



John Heath, PhD

Ancien chercheur postdoctoral en médecine expérimentale, Université McGill

Poste actuel : Chercheur postdoctoral au Prince Margaret Cancer Centre



Josie Ursini-Siegel, PhD

Directrice scientifique, Groupe d'oncologie moléculaire, et chercheuse principale,
Institut Lady Davis de recherches médicales

Professeure, départements d'oncologie et de biochimie, Université McGill

ScienceAdvances

L'inhibition du complexe I combinée à l'activation des TLR dans le microenvironnement de la tumeur du sein éduque les neutrophiles cytotoxiques

John Heath, Ryuhjin Ahn, Valerie Sabourin, Young Kyuen Im, Sabrina Rezzara Richard, Alva Annett, Caitlynn Mirabelli, Samantha Worme, Sarah M Maritan, Caitlyn Mourcos, Anna Maria Lazaratos, Elias Maldonado, Yun Yun Shen, Forest M White, Claudia L Kleinman, Peter M Siegel et Josie Ursini-Siegel.

Les immunothérapies traditionnelles se concentrent principalement sur la réactivation des cellules T spécifiques à la tumeur, qui ont une efficacité limitée dans les cancers du sein classés comme des tumeurs immunitaires froides, c'est-à-dire des tumeurs qui n'ont pas d'infiltration significative de cellules T. Notre étude présente une approche alternative qui exploite le système immunitaire inné en éduquant les neutrophiles pour qu'ils acquièrent des propriétés tumoricides.

Nous avons découvert que la combinaison d'agonistes systémiques du récepteur de type Toll (TLR) et d'inhibiteurs du complexe I mitochondrial stimule les neutrophiles à produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des granules cytotoxiques, attaquant ainsi directement les cellules cancéreuses du sein, indépendamment de l'activité des cellules T cytotoxiques.

Cette étude souligne que les agonistes TLR augmentent la signalisation NF- κ B dans les neutrophiles, ce qui accroît la production de granules sécrétoires et de composants du complexe NADPH oxydase, nécessaires à une poussée respiratoire qui provoque des réponses cytotoxiques. Parallèlement, les inhibiteurs du complexe I amplifient cet effet en potentialisant la capacité des neutrophiles à subir une explosion respiratoire, ce qui entraîne des dommages oxydatifs sur les cellules cancéreuses du sein. Il est important de noter que la déplétion des neutrophiles dans les modèles expérimentaux a aboli les effets antitumoraux, soulignant le rôle critique de ces cellules immunitaires dans le succès de la thérapie. Cette double approche thérapeutique permet non seulement de mobiliser les neutrophiles dans le microenvironnement tumoral, mais aussi de renforcer leurs fonctions cytotoxiques, offrant ainsi une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse pour les tumeurs du sein à immunité froide qui ont jusqu'à présent échappé aux traitements efficaces basés sur l'immunité.

L'étude met également en lumière l'importance de comprendre les interactions complexes entre le microenvironnement tumoral et le système immunitaire. En ciblant des processus biologiques clés nécessaires à la survie de populations hétérogènes de cellules cancéreuses, les chercheurs peuvent développer des thérapies plus efficaces qui abrogent l'activation d'un microenvironnement immunitaire pro-tumorigène et qui, au lieu de cela, engagent de nouveaux modes de surveillance immunitaire de la tumeur.

En conclusion, cette recherche s'appuie sur la compréhension du fait que les cancers du sein échappent souvent à la destruction immunitaire par des mécanismes métaboliques et inflammatoires complexes, et elle met l'accent sur le ciblage des cellules immunitaires innées plutôt que de se fier uniquement à l'immunité adaptative. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour élucider pleinement les mécanismes par lesquels les inhibiteurs du complexe I améliorent la fonction des neutrophiles, cette étude marque une avancée significative dans le domaine de l'oncologie de précision.