

Communiqué de presse

Attention ! Sous embargo jusqu'au 27 octobre 2023 à 20h, heure française !

Le rôle clé de l'ADN "poubelle" dans l'épuisement des lymphocytes T dans les cancers

Longtemps, on a cru que la moitié du génome ne servait à rien. A tel point qu'on parlait d'ADN "poubelle" quand on évoquait ces "éléments transposables"¹ qui se répètent dans le génome hôte de manière dispersée. Or, des chercheurs de l'Institut Curie, du CNRS et de l'Inserm viennent de montrer que l'expression de ces éléments change totalement au cours du phénomène dit "d'épuisement" de certaines cellules du système immunitaire (les lymphocytes T) qui survient dans les cancers. Cette découverte, publiée dans la revue *Science Immunology* le 27 octobre 2023, ouvre des perspectives nouvelles en immunothérapie.



Représentation de l'expression d'une signature de gènes (rose fluo) en single cell © Pierre-Emmanuel Bonté

Acteurs clés de la réponse immunitaire, les lymphocytes T ont pour rôle de détruire les cellules infectées par un virus ou les cellules tumorales. Ainsi, les cellules cancéreuses produisent des antigènes qui soumettent les lymphocytes T à une stimulation prolongée, provoquant un « épuisement » des lymphocytes T au cours du temps, les rendant inefficaces.

Cependant, tous les lymphocytes T ne sont pas aussi "épuisés" les uns que les autres. « Certains qualifiés de "progéniteurs" ont conservé une certaine capacité à tuer les cellules cancéreuses, ce qui est moins le cas pour d'autres lymphocytes T dits "terminaux" », explique le **Dr Christel Goudot, ingénieure de recherche spécialisée en bio-**

informatique au sein de l'équipe Réponses immunitaires et cancer de l'Institut Curie dirigée par le Dr Sebastian Amigorena², directeur de recherche au CNRS. Or, la distinction entre ces deux catégories de cellules « épuisées » n'est pas bien comprise. Il est cependant essentiel de l'appréhender pour améliorer la prise en charge des cancers.

Analyser des dizaines de jeux de données

Dans ce contexte, les chercheurs de l'équipe Réponses immunitaires et cancer de l'Institut Curie ont étudié **le rôle des éléments transposables du génome dans le contexte d'immunité tumorale.** « Le génome humain est constitué de 2 à 4 % de gènes et de 40 à 50 % d'éléments transposables », explique le Dr Christel Goudot. « Un pan entier du génome qui a longtemps été ignoré ! Depuis peu, l'avènement des méthodes de séquençage a montré que ces éléments, appelés aussi "retrotransposons", jouent un rôle dans la régulation et l'expression des gènes. C'est pourquoi nous nous intéressons autant à eux. »

¹ Les éléments transposables sont des séquences d'ADN capables de se déplacer dans le génome des êtres vivants. Ces séquences d'ADN mobiles constituent une part de ce qu'on appelle les séquences répétées dispersées.

² Unité Immunité et cancer (Institut Curie, Inserm)



Des analyses de bio-informatique ont été menées sur une dizaine de jeux de données séquencés à partir d'échantillons de tissus ou de cellules uniques, issues de la littérature scientifique des cinq dernières années, pour étudier les ARN messagers produits lors de la transcription du génome.

Décrypter les mécanismes de dysfonctionnement des lymphocytes T induits dans les tumeurs

Grâce à ces analyses transcriptomiques, les chercheurs ont démontré **qu'une famille de rétrotransposons était réprimée dans les lymphocytes T épuisés terminaux, alors qu'ils ne l'étaient pas dans les lymphocytes T progéniteurs.** « Nous avons aussi constaté que cette régulation était assurée par un facteur de transcription (Fli-1) impliqué dans la progression du lymphocyte T progéniteur en lymphocyte T terminal », complète la chercheuse. Cela ouvre des pistes pour moduler l'expression de ces éléments transposables à des fins thérapeutiques.

En mettant en évidence l'importance de prendre en compte l'expression des éléments transposables, ces travaux ouvrent de formidables perspectives en immunothérapie face aux cancers, par exemple, tenter d'augmenter l'expression de ces éléments transposables, seule ou avec celle des gènes, afin de conserver la capacité des lymphocytes T à tuer les cellules tumorales, ou à utiliser ces rétrotransposons si longtemps ignorés comme biomarqueurs chez les patients atteints de cancer...

Les méthodes employées dans le cadre de cette étude ont été développées grâce à une collaboration avec Mnemo Therapeutics, biotech issue de l'Institut Curie.

Référence : P-E. Bonté et al., Selective control of transposable element expression during T cell exhaustion and anti-PD-1 treatment, *Science Immunology*, 27 octobre 2023.
DOI : 10.1126/sciimmunol.adf8838

Contacts presse

Elsa Champion - elsa.champion@curie.fr / 07 64 43 09 28 /

Catherine Goupillon-Senghor - catherine.goupillon-senghor@curie.fr / 06 13 91 63 63

Juliette Mamelonet – juliette.mamelonet@havas.com / 01 58 47 90 12

Retrouvez le nouvel [espace presse](#) de l'Institut Curie dédié aux journalistes

A propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de 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) plus de 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation 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: curie.fr, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)