

## Santé de la Femme, les avancées en recherche - 2<sup>ème</sup> édition

### Endométriose - Cancer du sein et polluants

#### Rencontre chercheurs-associations-grand public

Mairie de Lyon 7<sup>ème</sup> - 5 Octobre 2023

La deuxième édition des rencontres "Santé de la Femme" s'est tenue le 5 octobre à Lyon dans le cadre des rencontres Chercheurs-Associations-Grand public organisées par la délégation régionale Inserm AuRA, en partenariat cette fois-ci avec la mairie du 7<sup>ème</sup> arrondissement de Lyon et Madame Aurélie Gries, adjointe déléguée à la petite enfance, aux associations et à la promotion de la santé.

Cinq associations de patients ont tenu des stands d'information pour les 90 participants à cette rencontre : Europa Donna Lyon (cancer du sein, dans le cadre d'Octobre Rose), Association Hope et association Entre Terre et Ciel (soutien aux femmes après un cancer), EndoMind et Endo France, deux associations dédiées à l'endométriose.

Deux thématiques étaient au programme : **L'endométriose** d'une part, avec l'intervention de Axelle Brulport, Docteur en Biologie, chercheuse Inserm au laboratoire LabTAU (Inserm U1032/ Université Lyon1 / Centre Léon Bérard) et le **Cancer du sein et les polluants** d'autre part avec l'intervention de Véronique Maguer-Satta, Docteur en Biologie, chercheuse CNRS au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL, Inserm, CNRS, Centre Léon Bérard).

### PARTIE 2 : Cancer du sein et polluants.

**Véronique Maguer-Satta**, Docteur en Biologie, directrice de recherche CNRS, dir. adjointe au Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), équipe BMP, Ecosystèmes, Cellules souches et dynamique du Cancer (Inserm/CNRS / Centre Léon Bérard/ Université Lyon1). [veronique.maguer-satta@lyon.unicancer.fr](mailto:veronique.maguer-satta@lyon.unicancer.fr)

Créé en 2011, le CRCL à Lyon est le plus grand centre de recherche en cancérologie de France (effectif d'environ 600 personnes), avec un volet recherche fondamentale, un volet recherche translationnelle (transfert du laboratoire vers le patient) et un volet recherche clinique en collaboration avec le Centre Léon Bérard et les Hospices Civiles de Lyon. Une des thématiques fortes de l'équipe BMP, Cellules souches et dynamique du cancer concerne l'impact des polluants de l'environnement sur une catégorie de cellules rares mais essentielles au fonctionnement des organes : les cellules souches. Celles présentes dans la glande mammaire peuvent aboutir à un cancer du sein lorsqu'elles sont altérées.

#### Données sur le cancer du sein

En France **le cancer du sein touche 58 000 femmes chaque année** et il est à l'origine de 12 000 décès ce qui en fait la première cause de décès par cancer chez les femmes. Dans tous les cas il s'agit d'une tumeur maligne, classifiée dans une dizaine de catégories différentes de cancers du sein en fonction de son origine ou de ses caractéristiques histologiques. **70% des cancers du sein sont dit hormono-dépendants** car ils répondent aux hormones féminines, les oestrogènes ou la progestérone. **5 à 10% des cancers du sein sont héréditaires**, liés à des anomalies génétiques (mutations comme sur les gènes de prédisposition au cancer du sein, BRAC1 ou BRAC2 par exemple). **Il existe également des formes plus rares de cancers du sein** dont les origines peuvent être multiples.

**Le taux de guérison des cancers du sein est de l'ordre de 90% pour une détection précoce.** Lorsque le diagnostic est tardif, avec des métastases, le taux de survie est beaucoup plus faible, d'où **l'importance de la surveillance et du diagnostic précoce.** Les défis cliniques actuels consistent à prévenir ce cancer, à gérer les rechutes et les échecs de traitement.

