médecine/sciences 2025 ; 41 : 791-825

Partenariat *médecine/sciences* – Écoles doctorales – Masters (66)

L'actualité scientifique vue par les étudiants du Master 2 Immunologie Translationnelle et Biothérapies (ITB) et, Immunologie Intégrative et Systémique (I2S), mention biologie moléculaire et cellulaire, parcours immunologie, Sorbonne Université

> Dans le cadre de leur module d'analyse scientifique, des étudiants des promotions 2024-2025 des Master 2 « Immunologie Translationnelle et Biothérapies » (ITB) et « Immunologie Intégrative et Systémique » (I2S) (Mention Biologie Moléculaire et Cellulaire, Parcours Immunologie, Sorbonne Université) se sont penchés sur la littérature et ont pris la plume pour partager avec les lecteurs de m/s quelques-uns des faits marquants de l'actualité en immunologie. Ces nouvelles illustrent des axes de recherche en cours sur les mécanismes physiopathologiques et thérapeutiques en immunologie.
On y découvre ainsi de nouvelles avancées sur l'implication des anticorps dans la thrombose et sur l'implication de l'obésité dans la réponse aux immunothérapies dans le cancer. L'équipe pédagogique remercie les tuteurs et tous les acteurs impliqués dans ces Nouvelles pour leur contribution et leur bienveillance ! <

Responsables pédagogiques
Claire Deligne (Maîtresse de Conférences, Sorbonne Université)
Stéphanie Graff-Dubois (Professeure des Universités, Sorbonne Université)
Pierre-Emmanuel Joubert (Maître de Conférences, Sorbonne Université)
Sébastien Lacroix-Desmazes (Directeur de recherches, CNRS)
Sophie Sibéril (Professeure des Universités, Sorbonne Université)

Série coordonnée par Claire Deligne

NOUVELLE

L'Obésité à la croisée des chemins

Entre immunité et cancer

Caroline Kaboré[1], Martina Silva[1], Aymeric Zellner[1], Camille Zhu[1] et Pierre-Emmanuel Joubert[2]

[1]Master 2 Immunologie Translationnelle et Biothérapies (ITB), Sorbonne Université, Paris, France.
[2]Sorbonne Université, Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM UMRS 1138, Eq13 « Inflammation, Cancer et Complément », Paris, France.
carolinekabore225@gmail.com
pmartina.silva@gmail.com
aymericzellner@gmail.com
byuncamille@gmail.com
pierre-emmanuel.joubert@sorbonne-universite.fr

Interaction entre obésité et microenvironnement tumoral

L'obésité, caractérisée par une accumulation excessive de tissu adipeux [1], est associée à un risque accru de 13 types de cancers [2]. Le microenvironnement tumoral des personnes obèses présente une inflammation chronique, marquée par une accumulation d'adipokines et cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*) et l'IL-6 (*interleukin-6*) ainsi qu'une augmentation de la leptine. Ces dérèglements favorisent la croissance tumorale et l'immunosuppression, perturbant les fonctions des lymphocytes T CD8$^+$, dont l'activité cytotoxique est réduite [3].
Paradoxalement, des études montrent que l'obésité est associée à une meilleure réponse aux traitements par des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) chez les patients atteints de cancer [4]. Ce phénomène a notamment été observé dans l'étude de Dyck *et al.*, qui utilise un modèle murin d'obésité induite par régime alimentaire (*diet-induced obesity*, DIO) associée à un carcinome du côlon. Les souris DIO ont été traitées avec des anticorps anti-PD-1 (*anti-programmed cell death protein 1*), qui réactivent les lymphocytes T en bloquant PD-1, un récepteur qui limite leur activation. Les souris obèses ont pré-

