

Utilisation des biomarqueurs moléculaires et la nutrition pour la prévention et traitement du cancer

Visite de l'équipe de recherche sur les Biomarqueurs Moléculaires en Cancérologie et Nutrition (BMCN) / BioINOV/ FAST/ UAC

JIF du 13 Mars 2024

Présentation du Professeur Callinice D. CAPO-CHICHI

I- Introduction

I-1 Epidémiologie des cancers en Afrique

I-2 Epidémiologie des cancers du sein au Bénin et facteurs de risques

I-3 Signes visibles précoce de cancer du sein 1.4 Multiplication et déformation du noyau cellulaire

1.4-a trait commun des cellules cancéreuses

1.4-b Quelques découvertes sur les biomarqueurs de prévention des cancers chez la femme

1.4-c Nos découvertes pour la prévention des cancers

II Profile du biomarqueur moléculaire lamine A tissus normaux / cancéreux du sein

II-1 les signes primaires et secondaires indicateurs de risque de cancer du sein

II-2 Images de différents morphotypes de cancers du sein

II-4 L'utilisation du dogme central de la biologie moléculaire pour comprendre le mécanisme de la carcinogenèse et la thérapie ciblée personnalisée

III-1 Les biomarqueurs et classifications du cancer du sein

III-2 Les biomarqueurs moléculaires héréditaires de risque de cancer mammaire

I- Introduction

- Les cancers prédominants de la femme au BENIN sont les cancers du sein et du col de l'utérus.
- Le cancer du sein a été associées à divers dérèglement moléculaires dont des mutations sur les gènes GATA3, BRCA1, BRCA2, des surproductions de récepteurs aux hormones ER α , PR ou aux facteurs de croissance (EGFR ou HER2/NEU); ou la non-production de ER α , PR, HER2/NEU.
- La classification du cancer dépend du biomarqueur exprimé
- Le prognostic aussi depend du biomarqueur exprimé
- La présence de GATA3 et BRCA1 est un signe de bon prognostic

I-1 Epidémiologie des cancers en Afrique

La fréquence du cancer du sein en Afrique de l'Ouest (16%) est supérieure à celle de l'Afrique du Nord (11%) de l'Afrique de l'Est et du Sud (8%).

Pourquoi cette différence? Serait-ce t-elle due à nos habitudes alimentaires ou à notre environnement?

www.sciencestavenir.fr/sante/infographie-la-mortalite-du-cancer-a-travers-le-monde

I-2 Epidémiologie des cancers du sein au Bénin et facteurs de risques

- Les cancers du sein représentent la première cause de mortalité des femmes liée aux cancers au Bénin. Son incidence 17/10000 hbts habitants et sa fréquence de 30% (2014-2018).
- Les diagnostics souvent tardifs conduisent généralement à la mort dans les 2-5 années suivantes pour le cancer du sein
- Il n'existe plus d'âge standard pour l'initiation du cancer. En dehors de la génétique il y a l'intervention des **mécanismes épigénétiques** (modification chimiques des bases azotées (cytosines) et acides aminés (lysines, sérines, thréonine) qui dépendent du mode de vie, de l'alimentation et de l'environnement.
- Nos travaux en laboratoire ont montré que la prévention est possible grâce à une nutrition adaptée (présence de vit A, C, E; de molécules anti-oxydantes et des inhibiteurs de HDAC)

I-3 Signes visibles précoce de cancer du sein

- Boules (nodules) dans les seins ou sous le bras dans les aisselles
- Epanchement dans les mamelons, nichon, auréole, téton etc.
- Changement dans la forme du sein ou texture des mamelons
- Des fois il n'y a pas de symptomes, mais presence de
- Discomfort
- Mamelon inverse
- Augmentation de volume du sein ou des mamelons
- Structure en peau d'orange avec des pores visibles
- Décharge des auréols
- Douleur dans les sein
- Plaie ou lésion sur la peau du sein

Tous les changements ne sont pas toujours cancéreux mais peuvent être des cysts (présence de liquide)

Fibrocystic (fibrocytose) du sein dû à un changement hormonal

I-3 Signes visibles précoces de cancer du sein (suite)

- * Il existe des cancers du sein qui ne se manifestent pas par des nodules mais par:
 - une inflammation du sein,
 - **une rougeur, une peau d'orange,**
 - une lésion rouge/rose ressemblant à une irritation de la peau
 - **une inversion de la mamelle**
 - un aplatissement ou une décoloration de la mamelle
 - un gonflement du sein, un sein deviant plus gros que l'autre
 - **un ou plusieurs gonflement/s sous le bras ou un côté du coup**
 - parfois une sensation de nodules mais pas toujours
- * Autres

1-4 Multiplication et déformation du noyau cellulaire

1.4-a trait commun des cellules cancéreuses

- Dr. Papanicolaou publia sa première observation selon laquelle: la présence de cancer est indiquée par le changement de la morphologie cellulaire et du Noyau. New York Time, 5 Janvier 1928.

Par la suite d'autres études ont montré que les protéines de l'enveloppe nucléaire interviennent dans la maintenance de la structure du noyau et de la stabilité du nombre de chromosomes de telle sorte que leurs absences provoquent une polyploidie avec multiplication du nombre de chromosomes et de noyaux cellulaires.

- Capo-chichi CD et al, Nuclear envelope structural defects cause chromosomal numerical instability and aneuploidy in ovarian cancer. *BMC Med*; 9:28. 2011.
- Capo-chichi CD et al Loss of GATA6 Leads to Nuclear Deformation and Aneuploidy in Ovarian Cancer. *Mol. Cell Biol*; 29(17): 4766–77, 2009.

1.4-b Applications de nos découvertes pour la prévention des cancers

- En 2003, Dr. Callinice D. CAPO-CHICHI avait démontré que la protéine GATA6 est inducible par la vitamine A, associée à une différentiation cellulaire depuis l'embryogenèse.
- La suppression de GATA6 provoquait une dédifférenciation cellulaire, une désorganisation chromatinienne avec une instabilité chromosomique (polyploïdie/aneuploïdie) associée à une disparition des protéines de l'enveloppe nucléaire dont la lamine A, le tout constituant aussi les empreintes des cellules cancéreuses.
- Dr. Callinice D. CAPO-CHICHI a alors utilisé GATA6 et Lamine A comme biomarqueurs de pré-dépistage moléculaires des cancers gynécologiques avant l'apparition des signes cliniques.
- Le déficit en GATA6 dérègle aussi plus de 200 oncogènes codant pour les protéines nucléaires, ribosomales et mitochondrielles.
- Cette technique moléculaire a permis de sauver plusieurs vie au Bénin depuis 2013 que nous avions commencé son utilisation au à l'UAC.

II-1 les signes primaires et secondaires indicateurs de risque de cancer du sein

Retour à la normale possible grâce à la nutrition personnalisée ciblée



Lésion primaire du sein (Dr. CAPO-CHICHI C.)

Figure 1: Signes primaires de risque de cancer du sein



Nodules du sein (Dr. GNANGNON F.)

