

Application en immunothérapie du cancer

Modulation du système immunitaire induite par une onde millimétrique et par un médicament

Résistances au traitement « conventionnel »

Ces dernières années, plusieurs approches ont été utilisées pour le traitement du cancer. Ceux-ci incluent la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, et l'immunothérapie. L'immunothérapie comprend l'administration systémique de cytokines, le transfert adaptatif de cellules T activées, de cellules NK, de cellules dendritiques et de macrophages. Une combinaison d'immunothérapie avec une chimiothérapie et une radiothérapie classiques est couramment utilisée pour le traitement du cancer. Mais l'administration systémique de cytokines et les interleukines, généralement utilisés pour l'immunothérapie, ont leurs propres effets secondaires toxiques qui peuvent mettre la vie en danger à de nombreux patients.

Il reste un problème majeur dans la thérapie du cancer, qui est le développement de la résistance tumorale aux médicaments chimio thérapeutique. La principale cause de la résistance, est le facteur nucléaire NF- κ B, un facteur de transcription, impliqué dans la régulation de plusieurs gènes. Les agents antinéoplasiques eux-mêmes peuvent augmenter cette résistance. Cela suggère que les agents qui inhibent l'activation par des médicaments chimio thérapeutiques peuvent également inhiber la résistance tumorale à la chimiothérapie. L'un des principaux effets secondaires de la chimiothérapie est que, bien que les agents anticancéreux puissent réduire la croissance des tumeurs primaires, ils peuvent également améliorer la métastase tumorale. Aux doses couramment utilisées, la plupart des agents anticancéreux sont immunosuppresseurs et il peut donc en résulter des néoplasies secondaires.

Les avantages de la MWT (Millimeter Wave Therapy)

La thérapie par ondes millimétriques (MW ou MMW) sur le système immunitaire est une modalité alternative et complémentaire largement utilisée pour le traitement du cancer et de nombreuses autres maladies. Lorsque le MW est utilisé en combinaison avec la chimiothérapie, il protège le système immunitaire contre la toxicité sans introduire de toxicité supplémentaire. La combinaison des ondes millimétriques et de la chimiothérapie peut réduire les métastases tumorales et la résistance aux médicaments. Les ondes électromagnétiques millimétriques (MW) sont largement utilisées pour le traitement de nombreuses maladies. Les trois fréquences les plus fréquemment utilisées sont 42,2, 53,6 et 61,2 GHz. Les résultats cliniques excellents ont été rapportés dans le traitement de diverses maladies, y compris les ulcères peptiques, le soulagement de la douleur, les maladies cardiovasculaires, la cicatrisation des plaies, l'asthme bronchique, la paralysie cérébrale infantile, les troubles cutanés, l'alcoolisme chronique, Les angiopathies diabétiques et le cancer. Les MW peuvent être utilisés en monothérapie ou en combinaison. En tant que thérapie adjuvante, ils sont utilisés pour protéger le système immunitaire des effets toxiques de la chimiothérapie et la radiothérapie dans le traitement du cancer.

Comment ?

Le schéma de traitement consiste en des applications de rayonnement MW de faible puissance pendant 15 à 30 minutes pendant 5 à 15 jours. Le dispositif MW est typiquement un instrument qui est mis en contact étroit avec la surface de la peau. Le site d'application varie avec la maladie traitée. Les plaies superficielles et les maladies cutanées sont habituellement traitées sur le site de la lésion. Dans le traitement de l'arthrite, le site d'application est l'articulation touchée. Dans le traitement des maladies internes, le site peut être sur l'un des nombreux points anatomiques ou d'acupuncture. Un site d'application commun est l'extrémité inférieure du sternum.

L'effet de la MWT dans les applications cliniques peut être divisé en trois grandes catégories :

1. effets sédatifs et analgésiques,
2. action stimulante anti-inflammatoire et réparatrice,
3. normalisation du système immunitaire.

Les changements comprennent une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages, une prolifération accrue et une normalisation du rapport des lymphocytes T CD4 + / CD8 +, et un nombre accru de lymphocytes B et une production normalisée d'immunoglobulines.

Effet du rayonnement à ondes millimétriques sur les cellules tueuses naturelles

Les cellules NK sont connues pour tuer une grande variété de cellules tumorales tout en épargnant les cellules normales. Ces cellules représentent une population distincte de lymphocytes en termes de phénotype et de fonction. Ils ont une grande morphologie de lymphocytes granulaires et expriment des récepteurs de surface cellulaire caractéristiques, tels que la protéine de récepteur de cellule NK-1.1. Les cellules NK mènent la résistance aux infections virales, au développement du cancer et présentent une activité cytotoxique qui n'est pas limitée au CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Ainsi, les NK représentent des cellules effectrices majeures d'immunité innée. En outre, elles possèdent une variété d'autres fonctions, y compris la capacité de produire un certain nombre de cytokines, impliqués dans la modulation de l'hématopoïèse, les réponses immunitaires et dans la régulation de leurs propres activités.

