Inhibition de la réponse IFN par les cellules myéloïdes suppressives (MDSC) chez des souris porteuses de tumeurs

Bethany L. Mundy-Bosse, Gregory B. Lesinski, Alena C. Jaime-Ramirez, et al.
American Association for Cancer research

Introduction

Cellule myéloïde suppressive « MDSC »

Cellule immunitaires d'origine myéloïde, dont les propriétés sont immunosuppressives

Chez les souris le phénotype des « MDSC » est Gr1+ et CD11b+

Interférons « IFN »

Glycoprotéines de la famille des cytokines
Les « IFN » utilisés sont les IFNα et les IFNγ
Ils permettent l'activation de cellules immunitaires en se fixant à des récepteurs (IFN-R) qui phosphorylent une protéine STAT1 qui va transduire le signal.

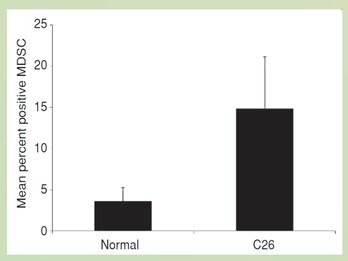
Objectifs

Etudier les mécanismes qui provoquent la diminution de la réponse immunitaire dans des modèles murins de cancers

MDSC et STAT1-P

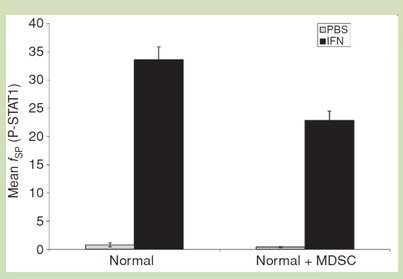
STAT1: « *Signal Transducers and Activators of Transcription* »
PBS: Anticorps anti « IFN »

Recherche de « MDSC »

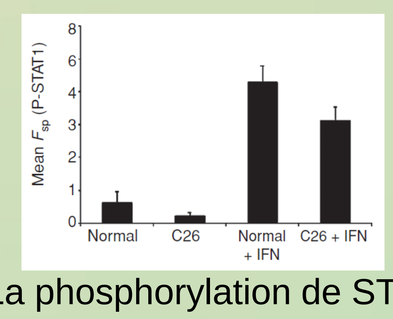


La quantité de MDSC est plus importante chez les souris porteuses de tumeurs (C26)

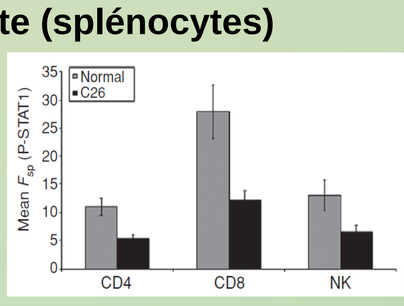
Recherche de STAT1-P dans les cellules de la rate (splénocytes)



En présence des MDSC la quantité de STAT1-P dans les splénocytes diminue

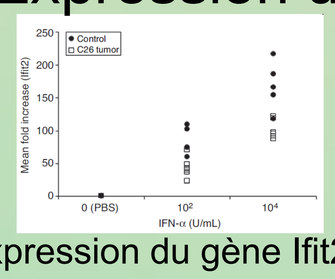


La phosphorylation de STAT1 par l'action des « IFNs » est diminuée chez les souris C26

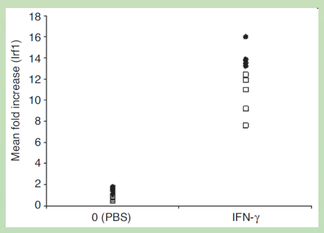


Cette diminution est observée chez des lymphocytes T CD4/CD8 et des cellules Natural Killer (NK)

Expression des gènes Ifit2 et Irf1



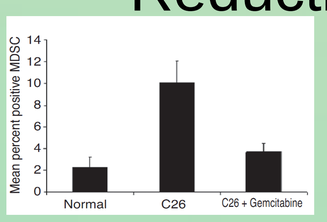
L'expression du gène Ifit2 est stimulée par les IFNα

