

Cibler le bouclier moléculaire protégeant les cellules tumorales du système immunitaire

La Fondation Cancer soutient un projet de recherche du Dr Clément Thomas (PhD), du LIH, intitulé *Overcoming Tumor Immune Evasion By Targeting The Actin Response*, qui a pour objectifs d'évaluer l'efficacité du ciblage d'un nouveau mécanisme par lequel les cellules cancéreuses échappent à l'attaque du système immunitaire dans différents modèles précliniques et d'identifier des cibles moléculaires thérapeutiques potentielles.



BIOGRAPHIE

NOM : Clément THOMAS

DATE DE NAISSANCE : 21/11/1975
à Strasbourg, France

NATIONALITÉ : française

TITRE : Dr (PhD)

ETUDES :

Doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire (2003, *Université Louis Pasteur*, Strasbourg, France).

EMPLOI :

Group leader dans le département d'Oncologie du *Luxembourg Institute of Health (LIH)*.

Depuis plusieurs années, l'équipe *Cytoskeleton and Cancer Progression* dirigée par Clément Thomas s'intéresse au cytosquelette d'actine, une structure filamenteuse très abondante impliquée dans une multitude de fonctions cellulaires, telles que la division, la contraction, la migration, la différenciation, etc. Comme son nom l'indique, le cytosquelette d'actine sert également de « squelette » à la cellule et définit donc sa morphologie. Cependant, à l'inverse des os rigides du corps humain, les filaments d'actine sont très dynamiques et permettent un remodelage rapide du cytosquelette, et donc de la forme de la cellule, selon les besoins de cette dernière. Récemment, l'équipe du LIH a examiné le rôle du cytosquelette

d'actine des cellules tumorales lors de leur attaque par des lymphocytes cytotoxiques dont la fonction est de traquer et éliminer les cellules malades de notre organisme.

Un spectaculaire bouclier d'actine déployé par les cellules tumorales

A l'aide de techniques d'imagerie, les chercheurs ont établi qu'une sous-population de cellules tumorales répondent à l'attaque des lymphocytes par un remodelage très rapide de leur cytosquelette et une accumulation massive de filaments d'actine au niveau de la synapse immunologique (zone d'interaction entre les deux types de cellules; voir Figure). L'observation de cellules vivantes a révélé que les cellules tumorales dotées de ce spectaculaire « bouclier » survivent à l'attaque des cellules immunitaires lorsque les autres sont rapidement éliminées. Des analyses mécanistiques ont indiqué que le bouclier d'actine réduit considérablement la quantité de molécules toxiques transmises des cellules immunitaires aux cellules tumorales. Cet effet serait (en partie au moins) le résultat de la concentration au niveau de la synapse immunologique des molécules qui activent les *checkpoints* immunitaires et empêchent l'activation des lymphocytes. Cette hypothèse novatrice est en cours de validation dans le cadre des travaux de thèse d'une étudiante de l'équipe *Cytoskeleton and Cancer Progression* (Hanna Wurzer) soutenue par

le FNR (Fonds National de la recherche). Par ailleurs, des résultats non publiés indiquent que le bouclier d'actine est au centre de plusieurs stratégies d'évasion immunitaire, est conservé dans plusieurs types de cancers et procure une protection contre l'attaque de différentes familles de lymphocytes cytotoxiques. Sur la base de l'ensemble de ces données, l'équipe de chercheurs suggère que le bouclier d'actine représente un mécanisme fondamental sous-jacent à l'échappement des cellules tumorales à l'attaque des cellules immunitaires.

Cibler le bouclier d'actine pour sensibiliser les cellules tumorales à l'attaque des lymphocytes cytotoxiques

Les études pionnières ont démontré qu'il est possible de lever la résistance des cellules tumorales aux lymphocytes cytotoxiques en empêchant le déploiement du bouclier d'actine. En effet, une manipulation génétique induisant l'inhibition de l'expression de gènes impliqués dans le remodelage du cytosquelette d'actine, et plus particulièrement l'assemblage du bouclier d'actine, suffit à restaurer la capacité des lymphocytes à éliminer les cellules tumorales initialement résistantes. Ces avancées encourageantes, publiées dans le journal *Cancer Research* (voir le lien à la fin de l'article), ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de thérapies innovantes basées sur le ciblage du bouclier d'actine.

