

## NOUVELLE

### L'interféron de type III amplifie l'activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes par TLR7 et bloque l'action inhibitrice de TGF $\beta$ et PGE2

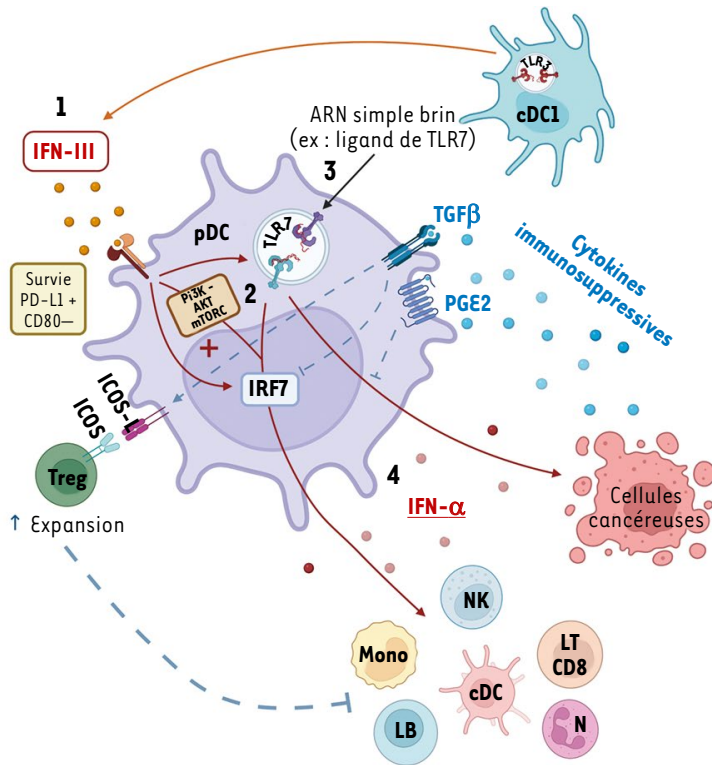
Alexis Saby, Jenny Valladeau-Guilemond 

Centre de recherche en cancérologie U1052,  
Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.  
[alexis.saby@lyon.unicancer.fr](mailto:alexis.saby@lyon.unicancer.fr)  
[jenny.valladeau@lyon.unicancer.fr](mailto:jenny.valladeau@lyon.unicancer.fr)

> Le système immunitaire et ses différents types de cellules jouent un rôle essentiel dans le contrôle des cancers et constituent la cible des immunothérapies. La plupart d'entre elles ciblent les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, principaux effecteurs de la réponse antitumorale, bien que les cellules dendritiques jouent également un rôle essentiel. Les cellules dendritiques conventionnelles et les cellules dendritiques plasmacytoïdes remplissent des fonctions spécifiques, modulées par le microenvironnement tumoral. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes ont pour fonction principale de produire de grandes

quantités d'interférons de type I (IFN-I) en réponse à la reconnaissance d'ARN simple brin par les récepteurs de type Toll TLR7 et TLR9 [1, 2]. Cette production joue un rôle clé dans les réponses antivirale et antitumorale des cellules environnantes. Cependant, les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont souvent inhibées dans les tumeurs en raison d'un microenvironnement immunosuppresseur, ce qui peut les conduire à acquérir des fonctions tolérogènes [3, 4], et pourrait expliquer l'incertitude pronostique associée à leur présence dans les tumeurs. En revanche, la présence des cellules dendritiques conventionnelles

de type I est généralement associée à un bon pronostic dans la majorité des cancers humains, à cause du rôle de ces cellules dans la présentation croisée des antigènes tumoraux, nécessaire à l'activation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. De plus, nous avons précédemment montré que ces cellules étaient les seules capables de produire l'interféron de type III (IFN-III) dans le contexte du cancer du sein [5], et bien que les propriétés antivirales de cet interféron aient été bien caractérisées [6], peu d'études se sont penchées sur son rôle en contexte tumoral. Dans le cancer du sein, la présence d'IFN-III est associée à un



**Figure 1. L'interféron de type III restaure la fonctionnalité des cellules dendritiques plasmacytoïdes au sein des tumeurs.** Dans les tumeurs, les cellules cancéreuses produisent des cytokines immunosuppressives (TGF $\beta$ , PGE2) qui inhibent l'activité des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Les cellules dendritiques conventionnelles de type 1 (cDC1) infiltrant les tumeurs peuvent produire de l'interféron de type III (IFN-III), qui active spécifiquement les cellules pDC. En réponse, ces dernières activent plusieurs voies cellulaires et augmentent l'expression de gènes impliqués dans la production d'interféron de type I (IFN-I). Lorsqu'elles sont stimulées par des ligands de récepteurs de type Toll (*Toll-like receptors*, TLR), les cellules pDC préactivées par IFN-III restaurent leur capacité à produire IFN-I, stimulant ainsi l'ensemble des cellules immunitaires pour favoriser une réponse antitumorale efficace. IFN- $\alpha$  : interféron de type I  $\alpha$  ; TGF $\beta$  : *transforming growth factor*  $\beta$  ; PGE2 : prostaglandine E2 ; IRF7 : *interferon regulatory factor 7* ; T reg : lymphocytes T régulateurs ; ICOS-L : *inducible costimulator (ICOS)-ligand* ; NK : lymphocytes *Natural killer* ; LT CD8 : lymphocytes T CD8<sup>+</sup> ; N : granulocytes neutrophiles ; LB : lymphocytes B ; Mono : monocytes. Figure créée avec BioRender.

environnement immunitaire antitumoral incluant les lymphocytes T auxiliaires du type Th1, ainsi qu'à un bon pronostic.

### L'interféron de type III renforce la fonction antivirale et antitumorale des cellules dendritiques plasmacytoïdes

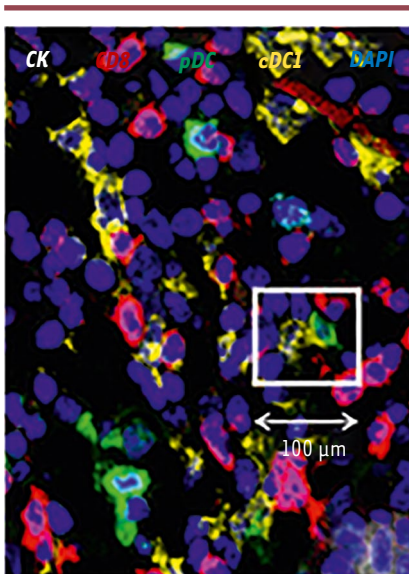
Dans le but d'identifier les cellules immunitaires exprimant les deux chaînes du récepteur de l'IFN-III, IL28R $\alpha$  (*interleukin-28 receptor subunit  $\alpha$* ) et IL10R $\beta$

(*interleukin-10 receptor subunit  $\beta$* ), nous avons exploré des bases de données transcriptomiques publiques provenant d'échantillons de sang de donneurs sains et de divers types de tumeurs cancéreuses, et nous avons découvert que ce sont les cellules dendritiques plasmacytoïdes qui expriment le plus fortement la chaîne principale IL28R $\beta$ , tant dans le sang que dans les tumeurs, et que ces cellules figurent parmi les trois types de cellules immunitaires exprimant le plus fortement la

chaîne IL10R $\beta$ . Grâce à des analyses par cytométrie en flux évaluant la phosphorylation du facteur de transcription STAT1, une protéine clé dans la voie de signalisation impliquant le récepteur de l'IFN-III, nous avons ensuite montré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes étaient les seules cellules immunitaires, issues du sang ou de tumeurs (sein, ovaire, ou poumon), capables de répondre à une stimulation par l'IFN-III. Une analyse transcriptomique de ces cellules isolées du sang, traitées ou non avec de l'IFN-III, a par ailleurs révélé que leur activation par l'IFN-III augmentait l'expression de nombreux gènes impliqués dans la production d'IFN-I, tels que *TLR7*, *IRF7*, *MYD88*, ainsi que celle des gènes de la voie de signalisation mTORC-AKT [7, 8]. Pour valider ces résultats transcriptomiques, nous avons stimulé des cellules dendritiques plasmacytoïdes du sang avec un ligand de TLR7 (imiquimod) après les avoir prétraitées ou non avec de l'IFN-III. L'analyse de marqueurs membranaires, tels que PD-L1 et CD80, ainsi que la quantification de multiples cytokines ont montré que l'IFN-III augmentait la sécrétion d'IFN-I et d'autres cytokines impliquées dans la réponse immunitaire innée, telles que l'IFN- $\beta$ , l'IL-6 et le TNF $\alpha$ . De plus, en augmentant la synthèse protéique de TLR7 par ces cellules, le traitement par l'IFN-III a permis de réduire la dose d'imiquimod nécessaire pour les activer et stimuler leur production d'IFN-I [8].

### L'interféron de type III restaure la fonctionnalité des cellules dendritiques plasmacytoïdes au sein des tumeurs

Forts de ces résultats, nous nous sommes interrogés sur la capacité d'IFN-III à réactiver les cellules dendritiques plasmacytoïdes au sein des tumeurs, leur permettant ainsi de répondre de nouveau à une stimulation par TLR7. Nous avons d'abord montré que les deux cytokines immunosuppressives, TGF $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$ ) et PGE2 (prostaglandine E2), sont les principaux facteurs inhibiteurs de ces cellules présents dans les surnageants de tumeurs



**Figure 2. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les cellules dendritiques conventionnelles de type I peuvent être proches dans le microenvironnement tumoral.** Un marquage par immunofluorescence permet de visualiser les différentes sous-populations de cellules dendritiques infiltrant le stroma d'une tumeur du sein « triple négatif ». Les noyaux de toutes les cellules sont colorés en bleu par le DAPI. Les cellules tumorales sont colorées en blanc (en utilisant un anticorps dirigé contre la cytokératine, CK), les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> en rouge, les cellules dendritiques conventionnelles de type I (cDC1) en jaune, et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) en vert. Une proportion non négligeable de cellules dendritiques cDC1 et pDC sont colocalisées (carré blanc).

dilacérées. Après avoir confirmé que les cellules dendritiques plasmacytoïdes isolées du sang étaient effectivement inhibées par ces cytokines, nous avons montré que l'IFN-III pouvait restaurer leur capacité à produire de l'IFN-I, même lorsque cette production était initialement inhibée par des surnageants de tumeurs dilacérées (Figure 1) [8]. Enfin, une analyse spatiale par immunofluorescence a montré que les cellules

dendritiques plasmacytoïdes et les cellules dendritiques conventionnelles de type I pouvaient se trouver à proximité l'une de l'autre dans les tumeurs du sein (Figure 2), et une modélisation a permis d'étayer l'hypothèse selon laquelle les premières pourraient bénéficier de l'IFN-III produit par les secondes [8].

### Perspectives

La capacité de l'IFN-III à augmenter l'expression des récepteurs détectant les signaux de danger provenant des cellules cancéreuses présente un grand intérêt thérapeutique. En effet, l'utilisation thérapeutique de ligands de TLR7 ou l'injection directe d'IFN-I exogène chez des patients atteints de cancer a montré des résultats prometteurs, mais ces approches ont souvent été abandonnées en raison d'effets indésirables [9, 10]. Dans ce contexte, l'administration d'IFN-III pourrait permettre de réduire les doses thérapeutiques de ligands de TLR7 tout en induisant une production endogène d'IFN-I. Par ailleurs, il conviendra d'évaluer la capacité de l'IFN-III à restaurer l'activité des cellules dendritiques plasmacytoïdes au sein des tumeurs dans des modèles précliniques murins. L'administration d'IFN-III ou de Poly(I:C), un ligand de TLR3 stimulant la production endogène d'IFN-III par les cellules dendritiques conventionnelles de type I, en association avec un ligand de TLR7 pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse pour traiter divers types de tumeurs solides. Enfin, l'IFN-III et l'activité des cellules dendritiques plasmacytoïdes pourraient jouer un rôle clé dans la transition de tumeurs dites « froides » vers des tumeurs « chaudes », un changement souvent associé à une meilleure réponse aux immunothérapies. ♦

**Type III interferon primes plasmacytoid dendritic cells for TLR7 activation to overcome TGFβ - and PGE2-mediated inhibition**

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999 ; 284 : 1835-7.
2. Ngo C, Garrec C, Tomasello E, et al. The role of plasmacytoid dendritic cells in immunity during viral infections and beyond. *Cell Mol Immunol* 2024 ; 21 : 1008-35.
3. Sisirak V, Faget J, Gobert M, et al. Impaired IFN-α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 5188-97.
4. Sisirak V, Vey N, Goutagny N, et al. Breast cancer-derived transforming growth factor-β and tumor necrosis factor-α compromise interferon-α production by tumor-associated plasmacytoid dendritic cells. *Int J Cancer* 2013 ; 133 : 771-8.
5. Hubert M, Gobbi E, Couillault C, et al. IFN-III is selectively produced by cDC1 and predicts good clinical outcome in breast cancer. *Sci Immunol* 2020 ; 5 : eaav3942.
6. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III interferons. *Immunity* 2019 ; 50 : 907-23.
7. Cao W, Manicassamy S, Tang H, et al. Toll-like receptor-mediated induction of type I interferon in plasmacytoid dendritic cells requires the rapamycin-sensitive PI(3)K-mTOR-p70S6K pathway. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 1157-64.
8. Sakref C, Saby A, Rodriguez C, et al. Type III interferon primes pDCs for TLR7 activation and antagonizes immune suppression mediated by TGF-β and PGE2. *Nat Commun* 2025 ; 16 : 3045.
9. Adams S, Kozhaya L, Martiniuk F, et al. Topical TLR7 agonist imiquimod can induce immune-mediated rejection of skin metastases in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 6748-57.
10. Borden EC. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights. *Nat Rev Drug Discov* 2019 ; 18 : 219-34.