

Soutien financier d'un projet de recherche

Dans le cadre de son soutien financier de la recherche, la Fondation Cancer a décidé de soutenir le projet de recherche du Dr Bassam Janji et du Dr. Guy Berchem du CRP-Santé. Le projet, soutenu à hauteur de 271.089 € s'intitule : « Role of hypoxia-induced autophagy in the resistance of breast cancer cells to Natural Killer cell-mediated immunosurveillance ».

Pourquoi notre système immunitaire n'élimine pas le cancer ?



Dr. Bassam JANJI



Dr. Guy BERCHEM

Descriptif du projet par les Drs Janji et Berchem :

Notre corps est protégé par un système immunitaire qui est composé principalement par des cellules spécialisées, produites par la moelle osseuse. Ces cellules immunitaires détectent, attaquent et éliminent les envahisseurs extérieurs (microbes, virus...) et assurent ainsi la protection de notre organisme. Elles devraient donc également reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. L'idée que le système immunitaire puisse naturellement jouer un rôle dans l'élimination des tumeurs a été formellement émise en 1909 par Paul Ehrlich, scientifique

allemand, prix Nobel de médecine 1908. De nature théorique, son raisonnement s'exerce par défaut : si ce mode de contrôle n'existait pas, explique-t-il, on devrait observer un très grand nombre de tumeurs chez les humains.

Son article fondateur ouvre un siècle de débats animés qui dessinent progressivement une image de plus en plus complexe des relations entre le système immunitaire et les tumeurs. Ce siècle est ponctué de progrès considérables notamment l'élaboration du concept d'**immunosurveillance tumorale** qui a été débattu pendant trois décennies avant d'être finalement validé dans les années 1990. Au début des années 2000, les chercheurs prennent conscience que l'immunosurveillance tumorale ne représente en réalité qu'une seule dimension de la relation complexe entre le système immunitaire et le cancer.

Différents travaux aboutissent à l'établissement de l'hypothèse dite de l'**immunoediting** du cancer, qui permet d'intégrer les diverses fonctions exercées par le système immunitaire tout au long du développement des tumeurs. L'immunoediting du cancer est ainsi un processus dynamique composé de trois phases : l'élimination, l'équilibre et l'échappement. L'élimination représente le concept classique de l'immunosurveillance ; l'équilibre correspond à la période de latence après la destruction incomplète de la tumeur dans la phase d'élimination ; l'échappement se réfère à la croissance finale des tumeurs ayant réussi à dépasser les contraintes immunologiques de la phase d'équilibre. Ces interactions complexes et naturelles

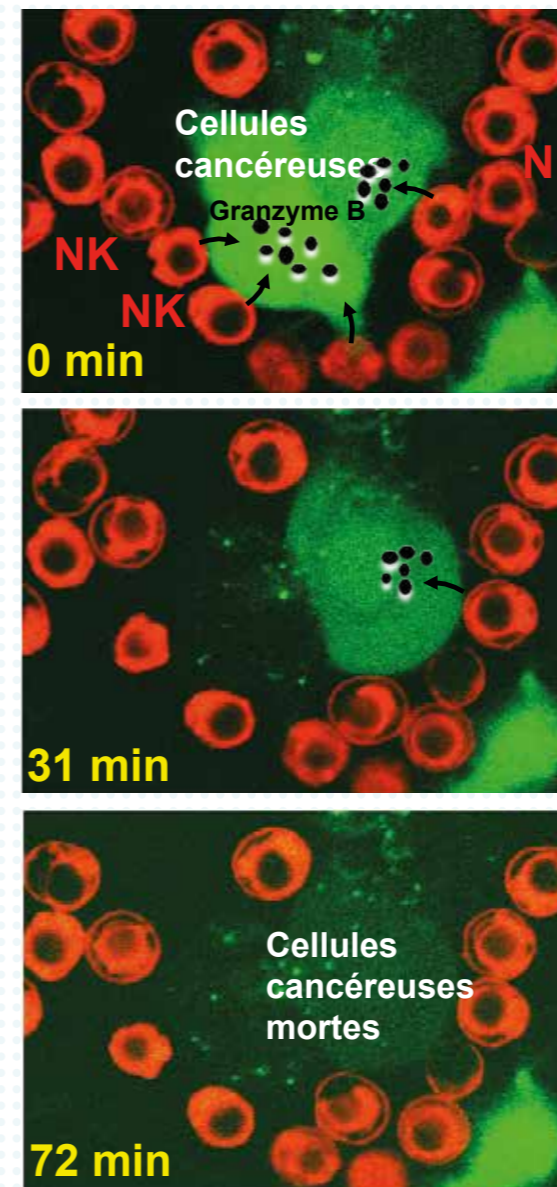
entre système immunitaire et tumeurs ont récemment permis de tirer certaines leçons des échecs passés de l'immunothérapie antitumorale et d'aborder une nouvelle phase de développement de stratégies d'immunothérapie à réel potentiel clinique.

