

# Caractérisation de la biologie tumorale en fonction de l'adiposité des patientes atteintes d'un cancer du sein



La Fondation Cancer soutient un projet de recherche de Christine Desmedt, PhD de la *Katholieke Universiteit Leuven* (KU Leuven) intitulé *Unravelling biology and refining treatment strategies in overweight and obese breast cancer patients* qui a pour but la caractérisation de la biologie tumorale en fonction de l'adiposité des patientes atteintes d'un cancer du sein afin de raffiner les stratégies thérapeutiques.



## BIOGRAPHIE

**NOM :** Christine Desmedt

**DATE DE NAISSANCE :** 26/05/1977

**NATIONALITÉ :** belge

**TITRE :** Dr (PhD)

**ÉTUDES :** Bio-ingénieur en génétique-diplômée à la Katholieke Universiteit Leuven (KU Leuven)

**EMPLOI :** Ass. Professeur à la KU Leuven, Chef du Laboratoire de Recherche Translationnelle sur le cancer du sein dans le département d'oncologie, KU Leuven.

Un des objectifs et défis majeurs des sciences biomédicales est le développement de traitements personnalisés, adaptés aux caractéristiques individuelles des patients et de leur maladie. Dans le domaine du cancer, ces traitements personnalisés visent à cibler des caractéristiques biologiques de la tumeur. De manière importante, il n'y a pas que les cellules tumorales qui jouent un rôle important dans le développement et la progression du cancer, mais aussi le microenvironnement tumoral (cellules présentes dans la tumeur, autres que les cellules tumorales) ainsi que les caractéristiques du patient. Dans ce contexte, l'inflammation et l'obésité sont des facteurs de risque reconnus pour le développement et la progression de plusieurs cancers,

dont le cancer du sein. En Europe, près de la moitié des femmes sont en surpoids ou obèses (indice de masse corporelle (IMC)  $>25 \text{ kg/m}^2$ ). Néanmoins, à ce jour les patientes atteintes d'un cancer du sein sont traitées indépendamment de leur IMC, faute de recherche plus poussée sur le sujet. Dans le présent projet, les chercheurs de la *KU Leuven*, en collaboration avec le *Centre Hospitalier de Luxembourg* (CHL), souhaitent mieux caractériser la biologie de ces tumeurs en fonction de l'adiposité des patientes afin d'identifier des mécanismes de réponse ou de résistance aux traitements actuels ainsi que des cibles thérapeutiques potentielles chez les patientes présentant un IMC élevé.

## Le cancer du sein, une maladie biologiquement très hétérogène

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme vu qu'il touche près d'une femme sur huit. Il est aussi la cause principale de mortalité associée au cancer dans les pays industrialisés. Au niveau clinique, on identifie trois groupes principaux de cancers du sein : ceux qui expriment les récepteurs hormonaux (à l'œstrogène (ER) et/ou à la progestérone (PgR)), ceux qui présentent une amplification de *HER2* (*HER2+*), et finalement ceux qui présentent une absence d'expression des récepteurs hormonaux et une absence d'amplification de *HER2*, dits triple-négatifs (TN). Ces trois sous-groupes ont été affinés par l'étude moléculaire approfondie de ces cancers à l'aide de la transcriptomique (étude de l'expression des gènes). Le microenvironnement tumoral contient plusieurs types cellulaires, parmi lesquels on retrouve des fibroblastes, des cellules endothéliales ainsi que des cellules du système immunitaire. Ces dernières ont été quantifiées et étudiées de manière approfondie durant ces dernières années, révélant une infiltration immunitaire plus importante dans les cancers TN et *HER2+* BC. Cette infiltration est aussi associée à une plus grande efficacité de la chimiothérapie pré et post-opératoire dans ces sous-types. Cette connaissance combinée des sous-types 'moléculaires' du cancer du sein, de l'infiltration immunitaire et de la présence de gènes altérés est importante en raison de leur valeur pronostique et de leur impact sur la prise de décision thérapeutique. Cependant, on ignore jusqu'à présent si et comment la biologie du cancer du sein diffère en terme de caractéristiques transcriptomiques, génomiques et immunes en fonction de l'adiposité de la patiente.

