes Th1+ basés sur l'expression de CXCR3 par les cellules CD4+, L'expression de CXCR3 (récepteur CXCL10 ou IP10) est souvent associée à la différenciation Th1[222].

Un rapport récent montre que deux sous-populations de cellules T CD8+ sont souvent représentées parmi les TILs CNP : CD8+ producteur d'IL-17 (Tc17) et les lymphocytes T régulateurs [223] (Tc regs qui ont un rôle inhibiteur spécial contre l'expansion des cellules dendritiques folliculaires)[224].

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

- **Rôle des cytokines dans l'attraction et la rétention des leucocytes :**

-Les cytokines inflammatoires produites par les cellules CNP ont un rôle actif dans le développement de l'infiltrat leucocytaire. Trois interleukines inflammatoires IL-1α, β et IL18 sont systématiquement détectés dans les cellules CNP malignes, alors qu'ils sont absents ou beaucoup moins abondants dans les cellules épithéliales non malignes de la muqueuse nasopharyngée[225].

-Plusieurs chimiokines sont également suspectées de stimuler le développement de l'infiltrat de leucocytes, CCL20 ou MIP-3 (macrophage inflammatoire protéine-3) est une chimiokine CC qui induit la migration des leucocytes vers les sites d'inflammation et régule le trafic des leucocytes par les tissus lymphoïdes[226].CXCL10, également appelé IP-10 (pour -interféron inductible protéine 10) est détecté dans les cellules CNP malignes[222]. Il est connu pour induire la chimiothérapie des lymphocytes T activés et pour inhiber l'angiogenèse, CXCL10 – comme l'IL-18 est connu pour améliorer la production d'interféron γ par des cellules T activées et pour promouvoir leur différenciation[227].

-La concentration d'interféron γ est accrue dans le plasma des patients CNP[221], on pense que la production d'interféron γ par les lymphocytes infiltrant est induite par l'IL-18 local, tandis que l'interféron γ améliorera la production de CXCL10 par les cellules épithéliales malignes[216].

De même, les monocytes CD68 positifs ont été démontrés pour produire abondamment deux chimiokines, CCL2 (également appelée MCP1 ou protéine chimiothérapeutique monocyte 1) et CCL3 (aussi appelé MIP-1), lorsqu'ils sont situés dans la tumeur s'infiltre[228]. CCL2, comme d'autres protéines chimio-attractives recrute et/ou active les monocytes, les lymphocytes T activés, les cellules NK et les cellules dendritiques immatures. Le CCL3 attire les lymphocytes T, B et dendritiques CD8+[228].

L'IL-10 est connu comme une cytokine immunosuppressive peut inhiber efficacement la fonction cytotoxique des cellules CD8+activées pour favoriser la survie des cellules CNP infectées par l'EBV.

IL8 peut attirer de neutrophiles périphériques et des lymphocytes T CXCR1+CD8+.MIP-1α peut recruter des lymphocytes TCD8+ et des monocytes, et MIP-1β peut recruter des lymphocytes T CD4+ et régulateurs(Treg) dans le TME du CNP[229].

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

- **Les interactions lympho-épithéliales dans les tumeurs primaires CNP** :

Les cellules épithéliales malignes sont mélangées avec des leucocytes non malignants, y compris plusieurs sous-populations de lymphocytes T. Les cellules T CD4+Th1+ affichent souvent la surface CXCR3 et produisent de l'interféron γ (INF γ)[230]. Les lymphocytes T régulateurs (T-reg) sont caractérisés par une Co-expression de CD4, CD25 et Fox P3 intracellulaire[189]. Les cellules CNP malignes produisent divers interleukines (y compris IL-1 et IL-18) et chimiokines (y compris CXCL10 et CCL20). IL-18 et CXCL10 (ou IP10) sont suspectés d'attirer les cellules CD4+Th1+ et d'améliorer leur expansion[216].Le CCL20 attire et induit probablement l'expansion du T-regs[231] .Les cellules CNP malignes libèrent également des exosomes contenant de la galectine 9, qui sont soupçonnés d'améliorer l'expansion du T-reg et d'induire l'apoptose des cellules CD4+Th1+ matures[232]. Une fraction des lymphocytes T infiltrant exprime CD154, le ligand CD40. CD154 fournit des signaux de survie aux cellules épithéliales malignes, avec des effets antagonistes de la stimulation CD95 extracellulaire[233]. La résistance intrinsèque des cellules CNP malignes à l'interféron est soutenue au moins en partie par de petits ARNs EBV non codants appelés EBERs et les protéines EBV (LMP2 A et B)[234](figure31).

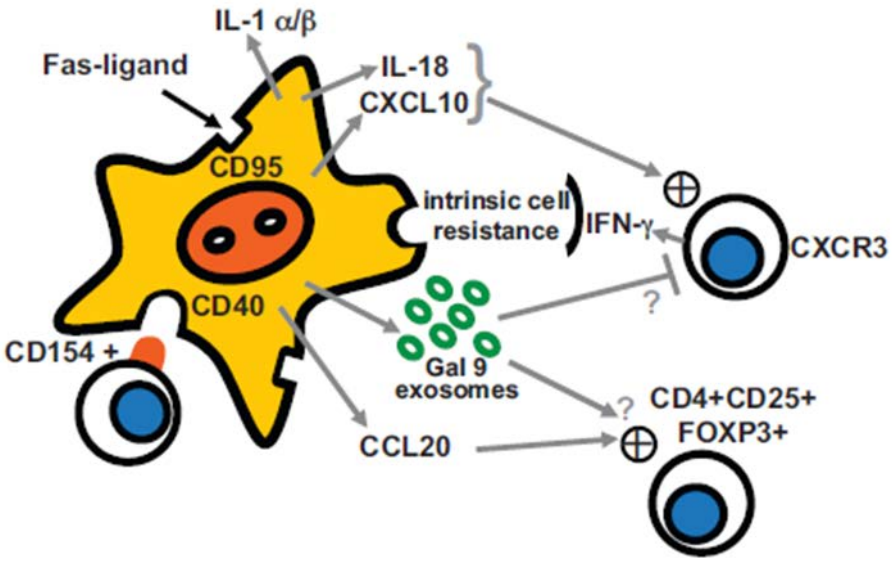


Figure31: Le mécanisme de recrutement des cellules infiltrantes du CNP[210].

- **La polarisation du macrophage M1** :

Parmi les cellules recrutées sur le site de la tumeur les macrophages, qui représentent le type de cellules le plus abondant et sont appelés macrophages associés à la tumeur TAM, les TAM comprennent deux phénotypes fonctionnellement paradoxaux : M1 et M2. Les macrophages M1 sont induits en réponse à l'interféron-γ et lipopolysaccharide (LPS) et exerce une action anti tumorale par la production des cytokines pro-inflammatoires[235].

En revanche, les macrophages M2 sont induits en réponse à divers signaux tels que IL-4, IL-10 et IL-13, et effectuer des fonctions immunosuppressives, stimule l'angiogenèse et amélioré l'invasion des cellules tumorales[236].

Un nombre de facteurs microenvironnementaux libérés par les FAC également comme les cellules tumorales, dans le microenvironnement tumoral peuvent être les principaux déterminants de la polarisation des TAM comme dans la différenciation des monocytes , les FAC présentent des niveaux d'expression d'IL-6 et CXCL-8 et TGF-β81, les cytokines inflammatoires IL-6 et CXCL-8 sont connus pour soutenir la polarisation M2[237], alors que le TGF-β recrute et retient les macrophages au site de la tumeur[238].(figure 32)

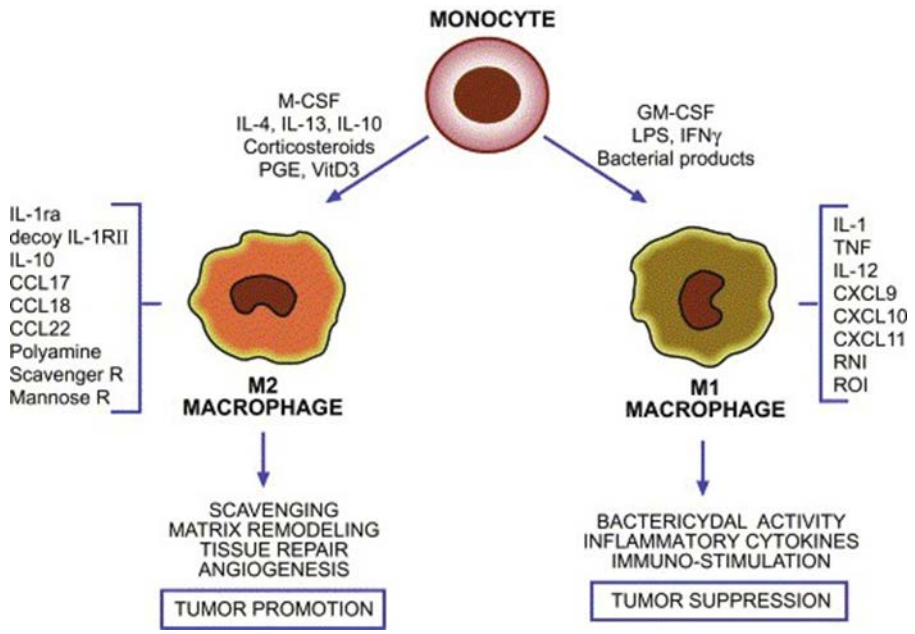


Figure32 : La polarisation de macrophage M1 en M2[238].

Chapitre 02 :l'implication de la MEC dans le développement du cancer de nasopharynx.

Réponse immunitaire lors du CNP

1. Réponse immunitaire contre L'EBV :

1.1. L'immunité innée :

Avant la mise en place de l'immunité spécifique et durant la première infection, les cellules NK participent à l'élimination des cellules infectées sans une reconnaissance spécifique des antigènes. Ces NK sont activées par l'IL-12 (interleukines-12) produite par les cellules dendritiques (CD) et produisent à leur tour de fortes concentrations d'IFN γ(interféron γ)qui inhibe la transformation des LB, ralentissant ainsi l'expression des antigènes de l'EBV et participant à la polarisation Th1.[239]

Des études ont démontré le rôle important des TLR (Tolle-Like Receptors) dans l'immunité inné. En effet, les CD plasmacytoides reconnaissent les motifs CpG viraux par le TLR9, s'activent et produisent de l'INF de type 1 qui participe à l'activation des NKs et au relargage de l'INF γ par les cellules LT CD3+[240]

L'immunité innée ralentit l'infection par l'EBV jusqu'à l'installation d'une réponse immunitaire spécifique adéquate.

1.2. L'immunité spécifique

1.2. a. Réponse humorale :

Elle est caractérise par la production d'anticorps IgA (Anti-Virus capsidAntigen « anti- VCA ») .ce sont des anticorps secrétés au niveau des cellules épithéliales de l'oropharynx .on pense que les IgA EBV spécifique se fixent sur les antigènes viraux, les complexes sont internalisés facilitant ainsi l'infection de nouvelles cellules épithéliales. Une élévation de ces anticorps est toujours observée au cours du CNP, un titre élevé est de mauvais pronostics. De plus, d'autres études ont mis en évidence une concentration élevée en IgG anti -ZEBRA chez les patients atteints duCNP. Le titre des IgG anti ZEBRA semble être proportionnel aux ganglions chez les enfants qui représentent un facteur pronostic dans cette population[241].

1.2. b. Réponse cellulaire :

Les lymphocytes T cytotoxique (CTL)reconnaissent et détruisent des cellules infectées par l'EBV à l'aide d'une interaction entre le récepteur TCR (T cell receptor)et le peptide antigénique présenté dans un contexte CMH de classe I .ces lymphocytes reconnaissent des

antigènes des provenant des protéines de latence et de cycle lytique ,assurent un pouvoir cytolytique en induisent l'apoptose de la cellule infectée par la sécrétion d'enzyme (perforions et granzyme)et par l'interaction Fas /Fas ligand[242].

2. Rôle du microARN dans l'échappement à la réponse immunitaire :

L'EBV infecte les cellules épithéliales de la muqueuse nasopharyngée, il dépend des cellules hôtes pour synthétiser ses micro-ARNs, qui peuvent régulés l'expression des gènes des cellules virales et des cellules hôtes pour masquer la cellule infectée de la réponse immunitaire, et aider le virus à maintenir une infection chronique à long terme[243]. Une fois que la fonction immunitaire est atténuée, l'EBV latente est activée de façon explosive formant une infection recrudescente.[244]

Les produits géniques viraux tels que LMP1, LMP2, EBNA1 peuvent agir comme antigènes pour déclencher la réponse immunitaire de la cellule hôte et les micro-ARNs régulent la réponse immunitaire à travers des produits codés par les gènes viraux qui bloquent l'activation des cellules immunitaires de l'hôte en atténuant la reconnaissance immunitaire, en bloquant les voies de signalisation immunitaire, en affectant les niveaux de protéines antigéniques pour paralyser le système immunitaire.[245]

2.1. Inhibition de la reconnaissance par les PRR :

La famille de récepteurs de type RIG-I est un membre du PRR qui peut reconnaitre les ARN viraux. Le virus utilisent la stratégie qui empêche la reconnaissance du RIG-I pour l'évasion immunitaire[246].

2.2. Régulation de la létalité et l'activation des lymphocytes :

Les cellules hôtes produisent un ligand, une histocompatibilité complexe majeur de classe I liée à la chaine B (MICB) qui est un ligand récepteur NKG2D.Ce récepteurs est situé à la surface des cellules NK et peut fonctionner en reconnaissance immunitaire dans les cellules infectées et activer efficacement les cellules NK et les cellules T.[247]Le miR-BART2 abaisse l'expression de MICB en ciblant le ligand MICB de la cellule hôte ce qui réduit la reconnaissance et l'activation immunitaire des cellules hôtes dans les cellules infectées.[248].

2.3. Modulation des antigènes des cellules hôtes infectées :

LMP2A est hautement immunogène peut être spécifiquement reconnue par les cellules T CD4+ et CD8+[249].miR-BART22 peut cibler directement LMP2A qui peut faciliter la carcinogénèse CNP en évitant la réponse immunitaire de l'hôte.[250]

LMP1 est considérée comme un facteur important dans le développement du CNP, miR-BART9 régule l'expression de la LMP1 de manière indirecte en améliorant la stabilité de l'ARNm de la LMP1 en maintenant des niveaux élevés d'expression dans la cellule hôte et en favorisant des effets oncogènes de la LMP1.[251](figure 33)

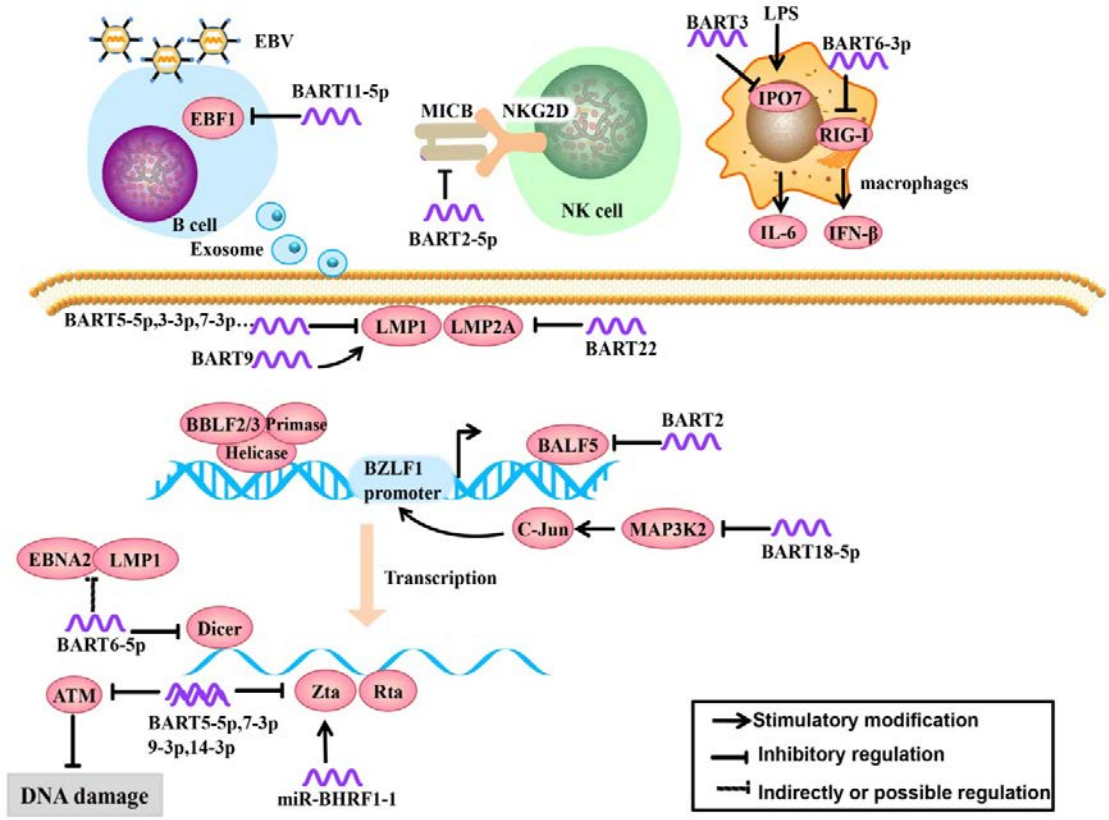


Figure 33 : Rôle des micro-ARN dans l'évasion immunitaire et la latence d'EBV.