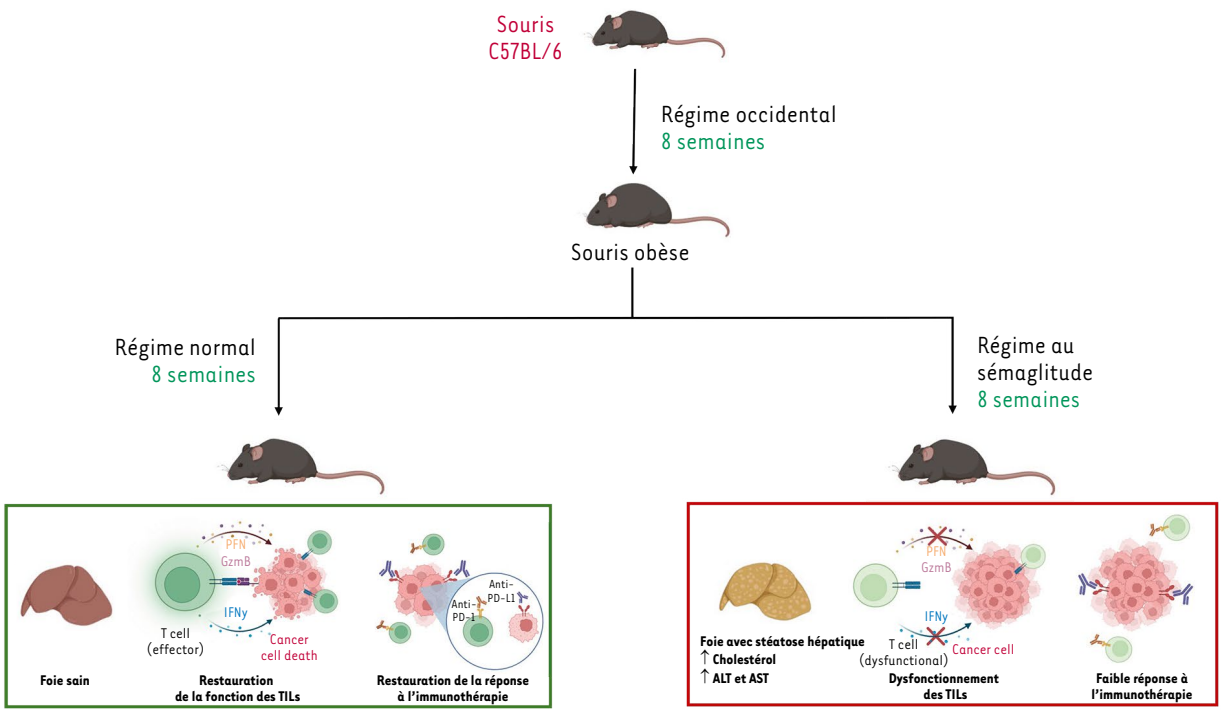

Figure 1. Stratégies thérapeutiques de perte de poids et effet sur le système immunitaire. Les souris ont été soumises à un régime occidental (*western diet*, WD), riche en gras et en sucres, pendant 12 semaines. Ensuite, deux stratégies de perte de poids ont été employées : le retour à un régime normal ou la prise de sémaglutide. Finalement, à la semaine 22 ou 28, les souris ont reçu des injections sous-cutanées de cellules de mélanome B16. Les résultats montrent qu'un retour à un régime normal permet aux souris de restaurer la fonction des lymphocytes T CD8$^+$ et la réponse aux immunothérapies. En revanche, le sémaglutide induit une perte de poids sans récupération des fonctions immunitaires. ALT: alanine transaminase. AST: aspartate transaminase.

senté une régression tumorale comparable à celle observée chez les souris maigres, démontrant que l'obésité n'est pas nécessairement un facteur défavorable à l'efficacité des ICI [5].

Pour explorer les liens entre obésité, immunosurveillance et immunothérapie, Piening *et al.* ont utilisé un modèle murin de DIO : un groupe de souris reçoit un régime occidental (*western diet*, WD) et, un autre, un régime standard (*normal chow*, NC) servant de contrôle. Contrairement aux modèles transgéniques, le modèle DIO induit progressivement l'obésité et ses comorbidités, reproduisant les altérations métaboliques et immunitaires humaines comme la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique. Il permet d'évaluer l'effet de l'obésité sur les lymphocytes T CD8$^+$ infiltrant la tumeur et leur réponse aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Dysfonctionnement des lymphocytes T CD8$^+$ dans l'obésité