## Anatomie du sein

Les seins sont des organes de type glande, organisés en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est divisé en nombreux lobules terminés par des alvéoles (acini) où le lait est sécrété. Les canaux galactophores relient les lobes et les lobules entre eux, collectent le lait et aboutissent au mamelon. Entre les lobes et les lobules se trouve un tissu conjonctif dense, formé de fibres de collagène et d'amas graisseux. Le sein renferme de nombreux types cellulaires : des cellules myoépithéliales contractiles, des fibroblastes, des cellules sécrétrices, des adipocytes (cellules graisseuses), des cellules nerveuses et sanguines, etc ... A noter que la maturation finale de la glande n'est accomplie que lors de la grossesse et de la lactation.

## Les origines du cancer du sein

La plupart des cancers du sein se développe à partir **des canaux galactophores** (cancers canaux), d'autres à partir **des lobules** (cancers lobulaires).

Un cancer du sein peut survenir suite à une mutation génétique héréditaire (transmise par les ascendants, exemple avec les gènes BRCA) touchant une cellule souche mammaire ou sa descendance (progéniteur). Il peut aussi s'agir d'**une cause extérieure à la cellule malade**, avec un changement se produisant dans l'environnement de cette cellule (on parle **de microenvironnement ou de niche**) : environnement hormonal dans la glande mammaire, modifications des cellules du stroma (cellules de soutien) ou encore altérations des propriétés physiques du sein.

Enfin, les **facteurs environnementaux** sont de plus en plus incriminés, on parle de **macro-environnement**, ce terme fait référence aux polluants, aux radiations, consommation d'alcool ou de tabac, etc....

## Cellules souches du sein et cancer

La glande mammaire est le théâtre de **gros changements physiques tout le long de la vie**, lors de la puberté, au cours des cycles menstruels chez la femme adulte, lors de la ménopause et lors des grossesses et de la lactation, avec des phases de prolifération, de différenciation et de mort cellulaire. Ces différentes modifications se font **sous contrôle hormonal et sous l'influence de facteurs de croissance** présents dans le sein. L'existence **de cellules souches dans la glande mammaire**, permettant la prolifération des cellules et la régénération du tissu mammaire à chaque cycle, a longtemps été suspectée. On sait désormais que ces cellules souches mammaires existent et qu'elles ont **une place primordiale dans le maintien et l'équilibre de la glande mammaire** en assurant tout le long de la vie le renouvellement des cellules qui la constituent. Les cellules souches du sein sont en petit nombre, aussi imagine-t-on aisément à quel point il est important qu'elles restent intactes, fonctionnelles. Depuis 2003, il est connu que **les cellules souches mammaires peuvent devenir cancéreuses et être à l'origine d'une tumeur mammaire**. De plus, lors des **traitements anti-cancéreux, il est suspecté que les cellules souches cancéreuses ont la capacité de résister aux traitements**, entraînant par leur persistance un **risque de récurrences et/ou des métastases** ultérieurement. Comprendre l'origine et la biologie des cellules souches cancéreuses est donc d'une importance capitale pour améliorer les traitements, minimiser les rechutes et arriver à la guérison.

## Voies moléculaires intervenant dans le sein normal et cancéreux : La voie des « BMP »

Les BMP (Bone Morphogenetic Proteins) forment un groupe de **facteurs de croissance** qui ont la capacité d'influencer l'architecture de différents tissus dont celui de la glande mammaire. Ces protéines se lient à **un récepteur spécifique**, formant un couple Signal (BMP) / Capteur (récepteur au BMP). L'équipe du Dr Maguer-Satta étudie depuis de nombreuses années les mécanismes moléculaires de la voie de signalisation BMP, dans différents tissus dont le sein normal ou cancéreux, avec un intérêt particulier pour **les liens entre cette voie BMP et les cellules souches mammaires**. Il a été montré que **la voie BMP était souvent dérégulée dans les cancers** (sein, leucémie, ...) et que ces derniers étaient **agressifs, avec parfois des métastases et un mauvais pronostic**. Dans les glioblastomes (tumeur au cerveau), les altérations de la voie BMP sont associées à des modifications des cellules souches. Les facteurs BMP sont nombreux mais les rôles de **BMP2 et BMP4** sont particulièrement étudiés dans l'équipe lyonnaise car ils agissent en tant qu'acteurs principaux. **Les cellules souches mammaires sont présentes dans une « niche »** composée de différentes cellules. A l'intérieur de cette niche, se créent **des contacts entre les différents acteurs cellulaires ainsi que des contacts entre les cellules et la matrice** qui les entoure. De

