Carcinogénèse Mammaire

Luis Teixeira
Sénopôle Saint Louis
Hôpital Saint Louis

Mars 2022

Université de Paris
INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS
Hématologie | Immunologie | Oncologie
Inserm
Hôpital Saint-Louis AP-HP
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Plan

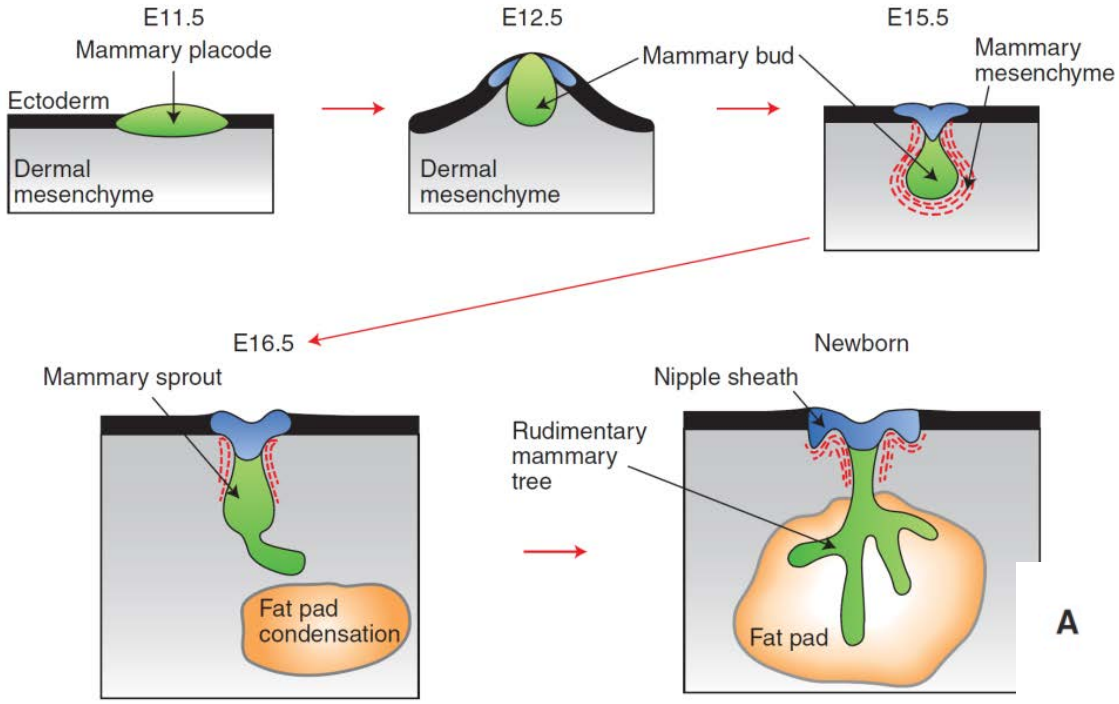
- **Notion d'embryogénèse/physiologie mammaire**
- **Mécanismes oncogénétiques généraux**
- **Carcinogénèse mammaire**
  - Hypothèses actuelles
- **Principaux facteurs reconnus (RE/REP, HER2)**
- **cibles**

1

Notions d'embryogénèse et de Physiologie

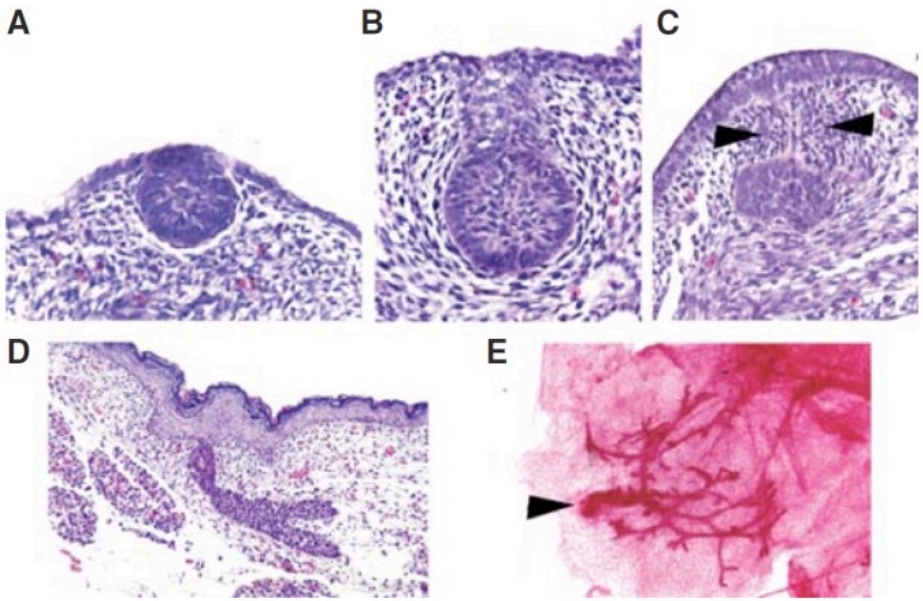
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Données embryologiques sur modèle murin



Durant l'organogénèse;
-Prolifération
-Invasion

-Relations fortes avec le microenvironnement

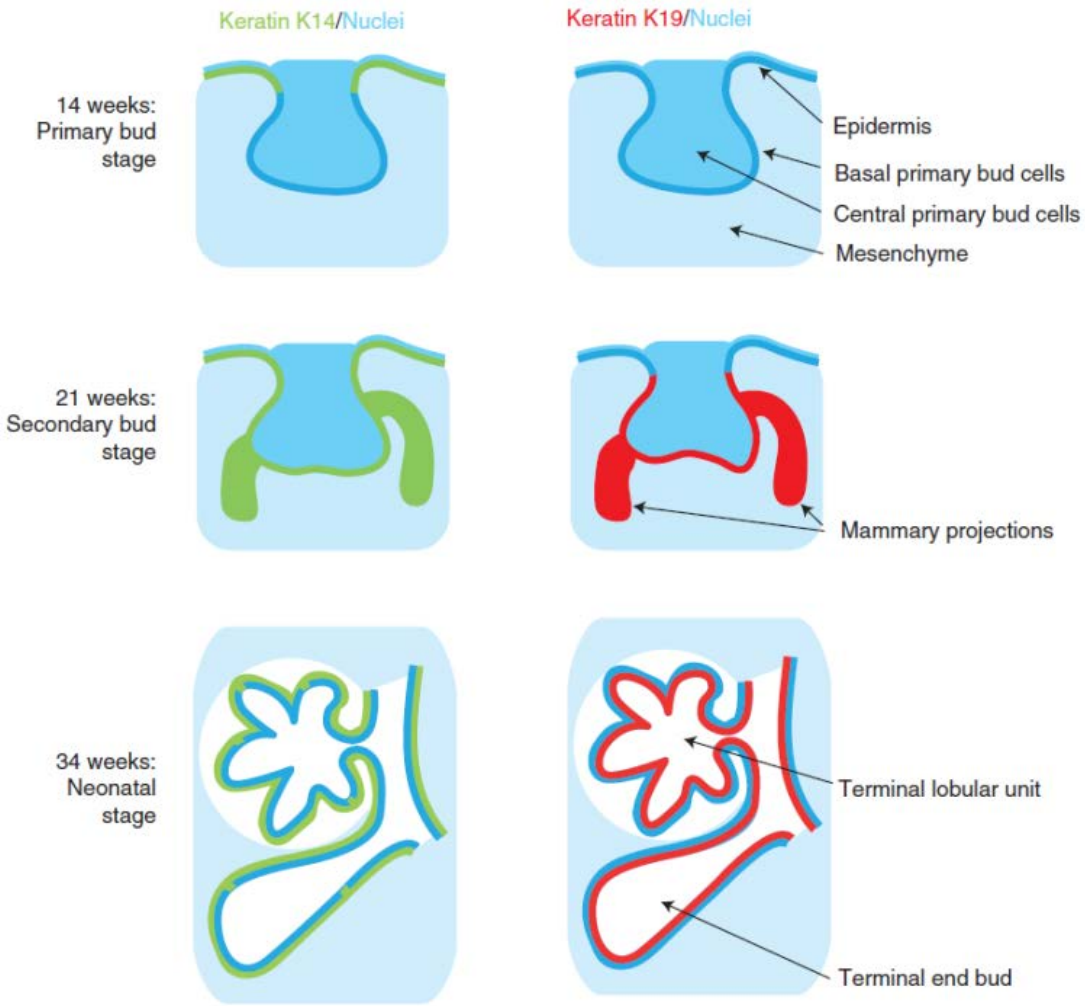


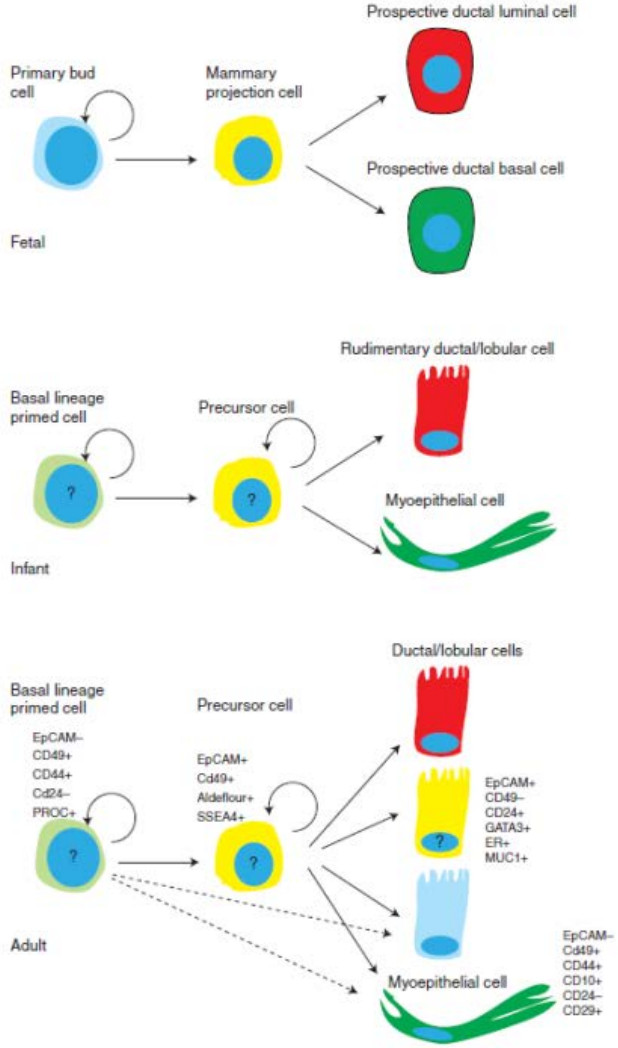
Glande Mammaire qui reste immature jusqu'à la puberté.
Pleinement différenciée lors de la lactation

Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

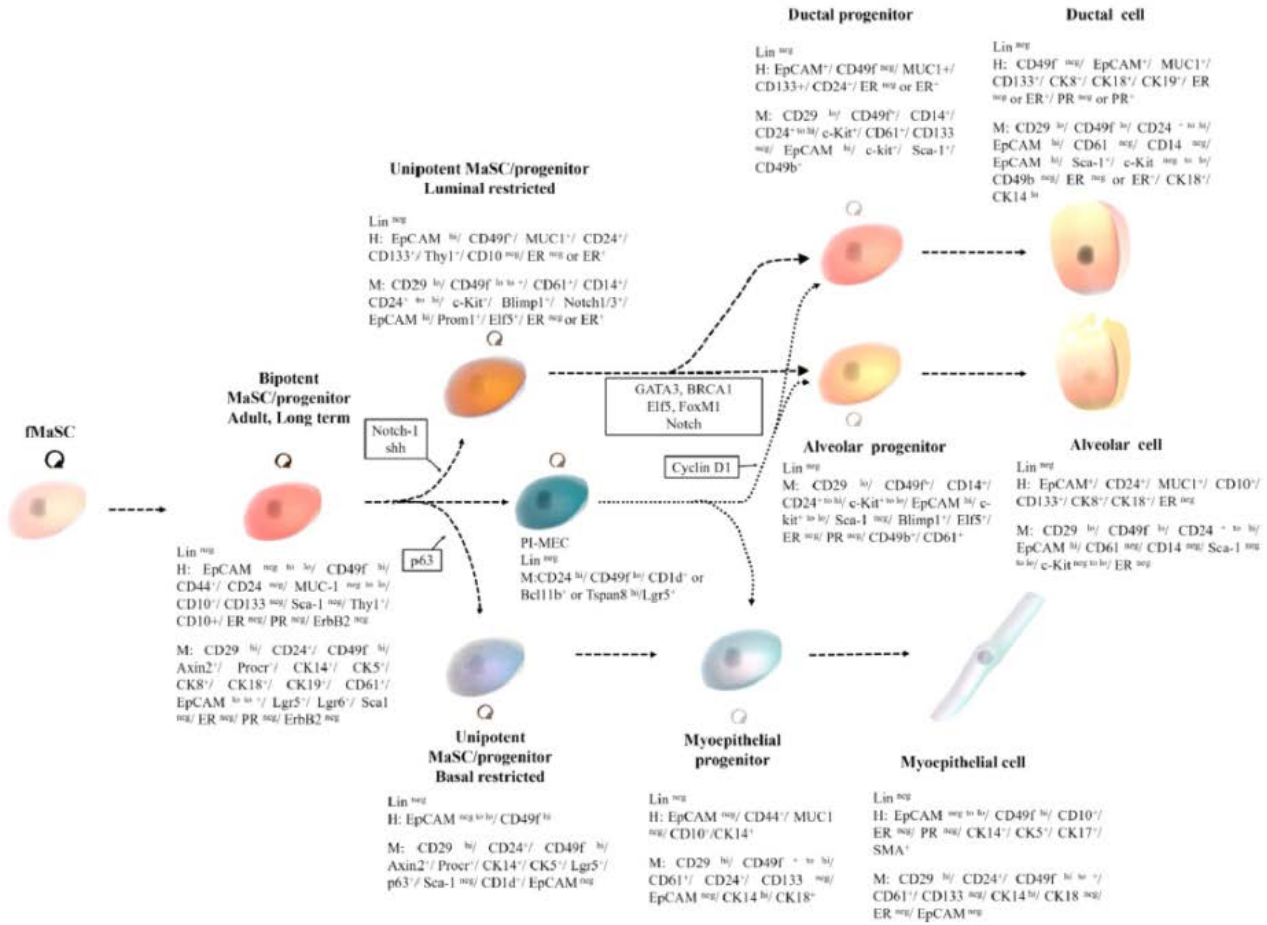
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Embryologie humaine et cellules progénitrices



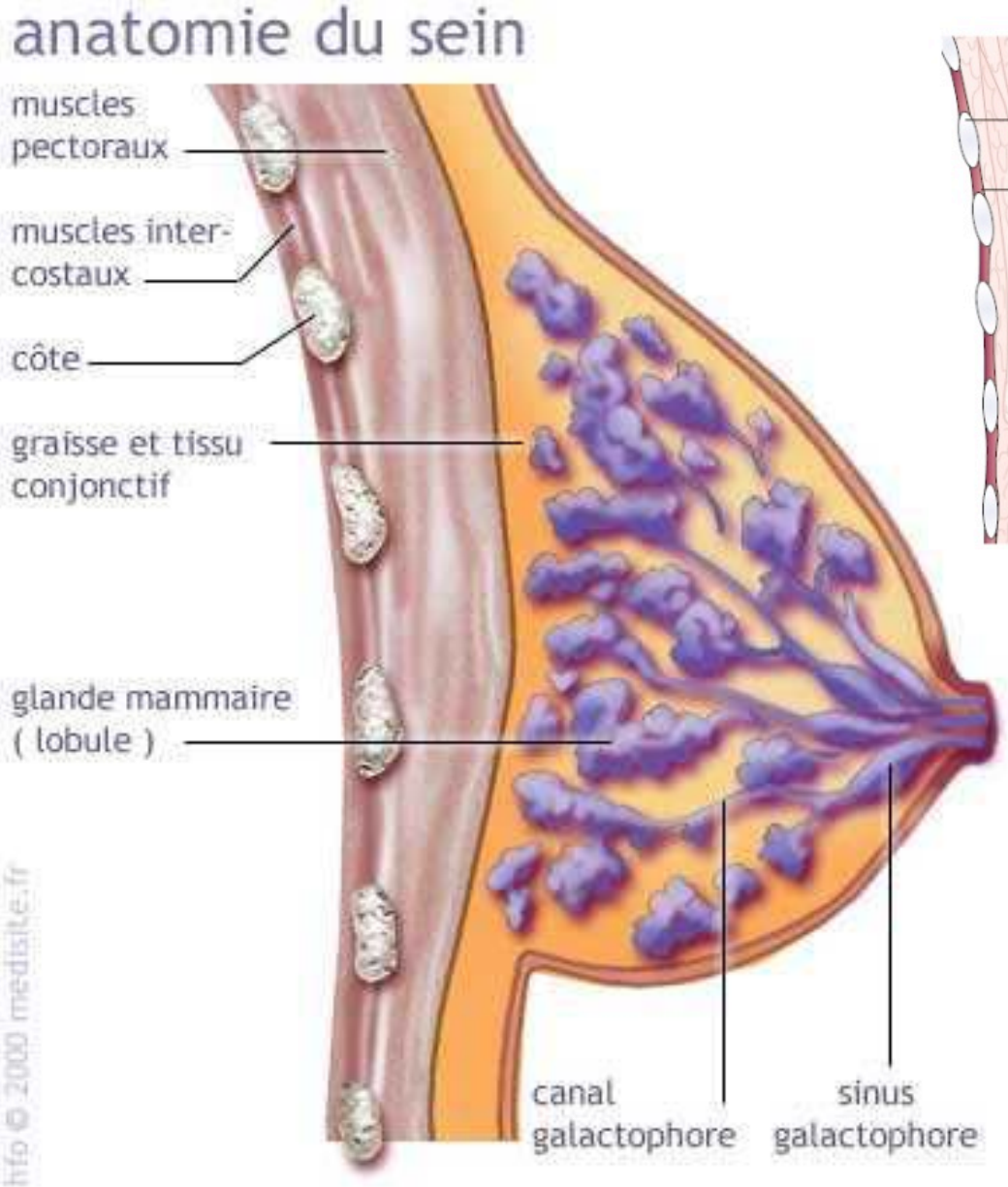


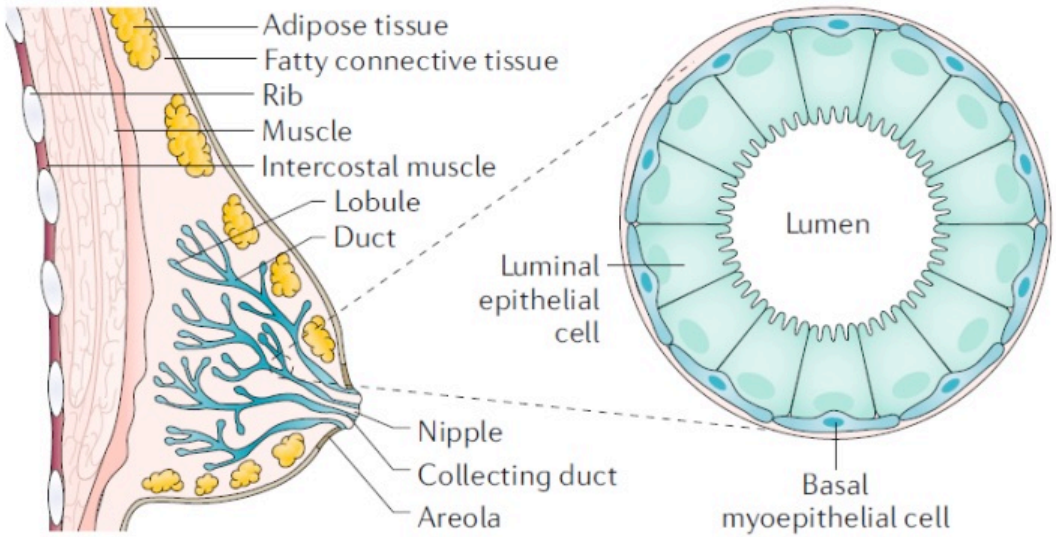
Modèle des cellules souches: caractérisations



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Rappel anatomiques





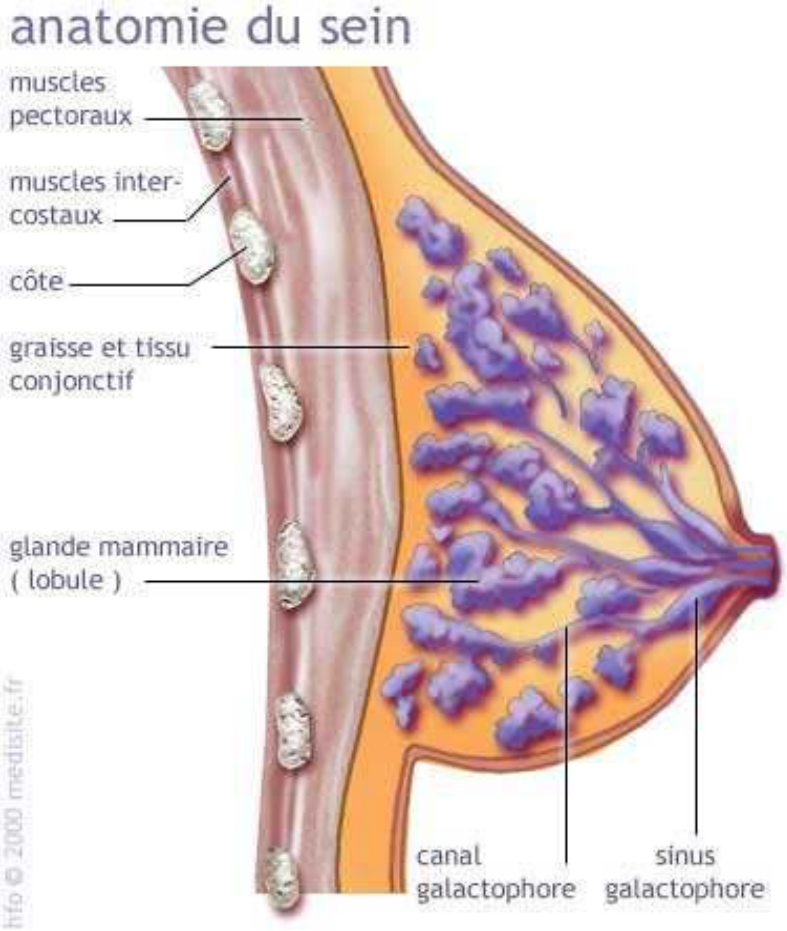
15 à 25 canaux collecteurs (mamelon)

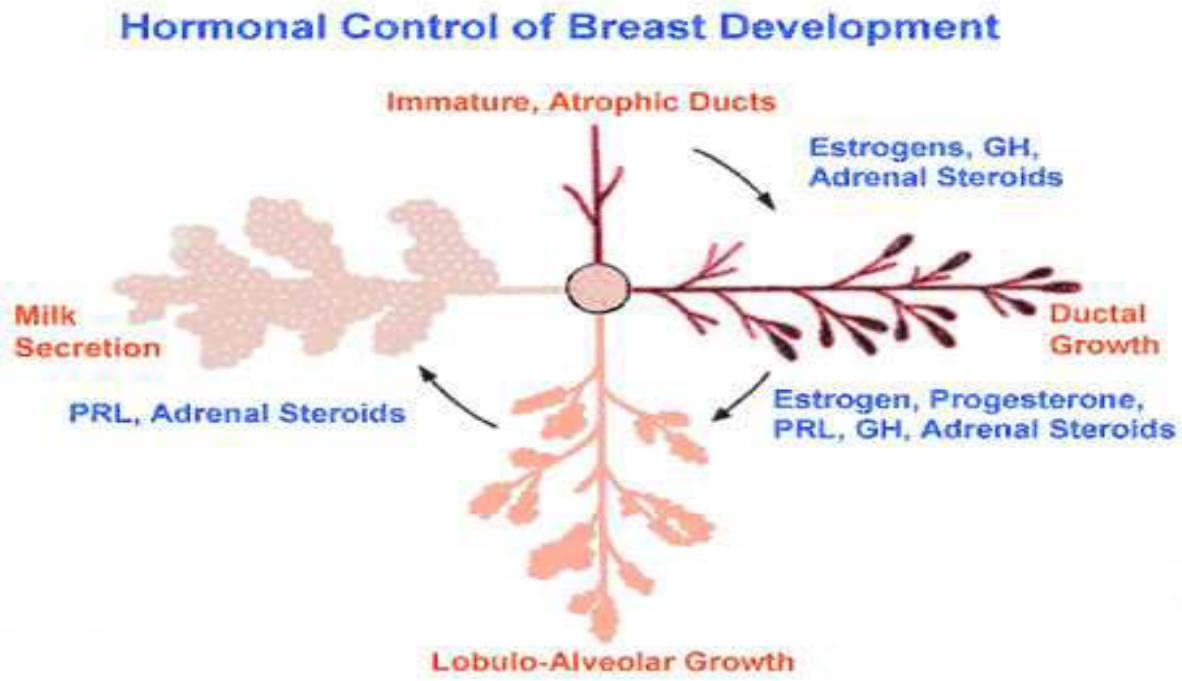
Unité terminale ducto-lobulaire

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Sein normal

Les tissus mammaires sont influencés par les hormones : **oestrogène et progestérone produites en quantité variable tout au long de la vie (puberté,** grossesse, allaitement...).