Les lymphocytes T CD8$^+$ jouent un rôle clé dans l'immunosurveillance antitumorale grâce à leur capacité cytotoxique. Cependant, dans un contexte d'obésité, ils subissent des altérations fonctionnelles significatives. Les auteurs mettent en évidence une activité cytotoxique réduite des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL). En particulier, l'expression de gènes clés pour leur fonction effectrice, tels que *Ifnγ* (interféron gamma), *Prf1* (perforine) et *Gzmb* (granzyme B), est significativement réduite chez les souris obèses. Ce phénomène est lié à un défaut métabolique majeur : l'incapacité des TIL à opérer le « *switch métabolique* » : le basculement d'un métabolisme dominé par la phosphorylation oxydative vers un métabolisme glycolytique est indispensable à la synthèse des molécules impliquées dans les fonctions effectrices des lymphocytes T [6].

Par ailleurs, les TIL des souris obèses ne présentent pas d'augmentation de marqueurs d'épuisement tels que PD-1, mais conservent un profil métabolique dominé par la phosphorylation oxydative. Cette signature altérée reflète une suppression de leur fonction dans le microenvironnement tumoral de souris obèses.

Conséquences du dysfonctionnement des lymphocytes T CD8$^+$ sur l'immunosurveillance et l'immunoédition

L'immunosurveillance repose sur la capacité des lymphocytes T CD8$^+$ à identifier et éliminer les cellules potentiellement tumorales avant qu'elles ne deviennent malignes. Dans le contexte