3. MMPs dans la réponse immunitaire :

L'action des MMPs permet aux cellules cancéreuses de lutter contre le système immunitaire. MMP-9 inhibée la prolifération des lymphocytes T cytotoxique par la liaison de IL-2 à son récepteur (IL-2Rα), clivée ce récepteur et libérée le TGF-β qui permet la diminution des lymphocytes (figure 34).[252]

Les NK peuvent être influencées par l'action des MMPs et capable de lyser les cellules étrangères à l'organisme de maniére indépendante de l'antigène et sans activation préable, aussi peuvent être recrutées par un inhibiteur de protéases.[253] Le clivage de l'interleukine -

8(IL-8, un chimiottractant de neutrophile) par la MMP-9 et la protéine CCL7(ou MCP, Monocyte chemottractant proteine) par MMP-2, limite le recrutement de ces cellules et inhibe la réponse immunitaire.[254]

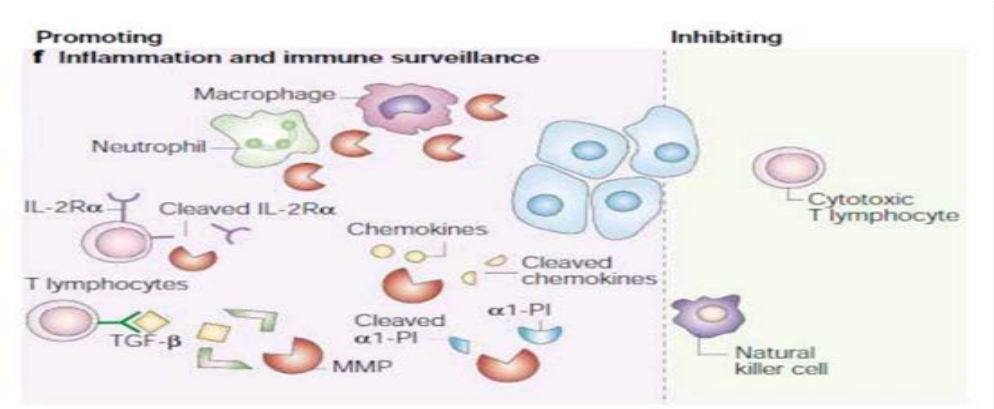


Figure 34 : Les MMPs dans la réponse immunitaire[255].

4. Rôle des FAC dans la modulation de la réponse immunitaire anti-tumorale :

Les fibroblastes associés aux cancers ont également été impliqués dans la modulation de la réponse immune anti-tumorale innée et adaptative notamment par la sécrétion de divers facteurs dans le microenvironnement tumoral.[256]

4.1. Les FAC et la réponse immunitaire innée :

Les FAC sécrètent plusieurs chimiokines impliquées dans l'inflammation et le recrutement de cellules immunitaires innées, telles que des monocytes, des mastocytes et des neutrophiles, et leur acquisition d'un phénotype immunosuppresseur et pro-tumoral.

Les FAC peuvent avoir un rôle dans l'inflammation et parmi les gènes hautement exprimés au niveau des FAC, on retrouve la cyclo-oxygenase-2 (COX-2) qui est jusqu'à six fois plus exprimée au niveau des FAC que des fibroblastes normaux, ce qui induit une sécrétion plus importante de prostaglandine E2 (PGE2)[257].

Les FAC dérivés du cancer de prostate peuvent induire un phénotype immunosuppressif au niveau des macrophages *via* SDF-1[182].

des expériences *in vitro* ont montré que les cultures primaires de FAC Co-cultivés avec des cellules de carcinome oral à cellules squameuses ont un profil d'expression de cytokines pro-inflammatoires caractérisé par l'augmentation de la régulation de nombreuses chimiokines et cytokines y compris CCL7, CXCL1, CXCL2 et CXCL8, qui sont associées au recrutement de cellules myéloïdes et de neutrophiles favorisant ainsi la progression tumorale.

Les fibroblastes associés au mélanome interfèrent également fortement avec les fonctions des cellules NK, notamment par la modulation du phénotype des NK, de leur cytotoxicité et de la production de cytokines. Ainsi, l'expression de surface des récepteurs activateurs NKp44, NKp30 et DNAM-1 induite par l'IL-2 et la libération de granules cytolytiques ont été inhibées dans les cellules NK par la présence de FAC, ce qui entraine une altération de la lyse des cellules de mélanome induite par les cellules NK.

4.2. Les FAC et la réponse immunitaire adaptative :

Les FAC sont impliquées dans la modulation de la réponse immunitaire adaptative.

Le TGF-β1 et TGF-β2 sont fortement sécrétés par les FAC, ces facteurs sont importants pour maintenir le phénotype fibroblastique activé par un « feedback » de TGF-β*via* Smad 2/3[258].

La présence de TGF-β dans le microenvironnement tumoral est bien connue pour inhiber les cellules immunes anti-tumorales. En effet, la sécrétion de TGF-β par les FAC affecte potentiellement la biologie des cellules dendritiques en inhibant leur migration, leur maturation et les capacités de présentation de l'antigène et peut augmenter le nombre de lymphocytes Treg au sein du microenvironnement tumoral par l'induction de l'expression de FOXP3, ou interférer avec la fonction des lymphocytes T cytotoxiques à l'intérieur de la tumeur.[259]

La sécrétion de TGF-β par les FAC peut également atténuer également la production d'IFN-γ par les cellules NK ainsi que l'expression des récepteurs activateurs des NK, y compris NKG2D, NKp30 et NKp44.[260]

De manière intéressante, il a été également montré que les fibroblastes de colon humain normaux et des FAC dérivés de patients atteints de cancer du poumon cultivés *in vitro*

expriment les régulateurs négatifs de la réponse immunitaire, PDL1 et PDL2, qui ont un impact potentiel sur l'activation des cellules T[261].(figure 35)

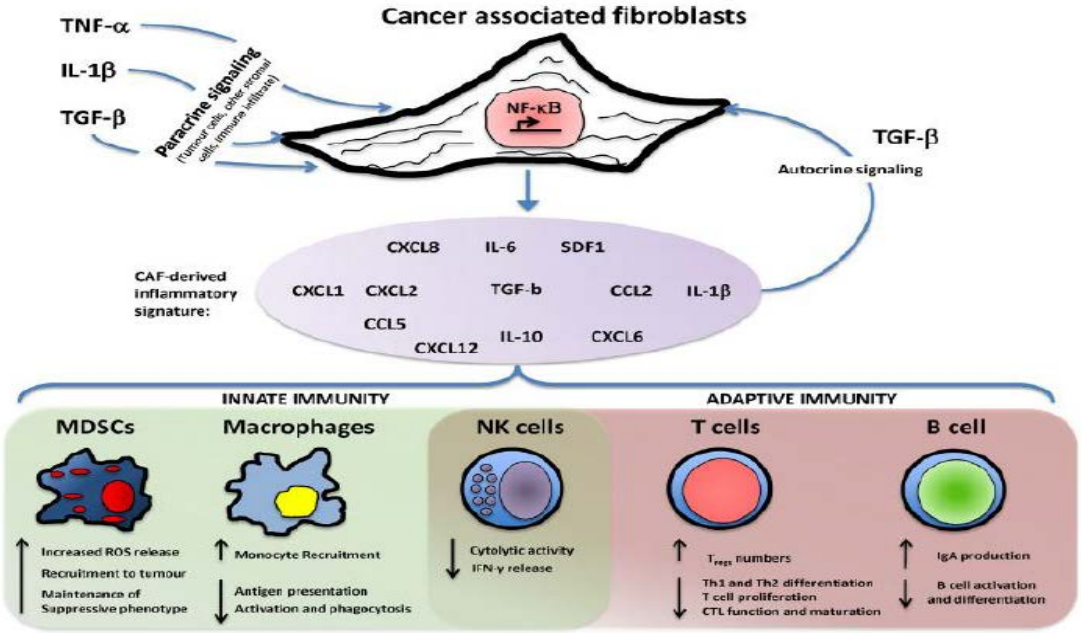


Figure 35 : La modulation du système immunitaire inné et adaptatif par les FAC[261].

L'activation autocrine et paracrine des FAC donne lieu à une libération dans le stroma de cytokines et de chimiokines (notamment induite par la voie NF-κB). Ces molécules ciblent plusieurs types de cellules immunitaires et ont des fonctions immunosuppressives à la fois sur les globules blancs de la réponse innée et adaptative.

Chapitre 03 : Diagnostic.

Diagnostic :

Vu l'hétérogénéité du tableau clinique du CNP, le diagnostic de ce type du cancer reste difficile. Ce qui rend l'établissement d'un bon diagnostic nécessaire pour une bonne prise en charge.

1. Signes cliniques révélateurs :

1. a. adénopathies cervicales :

Principal signe révélateur des cancers nasopharyngés, elles s'observent dans plus de 50% des cas, ce sont en général des adénopathies uni ou bilatérales, le plus souvent hautes et postérieurs ou plus rarement sus-claviculaires [262]

1. b. signes otologiques :

Présents dans 40 à 60% des cas unilatéraux à type de :

- Hypoacousie de transmission, ou otite séro-muqueuse
- Acouphènes unilatéral-ou bilatérales, plus rarement d'une otalgie ou d'une otorrhée.

Leur persistance, et leur association à d'autres signes doivent bénéficier d'un examen systématique du nasopharynx.[263]

1. c. signes rhinologiques :

- Obstruction nasale uni ou bilatérale avec parfois une anosmie.
- Epistaxis de faible abondance rhinorrhée souvent colorée non améliorée par le traitement symptomatique
- Ces signes doivent évoquer une origine tumorale surtout s'ils sont unilatéraux.[263]

1. d. signes neurologiques :

Ils sont souvent le témoin d'un envahissement de la base du crâne et sont présents dans 10% des cas[263] .On peut observer :

- Une diplopie par atteinte du VI.
- Une névralgie faciale et une algie du pharynx témoin d'une atteinte du IX ou V.
- Des céphalées ou hémicrânies en rapport avec une extension endocrânienne, dans 5% des cas on observe une exophtalmie,

- une paralysie oculomotrice, ou un trismus évocateur d'une extension de la tumeur à la fosse ptérygomaxillaire.

Cette symptomatologie est trompeuse car on ne pense pas toujours à bien examiner le cavum en cas d'atteinte de ces paires crâniennes.[264]

2. Examen clinique :

2. a l'examen des aires ganglionnaires cervicales :

Il doit être systématique et s'intéresse par la région cervico-faciale (figure 30) :

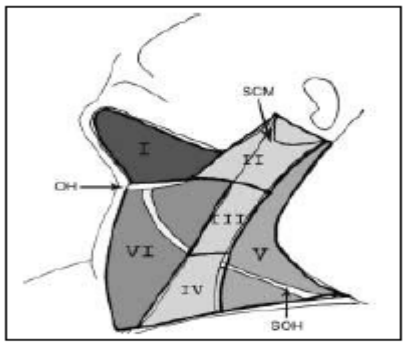


Figure 30: Classification clinique des chaînes ganglionnaires cervicales[265]

Les critères sémiologiques des adénopathies (siège, taille, limites, mobilité, adhérence) sont les éléments clés de classification du N du tumor-nodes métastases (TNM) (figure 31 et 32).



Figure 31: Adénopathies cervicales gauches basses [320].



Figure32 : Mesure de la taille des adénopathies cervicales [320]

2. b L'examen endoscopique :

Devant toute adénopathie haute associée ou non à des symptômes rhinologiques ou otologiques un examen clinique centré sur le nasopharynx s'impos[266]. Il est dominé par l'examen au nasofibroscope souple, permettant une meilleure vision que la rhinoscopie

postérieure et antérieure au miroir[267]. Il précise son volume et permet de pratiquer des biopsies. La lésion est le plus souvent latérale ou postéro supérieure, d'aspect bourgeonnant ou infiltrant. Chez les malades difficiles à explorer, l'examen du cavum par nasofibroscopie se fait sous anesthésie générale[14](figure 33 et 34).



Figure33 : Vue endoscopique normale du nasopharynx [278].



Figure34 : Vue endoscopique d'un carcinome du nasopharynx[278].

2. c. Examen otoscopique :

L'examen otoscopique est systématique. Il met en évidence, fréquemment, une otite séreuse qui peut se révéler normal lorsque la lésion est localisée au toit du nasopharynx.

2. d. Audiométrie :

L'audiométrie peut trouver une surdité de transmission.

2. e. Examen de l`oropharynx :

Il doit chercher des signes d'extension vers la paroi postérieure du pharynx ou des signes d'atteinte des nerfs mixtes (absence de réflexe nauséeux ou signe du rideau).Il apprécie l'état dentaire et est complété par une radiographie panoramique dentaire afin d'évaluer les soins et les extractions dentaires nécessaires avant la radiothérapie[268].

2. f. Examen neurologique des paires crâniennes :

L'exploration des nerfs crâniens doit être systématique. Leur atteinte peut se manifester par différents syndromes en rapport avec l'extension tumorale locorégionale ou bien avec la présence de grosses adénopathies compressives.



Figure35 : Ptosis gauche par atteinte du III chez un patient ayant un Cancer du cavum T4N2a [2]



Figure36 : Strabisme convergent par atteinte du VI gauche chez un patient ayant un cancer cavum T4N1 [2]

3. Evaluation de l'état général et recherche des symptômes de métastases :

Cette évaluation se fait selon l'index de Karnofsky ou de l'OMS, on recherchera également des symptômes suggestifs de métastases (présentes au diagnostic dans moins de 10% des cas) surtout osseuses, par une douleur ou une tuméfaction, plus rarement hépatique devant une hépatomégalie ou ictère, ou pulmonaires devant des douleurs thoraciques ou un gène respiratoire[262]. L'association à un syndrome paranéoplasique présent dans le CNP est évoquée dans 5% des cas devant une fièvre[269], une réaction leucémoide, un hippocratisme digitale, une dermatomyosite, ou un syndrome de Pierre Marie[270].

4. Examens complémentaires :

L'imagerie intervient dans l'extension tumorale locorégionale aux espaces profonds et structures voisines échappant à l'examen clinique et à l'endoscopie, elle retrouve également les atteintes ganglionnaires et les métastases. Elle aide ainsi à la classification TNM du cancer du nasopharynx et à la détermination des limites du champ d'irradiation. Elle contribue enfin à la surveillance post-thérapeutique[271].

4. a. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est nettement supérieure au Scanner dans l'évaluation de l'extension tumorale péri-nerveuse ou intra-spongieuse du cancer du cavum, elle permet une stadification plus précise (étude comparative IRM / Scanner rapporté par LIO et al sur 420 patients atteints de cancer du nasopharynx)[272] (figure 37).