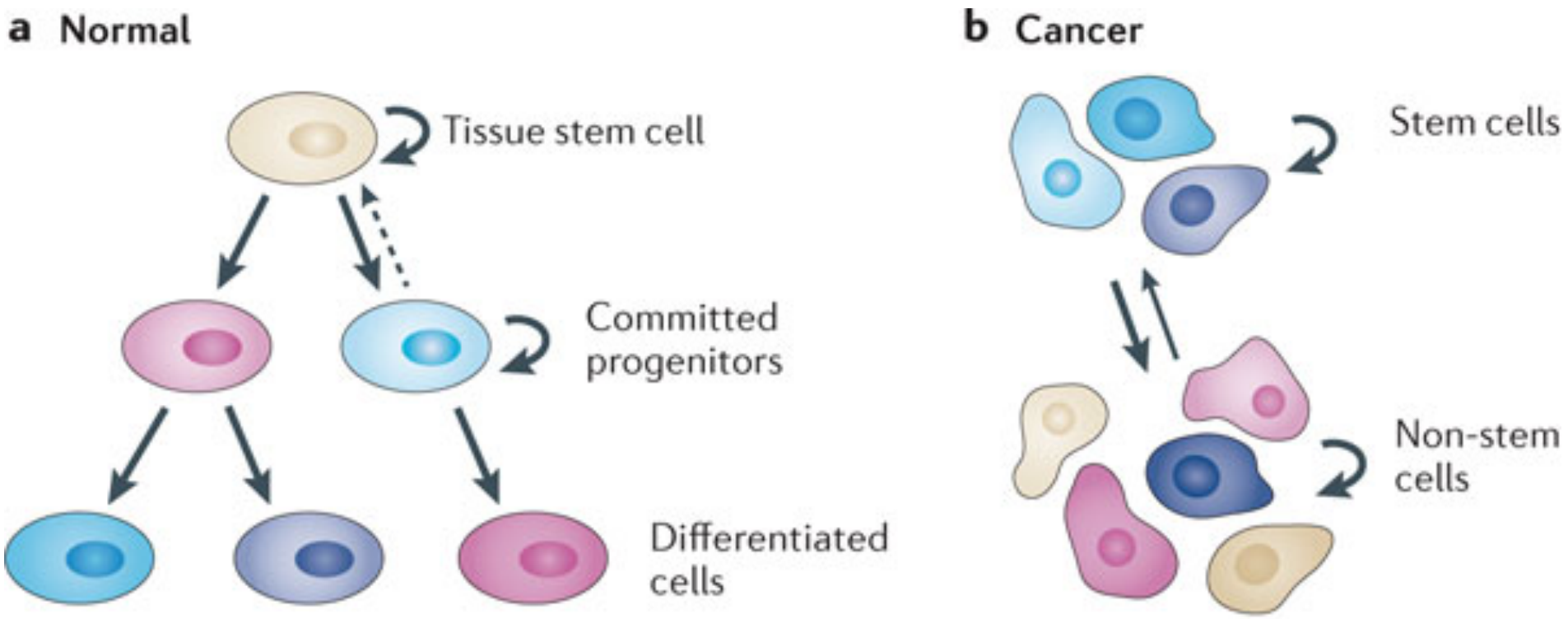
Signalisation oestrogénique indispensable au développement mammaire normal

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

2

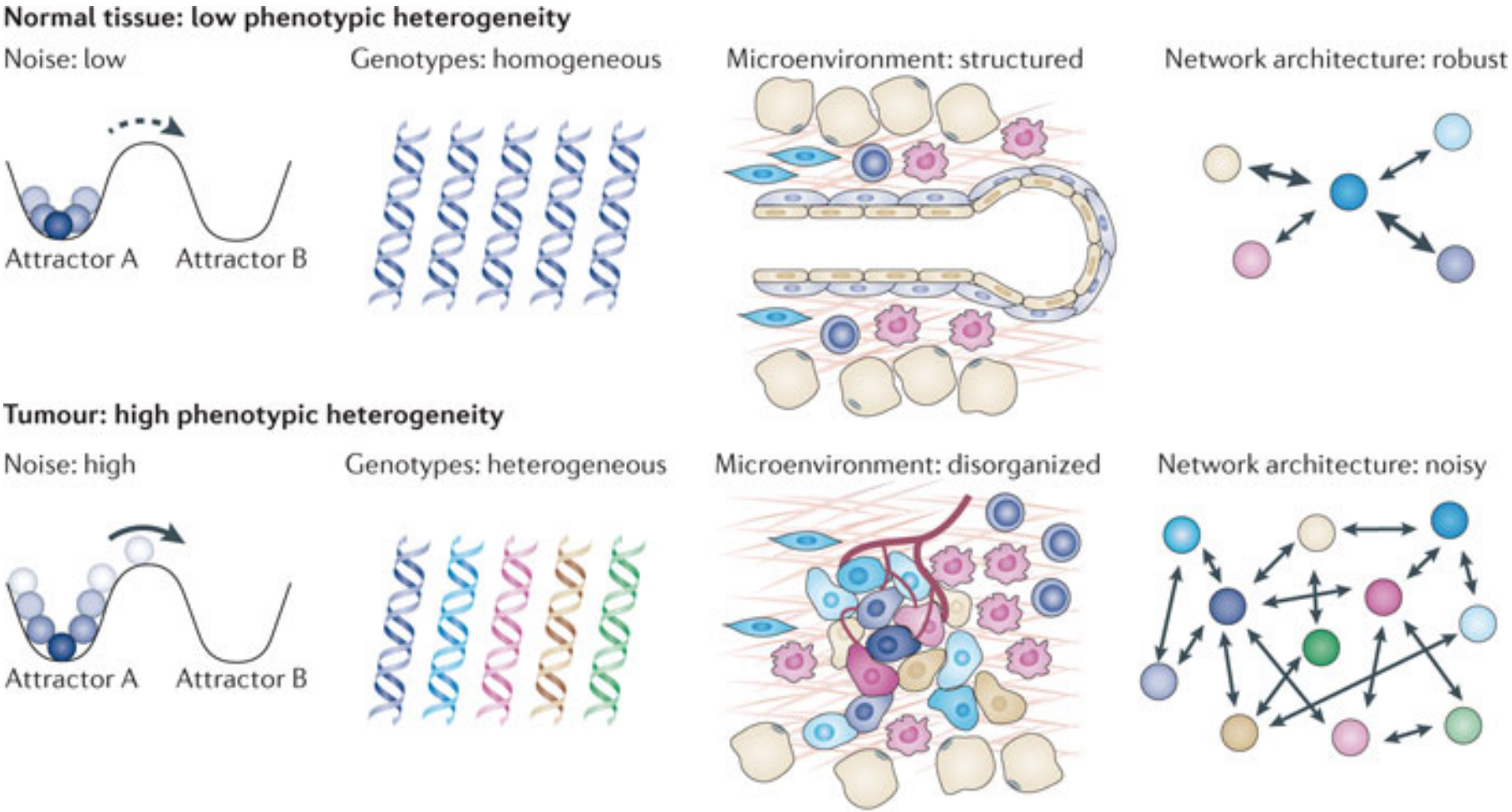
Mécanismes oncogéniques généraux

Cellules normales vs. tumorales



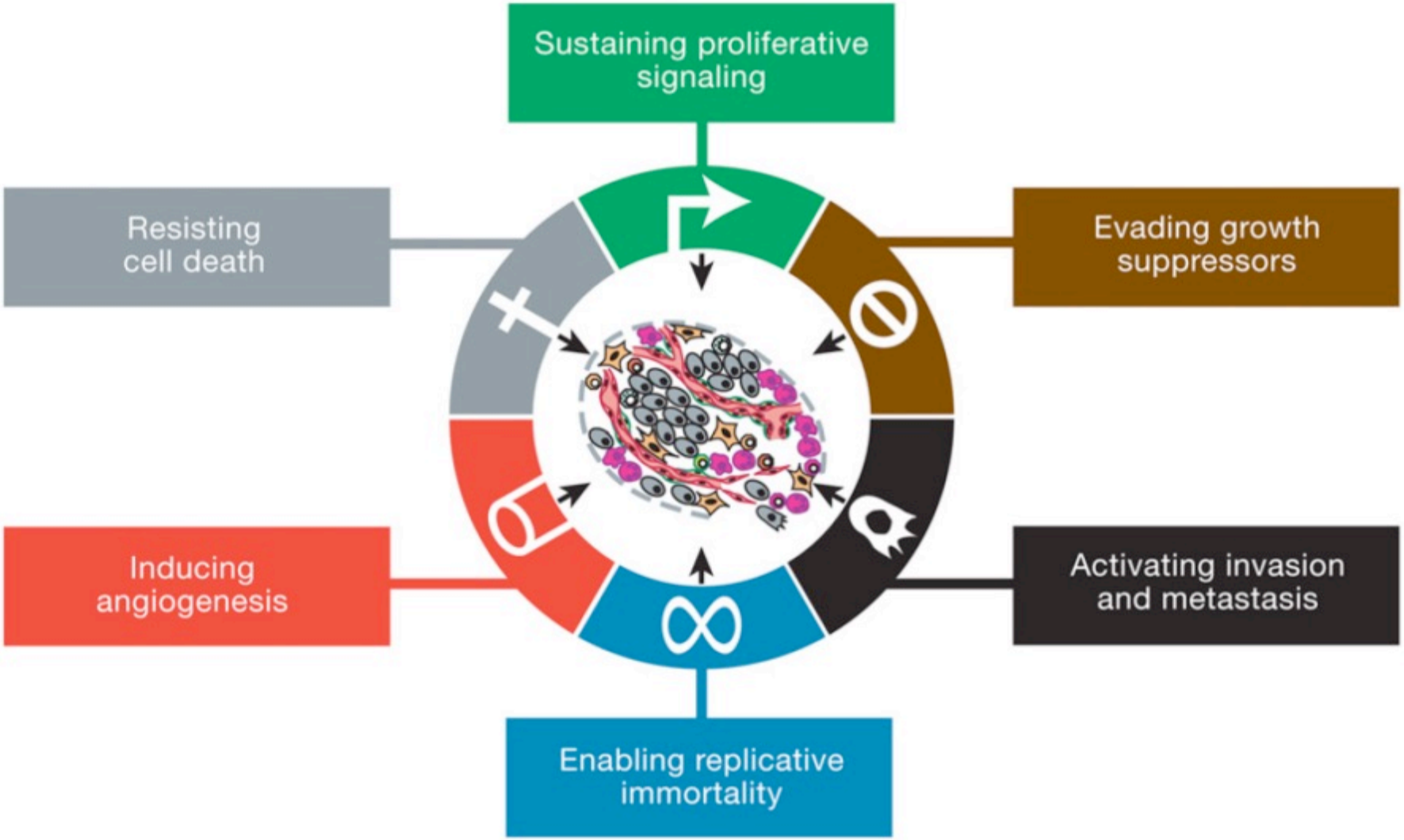
Nature Reviews | Cancer

Cellules normales vs. tumorales



Nature Reviews | Cancer

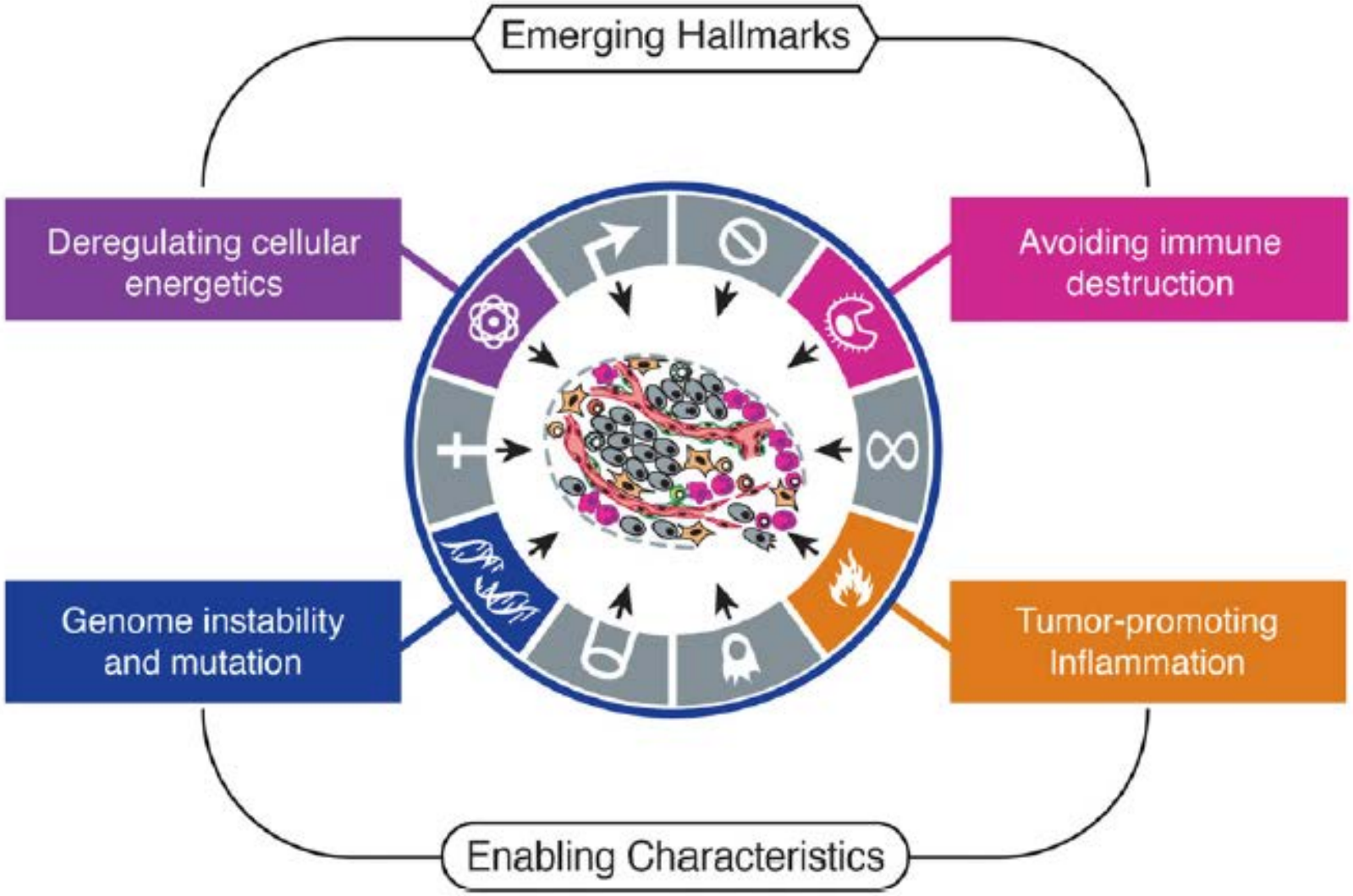
Mécanismes oncogéniques



Hanahan D et Weinberg R Cell 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Caractéristiques supplémentaires

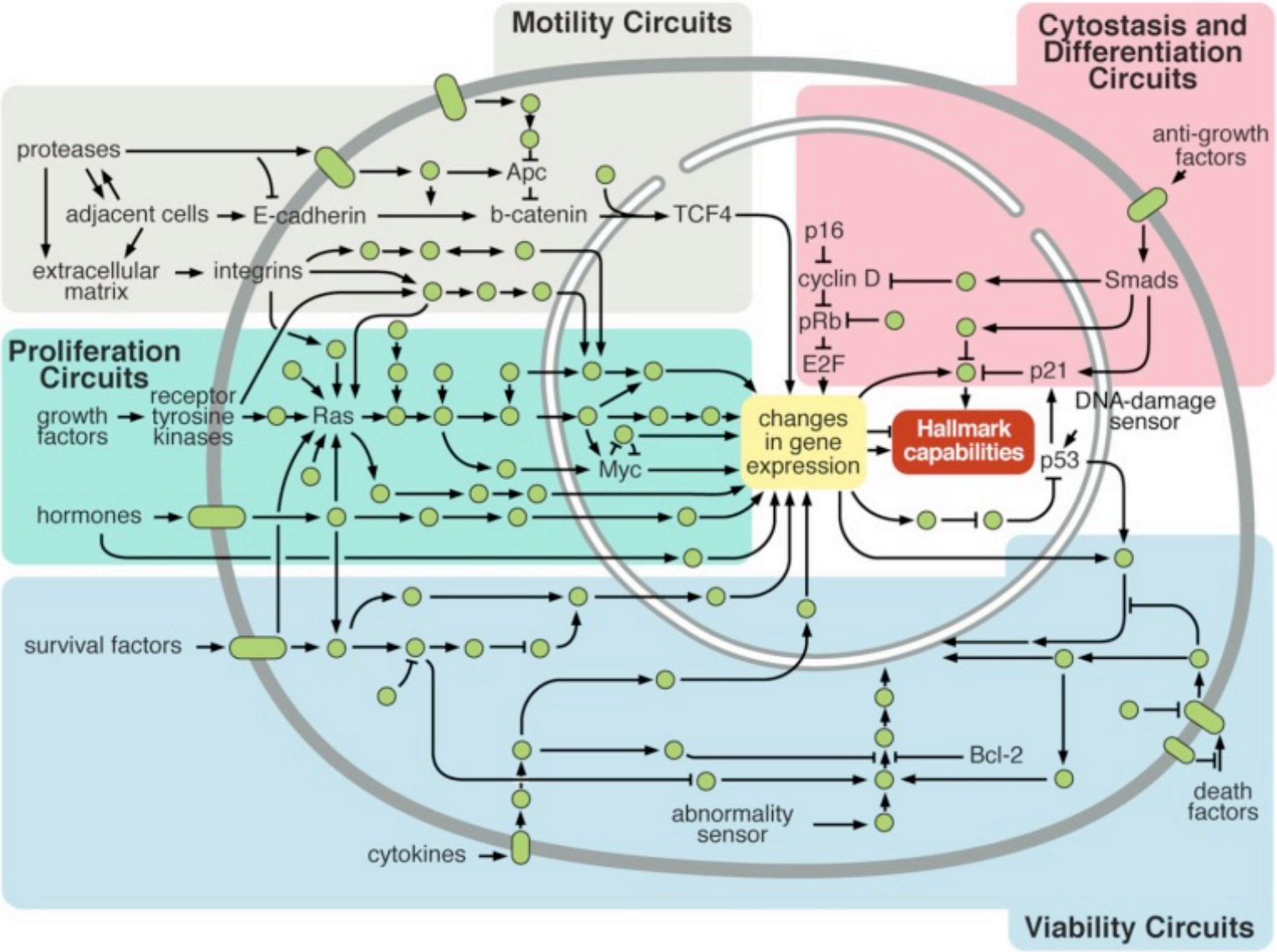


Hôpitaux Universitaires SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE FERNAND-WIDAL

Hanahan D et Weinberg R Cell 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

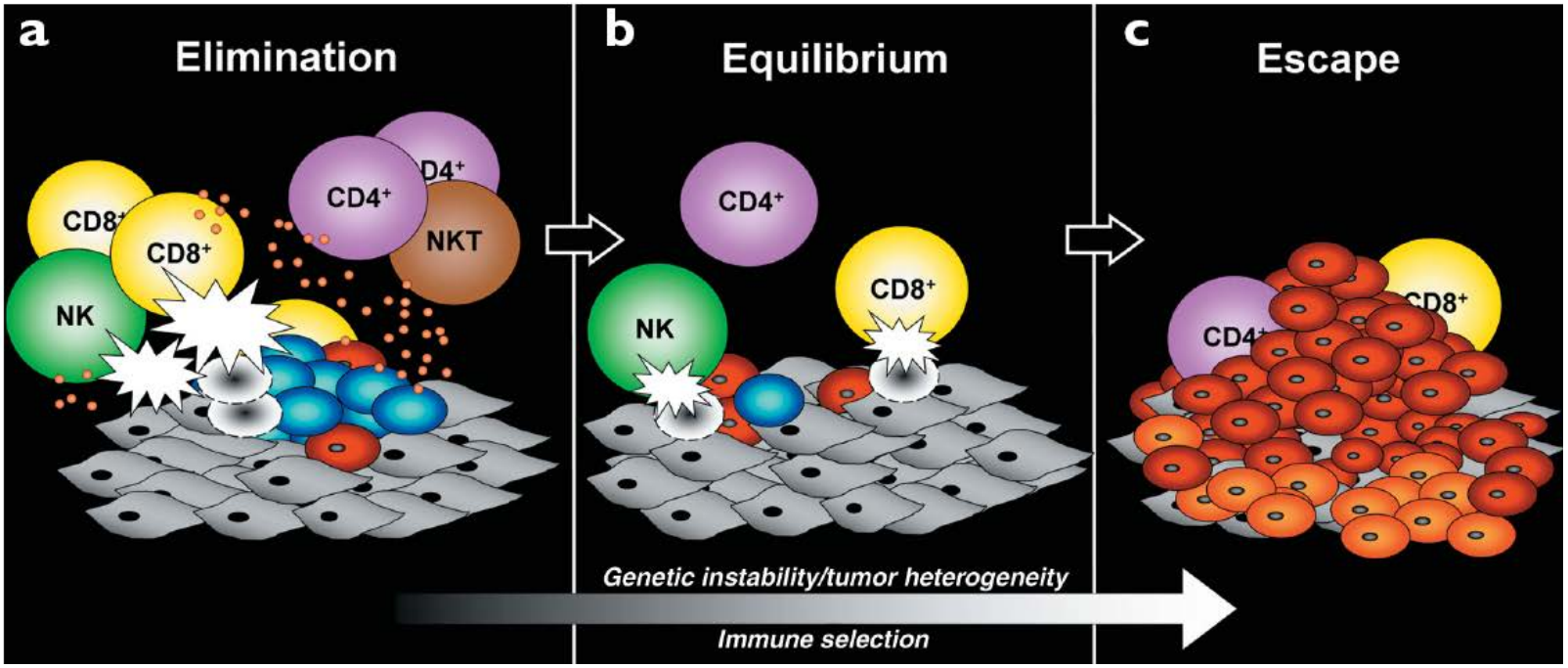
Principales voies de signalisation impliquées



