



La lutte contre le cancer est plus efficace à l'aube

Des scientifiques de l'UNIGE et de l'Université de Munich montrent que l'activité antitumorale du système immunitaire — et l'efficacité des immunothérapies contre le cancer — varie selon l'heure de la journée.

La capacité des tumeurs à s'implanter et à croître dépend notamment de l'efficacité du système immunitaire à les combattre. Les cellules cancéreuses, comme tout pathogène, peuvent en effet être identifiées et ciblées par une réponse immunitaire spécifique, ce que visent à renforcer les traitements par immunothérapie pour mieux combattre la maladie. Dans de précédentes études, une équipe de l'Université de Genève (UNIGE) et de l'Université Ludwig-Maximilian de Munich (LMU) avait montré que l'activation du système immunitaire était modulée selon le moment de la journée, indiquant un pic d'efficacité tôt le matin chez les êtres humains. Aujourd'hui, l'équipe de recherche démontre que la rythmicité du système immunitaire — et en particulier celle des cellules dendritiques, ses sentinelles — a un impact jusqu'ici insoupçonné sur la croissance tumorale, ainsi que sur l'efficacité des traitements immunothérapeutiques. Ces premiers résultats, à découvrir dans la revue *Nature*, indiquent que le simple fait de modifier l'heure de l'administration d'un traitement le rendrait plus efficace.

Les horloges biologiques régulent la plupart des processus physiologiques des êtres vivants sur un rythme d'environ 24 heures. Et le système immunitaire ne fait pas exception. «En étudiant la migration des cellules dendritiques dans le système lymphatique, l'un des éléments les plus essentiels de la réponse immunitaire, nous avons mis en évidence le fait que l'activation immunitaire oscille tout au long de la journée, avec un pic à la fin de la phase de repos habituelle, juste avant la reprise de l'activité», relate Christoph Scheiermann, professeur au Département de pathologie et immunologie, au Centre de recherche sur l'inflammation (GCIR) et au Centre de recherche translationnelle en onco-hématologie (CROH) de la Faculté de médecine de l'UNIGE, qui a dirigé ces travaux. «Ici, nous nous concentrons sur le cancer afin d'évaluer comment cette modulation temporelle affecte les tumeurs.»

Profil temporel des cellules dendritiques

Les scientifiques ont injecté des cellules de mélanomes à des groupes de souris à six moments différents de la journée, puis suivi l'évolution tumorale pendant deux semaines. «En ne modifiant que l'heure de l'injection, nous avons observé des résultats très surprenants: les tumeurs implantées l'après-midi se développent peu, alors que celles implantées durant la nuit grandissent beaucoup plus rapidement, suivant en cela le rythme d'activation du système immunitaire des souris», détaille Chen Wang, chercheur dans le laboratoire de Christoph Scheiermann et premier auteur de cette étude. L'équipe de recherche a ensuite reproduit l'expérience avec des souris dépourvues de système immunitaire. «Il n'y avait alors plus de différence liée à

l'heure de la journée, confirmant ainsi que la croissance des tumeurs est bien influencée par la réponse immunitaire. Les premières cellules immunitaires activées sont les cellules dendritiques de la peau, que l'on retrouve 24 heures plus tard dans le ganglion lymphatique. Les lymphocytes T sont alors activés et attaquent la tumeur.» De plus, en supprimant les horloges internes des cellules dendritiques, le rythme d'activation du système immunitaire disparaît, confirmant leur rôle clé dans ce système.

Dernière étape, les chercheurs/euses ont administré, à différents moments de la journée, un traitement par immunothérapie à des souris dont l'implantation tumorale avait eu lieu en même temps. «Ce vaccin thérapeutique consistait en un antigène spécifique à la tumeur, très similaire à ce qui est utilisé pour traiter les malades. Administré l'après-midi, l'effet bénéfique était là encore augmenté.»

Et chez les êtres humains?

Afin de savoir si ces résultats se retrouvaient chez les êtres humains, les scientifiques ont réexaminé les données de patient-es traité-es par des vaccins thérapeutiques contre un mélanome. Et en effet, leurs lymphocytes T spécifiques contre le mélanome — éléments essentiels de l'activation immunitaire — répondaient mieux aux traitements administrés tôt le matin, ce qui correspond au profil circadien humain inversé par rapport aux souris, des animaux nocturnes. «C'est très encourageant, mais il ne s'agit que d'un examen rétrospectif sur un petit groupe de dix personnes», souligne Christoph Scheiermann.

Les chercheurs/euses veulent maintenant confirmer et affiner ces premières constatations au travers d'études précliniques. Cependant, l'idée même qu'un traitement puisse devenir plus puissant selon le moment de la journée ouvre des perspectives étonnantes.

contact

Christoph Scheiermann

Professeur associé
Département de pathologie
et immunologie
Centre de recherche sur
l'inflammation de Genève
Centre de recherche translation-
nelle en onco-hématologie
Faculté de médecine
UNIGE

+41 22 379 57 47
Christoph.Scheiermann@unige.ch

DOI: [10.1038/s41586-022-05605-0](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05605-0)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17

media@unige.ch

www.unige.ch