Protocole :

- Antenne tête-cou.

- Une séquence en écho de spin turbo (TSE) T2 haute résolution pour préciser les limites de la tumeur.
- Une séquence T1 sans injection et sans saturation du signal de la graisse centrée sur la base du crâne pour détecter une éventuelle extension tumorale aux structures osseuses.
- Une séquence T1 avec injection de Gadolinium et saturation du signal de la graisse (fat-sat) dans les plans axial et coronal pour l'analyse de l'extension tumorale en profondeur notamment en perinerveux et dans l'endocrâne.
- Une séquence axiale TSE T2 pour l'étude des aires ganglionnaires.

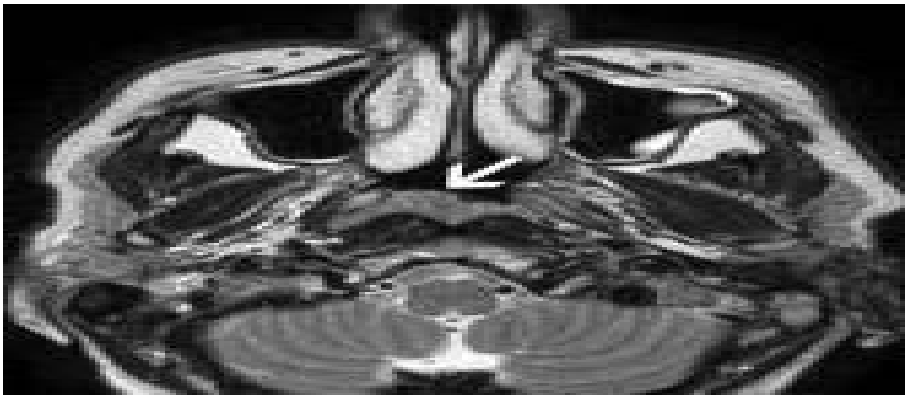


Figure 37: Coupe axiale pondérée en T2 cancer du cavum[273].

4. b.Scanner :

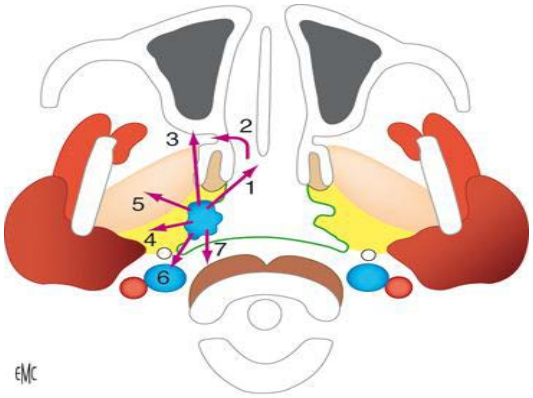
Reste l'examen de référence pour faire le bilan pré thérapeutique du cancer du cavum permettant l'évaluation du volume tumoral ainsi que l'extension locorégionale, il s'agit d'une technique irradiante avec faible résolution de contraste nécessitant l'injection de produit de contraste iodé. On réalise une acquisition hélicoïdale qui s'étend depuis le crâne jusqu'à l'orifice supérieur du médiastin afin d'explorer la base du crâne, le cavum et l'ensemble des aires ganglionnaires cervicales[9]. Une seconde acquisition sur le thorax voire sur l'abdomen en complément est toujours associé, à la recherche de localisations secondaires. Des reconstructions MPR (reconstruction multi-planaires) sont nécessaires dans les différents plans de l'espace, ainsi que des reconstructions en fenêtre osseuse à la recherche d'une lyse[274].

4. c. Bilan d'extension :

4. c.1Bilan d'extension locorégionale :

L'imagerie moderne en coupes, IRM et Scanner réalise une extension loco régionale du processus tumoral du nasopharynx, elles permettent une stadification selon la classification

TNM des carcinomes du nasopharynx de l'Union Internationale contre le cancer[275] (figure 38 et tableau 04).



Vue Axiale :

1. Extension aux fosses nasales.

2. Extension à la fosse ptérygopalatine, à travers le foramen sphénopalatin.

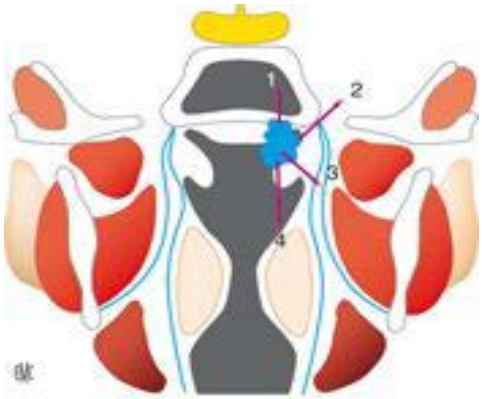
3. Extension au Processus ptérygoïde puis à la FPP.

4. Une extension de l'espace préstylien.

5. Extension à la fosse infra temporale.

6. Une extension de l'espace rétrostylien.

7. Postérieure à l'extension de l'espace rétro pharyngé.



Vue coronale :

1. Extension au sinus sphénoïdal supérieure.
2. Extension supérolatérale à l'endocrâne à travers le foramen ovale.
3. Latérale extension à l'espacepréstylien puis à la FIT.
4. Inférieure à l'extension del'oropharynx puis à l'hypopharynx.

Figure 38 : Voies d'extension du cancer cavum A. vue axiale et B. vue coronale[276].

Extension	T1	T2a	T2b : rupture fascia pharyngobasilaire	T3 : atteinte osseuse	T4
Antérieure	_	Fosses nasales	+- fosses nasales	Sinus de la face	+- fosses nasales et sinus
Postérieure	_	_	Espace-rétro pharyngé		+- rachis cervical méningé
Inférieure	_	Orypharynx	Muscles pré-vertébraux +- oropharynx	Rachis cervical +- oropharynx	Hypo pharynx
Supérieure	_	_	_	Sinus sphénoïdal	Sinus caverneux Foramen ovale, rond, jugulaire, fissure orbitaire supérieure, lyse osseuse endocrânienne.
Latérale	_	_	Espaces para	Grandes ailes	Orbite par la fissure infra-

			pharyngés antérieur et postérieur	du sphénoïde.	orbitaire ou l'éthmoïde, fosse infra-temporale par la fente ptérygopalatine.

Tableau04 : Voies d'extension des cancers du nasopharynx [9].

4. c.2. Bilan d'extension à distance :

Les localisations secondaires des CNP sont particulièrement fréquentes durant les deux premières années suivant la fin du traitement, elles touchent par ordre de fréquence décroissante, des os (28,4%), les poumons (21,6%), et le foie (13,5%)[277].

La radiographie du thorax, l'échographie abdominale et la scintigraphie osseuse restent des examens clés du bilan d'extension d'un CNP[278]. Des études récentes ont trouvé une sensibilité et une spécificité plus élevées du PET-CT par rapport à celle de la TDM, de la scintigraphie osseuse et de la tomographie par émission de positon[222].

4. d. Sérologie virale :

Le dosage des anticorps anti-EBV a été largement utilisé chez les patients atteints de tumeurs du nasopharynx. Différentes études ont montré que les anticorps anti –EBV IgA de type EA et VCA sont intéressants avec une augmentation spécifique des proliférations de type épithélial ayant une valeur prédictive de survenue de l`ordre de 6 mois à 1an. L`étude chinoise de Mai et al .Rapporte une sensibilité de 0,84 du marqueur viral dans le plasma / sérum [279].

Traitement :

Le traitement du cancer du cavum dépend du type de cancer et du stade auquel il a été diagnostiqué, de l'emplacement du cancer, de l'âge et de l'état de santé. La plupart des cancers du cavum sont des cancers naso-pharyngiens indifférenciés très sensibles à la radiothérapie[279].

Du fait de l'impossibilité d'obtenir une résection carcinologiquement satisfaisante de ces tumeurs proches de la base du crâne, la radiothérapie est la principale modalité thérapeutique en raison de la grande radiosensibilité des carcinomes du nasopharynx et en particulier des UCNT [280].

1. La radiothérapie (RT) :

Le but de la radiothérapie est la stérilisation (destruction- éradication) des cellules cancéreuses, tout en épargnant le mieux possible les organes ou les tissus sains avoisinants. La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants. En pratique, elle utilise essentiellement des photons et des électrons, dont les capacités de pénétration dans les tissus sont différentes. Elle est administrée habituellement une fois par jour, 5 jours par semaine, pendant 5 à 7 semaines[281].

Plusieurs types de radiothérapie existent :

a. **La radiothérapie externe.**
b. **Radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).**
c. **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).**

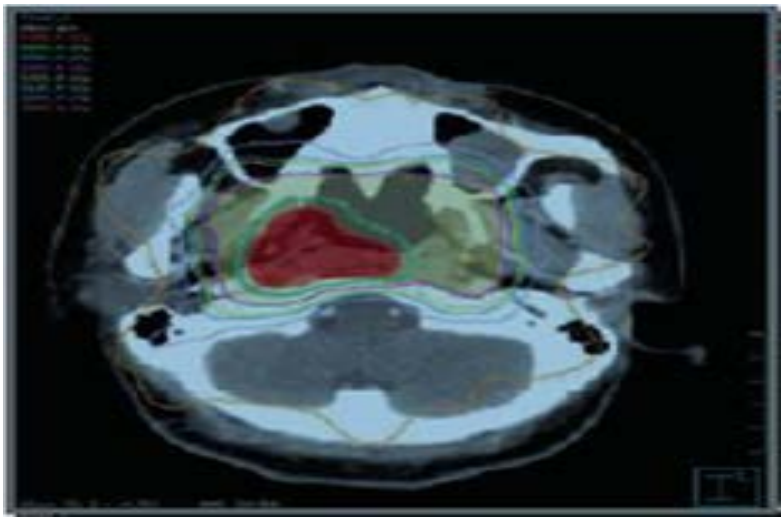


Figure 45: RCMI du cancer du rhinopharynx, représentant une coupe passant par le cavum[282].

d. La curiethérapie :

La curiethérapie, volontiers associée à la radiothérapie externe est une arme de choix dans le traitement des cancers de la sphère ORL. Dans le cancer du cavum, elle permet une augmentation focalisée de la dose d'irradiation délivrée, soit à bas débit soit à haut débit. L'application fait appel à une sonde endotrachéale pédiatrique portant des sources radioactives ou un dispositif utilisant l'iridium 192 appliqué sous anesthésie locale. Le taux de contrôle local de l'association radio-curiethérapie est supérieur à 90% avec une bonne tolérance rapportent leur expérience du traitement de 8 patients stade IV par IMRT associée à une curiethérapie[283].

2. La chimiothérapie :

Le taux de contrôle local et celui de la survie globale des patients atteints de cancer de nasopharynx localement évolué sont décevants alors que la radiothérapie classique, est considérée comme efficace sur les tumeurs du cavum[284].Les difficultés techniques de la radiothérapie additionné au risque de rechute métastatique [285], ont incité à revoir l'impact de l'utilisation de la chimiothérapie en situation adjuvante ou néoadjuvante. Cette approche a été confortée par les résultats d'essais randomisés significatifs qui incluent des patients atteints de cancer de la sphère ORL[286]. Les résultats avaient montré une diminution sensible du taux de dissémination métastatique [287].Toutefois, ces résultats restent encore controversés dans les cancers du cavum [288] et cela bien que l'association des sels de platine à la radiothérapie ait augmenté les taux de survie globale des patients atteints de cancer du cavum localement évolués[289], Sans toutefois que le rôle de la chimiothérapie sur le contrôle local n'ait été clairement établi[290].

2.1. La chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante a souvent été relégué aux seconds plans intervenant toujours après l'irradiation ce qui a permis de la nommée adjuvante. Les premières expériences ont été souvent décevantes[291], l'explication de ces échecs était due au fait que l'exploitation de ces deux armes intervenait dans des espaces temps

inadéquat. Quelques essais ont été réalisés dans le cancer du cavum, ces essais ont donné des résultats peu convaincants, car la chimiothérapie adjuvante n'a pas montré clairement de bénéfice en termes de contrôle local et de survie globale[292].

Dans le but de ne pas augmenter l'intervalle de temps entre le diagnostic et la radiothérapie, une chimiothérapie adjuvante à une radiothérapie a été proposée dans le cancer du cavum. Ont comparé dans une série de 77 patients ceux qui avaient eu une radiothérapie exclusive et ceux qui en plus de l'irradiation avaient reçu six à 12 mois d'une chimiothérapie associant du cyclophosphamide, du méthotrexate, du 5- fluoro-uracile ou de la bléomycine. Il y avait une différence statistiquement significative en termes de survie globale, de survie sans récidive et d'incidence de métastases, en faveur du groupe qui avait reçu la chimiothérapie, respectivement 61,4 % et 83,3 % ($p = 0,02$), 49,7 % et 77 % ($p = 0,05$) et $p < 0,05$[293].

2.2. La chimiothérapie néoadjuvante :

Cette technique d'association fait toujours ce succédé les deux armes (ce qui a permis d'introduire la notion de séquence).Les premiers essais de chimiothérapie néoadjuvante contenant au moins un sel de platine délivraient deux ou trois cycles de chimiothérapie toutes les trois semaines. Les résultats étaient très encourageants (tableau 10) avec des taux de réponse de 53à 98 %. La toxicité était en général acceptable. Dans un essai 24 patients atteints de tumeur de stade IV ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante à base de cisplatine suivie de radiothérapie. La durée de surveillance médiane était de 42 mois. Le taux de réponse globale à la chimiothérapie était de 75 % et le taux de survie sans maladie à deux ans de 57 %[294].

2.3. La radio-chimiothérapie concomitante :

L'expérience de la chimio-radiothérapie dans les cancers du nasopharynx a été limitée jusqu'à récemment du fait du risque de mucite et de myélosuppression comme cela avait été observé dans les premiers essais de traitement concomitant dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures avec l'utilisation du5- Fluoro-uracile, du cisplatine ou de la mitomycine C. D'autre part, deux essais de phase II de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie, mais ne contenant pas de cisplatine, n'avaient pas montré d'augmentation de la durée de survie globale [147-35][295].Le cisplatine a clairement un avantage comme chimiothérapie d'association car le champ de sa toxicité ne recouvre pas celui de la radiothérapie. Un ensemble d'expériences a montré que le cisplatine inhibait la réparation des cassures sublétales ou

potentiellement létales, favorisait la réoxygénation, et donc le recrutement des cellules en phase de prolifération et radio sensibilisait les cellules hypoxiques[296].

- **Le cisplatine :**

Cisplatine, ou cis-diamminedichloroplatinum, est un médicament chimiothérapeutique bien connu. Il a été utilisé pour le traitement de nombreux cancers humains, y compris ceux du nasopharynx .Il est efficace contre divers types de cancers (figure40), y compris les carcinomes, les germes tumeurs cellulaires, lymphomes et sarcomes. Son mode d'action a été lié à sa capacité de réticulation avec les bases de purine sur l'ADN, il interfère avec les mécanismes de réparation de l'ADN, causant des dommages à l'ADN, et par la suite induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses[297].

Le régime le plus couramment utilisé est le cisplatine 100 mg/m2 toutes les 3 semaines avec RT concomitant.

