



Journées
Francophones
de Nutrition

Lille

10-12 novembre 2021

S. Marlin, S.M. Aldekwer, A. Desidério, S. Rougé, A. Rossary, J. Talvas, N.
Goncalves-Mendès, M-C. Farges

Unité de Nutrition Humaine, Equipe ECREIN, UMR 1019 INRAe/UCA

**IMMUNOMODULATION DU
MICRO-ENVIRONNEMENT TUMORAL MAMMAIRE :
L'EXERCICE PHYSIQUE CONTREBALANCE
L'EFFET TOLÉROGÈNE DE LA VITAMINE D**



Cancer du sein

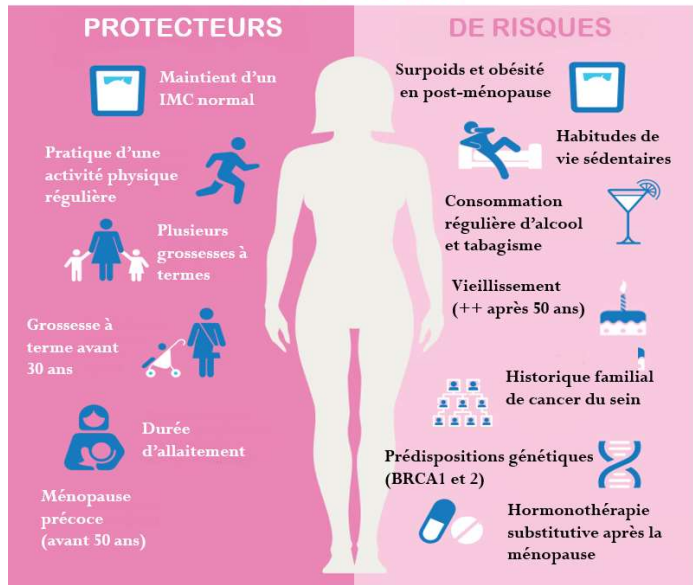
- Prévalence – Incidence – Mortalité : N°1 chez la



International Agency for Research on Cancer
World Health Organization
Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

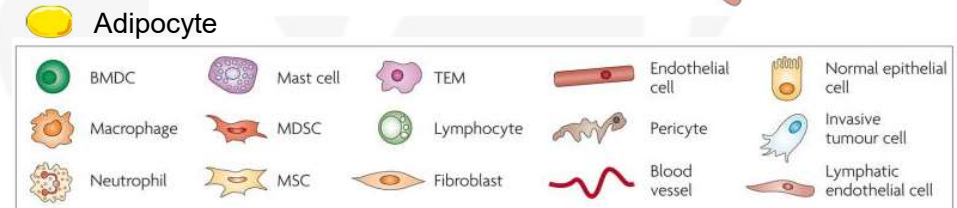
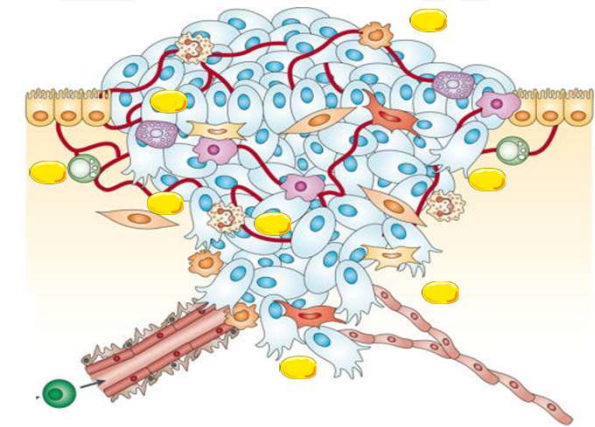
- Pathologie multifactorielle

FACTEURS



Modulation

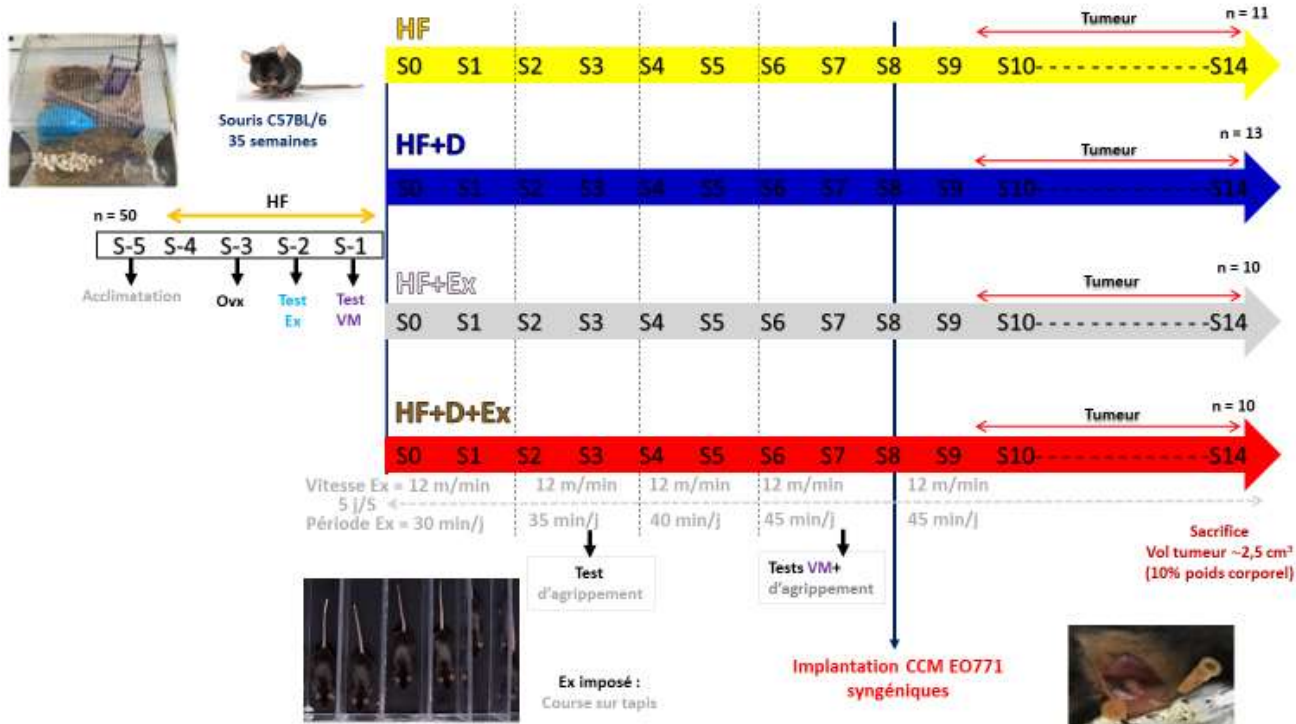
Micro-environnement tumoral (MET)



- **Obésité** : Estrogènes → **Pro-tumoral**
Garcia-Estevez *et al.* (2019). *Breast Cancer Res.* 21, 35.
- **AP** : ↓ Stress oxydant + ↓ Inflammation + Balance immunitaire anti-tumorale → **Anti-tumoral**
Ortega *et al.* (2020). *Cancers.* 13, 55.
- **Vitamine D** : ↓ Prolifération tumorale + Balance immunitaire tolérogène → **Ambivalent**

Feldman *et al.* (2014). *Nature Reviews Cancer.* 14, 342-357.
L Bishop *et al.* (2021). *JBMR Plus* 5.

Matériel et méthodes

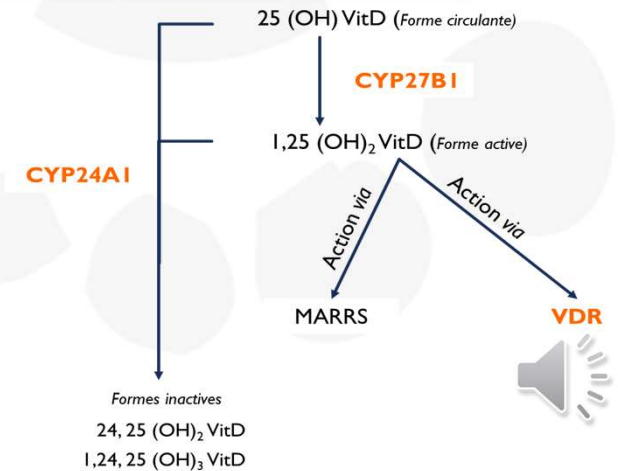


Cellules	Gènes spécifiques		Marqueurs de cytométrie
	de la population	d'une fonction	
Th1	<i>Tbx21</i>	/	CD4+ CD19+
Th2	<i>Gata-3</i>	/	CD4+ CD124+
Th17	<i>Roryt</i>	/	CD4+ CD8+ RORC+
Treg	<i>Foxp3</i>	<i>Ccr8</i>	CD4+ CD25+ FoxP3+
		<i>Ctla-4</i>	
Tc	<i>Cd8a</i>	<i>Pd1</i>	CD8+
	<i>Tnfr</i>		
NK	<i>Eomes</i>	<i>Granzyme A</i>	NK 1.1+ DX5+
	<i>Dx5</i>	<i>Granzyme B</i>	
		<i>Perforine 1</i>	
NKT	<i>Cd1d</i>	/	/
M1	<i>Nos2</i>	<i>Cramp</i> (Cathélicidine)	/
M2	<i>Fizz1</i>	<i>Ccl1</i>	/
	<i>Mrc1</i>	/	
TAMs	<i>Irf8</i>	/	CD11+ F4/80+
MDSC	<i>Vcam</i>	/	/
	<i>Scvr</i>	/	
Tumeur	<i>Ck19</i>	<i>Pd-1</i>	/
		<i>Areg</i>	



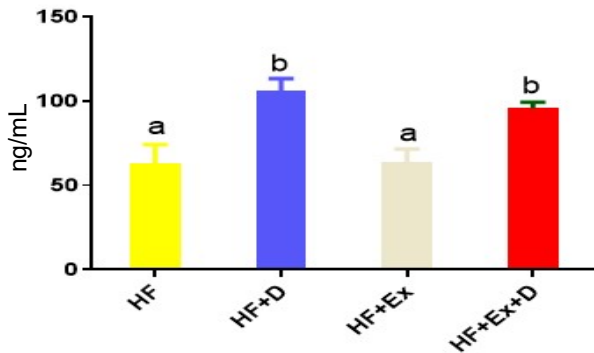
Phénotypage cellulaire et transcriptomique des cellules immunitaires

Acteurs du métabolisme de la vitamine D

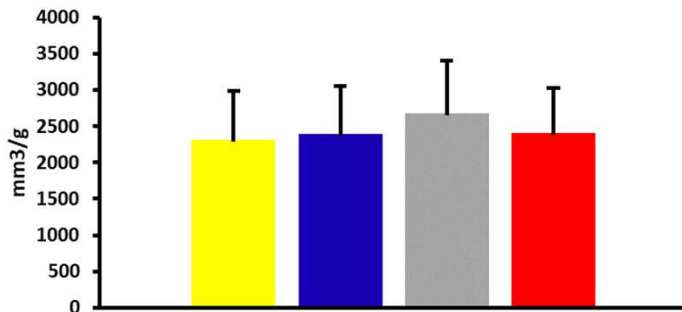


■ HF ■ HF+D ■ HF+Ex ■ HF+D+Ex

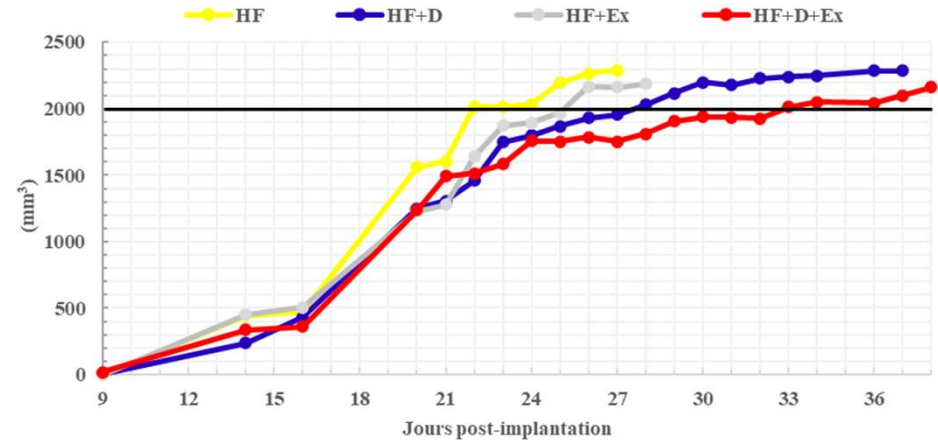
Concentration plasmatique en vitamine D



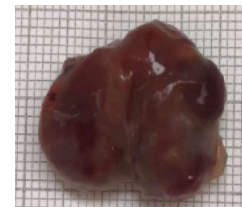
Densité tumorale lors du sacrifice



Evolution du volume tumoral



Jour moyen post-injection pour atteindre volume tumoral de 2000 mm³ :



- HF → 23±1 jours
- HF+D → 27±1 jours
- HF+Ex → 25±1 jours
- HF+D+Ex → 33±4 jours

Moy ± ESM, ANOVA 2 voies + Test post hoc de Tukey, a≠b, p<0,05
n=10 à 13 souris/ groupe



VitD :

- ↳ Proportion Th1 et Ratio Th1/Th2
- ↳ *Ctla-4* et *Cramp*



Toléro-gène

Exercice :

- ↗ proportion NK



Anti-tumoral

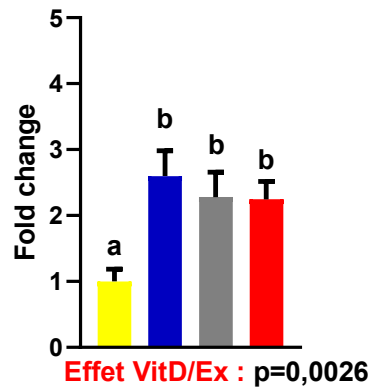
VitD + Ex :

Pas d'effet significatif

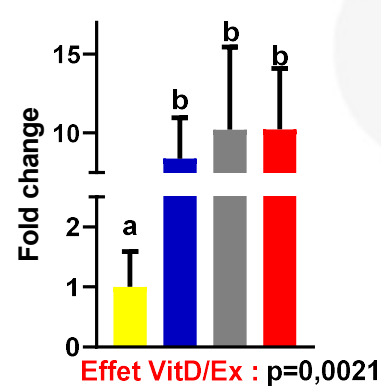


Balance entre les deux effets

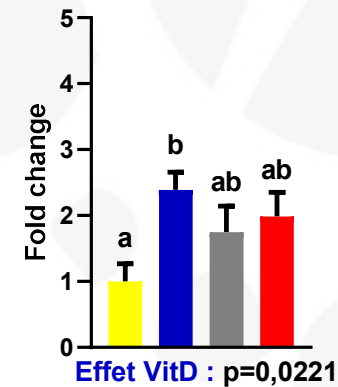
Expression de *Vdr*



Expression de *Cyp24a1*



Expression de *Cyp27b1*



Surexpression des acteurs du métabolisme en présence de vitamine D (confirmé par données *in vitro*) et/ou d'exercice



VitD : effet tolérogène

Ex : effet anti-tumoral

VitD + Ex → Balance tolérogène et anti-tumoral



La tumeur s'adapte face à la VitD → des effets pourraient être masqués

Bay *et al.* (2020). *Acta Oncol.* 59, 1447–1454.

Boonstra *et al.* (2001). *J. Immunol.* 167, 4974–4980.

Karcken *et al.* (2019). *Immunol.* 10, 12.

Sun *et al.* (2018). *Cell Prolif.* 51, e12461.

Bianco *et al.* (2017). *Immunol. Lett.* 190, 148–158.

Cao *et al.* (2018). *Immunotherapy* 10, 555–566.

Sheikh *et al.* (2018). *Immunol.* 79, 439–445.

En situation d'obésité et de postménopause :

- Exercice contrebalance effet tolérogène de la vitamine D
- **MAIS** l'association ne permet pas de limiter la tumorigenèse mammaire