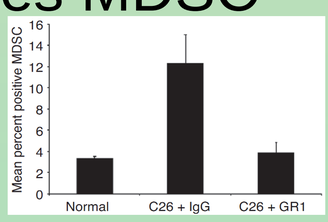


L'expression du gène Irf1 est stimulée par les IFNγ

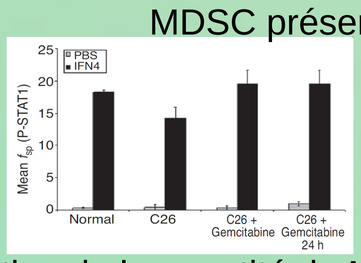
La stimulation de l'expression des gènes par les « IFNs » est atténuée dans le cas de splénocytes provenant de souris C26

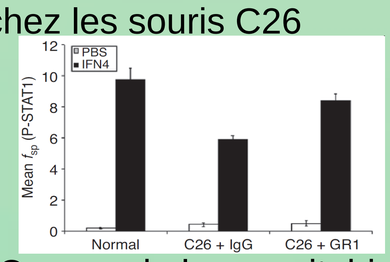
Réduction des MDSC





L'ajout de gemcitabine ou d'anticorps anti-Gr1 diminue la quantité de MDSC présents chez les souris C26

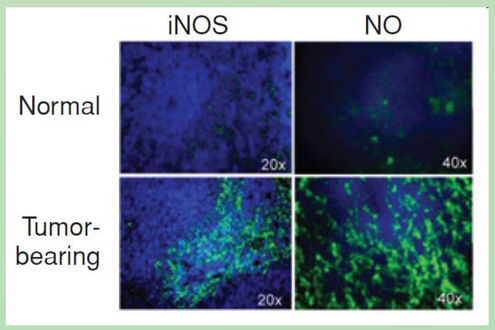




La diminution de la quantité de MDSC avec de la gemcitabine ou avec des Ac anti-Gr1+ augmente la quantité de STAT1-P dans les splénocytes
Il y a restauration de la réponse aux « IFNs »

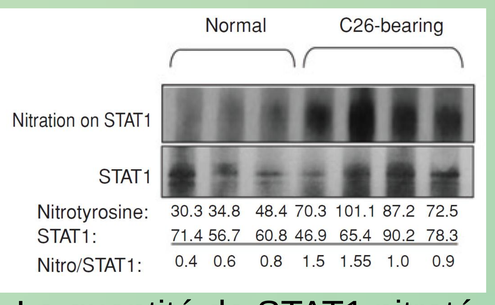
Monoxyde d'azote (NO) et iNOS

Recherche de « iNOS » et de NO

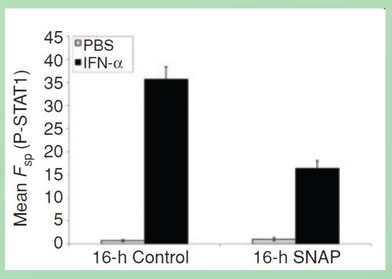


Il y a plus de « iNOS » et de NO chez les souris C26

Etat de STAT1



La quantité de STAT1 nitraté est plus importante chez les souris C26



l'ajout de NO entraine une diminution de STAT1-P dans les splénocytes de souris normales stimulés avec des « IFNs »

iNOS: induced Nitrite Oxyde Synthase
SNAP: Protéine donneuse de NO

Des niveaux élevés de NO chez les souris C26 inhibent la réponse aux « IFNs » des cellules immunitaires

Conclusion

La fixation de l'IFN à son récepteur entraine une phosphorylation de la protéine STAT1. Cette phosphorylation n'a pas lieu si STAT1 est nitraté par le NO. Les MDSC synthétisent beaucoup de protéines iNOS (induced NO synthase), ces cellules produisent donc du NO qui va inhiber la transmission du signal induit par la fixation IFN/IFN-R dans les lymphocytes T CD4, CD8 et les cellules NK (Natural Killer).