- **Mécanisme moléculaire de la cytotoxicité induite par le cisplatine :**

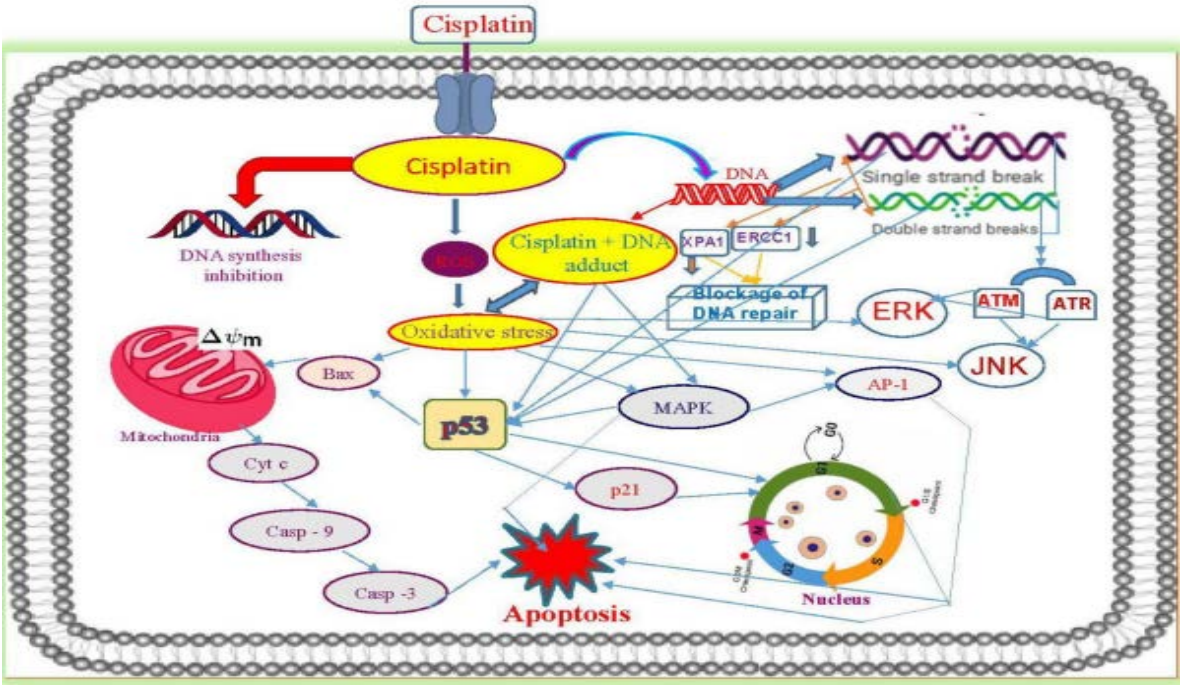


Figure46: Mécanisme moléculaire de la cytotoxicité induite par le cisplatine dans les cellules LAP.[298]

3. La chirurgie :

L'utilisation de la chirurgie pour traiter le cancer du nasopharynx est rare. Il est souvent difficile d'enlever complètement les tumeurs qui se trouvent dans le nasopharynx à l'aide de la chirurgie. Selon le stade et la taille de la tumeur, on peut pratiquer l'un des types suivants de chirurgie[299] :

3.1Le curage ganglionnaire cervical :

C'est une chirurgie pratiquée pour enlever les ganglions lymphatiques du cou (ganglions cervicaux). C'est la chirurgie à laquelle on a le plus fréquemment recours pour traiter le cancer du nasopharynx[300].

3.2La nasopharyngectomie :

C'est une chirurgie pratiquée pour enlever une partie du nasopharynx. On peut y avoir recours pour enlever une petite tumeur qui ne s'est pas propagée au-delà du nasopharynx ou un cancer du nasopharynx qui reste ou qui récidive après une radiothérapie[300].

4. L'immunothérapie :

L'immunothérapie a connu un boom en cancérologie au cours de ces dix dernières années, en raison de l'explosion des connaissances fondamentales sur l'immunologie du cancer. En effet, cette maladie n'est plus considérée du seul point de vue de la tumeur, mais comme une maladie de l'environnement tumoral et du système immunitaire. C'est en manipulant ces derniers que les cellules tumorales prolifèrent hors de tout contrôle. L'immunothérapie aide à renforcer ou à rétablir la capacité du système immunitaire de combattre le cancer. On peut avoir recours à l'immunothérapie pour traiter un cancer du nasopharynx qui est métastasique ou qui récidive.

Plusieurs essais cliniques ont été menés pour tester l'efficacité de diverses stratégies immunothérapeutiques en CNP. L'une de ces approches consiste à cibler des protéines codées par des virus, comme le virus Epstein-Barr antigène 1 (EBNA1) et les protéines membranaires latentes (LMP1 et LMP2)[301], ce qui a mené à des stratégies comme le transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques au

LMP2 , et vaccin à base de cellules dendritiques contre LMP2, qui ont démontré une efficacité clinique dans les CNP récurrents/métastatiques [302].

Par exemple, dans un essai de phase I, les patients du CNP ont été vaccinés avec un vaccin modifié à base de vaccinie d'Ankara (MVA) une protéine de fusion fonctionnellement inactive de LMP2, de pleine longueur et de la moitié du terminal C de l'EBNA1, ce qui a augmenté l'expansion des lymphocytes T jusqu'à EBNA1 et LMP2 dans 74 % des patients[303].Une stratégie immunothérapeutique alternative visant à cibler les signaux de point de contrôle immunitaire communs qui sont modulés par les cellules T régulatrices (Treg) et PD-1 et son ligand d'interaction PDL-1 L'inhibition de ces signaux a donné lieu à des réponses meilleures que prévu dans plusieurs types de tumeurs naïves et réfractaires au traitement [303].

De même, au CNP, des réponses modestes de 20 à 30 %, de nivolumab et pembrolizumab (des anticorps anti-PD-1) ont été observées chez des patients atteints d'une maladie récurrente résistante au traitement, qui n'est pas surprenant étant donné que la surexpression de LMP1 et d'IFN-γ associée à l'EBV est connue pour entraîner l'expression correspondante de PD-L1 sur les cellules épithéliales tumorales [304].

Il convient de noter que KEYNOTE-028 était un essai de phase 1b portant sur l'efficacité du pembrolizumab (un anticorps anti-PD1) chez les patients atteints de CNP récidivant. Dans cet essai, le recrutement de patients était limité aux individus abritant des tumeurs avec 1% d'expression PD-L1, Les taux de réponse (y compris les réponses partielles et la maladie stable) étaient de 26 % (7 sur 27) et de 52 % (14 sur 27), respectivement [305].

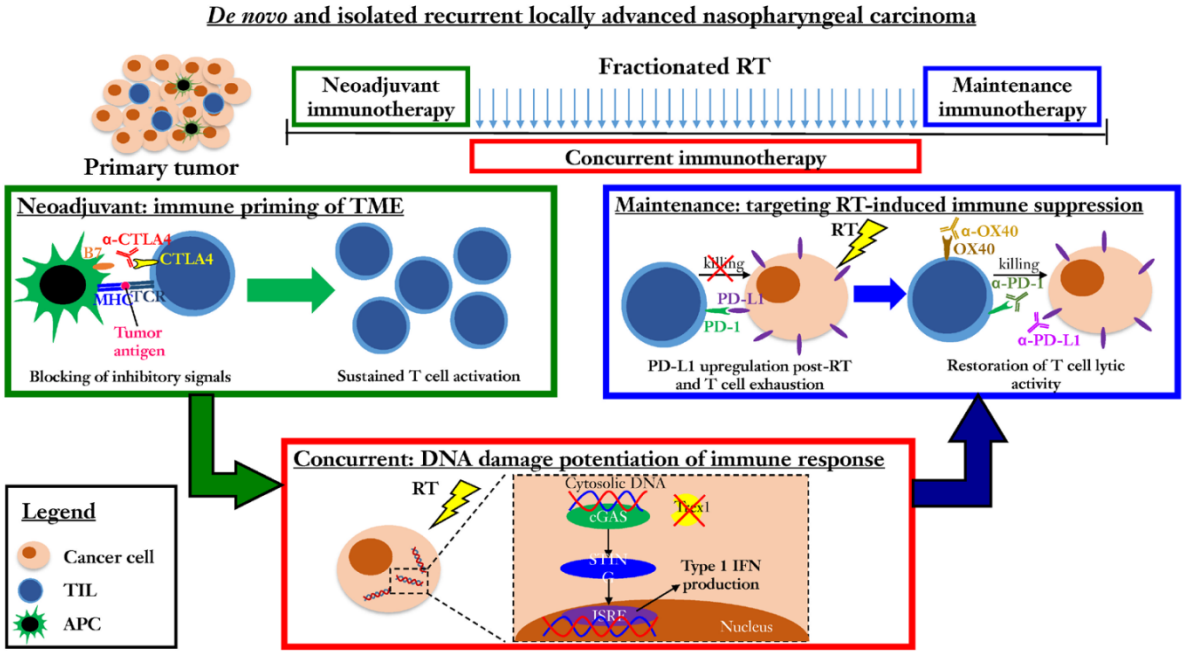
De même, un essai de phase II parallèle portant sur un autre anticorps anti-PD1 le nivolumab a également montré des taux de réponse comparables; 19 % (8 sur 43) et 33 % (14 sur 43) des patients présentaient une réponse partielle et une maladie stable [306].

Collectivement, ces résultats préliminaires découlant à la fois des stratégies immunothérapeutique spécifiques à l'antigène tumoral et agnostiques favorisent la notion d'EBV+ CNP comme tumeur hautement immuno-enrichie, et appuie donc l'élargissement de l'examen de l'immunothérapie aux scénarios cliniques suivants :

(I) en combinaison avec la chimiothérapie dans le traitement naïf métastatique du CNP[307], et (II) chez les patients atteints de maladie avancée, qui sont actuellement gérés par chimio-radiothérapie seule définitive. Ce dernier donne des nouvelles preuves scientifiques qui étayent l'interaction entre la radiothérapie et la réponse immunitaire de l'hôte à la tumeur, cela élargit ainsi la possibilité d'exploiter la réponse immunitaire pour cibler des clones de tumeurs métastatiques occultes et radiorésistantes[308].

Cependant, il semblerait également que la nature de la réponse immunitaire dépend de la qualité et de la dose de la RT [309], et en tant que tel impliquerait la nécessité de prendre en compte l'approche thérapeutique du scénario clinique spécifique. Par exemple, il existe des preuves précoces à l'appui du concept selon lequel un sous-ensemble de patients atteints de CNP oligométrique peut être « guéri » en combinant une chimio-radiothérapie définitive avec un traitement local aux quelques lésions métastatiques, soit par chirurgie ou ablation radiothérapie[310].

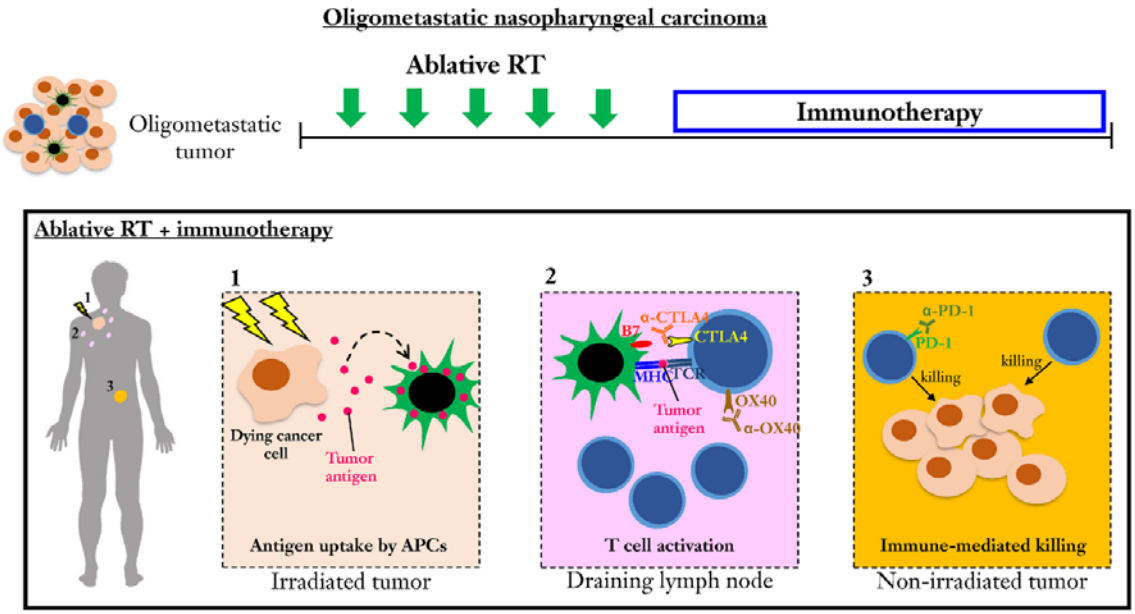
Dans ce cas, une synergie différente entre la radiothérapie et l'immunothérapie peut être souhaitée, par laquelle l'immunothérapie est employée pour induire une cytotoxicité immunitaire anti tumorale systémique abscopale[311].



APC, cellule présentatrice d'antigène; **cGAS**, synthase cyclique GMP-AMP (cGAMP); **CTLA4**, antigène cytotoxique associé aux lymphocytes T 4; **IFN**,

interféron; **ISRE**, élément de réponse sensible à l'interféron; **MHC**, complexe majeur d'histocompatibilité; **PD-1** et **PD-L1**, mort programmée-1(programmed death) et -ligand 1; **RT**, radiothérapie**; STING**, stimulateur des gènes de l'interféron; **TCR**, récepteur des cellules T; **TIL**, lymphocytes d'infiltration tumorale; **TME**, microenvironnement tumoral; **Trex1**, exonuclease de réparation trois-prime 1; **CNP**, carcinome nasopharyngé.

Figure47:Approches de séquençage pour la RT combinatoire et l'immunothérapie pour le CNP récurrent isolé localement avancé[312].



APC, cellule présentatrice d'antigène ; **CTLA4,** antigène cytotoxique associé aux lymphocytes T 4 ; **MHC**, complexe majeur histocompatibilité ; **PD-1** et **PD-L1**, mort programmée-1(programmed death) et -ligand 1 ; **RT**, radiothérapie ; **TCR**, récepteur de cellules T ; **CNP**, carcinome nasopharyngé

Figure 48: Radiothérapie combinatoire et immunothérapie pour CNP oligometastatique[312].

Algorithmes de traitement du CNP :

Le traitement des patients dans des établissements à volume élevé est recommandé, car il s'agit d'un facteur pronostique indépendant pour améliorer la survie, du moins dans les régions où la maladie est endémique.[313]

La RT modulée en intensité (RCMI) est une étape importante dans la gestion de la CNP, offrant des résultats améliorés et des effets tardifs moins graves par rapport aux techniques de RT précédentes[314].

Bien que la RCMI représente la technique de RT standard actuelle pour le CNP, la thérapie par particules, y compris les protons et les carbones ions, gagne en popularité sur la base de son physique et propriétés biologiques[315].
La maladie de stade I est traitée par RT seul, tandis que les patients atteints de stade II CNP bénéficient d'une chimiothérapie (CRT) concomitante avec du cisplatine à 30 mg/m2/semaine lorsque 2D-RT est utilisé[316].