Figure 2: Signes secondaires de risque de cancer du sein

II-2 Images de différents morphotypes de cancers du sein

A- Cancer du sein

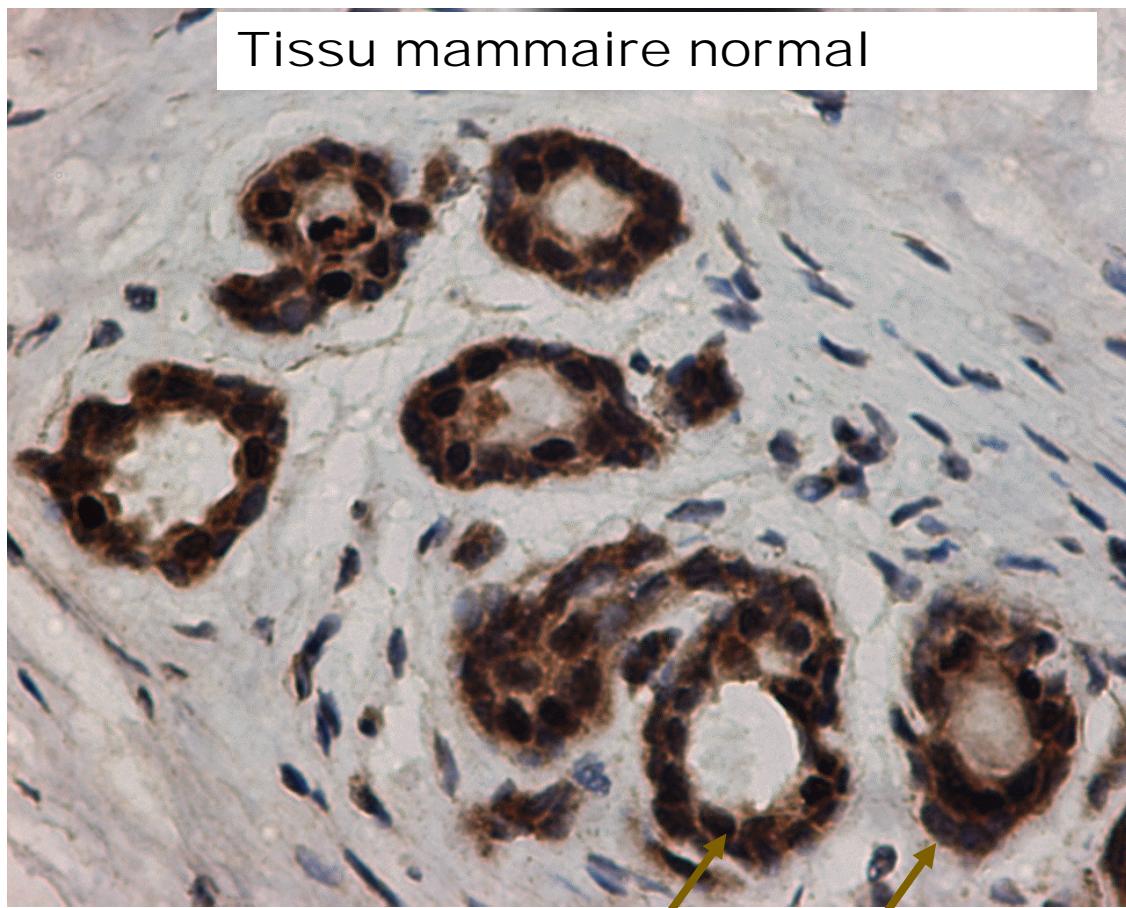


B- Metastases du cancer du sein



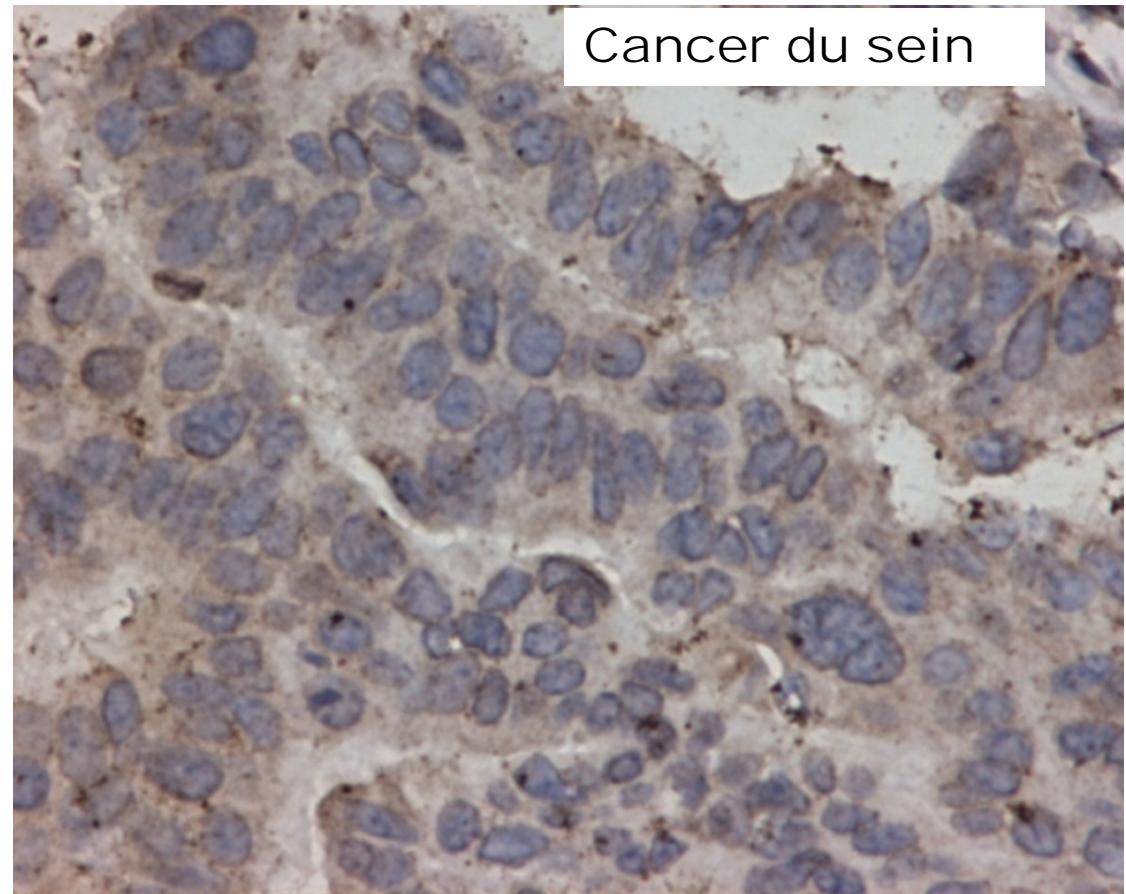
Figure 3: Les différents phénotypes des cancers mammaires. Cancer non inflammatoire (A) et cancer inflammatoire (B) . Source Dr. GNANGNON F

II-3 Profil du biomarqueur lamine A tissus normaux / cancéreux du sein



Présence de lamine A nucléaire, biomarqueur de l'intégrité de la membrane nucléaire. Coloration marron

Figure 4: Présence des lamines A/C dans les cellules épithéliales normales du sein



Absence de Lamine A. Absence de la coloration marron associée à une présence de noyaux polyplioïdes de grandes tailles, biomarqueurs de cancers.

Figure 5: Disparition des lamines A/C dans les cancers du sein

II-4 L'utilisation du dogme central de la biologie moléculaire pour comprendre le mécanisme de la carcinogenèse et la thérapie ciblée personnalisée