plus, les cellules de la niche « baignent » dans un ensemble de molécules sécrétées, parmi lesquelles les BMP. Dans cet espace restreint constitué par la niche, **les facteurs BMP2 et BMP4 produits par les cellules de la niche peuvent agir directement sur les cellules souches** en se fixant à leurs récepteurs exprimés à la surface des cellules souches.

Dans un environnement mammaire normal, BMP2 agit sur les cellules souches pour les orienter vers la fabrication des cellules luminales qui produiront le lait tandis que BMP4 agit plutôt en favorisant la formation des cellules contractiles mammaires.

### Les BMP et cancer du sein hormono-dépendants

Les **cancers hormono-dépendant**, dits ER+, expriment le récepteur aux oestrogènes. En présence d'oestrogènes, il y a activation de ce récepteur, déclenchement d'une cascade de signalisation qui aboutit à la régulation de l'expression de certains gènes essentiels à l'équilibre de la glande mammaire. Les chercheurs lyonnais ont recherché s'il y avait un lien entre la voie des BMP et l'apparition des cancers du sein ER+ exprimant le récepteur aux oestrogènes.

- A partir d'échantillons normaux obtenus lors de mammoplastie et de cancer du sein lors de chirurgie oncologique, l'équipe a montré que **BMP2 est produit en excès par le microenvironnement tumoral mammaire** dans les tumeurs luminales.
- Les cellules épithéliales luminales de cancer du sein ont un **taux élevé de récepteur à BMP2**
- L'exposition chronique, pendant plusieurs semaines, de cellules épithéliales normales immatures à un taux élevé de BMP2 initie **une transformation vers un phénotype semblable à une tumeur luminale dans un contexte inflammatoire**.
- De façon inattendue, la **transformation en cellules cancéreuses après exposition à BMP2 est accompagnée d'une activation de la voie aux oestrogènes** alors que les cellules n'expriment pas le récepteur classique à ces oestrogènes ! En revanche des formes tronquées de ce récepteur ainsi que d'autres récepteurs alternatifs sont présents mais activent **une voie de signalisation aboutissant à des effets différents** du récepteur classique.

Ces travaux se poursuivent pour comprendre en détails les liens entre la voie BMP2 et la voie des oestrogènes et en savoir plus sur les causes provoquant une altération de la voie des BMP.

### La famille des bisphénols, des perturbateurs endocriniens mimant l'action des oestrogènes

Les bisphénols sont des substances chimiques de synthèse utilisés depuis plus de 50 ans dans un grand nombre d'applications industrielles, notamment dans la fabrication de plastiques et de résines. On en trouve dans les boîtes plastiques et autres containers alimentaires, les tickets de caisse, des jouets et dans de très nombreux autres produits d'utilisation courante. .... On sait désormais que la toxicité du Bisphénol A (ou BPA) réside dans son action mimétique des oestrogènes, en raison des analogies de structure entre ces deux molécules. En effet, **le BPA se lie au récepteur aux oestrogènes et déclenche de façon artificielle et non-appropriée une réponse mimant celle des hormones naturelles**. Pour cette raison il est qualifié de **perturbateurs endocriniens**. Depuis 2012, le BPA est proscrit de tous les contenants alimentaires (biberons, boîtes plastique, canettes, etc...). Le Bisphenol S (BPS) est utilisé comme alternative au BPA, car il aurait une capacité de liaison bien moindre aux récepteurs aux oestrogènes et donc une action de perturbateurs endocriniens moindre. Néanmoins, ces affirmations ne semblent pas tout à fait complètes dans la réalité (voir plus bas).

### Impacts des polluants chimiques sur les cellules souches mammaires

**Des cellules mammaires non-cancéreuses** (et n'exprimant pas de récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et pas de récepteur HER2), ont été exposées de façon chronique en laboratoire, **pendant une période de 2 mois, à de petite dose de bisphénol A ou d'un produit carcinogène connu, le Benzo(a)pyrene**. Puis ces cellules ont été mise en présence de BMP2 et BMP4. Les résultats montrent que l'exposition préalable et longue des cellules aux polluants pré-activent leur capacité de réponse à BMP2 et BMP4 et les cellules évoluent **vers un état se rapprochant du stade précoce tumoral après une pré-exposition au BPA ou au carcinogène Benzo(a)pyrene**. De plus, le niveau du récepteur à BMP2, ainsi que

sa localisation cellulaire, étaient modifiés par les expositions aux polluants de façon similaire à celle observée dans des tumeurs.

Enfin d'autres études en laboratoire montrent que **l'ajout de polluants tels que le bisphénol A ou S (BPA ou BPS) sur des cellules du microenvironnement de la glande mammaire induit une augmentation de la production de BMP2** par les cellules stromales (fibroblastes, cellules endothéliales, ...) ce qui pourrait aussi contribuer à la transformation des cellules souches mammaires. Ainsi, **le BPS qui a remplacé le BPA, semble tout aussi à risque que le BPA**. Les chercheurs continuent à évaluer les risques et recherchent également quels sont les gènes affectés par l'exposition au BPS et quels sont les facteurs coopératifs de risque associé au cancer.

### **L'étude européenne Plastiqueal qui étudie la toxicité des plastiques sur la santé humaine**

Les chercheurs de l'équipe lyonnaise participent au projet européen (Plastiqueal) **pour mesurer l'impact des plastiques sur la santé**. Ils étudient en particulier les **nanoplastiques** (fragments minuscules de plastiques inférieur à 100 nm en taille (soit 0,0001 mm) qui sont issus de la dégradation des déchets plastiques et que l'on retrouve partout dans **l'environnement**.

Il est déjà connu que ces nanoplastiques ont la capacité de traverser les barrières physiologiques, néanmoins leurs effets à long terme sur la santé humaine sont inconnus.

**Ces nanoplastiques peuvent être inhalés ou ingérés**, puis se déposer au niveau de l'appareil respiratoire, du système digestif, ainsi que dans d'autres organes. Des études en culture cellulaire à Lyon montrent que **les nanoplastiques sont internalisés dans les cellules mammaires saines ou cancéreuses, de même que dans les cellules souches du sein**. Ces études en cours portent sur **les effets à long terme**, les nanoplastiques (particules de polystyrène ou polypropylène) étant mis en contact permanent avec les cellules mammaires pendant plusieurs mois.

Le but global de ces travaux encore en cours consiste à mieux comprendre les interactions entre les voies de signalisation importantes pour la glande mammaire saine ou transformée, par exemple la voie des BMP, et les altérations produites par ces polluants plastiques.

**Un grand MERCI à Véronique Maguer-Satta** pour son exposé et le partage d'informations pertinentes au cours de cette soirée. Ce sujet d'actualité a permis des échanges avec le public présent dans la salle. Merci également aux associations de patients qui étaient présentes à la soirée et qui ont aussi informé les participants et à la mairie de Lyon 7 qui nous a accueilli chaleureusement. Nous vous donnons RDV pour une troisième édition « Santé de la Femme » en 2024.

Rédaction : Claudie Lemerrier, chercheur Inserm, Relation avec les Associations, délégation Inserm AuRA  
Relecture et corrections: Véronique Maguer-Satta