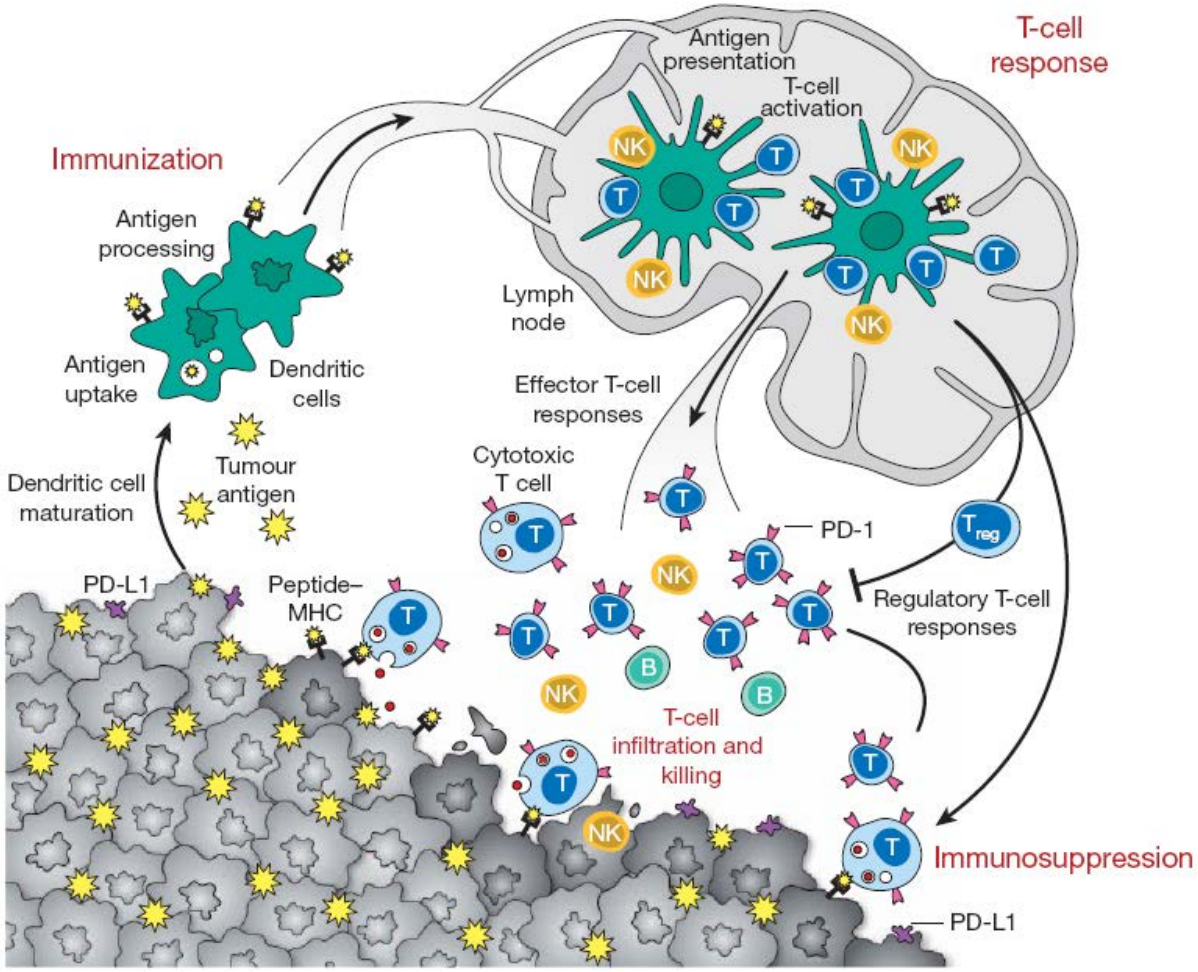
Hanahan D et Weinberg R Cell 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Concept d'immunosurveillance et d'immunoediting: les 3E

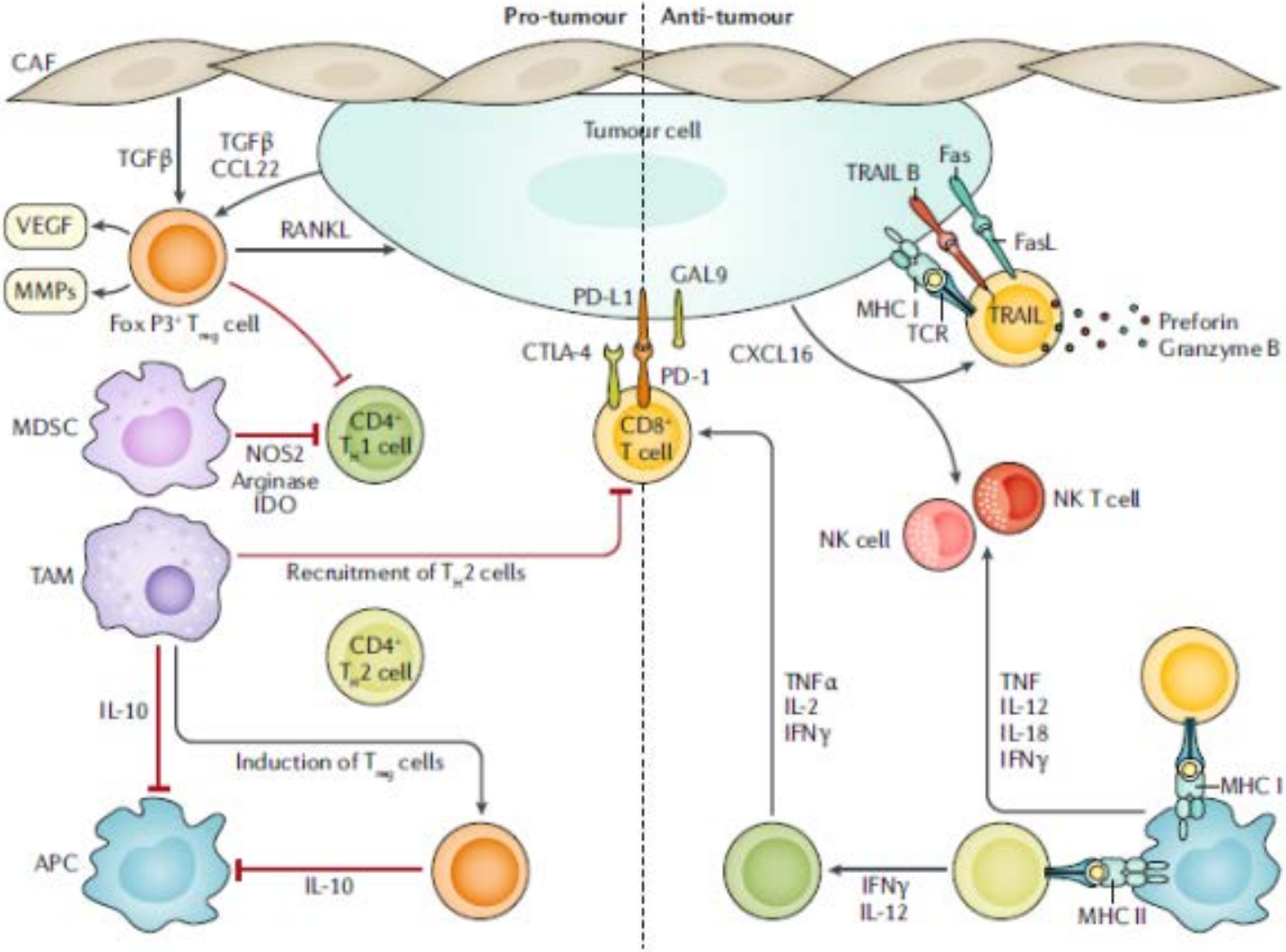


Intervention de l'immunité innée et acquise



Mellman et al, Nature 2011

Rôle Pro et Anti-tumoral de l'immunité



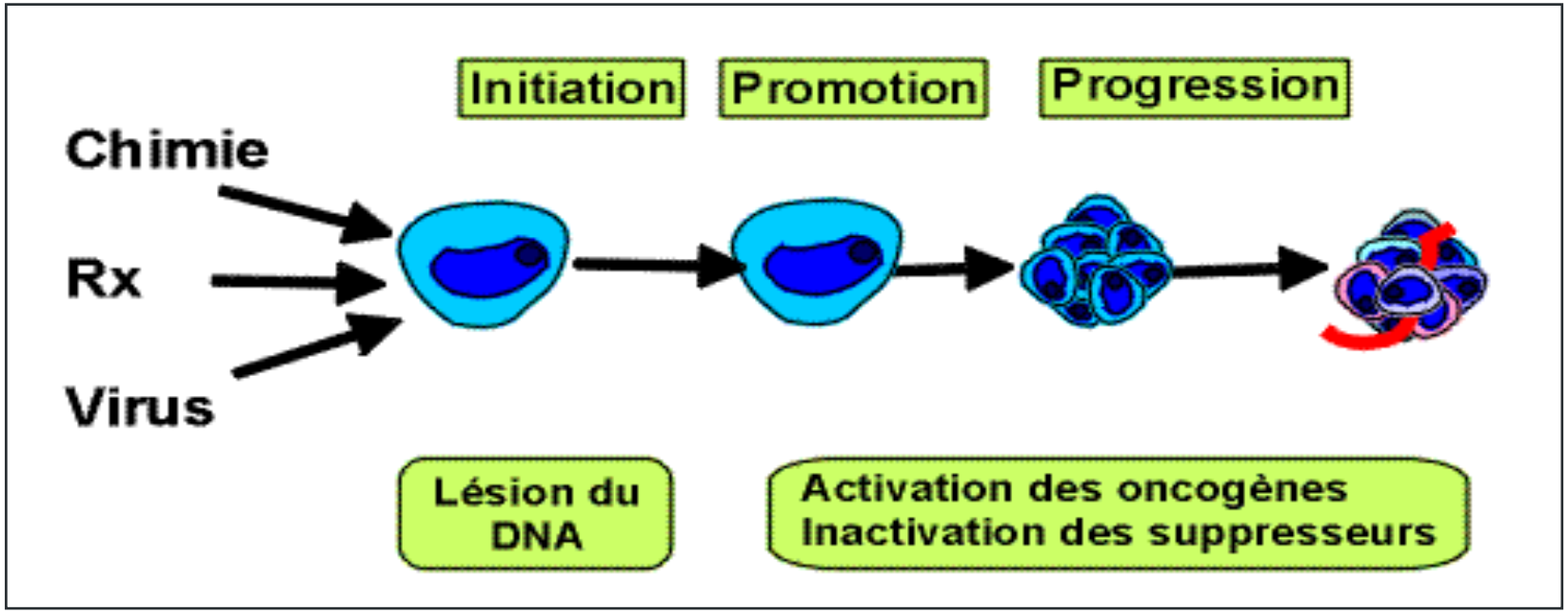
Harbeck et al, Nature Rev Disease Primers 2019

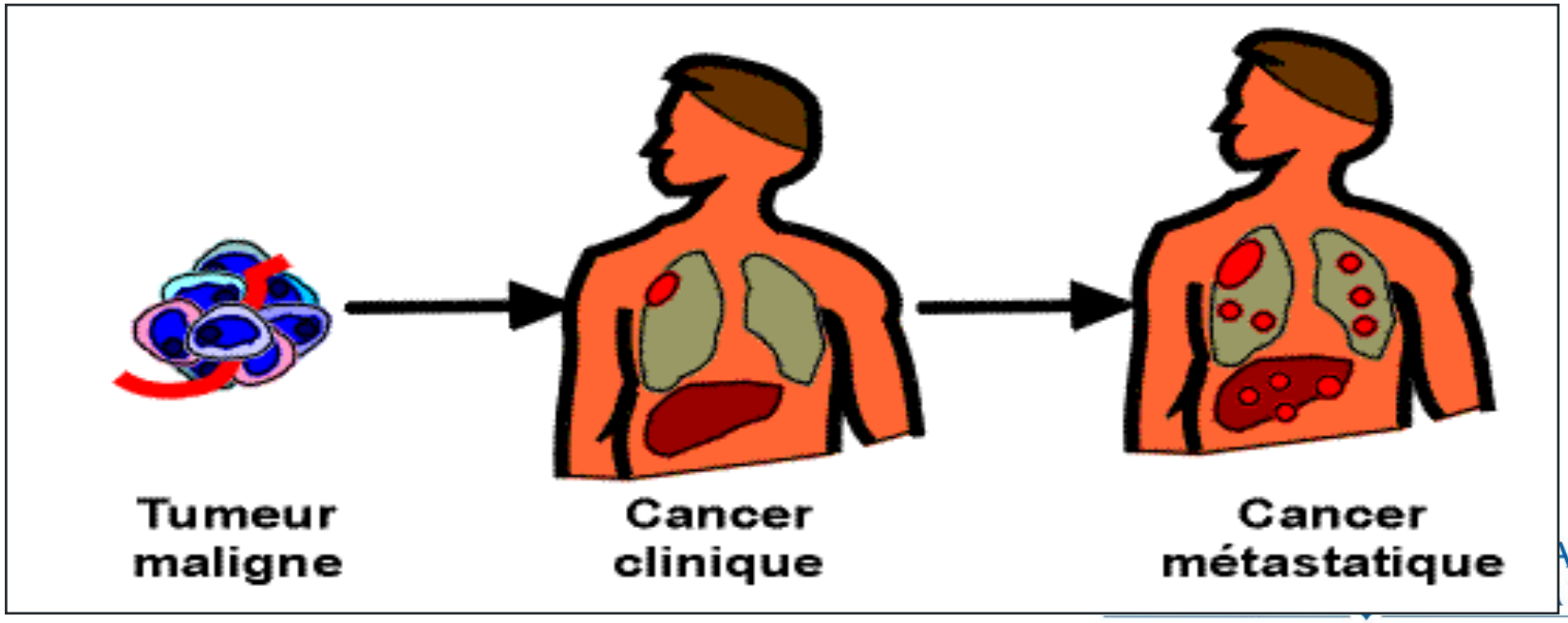
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Classiquement

- **Oncogénèse processus multi-étapes:**
  - 3 étapes clés:
    - ***L'initiation****: lésion rapide, irréversible et transmissible de l'ADN, induite par un facteur carcinogène (physique, chimique, viral etc..).*
    - ***La promotion****: exposition prolongée, répétée ou continue à une substance qui entretien et stabilise la lésion initiée (stimuli mitogène: cytokine, facteur de croissance..). Aboutit à une expansion clonale des cellules pré-tumorales*
    - ***La progression****: caractérisée par l'acquisition de capacités de prolifération cellulaire/survie cellulaire, perte de différenciation, l'acquisition de capacité d'invasion locale et de dissémination*

Étapes de la tumorigenèse





Exemple de l'évolution d'un cancer épithélial

- **Plusieurs étapes histologiques dans le développement des cancers à partir des épithéliums**
  - **La dysplasie**: caractérisé par des anomalies de prolifération et de différenciation cellulaire
  - **Le carcinome in situ**: caractérisé par des anomalies de prolifération et de différenciation cellulaire associées à des anomalies des cellules entres elles, **sans franchissement de la membrane basale**
  - **Le carcinome invasif**: **défini par le franchissement de la membrane basale et un envahissement du tissu conjonctif sous jacent.**

3

Carcinogénèse Mammaire

Facteurs de risque classiques

Facteurs liés aux Atcds, âge, mode de vie

- **Âge**: environ la moitié des cancers du sein entre 45 et 65 ans
- Alcool, tabac, surpoids
- Atcd familiaux, prédispositions génétiques
- Atcd personnel de cancer du sein, de cancer in situ, hyperplasie atypique
- Atcd personnels de radiothérapie thoracique (lymphome de Hodgkin)

Université de Paris
INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS
Inserm
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Facteurs de risque

Facteurs liés aux hormones

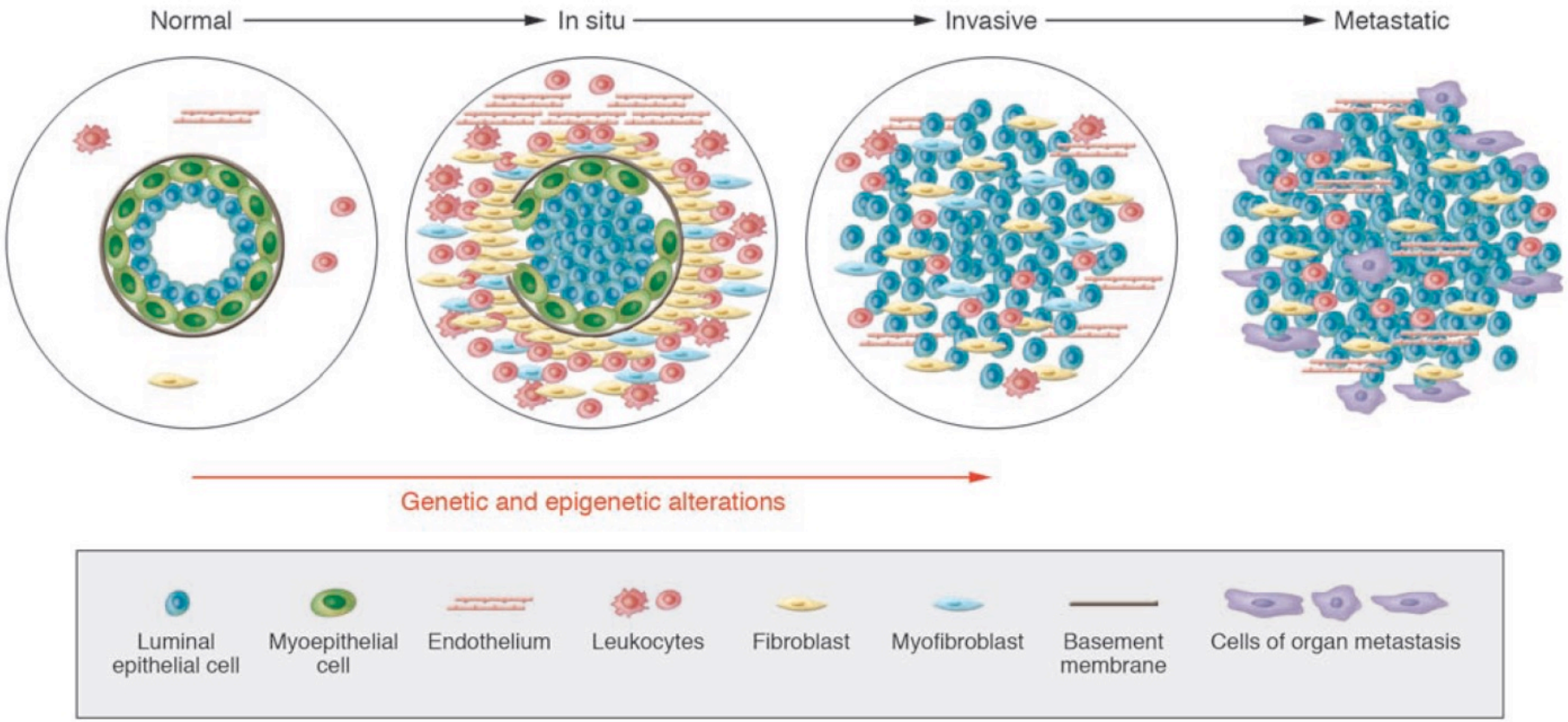
- Durée exposition hormonal: âge précoce de puberté (<12 ans), ménopause tardive (> 55 ans)
- Âge tardif de la première grossesse (>30 ans)
- Absence d'allaitement
- Utilisation de traitements hormonaux (THM, C.Orale)

Facteurs génétiques

- 3 principaux BRCA1, BRCA2, PALB2 environ 5% de l'ensemble des cancers du sein (fréquence différente selon les sous-types histologiques)

Université de Paris
INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS
Inserm
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Vision de la carcinogénèse Mammaire: « Multistep process »



- Prolifération des cellules luminales/ diminution des cellules myoépithéliales/ augmentation des cellules inflammatoires pro-tumorales.

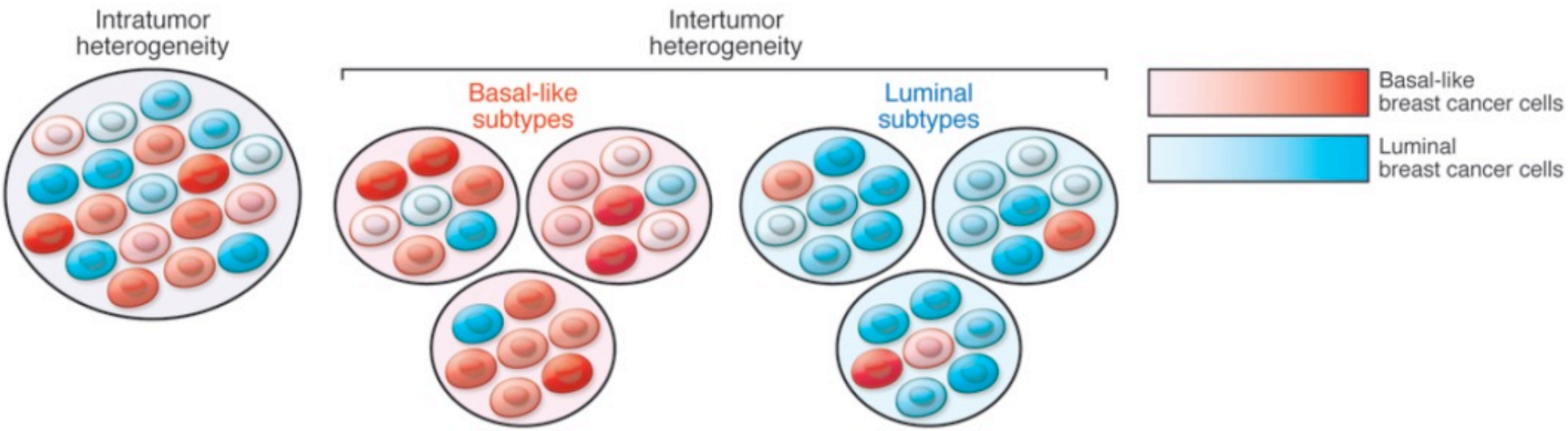
- Difficultés de trouver un évènement génétique au niveau cellulaire particulier majeur.

Etapes non obligatoires pour le cancer du sein≠ cancer colique

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hétérogénéité Tumorale



Cancer du sein : tout premier cas d'hétérogénéité tumorale décrits

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Premières Classifications Transcriptomiques

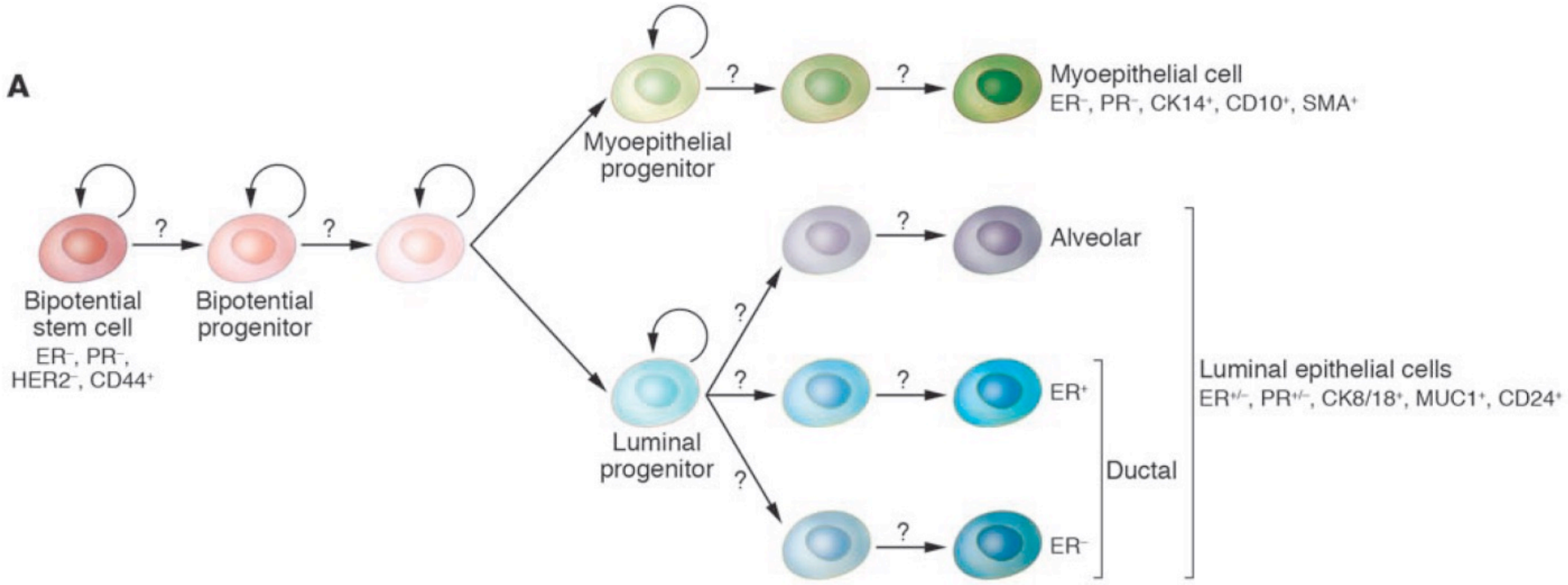
Basal-like

Luminaux

HER2-like

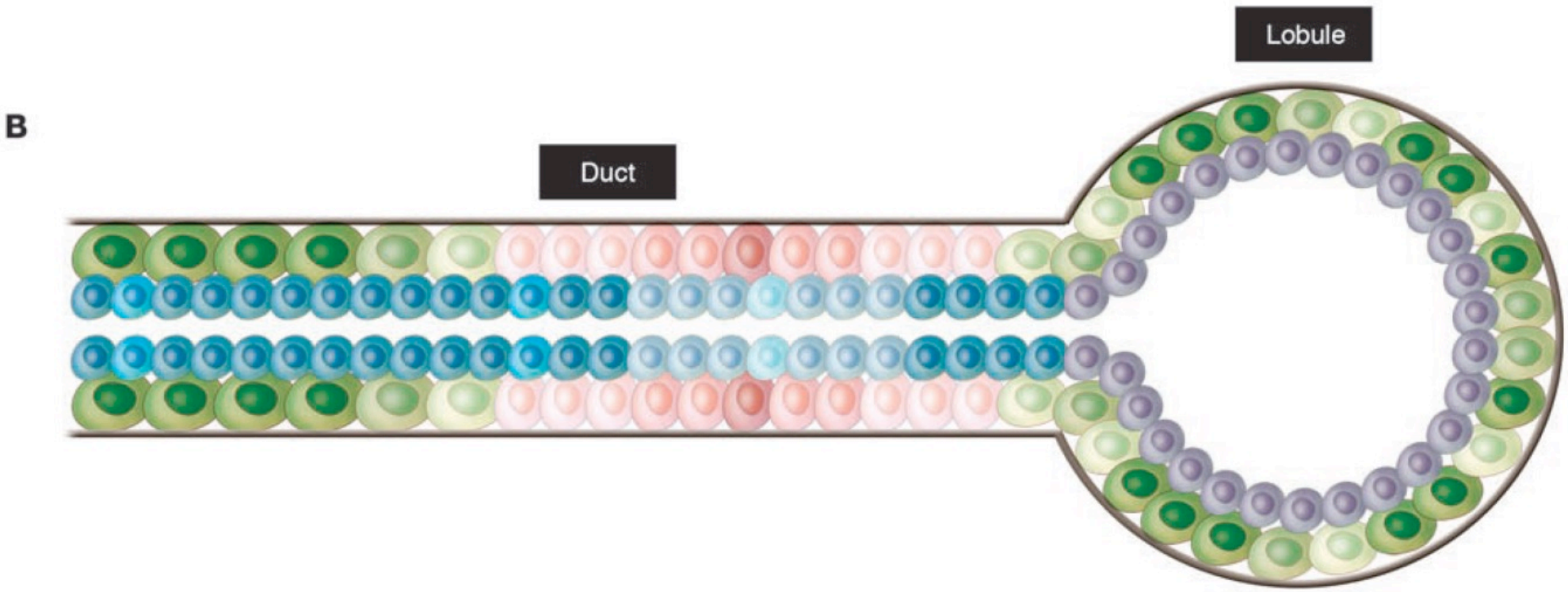
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Cellules progénitrices épithélium mammaire



Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

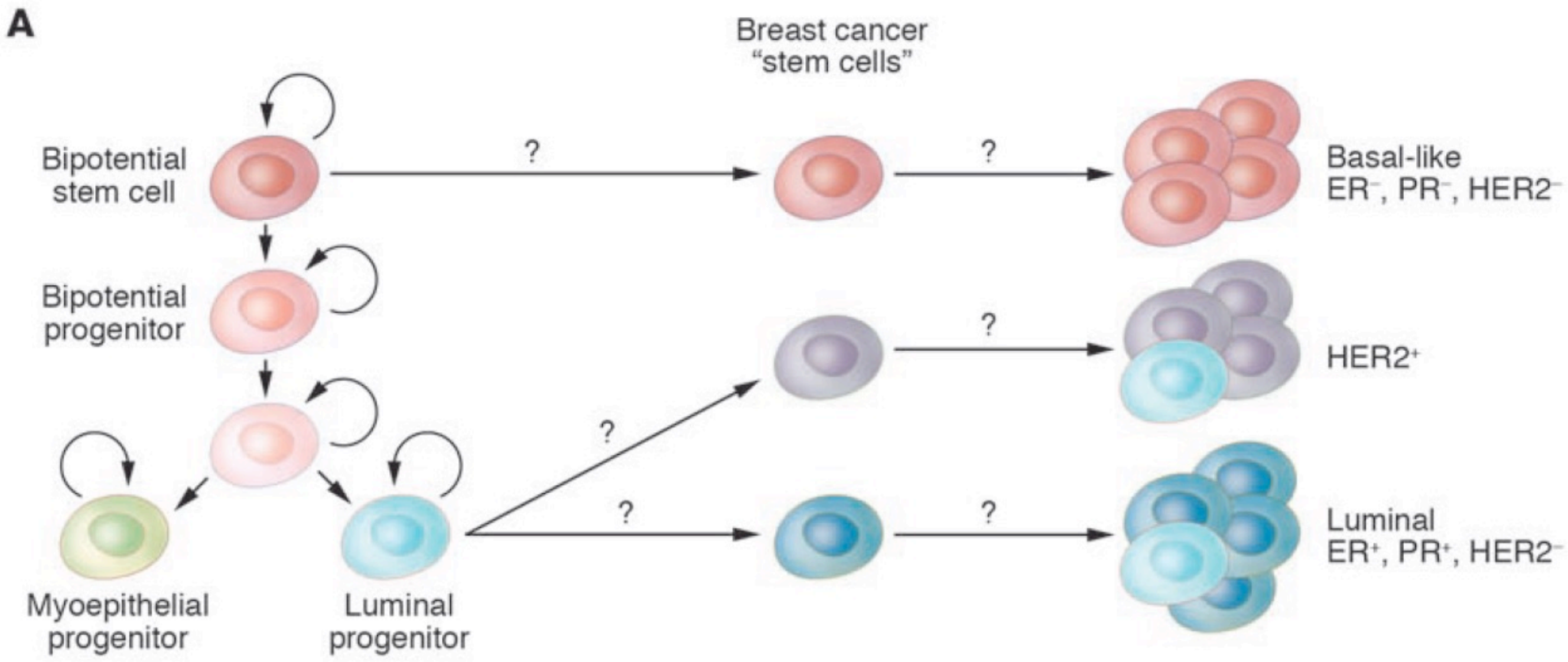


Répartition schématique des différentes cellules souches donnant les différents types cellulaires

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hypothèses pour l'explication des sous-types

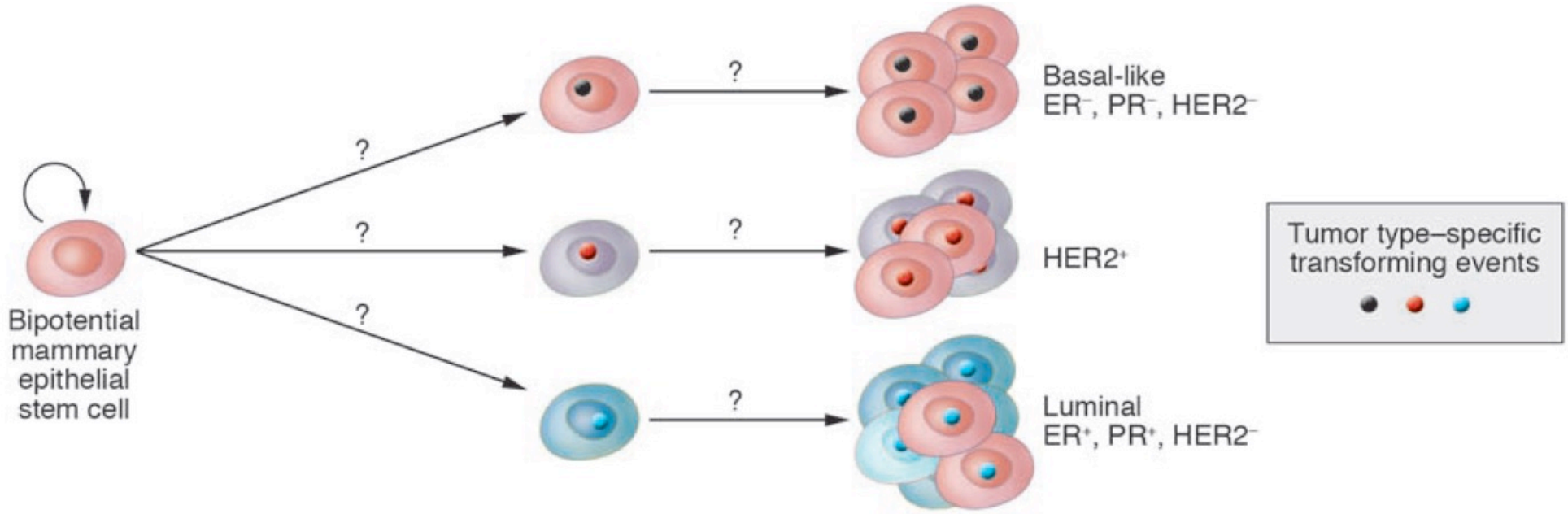


Hyp 1: Chaque sous-type dérive de cellules progénitrices différentes

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hypothèses pour l'explication des sous-types



Hyp 2: une seule et même cellule progénitrice puis divergences fonction des évènement génétiques et épigénétiques

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

CORRELATIONS GENOTYPES-PHENOTYPES

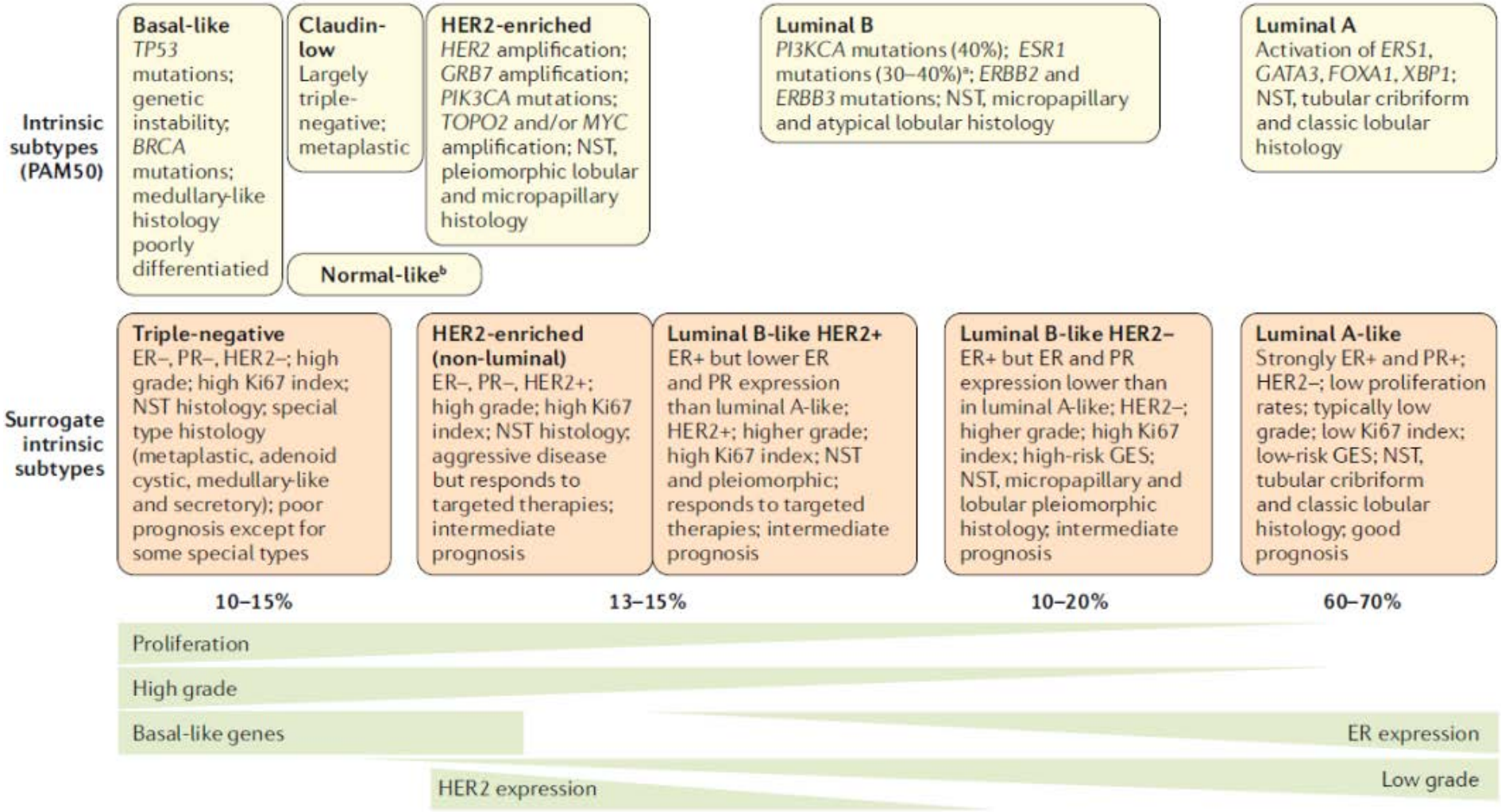
10

Initiation	Cellules	Sous-types intrinsèques	Progression	Type histologique
BRCA1 EGFR P53 MYC	ER- Cellule souche	Basal	SMA VIMENTIN C-KIT EGFR P-CADHERIN CK5/6 CK8/18/19	Métaplasique médullaire CCI-G3
	ER- Progéniteur commun	Basoluminal		
HER2 PIK3CA RAS	LP_{ER-} Progéniteur luminal	HER2 apocrine	HER2 AR CK8/18/19	CCI-G2/3 Apocrine
-16q CDH1	LP_{ER+} Cellule luminale	Luminal B Luminal A	ER PR GATA3 CK8/18/19	CCI-G1/2 mucineux cribriforme tubuleux lobulaire

D'après Palacios J, abs 5

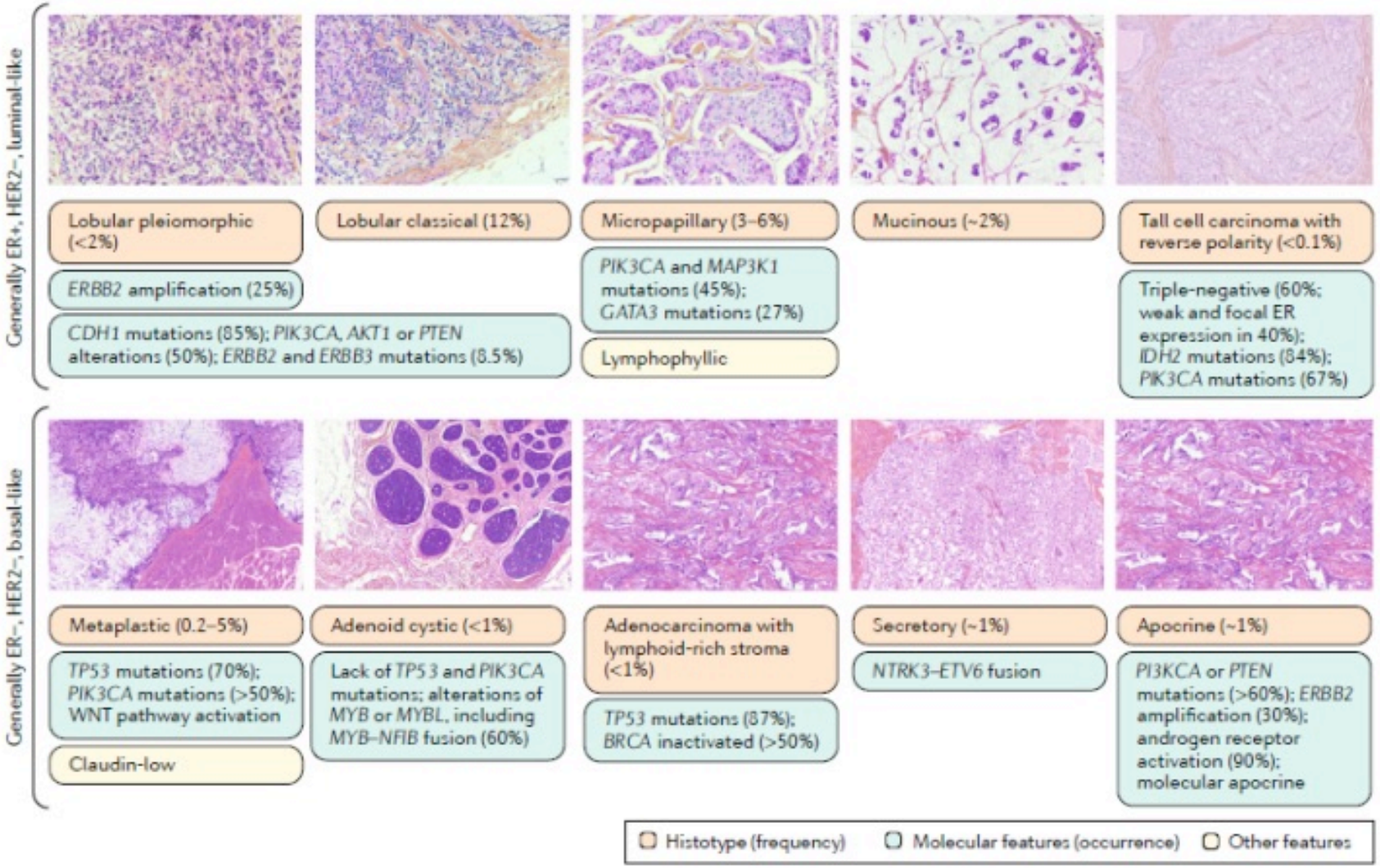
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

CORRELATIONS GENOTYPES-PHENOTYPES



Université de Paris
INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS
Inserm
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Corrélation anomalies moléculaires et types histologiques particuliers



