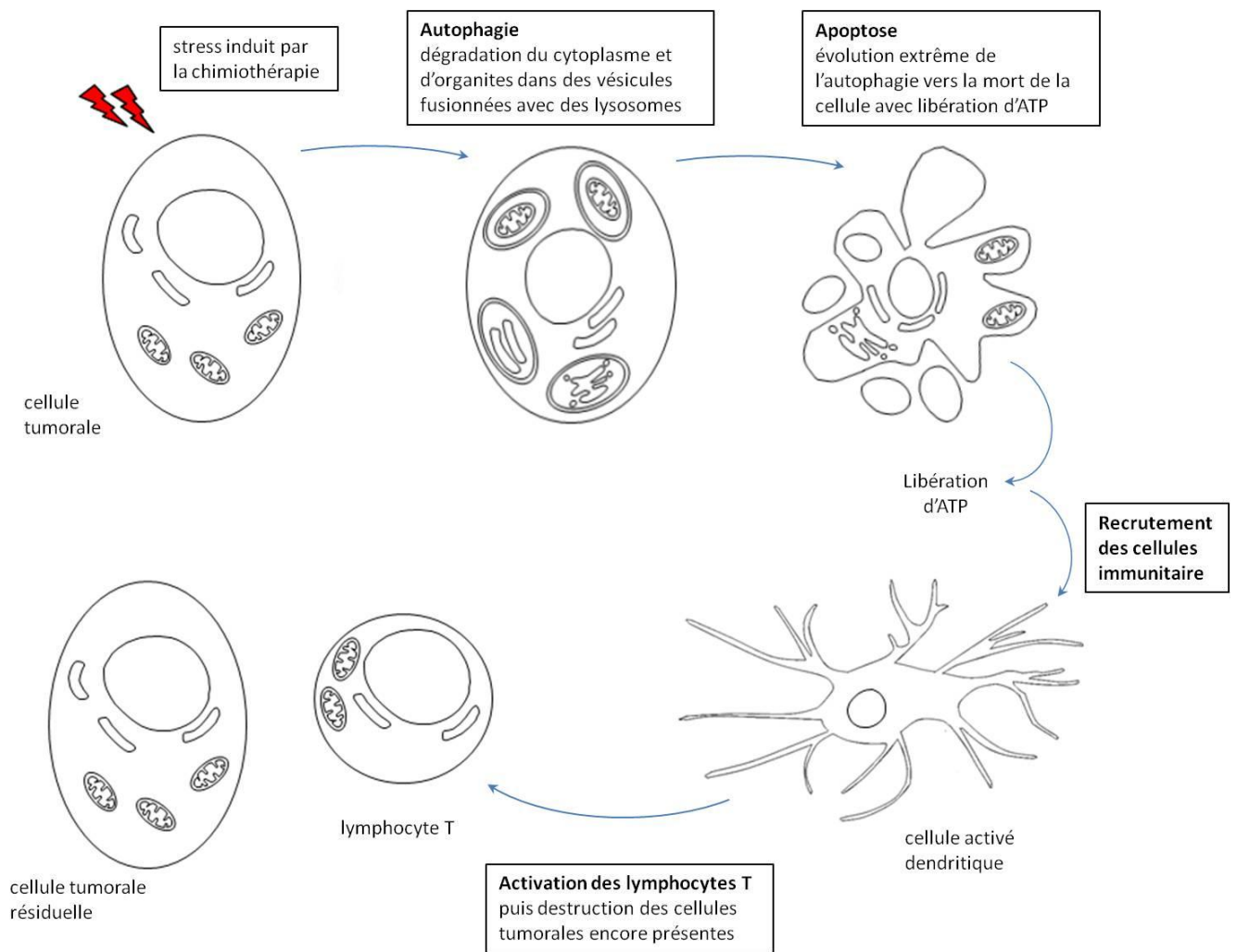


L'autophagie cellulaire : une clé du succès des chimiothérapies via une réponse immunitaire spécifique

