



Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (44) Module d'immunologie virologie et cancer du Master de cancérologie de Lyon



Contact Équipe pédagogique

Julien Marie
julien.marie@inserm.fr

► Dans le cadre d'un partenariat avec *médecine/sciences*, et pour la quatrième année consécutive, des étudiants du module d'enseignement « d'immunologie virologie et cancer » du Master de cancérologie de Lyon présentent une analyse d'articles scientifiques récents faisant état d'observations innovantes et importantes. Ce travail a été encadré par des chercheurs confirmés du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL). Le Master de cancérologie (université Claude Bernard Lyon1 - VetAgroSup) accueille chaque année 40 étudiants en M1 et environ 80 en M2. Ce master dit « d'excellence » (master international labellisé Université de Lyon) assure aux étudiants de M1 une formation à la cancérologie reposant sur un socle de base commun (biologie cellulaire, moléculaire, immunologie, bio-statistique, épidémiologie, recherche translationnelle, etc.). Les étudiants de M2 peuvent choisir l'un des parcours suivants : 1) Biologie du Cancer ; 2) Innovations thérapeutiques en Cancérologie ; 3) Médecine de précision en Cancérologie ; 4) *Cancer Bio-engineering*.

Le Master de cancérologie de Lyon repose sur une forte implication des chercheurs et enseignants-cher-

cheurs du laboratoire d'excellence en développement et cancérologie (LabEx DEVweCAN), ainsi que sur un partenariat solide avec plusieurs instituts à travers le monde dont le MIT (*Massachusetts Institute of Technology*, Cambridge, États-Unis), l'université d'Harvard (Boston, États-Unis), l'université de San Diego (États-Unis), *University of City of London* (UCL), le *Beatson Institute de Glasgow* (Royaume-Uni), les universités de Shanghai Jiao Tong (République populaire de Chine, RPC), de Tokyo et de Tohoku (Japon), de Melbourne (Australie) et d'Auckland (Nouvelle-Zélande). ◀

Pour plus d'informations :

https://master-cancerologie.univ-lyon1.fr/icap_web-site/545/11762_julien.marie@inserm.fr

NOUVELLE

Le dysfonctionnement mitochondrial, nouvelle cible thérapeutique pour restaurer les réponses immunitaires épuisées contre le VHB

Léa Clément¹, Barbara Testoni²

► Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépatotrope qui est responsable d'infections aiguës et chroniques. L'infection aiguë par ce virus est contrôlée par le système immunitaire : la réponse antivirale conduit à une inhibition totale de la réplication du virus et à son élimina-

tion. Une infection chronique se développe cependant dans 95 % des cas, si le contact avec le virus survient dans l'enfance, et dans 5 à 10 % des cas d'infection, si le contact survient à l'âge adulte. L'infection chronique par le VHB est un problème de santé publique majeur : on estime en effet

¹University de Lyon, UMR_S1052, CRCL (*Cancer Research Center of Lyon*), 69008 Lyon, France.

²Inserm U1052 - CRCL, 69008 Lyon, France.
barbara.testoni@inserm.fr
leaaa.clement@live.fr

aujourd'hui que 300 millions de personnes, dans le monde, sont chroniquement infectées par ce virus. Elles sont ainsi à fort risque de développer des formes graves de maladies du foie induites par le virus, pouvant aller jusqu'au carcinome hépatocellulaire (CHC) [1, 2].

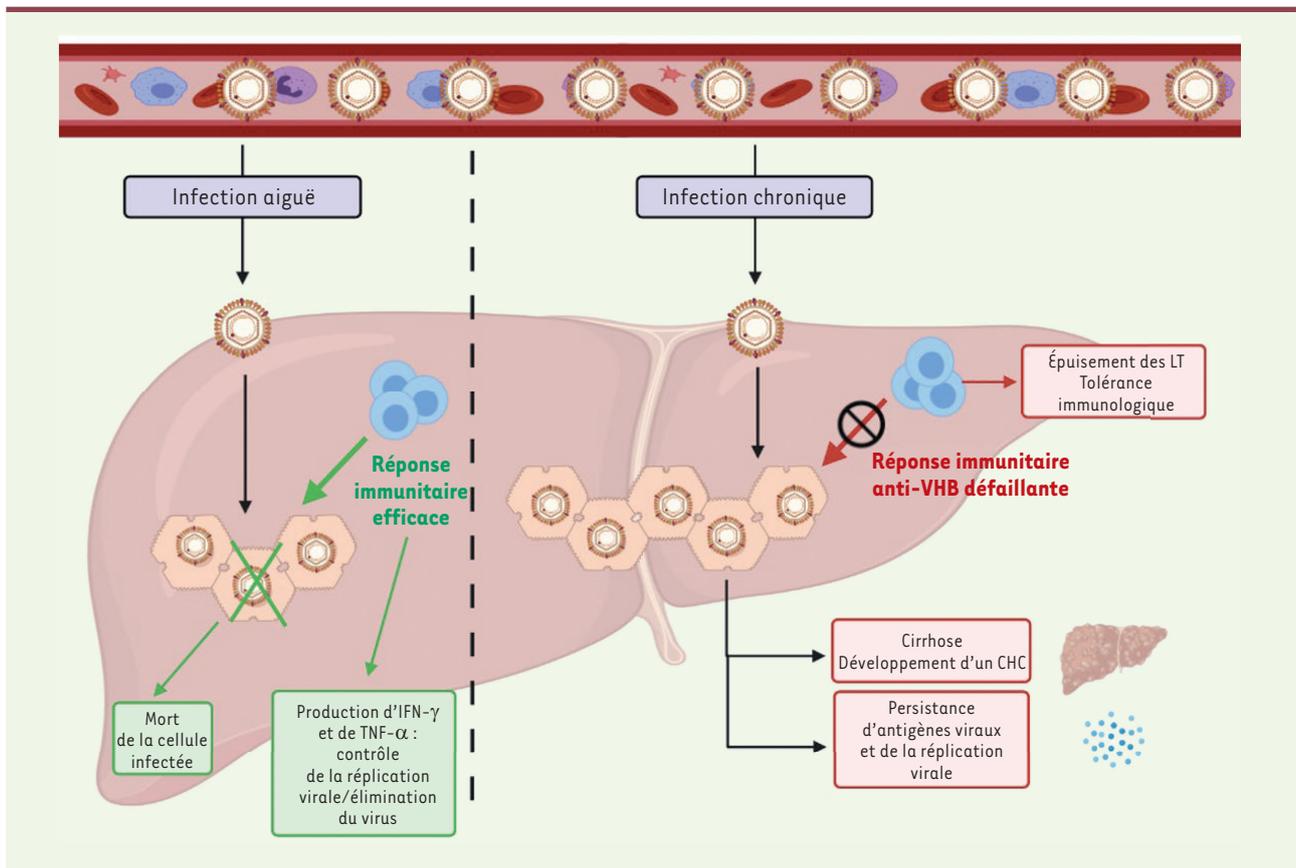


Figure 1. Schématisation de la réponse immunitaire mise en place lors de l'infection par le VHB (virus de l'hépatite B). Lors d'une infection aiguë, la réponse immunitaire, dirigée contre les hépatocytes infectés, conduit à la mort de ces cellules ainsi qu'à une production de cytokines qui contrôlent la réplication virale. Au contraire, lors d'une infection chronique, la réponse immunitaire dirigée contre le virus est inefficace. On observe alors une progression de la maladie, pouvant évoluer vers une cirrhose et le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). LT : lymphocytes T.

La chronicité de l'infection est déterminée par plusieurs facteurs : la persistance de la molécule clé du cycle de réplication du VHB, l'ADNccc (ADN circulaire clos de façon covalente) dans le noyau des hépatocytes infectés ; l'intégration du génome viral dans celui de l'hôte ; et la défaillance de la réponse immunitaire contre le virus [3]. L'ADNccc permet au virus de se répliquer et est à l'origine de la formation de nouvelles particules infectieuses et d'antigènes viraux. L'ADN intégré du VHB est la source de l'antigène viral de surface (AgHBs) et le niveau d'antigènes viraux dans le foie et dans la circulation sanguine des patients infectés pourrait contribuer à l'établissement d'un microenvironnement tolérogène et à l'épuisement des réponses immunitaires développées contre le virus (Figure 1).

Il n'existe, actuellement, aucun traitement curatif permettant de remédier à l'hépatite B chronique : les thérapies disponibles sont efficaces pour inhiber la réplication virale mais leur impact reste limité sur les niveaux d'ADNccc et d'antigènes circulants. Il est donc nécessaire d'appliquer ces traitements sur de longues périodes afin d'éviter le risque de réactivation du virus, si la thérapie est arrêtée, et la persistance de forts taux d'antigènes viraux [4]. Pour pouvoir atteindre une guérison de l'hépatite B, il est donc impératif de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'éliminer l'ADNccc et les antigènes viraux, tout en re-stimulant la réponse immunitaire de l'hôte. L'étude de Fiscaro *et al* [5] s'est intéressée à l'identification des voies d'activation des lymphocytes T CD8 (LT CD8), des

lymphocytes particulièrement impliqués dans la réponse anti-virale mais qui sont « épuisés » chez les patients atteints d'infection chronique, afin de remédier à cette épuisement et de retrouver une réponse immunitaire.

Les mitochondries des lymphocytes T de patients porteurs chroniques du VHB présentent des dysfonctionnements sévères

Plusieurs mécanismes, non exclusifs, peuvent conduire à une altération de la fonction effectrice des lymphocytes T face au virus : une augmentation de l'expression de molécules inhibitrices (PD-1, CTLA-4, etc), la production, dans leur environnement, de cytokines suppressives (comme l'interleukine (IL) 10), la fréquence ou la fonction des lymphocytes T régulateurs qui sont suppresseurs



de la réponse, mais également une baisse de la capacité de ces cellules à proliférer ou à produire des cytokines inflammatoires, comme l'IFN (interféron)- γ et le TNF- α (tumor necrosis factor alpha) [6]. Dans leur étude, Fiscaro *et al* [5] ont comparé les profils de lymphocytes T CD8, prélevés du sang de patients ayant résolu l'infection, à ceux isolés de patients atteints d'infection aiguë ou chronique. Ils ont réalisé un profilage transcriptomique des lymphocytes T CD8 spécifiques du VHB isolés à partir du sang de patients appartenant à ces trois populations et ont pu mettre en évidence, par une analyse en composantes principales suivie par un *clustering* non supervisé, des profils d'expression génique spécifiques à chaque groupe de patients. De façon très intéressante, les lymphocytes T CD8 dérivés de patients présentant une infection chronique montrent une dérégulation de plusieurs voies de signalisation, dont celles impliquées dans les fonctions mitochondriales, dans la fonction du protéasome et des lysosomes, ainsi que dans le métabolisme cellulaire en général. En se focalisant sur le dysfonctionnement mitochondrial, les auteurs ont ensuite pu montrer que ces altérations étaient associées à un défaut de polarisation de la membrane mitochondriale et à une forte teneur en espèces réactives de l'oxygène (ROS, *reactive oxygen species*). En condition physiologique, les concentrations de ROS sont finement régulées par des antioxydants, qui peuvent être générés de manière endogène ou provenir du microenvironnement. Cependant, dans le cas de l'infection chronique, les voies de régulation des ROS dans le lymphocyte T sont altérées, ce qui génère leur accumulation, conduisant à un stress oxydant et une baisse de potentiel mitochondrial. Fiscaro *et al.* ont également observé une diminution de l'expression de gènes impliqués dans le transport mitochondrial ou dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Les mitochondries étant les organelles dévouées à la production d'énergie dans la cellule, ces mécanismes pourraient être impliqués dans l'épui-

sement des lymphocytes T observé chez ces patients. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Schurich *et al* [7], qui montrent une relation entre la baisse de potentiel mitochondrial et la limitation de la plasticité métabolique des lymphocytes T CD8 épuisés. Cela a pour conséquence une diminution de leur potentiel cytotoxique, essentiel pour le maintien de la réponse antivirale.

La thérapie antioxydante permet le sauvetage des fonctions antivirales des lymphocytes T

Les auteurs ont ensuite recherché si cette dérégulation des fonctions mitochondriales était réversible. Ils ont donc traité les lymphocytes T CD8 prélevés du sang des patients chroniquement infectés avec des molécules antioxydantes, comme le piègeur de ROS Mito-Tempo, et les ont stimulés avec des peptides dérivés des protéines virales (pour mimer l'infection par le VHB). Ils ont observé une réduction de la dépolarisation mitochondriale, une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans les fonctions mitochondriales et une baisse des niveaux basaux de ROS, dans les lymphocytes T CD8 traités avec les antioxydants par rapport aux lymphocytes non traités. Cette réponse positive permet ainsi une augmentation de la viabilité cellulaire, de la capacité d'expansion et de la production de cytokines pro-inflammatoires, IFN- γ et TNF- α . Les réponses antivirales des lymphocytes T CD8 traités sont alors presque similaires à celles observées dans les cellules de patients résolvant l'infection. L'action des antioxydants est plus efficace sur les lymphocytes T CD8 spécifiques du VHB dérivés des patients chroniquement infectés que sur les lymphocytes de patients dont l'infection est résolue. De plus, les antioxydants ont un effet marginal sur la population globale de lymphocytes, suggérant une action spécifique de ces molécules sur la population de lymphocytes T CD8 ayant un profil d'épuisement fonctionnel, limitant ainsi les potentiels effets indésirables.

Les perspectives pour la thérapie de l'hépatite B chronique

Les traitements actuels contre l'hépatite B bloquent l'enzyme virale essentielle pour la production de nouveaux virions. Ils sont donc capables de diminuer la charge virale intrahépatique et sérique et de ralentir la progression de la maladie. Cependant, ils n'ont aucun effet significatif sur les taux de molécules d'ADNccc dans le foie, ni sur les taux d'antigènes viraux circulants. Cela signifie que la thérapie doit être maintenue à vie pour éviter la reprise de la réplication virale à partir de la matrice ADNccc ou l'induction d'un profil d'épuisement fonctionnel des cellules immunitaires de l'hôte stimulées chroniquement par les antigènes viraux persistants. Aujourd'hui, de nombreuses études s'intéressent à la réduction de la charge antigénique, s'appuyant sur l'hypothèse qu'une diminution de la quantité d'AghBs peut déclencher la restauration de l'immunité spécifique du VHB. Toutefois, aucune donnée scientifique n'a pour l'instant soutenu cette hypothèse. Une publication très récente par Le Bert *et al.* [8] suggère que l'épuisement des lymphocytes T CD8 serait plutôt dû au temps d'exposition de ceux-ci face aux antigènes viraux circulants plutôt qu'à la quantité de ces antigènes. Dans ce contexte, l'article de Fiscaro *et al* [5], suggère que les lymphocytes T CD8 de patients atteints d'infection chronique par le VHB présentent des défaillances métaboliques qui représenteraient une des causes de leur épuisement fonctionnel. Il serait donc intéressant d'investiguer comment évoluent les fonctions mitochondriales de ces lymphocytes au cours de l'histoire naturelle de l'infection VHB chronique, et savoir s'il y a une corrélation entre la durée de l'infection et les défauts mitochondriaux. Cela représenterait un argument additionnel pour envisager de commencer la thérapie antivirale des patients plus précocement que ce qui est préconisé actuellement, sans attendre l'apparition de l'atteinte hépatique, afin

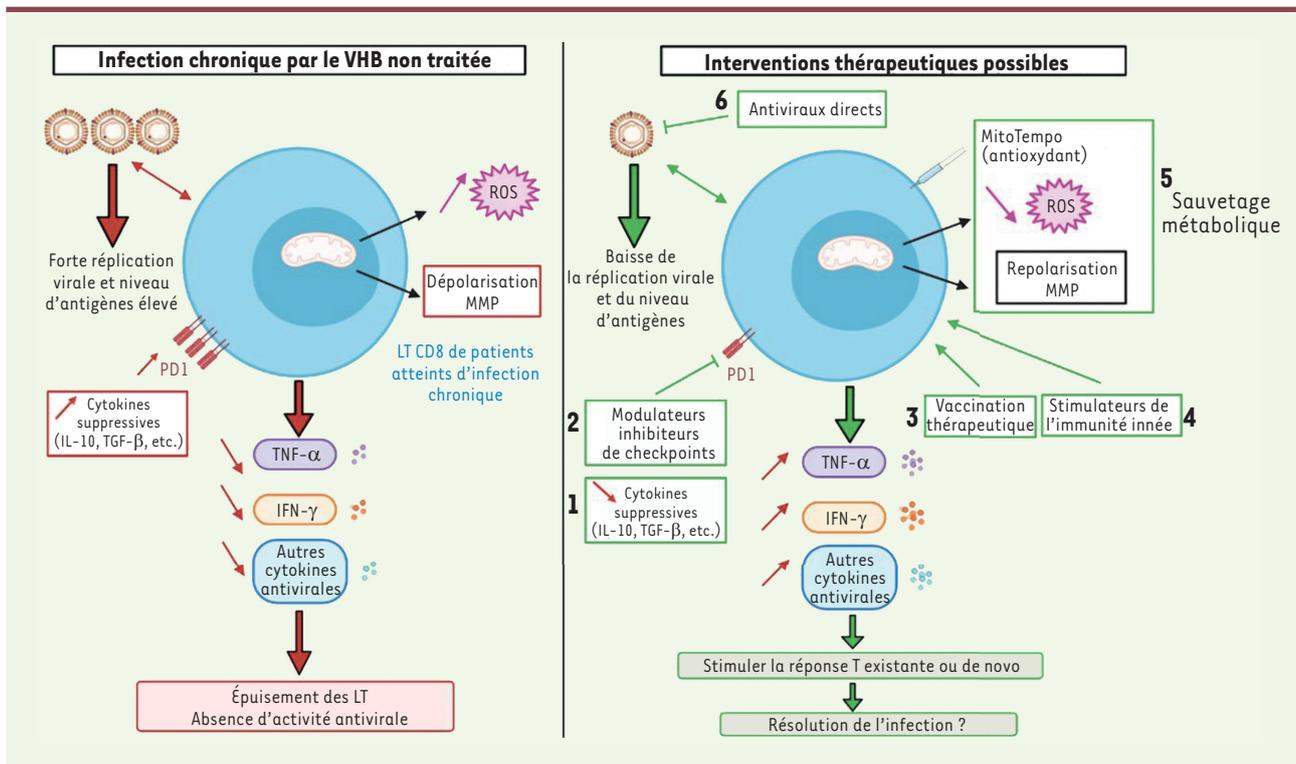


Figure 2. Schématisation des interventions thérapeutiques possibles afin de restaurer la fonctionnalité de l'activité immunitaire chez les patients atteints d'infection VHB chronique. Lorsque le patient est atteint d'une infection VHB chronique, ses lymphocytes T CD8 sont soumis à un environnement tolérogène créé par une hyper activation de voies de régulation négatives (forte présence d'antigènes viraux, augmentation de molécules inhibitrices comme PD-1, de cytokines suppressives, de lymphocytes T régulateurs supresseurs) et une altération des voies mitochondriales qui entraînent une altération de la fonction effectrice des lymphocytes T, une baisse de la production de cytokines inflammatoires, comme l'IFN- γ (interféron-gamma) et le TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) ou encore une réduction de l'expansion proliférative des lymphocytes. Ces altérations sont responsables d'une absence de réponse antivirale, d'activité immunitaire et d'un épuisement des lymphocytes T. Cependant, il existe différentes stratégies thérapeutiques en cours d'évaluation pré-clinique, notamment : l'inhibition des cytokines immunosuppressives (1) ; la modulation des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (2) ; la vaccination thérapeutique (3) ; la stimulation de l'immunité innée (4) à laquelle s'ajoute le sauvetage métabolique (5), visant à revigorer la réponse des lymphocytes T CD8 afin qu'ils puissent contrer l'infection, en combinaison avec des antiviraux directs (6). LT : lymphocytes T ; MMP : *mitochondrial membrane potential* ; ROS : *reactive oxygen species*.

de prévenir la survenue de l'épuisement des lymphocytes T CD8 et la défaillance de la réponse immunitaire.

De plus, l'étude de Fiscaro *et al.* suggère que, au-delà des différentes stratégies pour stimuler la réponse immunitaire de l'hôte (Figure 2), une correction des défauts métaboliques des lymphocytes T CD8 pourrait être nécessaire pour restaurer complètement leur activité antivirale. La thérapie antioxydante est aujourd'hui utilisée dans des essais cliniques, avec notamment l'utilisation de MitoTempo dans divers types de maladies, comme l'obésité, l'hypertension et la pré-éclampsie [9] et pourrait donc faire partie des futures combinaisons théra-

peutiques visant à diminuer la charge antigénique VHB et à restaurer la réponse immunitaire de l'hôte pour obtenir la guérison de l'hépatite B. \diamond

Mitochondrial dysfunction as a new therapeutic target to restore exhausted immune responses against HBV

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. De Martel C, Georges D, Bray F, *et al.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health* 2020 ; 8 : e180-e90
2. WHO Fact Sheets <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

3. Boeijen LL, Hoogveen RC, Boonstra A, Lauer GM. Hepatitis B virus infection and the immune response: the big questions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017 ; 31 : 265-72.
4. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov* 2019 ; 18 : 827-44.
5. Fiscaro P, Barili V, Montanini B, *et al.* Targeting mitochondrial dysfunction can restore antiviral activity of exhausted HBV-specific CD8 T cells in chronic hepatitis B. *Nat Med* 2017 ; 23 : 327-36.
6. Maini MK, Burton AR. Restoring, releasing or replacing adaptive immunity in chronic hepatitis B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 16 : 662-75.
7. Schurich A, Pallett LJ, Jajbhay D, *et al.* Distinct metabolic requirements of exhausted and functional virus-specific CD8 T cells in the same host. *Cell Rep* 2016 ; 16 : 1243-52.
8. Le Bert N, Gill US, Hong M, *et al.* Effects of hepatitis B surface antigen on virus-specific and global T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2020 ; 159 : 652-64.
9. McCarthy C, Kenny LC. Therapeutically targeting mitochondrial redox signalling alleviates endothelial dysfunction in preeclampsia. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 32683.