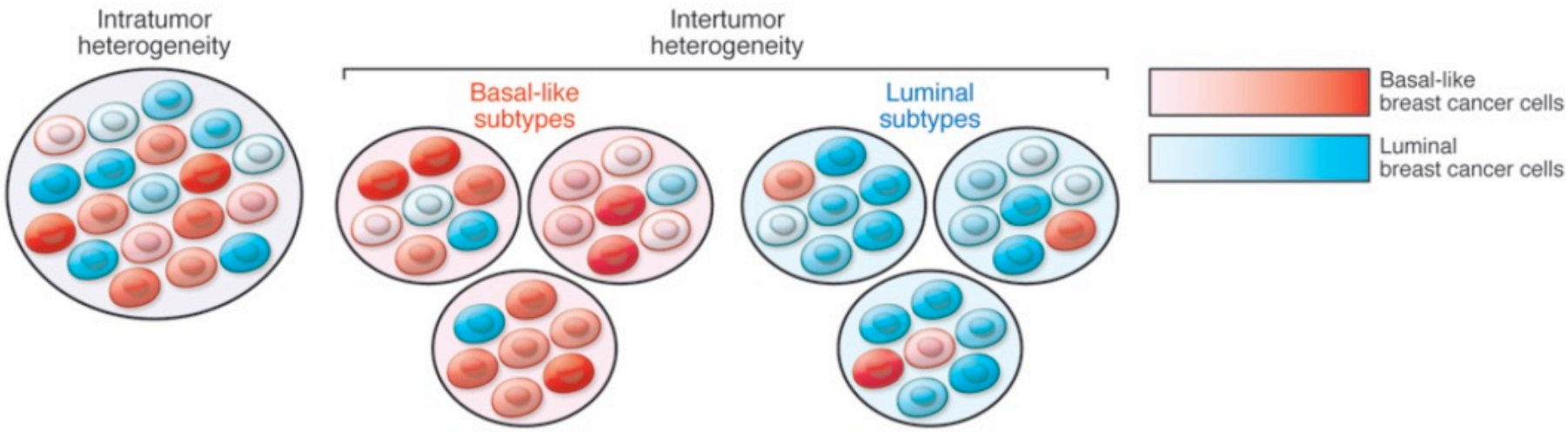
Université de Paris

INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS

Inserm

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hétérogénéité Tumorale

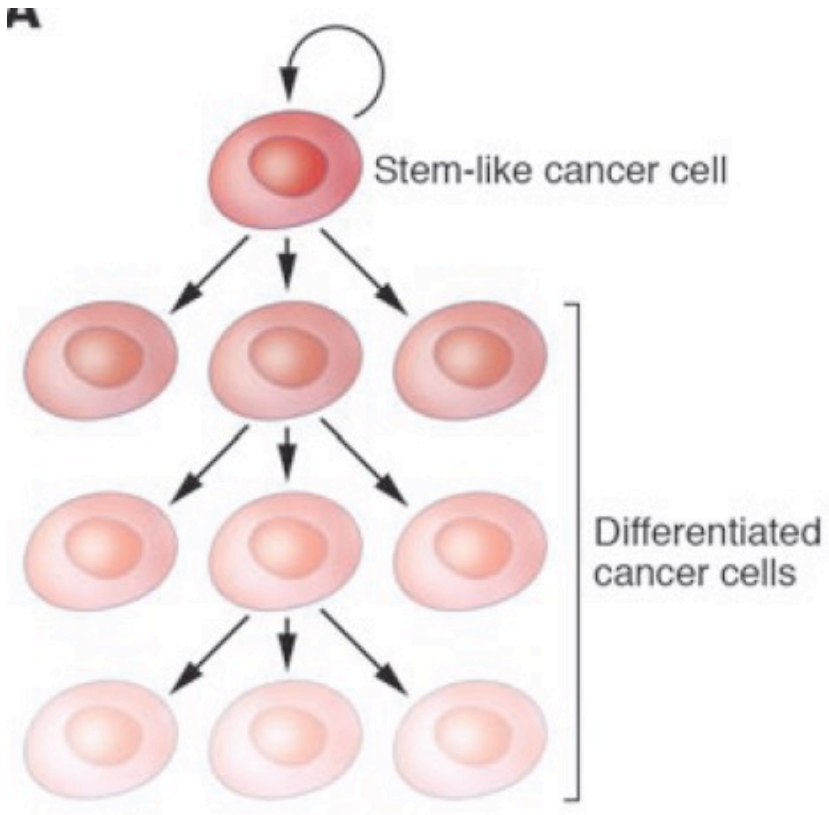


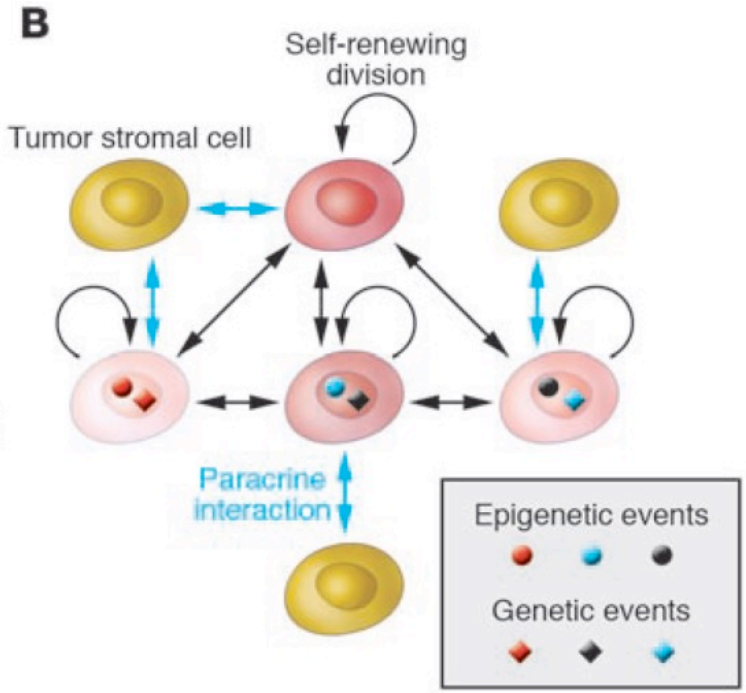
Intra-tumorale et entre différentes lésions tumorales:
Primitif vs. métastases
Métastases entre elles

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hétérogénéité Tumorale





Modèle de la cellule souches

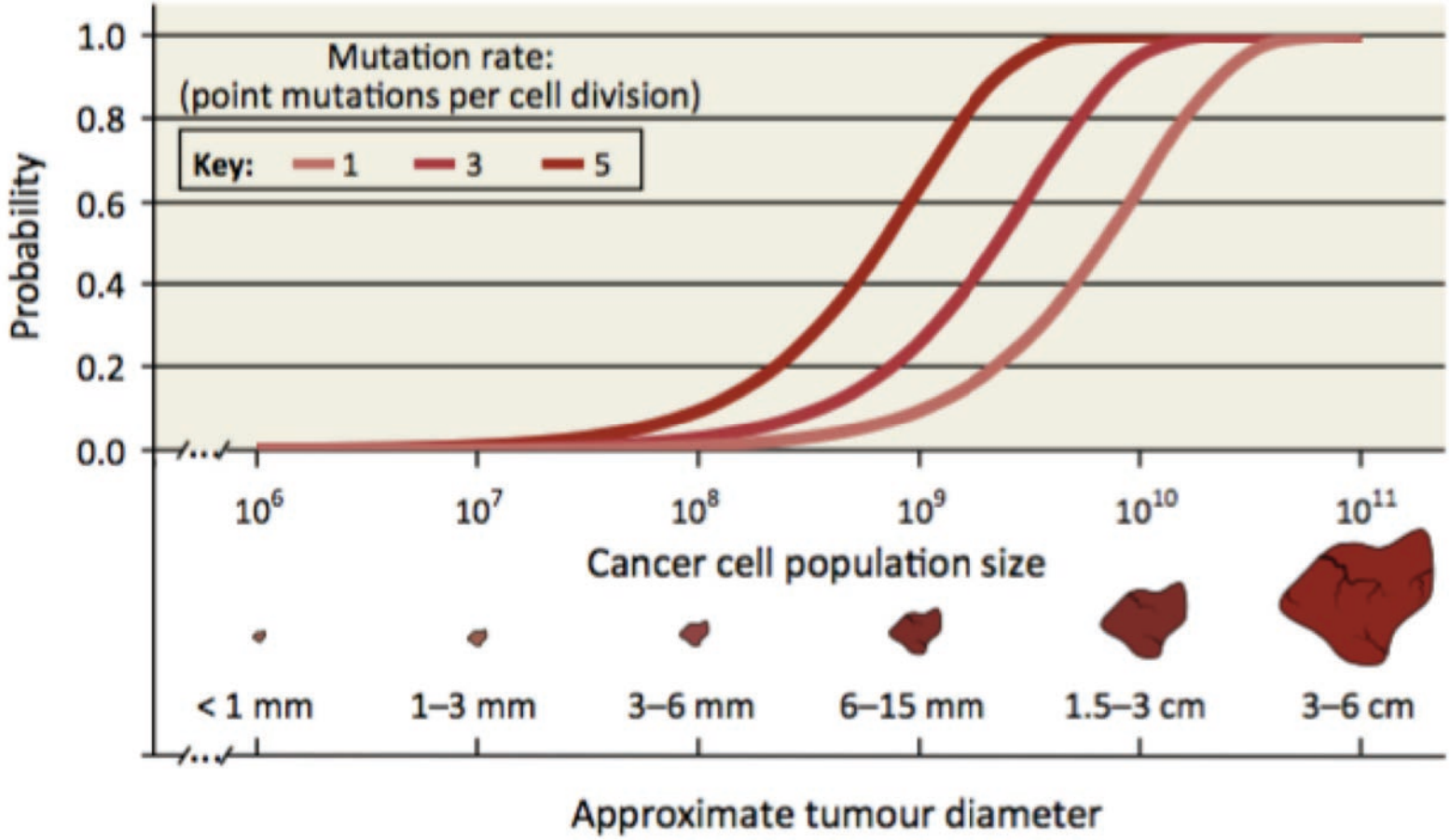
Modèle de diversité clonale

Non mutuellement exclusifs l'un de l'autre

Polyak , JCI 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

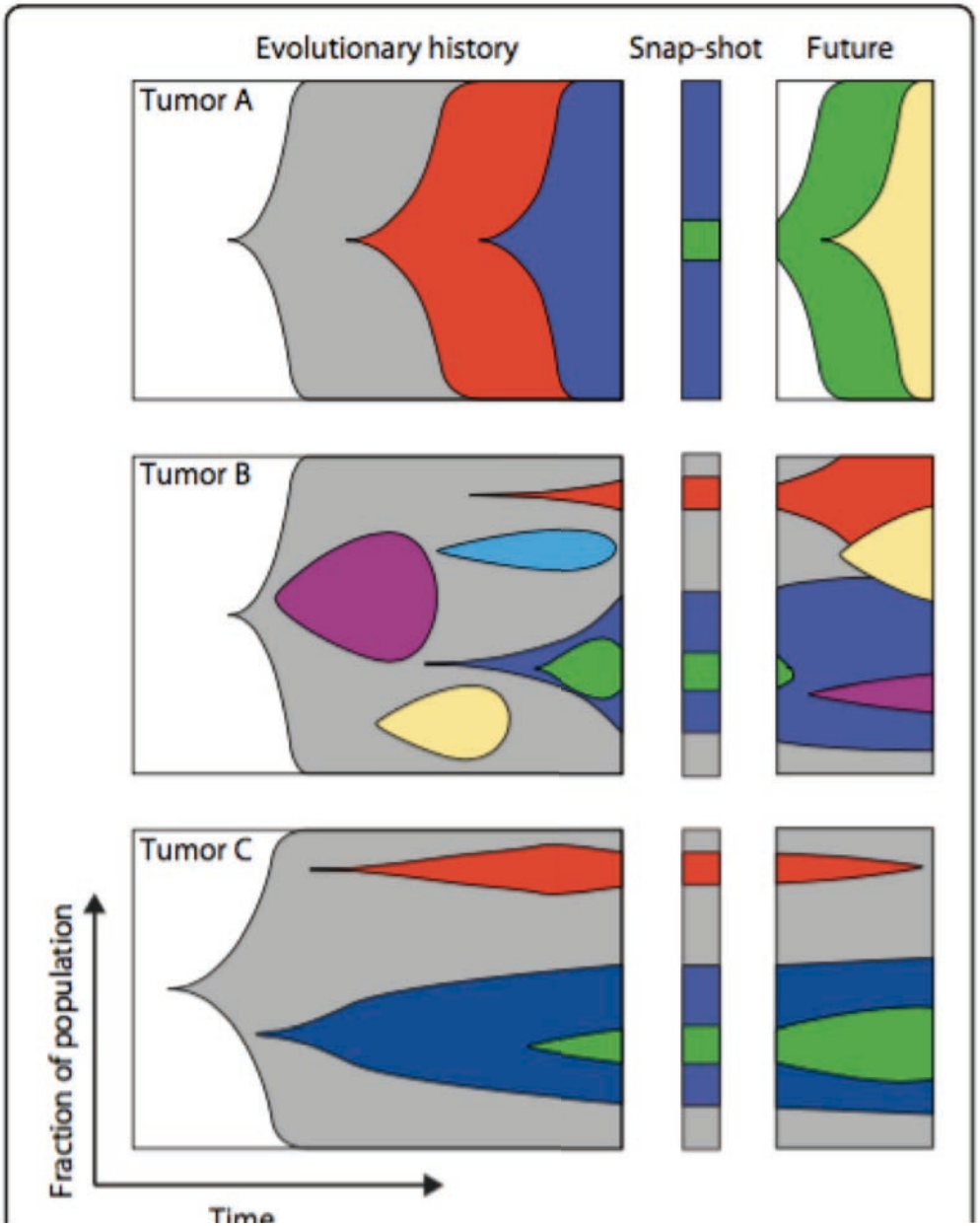
Hétérogénité tumorale au cours de l'oncogénèse



Trends in Cancer

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

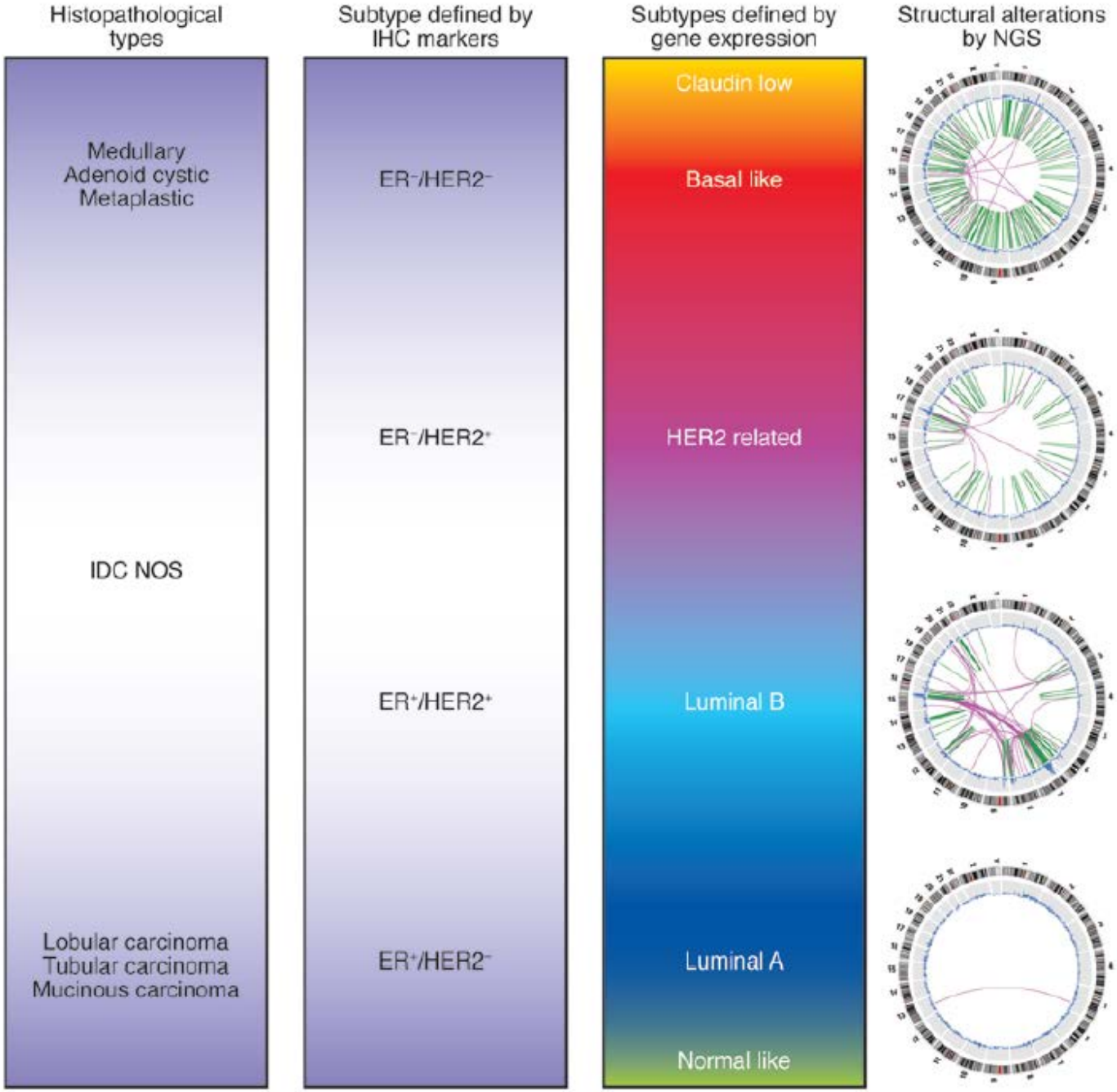
Hétérogénéité tumorale initiale, puis au cours de l'évolution



Hiley et al al, 2014

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Demain?



Sur recherche en ctDNA?

HÔPITAUX DE PARIS

Cas particuliers des formes génétiques

	sites	Fréquences géniques	gènes / locus
Cancers héréditaires rares			
Mélanomes	peau	1/10 000	MTS1/CDKN2 9p, (CDK4)
Rétinoblastomes	rétine, os	1/40 000	RB 13q
Néphroblastomes	rein (Wilms)	1/100 000	WT1 11p
Syndromes héreditaires rares			
Neurofibromatose de type 1	SN	1/3500	NF1 17q
Polypose adénomateuse familiale	colon-rectum	1/10 000	APC 5q
Slérose de Bourneville	rein, SN	1/10 000	TSC2 16p
Neurofibromatose de type 2	SN	1/35 000	NF2 22q
NEM 1	parathyroïde	1/40 000	MEN1 11q
NEM 2	thyroïde	1/40 000	RET 10q
Von-Hippel Lindau	rein, SN	1/40 000	VHL 3p
WAGR	rein (Wilms)	1/100 000	WT1 11p
Agrégations familiales de tumeurs communes			
Sein +/- ovaire	Sein, ovaire	1/200	BRCA1 17q, BRCA2 13q
HNPCC (syndromes de Lynch)	côlon, endomètre, ovaire, VB	1/500	MLH1 3p, MSH2 2p PMS1 2q, PMS2 7q
Li-Fraumeni	sein, os, leucoses	1/30 000	TP53 17q

Prédispositions génétiques

Syndrome or key gene*	Mutation characteristics	Penetrance	Prevalence	Breast cancer types
BRCA1 hereditary breast cancer syndrome, and *BRCA1* breast and ovarian breast cancer syndrome	*BRCA1*; mutations: no hot spots; tumour suppressor; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer at age 70 years of 65%; very high penetrance	• Autosomal dominant, 3 in 1,000 • Rare • Average relative risk 11.4	• Adenocarcinoma NST • Medullary-like • Metaplasic • Triple-negative • 80% basal-like • Female and male
BRCA2 hereditary breast cancer syndrome, and *BRCA2* breast and ovarian breast cancer syndrome	*BRCA2*; mutations: no hot spots; tumour suppressor; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer at age 70 years of 45%; high penetrance	• Autosomal dominant, 7 in 1,000 • Rare • Average relative risk 11.7	• Adenocarcinoma • No distinct phenotype • Female and male
Li Fraumeni syndrome and Li Fraumeni-like syndrome	*TP53*; mutations: no hot spots; *BRCA2*, Fanconi genes, *MMR* also mutated; tumour suppressor, cell cycle control, DNA repair, apoptosis and DNA replication	Cumulative risk of breast cancer at age 60 years of 50%; very high penetrance	• Autosomal dominant, 1 in 20,000–1 in 5,000 • Very rare • Average relative risk 10.5	• Phyllodes tumours • Adenocarcinoma NST • 80% HER2+ female
PALB2	*PALB2* monoallelic germline mutations; if biallelic: Fanconi anaemia; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 33–58%; moderate to high penetrance	• Autosomal dominant • Average relative risk 5.3	• Adenocarcinoma NST • No distinct class • Pancreas, ovary
CHEK2	*CHECK2* mutations (*CHEK2*1100delC* more frequent than 470C>T or I157Thr missense variants); cell cycle checkpoint kinase, DNA repair, activated BRCA1 and p53	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 20–30%; moderate to low penetrance	• Autosomal dominant • Average relative risk 2.26 for women and 3.13 for men • Higher in cases of family history • Missense variants confer lower risk[329]	• Adenocarcinoma NST • ER positivity varies according to the type of mutations • Female and male • Colorectal cancer risk in *CHEK2*1100delC* mutation carriers
Ataxia telangiectasia	*ATM*; mutations: no hot spots; homozygotes more affected than heterozygotes; protein kinase DNA damage response through p53, BRCA1 and CHECK2 pathways	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 20%; low to moderate penetrance	• Autosomal recessive, 1–2.5 in 100,000 • Common • Average relative risk 2.8	• Adenocarcinoma NST • No distinct class
Cowden syndrome	*PTEN*; germline mutations, variants and epimutations; tumour suppressor, PIK3CA pathway	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 85%; very high penetrance	• Autosomal dominant, 1 in 250,000 • Average relative risk of 25% • Very rare	• Adenocarcinoma NST • No distinct class • Female and male • Benign breast lesions
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	Germline *CDH1*; mutations: no hot spots; cell invasion suppressor and cell–cell adhesion	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 42–60%; high penetrance	• Autosomal dominant, <0.1 in 100,000 • Average relative risk of 6.6	• Invasive lobular carcinoma • Female
Peutz–Jegher syndrome	*STK11*; mutations: no hot spots; tumour suppressor gene, cell-cycle regulation and apoptosis	Cumulative risk of breast cancer at age 60 years of 32–54%; high penetrance	• Autosomal dominant • Insufficient data to determine average relative risk	• Adenocarcinoma NST • No distinct class
Neurofibromatosis	*NF1* germline mutations; tumour suppressor and negative regulation of the RAS signalling pathway	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 17%; low to moderate penetrance[330]	• Autosomal dominant, 1–5 in 10,000 • Average relative risk of 2.6	• Adenocarcinoma NST • Higher prevalence of metaplastic carcinoma[331] • Female and male

Université de Paris
INSTITUT DE RECHERCHE SAINT-LOUIS
Inserm
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Prédisposition génétique au cancer du sein

Historique :

- Traité des Tumeurs de Broca, 1866
- Théorie des deux évènements de Knudson, 1971 :
  Inactivation bi-allélique des gènes suppresseurs de tumeurs
- Prédisposition familiale au cancer du sein, 1990

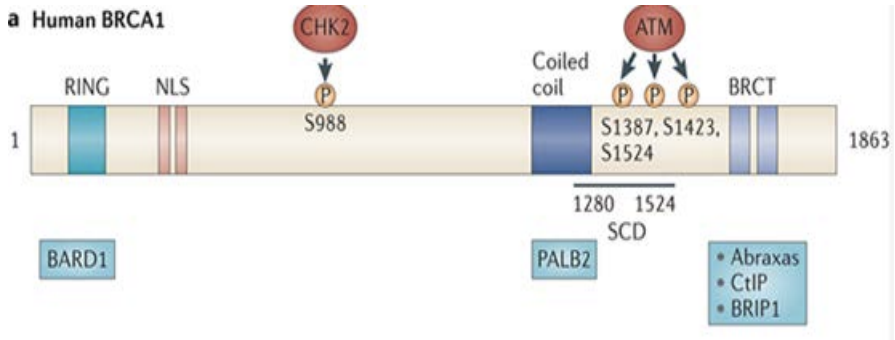
2 principaux gènes mutés : *BRCA1* et *BRCA2*

- 0,2% de la population générale (1/500)
- 20% des cancers du sein héréditaires
- Mutation de type « perte de fonction », transmission autosomique dominante

Structure et fonctions des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Le gène BRCA1

- Localisé en 1990, identifié en 1994
- Sur le chromosome 17
- Code pour la protéine BRCA1 :

