

NOUVELLE

La réponse immunitaire antitumorale radio-induite comme cible thérapeutique

Valentin Monteiro¹ , Michèle Mondini² , Eric Deutsch² ,
Germain Rousselet¹ 

¹Laboratoire Réparation et vieillissement, département de radiobiologie cellulaire et moléculaire, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Inserm U1274, université Paris-Saclay, université Paris-Cité, Fontenay-aux-Roses, France.

²Institut Gustave Roussy, université Paris-Saclay, Inserm U1030, Villejuif, France.
germain.rousselet@cea.fr

► La radiothérapie est utilisée chez plus de la moitié des patients atteints d'un cancer, en général en association avec d'autres thérapies. Les protocoles de radiothérapie ont été définis au cours du XX^e siècle, sur la base d'un objectif unique de toxicité différentielle entre les cellules tumorales et les tissus sains adjacents. Ces travaux ont conduit à l'adoption de protocoles reposant généralement sur une irradiation avec une dose totale de l'ordre de 50-70 Gy, fractionnée en doses quotidiennes de l'ordre de 2 Gy. L'amélioration de ces protocoles s'est faite dans le cadre théorique des 5R (5 aspects biologiques de l'effet des rayonnements ionisants : réparation, repopulation, redistribution, réoxygénation, radiosensibilité), et grâce à l'amé-

lioration constante des caractéristiques physiques des irradiateurs (nature des rayonnements utilisés, précision balistique) [1].

Les « deux bras » de la radiothérapie

Depuis les années 1950, les oncologues observent des cas rares, mais impressionnants, d'effet abscopal (« en dehors de la cible ») [2] (→), c'est-à-dire d'involution partielle (→ Voir *m/s* n° 11, 2025, page 929) ou totale de sites tumoraux non irradiés, après une radiothérapie [3]. Grâce aux travaux pionniers de S. Demaria et S. Formenti [4], nous savons que cet effet abscopal est la conséquence d'une réponse immunitaire antitumorale systémique, induite par l'irradiation de la tumeur. Durant les

vingt dernières années, la confirmation de la capacité de la radiothérapie à induire une réponse immunitaire antitumorale a été apportée dans des modèles précliniques. Cet effet immunitaire de la radiothérapie est dans certains cas indispensable à son efficacité [5].

Dans le même temps ont été découverts les « points de contrôle immunitaire », notamment une famille de protéines membranaires incluant PD-1 et CTLA-4, possédant une activité inhibitrice sur la réponse immunitaire. La levée de cette inhibition, grâce à l'administration d'anticorps dirigés contre ces protéines, a incontestablement représenté une avancée thérapeutique majeure en oncologie. Cependant, cette stratégie a montré ses limites car de nombreux patients pré-

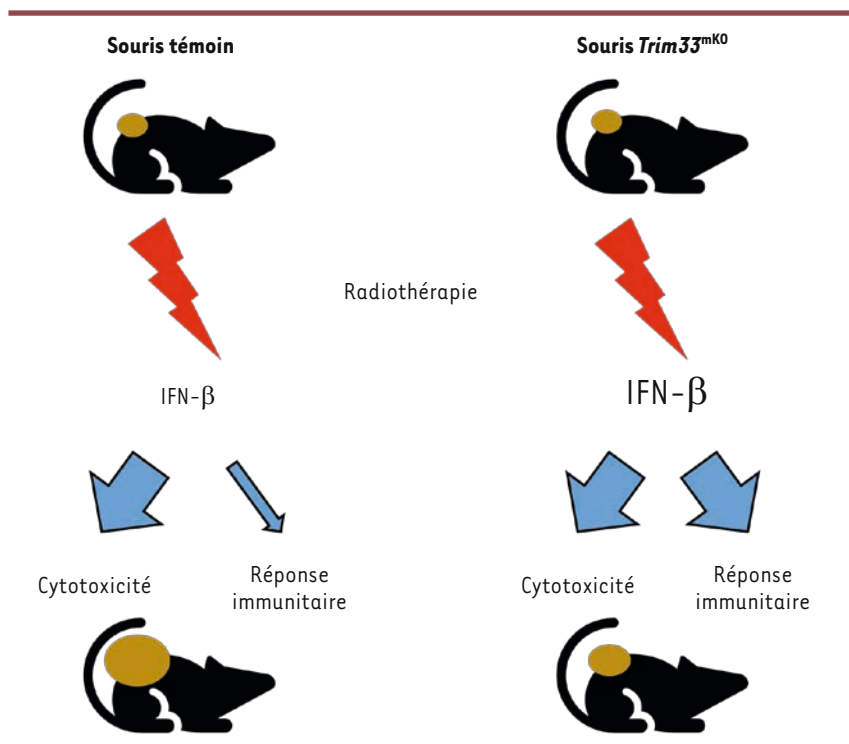


Figure 1. La délétion de *Trim33* dans les cellules de la lignée myéloïde améliore la réponse immunitaire antitumorale radio-induite.

