

Le stress, facteur de risque de cancer du sein

SOPHIE LELIÈVRE, PH.D., D.V.M., LL.M.PH.

DIRECTRICE UNITÉ RELATION GÈNE-ENVIRONNEMENT (REGEN) ET
LABORATOIRE SENSIBILITÉ DES CANCERS AUX TRAITEMENTS (SCAT)

PROFESSEURE EMERITE, PHARMACOLOGIE DU CANCER, PURDUE UNIVERSITY, USA

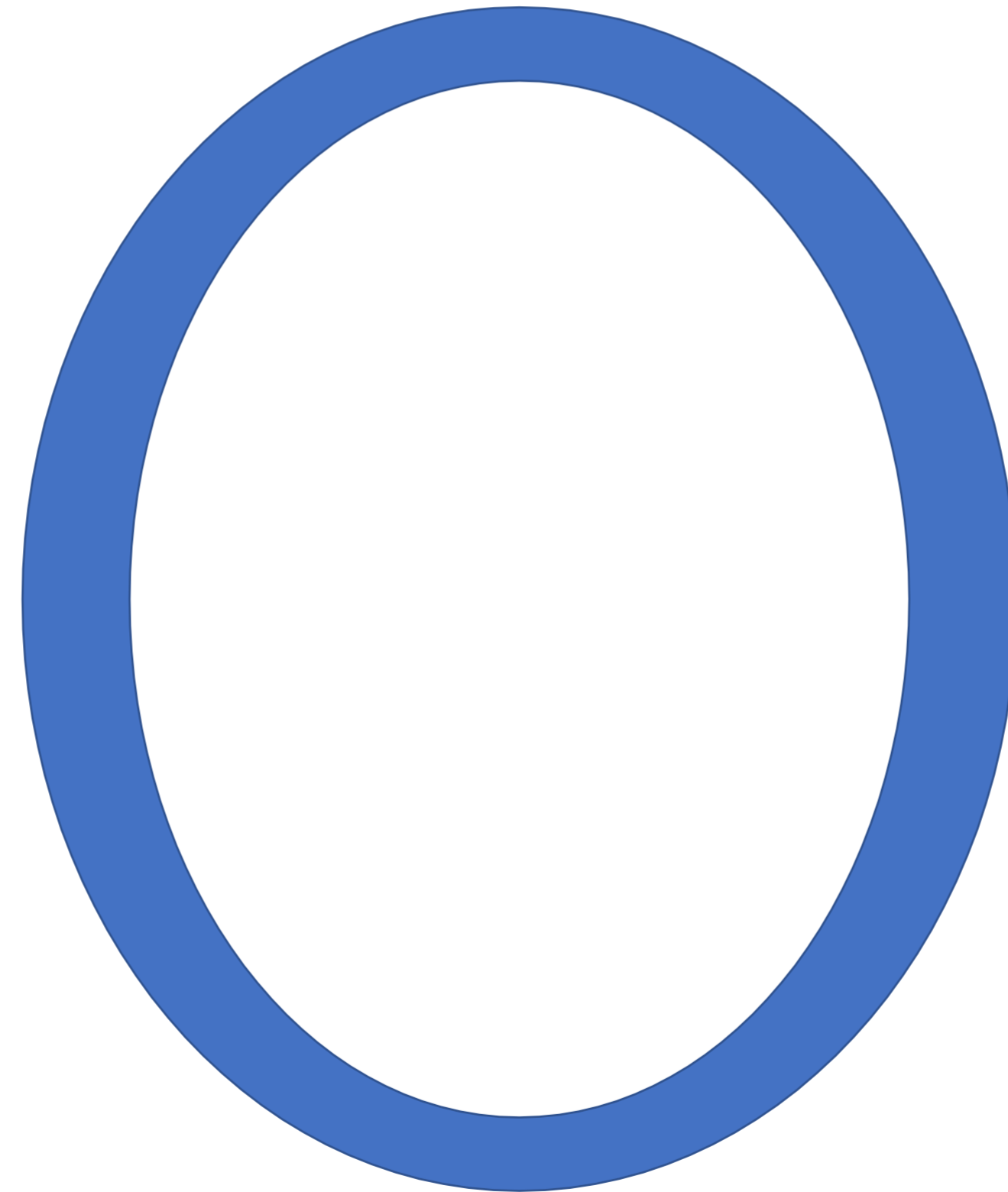
CHERCHEURE ASSOCIÉE À L'ÉQUIPE 6 DE L'IRSET



*Bientôt également à Saint
Herblain...*



Conflits d'intérêt



Le stress ou les stress?

“Etat d’inquiétude ou de tension mentale causé par une situation difficile”
“stress aigu”; stress aigu épisodique”; “**stress chronique (long-terme)**”

“Réponse du corps à la pression”



MACRO



MICRO



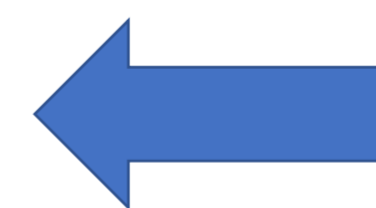
L'impact du stress chronique

Les causes possibles

- harcèlement
- responsabilités qui altèrent la vie au quotidien
- trauma dont les conséquences perdurent
- problèmes socio-économiques
-










Changements de comportement

- *Alcool*
- *Tabac*
- *Alimentation*
- *Sédentarité*
- *Etc.*








Stress

Physical symptoms of stress may include:

 Exhaustion.	 Headaches, dizziness or shaking.	 High blood pressure.
 Digestive problems.	 Chest pain.	 Muscle tension.
 Aches and pains.	 Sexual dysfunction.	 Weakened immune system.

Stress can lead to emotional and mental symptoms like:

 Anxiety or irritability.	 Depression.
 Panic attacks.	 Sadness.



L'exposome du stress

Exposome, l'exposition d'une vie (Léa Galanopoulo 2023, CNRS, Le Journal; Carnets de Science)

- **Relation génome-environnement**
- 70% des maladies non transmissibles
- ***“Une exposition peut faire le lit d'une autre, des années plus tard”***

Christopher Wild, 2012:

Exposome externe général (milieu socio-économique et cadre de vie)

Exposome externe spécifique (polluants, **modes de vie**, etc.)

Exposome interne (hormones, marqueurs de stress inflammatoires, métabolites);



Les éléments de l'exposome interne participent à l'effet cocktail conduisant au risque de cancer

Stress et cancer du sein

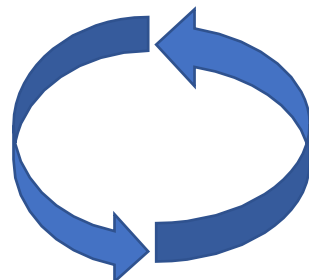
- *“The women with lower socioeconomic status (SES) had 50% higher estriol ratios “ **Trichopoulos et al, J Natl Cancer Inst, 1980***
- Prospective data from the Black Women’s Health Study: *“With respect to individual-level factors, childhood sexual abuse (sexual assault ≥ 4 times vs. no abuse: HR = 1.35, 95% CI 1.01-1.79) and marital status (married/living together vs. single: HR = 1.29, 95% CI 1.08-1.53) were associated with higher risk of **ER+**, but not **ER-** breast cancer”. **Barber et al, Breast Cancer Res. 2021***

*“Neighborhood disadvantage and lower neighborhood SES were associated with an approximately 25% increased risk of **ER-** breast cancer in this large cohort of Black women, even after control for multiple behaviors and lifestyle factors”.*

