

## ALERTE PRESSE

### Cancer du sein

### Un biais de genre à l'origine des cancers du sein

Marseille, le 31 mai 2022. Dans une étude publiée dans la revue *Cell*, l'équipe du Pr Emmanuelle CHARAFE-JAUFFRET et du Dr Christophe GINESTIER, Institut Paoli-Calmettes / CRCM (Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille) ainsi que leurs collègues de l'Institut Curie décrivent le rôle épigénétique d'un ARN non-codant dans le développement de certaines tumeurs agressives du sein. Ces résultats sont importants car ils pourraient expliquer plus largement des biais de genre dans la prédisposition à certaines pathologies.

Les progrès de la recherche médicale ont grandement amélioré la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes de cancer du sein. Aujourd'hui près de 9 femmes sur 10 sont en rémission complète à 5 ans suite à des détections précoces de la maladie. Malgré ces progrès, le cancer du sein reste le cancer plus fréquemment observé chez les femmes et représente la première cause de décès par cancer. Une partie des efforts de la communauté scientifique est désormais concentrée sur la compréhension des phénomènes initiateurs de la maladie afin d'optimiser la prise en charge précoce des patientes. C'est dans ce contexte que les chercheurs ont identifié le rôle de XIST, un ARN non-codant, initialement connu pour orchestrer l'inactivation d'un des chromosomes X chez la femme.

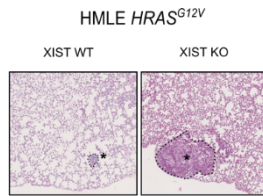
Tous les mammifères disposent de deux chromosomes sexuels. Les mammifères femelles possèdent deux chromosomes X, contrairement aux mâles qui ont un chromosome X et un Y. On connaît le rôle de XIST dans l'initiation de l'inactivation d'un des deux chromosomes X de la femelle afin de pallier à la surexpression des gènes portés par ce chromosome. Or, ce chromosome X doit rester inactivé pour toute la durée de vie de la cellule. Et ce que viennent de démontrer les chercheurs, c'est que XIST joue également un rôle important dans le maintien de l'inactivation du chromosome X.

Les chercheurs ont étudié in vivo les effets de la suppression de XIST. Plusieurs techniques ont été utilisées pour cela. « Soit on a utilisé des outils génétiques pour bloquer l'expression de XIST, soit on a utilisé des techniques de CRISPR<sup>1</sup> pour interférer avec l'expression et on a rendu le gène de XIST silencieux », explique le Dr Raphaël Margueron, directeur de recherche à l'Inserm et chef de l'équipe « Mécanisme de répression par les protéines Polycomb » à l'Institut Curie.

... / ...

<sup>1</sup> La technique CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) consiste à interrompre ou suspendre l'expression d'un gène en le ciblant de manière précise.

La perte de XIST dans les cellules de la glande mammaire va perturber l'homéostasie tissulaire et favoriser l'émergence de tumeurs du sein agressives avec un fort potentiel métastatique. « Une fois perdu, XIST ne peut plus jouer son rôle d'inactivation du chromosome X et des gènes vont progressivement échapper à la répression pour s'exprimer de façon anormale » précise le Dr



Images extraites de la présente étude illustrant les conséquences de la délétion de XIST dans une lignée de cancer du sein sur l'apparition de métastases aux poumons.

Christophe Ginestier, directeur de recherche à l'Inserm et chef de l'équipe « cellules souches épithéliales et cancer » au CRCM. Parmi ces gènes les chercheurs ont identifié MED14 qui joue un rôle dans le contrôle de l'expression des génomes. Ainsi, son augmentation va contribuer à la perturbation de la différenciation des cellules souches mammaires<sup>2</sup> et favoriser leurs

transformations en cellules malignes.

Finalement, ces travaux placent la perte de l'inactivation du chromosome X comme un élément-clé de l'initiation tumorale des cancers du sein chez la femme. « Ces travaux pourraient être une première pierre pour le dépistage moléculaire des cancers mammaires, jouant le rôle d'arbitre sur le devenir des nombreuses lésions pré-néoplasiques dépistées grâce aux mammographies systématiques faites après 50 ans. Le champ des possibles est énorme dans ce domaine où les modèles de prédiction du risque sont imparfaits, les lésions biopsiées nombreuses, et le stress des femmes maximal » développe le Pr Emmanuelle Charafe-Jauffret, pathologiste à l'Institut Paoli-Calmettes et cheffe de l'équipe « cellules souches épithéliales et cancer » au CRCM. L'expression de XIST étant spécifique à la présence de deux chromosomes X, ces résultats vont jouer un rôle majeur dans l'étude des prédispositions aux pathologies liées au genre de l'individu.

### References

Loss of XIST impairs human mammary stem cell differentiation and increases tumorigenicity through enhancer and Mediator complex hyperactivation. Laia Richart, Mary-Loup Picod-Chedotel, Michel Wassef, Manon Macario, Setareh Aflaki, Marion A. Salvador, Tiphaine Héry, Aurélien Dauphin, Julien Wicinski, Véronique Chevrier, Sonia Pastor, Geoffrey Guittard, Samuel Le Cam, Hanya Kamhawi, Rémy Castellano, Géraldine Guasch, Emmanuelle Charafe-Jauffret, Edith Heard, Raphaël Margueron, Christophe Ginestier. Cell. 20 mai 2022. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.034>

### A propos du Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM)

Créé en 2008, le Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille réunit les quatre grands acteurs de la recherche en PACA : l'Inserm, Aix-Marseille Université, CNRS et IPC.

Avec plus de 400 collaborateurs répartis en 19 équipes, le CRCM met en œuvre des programmes de recherche innovants dans le domaine du cancer, des aspects les plus fondamentaux à la recherche clinique chez l'homme. Les activités scientifiques et médicales prioritaires sont, d'une part, le décryptage des bases moléculaires de l'oncogenèse et de la dissémination tumorale, et d'autre part, la découverte et la mise en œuvre d'innovations thérapeutiques dans le traitement des cancers du sein, du pancréas et des hémopathies malignes.

... / ...

<sup>2</sup> La différenciation est la capacité d'une cellule à acquérir une fonction propre. Une cellule souche peut devenir n'importe quelle cellule (musculaire, excrétrice, osseuse, etc.) mais c'est sa localisation (donc son environnement et les facteurs de transcription qu'on y trouve) qui va déterminer son devenir.

## A propos de l'IPC

Certifié par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2021 avec mention Haute Qualité de soins, le plus haut niveau de certification, et accrédité Comprehensive Cancer Center par l'OECl (*Organisation of European Cancer Institutes*) en juin 2019, l'Institut Paoli-Calmettes est membre du réseau Unicancer. L'IPC rassemble 1 800 personnels médicaux et non médicaux, engagés dans la prise en charge globale de l'ensemble des pathologies cancéreuses : recherche, soins médicaux et de support, enseignement et formation. L'IPC a réalisé plus de 100 000 consultations et accueilli près de 11 000 nouveaux patients en 2020. La prise en charge à l'IPC s'effectue exclusivement sur la base des tarifs de la sécurité sociale, et les dépassements d'honoraires ne sont pas pratiqués dans l'établissement. L'IPC a établi des coopérations avec une vingtaine d'établissements de santé de la région.

Pour plus d'informations : [www.institutpaolicalmettes.fr](http://www.institutpaolicalmettes.fr)

Contact presse :

---

Elisabeth **BELARBI** – 06 46 14 30 75 – [belarbie@ipc.unicancer.fr](mailto:belarbie@ipc.unicancer.fr)