sentent des résistances à ce traitement. Pour tenter de vaincre ces résistances, la nécessité de tester l'efficacité d'une association entre les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (pour lever le frein immunitaire) et la radiothérapie (pour appuyer sur l'accélérateur immunitaire) s'est imposée. Le bénéfice thérapeutique d'une telle association est maintenant confirmé par des résultats expérimentaux, y compris chez l'Homme [6, 7].

Cependant, les protocoles de radiothérapie ont été améliorés au fil du temps avec l'objectif d'optimiser le « bras cytotoxique » de la radiothérapie. La découverte du « bras immunitaire » de la radiothérapie a conduit à proposer de modifier les protocoles d'irradiation pour optimiser la réponse immunitaire radio-induite, et certains auteurs ont même suggéré d'ajouter un sixième R (pour *reactivation of anti-tumor immune response*) aux 5R classiques [8]. Les travaux expérimentaux ne se sont pas limités à tester l'efficacité d'approches pharmacologiques ciblant différentes protéines

impliquées dans l'activation immunitaire, mais ils ont également évalué des modifications des conditions de l'irradiation elle-même, comme le fractionnement spatial [9] ou l'irradiation à faible dose ciblant des sites tumoraux [10] ou non [11]. Dans ce contexte, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires de la réponse immunitaire radio-induite est nécessaire pour optimiser ce bras immunitaire de la radiothérapie.

La protéine TRIM33, un point de contrôle de la production d'interféron β par les cellules myéloïdes

La réponse immunitaire radio-induite repose au moins en partie sur l'activation, par les rayonnements ionisants, de la voie de signalisation cGAS (*cyclic GMP-AMP synthase*)/STING (*stimulator of interferon genes*), culminant dans l'induction des gènes codant les interférons de type I, notamment l'interféron β . Cette cytokine est alors capable de renforcer l'acti-

vation des cellules dendritiques et des lymphocytes T, stimulant ainsi la réponse immunitaire antitumorale. Les cellules de la lignée myéloïde constituent la source majeure d'interféron β , y compris dans le cadre de la radiothérapie [12]. Classiquement, la production d'interféron β dépend d'un signal d'activation, et elle est à la fois rapide et transitoire. Dans des cellules myéloïdes rendues génétiquement déficientes en TRIM33 (*tripartite motif-containing 33*), cette production reste dépendante d'un signal d'activation, mais elle est renforcée et prolongée [13]. TRIM33 exerce donc un rétrocontrôle négatif sur la production d'interféron β . Cet effet passe par une modification de la structure tridimensionnelle locale de la chromatine : TRIM33 inhibe la formation d'une boucle entre le gène *Ifnb1*, qui code cet interféron, et un *enhancer* fort de ce gène, situé à distance [14].

La délétion de *Trim33* dans les cellules de la lignée myéloïde améliore le bras immunitaire de la radiothérapie

Nous avons testé la possibilité que la délétion de *Trim33* dans les cellules de la lignée myéloïde chez la souris, en supprimant un frein physiologique agissant sur la production de l'interféron β , améliore la réponse immunitaire induite par l'irradiation, et améliore ainsi l'efficacité de la radiothérapie. Nous avons d'abord montré que l'absence de TRIM33 conduisait à une surexpression de *Ifnb1* après une irradiation directe des cellules myéloïdes *in vitro*, ou après une coculture de ces cellules avec des cellules tumorales irradiées. Étonnamment, la voie cGAS/STING semble impliquée dans l'induction de *Ifnb1* dans ce dernier cas, mais pas dans le cas d'une irradiation directe. Nous avons ensuite montré que des souris porteuses d'une délétion de *Trim33* dans les cellules de la lignée myéloïde (souris *Trim33^{mKO}*) avaient une meilleure réponse à la radiothérapie que des souris témoins, dans différents modèles tumoraux sous-cutanés ou orthotopiques (Figure 1).

Cette amélioration de l'efficacité de la radiothérapie était dépendante de la signalisation par les interférons de type I, puisqu'elle pouvait être supprimée en administrant à ces souris un anticorps bloquant dirigé contre le récepteur de ces interférons. Enfin, nous avons montré qu'il s'agissait d'une amélioration de la réponse immunitaire antitumorale. D'une part, la déplétion des lymphocytes T exprimant CD8 (par l'injection d'anticorps anti-CD8) était capable de masquer l'effet bénéfique antitumoral du génotype *Trim33*^{mK0}, ce qui témoigne du rôle clé de cette population cellulaire. D'autre part, les souris guéries de la tumeur devenaient résistantes à une injection ultérieure de cellules de la même lignée tumorale, un « effet mémoire » caractéristique d'une réponse immunitaire adaptative [15].

Perspectives

L'analyse de la composition cellulaire du microenvironnement immunitaire tumoral en utilisant des marqueurs classiques n'a pas encore révélé le mécanisme précis de cette modulation de la réponse immunitaire radio-induite par la protéine TRIM33. Il est donc probable que le décryptage de ce mécanisme fournira des informations nouvelles sur l'effet immunitaire antitumoral de la radiothérapie.

Par ailleurs, contrairement aux stratégies thérapeutiques consistant à activer pharmacologiquement STING ou à administrer de l'interféron β exo-

gène, dont la mise en œuvre est limitée par leur toxicité systémique, une stratégie d'inactivation de *TRIM33* pour renforcer la réponse immunitaire radio-induite offrirait la possibilité d'une intervention thérapeutique restreinte à la zone irradiée parce que cette stratégie est dépendante de l'irradiation.

Enfin, les effets de l'inactivation de *Trim33* chez la souris confirment que la modulation de la réponse immunitaire radio-induite modifie l'efficacité globale de la radiothérapie anticancéreuse. Son optimisation pourrait donc passer non seulement par l'adaptation du fractionnement et des paramètres physiques de l'irradiation, mais également par la modulation ciblée de régulateurs de la réponse immunitaire radio-induite. Réviser les protocoles de radiothérapie à la lumière de cette information pourrait ouvrir la voie à des améliorations considérables, y compris dans le cas, fréquent, de son association avec d'autres types de thérapies. \diamond

The radio-induced antitumor immune response as a therapeutic target

CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Harrington K, Jankowska P, Hingorani M. Molecular biology for the radiation oncologist: the 5Rs of radiobiology meet the hallmarks of cancer. *Clin Oncol* 2007 ; 19 : 561-71.
- Gilgenkrantz H, Abscopal. *Med Sci (Paris)* 2025 ; 11 : 929.
- Reynders K, Illidge T, Siva S, et al. The abscopal effect of local radiotherapy: Using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev* 2015 ; 41 : 503-10.
- Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 862-70.
- Burnette BC, Liang H, Lee Y, et al. The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type I interferon-dependent innate and adaptive immunity. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 2488-96.
- Formenti SC, Rudqvist N-P, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med* 2018 ; 24 : 1845-51.
- Huang J, Theelen WSME, Belcaid Z, et al. Combination of pembrolizumab and radiotherapy induces systemic antitumor immune responses in immunologically cold non-small cell lung cancer. *Nat Cancer* 2025 ; 6 : 1676-92.
- Boustani J, Grapin M, Laurent P-A, et al. The 6th R of radiobiology: Reactivation of anti-tumor immune response. *Cancers* 2019 ; 11 : 860.
- Bergeron P, Dos Santos M, Sitterle L, et al. Non-homogenous intratumor ionizing radiation doses synergize with PD1 and CXCR2 blockade. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 8845.
- Barsoumian HB, Ramapriyan R, Younes AI, et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. *J Immunother Cancer* 2020 ; 8 : e000537.
- Chen J, Levy A, Tian A-L, et al. Low-dose irradiation of the gut improves the efficacy of PD-L1 blockade in metastatic cancer patients. *Cancer Cell* 2025 ; 43 : 361-79.e10.
- Deng L, Liang H, Xu M, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. *Immunity* 2014 ; 41 : 843-52.
- Ferri F, Parcelier A, Petit V, et al. TRIM33 switches off *Ifnb1* gene transcription during the late phase of macrophage activation. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 8900.
- Assouvie A, Rotival M, Hamroune J, et al. A genetic variant controls interferon- β gene expression in human myeloid cells by preventing C/EBP- β binding on a conserved enhancer. *PLoS Genet* 2020 ; 16 : e1009090.
- Assouvie A, Gerbé-de-Thoré M, Torres C, et al. Deleting *Trim33* in myeloid cells improves the efficiency of radiotherapy through an interferon β -dependent antitumor immune response. *Cancer Immunol Res* 2025 ; 13 : 109-21.



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