## L'IMC, un paramètre pratique mais peut-être imparfait pour estimer l'adiposité des patientes.

Le lien entre l'obésité et le cancer du sein a été reporté dans de nombreuses études et attire de plus en plus l'attention en raison de sa pertinence clinique. Plusieurs mécanismes moléculaires ont été proposés pour expliquer l'effet de l'obésité sur le développement et la progression de la maladie. Les plus importants sont liés aux effets des œstrogènes, des adipokines, à la signalisation de l'insuline et à l'inflammation. Cependant, peu d'études ont étudié ces mécanismes dans de grandes séries de patientes atteintes d'un cancer du sein ou en utilisant une approche multidisciplinaire. Dans le sein, des adipocytes hypertrophiés et des structures en couronne (CLS pour « *Crown-like structures* » en anglais), composés d'adipocytes morts ou en train de mourir entourés de macrophages, ont été signalés comme médiateurs des marqueurs pro-inflammatoires de l'adiposité (Figure 1). Bien que ceux-ci aient été initialement décrits chez des patients présentant un IMC élevé, ils ont également été signalés récemment chez une proportion non négligeable de femmes présentant un IMC normal, ce qui suggère que leur présence pourrait refléter un état d'obésité métabolique malgré un IMC normal. La taille des adipocytes ainsi que la présence de CLS pourraient dès lors représenter des marqueurs plus précis pour estimer l'adiposité mammaire des patientes que l'IMC. Bien que prometteurs, ces marqueurs n'ont été évalués que sur des petites séries de patientes.

## Caractérisation des cellules tumorales en fonction de l'adiposité des patientes

La première partie du projet visera à identifier les caractéristiques moléculaires des tumeurs en fonction de l'adiposité, évaluée au niveau de la patiente par l'IMC ainsi qu'au niveau de la glande mammaire par la taille des adipocytes et la présence de CLS. Nous évaluerons par exemple au niveau génomique si une adiposité accrue est associée à un nombre plus élevé de mutations et/ou à la présence de certains gènes mutés. Nous évaluerons aussi au niveau transcriptomique si une adiposité accrue est associée à un dérèglement de certaines voies de signalisation ou processus pro-tumoral. Cette partie du projet se basera sur des séries (études cliniques et études rétrospectives multi-centriques) préalablement caractérisées en profondeur au niveau moléculaire pour lesquelles la collecte des données liées à l'adiposité est en cours.

## Cartographie du microenvironnement tumoral et du tissu mammaire adjacent en fonction de l'adiposité des patientes

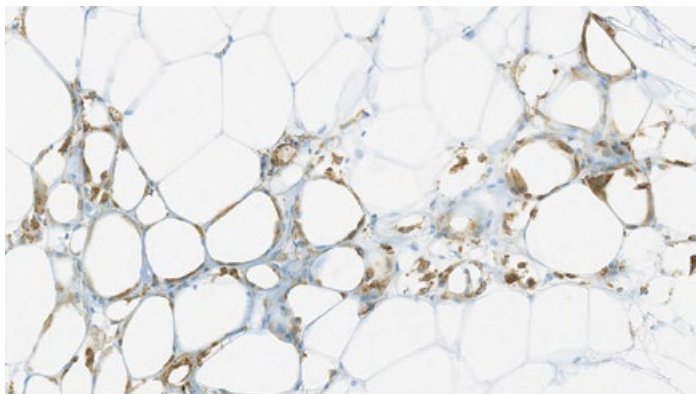
Dans cette deuxième partie du projet, nous caractériserons les différents types cellulaires présents dans le microenvironnement tumoral et dans le tissu mammaire normal adjacent à la tumeur à l'aide d'une toute nouvelle technologie permettant de visualiser de multiples types cellulaires, en accordant une attention particulière aux cellules immunes. Ces résultats pourraient alors générer des hypothèses quant à des stratégies immunothérapeutiques potentielles. Cette partie du projet se basera sur une collecte prospective d'échantillons de patientes atteintes d'un cancer du sein suivies soit au CHL ou à Gasthuisberg (hôpital universitaire de la KU Leuven).

### Evaluation de l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux en fonction de l'adiposité des patientes

Dans la dernière partie du projet, nous évaluerons les adipocytes mammaires de plus de 3 000 patientes traitées par hormonothérapie adjuvante dans le contexte d'une étude clinique internationale, la plus grande cohorte de patientes jamais étudiée, afin de mieux les caractériser et d'évaluer leur valeur pronostique.

### Conclusion

Nous nous attendons à ce que les résultats obtenus dans le cadre de ce projet auront des répercussions importantes sur la compréhension de l'impact de l'obésité sur la biologie, la progression et le traitement du cancer du sein, avec des incidences potentiellement directes sur la gestion clinique des patientes en surpoids ou obèses. ●



**Fig. 1 :** représentation d'adipocytes mammaires hypertrophiés. Les marquages bruns représentent les macrophages (marquage anti-CD68).



De gauche à droite : Dr Carlo Bock, président de la Fondation Cancer, Christine Desmedt et Lucienne Thommes, directrice de la Fondation Cancer.