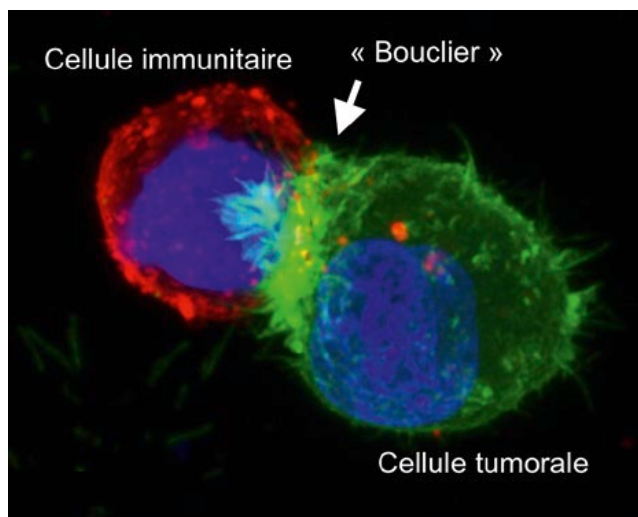


Figure : bouclier d'actine dans une cellule de cancer du sein attaquée par un lymphocyte de type « cellule tueuse naturelle » (ou *natural killer cell*).

Le cytosquelette d'actine de la cellule tumorale est marqué en vert, la membrane de la cellule immunitaire est marquée en rouge et les noyaux sont marqués en bleu. La flèche indique la position du « bouclier » (forte accumulation de filaments d'actine) au niveau de la synapse immunologique (zone d'interaction et d'échanges entre les deux cellules). Les cellules tumorales capables de développer ce bouclier ne sont pas éliminées par les cellules immunitaires qui se détachent de leur cible après quelques dizaines de minutes.



Photo (de g. à d.) : Lucienne Thommes – directrice de la Fondation Cancer, Dr Ulf Nehrbaas – directeur du Luxembourg Institute of Health (LIH), Dr Clément Thomas et Dr Carlo Bock – président de la Fondation Cancer.

Le projet ACTIMMUNE: de la découverte du bouclier d'actine à la restauration d'une immunité anti-tumorale efficace chez les patients

Le projet ACTIMMUNE combine deux axes principaux qui doivent permettre de franchir une étape importante vers l'application clinique des récentes découvertes réalisées par l'équipe de Clément Thomas. Le premier objectif consiste à développer des modèles expérimentaux précliniques (cancer du sein et mélanome notamment) permettant de valider l'importance du bouclier d'actine dans la progression tumorale ainsi que l'intérêt du ciblage de ce processus comme approche thérapeutique. Le second objectif du projet consiste à disséquer les voies de signalisation impliquées dans la formation du bouclier d'actine et à identifier des cibles moléculaires à potentiel clinique (en collaboration avec le Dr Gunnar Dittmar qui dirige l'unité de recherche Génome et Protéome du LIH). Les chercheurs espèrent trouver des leviers d'actions qui pourraient être activés par des médicaments pour rendre le bouclier d'actine inefficace et ainsi restaurer la toxicité des cellules immunitaires. ●

Pour en savoir plus

- Al Absi, A., Wurzer, H., Guerin, C., Hoffmann, C., Moreau, F., Mao, X., ..., C. Thomas. (2018). Actin Cytoskeleton Remodeling Drives Breast Cancer Cell Escape from Natural Killer-Mediated Cytotoxicity. *Cancer Research* 78, 5631-5643. Open. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/19/5631>. long. Open access article.
- Wurzer, H., Al Absi, A., Hoffmann C. and C. Thomas. (2019). Do tumor cells escape from natural killer cell cytotoxicity by mimicking dendritic cells? *Oncotarget* 10, 2419-2420. www.impactjournals.com/oncotarget/misc/linkedout.php?pii=26815 Open access article.
- Wurzer, H., Hoffmann C., Al Absi, A. and C. Thomas. (2019) Actin Cytoskeleton Straddling the Immunological Synapse between Cytotoxic Lymphocytes and Cancer Cells. *Cells*, in press. Open access article
- Site web: www.lih.lu/page/departments/lecr-ccp-cytoskeleton-and-cancer-progression-1365