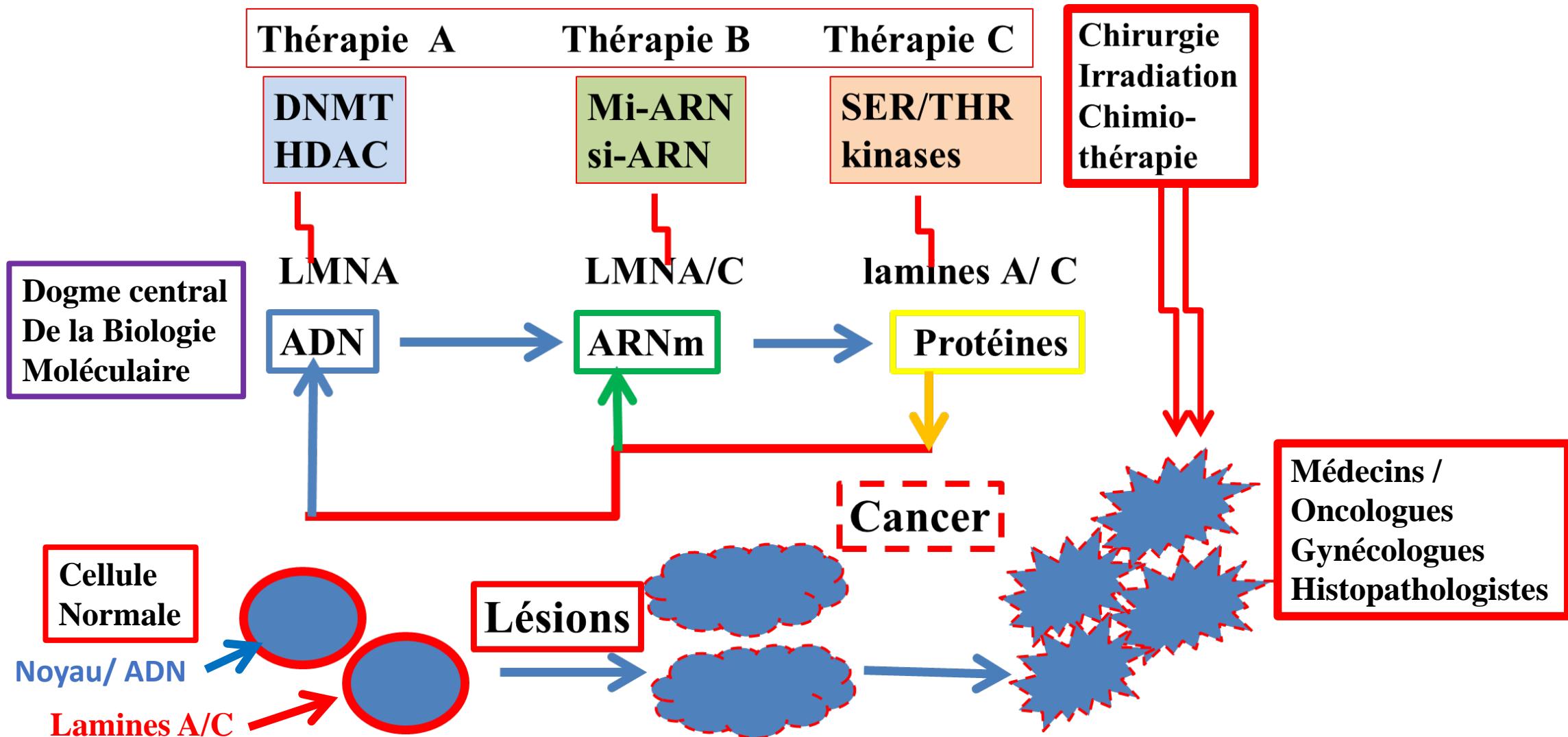
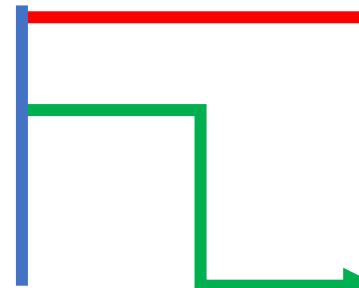


Figure 6: Schéma du mécanisme de la carcinogenèse, Callinice D. Capo-chichi 2016

III-1 Les biomarqueurs et classifications du cancer du sein

Les cancers mammaires sont classifiés en 6 sous-types:

- (1) Luminal A; (**expression élevée de GATA3 mutée**)
 - (2) Luminal B; (**expression élevée de GATA3 mutée**)
 - (3) HER2 positive;
 - (4) Basal-like; (**faible expression de GATA3**)
 - (5) Claudin-low;
 - (6) Normal breastlike (pseudo normal).
- 
- Modifications chimiques
ADN/Protéines**

Toutes ces 6 classifications diffèrent de part le mécanisme moléculaire de la carcinogenèse, les caractéristiques moléculaires, la progression de la maladie et la réponse aux thérapies.

