



Des lymphocytes capables de réduire la taille des tumeurs

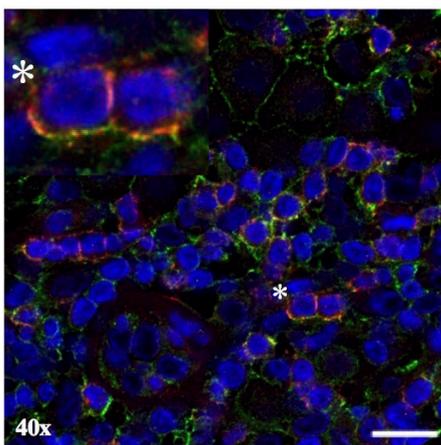
Des chercheurs de l'UNIGE ont découvert le rôle clé d'un récepteur niché sur les cellules de notre système immunitaire

Les lymphocytes T sont des cellules clés de la réponse immunitaire. Leur rôle est d'identifier les cellules infectées ou cancéreuses reconnues comme étrangères à l'organisme, afin de les détruire. Comprendre leurs mécanismes d'action et la façon de les exploiter pour lutter contre le cancer est donc essentiel pour le développement de nouvelles immunothérapies. En découvrant sur certains d'entre eux un récepteur pouvant être contrôlé par un facteur de croissance tumoral, des chercheurs de l'Université de Genève (UNIGE) ont identifié une population cellulaire capable de réduire la taille des tumeurs. Ces résultats sont à lire dans *EMBO Reports*.

Nos cellules disposent de récepteurs - des protéines - qui, en se liant à un facteur spécifique à chaque récepteur - un ligand -, induisent une réponse cellulaire. Si cette activation est un mécanisme essentiel du fonctionnement cellulaire, elle peut devenir pathogène lorsqu'elle intervient de manière anarchique. Essentiel pour le développement embryonnaire et la régénération tissulaire, c-Met est l'un de ces récepteurs et se situe principalement sur les cellules épithéliales. Son ligand, HGF, est un facteur de croissance cellulaire qui peut devenir oncogène en cas d'activation anormale de c-Met. C'est pourquoi la présence de HGF est très souvent détectée lors de tumeurs métastatiques.

Parmi les différents types de lymphocytes, fers de lance du système immunitaire humain, les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (« lymphocytes CD8 ») sont particulièrement présents dans l'inflammation liée aux tumeurs. C'est en étudiant en détail ces cellules que Patrice Lalive, neuro-immunologue au Département de pathologie et immunologie de la Faculté de médecine de l'UNIGE et spécialiste de la sclérose en plaques, a découvert un détail troublant : certains lymphocytes CD8 étaient porteurs du récepteur c-Met. «A la base, notre laboratoire étudie le rôle de la voie HGF/c-Met dans les maladies neurologiques auto-immunes. La découverte du récepteur c-Met sur les lymphocytes CD8 nous a donc surpris et poussé nos recherches en direction du cancer. Ce n'était pas du tout prévu !», explique-t-il.

© Patrice Lalive, UNIGE



Détection de lymphocytes CD8+cMet+ dans une tumeur.

Illustration haute définition

Un effet net sur la taille des tumeurs

Les scientifiques, aidés par des collègues oncologues, étudient alors plusieurs modèles du cancer chez l'animal, ainsi que des cellules tumorales humaines, afin de voir si les cellules qui expriment ce récepteur pourraient avoir un effet. Les résultats sont très clairs : en

situation pathologique, les lymphocytes exprimant ce récepteur parviennent à réduire la taille des tumeurs. « En stimulant puis en réinjectant ces lymphocytes porteurs du récepteur à nos souris malades, nous sommes parvenus à réduire la taille des tumeurs. Par contre, si nous régulons l'activation du récepteur, la tumeur repartait de plus belle », souligne Patrice Lalive.

Les chercheurs ont ensuite comparé l'action antitumorale des lymphocytes CD8 porteurs du récepteur c-Met à ceux qui ne le sont pas. Il s'avère que les lymphocytes dotés de ce récepteur sont plus efficaces. Par contre, ils restent minoritaires, même s'ils passent d'environ 5% des lymphocytes CD8 présents dans le sang à 10% au sein-même des tumeurs. « Dans l'arsenal immunothérapeutique actuellement disponible, il existe déjà des traitements basés sur le blocage de l'activation de c-Met dans les cellules tumorales. Mais l'identification de c-Met sur certains lymphocytes CD8 permet d'imaginer de nouvelles voies thérapeutiques qui passeraient par la stimulation des lymphocytes CD8 équipés de récepteurs c-Met, » ajoute le professeur Dietrich, spécialiste de l'immunothérapie des cancers à l'UNIGE et aux HUG, qui a participé à ces travaux.

Des résultats à confirmer

Patrice Lalive et son équipe ont établi une preuve de principe en confirmant, d'une part, l'action antitumorale de cette population cellulaire particulière dans des modèles animaux du mélanome, et d'autre part, la présence de ces lymphocytes chez l'homme. « Nous devons maintenant démontrer que ce mécanisme se retrouve dans d'autres types de cancer et confirmer leur présence sur les cellules humaines », ajoute le professeur Lalive. « Nous devons également étudier les effets de la présence de ce récepteur sur un autre type de lymphocytes, les lymphocytes T CD4, qui jouent un rôle important dans les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. Cela nous montre que les scientifiques ont tout avantage à parfois sortir de leur spécialité pour mieux comprendre les mécanismes du vivant. »

contact

Patrice Lalive

+41 22 372 83 18

Patrice.LaliveDepinay@unige.ch

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch