

l'objet d'essais cliniques de phase 1, c'est-à-dire testant sa toxicité. Il ne semble pas provoquer d'effets indésirables importants. Par ailleurs, des réponses cliniques prometteuses ont été observées, notamment des régressions tumorales ou l'absence de progression tumorale, chez des patients atteints de mélanome [1].

En conclusion

Ces travaux montrent donc qu'un vaccin thérapeutique anticancer, à base de nanoparticules composées d'ARN tumoral et de lipides, peut induire une réponse immunitaire efficace, semblable à celle que déclenche normalement une infection virale. Cette réponse s'appuie sur les cellules dendritiques, véritables chefs d'orchestre du système immunitaire. On peut parler d'éducation du

système immunitaire. En effet, cette nanoparticule signale précisément aux cellules dendritiques quels sont les Ag de surface des cellules dangereuses contre lesquelles elles doivent enclencher une réponse immunitaire.

Les résultats impressionnants publiés dans cet article relancent ainsi l'espoir d'un vaccin anticancer. Ce traitement innovant présente de nombreux avantages. En effet, sa production serait facile et moins coûteuse que les traitements d'immunothérapie actuellement sur le marché. Toutefois, il reste à en vérifier l'innocuité et l'efficacité à long terme dans des essais cliniques randomisés (tirage au sort des patients traités versus non traités) incluant de plus grands effectifs de patients. Il faudra aussi élaborer des nanoparticules chargées d'ARN codant des Ag différents

selon le type de cancer, voire, si possible, développer un vaccin « universel » susceptible de combattre tout type de cancer. ♦

Cancer immunotherapy via systemic RNA delivery to dendritic cells

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Dewitte H, Verbeke R, Breckpot K, et al. Nanoparticle design to induce tumor immunity and challenge the suppressive tumor microenvironment. *Nano Today* 2014 ; 9 : 743-58.
2. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1974-82.
3. Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res* 2017 ; 27 : 74-95.
4. Kranz LM, Diken M, Haas H, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature* 2016 ; 534 : 396-401.

NOUVELLE

Fibromoduline, stress oxydant et régulation de la fibrose hépatique

Adelin Rouchon¹, Ève-Isabelle Pécheur^{2*}

► La fibrose du foie est souvent observée chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C¹ ou ayant une consommation excessive d'alcool. Le processus de fibrose est une réaction physiologique engagée pour réparer une « blessure » hépatique. Mal régulé, il devient pathologique. Phénotypiquement, la fibrose correspond à une augmentation de la rigidité de la matrice extracellulaire (MEC) due à un dépôt en quantité excessive de collagène de type I qui forme des fibrilles. Cette

cicatrisation incontrôlée empêche le foie de remplir ses fonctions physiologiques. Une fibrose hépatique chronique peut aboutir à une cirrhose et, à long terme, faciliter le développement d'un cancer. Les cancers du foie sont les seconds cancers les plus meurtriers : leur incidence mondiale était de 782 000 en 2012, et le taux de survie à 5 ans est de 19 %. La compréhension des événements moléculaires liés au développement de la fibrose hépatique est donc un prérequis pour envisager une prévention de ce cancer.

La fibromoduline, un protéoglycane sécrété et produit majoritairement par les cellules stellaires hépatiques, intervient dans l'organisation de la

¹ Master de cancérologie, module d'immunologie - virologie, université de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ;

² Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS 5286, Inserm U 1052, centre de recherche en cancérologie de Lyon, 151, cours Albert Thomas, 69003 Lyon, France. eve-isabelle.pecheur@inserm.fr, adelin.rouchon@etu.univ-lyon1.fr

MEC en favorisant l'association des filaments de collagène de type I [1, 2]. Son implication dans la fibrose n'est pas encore parfaitement comprise, mais sa fonction en fait une cible thérapeutique.

Surexpression de la fibromoduline dans des modèles murins de fibrose hépatique

Afin de déterminer le lien entre expression de la fibromoduline et développement d'une fibrose, trois modèles ont été utilisés chez la souris : la ligature du canal biliaire, l'injection répétée à long terme de tétrachlorure de carbone (CCl₄) et l'administration *per os* de thioacétamide [3, 4]. Quel que soit le modèle, la

¹ Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des *Flaviviridae*. C'est un virus à ARN simple brin de polarité positive et non segmenté. Ce virus a pour tropisme les hépatocytes et une infection par ce virus est asymptomatique chez 80 % des patients lors des premiers mois.

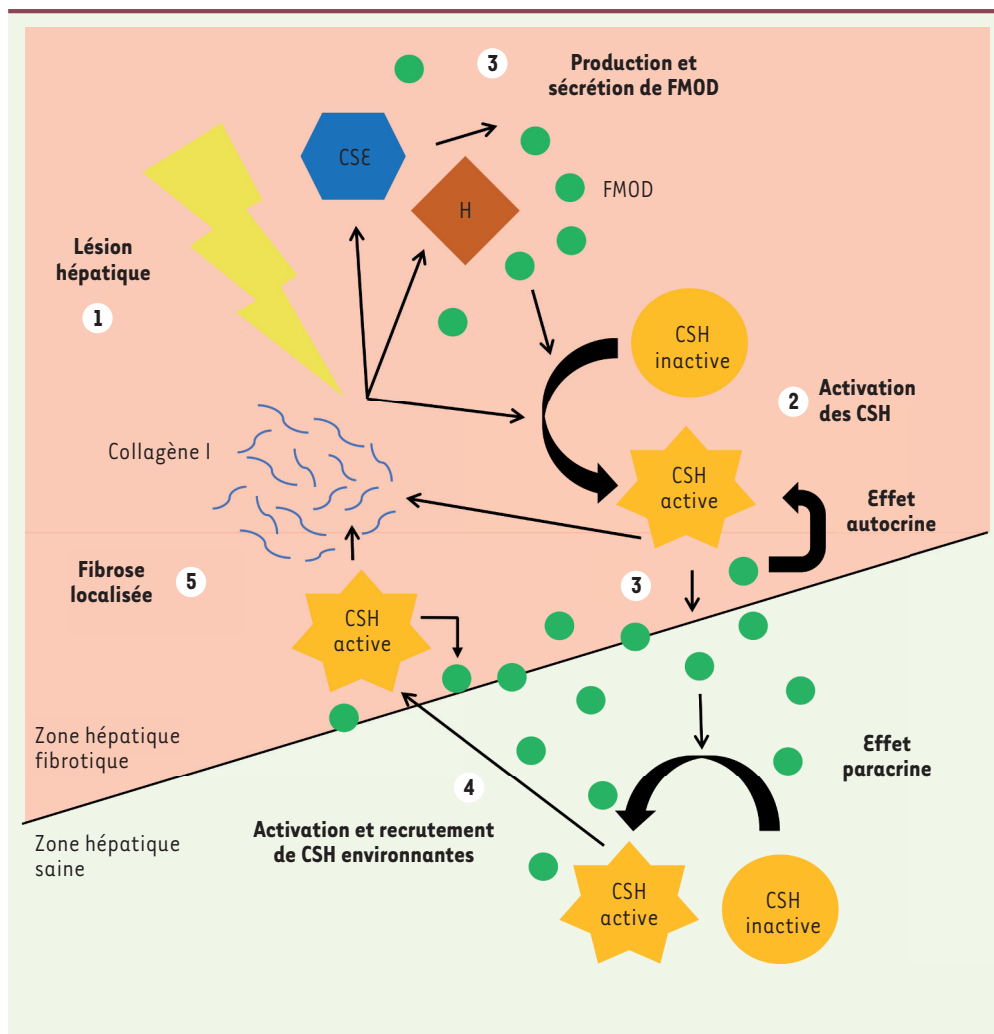


Figure 1. Le processus de fibrose hépatique est régulé par la fibromoduline. Les différents acteurs cellulaires et moléculaires ainsi que les étapes chronologiques menant à une fibrose hépatique localisée sont représentés. CSH : cellule stellaire hépatique ; H : hépatocyte ; FMOD : fibromoduline ; CES : cellules endothéliales sinusoidales.

l'étendue de la fibrose observées chez les souris traitées par CCl_4 seul [7]. L'expression de fibromoduline est donc sensible à un stress oxydant.

La fibromoduline active les cellules stellaires hépatiques et agit comme une molécule chemoattractante²

La fibromoduline extracellulaire favorise la fibrose en permettant l'assemblage des fibrilles

de collagène I dans la MEC [1, 2]. Une fois activées, les cellules stellaires expriment l' α -smooth muscle actin (α -SMA)³ [9] et surexpriment le collagène de type I et la fibromoduline. Celle-ci agit ensuite *via* une signalisation autocrine et paracrine, et entretient la surexpression de collagène I et la stimulation des cellules stellaires [5], dont l'activation prolongée augmente la prolifération. Une boucle d'activation s'installe (Figure 1). Hépatocytes et cellules endothéliales sinusoidales, sources de fibromoduline, favorisent aussi l'activation des cellules stellaires

fibromoduline est significativement plus abondante chez les souris fibrotiques que chez les souris saines [5]. Dans le foie, les cellules stellaires hépatiques, les hépatocytes et les cellules endothéliales sinusoidales expriment et sécrètent la fibromoduline, et ce de manière plus importante dans le modèle de fibrose induite par le CCl_4 [5]. Ceci souligne l'influence du stress hépatique, correspondant ici à une perte d'homéostasie liée aux blessures occasionnées par le CCl_4 , sur la synthèse et la sécrétion de fibromoduline par ces types cellulaires. Dans les trois modèles, les cellules stellaires hépatiques sont les principales productrices et sécrétrices de fibromoduline, tandis que la contribution des cellules endothéliales sinusoidales est minoritaire [5].

Le stress oxydant : un régulateur de la fibromoduline

Les lésions cellulaires, comme celles qu'engendre une fibrose hépatique, s'accompagnent d'une production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces radicaux libres sont toxiques pour les cellules dont ils provoquent la mort à fortes concentrations [6]. À faibles concentrations, ils agissent comme signaux d'échange et de communication [7]. L'addition *in vitro* à des cellules stellaires hépatiques d'une faible dose d' H_2O_2 , un type de ROS, induit l'expression et la sécrétion de fibromoduline [5]. Au contraire, la co-injection à des souris de CCl_4 et de S-adénosylméthionine, un antioxydant dégradant les ROS *via* le glutathion, diminue de moitié la quantité de fibromoduline sécrétée et

de collagène I dans la MEC [1, 2]. Une fois activées, les cellules stellaires expriment l' α -smooth muscle actin (α -SMA)³ [9] et surexpriment le collagène de type I et la fibromoduline. Celle-ci agit ensuite *via* une signalisation autocrine et paracrine, et entretient la surexpression de collagène I et la stimulation des cellules stellaires [5], dont l'activation prolongée augmente la prolifération. Une boucle d'activation s'installe (Figure 1). Hépatocytes et cellules endothéliales sinusoidales, sources de fibromoduline, favorisent aussi l'activation des cellules stellaires

² Une molécule est chemoattractante lorsque sa réception par les cellules de l'environnement entraîne leur migration dans sa direction.

³ L' α -smooth muscle actin est un marqueur de l'activation des cellules stellaires hépatiques.

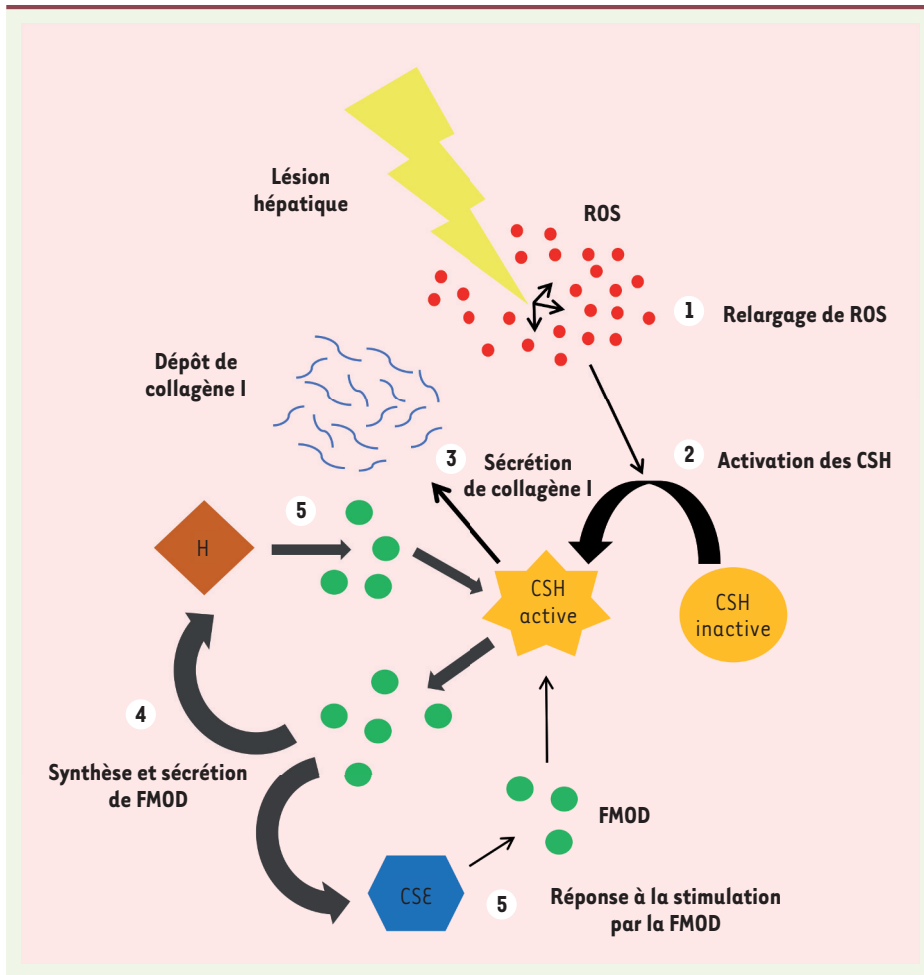


Figure 2. Le dialogue entre cellules du foie, orchestré par les ROS, amplifie les effets profibrogéniques de la fibromoduline. CSH : cellule stellaire hépatique ; H : hépatocyte ; CSE : cellule endothéliale sinusoidale ; FMOD : fibromoduline ; ROS : espèces réactives de l'oxygène.

ainsi qu'entre cellules stellaires et cellules endothéliales sinusoidales, active les premières, y induit un profil pro-fibrogénique, et stimule la production de fibromoduline et de collagène I intra- et extra-cellulaire (Figure 2).

Les ROS pouvant agir comme des molécules de signalisation, leur implication dans ce dialogue cellulaire a été suspectée. De fait, la concentration extracellulaire de ROS dans les cocultures est supérieure à celle des monocultures. De plus, un traitement à la catalase – une enzyme dégradant les ROS – entraîne une quasi extinction de l'expression et de la sécrétion de fibromoduline et de collagène I par les cellules stellaires et les hépatocytes, indiquant que c'est *via* les ROS que s'instaure le dialogue entre ces types cellulaires [5]. Par ce rôle de médiateur, les ROS interviendraient lors de la phase initiale d'établissement de la fibrose (Figure 2).

La fibromoduline est une cible thérapeutique avérée chez la souris

Pour déterminer si la fibromoduline est une cible thérapeutique dans les pathologies fibrosantes, des souris sauvages ou des souris dont le gène *Fmod* a été préalablement inactivé (souris transgéniques *Fmod*^{-/-}) ont été traitées, soit par injection de CCl₄, soit par ligature du canal biliaire. En l'absence de fibromoduline (souris *Fmod*^{-/-}), il n'y a ni dépôt de collagène, ni activation des cellules

et amplifient le processus de fibrose. La fibromoduline sécrétée agit également comme un chimioattractant et guide la relocalisation des cellules stellaires au niveau de la blessure [5]. Bien que les cascades de signalisation induites par ce protéoglycane restent inconnues, il est capable d'induire une réponse fibrotique pleinement active et localisée aux zones lésées. De plus, ces fonctions sont conservées dans d'autres pathologies comme les gliomes⁴, où la fibromoduline est nécessaire à la migration des cellules de la tumeur primaire [10]. Cibler la fibromoduline pourrait donc s'avérer être une approche thérapeutique intéressante dans un large spectre de pathologies.

La coopération entre hépatocytes, cellules stellaires du foie et cellules endothéliales sinusoidales contribue au phénotype profibrogénique

Au sein d'un organe, les échanges entre différents types cellulaires sont essentiels à l'homéostasie. Ainsi, lorsque des cellules stellaires sont cocultivées avec soit des hépatocytes, soit des cellules endothéliales sinusoidales primaires isolés d'animaux normaux, leur production de fibromoduline et de collagène de type I est plus élevée que dans les monocultures. Dans ces deux types de cocultures, l'expression d' α -SMA augmente dans les cellules stellaires, signant leur activation. Toutefois, la sécrétion de fibromoduline et de collagène I n'est augmentée que dans les cocultures de cellules stellaires et d'hépatocytes [5]. Ainsi, le dialogue qui se met en place entre cellules stellaires et hépatocytes,

⁴ Les gliomes sont des tumeurs malignes cérébrales.



stellaires, ni inflammation [5] ; les souris sont protégées de la fibrose, confirmant le rôle central de ce protéoglycane dans ce type de pathologies.

Inhiber la fibromoduline, par une stratégie de type immunothérapie, pourrait s'avérer efficace pour résorber la fibrose ou protéger le foie. Cependant, de plus amples recherches seront encore nécessaires avant d'envisager le développement de telles stratégies thérapeutiques. ♦

Fibromodulin, an oxidative stress-sensitive proteoglycan, regulates the fibrogenic response to liver injury in mice

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Rydell-Törmänen K, Andréasson K, Hesselstrand R, et al. Absence of fibromodulin affects matrix composition, collagen deposition and cell turnover in healthy and fibrotic lung parenchyma. *Sci Rep* 2014 ; 4 : 6383.
2. Kalamajski S, Bihan D, Bonna A, et al. Fibromodulin interacts with collagen cross-linking sites and activates lysyl oxidase. *J Biol Chem* 2016 ; 291 : 7951-60.
3. Delire B, Stärkel P, Leclercq I. Animal models for fibrotic liver diseases: what we have, what we need, and what is under development. *J Clin Transl Hepatol* 2015 ; 3 : 53-66.
4. Crespo Yanguas S, Cogliati B, Willebrords J, et al. Experimental models of liver fibrosis. *Arch Toxicol* 2016 ; 90 : 1025-48.
5. Mormone E, Lu Y, Ge X, et al. Fibromodulin, an oxidative stress-sensitive proteoglycan, regulates the fibrogenic response to liver injury in mice. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 612-21.
6. Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007 ; 47 : 143-83.
7. Noctor G, Foyer C. Intracellular redox compartmentation and ROS-related communication in regulation and signaling. *Plant Physiol* 2016 ; 171 : 1581-92.
8. Urtasun R, Lopategi A, George J, et al. Osteopontin, an oxidant stress-sensitive cytokine, up-regulates collagen-1 via integrin alpha(V) beta(3) engagement and PI3K-pAkt-NFkappaB signaling. *Hepatology* 2012 ; 55 : 594-608.
9. DeLeve L, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008 ; 48 : 920-30.
10. Mondal B, Patil V, Shwetha SD, et al. Integrative functional genomic analysis identifies epigenetically regulated fibromodulin as an essential gene for glioma cell migration. *Oncogene* 2017 ; 36 : 71-83.

NOUVELLE

Rôle protumoral des lymphocytes B dans le cancer du pancréas

Vers de nouvelles pistes thérapeutiques ?

Carolane Seiller¹, Bertrand Dubois²

¹Master de cancérologie, module d'immunologie-virologie, université de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France ;

²Université de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Inserm U1052, CNRS 5286, centre Léon Bérard, centre de recherche en cancérologie de Lyon, 69008 Lyon, France.

carolane.seiller@etu.univ-lyon1.fr

bertrand.dubois@lyon.unicancer.fr

> À l'origine de 8,2 millions de décès chaque année dans le monde, le cancer est un enjeu majeur de santé publique. Pour y répondre, il est essentiel de comprendre les mécanismes qui régissent son émergence et sa progression afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Le système immunitaire est reconnu comme un acteur majeur, capable d'exercer un rôle soit antitumoral, soit protumoral, en fonction de l'identité des populations de cellules immunitaires infiltrant la tumeur ainsi que des stades de la maladie. Les cellules NK (*natural killer*) et les LT (lymphocyte T) CD8⁺ cytotoxiques jouent ainsi un rôle antitumoral dans plusieurs cancers [1]. À l'inverse, les

Treg (lymphocytes T régulateurs), les cellules myéloïdes suppressives et les TAM (*tumor associated macrophages*) favorisent la progression tumorale, en particulier par leur production d'IL-10 (interleukine 10)¹. Longtemps négligé, le rôle des LB (lymphocytes B) reste débattu. Si leur présence dans le microenvironnement tumoral est associée à un meilleur pronostic dans de nombreux cancers, elle peut aussi favoriser la progression tumorale [2, 3]. Trois articles publiés en 2016 dans la revue *Cancer Discovery* décrivent le

rôle protumoral des LB dans le cancer du pancréas le plus répandu, l'adénocarcinome canalaire pancréatique ou PDAC (*pancreatic ductal adenocarcinoma*), qui touche les cellules épithéliales des canaux pancréatiques (Figure 1). C'est l'un des cancers au pronostic le plus défavorable – le taux de survie à cinq ans des patients est inférieur à 6 % – en raison du diagnostic souvent tardif et du peu d'options thérapeutiques. Dans la majorité des cas, l'événement initial inducteur est une mutation dans le gène *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), qui conduit à la substitution dans la séquence primaire d'une glycine par un acide aspartique en position

¹ Voir à ce sujet le numéro thématique intitulé « microenvironnements tumoraux : conflictuels et complémentaires » publié par *médecine/sciences* en avril 2014.