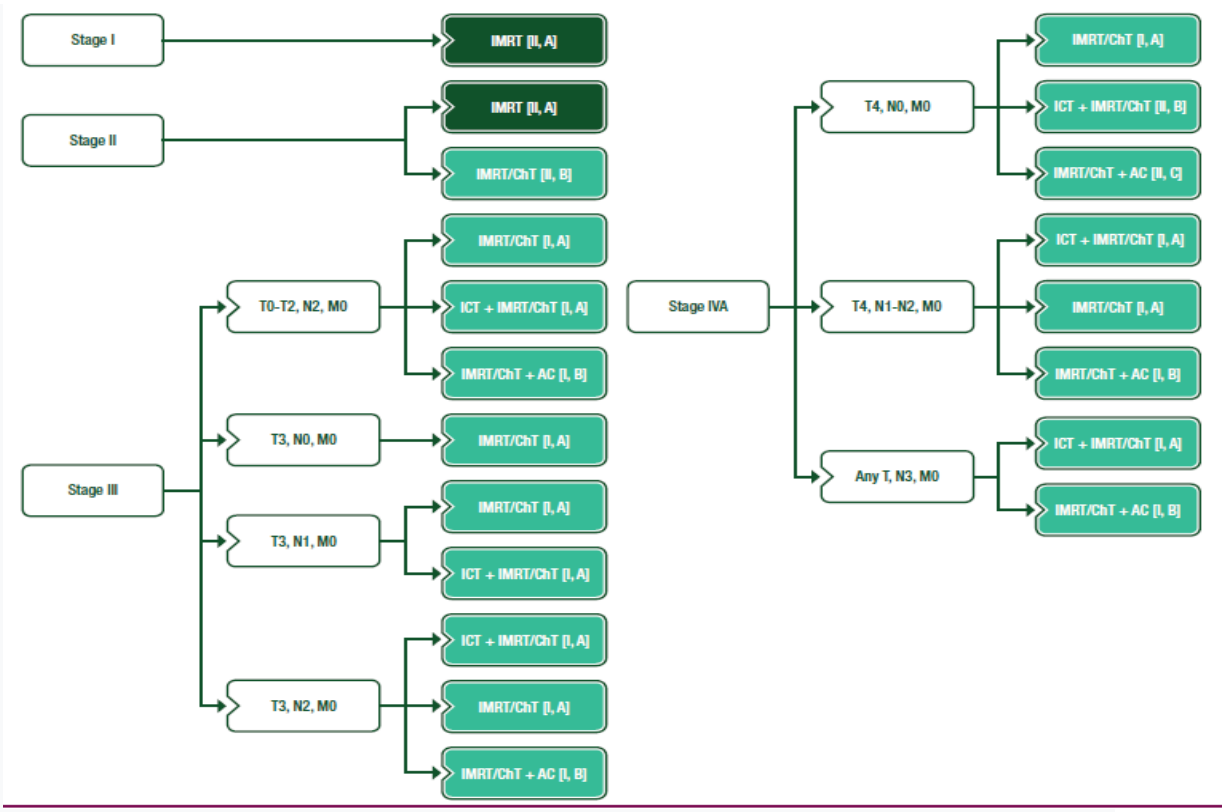
Les maladies de stade III et IVA sont traitées par CRT[316]

La propension du CNP à développer des métastases distantes est une cause majeure d'échec du traitement et de décès[317].

L'intensification du traitement systémique est donc nécessaire pour le stade CNP non kératinisant. La chimiothérapie adjuvante (CA) est généralement difficile à réaliser, puisque seulement 60 % des patients terminent les cycles de traitement prévus et que la moitié des patients ont besoin d'une réduction de dose[318].

Des algorithmes de traitement proposés pour la prise en charge de la maladie locale et locorégionale, et le traitement des récidives locorégionales. D'abord, un algorithme de traitement pour le stade I à IVA du CNP(figure 47), puis un algorithme de traitement du CNP récurrents et/ou métastasiques (figure 48) et par la suite un algorithme de suivi après la fin du traitement curatif du CNP(figure49)[319].

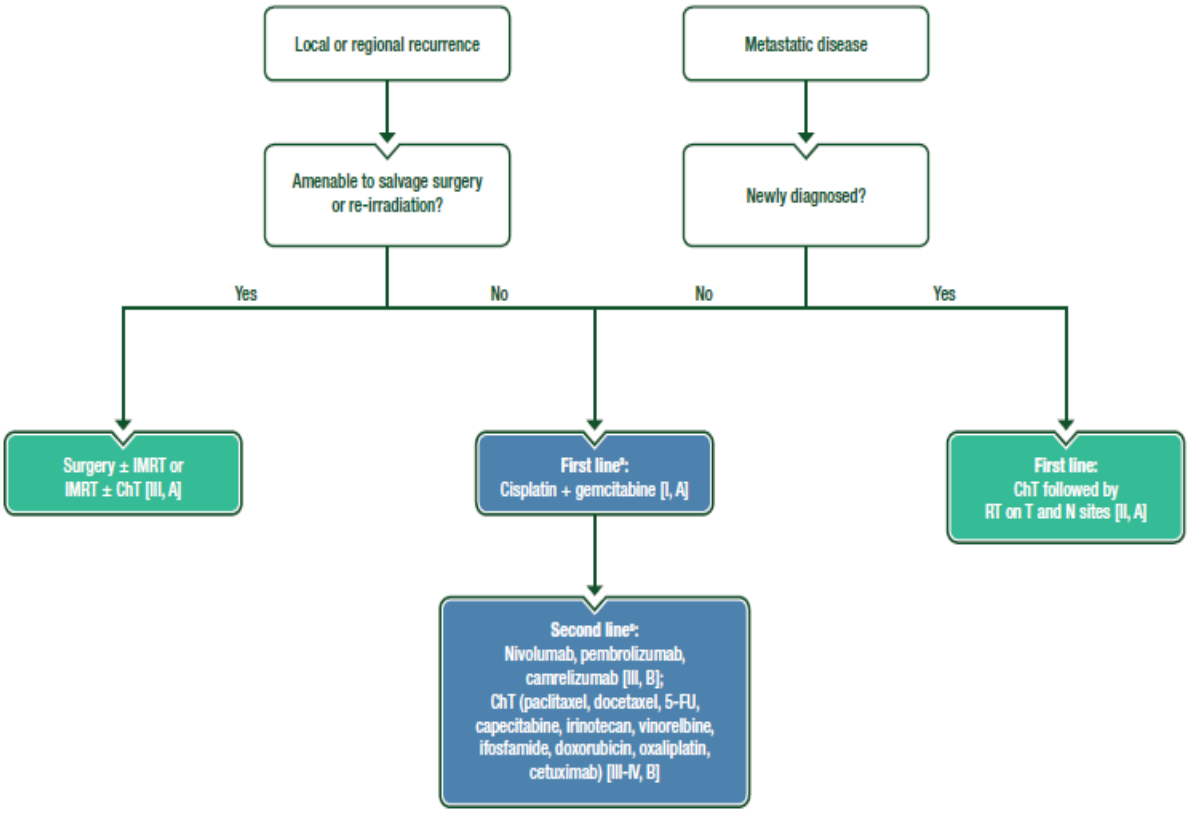
1. Algorithme de traitement pour le stade I à IVA du CNP :



AC, chimiothérapie adjuvante **;** **ChT**, chimiothérapie ; **TIC**, chimiothérapie d'induction ; **IMRT** : radiothérapie modulée en intensité ; **M**, métastase ; **N**, nœud **;** **CNP**, cancer du nasopharynx ; **T**, tumeur.

Figure 49: Schéma qui représente l'algorithme de traitement pour le stade I à IVA du CNP[319].

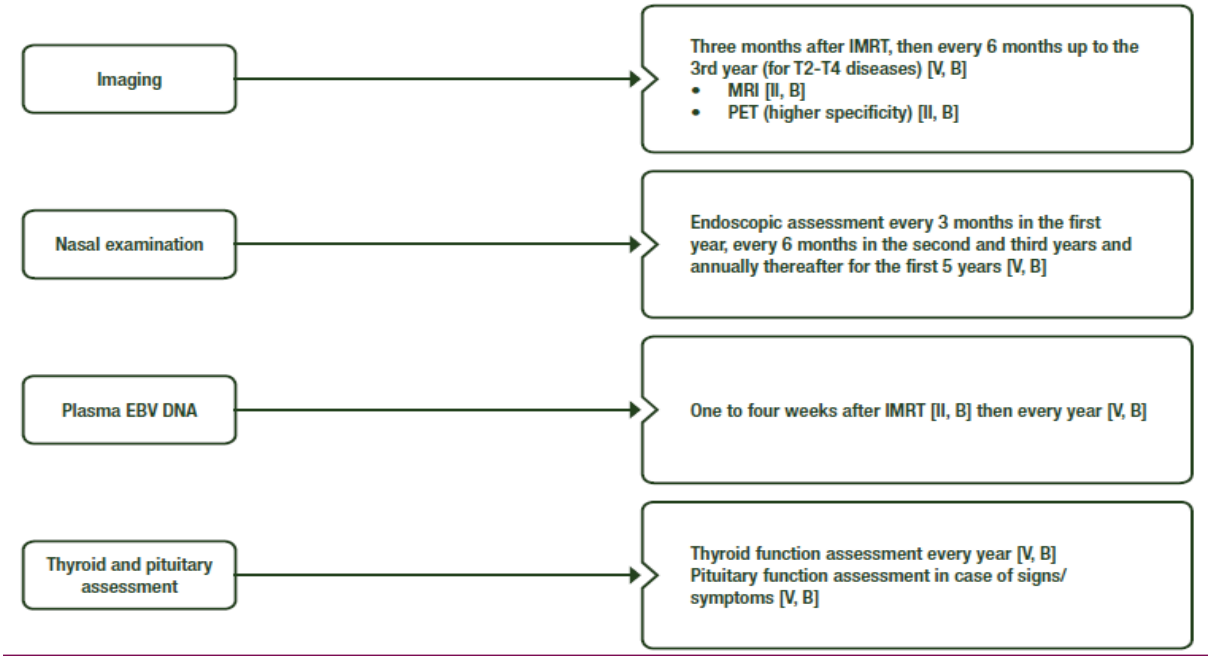
2. Algorithme de traitement du CNP récurrent et/ou métastasique:



AC, chimiothérapie adjuvante **;** **ChT**, chimiothérapie ; **TIC**, chimiothérapie d'induction ; **IMRT** : radiothérapie modulée en intensité ; **M**, métastase ; **N**, nœud **;** **NPC**, cancer du nasopharynx ; **T**, tumeur.

Figure 50 : Algorithme de traitement du CNP récurrents et/ou métastasiques[319].

3. Algorithme de suivi après la fin du traitement curatif du CNP :



EBV, virus d'Epstein-Barr ; **IMRT**, radiothérapie modulée en intensité ; **IRM**, imagerie par résonance magnétique ; **CNP**, cancer du nasopharynx ; **TEP**, tomographie par émission de positrons.

Figure51 :Algorithme de suivi après la fin du traitement curatif du CNP[319]**.**

Conclusion

Le microenvironnement tumoral est un élément déterminant de la progression des tumeurs solides notamment le NPC. En effet, les interactions entre les différents constituants, à savoir les cellules tumorales, les cellules stromales, les cellules immunitaires, et la MEC qui les entoure, influencent fortement le développement des tumeurs, de leur initiation à la formation de métastases et la résistance aux thérapies.Les fibroblastes associés aux carcinomes ont une place centrale dans l'orchestration et le maintien de cet écosystème pro-tumoral. Dans notre étude on s'intéresse particulièrement à l'impact du remodelage matriciel effectué par les FAC et les MMPs sur les cellules tumorales et nous avons conclu que grâce à leur capacité de sécréter, assembler et modifier les composants de la MEC, les FAC et les MMPs créent des chemins d'invasion au sein de la MEC que les cellules de carcinome du nasopharynx peuvent emprunter afin de se disséminer. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans le dialogue entre les cellules tumorales et leur environnement demeure un enjeu crucial pour le développement de thérapies anticancéreuses.

1. Baujat, B. et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 64, 47–56 (2006).

2. Busson, P., Keryer, C., Ooka, T. & Corbex, M. EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. Trends Microbiol. 12, 356–360 (2004).

3. Belhaj, D. et al. Effects of sewage sludge fertilizer on heavy metal

Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 23, 20168–20177 (2016).

4. Hasbini, A. et al. [Epidermoid carcinoma of the head and neck: contribution of chemotherapy in case of recurrence and locally advanced disease. Review of the literature]. Ann. d'oto-laryngologie Chir. cervico faciale Bull. la Soc. d'oto-laryngologie des Hop. Paris 117, 390–402 (2000).

5. Boussen, H. et al. Cancers du nasopharynx. Oto-rhino-laryngologie 2, 1–23 (2002).

6. Boussen, H., Bouaouina, N., Mokni-baizig, N., Gamoudi, A. & Chouchane, L. Les carcinomes du nasopharynx : données actuelles Nasopharyngeal carcinoma . Recent data. 53, 45–51 (2005).

7. Moots, E. Respiratory system. Crit. Care Nurs. Made Incred. Easy! Fourth Ed. (2015).

8. Girgiri, I. A. & Kumar, P. Histology, histochemistry and ultrastructure of the nasopharyngeal tonsil of the buffalo (Bubalus bubalis). Anat. Histol. Embryol. 48, 375–383 (2019).

9. Cohen, F. et al. [Nasopharyngeal carcinoma]. J. Radiol. 89, 956–967 (2008).

10. Atlas d ' anatomie humaine.

11. Thérapeutiques, O. Cours de résidanat Sujet : 12 Cancer du cavum. 1–21 (2020).

12. Facult, M. C. et al. Etude épidémiologique et clinique du cancer du nasopharynx Etude épidémiologique et clinique du cancer du nasopharynx. (2016).

13. Chen, Y.-P. et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet (London, England) 394, 64–80 (2019).

14. Wei, W. I. & Sham, J. S. T. Nasopharyngeal carcinoma. 365, 2041–2054 (2005).

15. Chan, J. K. Virus-associated neoplasms of the nasopharynx and sinonasal tract: diagnostic problems. Mod. Pathol. an Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc 30, S68–S83 (2017).

16. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA. Cancer J. Clin. 68, 394–424 (2018).

17. Lam, K.-O. et al. Global Pattern of Nasopharyngeal Cancer: Correlation of Outcome With Access to Radiation Therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 94, 1106–1112 (2016).

18. Zanetti, R., Tazi, M. A. & Rosso, S. New data tells us more about cancer incidence in North Africa. Eur. J. Cancer 46, 462–466 (2010).

19. Tsao, S. W. et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 50, 330–338 (2014).

20. Lee, J. T. & Ko, C. Y. Has survival improved for nasopharyngeal carcinoma in the United States? Otolaryngol. neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol. Neck Surg. 132, 303–308 (2005).

21. Asia, S. & Asia, S. Nasopharynx. 7–8 (2020).

22. Bray, F. et al. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiologic implications. Cancer Epidemiol. biomarkers Prev. a Publ. Am. Assoc. Cancer Res. cosponsored by Am. Soc. Prev. Oncol. 17, 2356–2365 (2008).

23. Sobotta S., et al. Dédicace Nous dédions ce travail à nos parents en témoignage de notre reconnaissance et en preuve de notre profonde gratitude et de notre amour . Nous dédions aussi ce travail à tous nos frères et sœurs , ainsi qu ’ à nos collègues et amis pour leur souti. (2014).

24. Oudidi, A., Hachimi, H., Alami, M. N. El & Étio-épidémiologiques, D. Cancer du cavum Nasopharyngeal carcinoma. 13–17.

25. Salehiniya, H., Mohammadian, M. & Mahdavifar, N. NASOPHARYNGEAL CANCER IN THE WORLD : EPIDEMIOLOGY , INCIDENCE , MORTALITY AND RISK FACTORS. 5, 1–8 (2018).

26. Dardari, R. et al. Study of human leukocyte antigen class I phenotypes in Moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Int. J. cancer 92, 294–297 (2001).

27. Guo, C. et al. The expression of p63 is associated with the differential stage in nasopharyngeal carcinoma and EBV infection. 8, 1–8 (2006).

28. Chen, Y. P. et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 394, 64–80 (2019).

29. de-Thé, G. et al. Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study - a review. IARC Sci. Publ. 3–16 (1975).

30. zur Hausen, H. et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. Nature 228, 1056–1058 (1970).

31. Henle, W., Henle, G. & Lennette, E. T. The Epstein-Barr virus. Sci. Am. 241, 48–59 (1979).

32. Kurth, J. et al. EBV-infected B cells in infectious mononucleosis: viral strategies for spreading in the B cell compartment and establishing latency. Immunity 13, 485–495 (2000).

33. Babcock, G. J., Hochberg, D. & Thorley-Lawson, A. D. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. Immunity 13, 497–506 (2000).

34. Laichalk, L. L., Hochberg, D., Babcock, G. J., Freeman, R. B. & Thorley-Lawson, D. A. The dispersal of mucosal memory B cells: evidence from persistent EBV infection. Immunity 16, 745–754 (2002).

35. Thorley-Lawson, D. A., Duca, K. A. & Shapiro, M. Epstein-Barr virus: a paradigm for persistent infection - for real and in virtual reality. Trends Immunol. 29, 195–201 (2008).