“Possible contributing factors are biologic responses to the chronic stress/distress experienced by individuals”.
- **Pubertal mammary development as a "susceptibility window" for breast cancer disparity:** *“Diets consisting of high fat, N-3 polyunsaturated fatty acids, N-6 polyunsaturated fatty acids, as well as obesity and the Western diet have shown to lead to changes in pubertal mammary gland development in mammalian models, therefore increasing the risk of breast cancer and breast cancer disparity. “ **Krisanits B et al, Adv Cancer Res, 2020***



Le stress dans la relation gènes-environnement

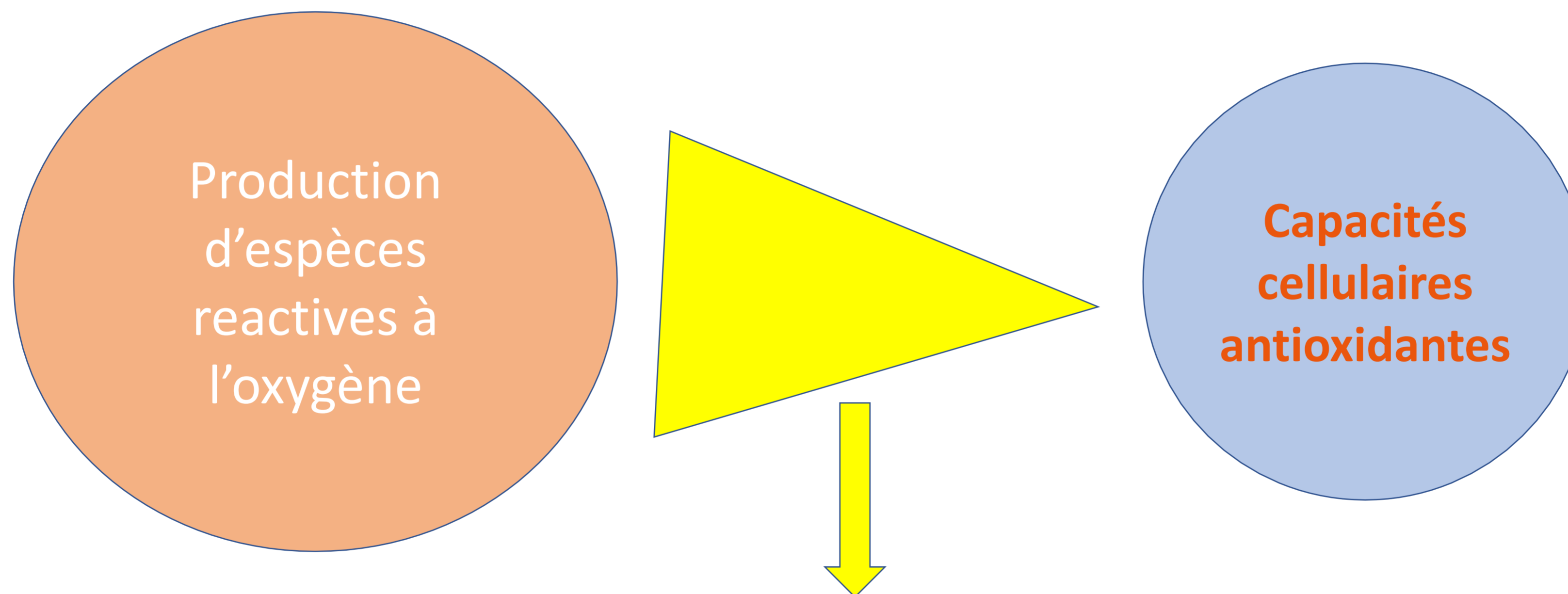
- 
- **Proinflammatory cytokine production:** “childhood adversity is associated with immune dysregulation across different indices, including proinflammatory cytokine production” *Chen MA et al, Front Psychol, 2021*
 - **Oxidative stress:** “In marginalized and low SES populations with high rates of early onset age-associated disease the interaction of biologic, psychosocial, socioeconomic and environmental factors may result in a **phenotype of accelerated aging biologically similar to premature aging syndromes with increased susceptibility to oxidative stress**, premature accumulation of oxidative DNA damage, defects in DNA repair and higher levels of biomarkers of oxidative stress and inflammation” *Hooten NN et al, Ageing Res Rev, 2022*

The Socioeconomic Gradient in Epigenetic Ageing Clocks: “...**genetic risk and social disadvantage may contribute additively to faster biological aging**”. *Schmitz LL et al, Epigenetics, 2021*

Exposome interne lié au stress

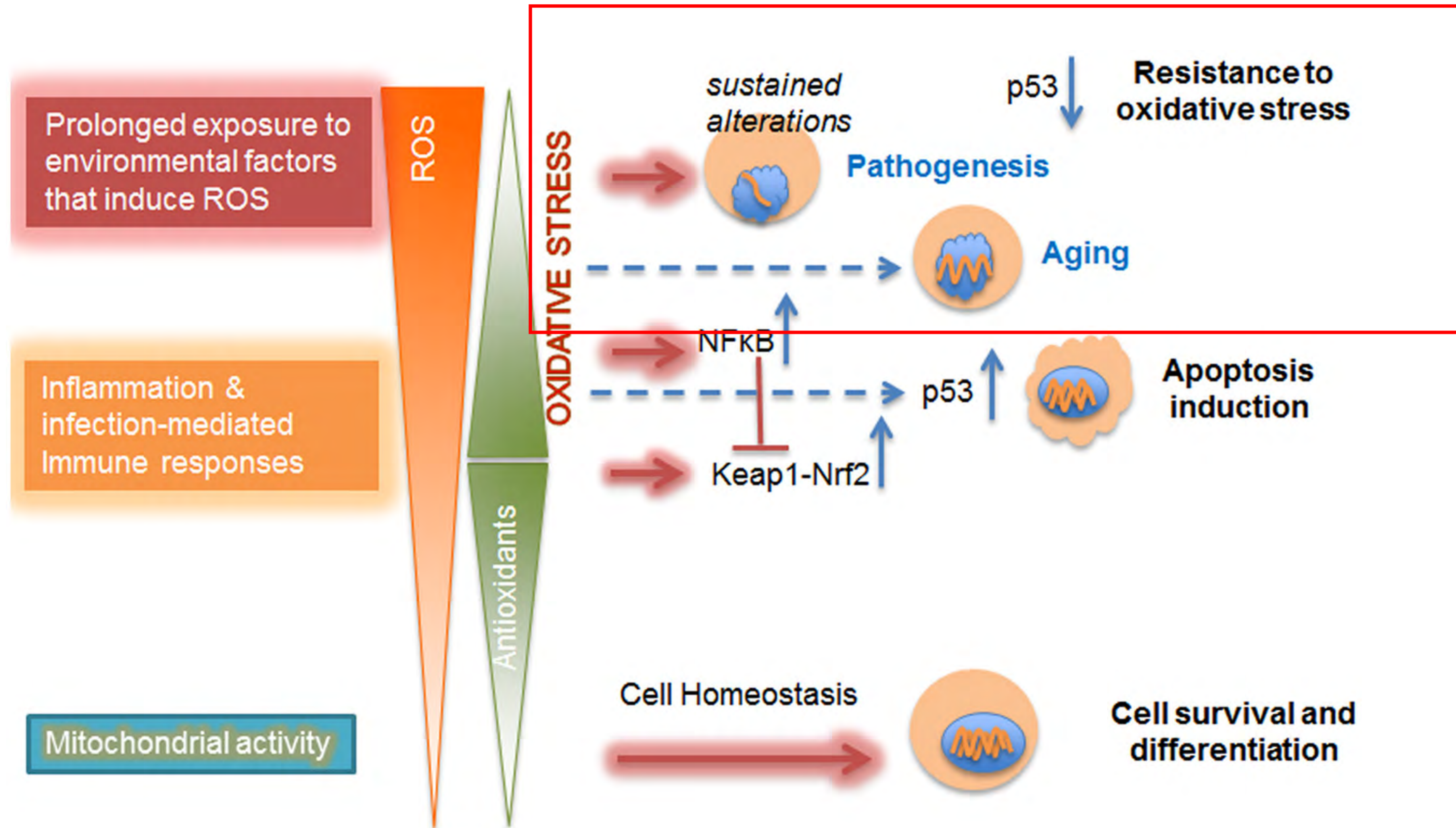
- élévation du taux de glucocorticoïdes
- Inflammation chronique
- élévation du taux de leptine → **Stress oxydatif**

