

## PROJET 6

## Cancer du foie : Notch montre la voie

**Implication de la voie Notch et des cellules lymphoïdes innées lors d'un hépatocarcinome cellulaire**

## PORTEUR DU PROJET

**Rachel Golub, Professeur Université de Paris**  
Institut Pasteur, Paris

## CONTEXTE

L'hépatocarcinome (ou carcinome hépatocellulaire) est le principal représentant des cancers du foie, avec plus de 8 000 hommes et 2 400 femmes touchés annuellement en France, pour respectivement 6 300 et 2 400 décès<sup>1</sup>. Ce cancer se développe majoritairement à partir d'une cirrhose (80 % des cas), mais il apparaît parfois sur une hépatite chronique, voire un foie sain. Sa progression est en revanche invariablement liée à la capacité du système immunitaire du malade à lutter contre les cellules tumorales. De nombreux traitements mettent donc l'accent sur la stimulation immunitaire et/ou la lutte contre les facteurs susceptibles de l'inhiber.

## ENJEU

Parmi les grands « acteurs » du système immunitaire au fonctionnement perturbé dans l'hépatocarcinome : les ILC1 (*Innate lymphoid cells* de type 1) et, leurs proches parentes, les cellules NK (pour *Natural Killer*). Connues pour leur capacité à s'attaquer aux tumeurs cancéreuses, ces cellules voient leur action inhibée au niveau hépatique.

Les approches pour lever cette inhibition portent notamment sur la voie de signalisation Notch. La modulation de cette cascade de signaux biochimiques impacte en effet l'efficacité des cellules NK en général. Reste à confirmer qu'il en va de même pour les ILC1 présents dans le foie.

## VOIE DE RECHERCHE

**Experte en immunologie et développement lymphocytaire, l'équipe lauréate de l'appel à projet du Fonds Amgen France pour la Science et l'Humain travaille à caractériser les interactions voie Notch/ILC1, menant à la dysrégulation de ces derniers dans l'hépatocarcinome.** Une approche novatrice en termes de développement de thérapies, mais aussi de détection précoce du cancer via des biomarqueurs signant la perturbation du système immunitaire au niveau hépatique.

## LE PROJET

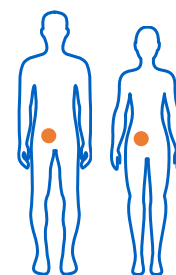
**Concrètement, l'équipe de l'Institut Pasteur poursuit deux objectifs :**

- Déterminer *in vivo* le rôle de la voie Notch sur l'inhibition des cellules anti-tumorales ILC1 dans l'hépatocarcinome ;
- Préciser l'impact de molécules ciblant la voie Notch sur l'amélioration de la réponse immunitaire locale et intratumorale.

L'étude permettra de caractériser les interactions en jeu dans chaque cas de figure. Cette compréhension globale favorisera la mise en place d'immunothérapies ciblées et adaptées aux besoins individuels.

## PERSPECTIVES

**La mise au point de stratégies d'immunothérapies centrées sur la régulation la voie Notch offrira de nouvelles options de prise en charge, à combiner aux traitements déjà existants dans l'hépatocarcinome. Cet enrichissement de l'arsenal thérapeutique est d'autant plus important que la maladie est en constante progression à travers le monde, du fait notamment des comportements hygiéno-diététiques et de la croissance des cas de cirrhoses.**



8 000 hommes  
2 400 femmes  
touchés par an en France

dont  
6 300 et 2 400  
décès par an en France

1. Santé publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1