36. Hochberg, D. et al. Acute infection with Epstein-Barr virus targets and overwhelms the peripheral memory B-cell compartment with resting, latently infected cells. J. Virol. 78, 5194–5204 (2004).

37. Young, L. S. et al. Differentiation-associated expression of the Epstein-Barr virus BZLF1 transactivator protein in oral hairy leukoplakia. J. Virol. 65, 2868–2874 (1991).

38. Luka, J., Miller, G., Jörnvall, H. & Pearson, G. R. Characterization of the restricted component of Epstein-Barr virus early antigens as a cytoplasmic filamentous protein. J. Virol. 58, 748–756 (1986).

39. Dickerson, S. J. et al. Methylation-dependent binding of the epstein-barr virus BZLF1 protein to viral promoters. PLoS Pathog. 5, e1000356 (2009).

40. Tsao, S. W., Tsang, C. M. & Lo, K. W. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B, Biol. Sci. 372, (2017).

41. Grywalska, E. & Rolinski, J. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. Semin. Oncol. 42, 291–303 (2015).

42. Mesri, E. A., Feitelson, M. A. & Munger, K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. Cell Host Microbe 15, 266–282 (2014).

43. Shaknovich, R. et al. Identification of rare Epstein-Barr virus infected memory B cells and plasma cells in non-monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorders and the signature of viral signaling. Haematologica 91, 1313–1320 (2006).

44. Kelly, G., Bell, A. & Rickinson, A. Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2. Nat. Med. 8, 1098–1104 (2002).

45. Kelly, G. L. et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA2) gene deletion is consistently linked with EBNA3A, -3B, and -3C expression in Burkitt's lymphoma cells and with increased resistance to apoptosis. J. Virol. 79, 10709–10717 (2005).

46. Hennessy, K. & Kieff, E. One of two Epstein-Barr virus nuclear antigens contains a glycine-alanine copolymer domain. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 80, 5665–5669 (1983).

47. Babcock, G. J., Decker, L. L., Freeman, R. B. & Thorley-Lawson, D. A. Epstein-barr virus-infected resting memory B cells, not proliferating lymphoblasts, accumulate in the peripheral blood of immunosuppressed patients. J. Exp. Med. 190, 567–576 (1999).

48. Jones, C. H., Hayward, S. D. & Rawlins, D. R. Interaction of the lymphocyte-derived Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA-1 with its DNA-binding sites. J. Virol. 63, 101–110 (1989).

49. Yates, J., Warren, N., Reisman, D. & Sugden, B. A cis-acting element from the Epstein-Barr viral genome that permits stable replication of recombinant plasmids in latently infected cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81, 3806–3810 (1984).

50. Leight, E. R. & Sugden, B. EBNA-1: a protein pivotal to latent infection by Epstein-Barr virus. Rev. Med. Virol. 10, 83–100 (2000).

51. Reisman, D. & Sugden, B. trans activation of an Epstein-Barr viral transcriptional enhancer by the Epstein-Barr viral nuclear antigen 1. Mol. Cell. Biol. 6, 3838–3846 (1986).

52. Allday, M. J., Crawford, D. H. & Griffin, B. E. Epstein-Barr virus latent gene expression during the initiation of B cell immortalization. J. Gen. Virol. 70 (Pt 7), 1755–1764 (1989).

53. Adldinger, H. K., Delius, H., Freese, U. K., Clarke, J. & Bornkamm, G. W. A putative transforming gene of Jijoye virus differs from that of Epstein-Barr virus prototypes. Virology 141, 221–234 (1985).

54. Abbot, S. D. et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 induces expression of the virus-encoded latent membrane protein. J. Virol. 64, 2126–2134 (1990).

55. Harada, S. & Kieff, E. Epstein-Barr virus nuclear protein LP stimulates EBNA-2 acidic domain-mediated transcriptional activation. J. Virol. 71, 6611–6618 (1997).

56. Garibal, J. et al. Truncated form of the Epstein-Barr virus protein EBNA-LP protects against caspase-dependent apoptosis by inhibiting protein phosphatase 2A. J. Virol. 81, 7598–7607 (2007).

57. Robertson, E. S., Lin, J. & Kieff, E. The amino-terminal domains of Epstein-Barr virus nuclear proteins 3A, 3B, and 3C interact with RBPJ(kappa). J. Virol. 70, 3068–3074 (1996).

58. Allday, M. J., Bazot, Q. & White, R. E. The EBNA3 Family: Two Oncoproteins and a Tumour Suppressor that Are Central to the Biology of EBV in B Cells. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 391, 61–117 (2015).

59. Eliopoulos, A. G. & Rickinson, A. B. Epstein-Barr virus: LMP1 masquerades as an active receptor. Curr. Biol. 8, R196-8 (1998).

60. Soni, V., Cahir-McFarland, E. & Kieff, E. LMP1 TRAFficking activates growth and survival pathways. Adv. Exp. Med. Biol. 597, 173–187 (2007).

61. Izumi, K. M., Kaye, K. M. & Kieff, E. D. The Epstein-Barr virus LMP1 amino acid sequence that engages tumor necrosis factor receptor associated factors is critical for primary B lymphocyte growth transformation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94, 1447–1452 (1997).

62. Devergne, O. et al. Association of TRAF1, TRAF2, and TRAF3 with an Epstein-Barr virus LMP1 domain important for B-lymphocyte transformation: role in NF-kappaB activation. Mol. Cell. Biol. 16, 7098–7108 (1996).

63. Kilger, E., Kieser, A., Baumann, M. & Hammerschmidt, W. Epstein-Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. EMBO J. 17, 1700–1709 (1998).

64. Mosialos, G. et al. The Epstein-Barr virus transforming protein LMP1 engages signaling proteins for the tumor necrosis factor receptor family. Cell 80, 389–399 (1995).

65. Gires, O. et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus interacts with JAK3 and activates STAT proteins. EMBO J. 18, 3064–3073 (1999).

66. Shire, K. et al. Regulation of the EBNA1 Epstein-Barr virus protein by serine phosphorylation and arginine methylation. J. Virol. 80, 5261–5272 (2006).

67. EPSTEIN, M. A., HENLE, G., ACHONG, B. G. & BARR, Y. M. MORPHOLOGICAL AND BIOLOGICAL STUDIES ON A VIRUS IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. J. Exp. Med. 121, 761–770 (1965).

68. Marquitz, A. R., Mathur, A., Edwards, R. H. & Raab-Traub, N. Host Gene Expression Is Regulated by Two Types of Noncoding RNAs Transcribed from the Epstein-Barr Virus BamHI A Rightward Transcript Region. J. Virol. 89, 11256–11268 (2015).

69. Pfeffer, S. et al. Identification of virus-encoded microRNAs. Science 304, 734–736 (2004).

70. Wang, Y. et al. BART miRNAs: an unimaginable force in the development of nasopharyngeal carcinoma. Eur. J. cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. 26, 144–150 (2017).

71. Fan, C. et al. The emerging role of Epstein-Barr virus encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma. J. Cancer 9, 2852–2864 (2018).

72. Kim, D. N. & Lee, S. K. Biogenesis of Epstein-Barr virus microRNAs. Mol. Cell. Biochem. 365, 203–210 (2012).

73. Walling, D. M., Flaitz, C. M., Nichols, C. M., Hudnall, S. D. & Adler-Storthz, K. Persistent productive Epstein-Barr virus replication in normal epithelial cells in vivo. J. Infect. Dis. 184, 1499–1507 (2001).

74. Miller, N. & Hutt-Fletcher, L. M. Epstein-Barr virus enters B cells and epithelial cells by different routes. J. Virol. 66, 3409–3414 (1992).

75. Sixbey, J. W. & Yao, Q. Y. Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism. Science 255, 1578–1580 (1992).

76. Xiao, J., Palefsky, J. M., Herrera, R., Berline, J. & Tugizov, S. M. The Epstein-Barr virus BMRF-2 protein facilitates virus attachment to oral epithelial cells. Virology 370, 430–442 (2008).

77. Tugizov, S. M., Berline, J. W. & Palefsky, J. M. Epstein-Barr virus infection of polarized tongue and nasopharyngeal epithelial cells. Nat. Med. 9, 307–314 (2003).

78. Shannon-Lowe, C. & Rowe, M. Epstein-Barr virus infection of polarized epithelial cells via the basolateral surface by memory B cell-mediated transfer infection. PLoS Pathog. 7, e1001338 (2011).

79. Frade, R., Barel, M., Ehlin-Henriksson, B. & Klein, G. gp140, the C3d receptor of human B lymphocytes, is also the Epstein-Barr virus receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 1490–1493 (1985).

80. Johannsen, E. et al. Proteins of purified Epstein-Barr virus. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101, 16286–16291 (2004).

81. Kikuta, H. et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. Nature 333, 455–457 (1988).

82. Hart, D. N. et al. Epstein-Barr viral DNA in acute large granular lymphocyte (natural killer) leukemic cells. Blood 79, 2116–2123 (1992).

83. Revoltella, R. P. et al. Epstein-Barr virus DNA sequences in precursor monocyte-macrophage cell lines established from the bone marrow of children with maturation defects of haematopoiesis. J. Gen. Virol. 70 (Pt 5), 1203–1215 (1989).

84. Kasahara, Y. & Yachie, A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 44, 283–294 (2002).

85. Tabiasco, J. et al. Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse. J. Immunol. 170, 5993–5998 (2003).

86. Gosselin, J. et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha transcription by Epstein-Barr virus. Eur. J. Immunol. 21, 203–208 (1991).

87. Savard, M. et al. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. J. Virol. 74, 2612–2619 (2000).

88. Lindhout, E., Lakeman, A., Mevissen, M. L. & de Groot, C. Functionally active Epstein-Barr virus-transformed follicular dendritic cell-like cell lines. J. Exp. Med. 179, 1173–1184 (1994).

89. Bailey, A. J. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. Mech. Ageing Dev. 122, 735–755 (2001).

90. Lu, P., Weaver, V. M. & Werb, Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. J. Cell Biol. 196, 395–406 (2012).

91. Parks, W. C. Matrix metalloproteinases in lung repair. Eur. Respir. Journal, Suppl. 22, (2003).

92. GROSS, J. & LAPIERE, C. M. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 48, 1014–1022 (1962).

93. Okumura, Y., Sato, H., Seiki, M. & Kido, H. Proteolytic activation of the precursor of membrane type 1 matrix metalloproteinase by human plasmin. A possible cell surface activator. FEBS Lett. 402, 181–184 (1997).

94. Velasco, G. et al. Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members. J. Biol. Chem. 274, 4570–4576 (1999).

95. Van Wart, H. E. & Birkedal-Hansen, H. The cysteine switch: a principle of regulation of metalloproteinase activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 87, 5578–5582 (1990).

96. Bode, W. et al. The X-ray crystal structure of the catalytic domain of human neutrophil collagenase inhibited by a substrate analogue reveals the essentials for catalysis and specificity. EMBO J. 13, 1263–1269 (1994).

97. Murphy, G. & Knäuper, V. Relating matrix metalloproteinase structure to function: why the 'hemopexin' domain? Matrix Biol. 15, 511–518 (1997).

98. Pei, D. CA-MMP: a matrix metalloproteinase with a novel cysteine array, but without the classic cysteine switch. FEBS Lett. 457, 262–270 (1999).

99. Birkedal-Hansen, H. et al. Matrix metalloproteinases: a review. Crit. Rev. oral Biol. Med. an Off. Publ. Am. Assoc. Oral Biol. 4, 197–250 (1993).

100. Zeng, Z.-S., Shu, W.-P., Cohen, A. M. & Guillem, J. G. Matrix metalloproteinase-7 expression in colorectal cancer liver metastases: evidence for involvement of MMP-7 activation in human cancer metastases. Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 8, 144–148 (2002).

101. Arakaki, P. A., Marques, M. R. & Santos, M. C. L. G. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. J. Biosci. 34, 313–320 (2009).

102. Rio, M. C. From a unique cell to metastasis is a long way to go: clues to stromelysin-3 participation. Biochimie 87, 299–306 (2005).

103. Visse, R. & Nagase, H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. Circ. Res. 92, 827–839 (2003).

104. Brinckerhoff, C. E. & Matrisian, L. M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3, 207–214 (2002).

105. Verma, R. P. & Hansch, C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. Bioorg. Med. Chem. 15, 2223–2268 (2007).

106. Yan, C. & Boyd, D. D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. J. Cell. Physiol. 211, 19–26 (2007).

107. Rutschow, S., Li, J., Schultheiss, H. P. & Pauschinger, M. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease. Cardiovasc. Res. 69, 646–656 (2006).

108. Blaes, N. & Boissel, J. P. Growth-stimulating effect of catecholamines on rat aortic smooth muscle cells in culture. J. Cell. Physiol. 116, 167–172 (1983).

109. Nallet-Staub, F. et al. Cell Density Sensing Alters TGF-β Signaling in a Cell-Type-Specific Manner, Independent from Hippo Pathway Activation. Dev. Cell 32, 640–651 (2015).

110. Gomis-Rüth, F. X. et al. Mechanism of inhibition of the human matrix metalloproteinase stromelysin-1 by TIMP-1. Nature 389, 77–81 (1997).

111. Fernandez-Catalan, C. et al. Crystal structure of the complex formed by the membrane type 1-matrix metalloproteinase with the tissue inhibitor of metalloproteinases-2, the soluble progelatinase A receptor. EMBO J. 17, 5238–5248 (1998).

112. Fowlkes, J. L., Enghild, J. J., Suzuki, K. & Nagase, H. Matrix metalloproteinases degrade insulin-like growth factor-binding protein-3 in dermal fibroblast cultures. J. Biol. Chem. 269, 25742–25746 (1994).

113. Powell, W. C., Fingleton, B., Wilson, C. L., Boothby, M. & Matrisian, L. M. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. Curr. Biol. 9, 1441–1447 (1999).

114. Patterson, B. C. & Sang, Q. A. Angiostatin-converting enzyme activities of human matrilysin (MMP-7) and gelatinase B/type IV collagenase (MMP-9). J. Biol. Chem. 272, 28823–28825 (1997).

115. Holmbeck, K. et al. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover. Cell 99, 81–92 (1999).

116. Zhou, Z. et al. Impaired endochondral ossification and angiogenesis in mice deficient in membrane-type matrix metalloproteinase I. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97, 4052–4057 (2000).

117. Hautamaki, R. D., Kobayashi, D. K., Senior, R. M. & Shapiro, S. D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. Science 277, 2002–2004 (1997).

118. Mudgett, J. S. et al. Susceptibility of stromelysin 1-deficient mice to collagen-induced arthritis and cartilage destruction. Arthritis Rheum. 41, 110–121 (1998).

119. Peschon, J. J. et al. An essential role for ectodomain shedding in mammalian development. Science 282, 1281–1284 (1998).

120. Yu, W.-H., Woessner, J. F. J., McNeish, J. D. & Stamenkovic, I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. Genes Dev. 16, 307–323 (2002).

121. Mitsiades, N., Yu, W. H., Poulaki, V., Tsokos, M. & Stamenkovic, I. Matrix metalloproteinase-7-mediated cleavage of Fas ligand protects tumor cells from chemotherapeutic drug cytotoxicity. Cancer Res. 61, 577–581 (2001).

122. Egeblad, M. & Werb, Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat. Rev. Cancer 2, 161–174 (2002).

123. Ji, K., Mayernik, L., Moin, K. & Sloane, B. F. Acidosis and proteolysis in the tumor microenvironment. Cancer Metastasis Rev. 38, 103–112 (2019).

124. Hsiao, K.-C. et al. Surface α-enolase promotes extracellular matrix degradation and tumor metastasis and represents a new therapeutic target. PLoS One 8, e69354 (2013).

125. Lin, J.-L., Wang, M. J., Lee, D., Liang, C.-C. & Lin, S. Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates matrix metalloproteinase-1 activity in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. FEBS Lett. 582, 2615–2619 (2008).