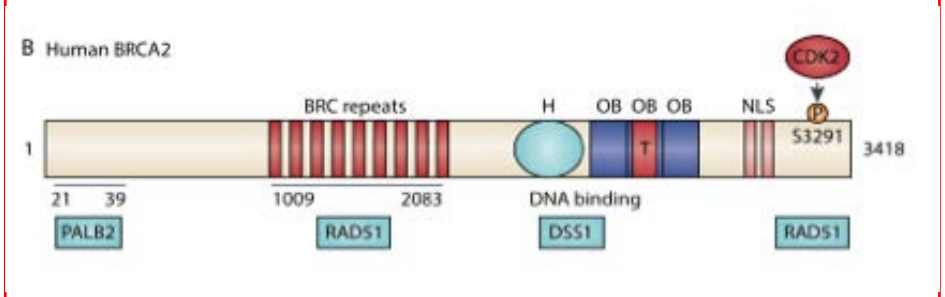


- **Fonctions** :

➢ Réparation des cassures double-brin dans la recombinaison homologue
➢ Régulation de la transcription
➢ Régulation du cycle cellulaire
➢ Activité ubiquitine ligase
➢ Rôle dans le développement embryonnaire

Le gène BRCA2

- Localisé en 1994, identifié en 1995
- Sur le chromosome 13
- Code pour la protéine BRCA2 :



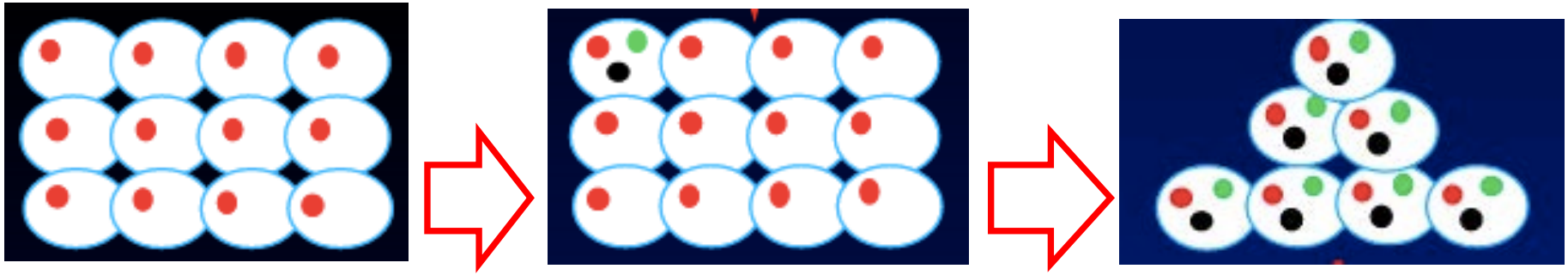
- **Fonctions** :

➢ Détection et réparation des cassures double-brin dans la recombinaison homologue, par interaction avec la recombinase RAD 51
➢ Protection de la fourche de réplication

Roy et al, Nature Reviews Cancer, 2012

Tumorigénèse par perte d'hétérozygotie

- **Théorie des deux évènements de Knudson**



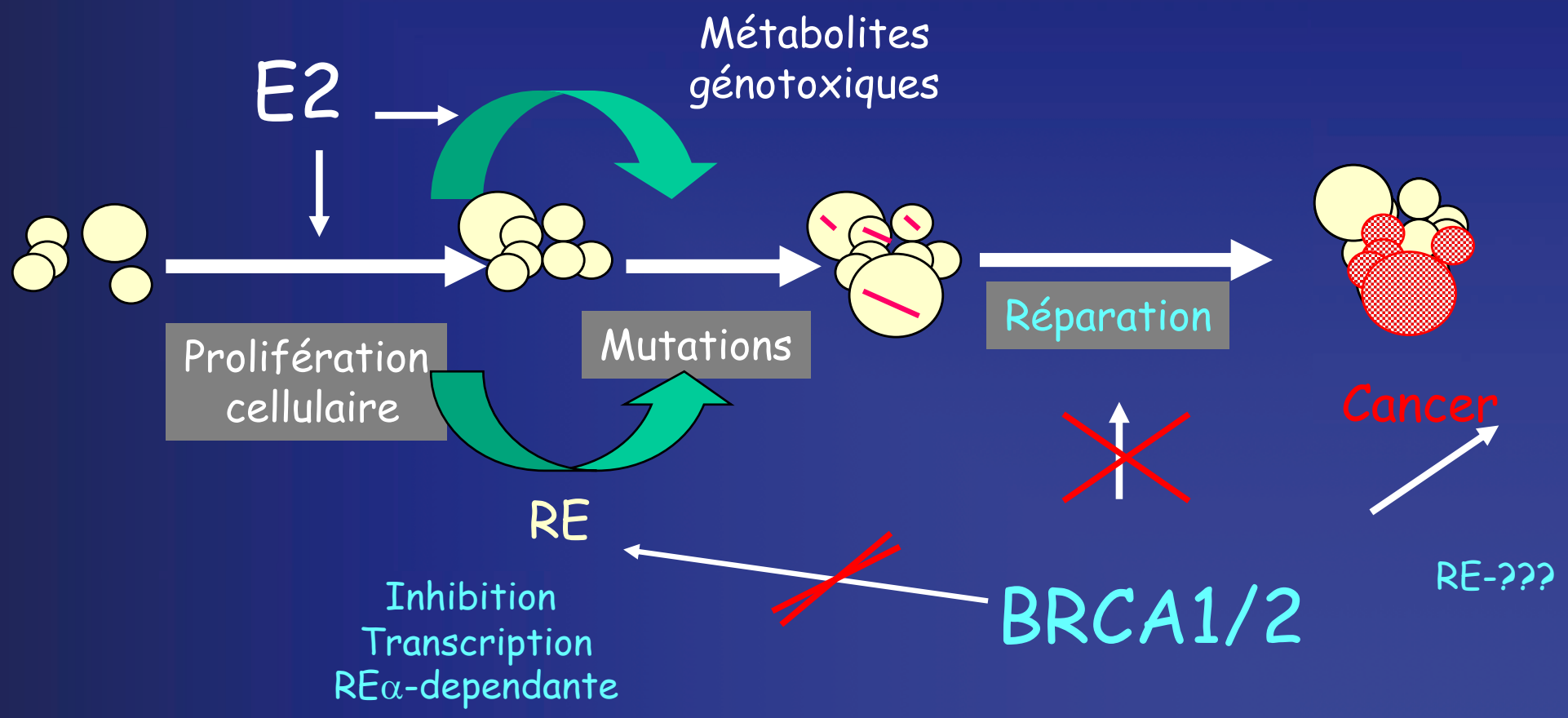
Mutation constitutionnelle **Mutation somatique** **Cancer héréditaire**

Par inactivation de l'expression du gène

- **Mutations *BRCA1* et *BRCA2* :**

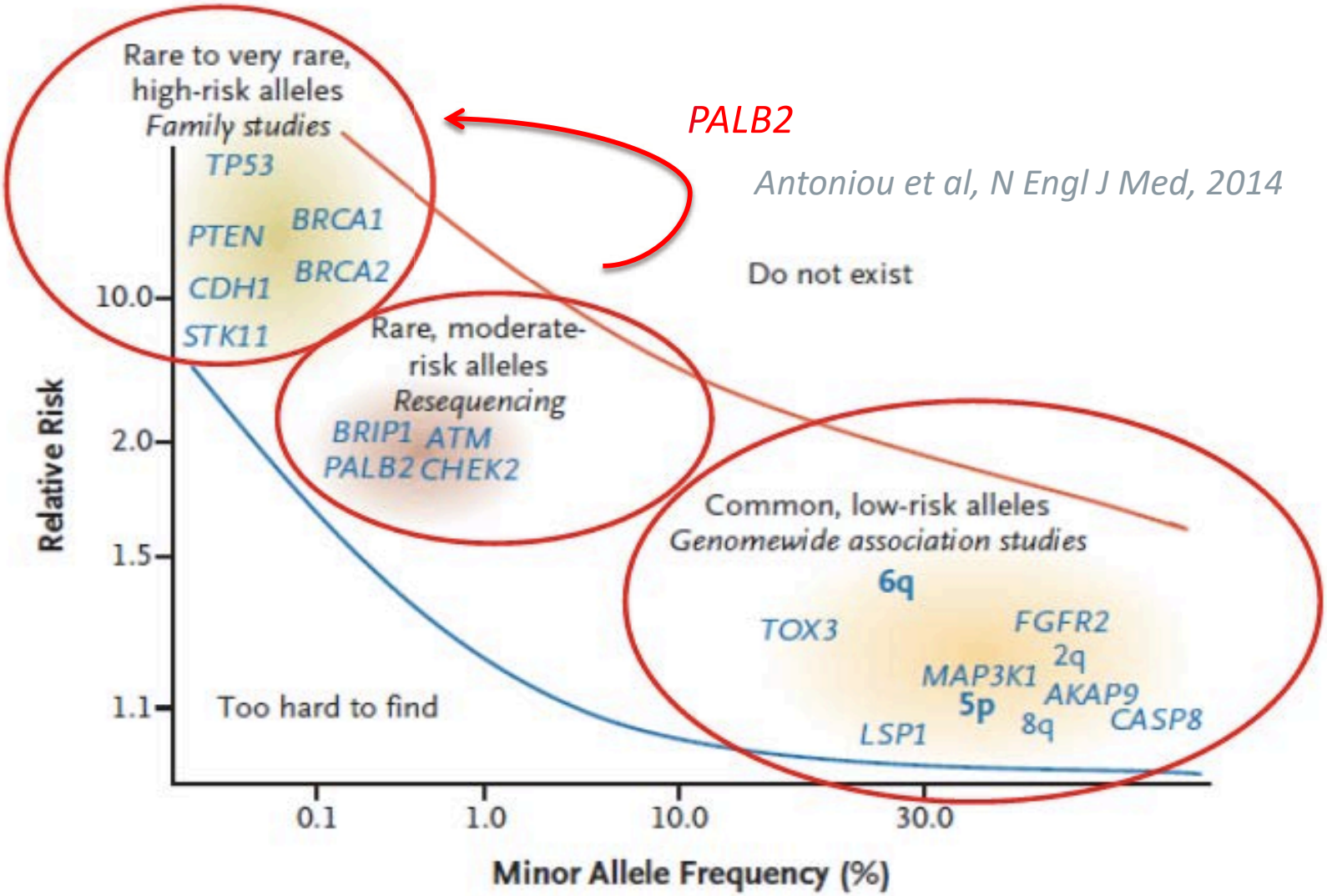
Défaillance de la recombinaison homologue → Non-réparation des cassures double-brin de l'ADN → Carcinogénèse

BRCA1/2 et prolifération E2-dépendante



Bull Cancer 2004

AUTRES MUTATIONS GÉNÉTIQUES



Foulkes et al – New England Journal of Medicine 2008

Formes génétiques les plus fréquentes

Syndrome or key gene*	Mutation characteristics	Penetrance	Prevalence	Breast cancer types
BRCA1 hereditary breast cancer syndrome, and *BRCA1* breast and ovarian breast cancer syndrome	*BRCA1*; mutations: no hot spots; tumour suppressor; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer at age 70 years of 65%; very high penetrance	• Autosomal dominant, 3 in 1,000 • Rare • Average relative risk 11.4	• Adenocarcinoma NST • Medullary-like • Metaplasic • Triple-negative • 80% basal-like • Female and male
BRCA2 hereditary breast cancer syndrome, and *BRCA2* breast and ovarian breast cancer syndrome	*BRCA2*; mutations: no hot spots; tumour suppressor; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer at age 70 years of 45%; high penetrance	• Autosomal dominant, 7 in 1,000 • Rare • Average relative risk 11.7	• Adenocarcinoma • No distinct phenotype • Female and male
Li Fraumeni syndrome and Li Fraumeni-like syndrome	*TP53*; mutations: no hot spots; *BRCA2*, Fanconi genes, *MMR* also mutated; tumour suppressor, cell cycle control, DNA repair, apoptosis and DNA replication	Cumulative risk of breast cancer at age 60 years of 50%; very high penetrance	• Autosomal dominant, 1 in 20,000–1 in 5,000 • Very rare • Average relative risk 10.5	• Phyllodes tumours • Adenocarcinoma NST • 80% HER2+female
PALB2	*PALB2* monoallelic germline mutations; if biallelic: Fanconi anaemia; DNA repair of double-stranded DNA breaks	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 33–58%; moderate to high penetrance	• Autosomal dominant • Average relative risk 5.3	• Adenocarcinoma NST • No distinct class • Pancreas, ovary
CHEK2	*CHECK2* mutations (*CHEK2*1100delC* more frequent than 470C>T or I157Thr missense variants); cell cycle checkpoint kinase, DNA repair, activated BRCA1 and p53	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 20–30%; moderate to low penetrance	• Autosomal dominant • Average relative risk 2.26 for women and 3.13 for men • Higher in cases of family history • Missense variants confer lower risk[329]	• Adenocarcinoma NST • ER positivity varies according to the type of mutations • Female and male • Colorectal cancer risk in *CHEK2*1100delC* mutation carriers
Ataxia telangiectasia	*ATM*; mutations: no hot spots; homozygotes more affected than heterozygotes; protein kinase DNA damage response through p53, BRCA1 and CHECK2 pathways	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 20%; low to moderate penetrance	• Autosomal recessive, 1–2.5 in 100,000 • Common • Average relative risk 2.8	• Adenocarcinoma NST • No distinct class
Cowden syndrome	*PTEN*; germline mutations, variants and epimutations; tumour suppressor, PIK3CA pathway	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 85%; very high penetrance	• Autosomal dominant, 1 in 250,000 • Average relative risk of 25% • Very rare	• Adenocarcinoma NST • No distinct class • Female and male • Benign breast lesions
Hereditary diffuse gastric cancer syndrome	Germline *CDH1*; mutations: no hot spots; cell invasion suppressor and cell–cell adhesion	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 42–60%; high penetrance	• Autosomal dominant, <0.1 in 100,000 • Average relative risk of 6.6	• Invasive lobular carcinoma • Female
Peutz–Jegher syndrome	*STK11*; mutations: no hot spots; tumour suppressor gene, cell-cycle regulation and apoptosis	Cumulative risk of breast cancer at age 60 years of 32–54%; high penetrance	• Autosomal dominant • Insufficient data to determine average relative risk	• Adenocarcinoma NST • No distinct class
Neurofibromatosis	*NF1* germline mutations; tumour suppressor and negative regulation of the RAS signalling pathway	Cumulative risk of breast cancer in one's lifetime of 17%; low to moderate penetrance[330]	• Autosomal dominant, 1–5 in 10,000 • Average relative risk of 2.6	• Adenocarcinoma NST • Higher prevalence of metaplastic carcinoma[331] • Female and male

HÔPITAUX DE PARIS

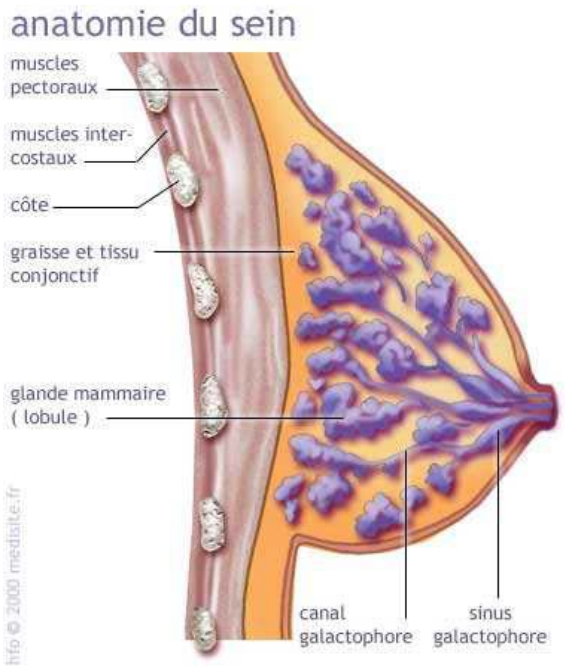
4

Facteurs principaux impliqués dans l'oncogénèse mammaire

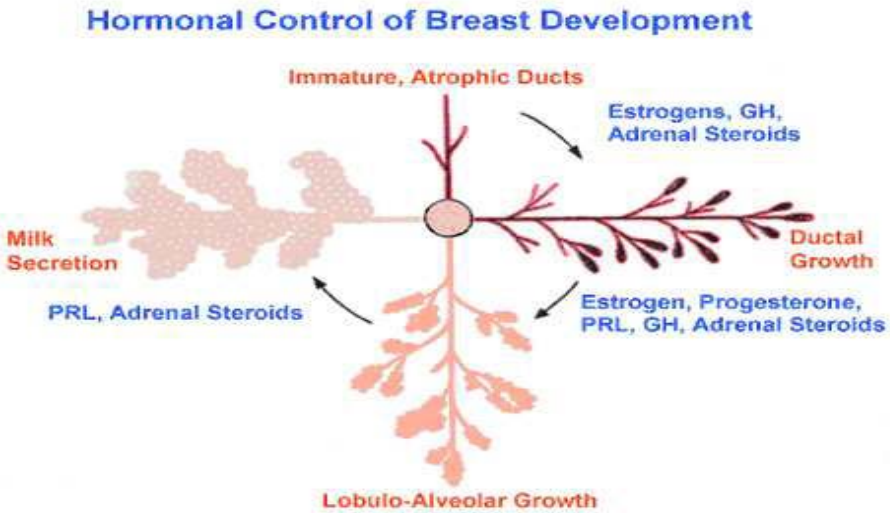
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Hormones et Récepteurs hormonaux

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Les tissus mammaires sont influencés par les hormones : **oestrogène et progestérone produites en quantité variable tout au long de la vie (puberté,** grossesse, allaitement...).



Signalisation oestrogénique indispensable au développement mammaire normal

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Principaux facteurs: Estrogènes

Cible : Le récepteur des estrogènes (RE) dans les cellules épithéliales tumorales

Fonction de la cible : Surexpression du RE, facteur de transcription / gènes dépendants des estrogènes

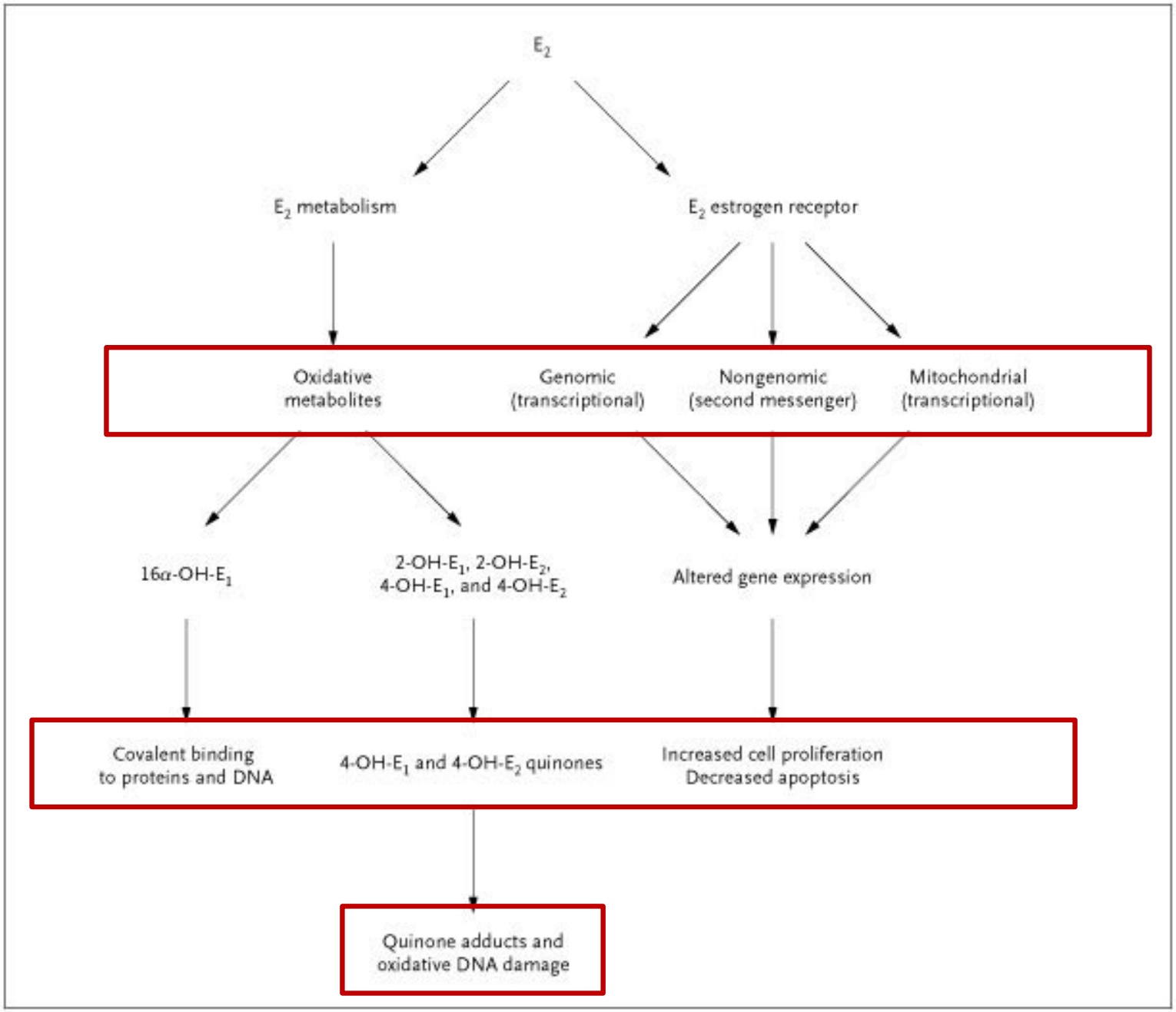
Conséquences : Prolifération des cellules tumorales

Quelles tumeurs : Les tumeurs du sein hormono-dépendantes = qui expriment RE et/ou RP (sein…)

Médicaments : Bloquent l'activation du RE
[*antiestrogènes / inhibiteurs d'aromatase*]

