



PROJET 6

Des nutriments contre le cancer

## Impact des nutriments sur la réponse immunitaire dans les thérapies anti-checkpoint

### PORTEUR DU PROJET

**Élodie Segura**

INSERM U932, Institut Curie, Paris

### CONTEXTE

Les immunothérapies par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) peuvent provoquer des réponses durables dans plusieurs types de cancer, mais pour un nombre réduit de patients répondants. L'optimisation de l'approche nécessite une meilleure connaissance des mécanismes de résistance immunitaire et des facteurs susceptibles de les moduler.

Parmi les facteurs environnementaux, la nutrition représente un acteur clé, capable d'interférer avec le système immunitaire par le biais de métabolites produits soit par la digestion de l'hôte, soit par son microbiote intestinal. Les interventions diététiques et les apports de nutriments spécifiques apparaissent donc comme une source de bénéfices potentiels pour les patients traités par ICI.

### ENJEU

Le récepteur aryl-hydrocarbone (AhR) représente à cet égard une cible d'intérêt. Ce facteur de transcription\* à la forte action anti-inflammatoire peut être activé par des molécules exogènes (ligands) présents dans les nutriments. Reste désormais à préciser l'effet d'une administration volontaire d'agonistes AhR alimentaires sur la réponse immunitaire et sa capacité à renforcer l'effet des traitements anticancéreux par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire.

\* Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription d'un gène. Elle interagit avec l'ADN et l'ARN-polymérase.

### VOIE DE RECHERCHE

Pour étudier l'impact de l'apport en agonistes AhR via des nutriments, l'équipe lauréate de l'appel à projets du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain a réalisé une expérimentation dans laquelle des souris sont nourries avec des régimes synthétiques sur mesure.

Les premiers résultats ont permis d'émettre l'hypothèse que les agonistes alimentaires AhR auraient un impact sur les réponses antitumorales lors des immunothérapies par ICI via la régulation des propriétés des cellules immunitaires, en particulier les cellules T et les cellules NK.

### LE PROJET

L'étape suivante est la validation de l'hypothèse. À cet égard, l'équipe a monté une étude sur des tumeurs « naturelles », combinant cytométrie en flux, analyse transcriptomique et imagerie en vue de mieux comprendre les mécanismes immunitaires modulés par les ligands AhR présents dans les nutriments lors de la réponse aux ICI. La compréhension des voies moléculaires impliquées dans la réponse versus la résistance au traitement devrait également permettre l'identification de nouveaux biomarqueurs pronostiques et prédictifs.

### PERSPECTIVES

Ce projet ouvrira de nouvelles voies de recherche dans les domaines de la biologie AhR, de l'immunologie et de l'onco-immunologie. Il permettra aux patients de profiter d'une surveillance optimisée de leur régime alimentaire et justifiera des interventions diététiques ciblées, visant à améliorer leur traitement via une supplémentation en agonistes AhR.