Focus sur le stress oxydatif

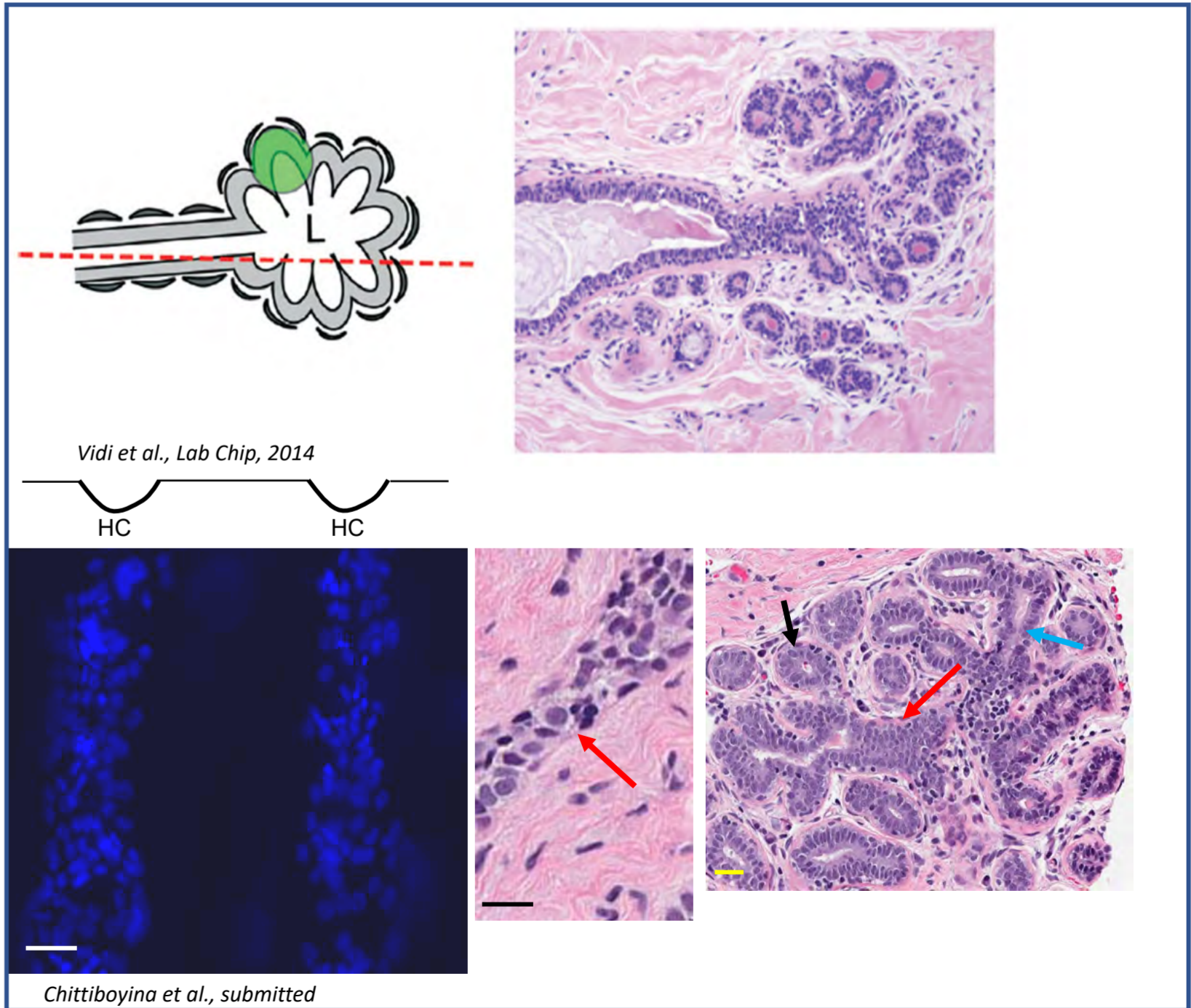
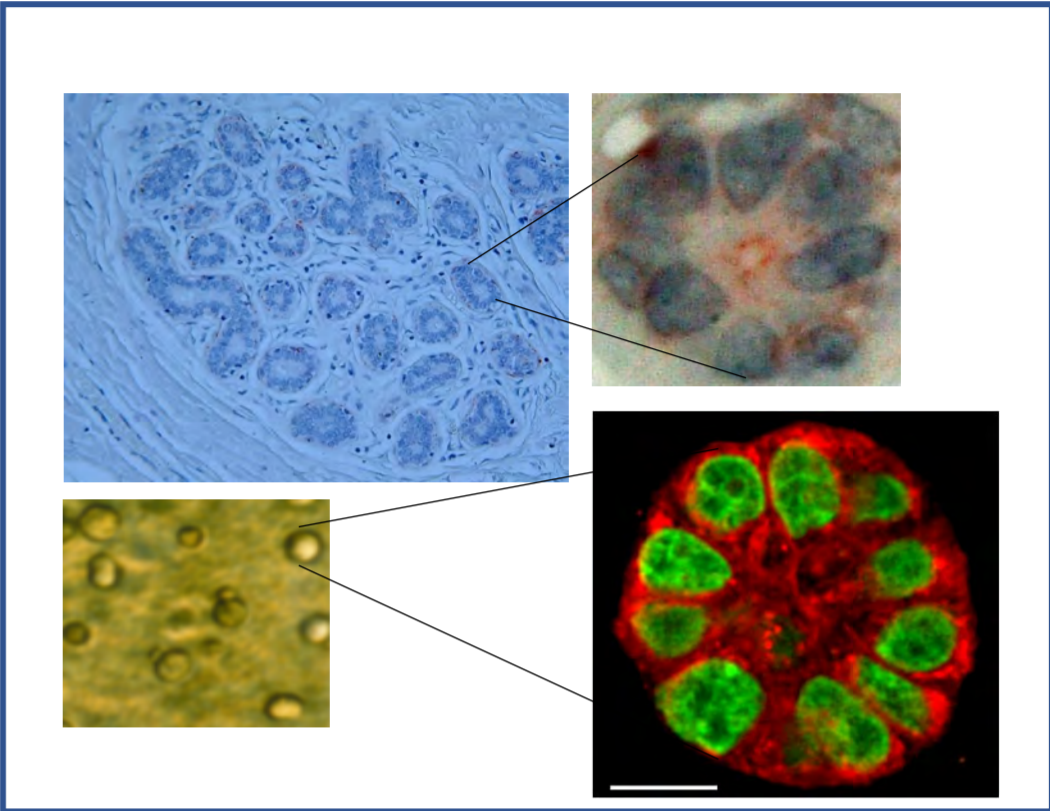
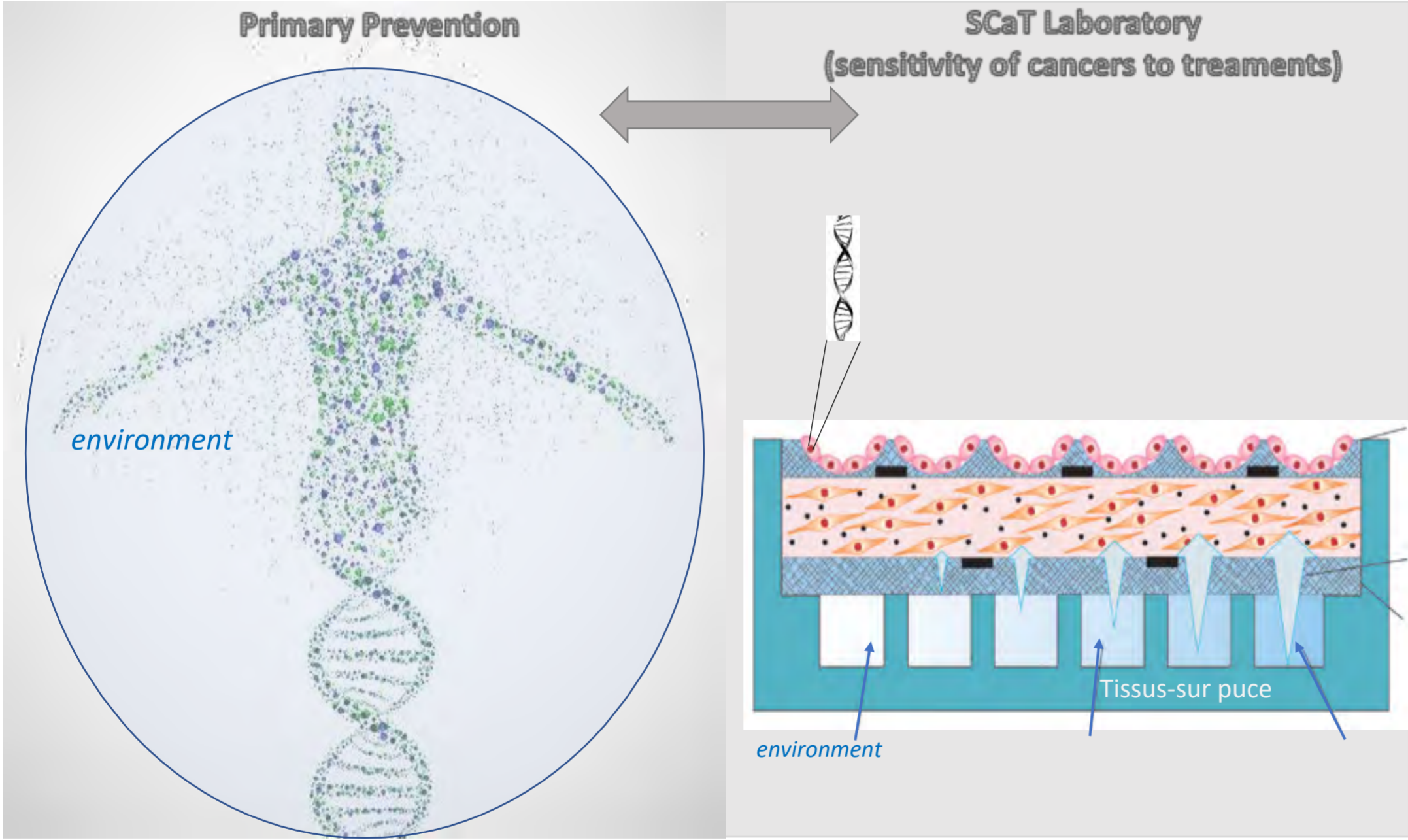


- **Dérive épigénétique (dont le vieillissement biologique; effet direct sur les mécanismes épigénétiques)**
- **Domages à l'ADN**
- **Impact sur le métabolisme cellulaire**
- **Attaque directe sur l'architecture épithéliale**

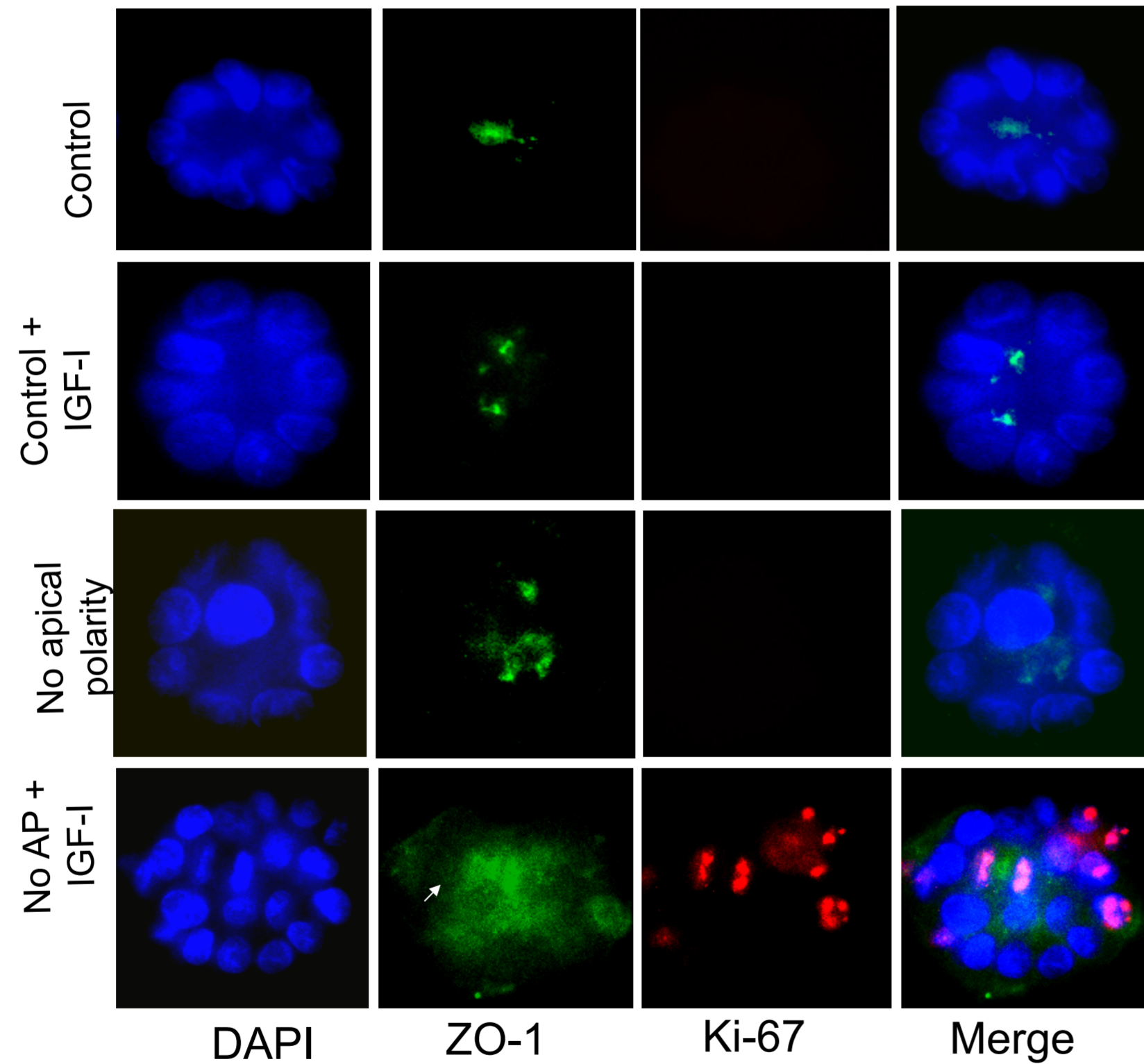
Stress oxydatif dans la genèse du cancer



Des modèles en culture 3D de différenciation mammaire permettent d'étudier l'impact de l'exposome interne

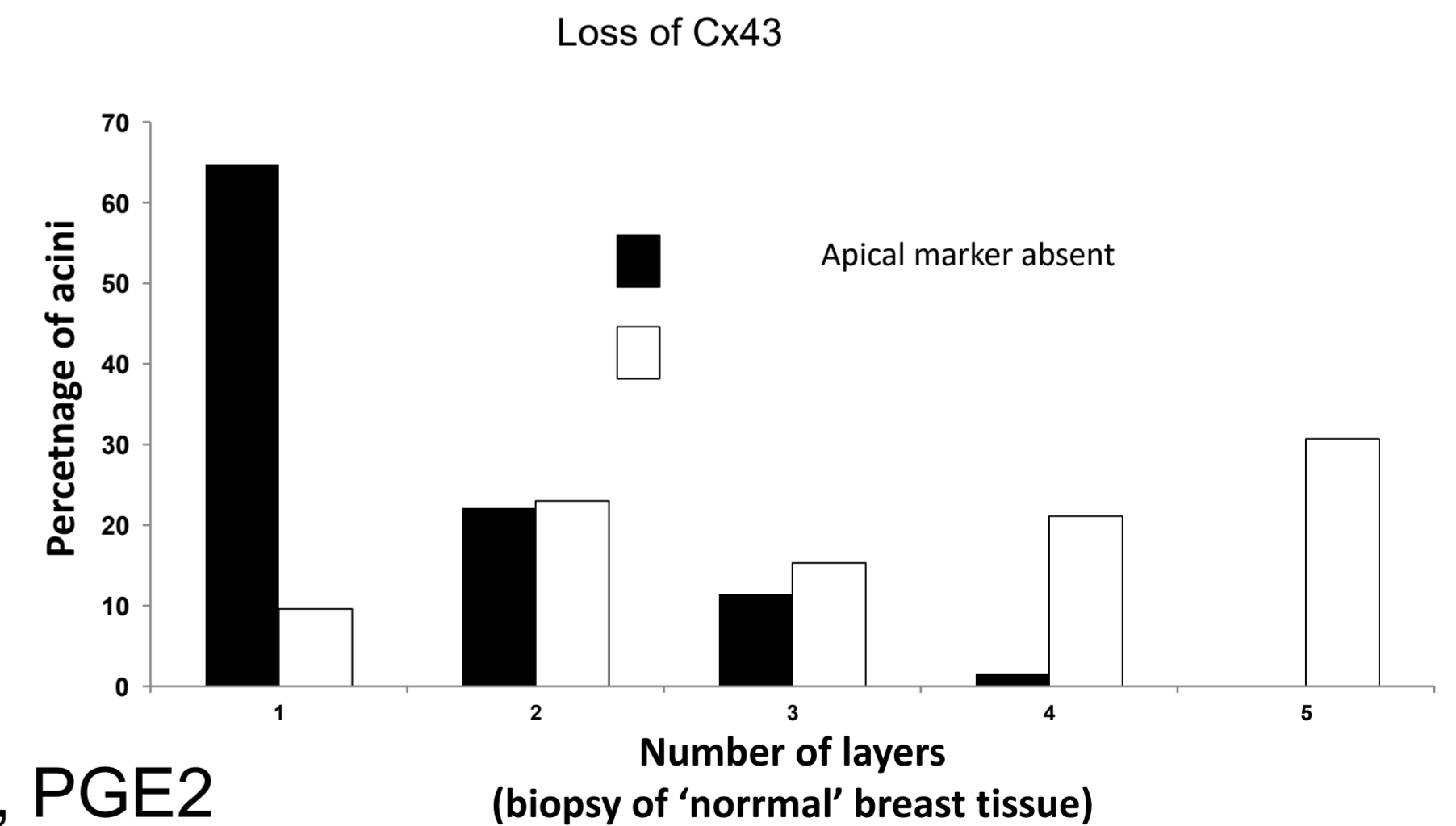
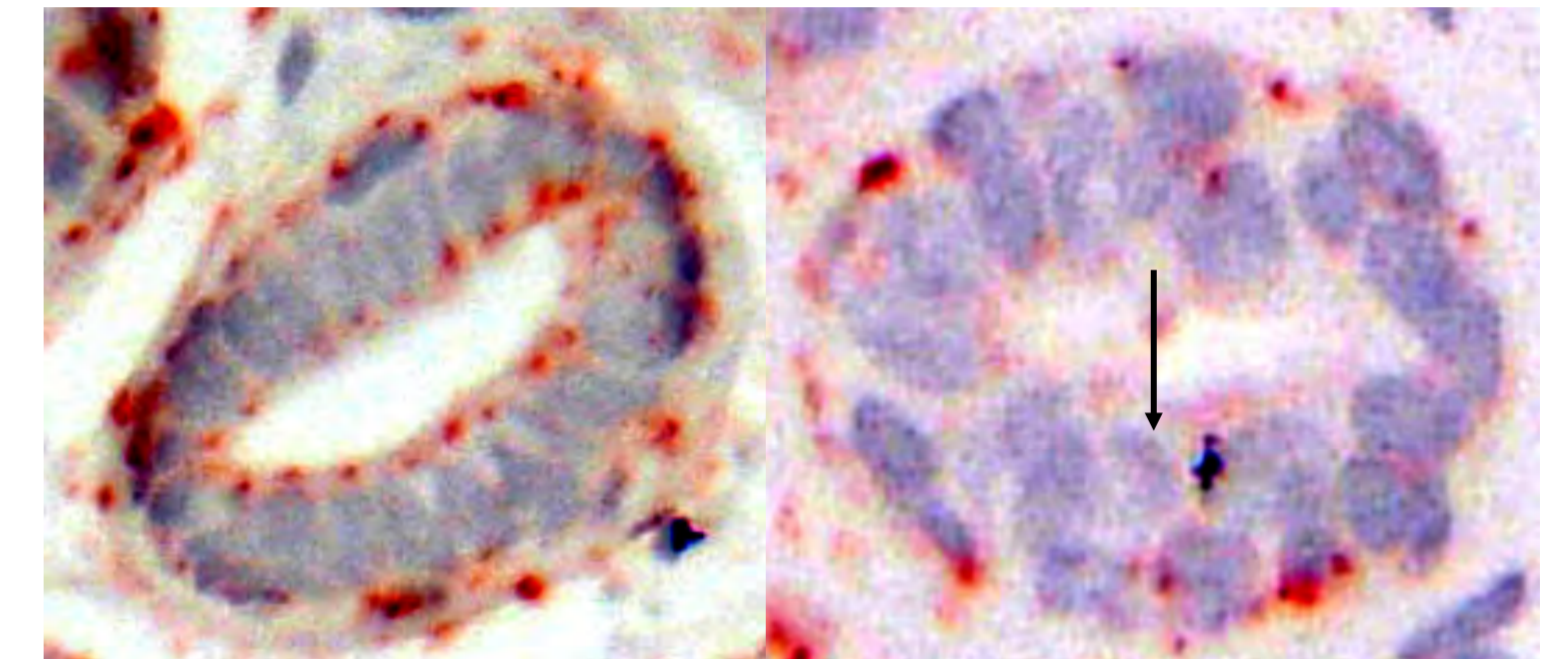


La perte de polarité est nécessaire à l'entrée en prolifération



Chandramouly et al, J Cell Sci 2007

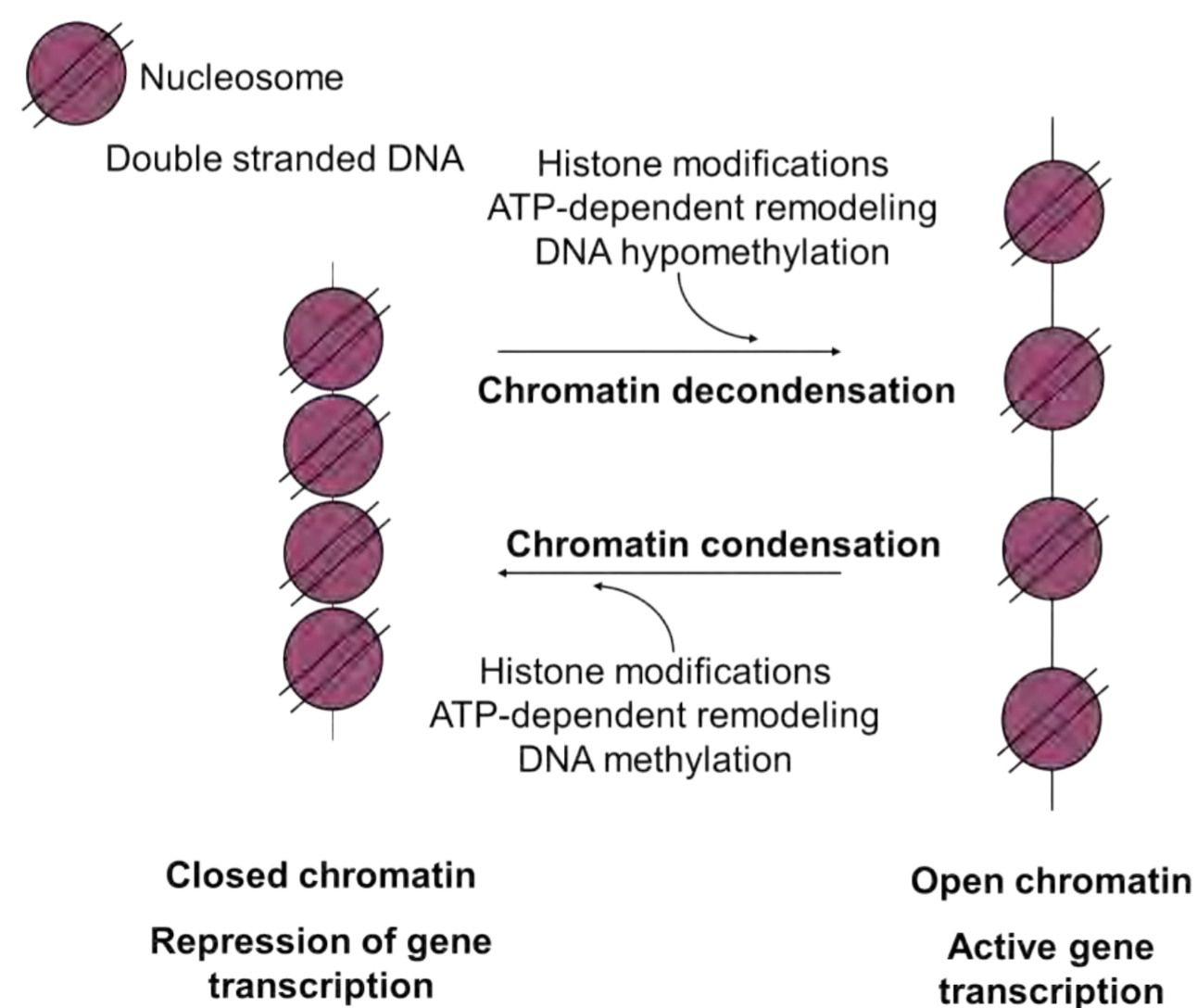
- Disrupteur de polarité H₂O₂ (ROS), leptine, acides gras ω6, PGE2
- Effet sur Pi3K/AKT
- Effet sur des gènes impliqués dans la progression tumorale



Bazzoun/Adissu et al, J Cell Sci 2019

Recherche de biomarqueurs du risque de cancer du sein

- Les modifications épigénétiques sont le lien le plus fort entre l'environnement et les gènes (Feil, 2012, Nat. Rev. Genet.)
- L'épigénome est donc une ressource intéressante pour la détection du risque de cancer et le suivi de l'effet d'intervention thérapeutiques. (Lelièvre 2021, NAR Cancer)



Plachot and Lelièvre, In Cancer modeling, 2003



Un réseau international pour identifier les éléments de risque communs et uniques grâce à la diversité

LEBANON: 200/100,000 breast cancer incidence among women 40-49 years old

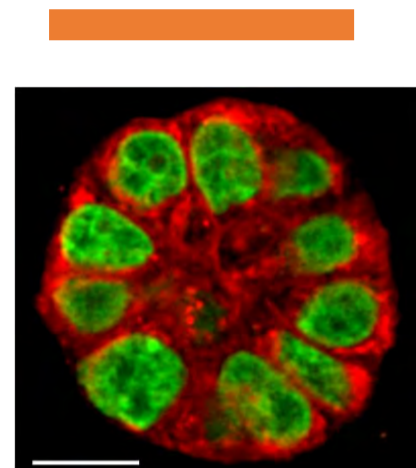
Highest incidence age-standardized in the world around 115/100,000

Hypothèse: Le ***stress pendant 20 années de guerre civile est en partie responsable de l'augmentation d'incidence***



international breast cancer & nutrition
working together for prevention
<http://www.purdue.edu/dp/oncological/ibcn.php>

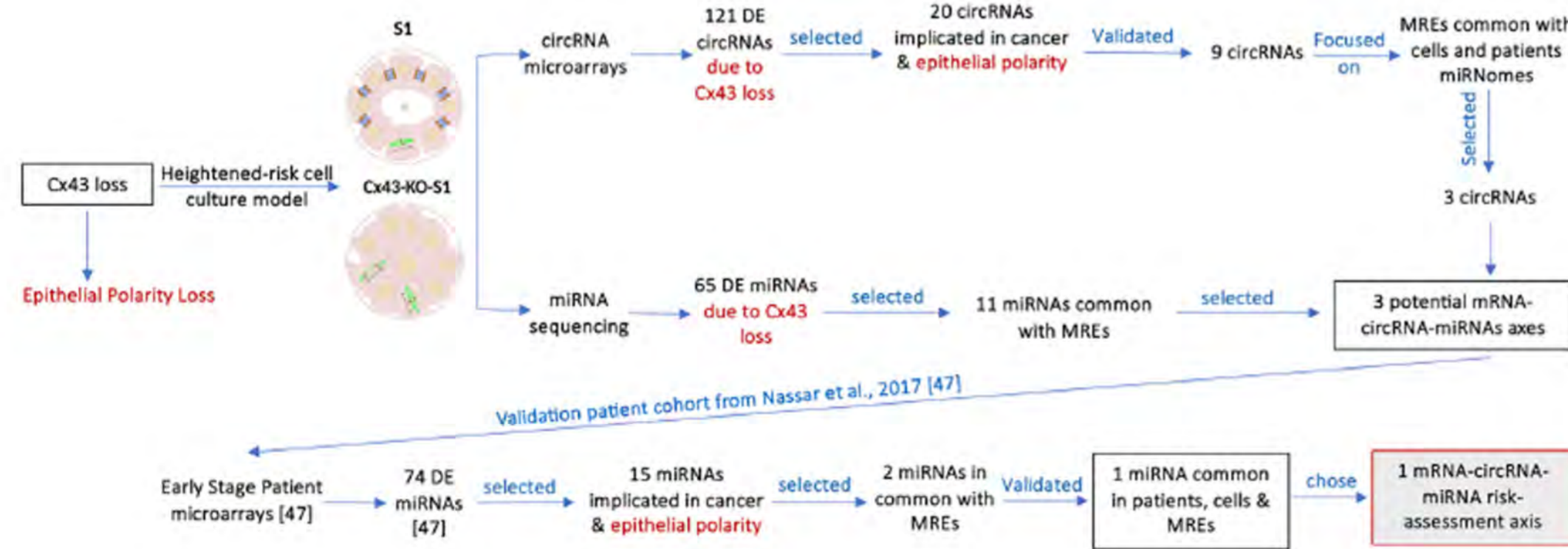
Modèle cellulaire de progression du risque pour identifier des microARNs d'intérêt



Acini mammaires en 3D avec perte d'expression de Cx43

- Séquençage ARN
- Identification des microARNs
- Focus sur les miARNs impliqués dans le cancer du sein et la polarité apicale

Comparaison avec des patientes (< 50 ans) avec cancer du sein (in silico US data, et dans une cohorte libanaise)



	miRNAs implicated in epithelial polarity (Lebanese patients <40 YO)	Fold change (from Nassar et al. ⁴⁷)	Regulation mode—Lebanese versus US population (from Nassar et al. ⁴⁷)
Up-regulated	miR-200c	2.075910565	Common Lebanon and US
	miR-492	1.681732871	Exclusive to Lebanese patients
	miR-638	1.582078421	Common Lebanon and US
	miR-663	1.561979924	Exclusive to Lebanese patients
	miR-2861	1.609109537	Common Lebanon and US
	miR-3960	1.503569235	Common Lebanon and US
	miR-183	10.03232222	Common Lebanon and US
	miR-182	5.958538792	Common Lebanon and US
	miR-145	0.433224993	Common Lebanon and US
	Down-regulated	miR-125b	0.444801522
miR-100		0.381083182	Common Lebanon and US
miR-99a		0.32225595	Common Lebanon and US
miR-126		0.588181274	Common Lebanon and US
miR-139-5p		0.123421444	Common Lebanon and US
miR-130a		0.323149936	Common Lebanon and US

- Cx43-related axis hsa_circ0077755/miR-182 miRNA: un marqueur de risque de cancer du sein
- miR182 augmenté dans le sang de jeunes patientes (US et Libanaises)

Marqueurs liés au stress oxydatifs sont presents en cas de risque augmenté de cancer du sein



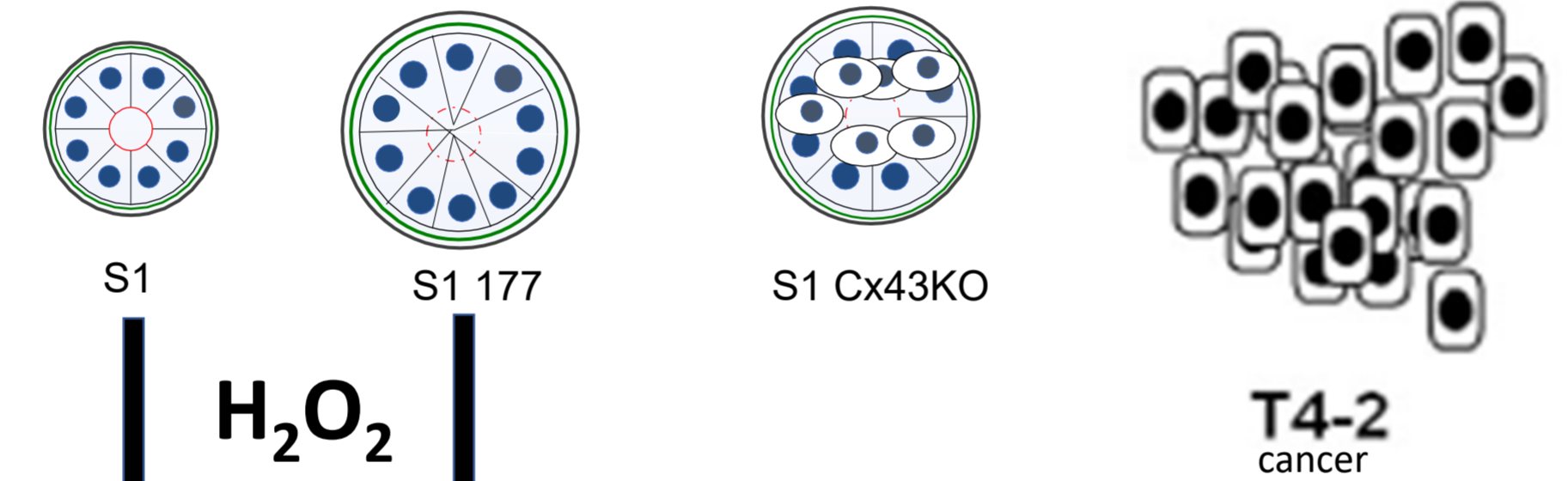
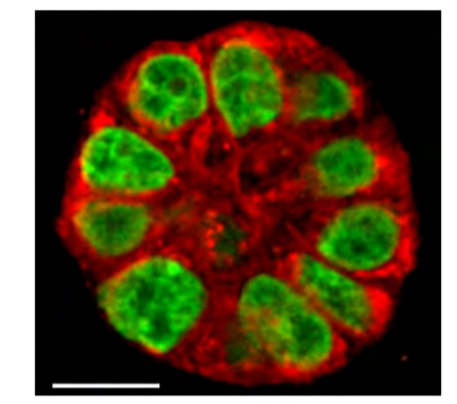
TISSUE MAMMAIRE

SANG

Progression du risque en culture 3D base sur l'alteration de l'axe de polarité

Validation de 2 microARNs avec la **Sister's** cohorte de risque de cancer du sein, USA

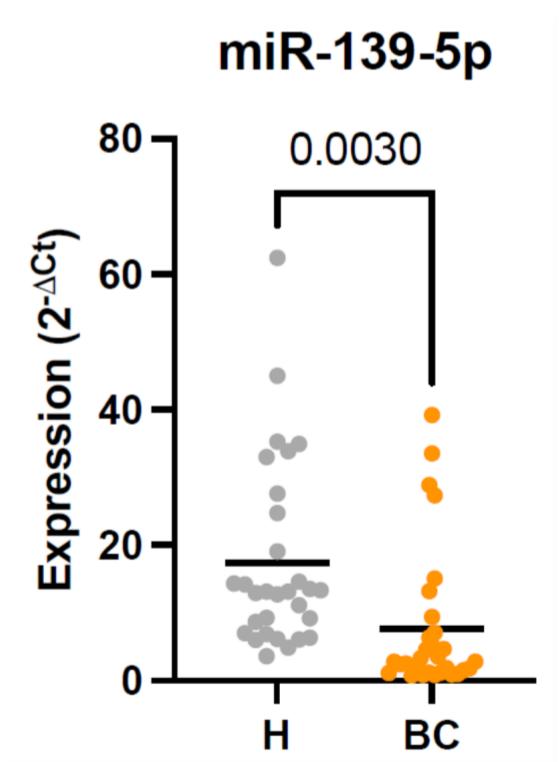
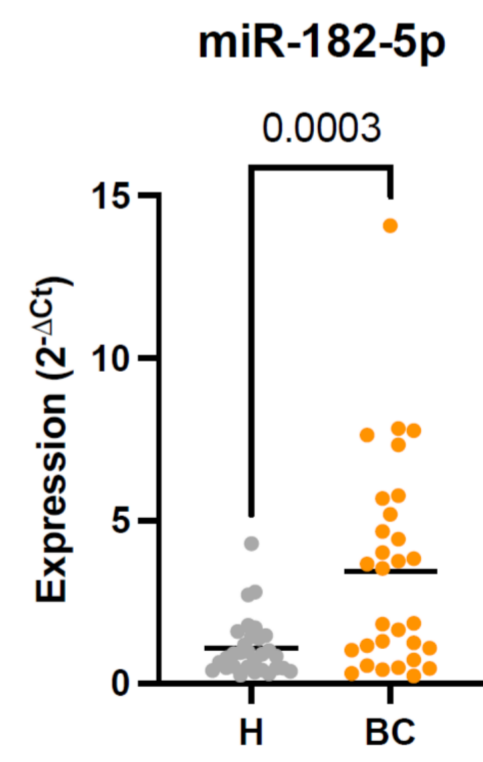
Validation dans la **cohorte Epicure (ICO, FRANCE)** de femmes (< 50 ans) atteintes d'un cancer du sein



Séquencage d'ARN ---- microARNs

11 + 6 microARNs potentiellement intéressants

Travail in Silico: miRs pouvant être impliqués à la fois dans le développement et la progression du cancer



miR 182-5p: augmenté dans S1 H₂O₂ et encore plus dans les tumeurs
 miR 139-5p: diminué dans les tumeurs par rapport à S1 H₂O₂

Conclusions et Perspectives

➤ Le stress oxydatif, le facteur de convergence de différents types d'exposition dont le STRESS chronique, s'avère une source de possibles biomarqueurs d'origine épigénétique.

➤ PROGRAMME ESPERE

L'union fait la force : Correlation des microARNs entre modèles cellulaires du risque et cohortes de patients.

- Recherche dans les exosomes provenant du sein
- Etude de l'impact phénotypique des microARNs dans nos modèles de culture 3D

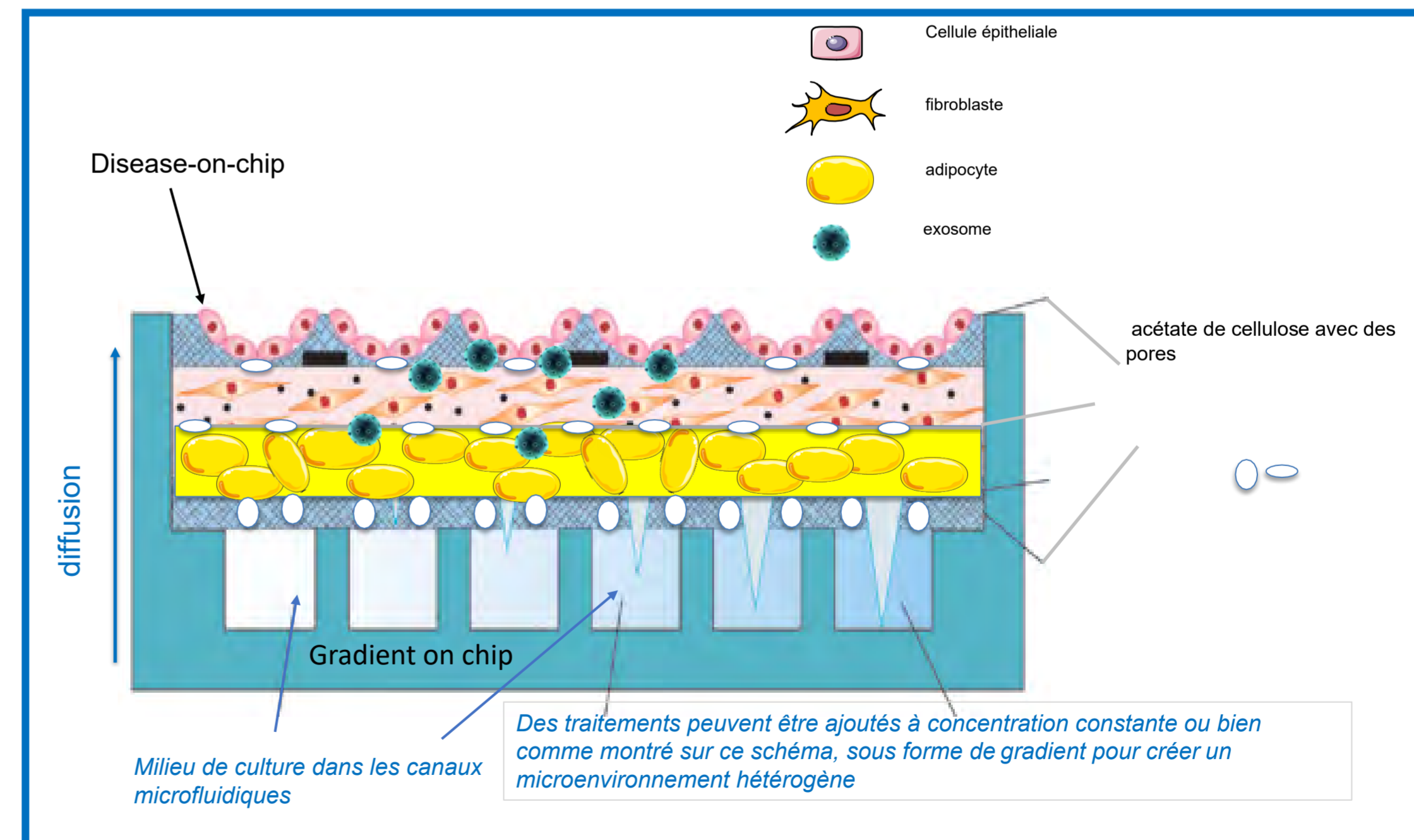
Un modèle *in vitro* pour étudier le STRESS chronique?

Les conditions socioéconomiques et psychosociales délétères pendant la vie activent les voies du stress, ce qui provoque une perte de 'bonne' santé.

(Marmot, 2017, *Int. J. Epidemiol.*; Marmot, 2019, *BMJ*)

Exposome interne lié au STRESS

- élévation du taux de glucocorticoïdes
- Inflammation chronique
- élévation du taux de leptine



Remerciements

Lelièvre laboratory members (USA 2000-2020)

Hibret Adissu, PhD, DVM, (now at Covance, USA)

Shirisha Chittiboyina, PhD (now a senior fellow at CDC, Cincinnati)

SCaT laboratory members (ICO, 2021-on)

Joséphine Briand, PhD (Junior Scientist)

Visiting student: Nour Maatouk (AUB, Lebanon)

Collaborators

Nadia Atallah-Lanman, PhD, Purdue University, USA

IBCN network

Rabih Talhouk, PhD, American University of Beirut (AUB, Lebanon)

Rihab Nasr, PhD, American University of Beirut (AUB, Lebanon)

Mary Beth Terry, PhD, MPH Columbia University & Silent Spring Institute, USA

Hui-Chen Wu, PhD Columbia University, USA

Pierre-François Cartron, PhD, INSERM, ICO, France

Visiting students:

Dana Bazzoun, PhD, AUB

Nataly Nasser Al Deen, PhD, AUB

Work supported by,

The National Institutes of Health/National Cancer Institute

CTSI/IU international programs

The Department of Defense/breast cancer research program

INCa Programme PREVBIO

Connect Talent Pays de la Loire

Comité Féminin 49 et Re'belles Roses