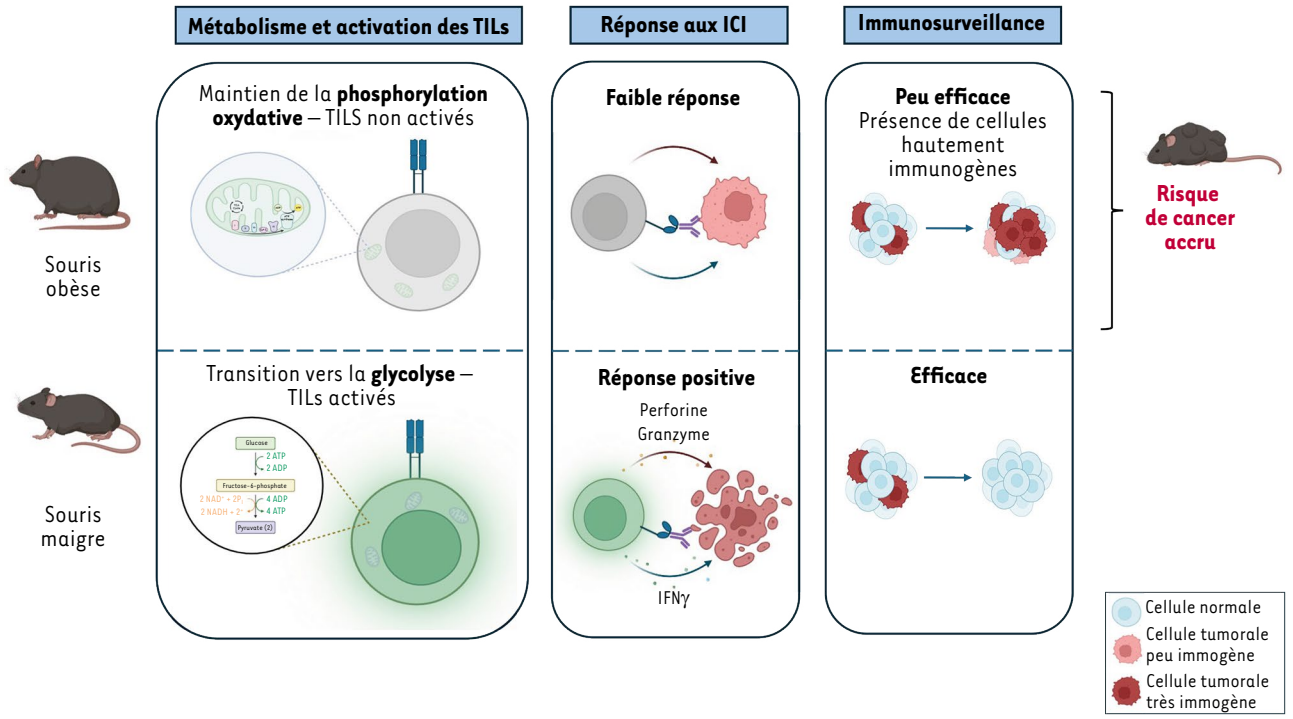

Figure 2. Impact de l'obésité sur la fonction immunitaire et le risque de cancer. Chez les souris maigres, les lymphocytes T infiltrant la tumeur (TILs) adoptent un métabolisme glycolytique actif, favorisant leur prolifération, leur activation, leur fonction cytotoxique et une immunosurveillance efficace. Cette transition métabolique vers la glycolyse leur permet de répondre efficacement aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI). À l'inverse, chez les souris obèses, les TILs ne réalisent pas cette transition et restent dépendants de la phosphorylation oxydative, ce qui les maintient dans un état non activé. Leur efficacité est altérée par un environnement inflammatoire et lipidique. En conséquence, l'immunosurveillance est déficiente et la réponse aux ICI est généralement moins bonne.

de l'obésité, les TIL CD8$^+$ perdent leur capacité cytotoxique, réduisant la production d'IFN-γ, de perforine et de granzyme B. Les auteurs ont aussi montré qu'en situation d'obésité, la diminution d'IFN-γ affecte la présentation antigénique des cellules tumorales. En effet, l'IFN-γ induit l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) à leur surface. Le CMH-I permet la présentation des antigènes, essentielle à leur reconnaissance par les lymphocytes T. Une baisse d'IFN-γ entraîne donc une diminution de l'expression du CMH-I, limitant la capacité du système immunitaire à détecter et éliminer ces cellules, ce qui pourrait expliquer l'immunosurveillance défaillante observée chez les individus obèses. L'immunoédition est un processus en trois phases (élimination, équilibre, échappement) qui décrit comment le système immunitaire élimine les cellules tumorales les plus immunogènes, tout en permettant la survie de variants capables d'échapper à cette pression sélective. Dans l'environnement obèse, ce processus est altéré : les cellules tumorales échappent à la pression immunitaire tout en conservant des caractéristiques immunogènes. Ces anomalies métaboliques et fonctionnelles des TIL, combinées à une immunosurveillance affaiblie, modifient la dynamique à long terme de la progression tumorale. Ainsi, les tumeurs prolifèrent plus rapidement et présentent un risque accru de métastases, renforçant l'impact négatif de l'obésité sur les défenses immunitaires et la lutte contre le cancer [2, 7].

Le paradoxe de l'obésité : des tumeurs plus visibles pour le système immunitaire ?

Les auteurs confirment que la réponse immunitaire antitumorale des souris obèses est inefficace. Cela n'explique pas pourquoi les patients obèses répondent mieux à l'immunothérapie. Pour explorer cette question, des sarcomes prélevés sur des souris obèses ou non ont été transplantés chez des souris receveuses non obèses. Les sarcomes provenant de souris non-obèses ont progressé rapidement : 18 sur 20 souris avaient des tumeurs dépassant 500 mm^3 après 30 jours. À l'inverse, les sarcomes provenant de souris obèses étaient rejetés ou moins avancés : seulement 11 sur 20 souris avaient des tumeurs avancées après 40 jours.

Pour aller plus loin, un groupe de souris receveuses a reçu un traitement par

anti-PD1 : 15 sur 20 souris transplantées avec des sarcomes obèses ont rejeté leurs tumeurs après traitement, contre seulement 5 sur 20 pour les sarcomes non-obèses. Ces données suggèrent que les tumeurs issues de souris obèses sont plus immunogènes et présentent davantage d'antigènes détectables par le système immunitaire.