Plusieurs immunothérapies à base de cellules NK ont été développées, ce qui inclut l'activation des cellules NK du patient par injection de différentes cytokines telles que : IL-1, IL-2, IL-12 IL 15 et IL18 etc. L'IL-2 a été utilisée pour l'immunothérapie. Il améliore la production d'IFN- γ à médiation cellulaire NK. L'effet anti tumoral de l'IL-12 et de l'IL-18 est également associé à une régulation positive de la production d'IFN- γ par les cellules T et les cellules NK. IFN- γ a été montré pour supprimer l'angiogenèse tumorale et induire l'apoptose dans une variété de cellules tumorales en activant les récepteurs de mort de la super famille TNF. Ceux-ci incluent des récepteurs de ligand FAS et des récepteurs TRAIL. Cependant, il existe plusieurs limitations dans l'utilisation de cytokines administrées de manière exogène pour le traitement du cancer. La toxicité de l'administration systémique de la cytokine et l'apoptose activée par les cytokines des cellules NK sont deux limitations majeures des immunothérapies à médiation par les cytokines. Des études ont montré que l'irradiation par des ondes millimétriques augmente la production d'IFN- γ , TNF- α , IL-2 et augmente l'activité cytotoxique des cellules NK in vivo.

Effet des ondes millimétriques sur les fonctions des macrophages

Les macrophages sont de grandes cellules phagocytaires mononucléaires importantes dans l'immunité innée. Ils jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre l'invasion microbienne et les cellules tumorales. Lorsqu'ils sont activés, on sait qu'ils produisent des espèces réactives d'oxygène et d'azote, des radicaux libres et du TNF- α . Le TNF- α a d'abord été décrit comme un facteur sécrété par des endotoxines et des macrophages qui ont provoqué une nécrose hémorragique des cellules tumorales. Le TNF- α est maintenant reconnu comme une cytokine critique orchestrant la différenciation cellulaire, l'activation, la prolifération et la survie. Plusieurs études ont montré que les ondes millimétriques peuvent activer les macrophages. Il a été rapporté que les macrophages peuvent être impliqués dans la destruction des cellules tumorales, ainsi que dans la stimulation du développement des tumeurs et des métastases. Les macrophages activés sont capables de reconnaître, de se lier et de tuer ensuite les cellules tumorales. Ils peuvent faire la distinction entre les cellules tumorales et les cellules normales en fonction des différences dans la composition cellulaire. Plusieurs études ont montré qu'une concentration plus élevée de phosphatidylsérine (PS) dans la membrane externe des cellules tumorales est l'un des facteurs responsables de la reconnaissance spécifique des cellules tumorales et de la lyse ou phagocytose des cellules tumorales. Il a été montré que l'irradiation MW peut provoquer l'extériorisation de PS dans la couche externe de la membrane conduisant à l'apoptose. Puisque la vitesse

d'apoptose dépend de la concentration de PS dans la couche externe de la membrane cellulaire, la MWT détient un grand potentiel pour tuer préférentiellement les cellules tumorales en raison d'une plus grande accumulation de PS dans leur membrane cellulaire.

Mécanismes moléculaires du traitement MWT

Les effets biologiques des MW (profondeur de pénétration inférieure à 1 mm dans la peau) sont initiés par l'activation des terminaisons nerveuses libres dans la peau. Ensuite, le signal est acheminé vers le système neuronal central où il module l'activité neurale entraînant le développement de divers effets biologiques, tels que la libération d'opioïdes endogènes. À cette fin, il a été démontré que les effets hypo algiques des MW étaient abrogés lorsque les animaux étaient traités par la naloxone, un inhibiteur non spécifique des récepteurs opioïdes avant l'irradiation MW. De plus, la participation des opioïdes endogènes à la suppression de la croissance des mélanomes par MW a également été rapportée.

Dans plusieurs études, il a été montré que l'irradiation MW peut induire la libération d'opioïdes endogènes. Il existe suffisamment de preuves que les peptides opioïdes peuvent moduler le système immunitaire. La cible de l'effet des opioïdes endogènes pourrait être les cellules NK, les fonctions cytolytiques des lymphocytes T cytotoxiques et l'équilibre des cytokines Th1 et Th2. La perturbation d'un équilibre Th1 / Th2 normal se produit dans diverses maladies immunologiques. Dans une étude récente, l'immunomodulation des cellules T par ondes millimétriques est médiée par des opioïdes endogènes.