

5

MÉLANOME, LE TUEUR QUI ÉCHAPPE À NOS DÉFENSES. COMMENT FAIT-IL ET COMMENT L'ARRÊTER ? ZEB1, UNE PISTE SÉRIEUSE

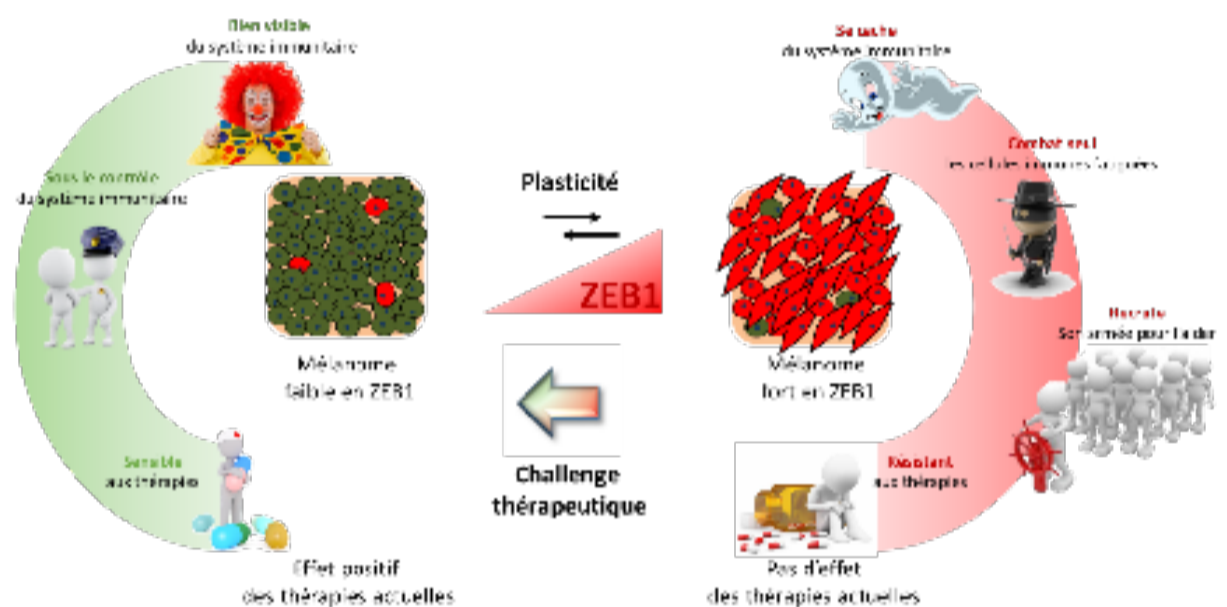
Le mélanome malin est une forme très agressive de cancer de la peau. Si la chirurgie, réalisée au stade précoce, est très efficace, la prise en charge des patients atteints de mélanome avancé est bien complexe. Deux stratégies existent : les thérapies ciblées qui ciblent une spécificité génétique de la tumeur et les immunothérapies qui visent à activer le système immunitaire propre du patient à lutter contre la tumeur. Ces traitements sont des avancées majeures dans le traitement des mélanomes. Cependant, plus de la moitié des patients ne répondent pas à ces thérapies ou rechutent, car le mélanome a une capacité incroyable à s'adapter à son environnement changeant afin de résister aux thérapies. Les travaux de Maud Ligier, doctorante au Centre de recherche en cancérologie de Lyon, sont centrés sur ce phénomène d'adaptation de la tumeur, cherchant à comprendre les mécanismes de résistance aux traitements dans le but de les prévenir et/ou de les contrer.

Quel est ce phénomène d'adaptation tumoral au cœur de votre travail ?

Il existe de nombreux mécanismes d'adaptation des cellules tumorales. Je travaille sur la plasticité des cellules cancéreuses. C'est la capacité d'une cellule à changer d'état, de forme et même de fonction. Elle est sous le contrôle d'acteurs clés comme ZEB1. Tel un chef d'orchestre, ZEB1 se fixe à l'ADN pour contrôler l'activité d'une cellule à un instant donné. L'équipe a mis en évidence le rôle de ZEB1 dans la plasticité des cellules de mélanomes et a montré son implication dans la résistance aux thérapies ciblées. Cette plasticité pourrait également permettre à la cellule cancéreuse d'échapper à l'attaque du système immunitaire. Mes travaux visent plus précisément à comprendre comment ZEB1 orchestre l'échappement au système immunitaire des mélanomes.

En pratique, que recherchez-vous et comment ?

Des études sur la souris ont été indispensables afin de comprendre les interactions entre la tumeur et son environnement, incluant les cellules immunitaires. Nous avons ainsi mis en évidence la capacité de ZEB1 à impacter le recrutement des cellules immunitaires anti-tumorales. Ces cellules sont les lymphocytes T CD8, dont la fonction première est de reconnaître les cellules cancéreuses afin de les éliminer. Des études à l'échelle de la cellule permettent de détailler les mécanismes d'action du facteur ZEB1. En plus de repousser les T CD8, ZEB1 empêche la reconnaissance et l'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire. Par la présentation d'antigènes tumoraux, la cellule informe le système immunitaire qu'elle est cancéreuse, donc dangereuse et doit être éliminée.



Rôle de la plasticité cellulaire dépendante de ZEB1 dans l'échappement au système immunitaire des mélanomes. Contrairement aux mélanomes forts en ZEB1, les mélanomes faibles en ZEB1 sont reconnus et contrôlés par un système immunitaire efficace. Le contrôle de la plasticité est aujourd'hui un challenge thérapeutique prometteur.

Quel pourrait-être l'impact clinique de vos travaux ?

En bloquant la présentation de ces antigènes, ZEB1 empêche le diagnostic cancéreux par les cellules immunes, permettant ainsi la survie de la cellule cancéreuse. De plus, ZEB1 contrôle l'envoi de signaux d'inactivation qui éteignent le système immunitaire en permettant l'expression, à la surface des cellules cancéreuses, des ligands des points de contrôle du système immunitaire. Ces signaux sont naturellement mis en place à la fin d'une infection par exemple, afin d'indiquer au système immunitaire que le problème a été réglé. La cellule cancéreuse use de ce stratagème pour stopper les cellules immunes qui pourraient la détruire. Toutes ces études ont nécessité la modification génétique de l'expression de ZEB1, ce qui n'est pas réalisable chez l'homme. Cependant, l'analyse de biopsies de patients provenant de l'hôpital Lyon Sud et de données publiques ont permis de transposer nos résultats chez l'homme et valider nos observations. Nous avons déjà validé que les tumeurs enrichies en ZEB1 sont pauvres en lymphocytes T CD8.

Ces travaux participent à l'évaluation de ZEB1 comme marqueur prédictif de réponse aux traitements. Aujourd'hui, aucun indicateur ne permet d'orienter le médecin vers le choix du meilleur traitement pour un patient. Nous avons précédemment montré le rôle pronostic défavorable de ZEB1 concernant les thérapies ciblées. Face à un mélanome exprimant fortement ZEB1, le médecin pourrait donc préférer les immunothérapies. Nos derniers travaux suggèrent cependant l'implication de ZEB1 dans la résistance aux immunothérapies. Il serait donc intéressant de cibler ZEB1 ou la plasticité induite par ZEB1 pour pallier le problème de résistance aux thérapies actuelles. En bloquant la plasticité, nous pourrions en effet figer les cellules cancéreuses dans un état dans lequel elles sont sensibles aux thérapies actuelles. Nous avons déjà validé cette hypothèse chez la souris où le ciblage de ZEB1 a permis de sensibiliser des tumeurs initialement résistantes aux immunothérapies. Ces résultats prometteurs démontrent l'intérêt de cibler ZEB1 pour favoriser la réponse aux traitements.