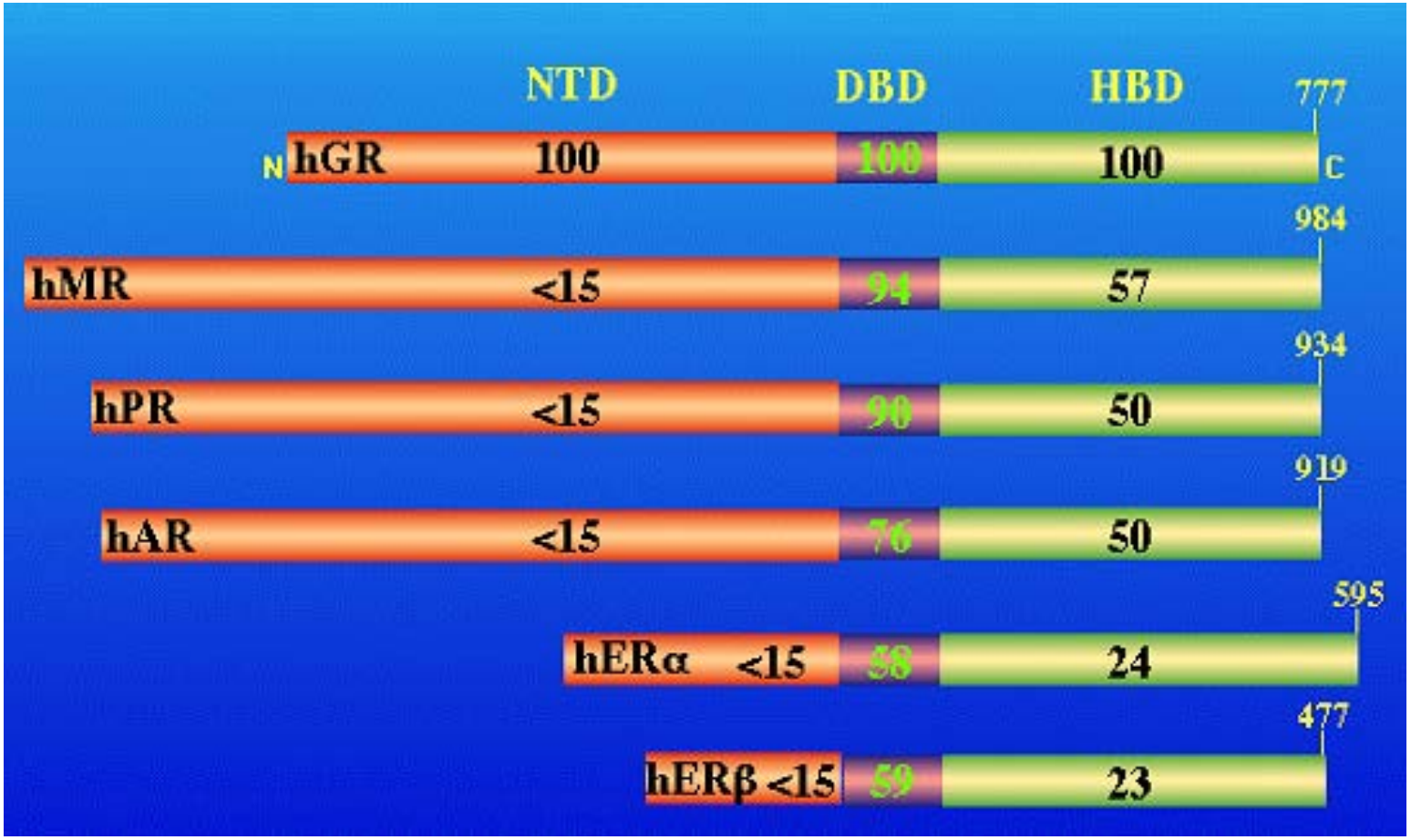
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Oncogenèse et estrogène/RE



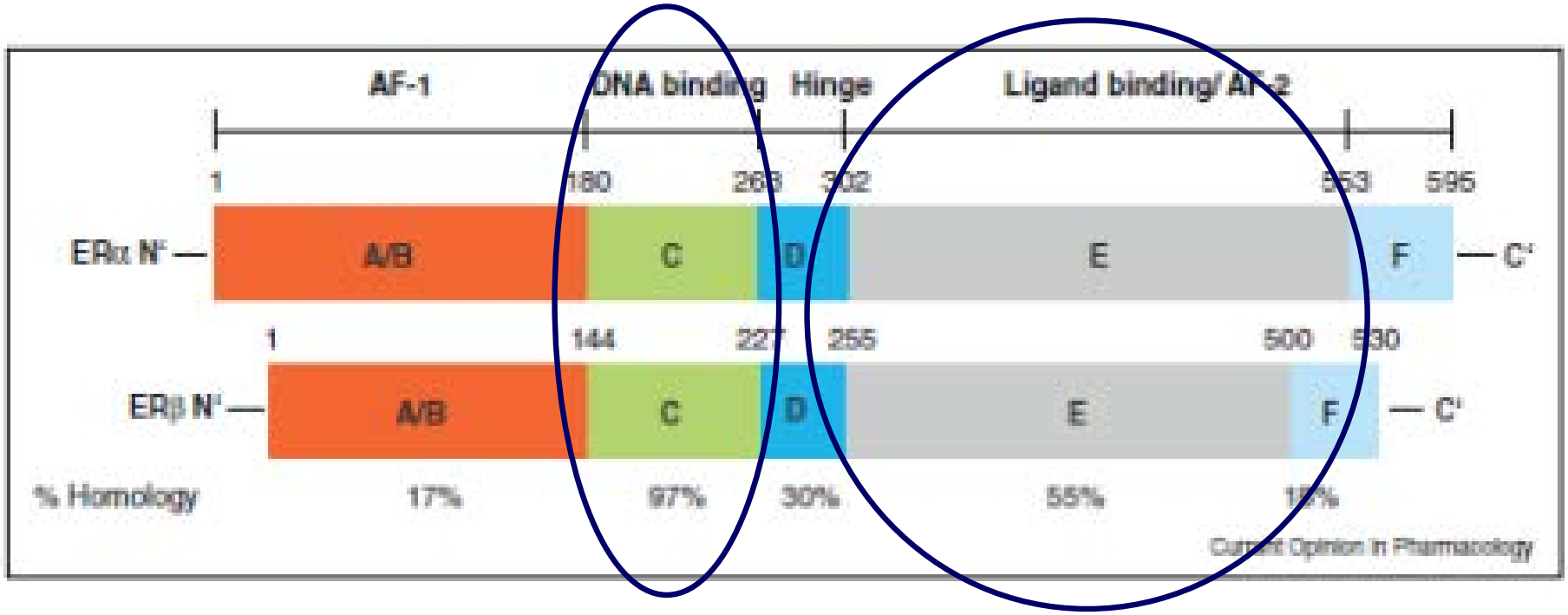
HÔPITAUX DE PARIS

La famille des récepteurs d'hormones stéroïdes



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Structure RE



Activation de la transcription

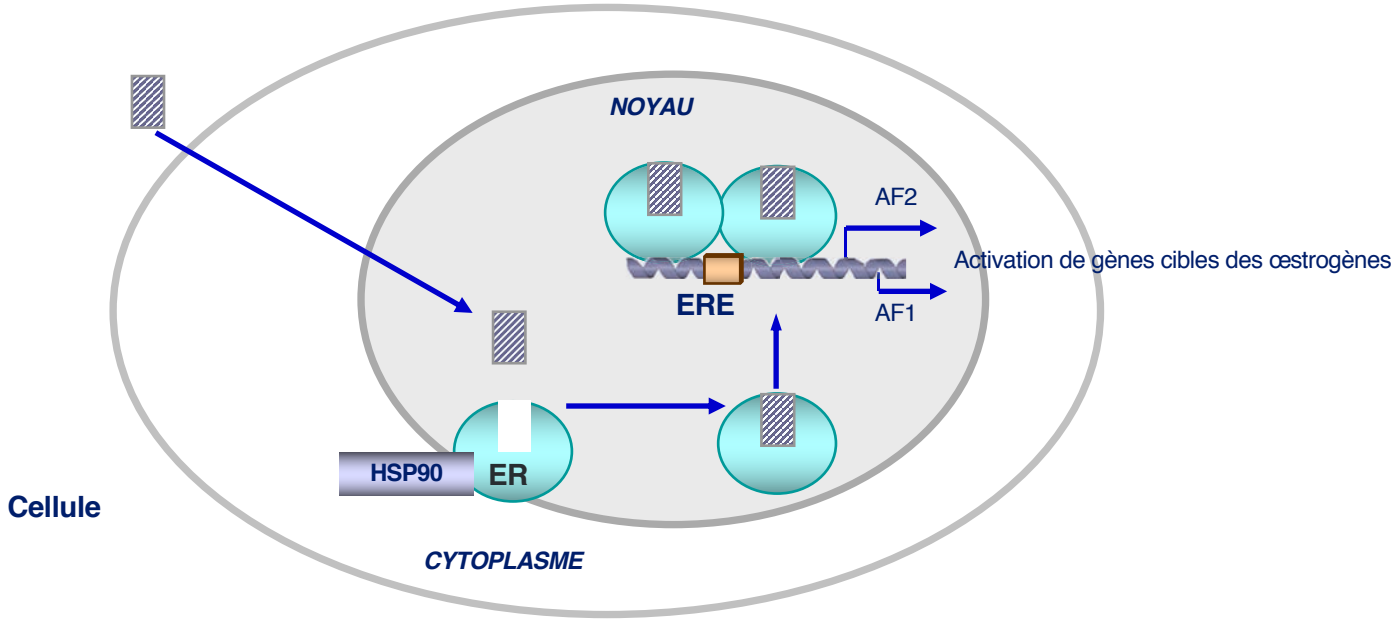
Liaison à l' ADN

Liaison de l' hormone, dimérisation, Activation de la transcription

Mécanisme d'action des estrogènes

au niveau des cellules mammaires tumorales hormono-dépendantes (RE+)

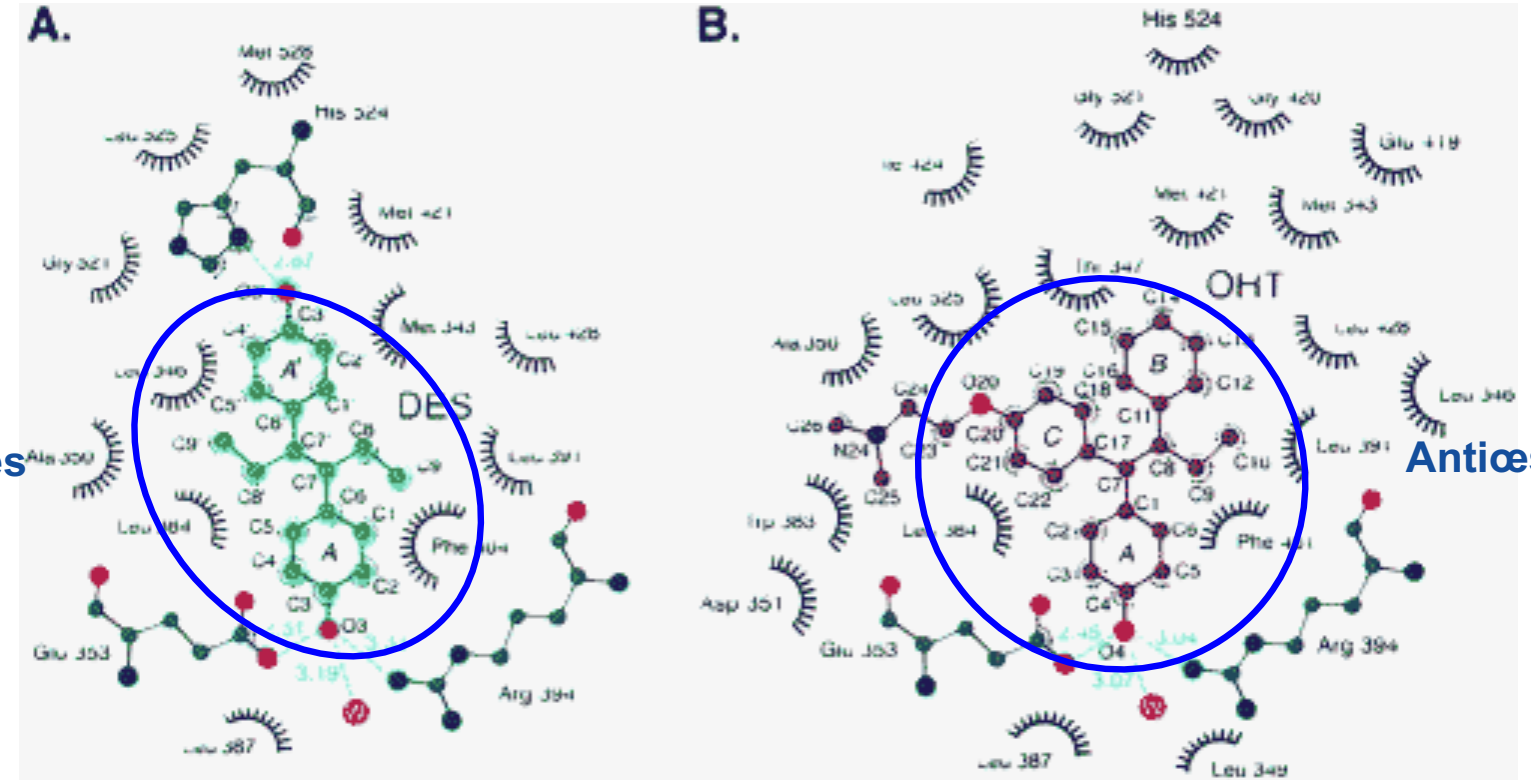
a) Œstrogènes



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Interaction du ligand avec le LBD

Œstrogènes

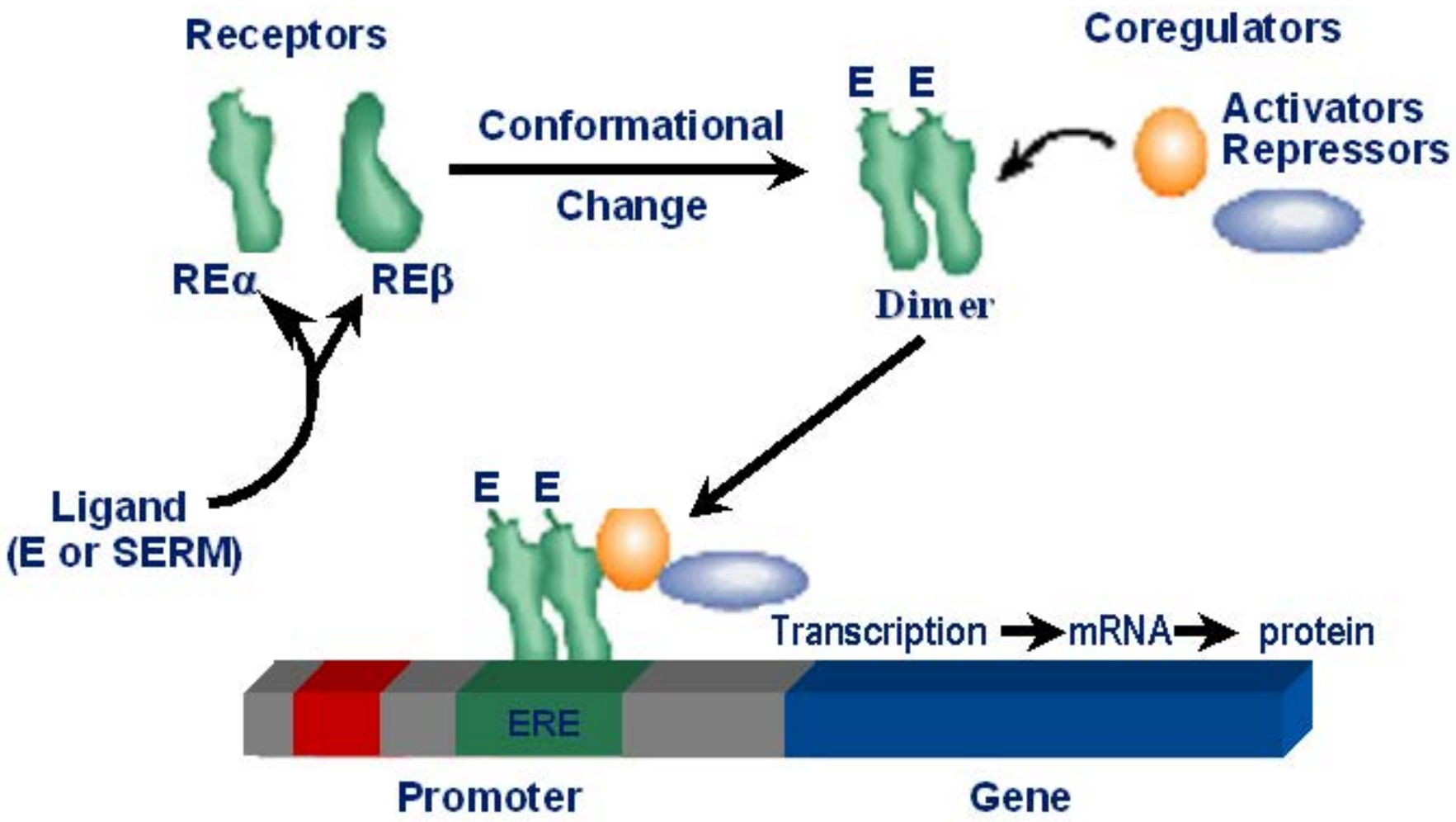


Antiœstrogènes

Le ligand modifie la conformation du LBD

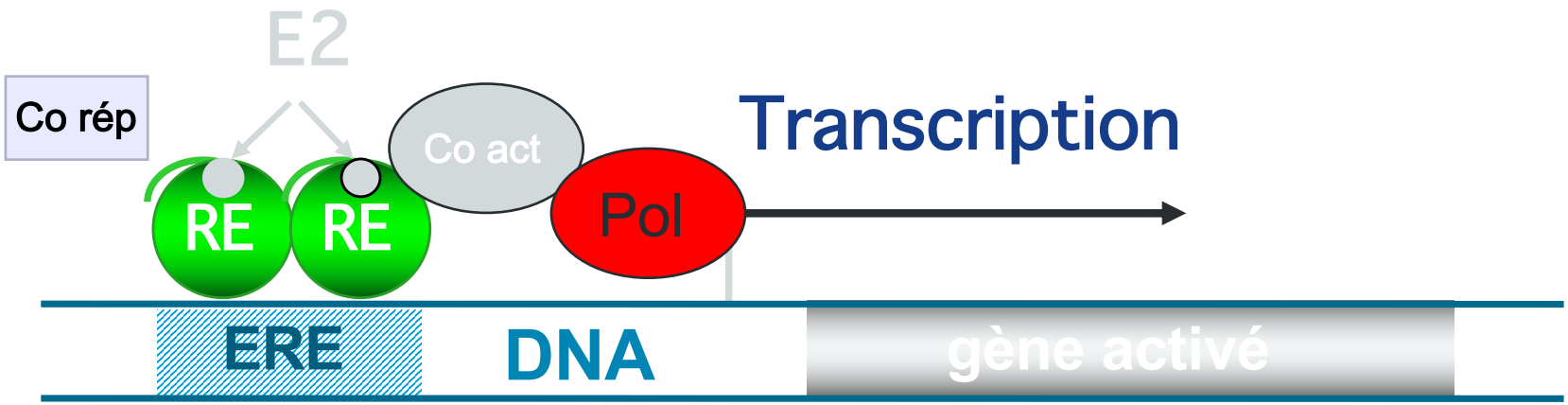
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Transactivation des REs



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Co-régulateurs: co-activateurs et co-répresseurs



La balance co-activateur/co-répresseur peut expliquer les effets agonistes ou antagonistes du même ligand dans différents tissus

L'équilibre co-activateur/co-répresseur peut expliquer la résistance au traitement hormonal

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

1. Généralités

- Gènes codant pour REα [6q -ESR1] et REβ [14q (ESR2)] distincts
- REα et REβ exprimés dans des tissus communs et différents
- Régulent différents gènes et peuvent avoir des effets différents
- Ont des ligands communs et spécifiques
- Homo- et hétérodimères REα/REβ

2. Cancers du sein

- *Généralement, REβ est plus faiblement exprimé que REα dans les tumeurs du sein*
- *REβ est plus faiblement exprimé que REα dans les tumeurs du sein / sein normal. REβ est souvent co-exprimé avec le REα*

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

- **REα expression nucléaire dans les tumeurs hormono-dépendantes**

- **REβ distribution différente de REα**

✓**Tissus sains**: REβ est detecté dans CNS, système cardiovasculaire, respiratoire, gastrointestinal, endocrine, urogénital, musculo-squelettique et appareil reproducteur

✓**Sein**: REβ (protéine)

✓ *présent dans les cellules myoépithéliales et épithéliales*

✓*non restreint à l'epithelium: nucleus des fibroblastes, cellule endothéliale, infiltrats immuns et adipocytes*

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

- REβ : lié à un **bas grade tumoral** : [Speirs *et al.* 2000; Jarvinen *et al.* 2000; Skliris *et al.* 2001]

- REβ : expression diminuée dans les lésions pré-invasives (in situ carcinomas) [Roger *et al.* 2000]

- **Perte d'expression de ERβ** dans de nombreuses tumeurs du sein [Iwase *et al.* 2003] par methylation [Skliris et al. 2003; Sasaki *et al.* 2002; Zhao *et al.* 2003]

  ✓ *Suggère un rôle du REβ dans le maintien du phénotype bénin?*

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Spécificité de la réponse biologique

- Type de récepteur (REα, REβ,…)
- Type de cellule, tumeur, organe
- Ligand (E2, SERMs, SERDs),…
- Co-régulateurs (activateurs, répresseurs)
- Type d'action

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Altérations de ESR1 *(AA 534-538)*

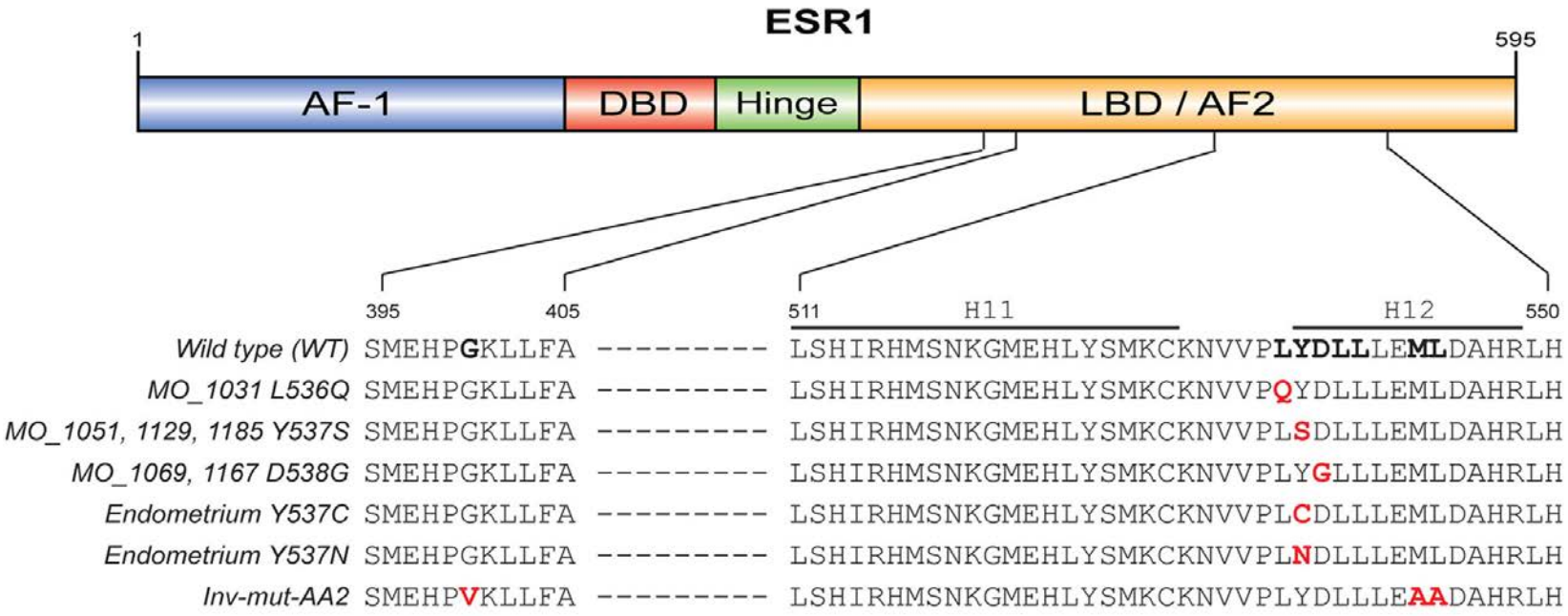


Figure 2.

