

8 novembre 2018

Immunothérapie

Une nouvelle voie pour moduler la réponse immunitaire anti-tumorale

Des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, de l'Université Paris-Sud, de Gustave Roussy et de l'Institut Curie ont identifié un nouvel acteur dans la régulation de l'expression du gène *PD-L1* : il s'agit du complexe eIF4F dont le rôle est de contrôler la fabrication des protéines.

Ce complexe pourrait devenir un marqueur prédictif de réponse aux traitements par immunothérapie. Par ailleurs, les chercheurs montrent pour la première fois qu'en inhibant ce complexe eIF4F, on obtient un effet anti-tumoral qui est lié à la diminution de l'expression de *PD-L1*, et qui fait donc intervenir le système immunitaire.

Ils espèrent pouvoir utiliser des inhibiteurs d'eIF4F comme agents anti-cancéreux dans le futur, seuls ou plus probablement en combinaison avec d'autres traitements.

Le système immunitaire, qui assure notre défense contre les maladies, paraissait désarmé il y a encore quelques années pour combattre le cancer. Les avancées en immunothérapie permettent de corriger cette déficience : il est désormais possible d'apprendre au système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules cancéreuses. Les lymphocytes retrouvent alors leur capacité initiale à combattre la tumeur au lieu de la protéger.

Exprimée à la surface des lymphocytes T, la molécule PD-1 (programmed cell death) se lie à une autre molécule présente à la surface de certaines cellules tumorales ou immunitaires, PD-L1. Cette interaction rend, en quelque sorte, la cellule tumorale invisible au système immunitaire, en désactivant (ou désarmant) le lymphocyte T.

Depuis quelques années, les traitements par immunothérapies ciblant l'interaction entre PD-L1 et PD-1 ont révolutionné la prise en charge du mélanome et d'autres cancers.

Cependant de nombreux patients ne répondent pas au traitement. Ces molécules sont très efficaces pendant plusieurs mois ou années mais chez seulement 10 à 20% des patients, tous types de cancers confondus.

« Le développement de biomarqueurs est donc un enjeu majeur pour être capable d'identifier les patients susceptibles de répondre au traitement » explique le **Pr Caroline Robert, chef du service de dermatologie à Gustave Roussy.**

« Une quantité élevée de *PD-L1* dans les tumeurs est un indicateur important car elle est souvent associée à de bonnes réponses aux anti-PD1. Cependant, les mécanismes de la régulation de l'expression de *PD-L1* ne sont pas complètement connus » précise **Stephan Vagner, directeur de recherche Inserm et chef de l'équipe Biologie de l'ARN à l'Institut Curie.**

Dans cette nouvelle publication, les chercheurs montrent pour la première fois qu'un complexe appelé eIF4F, qui est impliqué dans la phase d'initiation de la traduction des ARN messagers en protéines, régule l'expression de PD-L1 et qu'en ciblant eIF4F dans les cellules tumorales, il est possible de stimuler l'immunité anti-tumorale mimant ainsi l'effet d'une immunothérapie.

Dans cette étude, les chercheurs ont principalement utilisé le mélanome comme modèle mais ils ont également réalisé des expériences avec des cellules de cancer du poumon, du sein et du colon.

Ils vont maintenant évaluer l'apport de l'étude de la formation du complexe eIF4F en tant que marqueur prédictif de réponse aux traitements par immunothérapie.

Ils développent par ailleurs des modèles de traitements de mélanome reposant sur l'utilisation d'inhibiteurs du complexe eIF4F en combinaison avec d'autres traitements afin d'augmenter l'efficacité thérapeutique et de lutter contre les résistances.

Références

'Translational control of tumor immune escape via the eIF4F–STAT1–PD-L1 axis in melanoma' **Nature Medicine DOI 10.1038/s41591-018-0217-1.**

Michaël Cerezo^{1,2,12}, Ramdane Guemiri^{1,2,3,4,5,12}, Sabine Druillennec^{5,6,7}, Isabelle Girault^{1,2}, Hélène Malka-Mahieu^{3,4,5}, Shensi Shen^{1,2}, Delphine Allard^{1,2}, Sylvain Martineau^{3,4,5}, Caroline Welsch^{1,2,3,4,5}, Sandrine Agoussi^{1,2}, Charlène Estrada^{5,6,7}, Julien Adam^{1,8}, Cristina Libenciuc⁹, Emilie Routier⁹, Séverine Roy⁹, Laurent Désaubry¹⁰, Alexander M. Eggermont^{2,9}, Nahum Sonenberg¹¹, Jean Yves Scoazec⁸, Alain Eychène^{5,6,7}, Stéphan Vagner^{3,4,5,9,13*} and Caroline Robert^{1,2,9,13*}

¹INSERM U981, Gustave Roussy, Villejuif, France

²Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Kremlin-Bicêtre, France

³Institut Curie, PSL Research University, CNRS UMR 3348, Orsay, France

⁴Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS UMR 3348, Orsay, France

⁵Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, Paris, France

⁶Institut Curie, PSL Research University, CNRS UMR 3347, INSERM U1021, Orsay, France

⁷Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, CNRS UMR 3347, INSERM U1021, Orsay, France

⁸Department of Pathology and Laboratory Medicine (BIOPATH), Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

⁹Oncology Department, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

¹⁰CNRS-Strasbourg University, UMR7200, Illkirch, France

¹¹Department of Biochemistry, McGill University, Montréal, Québec, Canada

¹²These authors contributed equally: Michaël Cerezo, Ramdane Guemiri.

¹³These authors jointly supervised this work: Stéphan Vagner, Caroline Robert

Cette étude a été soutenue par l'Inserm, le CNRS, Gustave Roussy et l'Institut Curie. Elle est également financée grâce à la Ligue Nationale Contre le Cancer (Equipe labellisée), l'Institut National du Cancer, le collectif 'Ensemble contre le mélanome' et l'association 'Vaincre le Mélanome', le SIRIC Socrate, la Fondation Bettencourt Schueller et la Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer.

Contacts presse **Gustave Roussy** : Claire Parisel 01 42 11 50 59 claire.parisel@gustaveroussy.fr

Institut Curie : Catherine Goupillon 01 56 24 55 23 service.presse@curie.fr

Contacts chercheurs Caroline Robert 01 42 11 42 10 caroline.robert@gustaveroussy.fr

Stephan Vagner 01 69 86 31 03 stephan.vagner@curie.fr

A propos de Gustave Roussy

Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe, constitue un pôle d'expertise global contre le cancer entièrement dédié aux patients. Il réunit 3 100 professionnels dont les missions sont le soin, la recherche et l'enseignement – www.gustaveroussy.fr

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, acteur de référence de la lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares.

Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) 3 500 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement.

Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus : www.curie.fr

A propos du CNRS

Le Centre national de la recherche scientifique est le principal organisme public de recherche en France et en Europe. Il produit du savoir et met ce savoir au service de la société. Avec 31 612 personnes, un budget pour 2017 de plus de 3,5 milliards d'euros dont 787 millions d'euros de ressources propres, et une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur plus de 1 100 laboratoires. Avec 21 lauréats du prix Nobel et 12 de la Médaille Fields, le CNRS a une longue tradition d'excellence. Le CNRS mène des recherches dans l'ensemble des domaines scientifiques, technologiques et sociétaux : mathématiques, physique, sciences et technologies de l'information et de la communication, physique nucléaire et des hautes énergies, sciences de la planète et de l'Univers, chimie, sciences du vivant, sciences humaines et sociales, environnement et ingénierie. Pour en savoir plus : <http://www.cnrs.fr/>

A propos de l'Université Paris-Sud

Pluridisciplinaire et à forte dominante scientifique et de santé, l'excellence de sa recherche est marquée par de nombreux prix internationaux, notamment dans le domaine des mathématiques (quatre médailles Fields entre 1994 et 2010) et de la physique (deux prix Nobel). L'Université Paris-Sud est l'une des plus prestigieuses universités en Europe sur le plan de la recherche, elle se classe au Top 50 des universités de recherche dans le monde depuis 2012.

L'Université Paris-Sud rassemble 82 laboratoires reconnus internationalement et propose 30 plateformes technologiques. Son offre de formation est caractérisée par une forte intégration de la recherche dans ses cursus, de la Licence au Doctorat. L'Université Paris-Sud accueille 32 000 étudiants dont 2 600 doctorants et 5 200 étudiants étrangers en provenance de 145 pays, compte 4 300 enseignants, chercheurs et enseignants-chercheurs ainsi que 2 500 personnels ingénieurs, techniques et administratifs.

www.u-psud.fr

A propos de l'Inserm