Contrairement aux idées reçues, la chimiothérapie ne détruit pas à elle seule une tumeur. En plus de ces effets directs, appelés cytotoxiques, sur les cellules cancéreuses, elle permet de mobiliser le système immunitaire du patient contre sa tumeur. Guido Kroemer, professeur universitaire et praticien hospitalier à l'Université Paris Descartes – HEGP (AP-HP), et son équipe « Apoptose, cancer et immunité » (Institut de cancérologie Gustave Roussy, Inserm, Université Paris-Sud, Centre de Recherche des Cordeliers) ont démontré qu'une mort cellulaire immunogénique est à l'origine de ce processus. Ainsi, la mort des cellules cancéreuses provoquée par la chimiothérapie stimule une réponse immunitaire spécifique contre les cellules tumorales résiduelles, et c'est cette réponse qui est responsable des effets à long terme du traitement anticancéreux.

D'une certaine manière, certains agents chimiothérapeutiques convertissent les cellules tumorales en vaccin thérapeutique grâce à l'induction de la mort cellulaire immunogénique. Pour être immunogénique, la mort des cellules cancéreuses doit être précédée par l'autophagie, une dégradation partielle des cellules suite à des stress externes, notamment provoqués par les traitements anticancéreux. Les cellules tumorales mourantes libèrent des messages d'alerte, dont de l'ATP (molécules de stockage d'énergie), recrutant ainsi les cellules immunitaires et permettant une réponse ciblée contre les cellules cancéreuses encore présentes. En effet l'ATP extracellulaire est responsable de l'attraction des cellules dendritiques, les sentinelles du système immunitaire, au sein de la tumeur. Celles-ci alertent et activent les lymphocytes T, qui sont alors capables de s'attaquer spécifiquement aux cellules tumorales restantes. Cette découverte ouvre un nouveau champ de recherche sur le lien entre chimiothérapie et la réponse immunitaire spécifique anti-tumorale. « Nos résultats montrent que l'autophagie des cellules tumorales est essentielle pour alerter le système immunitaire du patient », explique Guido Kroemer.



Processus d'autophagie immunogène

Il faut savoir que l'autophagie est souvent supprimée dans les cellules tumorales, ce qui inhibe la libération d'ATP par les cellules tumorales mourantes et réduit donc l'efficacité thérapeutique au niveau immunitaire. Les scientifiques ont trouvé une stratégie pour augmenter la réponse thérapeutique dans ces cas. En inhibant l'enzyme qui dégrade l'ATP extracellulaire, ils ont provoqué l'augmentation de la concentration de ces molécules énergétiques au sein de la tumeur. Ils ont également observé un rétablissement du recrutement des cellules immunitaires et une amélioration des effets de la chimiothérapie suite au rétablissement de concentrations élevées d'ATP extracellulaire. Cela pourrait être une piste de traitement supplémentaire pour les patients dont le cancer ne présente peu ou pas d'autophagie. Il reste donc à évaluer de tels traitements hautement expérimentaux et efficaces - chez la souris - dans des essais cliniques chez l'homme.

Publication

G. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice.

Michaud M, Martin I, Sukkuwala A, Adjemian S, Ma Y, Pellegati P, Shen S, Kepp O, Scoazec M, Mignot G, Rello-Varona S, Tailler M, Menger L, Vacchelli E, Galluzzi L, Ghiringhelli F, Galluzzi L, di Virgilio F, Zitvogel L, Kroemer G.

Science. 2011 Dec16;334:1573-1577

Guido Kroemer, M.D., Ph.D. PU-PH

Affiliations:

1 INSERM, U848, Villejuif, France

2 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

3 Metabolomics Platform, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

4 Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

5 Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France

Contact presse

Université Paris Descartes

Alice Tschudy & Pierre-Yves Clausse

01 76 53 18 63 / 17 98

presse@parisdescartes.fr