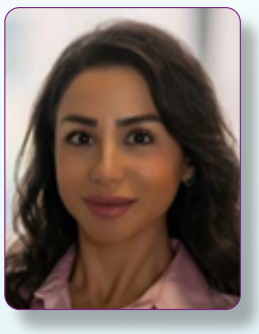
Hôpital général juif
Jewish General Hospital

McGill

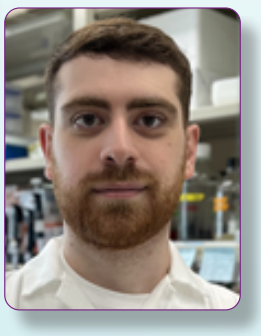
INSTITUT LADY DAVIS DE RECHERCHES MÉDICALES | LADY DAVIS INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH

PUBLICATION DU MOIS • OCTOBRE 2026



Nivine Srour, PhD

Ancienne chercheuse postdoctorale, laboratoire Stéphane Richard, Institut Lady Davis de recherches médicales



Theodore Papadopoulos, MSc

Doctorant en recherche clinique et translationnelle, Université McGill



Sonia del Rincón, PhD

Chercheuse principale, Institut Lady Davis de recherches médicales

Professeure agrégée, Département d'oncologie Gerald Bronfman, Université McGill



Stéphane Richard, PhD

Chercheur chevronné, Institut Lady Davis de recherches médicales

Professeur émérite James McGill, départements d'oncologie et de médecine, Université McGill

nature communications

PRMT7 limite l'expansion des lymphocytes T CD8+ par l'intermédiaire de la voie NF-κB

Nivine Srour, Kaixiu Luo, David Allard, Yan Xiong, Zhenbao Yu, Theodore Papadopoulos, François Santinon, Cheng-Hsun Hsieh, Anthony Parent, John Stagg, Simon Turcotte, Dalia Barsyte-Lovejoy, Stéphanie Lehoux, Sonia V. del Rincón, Jian Jin, et Stéphane Richard.

Les immunothérapies, en particulier les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) tels que les anticorps anti-PD-1 et anti-CTLA-4, ainsi que les thérapies cellulaires adoptives (ACT) comme les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T), les lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur des cellules T (TCR) et la thérapie par lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL), ont entraîné des améliorations révolutionnaires de la survie chez les patients atteints d'un mélanome métastatique. Toutefois, la résistance immunitaire et le dysfonctionnement des lymphocytes T demeurent des défis majeurs.

Le succès de l'immunothérapie cellulaire anticancéreuse reposant sur les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) nécessite une expansion efficace de ces cellules tout en préservant leur fonction effectrice. Il est donc essentiel de comprendre les mécanismes qui régulent l'expansion et l'activité des CTL au cours de leur préparation en vue d'une utilisation thérapeutique.

Nous avons identifié la protéine PRMT7 comme un frein naturel à l'activité des lymphocytes T impliqués dans la lutte contre le cancer. Dans cette étude, nous montrons que la suppression spécifique de Prmt7 dans les lymphocytes T à l'aide du système CD4-Cre augmente la différenciation effectrice des lymphocytes T CD8+, la sécrétion de cytokines, l'activité cytolytique ainsi que les réponses antitumorales. L'absence de Prmt7 reprogramme l'expression génétique des lymphocytes T CD8+ en activant la voie NF-κB, en favorisant leur prolifération et en stimulant la production de molécules effectrices telles que CD25, CD69 et IFNγ.

Nous avons également mis au point un nouveau composé de type médicamenteux, appelé MS54, capable d'éliminer PRMT7 des lymphocytes T. Le traitement de lymphocytes T murins et humains avec MS54 a accru leur croissance, leur activation et leur capacité à détruire les cellules de mélanome. Chez la souris, les lymphocytes T traités par MS54 ont permis un meilleur contrôle des tumeurs, en particulier lorsqu'ils étaient combinés à une immunothérapie déjà utilisée en clinique. Sur le plan mécanistique, PRMT7 interagit avec RelA et limite sa translocation vers le noyau cellulaire. En laboratoire, MS54 active la voie NF-κB de manière similaire à celle observée dans les CTL déficients en Prmt7. In vivo, le transfert adoptif de CTL OT-I traités par MS54 améliore le contrôle tumoral dans un modèle murin syngénique de mélanome. Dans les CTL humains, MS54 augmente la prolifération, l'expression des marqueurs d'activation (CD69, CD137), la production d'IFNγ ainsi que la cytotoxicité dirigée contre les cellules de mélanome.

Dans l'ensemble, nos résultats identifient PRMT7 comme un régulateur négatif de l'immunité médiée par les lymphocytes T CD8+ et mettent en lumière MS54 comme une stratégie prometteuse pour améliorer les thérapies adoptives à base de lymphocytes T.

https://doi.org/10.1038/s41467-026-77155-2