L'importance de la restauration métabolique pour renforcer l'immunosurveillance

Dans le but de restaurer la fonction des TIL CD8$^+$, les auteurs ont évalué le potentiel de la perte de poids comme stratégie thérapeutique. Les traitements de première ligne contre l'obésité combinent un régime strict et une activité physique, mais seuls 20 % des patients maintiennent une perte de poids durable [8]. Parmi les thérapies émergentes, on retrouve le sémaglutide, un agoniste du récepteur de GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), initialement conçu pour traiter le diabète de type 2 [9]. Il suscite de l'intérêt pour sa capacité à induire une perte de poids durable et ses propriétés anti-inflammatoires prometteuses [10]. Les auteurs ont donc étudié deux stratégies dans le modèle murin décrit précédemment (*Figure 1*). Pour la première intervention, des souris initialement obèses sous régime occidental ont été soumises à un régime normal. Ce changement a permis une perte de poids d'environ 25 %, accompagnée d'une amélioration métabolique significative : réduction de 40 % du taux de cholestérol et une normalisation des taux d'enzymes hépatiques. Les lymphocytes T CD8$^+$ ont également montré une récupération partielle de leur activité cytotoxique, avec une augmentation de 45 % de la production d'IFN-γ. Ces améliorations ont permis une réponse bien plus efficace à l'immunothérapie : la réduction tumorale observée après traitement anti-PD-1 dans ce groupe a atteint 60 %, contre seulement 20 % chez les souris obèses restées sous régime occidental et également traitées par anti-PD-1. Ces résultats soulignent que la perte de poids via un retour à une alimentation saine, en restaurant le métabolisme et la fonction des lymphocytes T, potentialise significativement l'efficacité des ICI.

En revanche, bien que le sémaglutide ait permis une perte de poids similaire (24 %), il n'a pas restauré la fonction des lymphocytes T CD8$^+$. Ceux-ci sont restés dépendants de la phosphorylation oxydative, une source d'énergie moins efficace pour leur activité cytotoxique. Les souris obèses traitées au sémaglutide ont donc montré une réponse marginale aux immunothérapies, soulignant que la perte de poids sans amélioration métabolique reste insuffisante pour optimiser les réponses antitumorales.

Conclusion

L'obésité induit une immunosuppression multifactorielle en perturbant l'environnement inflammatoire et métabolique de l'organisme. Dans ce contexte, le fonctionnement des LT CD8$^+$ est altéré avec une réduction de leur activité cytotoxique, compromettant l'immunosurveillance antitumorale et l'immunoédition, et augmentant ainsi le risque de développement tumoral (*Figure 2*). Ce défaut d'immunoédition favorise l'émergence de cellules tumorales plus immunogènes, qui, bien qu'ayant échappé à une détection précoce, deviendraient plus facilement reconnaissables une fois que les lymphocytes T sont réactivés, notamment par les traitements par ICI. L'étude suggère ainsi que les tumeurs des individus obèses pourraient constituer des cibles plus visibles pour l'immunothérapie.

Des interventions, telles qu'un retour à une alimentation saine, permettent de restaurer partiellement la fonction des lymphocytes T CD8$^+$ et d'améliorer leur réponse aux ICI. En revanche, bien que le sémaglutide entraîne une perte de poids significative, il ne parvient pas à corriger les altérations métaboliques sous-jacentes des lymphocytes T. Ainsi, la perte de poids seule semble insuffisante pour restaurer pleinement l'immunité antitumorale : c'est la restauration du métabolisme cellulaire qui en conditionne l'efficacité. ◊

Obesity at the crossroads: between immunity and cancer

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Assumpção JAF, Pasquarelli-do-Nascimento G, Duarte MSV, *et al.* The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy. *J Biomed Sci* 2022 ; 29 : 12.
2. Liu X-Z, Pedersen L, Halberg N. Cellular mechanisms linking cancers to obesity. *Cell Stress* 2021 ; 5 : 55-72.
3. Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, *et al.* Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med* 2019 ; 25 : 141-51.
4. An Y, Wu Z, Wang N, *et al.* Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 2020 ; 18 : 235.
5. Dyck L, Prendeville H, Raverdeau M, *et al.* Suppressive effects of the obese tumor microenvironment on CD8 T cell infiltration and effector function. *J Exp Med* 2022 ; 219 : e20210042.
6. Chang CH, Curtis JD, Maggi Jr LB *et al.* Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis: *Cell* 2013 ; 153 : 1239-51.
7. Annett S, Moore G, Robson T. Obesity and cancer metastasis: molecular and translational perspectives. *Cancers* 2020 ; 12 : 3798.
8. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance23. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 82 : 222S-5S.
9. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, *et al.* Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med* 2021 Dec 21 ; 33 :159–66.
10. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm* 2016 : 3094642.