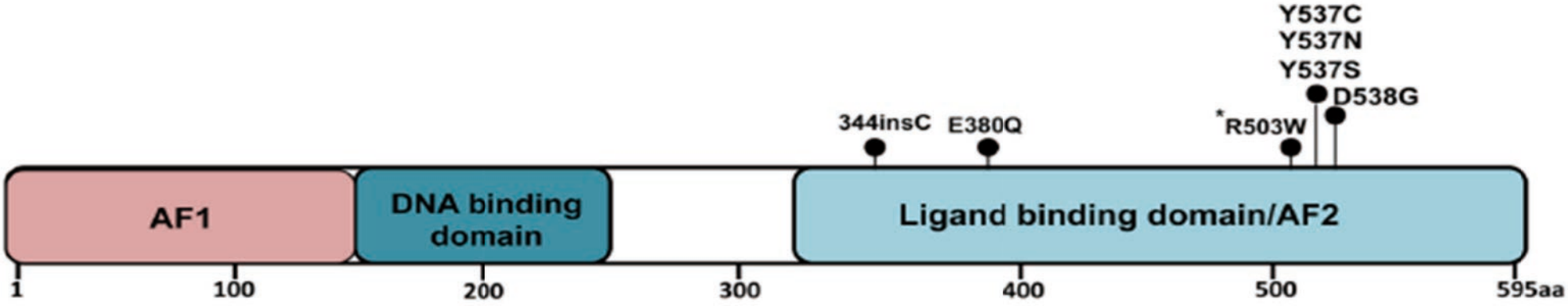
Schematic representation of ESR1 mutations identified in this study. The structural domains of ESR1 are illustrated on top, including the transcription activation function-1 domain (AF-1), the DNA-binding domain (DBD), the hinge domain, and the ligand-binding domain (LBD/AF-2). Changed residues identified in mutants are marked in red, and the reference residues are bolded in the wild type sequence. Endometrium p.Tyr537Cys (Y537C) and p.Tyr537Asn (Y537N) are two mutations discovered in endometrial cancer from the TCGA study. Inv-mut-AA2 represents a ligand activity inversion mutant of ESR1 which renders the receptor with inverted response to anti-estrogen and estrogen. H11, helix 11; H12, helix 12.

Robinson et al Nature Genetics 2013

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Mutations du récepteur des estrogènes

Publications analysant statut ESR1 en situation métastatique après plusieurs lignes de traitement hormonal :



Présence de mutations activatrices du domaine de liaison de l'hormone dans les métastases de tumeurs pluri résistantes à l'hormonothérapie

-6 / 11 (55%)
-9 / 36 (25%)
-Etude BOLERO-2 : 5 / 44 (11%)
Echantillons prétraitement 0 / 80 & 5 / 180 (3%)

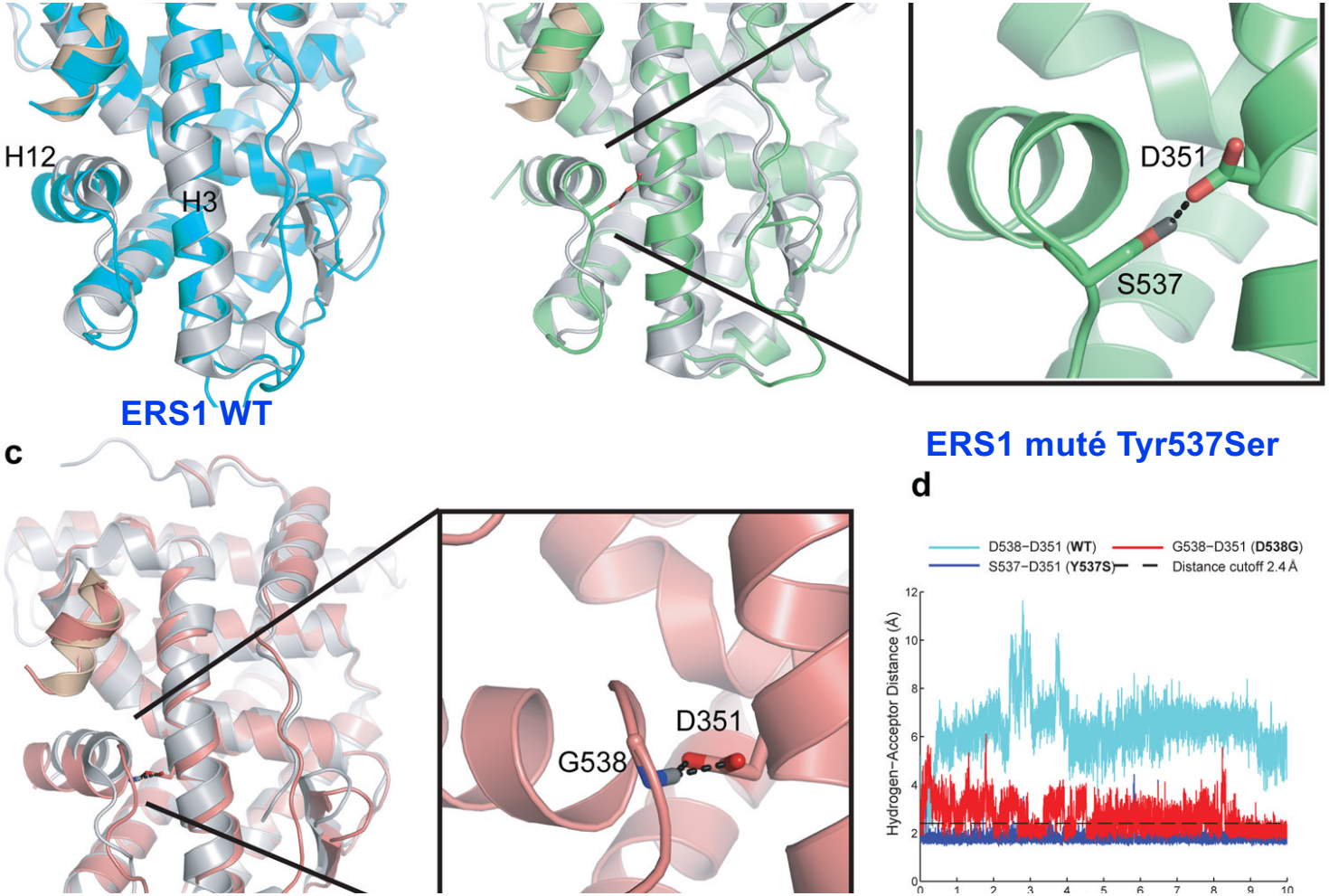
22%

12% mutations → 20% si plus de 7 lignes de TTT*

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Toy,2013; Robinson, 2013 ;Merenbakh-Lamin, 2013; *Jeselsohn, 2014;

Mutations activatrices, résistance aux IA



Asp538Gly and Tyr537Ser mutant forms of ER can adopt an agonist confirmation irrespective of hormone availability.

Toy, 2013

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

HER2
Développé par le Pr Lehman-Che

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

- ***Récepteur de facteur de croissance***

- ***Récepteur membranaire à activité tyrosine kinase***

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

- **La phosphorylation des tyrosines ≡ activation**

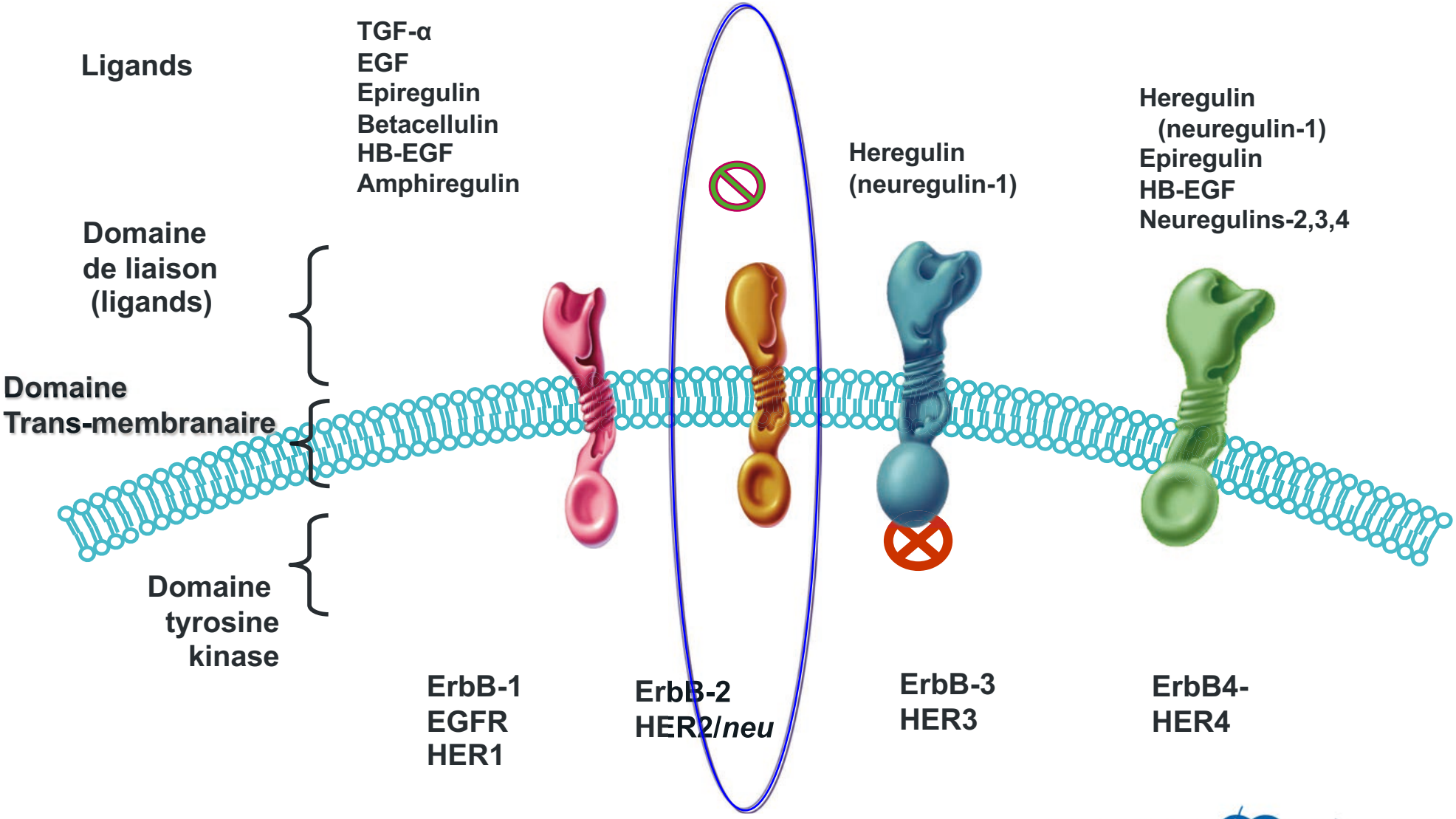
- **Elle module l'activation des protéines cibles ≡ transduction**

- **Les *protéines* régulées par la phosphorylation des tyrosines kinases sont impliquées dans la régulation du cycle cellulaire et/ ou la survie cellulaire.**

  - *De nombreux protooncogènes codent pour des protéines à activité tyrosine kinase*

  - *Protéines à activité tyrosine kinase peuvent être constitutionnellement activées (mutation , réarrangement du gène, surexpression de la protéine, et/ou perte de la régulation normale).*

La famille des récepteurs HER



P Herbst. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(suppl):21
Roskoski. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:1; Rowinsky. *Annu Rev Med.* 2004;55:433

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

4

Classifications

Première Classification Transcriptomique

Basal-like

Luminaux

HER2-like

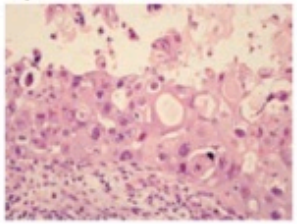
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Classifications plus précises: ex cancer du sein Triple négatif

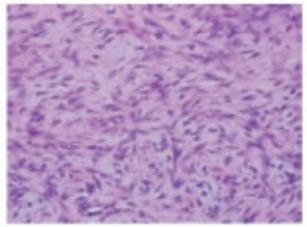
a Histological subtypes

- Invasive ductal carcinoma (95%)
- Invasive lobular carcinoma (1–2%)
- Metaplastic carcinoma with squamous differentiation (<1%)
- Spindle-cell metaplastic carcinoma (<1%)
- Adenoid cystic carcinoma (<1%)
- Secretory carcinoma (<1%)
- Typical medullary carcinoma (<1%)
- Atypical medullary carcinoma (<1%)
- Apocrine carcinoma (<1%)

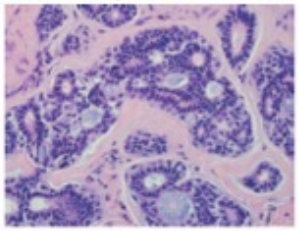
Metaplastic carcinoma with squamous differentiation



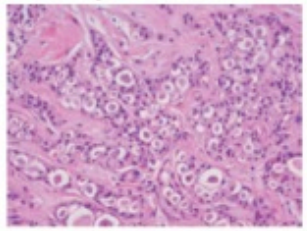
Spindle-cell metaplastic carcinoma



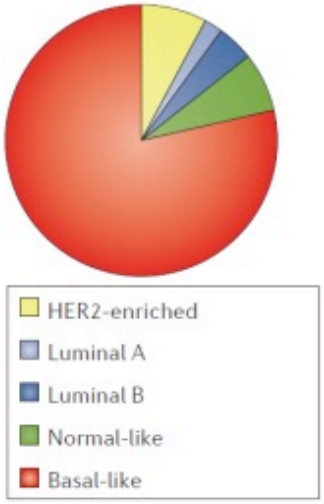
Adenoid cystic carcinoma



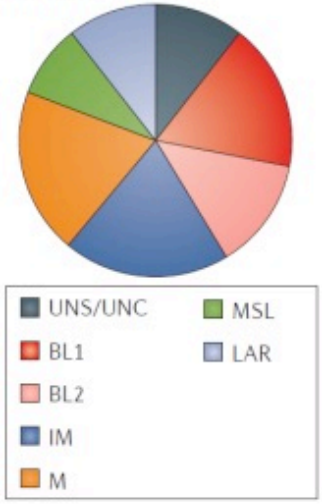
Secretory carcinoma



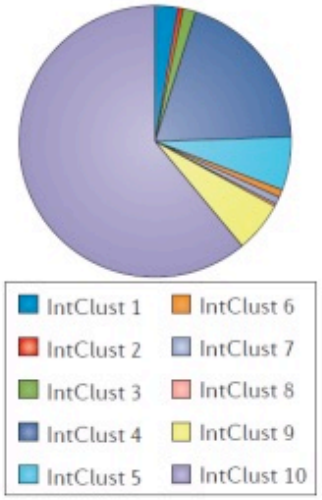
b Intrinsic PAM50 subtypes



c Molecular subtypes defined by Lehmann *et al.*



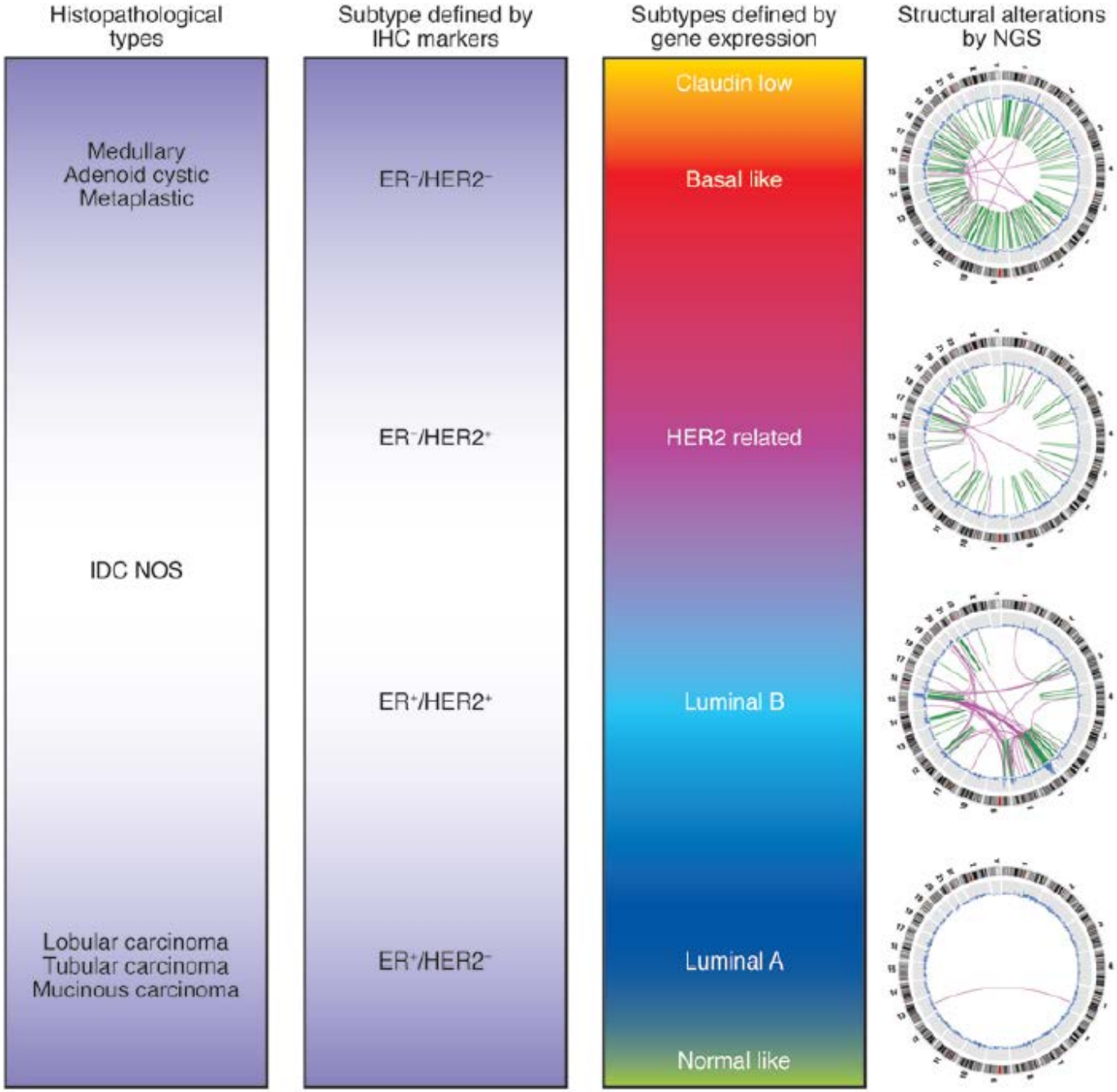
d Integrative clusters



Bianchini et al, Nat Rev Clin Oncol 2016

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Demain?



Sur recherche en ctDNA?

HÔPITAUX DE PARIS

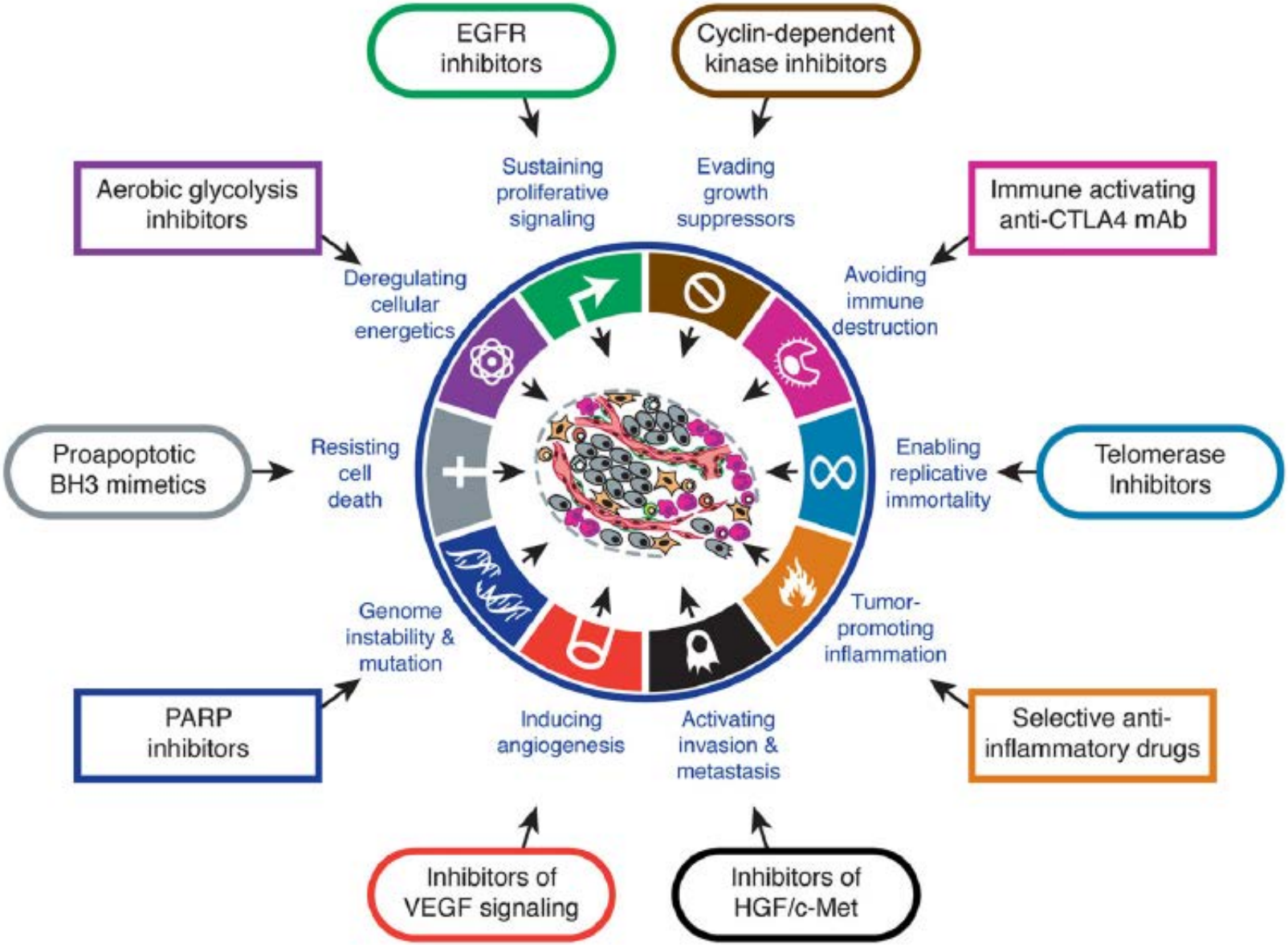
En pratique clinique

	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2-positif	TRIPLE NEGATIF
RE	+++	+	- / (+)	-
RP	++	+ /-	- / (+)	-
HER2	-	-	+++	-
Ki67	Expression faible	Expression forte	Expression forte	Expression forte

→ *Classification simplfiée utilisé en routine (IHC)*

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Cibles thérapeutiques



Hanahan D et Weinberg R Cell 2011

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS