

## Communiqué de presse

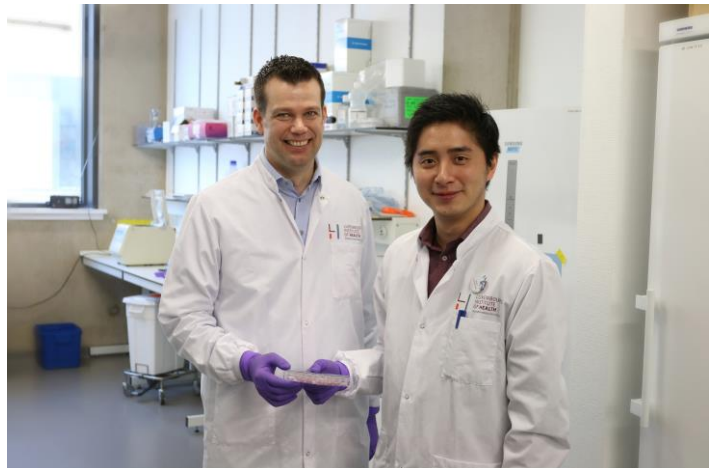
Luxembourg, le 6 Mai 2020

### **Lutte contre les maladies auto-immunes et le cancer: la ‘clé’ nutritionnelle**

**Nouvelle approche pour guérir l'auto-immunité grâce à un régime spécialement adapté et pour soutenir la thérapie contre le cancer.**

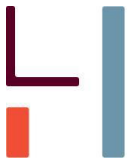
*Des scientifiques du ‘Department of Infection and Immunity’ du Luxembourg Institute of Health (LIH) ont révélé un nouveau mécanisme grâce auquel le système immunitaire peut contrôler l'auto-immunité et le cancer. Les chercheurs se sont concentrés sur les lymphocytes T régulateurs - un type spécifique de globules blancs qui agissent comme un frein pour le système immunitaire. L'équipe de recherche du LIH dirigée par le professeur Dirk Brenner, boursier ‘FNR ATTRACT’ et chef du groupe de recherche ‘Experimental & Molecular Immunology’, a révélé un mécanisme qui contrôle la fonction des lymphocytes T régulateurs et détermine l'équilibre entre leur activité anti-cancéreuse et l'auto-immunité. Dans un modèle préclinique, les scientifiques ont en outre montré que l'élucidation du mécanisme métabolique d'une maladie peut conduire à sa mitigation à travers un régime rationnellement conçu pour traiter spécifiquement ces altérations métaboliques, définissant ainsi une nouvelle direction pour le traitement futur des désordres métaboliques. Ces résultats, qui ont été publiés aujourd'hui dans la prestigieuse revue internationale ‘Cell Metabolism’, ont des implications importantes pour le développement de traitements personnalisés pour les maladies auto-immunes et le cancer.*

« Notre système immunitaire est nécessaire au bon fonctionnement de notre corps et nous protège de toutes sortes d'infections. À cet égard, les cellules T, et en particulier les lymphocytes T régulateurs, sont particulièrement importantes. Bien que ceux-ci ne représentent qu'une petite fraction de toutes les cellules T, ils sont cruciaux pour contrôler notre système immunitaire », explique le professeur Brenner. « Si les lymphocytes T régulateurs ne fonctionnent pas correctement, le système immunitaire devient incontrôlable et se retourne contre son propre corps. Cela peut entraîner de graves maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, le diabète de type I ou l'arthrite. Cependant, un système immunitaire hautement réactif est à même de tuer les cellules cancéreuses très efficacement. Cela a conduit au développement d'‘inhibiteurs de points de contrôle’, des médicaments qui déclenchent une attaque du système immunitaire contre les cellules cancéreuses et qui ont remporté le prix Nobel de médecine en 2018 ». Les scientifiques luxembourgeois ont pris cet angle et ont révélé un nouveau mécanisme par lequel cet équilibre entre une réaction immunitaire extrême



Prof Dirk Brenner (gauche) et Henry Kurniawan (droite)

à même de tuer les cellules cancéreuses très efficacement. Cela a conduit au développement d'‘inhibiteurs de points de contrôle’, des médicaments qui déclenchent une attaque du système immunitaire contre les cellules cancéreuses et qui ont remporté le prix Nobel de médecine en 2018 ». Les scientifiques luxembourgeois ont pris cet angle et ont révélé un nouveau mécanisme par lequel cet équilibre entre une réaction immunitaire extrême

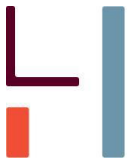


ou modérée peut être contrôlé en modifiant le métabolisme des lymphocytes T régulateurs.

Initialement, les chercheurs se sont concentrés sur la manière dont les lymphocytes T régulateurs réagissent au stress. Le stress cellulaire peut provenir des cellules elles-mêmes, par exemple lorsqu'elles sont activées et se divisent, mais aussi de leur environnement, en particulier des cellules tumorales voisines. Les radicaux libres appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont les médiateurs moléculaires du stress cellulaire. Ceux-ci sont nocifs pour les cellules et doivent donc être désactivés. *« Les radicaux libres dérivés de l'oxygène sont neutralisés par des antioxydants et le principal antioxydant des lymphocytes T est une molécule appelée glutathion. Nous étions surpris d'avoir constaté que les lymphocytes T régulateurs avaient environ trois fois plus de glutathion que les autres cellules T. Cela indiquait une fonction importante »*, explique Henry Kurniawan, premier auteur de l'étude et doctorant dans le groupe du professeur Brenner. Grâce à une approche génétique sophistiquée, les scientifiques ont retiré le gène 'glutamate cysteine ligase' (Gclc) uniquement dans une petite population de lymphocytes T régulateurs chez la souris. Le gène Gclc est indispensable pour la production de glutathion. L'équipe du professeur Brenner a découvert que les radicaux libres s'accumulaient dans ces lymphocytes T régulateurs génétiquement modifiés et que ces cellules perdaient leur capacité à agir comme un frein sur le système immunitaire. Étonnamment, cela a conduit à une activation immunitaire massive et à une réaction auto-immune fatale.

L'équipe a également constaté que l'absence de glutathion dans les lymphocytes T régulateurs augmentait de façon significative le métabolisme de la sérine. La sérine est l'un des 22 acides aminés qui constituent les protéines, qui sont à leur tour importantes pour la structure et le fonctionnement des cellules. Aucun groupe de recherche n'avait étudié le lien entre le glutathion, les radicaux libres, la sérine et la fonction des lymphocytes T régulateurs auparavant. L'équipe du professeur Brenner a caractérisé pour la première fois l'altération métabolique qui a conduit à la réaction auto-immune observée chez les souris mutantes. Sur la base de leurs résultats, ils ont conçu un plan nutritionnel spécifique dans le but de corriger les changements métaboliques responsables de cette auto-immunité. Ce plan alimentaire manquait à la fois de sérine et de glycine (un acide aminé étroitement lié). Fait intéressant, ce régime spécialement conçu a effectivement contré la réaction auto-immune et prévenu le développement de la maladie. *« Notre étude montre que l'absence de seulement 2 des 22 acides aminés peut guérir une maladie auto-immune complexe. Par conséquent, l'élucidation de la base métabolique et moléculaire exacte d'une maladie offre la possibilité de corriger ces anomalies métaboliques grâce à un régime alimentaire spécialement adapté à son mécanisme. Notre étude pourrait être un premier pas vers le traitement personnalisé des désordres métaboliques et de l'auto-immunité »*, explique le professeur Brenner.

*« La relation entre le glutathion, les radicaux libres et la sérine peut être utilisée pour moduler l'activation des cellules immunitaires. Une activité cellulaire immunitaire plus élevée est bénéfique pour les patients atteints d'un cancer. Nous étions intrigués par l'idée d'utiliser nos résultats pour également stimuler les réponses anti-tumorales »*, ajoute-t-il. En effet, l'équipe a aussi montré que des niveaux de glutathion inférieurs dans les lymphocytes T régulateurs et l'augmentation résultante de l'activation des cellules immunitaires menaient à une réaction anti-tumorale conséquente, ce qui pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques pour le traitement du cancer. *« Ces résultats étonnants montrent l'énorme potentiel que modifier le métabolisme pourrait avoir*



*dans la prévention de l'auto-immunité et dans la lutte contre le cancer, ce qui pourrait mener au développement d'une nouvelle génération d'immunothérapies », explique le professeur Markus Ollert, directeur du 'Department of Infection and Immunity' du LIH. «La publication de ces résultats dans une revue internationale aussi compétitive et prestigieuse est une réalisation capitale non seulement pour notre département et notre institut, mais pour toute la communauté de recherche biomédicale luxembourgeoise », conclut-il.*

Dans de futurs projets, les chercheurs utiliseront leurs résultats pour élaborer de nouvelles approches d'intervention thérapeutique. À cet égard, les scientifiques ont déjà prouvé que leur mécanisme de contrôle de l'auto-immunité est également pertinent dans les lymphocytes T régulateurs humains.

En raison de son importance, la publication scientifique a été sélectionnée par Cell Metabolism pour figurer en couverture du numéro de mai de la revue.

### **Equipes de recherche impliquées**

*Le professeur Dirk Brenner est chef adjoint de recherche et stratégie au 'Department of Infection and Immunity' du LIH. Il est professeur d'immunologie et de génétique au Luxembourg Center for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg et professeur d'allergologie à la Syddansk Universitet. Il a reçu en 2015 la prestigieuse bourse ATTRACT Consolidator du Fonds national de la recherche du Luxembourg (FNR) pour mettre en place le groupe de recherche 'Experimental & Molecular Immunology' au LIH. Le programme FNR-ATTRACT soutient les institutions nationales de recherche en élargissant leurs compétences dans des domaines de recherche stratégiques en attirant de jeunes chercheurs exceptionnels à fort potentiel au Luxembourg.*

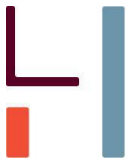
*La présente étude a été réalisée en étroite collaboration avec une équipe nationale et internationale et a impliqué des partenaires du Department of Infection and Immunity du LIH, du Department of Oncology du LIH, du Braunschweiger Zentrum für Systembiologie (BRICS) de la Technische Universität Braunschweig (Allemagne), du Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Allemagne), du Campbell Family Institute for Breast Cancer Research de la University of Toronto (Canada), du Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene de la Philipps-Universität Marburg (Allemagne), du Department of Environmental Health Sciences de la Yale School of Public Health (États-Unis), du Eliteforskningscenter ORCA du Odense Universitetshospital (Danemark), du Department of Biomedical Genetics and Wilmot Cancer Institute de la University of Rochester Medical Center (États-Unis), des Departments of Medical Biophysics and Immunology de la University of Toronto (Canada) et de la University of Hong Kong (Chine).*

### **A propos du Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life**

*Le Luxembourg Institute of Health (LIH) est un institut de recherche public de pointe dans le domaine des sciences biomédicales. Bénéficiant d'une forte expertise en santé publique, en cancérologie, en maladies infectieuses et immunitaires, ainsi qu'en stockage et traitement d'échantillons biologiques, l'institut s'engage pour la santé de la population au travers de ses activités de recherche. Au LIH, les chercheurs travaillent dans le but de générer des connaissances sur les mécanismes des maladies humaines et contribuer ainsi à la mise au point de nouveaux diagnostics, de thérapies innovantes et d'outils efficaces pour une médecine personnalisée. L'institut est le premier prestataire d'informations en matière de santé publique au Luxembourg, un partenaire fiable pour des collaborations sur des projets locaux et internationaux et un lieu de formation attractif pour les chercheurs en début de carrière.*

### **A propos du Department of Infection and Immunity**

*Le "Department of Infection and Immunity" du LIH mêle recherche basique et clinique-translationnelle pour comprendre les*



*mécanismes complexes liés aux des maladies infectieuses et inflammatoires afin de découvrir de nouveaux outils de diagnostiques, de prévenir et de guérir les maladies humaines. S'appuyant sur un environnement de recherche hautement interdisciplinaire, la stratégie de recherche du "Département of Infection and Immunity" se concentre sur la découverte et la validation expérimentales, faisant le lien avec l'application clinique et les développements technologiques pour répondre aux besoins médicaux majeurs non résolus dans les domaines de l'inflammation immunitaire (tel que les allergies, l'asthme, l'auto-immunité), le cancer et les maladies infectieuses (SIDA, la rougeole et le rubéole, entre autres.*

**Contact scientifique :**

Prof Dirk Brenner  
Head of Experimental & Molecular Immunology  
Department of Infection and Immunity  
Luxembourg Institute of Health  
E-mail: [dirk.brenner@lih.lu](mailto:dirk.brenner@lih.lu)

**Contact presse :**

Arnaud D'Agostini  
Head of Marketing and Communication  
Luxembourg Institute of Health  
Tel: +352 26970-524  
E-mail: [arnaud.dagostini@lih.lu](mailto:arnaud.dagostini@lih.lu)

Juliette Pertuy  
Deputy Head of Marketing and Communication  
Luxembourg Institute of Health  
Tel: +352 26970-893  
E-mail: [juliette.pertuy@lih.lu](mailto:juliette.pertuy@lih.lu)