Dans ce contexte, et grâce au financement obtenu par la Fondation Cancer, les travaux actuellement menés au CRP-Santé par l'équipe de recherche du Dr Bassam Janji dans le

Laboratoire d'Hémo-Cancérologie Expérimental (LHCE) dirigé par le Dr Guy Berchem ont pu mettre en évidence un des mécanismes utilisés par les cellules tumorales pour échapper à la surveillance des cellules immunitaires telles que **les lymphocytes cytotoxiques de type NK (Natural Killer)**. En effet, les cellules NK possèdent plusieurs armes qui permettent de détruire efficacement les cellules cancéreuses. Elles sécrètent notamment la sérine protéase granzyme B qui, une fois entrée dans la cellule cancéreuse, provoque sa mort. Malheureusement, les tumeurs solides qui se développent dans un microenvironnement hypoxique (peu oxygéné) peuvent souvent détourner la surveillance immunitaire et échapper ainsi à la mort. Des études menées dans ce sens ont souvent attribué cette résistance tumorale au dysfonctionnement des cellules immunitaires qui infiltrent les tumeurs hypoxiques. Ceci a conduit au développement de stratégies d'immunothérapie essentiellement basées sur la réactivation des lymphocytes cytotoxiques. Cependant, de telles stratégies peuvent s'avérer insuffisantes si les cellules tumorales développent leurs propres mécanismes de résistance intrinsèque pour déjouer la surveillance immunitaire efficace. Nous avons démontré que malgré une réponse immunitaire intacte, les cellules tumorales échappent à la surveillance des cellules NK en dégradant la protéase granzyme B par un mécanisme connu sous le nom d'autophagie. Nos résultats ont clairement établi que l'inhibition de l'autophagie améliore considérablement la réponse immunitaire antitumorale dépendante des cellules NK in vivo. **L'ensemble de nos travaux ouvre ainsi la voie à la mise en place de nouvelles applications cliniques en immunothérapie anticancéreuse basées sur la réactivation des lymphocytes cytotoxiques et l'inhibition simultanée de l'autophagie.**

Depuis quelques années, des stratégies d'immunothérapie commencent à faire bouger les lignes et la révolution thérapeutique du cancer basée sur l'immunothérapie ne fait que commencer. Désormais, celle-ci apparaît comme l'une des approches les plus prometteuses en cancérologie.

De nombreux spécialistes du cancer sont convaincus qu'ils sont en train d'assister à la naissance d'un nouveau paradigme important dans le traitement du cancer et le Laboratoire d'Hémo-Cancérologie Expérimentale du CRP-Santé, grâce au soutien de la Fondation Cancer, poursuit ses recherches dans cette voie.



Les cellules NK (en rouge) en train d'attaquer des cellules cancéreuses (en vert) suite au relargage du granzyme B. Photos prises à différents moments.