

Targeting Cancer Stem Cell Survival in Triple-Negative Breast Cancer Through Bacterial Effector-Mediated NF- κ B Inhibition

Cibler la survie des cellules souches cancéreuses dans le cancer du sein triple négatif grâce à l'inhibition de NF- κ B par des effecteurs bactériens

Neil Bhatia^{1*}, Karan Mediratta¹, Lisheng Wang¹

1. University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

*Corresponding author. Email: nbhat101@uottawa.ca

Abstract | Résumé

Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) is an aggressive breast cancer subtype characterized by the absence of estrogen, progesterone, and HER2 receptors, resulting in limited responsiveness to standard therapies. Chemotherapy is the primary treatment and induces initial tumour regression; however, TNBC frequently recurs due to the persistence of Cancer Stem Cells (CSCs), a subpopulation capable of self-renewal, tumour regeneration, and therapeutic resistance. A central driver of CSC survival is Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B), a transcriptional regulator that promotes inflammation, anti-apoptotic signalling, and resistance to cytotoxic stress. In TNBC, NF- κ B signalling is chronically active, reinforcing CSC-mediated chemoresistance and disease relapse. Current treatment strategies do not effectively eliminate CSCs or directly suppress NF- κ B signalling, highlighting a critical therapeutic gap. This study aims to evaluate whether a panel of bacterial effector proteins can be repurposed as targeted molecular tools to inhibit NF- κ B signalling in TNBC. These effectors were selected based on their ability to disrupt NF- κ B activation. TNBC models were engineered to enable controlled expression of these effectors across a variety of cell lines. NF- κ B activity was assessed using reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and flow cytometry, while flow cytometry was also used to evaluate apoptosis and CSC marker expression. This work provides mechanistic insight into targeting CSC-driven resistance pathways and informs the development of more precise therapeutic strategies for aggressive TNBC.

Le cancer du sein triple négatif est une forme agressive de cancer du sein. Il se caractérise par l'absence des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et à HER2, ce qui limite l'efficacité de plusieurs traitements habituellement utilisés contre le cancer du sein. Dans ce contexte, la chimiothérapie demeure le traitement principal. Elle peut d'abord réduire la taille de la tumeur, mais le cancer triple négatif revient souvent après le traitement. Cette récurrence est en grande partie liée à la présence de cellules souches cancéreuses. Ces cellules représentent une petite population de cellules tumorales capables de se renouveler, de reformer une tumeur et de résister aux traitements. Un facteur important qui favorise leur survie est NF- κ B, une protéine régulatrice qui contrôle l'expression de plusieurs gènes liés à l'inflammation, à la survie cellulaire et à la résistance au stress causé par les traitements. Dans le cancer du sein triple négatif, la voie NF- κ B est souvent activée de façon constante, ce qui renforce la résistance des cellules souches cancéreuses à la chimiothérapie et augmente le risque de rechute. Les traitements actuels ne permettent pas d'éliminer efficacement ces cellules souches cancéreuses ni de bloquer directement la voie NF- κ B. Cela représente donc une limite importante dans la prise en charge de ce type de cancer. Cette étude vise à déterminer si certaines protéines effectrices bactériennes peuvent être réutilisées comme outils moléculaires ciblés pour inhiber la signalisation NF- κ B dans le cancer du sein triple négatif. Ces protéines ont été choisies parce qu'elles sont capables de perturber l'activation de NF- κ B. Pour tester cette approche, des modèles de cancer du sein triple négatif ont été modifiés afin de permettre l'expression contrôlée de ces protéines effectrices dans différentes lignées cellulaires. L'activité de NF- κ B a ensuite été évaluée par RT-qPCR et par cytométrie en flux. La cytométrie en flux a aussi été utilisée pour mesurer l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire programmée, ainsi que l'expression de marqueurs associés aux cellules souches cancéreuses. Dans l'ensemble, ce travail permet de mieux comprendre comment cibler les mécanismes qui rendent les cellules souches cancéreuses résistantes aux traitements. Il pourrait aussi contribuer au développement de stratégies thérapeutiques plus précises pour traiter les formes agressives du cancer du sein triple négatif.