126. Shan, Y. et al. Hypoxia-Induced Matrix Metalloproteinase-13 Expression in Exosomes from Nasopharyngeal Carcinoma Enhances Metastases. Cell Death Dis. 9, 382 (2018).

127. Huang, C.-H. et al. Regulation of membrane-type 4 matrix metalloproteinase by SLUG contributes to hypoxia-mediated metastasis. Neoplasia 11, 1371–1382 (2009).

128. Hiraoka, N., Allen, E., Apel, I. J., Gyetko, M. R. & Weiss, S. J. Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. Cell 95, 365–377 (1998).

129. Wong, S. H. M., Fang, C. M., Chuah, L.-H., Leong, C. O. & Ngai, S. C. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 121, 11–22 (2018).

130. Yang, C.-C. et al. Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase induces an epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell-like properties in SCC9 cells. BMC Cancer 13, 171 (2013).

131. Giannelli, G., Falk-Marzillier, J., Schiraldi, O., Stetler-Stevenson, W. G. & Quaranta, V. Induction of cell migration by matrix metalloprotease-2 cleavage of laminin-5. Science 277, 225–228 (1997).

132. Noë, V. et al. Release of an invasion promoter E-cadherin fragment by matrilysin and stromelysin-1. J. Cell Sci. 114, 111–118 (2001).

133. Yu, Q. & Stamenkovic, I. Localization of matrix metalloproteinase 9 to the cell surface provides a mechanism for CD44-mediated tumor invasion. Genes Dev. 13, 35–48 (1999).

134. Kwa, M. Q., Herum, K. M. & Brakebusch, C. Cancer-associated fibroblasts: how do they contribute to metastasis? Clin. Exp. Metastasis 36, 71–86 (2019).

135. Ishii, G., Ochiai, A. & Neri, S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment. Adv. Drug Deliv. Rev. 99, 186–196 (2016).

136. Karagiannis, G. S. et al. Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue. Mol. Cancer Res. 10, 1403–1418 (2012).

137. Alarcon-Martinez, L. et al. Capillary pericytes express α-smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. Elife 7, (2018).

138. Quante, M. et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. Cancer Cell 19, 257–272 (2011).

139. Sappino, A. P., Skalli, O., Jackson, B., Schürch, W. & Gabbiani, G. Smooth-muscle differentiation in stromal cells of malignant and non-malignant breast tissues. Int. J. cancer 41, 707–712 (1988).

140. Nair, N. et al. A cancer stem cell model as the point of origin of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment. Sci. Rep. 7, 6838 (2017).

141. Garrett, T. P. J. et al. The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. Mol. Cell 11, 495–505 (2003).

142. Jotzu, C. et al. Adipose tissue-derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor-derived factors. Anal. Cell. Pathol. (Amst). 33, 61–79 (2010).

143. Jiroutová, A., Majdiaková, L., Cermáková, M., Köhlerová, R. & Kanta, J. Expression of cytoskeletal proteins in hepatic stellate cells isolated from normal and cirrhotic rat liver. Acta medica (Hradec Kral. 48, 137–144 (2005).

144. Elberg, G. et al. MKL1 mediates TGF-beta1-induced alpha-smooth muscle actin expression in human renal epithelial cells. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 294, F1116-28 (2008).

145. Park, J. E. et al. Fibroblast activation protein, a dual specificity serine protease expressed in reactive human tumor stromal fibroblasts. J. Biol. Chem. 274, 36505–36512 (1999).

146. Cheng, J. D. et al. Promotion of tumor growth by murine fibroblast activation protein, a serine protease, in an animal model. Cancer Res. 62, 4767–4772 (2002).

147. Lee, H.-O. et al. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells. BMC Cancer 11, 245 (2011).

148. Li, B. & Wang, J. H.-C. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing: force generation and measurement. J. Tissue Viability 20, 108–120 (2011).

149. Darby, I. A., Laverdet, B., Bonté, F. & Desmoulière, A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 7, 301–311 (2014).

150. Desmoulière, A. Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. Cell Biol. Int. 19, 471–476 (1995).

151. Wu, F. et al. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer. Signal Transduct. Target. Ther. 6, 1–35 (2021).

152. Özdemir, B. C. et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. Cancer Cell 25, 719–734 (2014).

153. Straussman, R. et al. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. Nature 487, 500–504 (2012).

154. Hirata, E. et al. Intravital imaging reveals how BRAF inhibition generates drug-tolerant microenvironments with high integrin β1/FAK signaling. Cancer Cell 27, 574–588 (2015).

155. Costa, A. et al. Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. Cancer Cell 33, 463-479.e10 (2018).

156. Park, D., Sahai, E. & Rullan, A. SnapShot : Cancer-Associated Fibroblasts SnapShot : Cancer-Associated Fibroblasts. Cell 181, 486-486.e1 (2020).

157. Wu, X. et al. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer via JAK2/STAT3 signaling pathway. Oncotarget 8, 20741–20750 (2017).

158. Chen, Y. et al. Lysyl hydroxylase 2 induces a collagen cross-link switch in tumor stroma. J. Clin. Invest. 125, 1147–1162 (2015).

159. Barker, H. E., Cox, T. R. & Erler, J. T. The rationale for targeting the LOX family in cancer. Nat. Rev. Cancer 12, 540–552 (2012).

160. Acerbi, I. et al. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. Integr. Biol. (Camb). 7, 1120–1134 (2015).

161. Reid, S. E. et al. Tumor matrix stiffness promotes metastatic cancer cell interaction with the endothelium. EMBO J. 36, 2373–2389 (2017).

162. Hanley, C. J. et al. A subset of myofibroblastic cancer-associated fibroblasts regulate collagen fiber elongation, which is prognostic in multiple cancers. Oncotarget 7, 6159–6174 (2016).

163. van der Zee, J. A. et al. Tumour basement membrane laminin expression predicts outcome following curative resection of pancreatic head cancer. Br. J. Cancer 107, 1153–1158 (2012).

164. Lowy, C. M. & Oskarsson, T. Tenascin C in metastasis: A view from the invasive front. Cell Adh. Migr. 9, 112–124 (2015).

165. Yoshida, T., Akatsuka, T. & Imanaka-Yoshida, K. Tenascin-C and integrins in cancer. Cell Adh. Migr. 9, 96–104 (2015).

166. Chiquet-Ehrismann, R., Orend, G., Chiquet, M., Tucker, R. P. & Midwood, K. S. Tenascins in stem cell niches. Matrix Biol. 37, 112–123 (2014).

167. Liu, A. Y., Zheng, H. & Ouyang, G. Periostin, a multifunctional matricellular protein in inflammatory and tumor microenvironments. Matrix Biol. 37, 150–156 (2014).

168. Kii, I. et al. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. J. Biol. Chem. 285, 2028–2039 (2010).

169. Glentis, A. et al. Cancer-associated fibroblasts induce metalloprotease-independent cancer cell invasion of the basement membrane. Nat. Commun. 8, 924 (2017).

170. Gaggioli, C. et al. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. Nat. Cell Biol. 9, 1392–1400 (2007).

171. Labernadie, A. et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion. Nat. Cell Biol. 19, 224–237 (2017).

172. Kopelovich, L. Genetic predisposition to cancer in man: in vitro studies. Int. Rev. Cytol. 77, 63–88 (1982).

173. Öhlund, D., Elyada, E. & Tuveson, D. Fibroblast heterogeneity in the cancer wound. J. Exp. Med. 211, 1503–1523 (2014).

174. Cirri, P. & Chiarugi, P. Cancer associated fibroblasts: the dark side of the coin. Am. J. Cancer Res. 1, 482–497 (2011).

175. Jung, D.-W. et al. Tumor-stromal crosstalk in invasion of oral squamous cell carcinoma: a pivotal role of CCL7. Int. J. cancer 127, 332–344 (2010).

176. Olaso, E. et al. Tumor-dependent activation of rodent hepatic stellate cells during experimental melanoma metastasis. Hepatology 26, 634–642 (1997).

177. Wang, S. et al. Relationships of alpha-SMA-positive fibroblasts and SDF-1-positive tumor cells with neoangiogenesis in nasopharyngeal carcinoma. Biomed Res. Int. 2014, 507353 (2014).

178. Teicher, B. A. & Fricker, S. P. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 16, 2927–2931 (2010).

179. Müller, A. et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. Nature 410, 50–56 (2001).

180. Orimo, A. et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. Cell 121, 335–348 (2005).

181. Chen, J. et al. Overexpression of α-sma-positive fibroblasts (CAFs) in Nasopharyngeal Carcinoma Predicts Poor Prognosis. J. Cancer 8, 3897–3902 (2017).

182. Comito, G. et al. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression. Oncogene 33, 2423–2431 (2014).

183. Hu, L. F. et al. Differences in the growth pattern and clinical course of EBV-LMP1 expressing and non-expressing nasopharyngeal carcinomas. Eur. J. Cancer 31A, 658–660 (1995).

184. Dawson, C. W., Port, R. J. & Young, L. S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). Semin. Cancer Biol. 22, 144–153 (2012).

185. Ozyar, E., Ayhan, A., Korcum, A. F. & Atahan, I. L. Prognostic role of Ebstein-Barr virus latent membrane protein-1 and interleukin-10 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma. Cancer Invest. 22, 483–491 (2004).

186. Marshall, N. A., Vickers, M. A. & Barker, R. N. Regulatory T cells secreting IL-10 dominate the immune response to EBV latent membrane protein 1. J. Immunol. 170, 6183–6189 (2003).

187. Murono, S. et al. Induction of cyclooxygenase-2 by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 is involved in vascular endothelial growth factor production in nasopharyngeal carcinoma cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 6905–6910 (2001).

188. Pai, S. et al. Nasopharyngeal carcinoma-associated Epstein-Barr virus-encoded oncogene latent membrane protein 1 potentiates regulatory T-cell function. Immunol. Cell Biol. 85, 370–377 (2007).

189. Lau, K.-M. et al. Increase in circulating Foxp3+CD4+CD25(high) regulatory T cells in nasopharyngeal carcinoma patients. Br. J. Cancer 96, 617–622 (2007).

190. Liao, Q. et al. Analysis of the contribution of nasopharyngeal epithelial cancer cells to the induction of a local inflammatory response. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 138, 57–64 (2012).

191. Li, Y. Y. et al. Exome and genome sequencing of nasopharynx cancer identifies NF-κB pathway activating mutations. Nat. Commun. 8, 14121 (2017).

192. Middeldorp, J. M. & Pegtel, D. M. Multiple roles of LMP1 in Epstein-Barr virus induced immune escape. Semin. Cancer Biol. 18, 388–396 (2008).

193. Morris, M. A. et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP1 induces a hyperproliferative and inflammatory gene expression programme in cultured keratinocytes. J. Gen. Virol. 89, 2806–2820 (2008).

194. Lai, H.-C. et al. Endogenous latent membrane protein 1 in Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells attracts T lymphocytes through upregulation of multiple chemokines. Virology 405, 464–473 (2010).

195. Hannigan, A. et al. Lymphocyte deficiency limits Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induced chronic inflammation and carcinogenic pathology in vivo. Mol. Cancer 10, 11 (2011).

196. Terme, M. et al. IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer. Cancer Res. 71, 5393–5399 (2011).

197. Niedobitek, G., Meru, N. & Delecluse, H. J. Epstein-Barr virus infection and human malignancies. Int. J. Exp. Pathol. 82, 149–170 (2001).

198. Pathmanathan, R. et al. Undifferentiated, nonkeratinizing, and squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Variants of Epstein-Barr virus-infected neoplasia. Am. J. Pathol. 146, 1355–1367 (1995).

199. Hammerschmidt, W., Sugden, B. & Baichwal, V. R. The transforming domain alone of the latent membrane protein of Epstein-Barr virus is toxic to cells when expressed at high levels. J. Virol. 63, 2469–2475 (1989).

200. Stevenson, D., Charalambous, C. & Wilson, J. B. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 (CAO) up-regulates VEGF and TGF alpha concomitant with hyperlasia, with subsequent up-regulation of p16 and MMP9. Cancer Res. 65, 8826–8835 (2005).

201. Luftig, M. et al. Epstein-Barr virus latent infection membrane protein 1 TRAF-binding site induces NIK/IKK alpha-dependent noncanonical NF-kappaB activation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101, 141–146 (2004).

202. Xu, J. et al. Tyrosylprotein sulfotransferase-1 and tyrosine sulfation of chemokine receptor 4 are induced by Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 and

associated with the metastatic potential of human nasopharyngeal carcinoma. PLoS One 8, e56114 (2013).

203. Morris, M. A. et al. The Epstein-Barr virus encoded LMP1 oncoprotein modulates cell adhesion via regulation of activin A/TGFβ and β1 integrin signalling. Sci. Rep. 6, 19533 (2016).

204. Pakyari, M., Farrokhi, A., Maharlooei, M. K. & Ghahary, A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. Advances in wound care vol. 2 215–224 (2013).

205. Morris, M. A. et al. The EBV-Encoded Oncoprotein, LMP1, Induces an Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) via Its CTAR1 Domain through Integrin-Mediated ERK-MAPK Signalling. Cancers (Basel). 10, (2018).

206. Sun, Y. et al. Cancer-associated fibroblasts secrete FGF-1 to promote ovarian proliferation, migration, and invasion through the activation of FGF-1/FGFR4 signaling. Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med. 39, 1010428317712592 (2017).

207. Knuchel, S., Anderle, P., Werfelli, P., Diamantis, E. & Rüegg, C. Fibroblast surface-associated FGF-2 promotes contact-dependent colorectal cancer cell migration and invasion through FGFR-SRC signaling and integrin αvβ5-mediated adhesion. Oncotarget 6, 14300–14317 (2015).

208. Lo, A. K.-F. et al. Activation of the FGFR1 signalling pathway by the Epstein-Barr virus-encoded LMP1 promotes aerobic glycolysis and transformation of human nasopharyngeal epithelial cells. J. Pathol. 237, 238–248 (2015).

209. Li, J. et al. Expression of immune-related molecules in primary EBV-positive Chinese nasopharyngeal carcinoma: associated with latent membrane protein 1 (LMP1) expression. Cancer Biol. Ther. 6, 1997–2004 (2007).

210. Gourzones, C., Barjon, C. & Busson, P. Host-tumor interactions in nasopharyngeal carcinomas. Semin. Cancer Biol. 22, 127–136 (2012).

211. Klein, G. et al. Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 71, 4737–4741 (1974).

212. Solinas, A. & Calvisi, D. F. Lessons from rare tumors: hepatic lymphoepithelioma-like carcinomas. World J. Gastroenterol. 21, 3472–3479 (2015).

213. Huang, Y. T. et al. Profile of cytokine expression in nasopharyngeal carcinomas: a distinct expression of interleukin 1 in tumor and CD4+ T cells. Cancer Res. 59, 1599–1605 (1999).

214. Herait, P. et al. Lymphocyte subsets in tumour of patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: presence of lymphocytes with the phenotype of activated T cells. Br. J. Cancer 55, 135–139 (1987).

215. Ferradini, L. et al. Cytotoxic potential despite impaired activation pathways in T lymphocytes infiltrating nasopharyngeal carcinoma. Int. J. cancer 47, 362–370 (1991).

216. Hu, H. et al. Expression of interleukin-18 by nasopharyngeal carcinoma cells: a factor that possibly initiates the massive leukocyte infiltration. Hum. Pathol. 35, 722–728 (2004).

217. Agathanggelou, A. et al. Expression of immune regulatory molecules in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinomas with prominent lymphoid stroma. Evidence for a functional interaction between epithelial tumor cells and infiltrating lymphoid cells. Am. J. Pathol. 147, 1152–1160 (1995).

218. Zong, Y. S. et al. Infiltrating lymphocytes and accessory cells in nasopharyngeal carcinoma. Jpn. J. Cancer Res. 84, 900–905 (1993).

219. Giannini, A. et al. Prognostic significance of accessory cells and lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma. Pathol. Res. Pract. 187, 496–502 (1991).

220. Niedobitek, G. et al. Expression of Epstein-Barr virus genes and of lymphocyte activation molecules in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas. Am. J. Pathol. 140, 879–887 (1992).

221. Li, J. et al. Functional inactivation of EBV-specific T-lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma: implications for tumor immunotherapy. PLoS One 2, e1122 (2007).

222. Yen, T.-C. et al. The value of 18F-FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. J. Nucl. Med. 46, 405–410 (2005).

223. Li, J. et al. Distribution, characterization, and induction of CD8+ regulatory T cells and IL-17-producing CD8+ T cells in nasopharyngeal carcinoma. J. Transl. Med. 9, 189 (2011).

224. Kim, H.-J. et al. CD8+ T regulatory cells express the Ly49 Class I MHC receptor and are defective in autoimmune prone B6-Yaa mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108, 2010–2015 (2011).

225. Busson, P. et al. Epstein-Barr virus-containing epithelial cells from nasopharyngeal carcinoma produce interleukin 1 alpha. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 6262–6266 (1987).

226. Beck, A. et al. Expression of cytokine and chemokine genes in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: comparison with Hodgkin's disease. J. Pathol. 194, 145–151 (2001).

227. Baumforth, K. R. N. et al. Expression of the Epstein-Barr virus-encoded Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in Hodgkin's lymphoma cells mediates Up-regulation of CCL20 and the migration of regulatory T cells. Am. J. Pathol. 173, 195–204 (2008).

228. Tang, K. F. et al. A distinct expression of CC chemokines by macrophages in nasopharyngeal carcinoma: implication for the intense tumor infiltration by T lymphocytes and macrophages. Hum. Pathol. 32, 42–49 (2001).

229. Hsu, M. et al. Epstein-Barr virus lytic transactivator Zta enhances chemotactic activity through induction of interleukin-8 in nasopharyngeal carcinoma cells. J. Virol. 82, 3679–3688 (2008).

230. Teichmann, M., Meyer, B., Beck, A. & Niedobitek, G. Expression of the interferon-inducible chemokine IP-10 (CXCL10), a chemokine with proposed anti-neoplastic functions, in Hodgkin lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. J. Pathol. 206, 68–75 (2005).

231. Chang, K.-P. et al. Macrophage inflammatory protein-3alpha is a novel serum marker for nasopharyngeal carcinoma detection and prediction of treatment outcomes. Clin. cancer Res. an Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 14, 6979–6987 (2008).

232. Klibi, J. et al. Blood diffusion and Th1-suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells. Blood 113, 1957–1966 (2009).

233. Sbih-Lammali, F. et al. Control of apoptosis in Epstein Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma cells: opposite effects of CD95 and CD40 stimulation. Cancer Res. 59, 924–930 (1999).

234. Nanbo, A. & Takada, K. The role of Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) in oncogenesis. Rev. Med. Virol. 12, 321–326 (2002).

235. Noy, R. & Pollard, J. W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. Immunity 41, 49–61 (2014).

236. Sica, A. et al. Macrophage polarization in tumour progression. Semin. Cancer Biol. 18, 349–355 (2008).

237. Paunescu, V. et al. Tumour-associated fibroblasts and mesenchymal stem cells: more similarities than differences. J. Cell. Mol. Med. 15, 635–646 (2011).

238. Byrne, S. N., Knox, M. C. & Halliday, G. M. TGFbeta is responsible for skin tumour infiltration by macrophages enabling the tumours to escape immune destruction. Immunol. Cell Biol. 86, 92–97 (2008).

239. Strowig, T. et al. Tonsilar NK cells restrict B cell transformation by the Epstein-Barr virus via IFN-gamma. PLoS Pathog. 4, e27 (2008).

240. Lim, W. H., Kireta, S., Russ, G. R. & Coates, P. T. H. Human plasmacytoid dendritic cells regulate immune responses to Epstein-Barr virus (EBV) infection and delay EBV-related mortality in humanized NOD-SCID mice. Blood 109, 1043–1050 (2007).

241. Raab-Traub, N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. Semin. Cancer Biol. 12, 431–441 (2002).

242. Steven, N. M. et al. Immediate early and early lytic cycle proteins are frequent targets of the Epstein-Barr virus-induced cytotoxic T cell response. J. Exp. Med. 185, 1605–1617 (1997).

243. Barth, S. et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART2 down-regulates the viral DNA polymerase BALF5. Nucleic Acids Res. 36, 666–675 (2008).

244. Apcher, S., Fahraeus, R. & Manoury, B. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system by interfering with defective ribosomal products. Microbes Infect. 6, 1212–1218 (2004).

245. Lung, R. W.-M. et al. Modulation of LMP2A expression by a newly identified Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART22. Neoplasia 11, 1174–1184 (2009).

246. Lu, Y. et al. Epstein-Barr Virus miR-BART6-3p Inhibits the RIG-I Pathway. J. Innate Immun. 9, 574–586 (2017).

247. Diefenbach, A., Jamieson, A. M., Liu, S. D., Shastri, N. & Raulet, D. H. Ligands for the murine NKG2D receptor: expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages. Nat. Immunol. 1, 119–126 (2000).

248. Yang, I. V et al. Identification of novel genes that mediate innate immunity using inbred mice. Genetics 183, 1535–1544 (2009).

249. Hislop, A. D., Taylor, G. S., Sauce, D. & Rickinson, A. B. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. Annu. Rev. Immunol. 25, 587–617 (2007).

250. Cahir McFarland, E. D., Izumi, K. M. & Mosialos, G. Epstein-barr virus transformation: involvement of latent membrane protein 1-mediated activation of NF-kappaB. Oncogene 18, 6959–6964 (1999).

251. Ramakrishnan, R. et al. Epstein-Barr virus BART9 miRNA modulates LMP1 levels and affects growth rate of nasal NK T cell lymphomas. PLoS One 6, e27271 (2011).

252. Sheu, B. C. et al. A novel role of metalloproteinase in cancer-mediated immunosuppression. Cancer Res. 61, 237–242 (2001).

253. Kataoka, H. et al. Enhanced tumor growth and invasiveness in vivo by a carboxyl-terminal fragment of alpha1-proteinase inhibitor generated by matrix metalloproteinases: a possible modulatory role in natural killer cytotoxicity. Am. J. Pathol. 154, 457–468 (1999).

254. McQuibban, G. A. et al. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3. Science 289, 1202–1206 (2000).

255. McQuibban, G. A. et al. Matrix metalloproteinase activity inactivates the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1. J. Biol. Chem. 276, 43503–43508 (2001).

256. Harper, J. & Sainson, R. C. A. Regulation of the anti-tumour immune response by cancer-associated fibroblasts. Semin. Cancer Biol. 25, 69–77 (2014).

257. Mueller, L. et al. Stromal Fibroblasts in Colorectal Liver Metastases Originate From Resident Fibroblasts and Generate an Inflammatory Microenvironment. Am. J. Pathol. 171, 1608–1618 (2007).

258. Kuperwasser, C. et al. Reconstruction of functionally normal and malignant human breast tissues in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 101, 4966–4971 (2004).

259. Flavell, R. A., Sanjabi, S., Wrzesinski, S. H. & Licona-Limón, P. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFbeta. Nat. Rev. Immunol. 10, 554–567 (2010).

260. Laouar, Y., Sutterwala, F. S., Gorelik, L. & Flavell, R. A. Transforming growth factor-beta controls T helper type 1 cell development through regulation of natural killer cell interferon-gamma. Nat. Immunol. 6, 600–607 (2005).

261. Pinchuk, I. V et al. PD-1 ligand expression by human colonic myofibroblasts/fibroblasts regulates CD4+ T-cell activity. Gastroenterology 135, 1228–1237, 1237.e1–2 (2008).

262. Lee, A. W. M. et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 61, 1107–1116 (2005).

263. Sham, J. S., Poon, Y. F., Wei, W. I. & Choy, D. Nasopharyngeal carcinoma in young patients. Cancer 65, 2606–2610 (1990).

264. Teo, P. M. et al. Early tumour response and treatment toxicity after hyperfractionated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Br. J. Radiol. 69, 241–248 (1996).

265. Hui, A. B. et al. Detection of recurrent chromosomal gains and losses in primary nasopharyngeal carcinoma by comparative genomic hybridisation. Int. J. cancer 82, 498–503 (1999).

266. Boussen, H. et al. [Nasopharyngeal carcinoma. Recent data]. Pathol. Biol. (Paris). 53, 45–51 (2005).

267. Marandas, P. & Marandas, N. [Cancers of the cavum]. Rev. Prat. 50, 1556–1561 (2000).

268. Büntzel, J., Küttner, K., Fröhlich, D. & Glatzel, M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 9, 505–509 (1998).

269. Mebazâa, A. et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: a multicenter national retrospective study of 20 cases. J. Am. Acad. Dermatol. 48, 530–534 (2003).

270. Boussen, H. et al. Dermatomyositis and nasopharyngeal carcinoma: report of 8 cases. Archives of dermatology vol. 142 112–113 (2006).

271. Chong, V. F. et al. Nasopharyngeal carcinoma: review of how imaging affects staging. J. Comput. Assist. Tomogr. 23, 984–993 (1999).

272. Burt, R. D. et al. Associations between human leukocyte antigen type and nasopharyngeal carcinoma in Caucasians in the United States. Cancer Epidemiol. biomarkers Prev. a Publ. Am. Assoc. Cancer Res. cosponsored by Am. Soc. Prev. Oncol. 5, 879–887 (1996).

273. Carr, M. W. & Grey, M. L. Magnetic resonance imaging. Am. J. Nurs. 102, 26–33 (2002).

274. Manavis, J., Sivridis, L. & Koukourakis, M. I. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. Clin. Imaging 29, 128–133 (2005).

275. Haugen, M. et al. Frailty modeling of bimodal age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma in low-risk populations. Biostatistics 10, 501–514 (2009).

276. Cao, C. et al. Locoregional extension and patterns of failure for nasopharyngeal carcinoma with intracranial extension. Oral Oncol. 79, 27–32 (2018).

277. Chen, C. Y. et al. Treatment results and late complications of 556 patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. Br. J. Radiol. 82, 452–458 (2009).

278. Chua, M. L. K. et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 31, 346–354 (2009).

279. Mai, S., Zong, Y., Zhang, M., Zhong, B. & Lin, S. Detection of Epstein-Barr virus DNA in plasma/serum: a useful serological indicator for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Chin. Med. J. (Engl). 115, 1895–1897 (2002).

280. Noël, G., Dessard-Diana, B., Vignot, S. & Mazeron, J. J. [Treatment of nasopharyngeal cancer: literature review]. Cancer Radiother. 6, 59–84 (2002).

281. Minniti, G., Goldsmith, C. & Brada, M. Radiotherapy. Handb. Clin. Neurol. 104, 215–228 (2012).

282. Taheri-Kadkhoda, Z., Pettersson, N., Björk-Eriksson, T. & Johansson, K.-A. Superiority of intensity-modulated radiotherapy over three-dimensional conformal radiotherapy combined with brachytherapy in nasopharyngeal carcinoma: a planning study. Br. J. Radiol. 81, 397–405 (2008).

283. Daly-Schveitzer, N. [Radiotherapy update]. Bull. Cancer 86, 71–76 (1999).

284. Ahmad, A. & Stefani, S. Distant metastases of nasopharyngeal carcinoma: a study of 256 male patients. J. Surg. Oncol. 33, 194–197 (1986).

285. Bedwinek, J. M., Perez, C. A. & Keys, D. J. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. Cancer 45, 2725–2729 (1980).

286. Qin, D. X. et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. Cancer 61, 1117–1124 (1988).

287. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. Cancer 60, 301–311 (1987).

288. Chatani, M. et al. Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. Retrospective review of 105 patients based on a survey of Kansai Cancer Therapist Group. Cancer 57, 2267–2271 (1986).

289. Geara, F. B. et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a matched cohort study. Cancer 79, 1279–1286 (1997).

290. Herskovic, A. et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N. Engl. J. Med. 326, 1593–1598 (1992).

291. Tsujii, H. et al. Improved results in the treatment of nasopharyngeal carcinoma using combined radiotherapy and chemotherapy. Cancer 63, 1668–1672 (1989).

292. Zhang, E. P. et al. Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16, 301–305 (1989).

293. Rahima, M., Rakowsky, E., Barzilay, J. & Sidi, J. Carcinoma of the nasopharynx. An analysis of 91 cases and a comparison of differing treatment approaches. Cancer 58, 843–849 (1986).

294. Clark, J. R. et al. Nasopharyngeal carcinoma: the Dana-Farber Cancer Institute experience with 24 patients treated with induction chemotherapy and radiotherapy. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 96, 608–614 (1987).

295. Chua, D. T. et al. Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. Cancer 78, 202–210 (1996).

296. Souhami, L. & Rabinowits, M. Combined treatment in carcinoma of the nasopharynx. Laryngoscope 98, 881–883 (1988).

297. Dasari, S. & Tchounwou, P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. Eur. J. Pharmacol. 740, 364–378 (2014).

298. Tchounwou, P. B., Dasari, S., Noubissi, F. K., Ray, P. & Kumar, S. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. J. Exp. Pharmacol. 13, 303–328 (2021).

299. Shaha, A. R. Training in head and neck surgery and oncology. J. Surg. Oncol. 97, 717–720 (2008).

300. Thariat, J. et al. [Neck dissection following chemoradiation for node positive head and neck carcinomas]. Cancer Radiother. 13, 758–770 (2009).

301. Louis, C. U. et al. Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. J. Immunother. 33, 983–990 (2010).

302. Chia, W.-K. et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Mol. Ther. 22, 132–139 (2014).

303. Zhang, T. et al. The efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 antibodies for treatment of advanced or refractory cancers: a meta-analysis. Oncotarget 7, 73068–73079 (2016).

304. Fang, W. et al. EBV-driven LMP1 and IFN-γ up-regulate PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma: Implications for oncotargeted therapy. Oncotarget 5, 12189–12202 (2014).

305. Hsu, C. et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 35, 4050–4056 (2017).

306. Formenti, S. C. & Demaria, S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. J. Natl. Cancer Inst. 105, 256–265 (2013).

307. McBride, W. H. et al. A perspective on the impact of radiation therapy on the immune rheostat. Br. J. Radiol. 90, 20170272 (2017).

308. Weichselbaum, R. R., Liang, H., Deng, L. & Fu, Y.-X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? Nat. Rev. Clin. Oncol. 14, 365–379 (2017).

309. Formenti, S. C. Optimizing Dose Per Fraction: A New Chapter in the Story of the Abscopal Effect? International journal of radiation oncology, biology, physics vol. 99 677–679 (2017).

310. Chua, M. L. K., Wee, J. T. S., Hui, E. P. & Chan, A. T. C. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet (London, England) 387, 1012–1024 (2016).

311. Bernstein, M. B., Krishnan, S., Hodge, J. W. & Chang, J. Y. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? Nat. Rev. Clin. Oncol. 13, 516–524 (2016).

312. Yeo, E. L. L., Li, Y. Q., Soo, K.-C., Wee, J. T. S. & Chua, M. L. K. Combinatorial strategies of radiotherapy and immunotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Chinese Clin. Oncol. 7, 15 (2018).

313. Yoshida, E. J. et al. Facility Volume and Survival in Nasopharyngeal Carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 100, 408–417 (2018).

314. Zhang, B. et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 51, 1041–1046 (2015).

315. Alterio, D. et al. Mixed-beam approach in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: IMRT followed by proton therapy boost versus IMRT-only. Evaluation of toxicity and efficacy. Acta Oncol. 59, 541–548 (2020).

316. Chen, Q.-Y. et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. J. Natl. Cancer Inst. 103, 1761–1770 (2011).

317. Lai, S.-Z. et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 80, 661–668 (2011).

318. Chen, L. et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet. Oncol. 13, 163–171 (2012).

319. Bossi, P. et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 32 452–465 (2021).

320. Buell, P. Race and place in the etiology of nasopharyngeal cancer: a study based on California death certificates. Int. J. cancer 11, 268–272 (1973).