


Quand la tumeur dialogue avec la moelle osseuse

Une nouvelle dimension de l'immunosuppression

Pauline Hamon 

Centre de recherche des Cordeliers, Inserm U1138, Sorbonne université, université Paris Cité, Paris, France.

pauline.hamon@inserm.fr

► L'étude de la réponse immunitaire antitumorale se concentre beaucoup sur le microenvironnement tumoral, où de multiples acteurs cellulaires dialoguent dans une mosaïque d'interactions locales [1]. Cette organisation dynamique façonne la progression tumorale et conditionne la réponse aux traitements, notamment aux immunothérapies. Le succès thérapeutique des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire a illustré la puissance antitumorale du système immunitaire, mais a aussi révélé ses limites, car seule une fraction des patients bénéficie de réponses durables à l'immunothérapie [2]. Les échecs reflètent en grande partie la capacité du microenvironnement tumoral à maintenir un état d'immunosuppression, dans lequel les cellules myéloïdes jouent un rôle central. Ces cellules, en particulier les macrophages, représentent une population constante du microenvironnement tumoral, quel que soit le type de la tumeur ou son degré d'infiltration lymphocytaire [3, 4]. Leur abondance et leur plasticité fonctionnelle en font des acteurs complexes de la réponse immunitaire antitumorale. Une infiltration accrue de la tumeur par des macrophages est souvent corrélée à un pronostic défavorable et à une résistance aux traitements [5]. Ces cellules sont souvent considérées comme éduquées localement par le microenvironnement tumoral, acquérant des fonctions immunosuppressives sous l'influence de signaux tumoraux tels que les cytokines, les métabolites ou

l'hypoxie, qui orientent la différenciation des monocytes recrutés. Cependant, cette vision centrée sur le site tumoral pose une question fondamentale : les propriétés immunosuppressives des macrophages émergent-elles *in situ*, ou bien résultent-elles d'un conditionnement préalable au sein des organes hématopoïétiques ?

Cette interrogation renvoie à une dimension nouvelle de l'immunité antitumorale : celle du dialogue systémique entre la tumeur et la moelle osseuse. Des résultats récents incitent à un changement de perspective sur cette question [6]. Plutôt que d'envisager la moelle osseuse comme un simple réservoir de cellules progénitrices, il convient désormais de considérer que la tumeur module à distance la myélopoïèse en l'orientant vers la production de macrophages immunosuppresseurs qui, une fois parvenus dans la tumeur, contribuent à sa progression et à sa résistance aux immunothérapies.

La moelle osseuse, un compartiment négligé à distance du microenvironnement tumoral

La moelle osseuse est rarement envisagée comme un acteur direct du microenvironnement tumoral. Pourtant, elle constitue le lieu principal de la myélopoïèse, donc une source essentielle des cellules qui alimentent la tumeur. Dans un modèle préclinique de cancer du poumon « non à petites cellules », les auteurs ont utilisé l'inoculation intra-veineuse de cellules tumorales KP à des

souris pour suivre les effets systémiques de la tumeur [7, 8]. Au cours de la progression tumorale, ils ont constaté une expansion marquée des cellules progénitrices hématopoïétiques de la lignée myéloïde, notamment des progéniteurs des granulocytes et monocytes (*granulocyte-monocyte progenitors* [GMP]), des progéniteurs communs des monocytes (*common monocyte progenitors* [cMoP]) et des monocytes Ly6C⁺. Ces populations de cellules présentent une signature transcriptionnelle caractéristique du stress oxydant et du stress du réticulum endoplasmique, suggérant l'existence d'une activation inappropriée des voies de réponse au stress. En parallèle, ces mêmes cellules répriment les signatures des réponses interférons de type I et III, impliquées dans la défense antivirale et antitumorale. Cette reprogrammation est associée à des modifications transcriptionnelles et épigénétiques, traduisant une altération précoce du potentiel de différenciation des cellules progénitrices myéloïdes sous influence tumorale. Ces constats chez la souris ont été validés chez des patients atteints d'un cancer du poumon « non à petites cellules », chez lesquels les auteurs rapportent une augmentation du nombre de cellules progénitrices présentes dans le sang, accompagnée d'une surexpression de gènes liés au stress oxydant par rapport à des donneurs sains. L'ensemble de ces données confirme que des signaux produits par la tumeur et vraisemblablement véhiculés par le sang exercent à



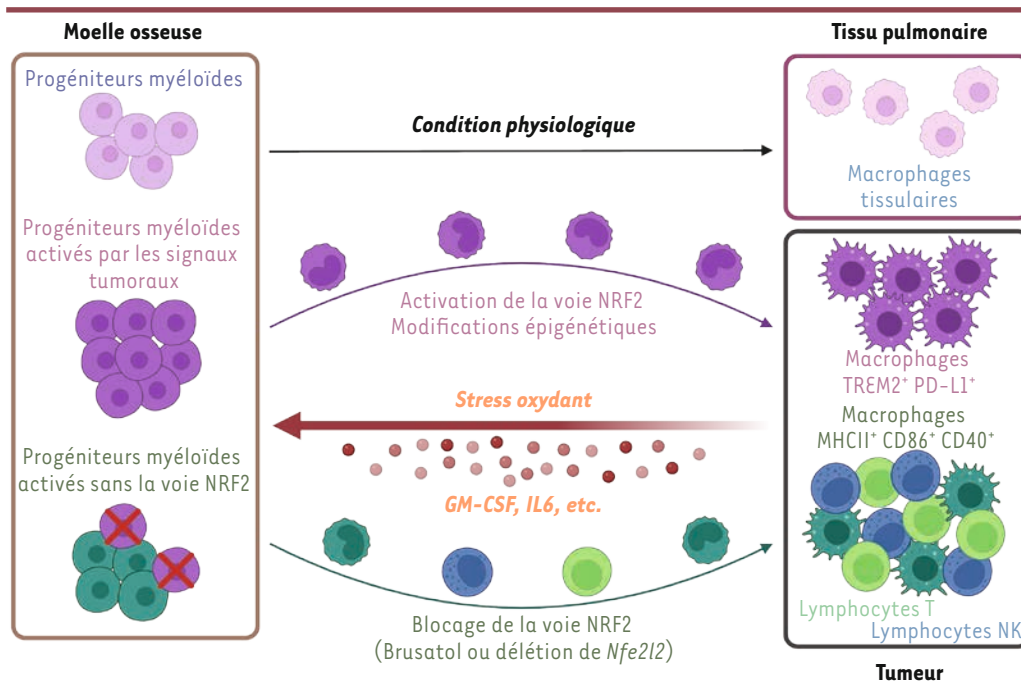


Figure 1. L'activation de NRF2 dans les progéniteurs myéloïdes par des signaux tumoraux conditionne la différenciation des macrophages et module l'immunité antitumorale.

Dans des conditions physiologiques (flèche noire, en haut), les progéniteurs myéloïdes contribuent au renouvellement des macrophages tissulaires résidents (en rose). En présence de signaux tumoraux, tels que GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) et IL-6 (interleukine-6), et de facteurs de stress oxydant, l'activation des progé-

iteurs médullaires est profondément modifiée (flèche rouge). En réponse à ces signaux (flèche violette), les progéniteurs activent la voie NRF2 et acquièrent des marques épigénétiques qui orientent leur différenciation vers des macrophages immunosuppresseurs TREM2⁺ PD-L1⁺ (en violet), limitant l'infiltration des lymphocytes T et NK cytotoxiques. Le blocage de NRF2, pharmacologique (brusatol) ou génétique (délétion de *Nfe2l2*), restreint cette polarisation immunosuppressive et favorise l'émergence de macrophages pro-inflammatoires MHCII⁺ CD86⁺ CD40⁺ (en vert foncé), associée à un recrutement accru de lymphocytes T CD8⁺ et de lymphocytes NK (en vert/bleu). Figure réalisée avec BioRender.

distance un effet sur la moelle osseuse en influant sur la qualité de la myélopoïèse.

Pour montrer le lien fonctionnel entre la reprogrammation médullaire et le développement tumoral, les auteurs ont réalisé des transferts adoptifs, par injection intraveineuse, de cellules GMP isolées à partir de souris saines ou porteuses de tumeur vers des souris également porteuses de tumeur. L'injection des cellules GMP issues de souris porteuses de tumeur a entraîné, dans le microenvironnement tumoral des souris receveuses, une accumulation de macrophages TREM2⁺ (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*) exprimant des marqueurs immunosuppresseurs tels que PD-L1, au détriment des macrophages CD86⁺ MHC-II⁺ à potentiel antitumoral. Ce résultat indique que les progéniteurs myéloïdes « sensibilisés » par la tumeur conservent une empreinte fonctionnelle durable, influant sur la différenciation, la polarisation et la

fonction des cellules qui en sont issues, jusqu'aux macrophages présents dans le microenvironnement tumoral.

Le facteur de transcription NRF2, acteur majeur de la myélopoïèse immunosuppressive

Les auteurs ont découvert que le gène codant NRF2, un facteur de transcription impliqué dans la réponse au stress oxydant, est fortement exprimé dans les macrophages TREM2⁺ dérivés de monocytes, aussi bien dans le modèle murin de cancer du poumon « non à petites cellules » que chez les patients atteints de ce cancer. NRF2 est connu pour activer des programmes antioxydants (tels que l'expression de *Hmox1*), mais également pour réprimer la signalisation des interférons de type I, contribuant ainsi à la tolérance immunitaire. L'analyse épigénomique des progéniteurs myéloïdes (GMP) et des monocytes circulants chez les souris porteuses de tumeur a montré une augmentation de l'accessibilité du

motif de liaison de NRF2, suggérant une activation systémique induite par les signaux tumoraux. Les cytokines GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) et interleukine-6, dont la concentration augmente dans la moelle osseuse et le sang des souris porteuses de tumeur, ont été identifiées comme des inducteurs majeurs de NRF2 et de la prolifération myéloïde.

Fonctionnellement, la culture de macrophages dérivés de la moelle osseuse (*bone marrow-derived macrophages* [BMDM]) dans un milieu conditionné par la tumeur conduit à l'induction d'un phénotype immunosuppresseur, caractérisé par l'expression accrue de *Arg1*, *Retnla* et *Chil3*, ainsi que des protéines ARG1, HO-1 et PD-L1. Cet effet de la tumeur est considérablement atténué lorsque ces macrophages proviennent de la moelle de souris rendues génétiquement déficientes pour NRF2 (souris *Nfe2l2*^{-/-}) : ceux-ci présentent au contraire une augmentation

de l'expression de MHCII, CD86 et CD40, marqueurs d'activation pro-inflammatoire et de présentation antigénique efficace. Afin de confirmer le rôle de NRF2 *in vivo*, les auteurs ont produit des souris comportant une délétion de *Nfe2l2* restreinte aux progéniteurs myéloïdes. Dans ce modèle, la perte de NRF2 réduit significativement la proportion de macrophages TREM2⁺ immunosuppresseurs, tout en ralentissant la croissance tumorale. Les macrophages infiltrant le microenvironnement tumoral ont également un phénotype davantage pro-inflammatoire et une capacité accrue à stimuler la réponse lymphocytaire, ce qui montre que l'activation de NRF2 dans la lignée myéloïde joue un rôle essentiel dans l'immunosuppression tumorale (Figure 1).

Dans un modèle similaire, les auteurs ont examiné les conséquences d'une inhibition pharmacologique de NRF2 par le brusatol. Ce traitement a réduit de manière comparable la proportion de macrophages TREM2⁺ PD-L1⁺, et a entraîné un ralentissement de la progression tumorale. Enfin, les auteurs ont montré que le moment de l'inactivation de *Nfe2l2* dans les progéniteurs myéloïdes est déterminant pour l'effet antitumoral constaté. En utilisant des souris chez lesquelles l'inactivation de ce gène peut être induite par injection de tamoxifène, ils montrent qu'une inactivation précoce, au moment de l'initiation tumorale, entraîne une diminution marquée de la croissance tumorale, corrélée à une infiltration accrue de lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques et de lymphocytes NK (*natural killer*), acteurs essentiels de l'immunité anti-tumorale, alors qu'une inactivation plus

tardive du gène, après l'établissement de la tumeur, n'a qu'un effet antitumoral limité.

Cibler les cellules myéloïdes pour renforcer l'efficacité de l'immunothérapie

L'immunothérapie, notamment par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire tels que les anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1, a transformé la prise en charge des cancers du poumon. Cependant, une forte proportion de patients ne répondent pas favorablement à ces traitements ou développent des résistances secondaires, souvent associées à un microenvironnement tumoral dominé par des cellules myéloïdes immunosuppressives [7]. Dans ce contexte, et au vu des effets de NRF2 sur la myélopoïèse, le développement tumoral, et le recrutement indirect des cellules cytotoxiques, les auteurs ont exploré la pertinence d'une stratégie thérapeutique combinée ciblant simultanément NRF2 et PD-1. Chez des souris porteuses de tumeur, la combinaison de l'inhibiteur de NRF2 brusatol avec un anticorps anti-PD-1 induit une réduction marquée de la croissance tumorale, accompagnée d'une diminution des progéniteurs de la moelle osseuse, des monocytes circulants et des macrophages immunosuppresseurs TREM2⁺ dans le microenvironnement tumoral. De plus, cette combinaison potentialise l'effet de l'anticorps anti-PD-1 utilisé seul, en prolongeant la survie des souris et en favorisant le recrutement de lymphocytes T CD8⁺ et NK cytotoxiques, chez lesquels le traitement induit une réduction de l'expression des marqueurs d'épuisement.

Perspectives

La reprogrammation médullaire et la mémoire épigénétique des progéniteurs myéloïdes constituent donc des leviers essentiels de l'immunosuppression tumorale. Cette découverte ouvre la voie à des interventions thérapeutiques sur le contrôle du stress oxydant pour remodeler le microenvironnement tumoral. Elle offre de nouvelles opportunités de thérapies combinées pour restaurer l'immunogénicité tumorale et améliorer l'efficacité des immunothérapies. ♦

When the tumor talks to the bone marrow: a new dimension of immunosuppression

CONFLITS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare qu'elle n'a aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med* 2018 ; 24 : 541-50.
2. Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, et al. Immune checkpoint therapy: current perspectives and future directions. *Cell* 2023 ; 186 : 1652-69.
3. Park MD, Belabed M, Chen ST, et al. On the biology and therapeutic modulation of macrophages and dendritic cells in cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2023 ; 7 : 291-311.
4. Mulder K, Patel AA, Kong WT, et al. Cross-tissue single-cell landscape of human monocytes and macrophages in health and disease. *Immunity* 2021 ; 54 : 1883-900.
5. Rannikko JH, Hollmén M. Clinical landscape of macrophage-reprogramming cancer immunotherapies. *Br J Cancer* 2024 ; 131 : 627-40.
6. Hegde S, Giotti B, Soong BY, et al. Myeloid progenitor dysregulation fuels immunosuppressive macrophages in tumors. *Nature* 2025 ; 646 : 1214-22.
7. Park MD, Reyes-Torres I, LeBerichel J, et al. TREM2 macrophages drive NK cell paucity and dysfunction in lung cancer. *Nat Immunol* 2023 ; 24 : 792-801.
8. Casanova-Acebes M, Dalla E, Leader AM, et al. Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells. *Nature* 2021 ; 595 : 578-84.



Tarifs d'abonnement m/s - 2026
Abonnez-vous
à **médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