([Takaku M et al. Nature, 2018](#))

***Selon les travaux effectués dans notre laboratoire, les biomarqueurs GATA3 et BRCA1 sont mutés dans 15-25% des cancers du sein et épigénétiquement modifiés dans 75-85%.

([Capo-chichi et al 2018, Hougue et al 2021](#)).

- Dans le cancer de la prostate, le biomarqueur BRCA1 est muté dans 20 - 31% des cas et épigénétiquement modifié dans 70-80% des cas ([ELHADJI YAOU Moussa, 2021](#)).
- Les biomarqueurs de la membrane nucléaire sont aussi déficitaires lors de l'initiation du cancer.

III-2 Les biomarqueurs moléculaires héréditaires de risque de cancer mammaire

- Des mutations germinales hétérozygotes du gène suppresseur de tumeur *BRCA1* prédispose certaines femmes au cancer du sein d'apparition précoce.
- Les porteuses de mutations du gène *BRCA2* sont aussi prédisposées au cancer du sein, mais généralement à un âge plus avancé d'apparition.
- A Cotonou la protéine *BRCA1* est absente chez **89%** des femmes ayant un cancer du sein, tandis que *BRCA2* est absente chez 68% de ces femmes.
- Dans la majorité des cas l'absence de *BRCA1* est due à une modification épigénétique et pourrait être corrigée.

III-3 Certains biomarqueurs moléculaires de prédiagnostique des cancers du sein

Biomarqueurs	Cancer du Sein (femme et homme)	Cancer de la prostate (homme)
Protéines de la membrane nucléaire (Lamine A)	--	--
Facteurs de transcriptions (GATA4-6, P53, P21)	--	--
Les protéines de réparation des dommages de l'ADN (BRCA)	---	---
Les protéines de detoxification cellulaire Glutathion déshydrogénases	---	---
Cytochrome P450	+/-	+/-

III-4 Certains biomarqueurs moléculaires nutritionnels et environnementaux de risque de cancers

Les anti-oxydants Vit A, C, E, les	+/-	→	+/-	→
Les radicaux libres	+++	↑↑	+++	↑↑

III-5. Conseils pour prévenir le cancer du sein

- Faire régulièrement de l'exercice
- Contrôler son poids
- Eviter la consommation excessive de graisse saturée
- Eviter la consommation excessive d'alcool
- Manger régulièrement des fruits et légumes Bio riches en vitamines antioxydantes et en flavonoïdes et polyphénol
- Eviter les viandes transformées contenant des produits exogènes potentiellement cancéreux.
- Connaitre son statut moléculaire des protéines intervenant dans la réparation des dommages à l'ADN, dans la suppression des tumeurs et dans l'apoptose.
- Eviter les aliments contaminés par les aflatoxines et les pesticides
- Privilégier les fruits et légumes cultivés avec des engrains biologiques

III-6. Conseils nutritionnels pour prévenir le cancer du sein (1)



Figure 7: Nos aliments endogènes ont assez de biomolécules pour la prévention des cancers

III-6. Conseils nutritionnels pour prévenir le cancer du sein (2)



Figure 8: Nos aliments endogènes ont assez de biomolécules pour la prévention des cancers

- Dr. Callinice D. CAPO-CHICHI avait aussi découvert qu'une alimentation déséquilibrée en vitamines A et un environnement toxique influence le production de GATA6 (cancer ovarie) ou GATA3 (cancer sein) et conduit à sa disparition et au cancer.
- Ceci est corrigible avec une alimentation contenant des biomolécules comme les vitamines A, C, E ; les inhibiteurs d'enzyme désacétylase d'histone (HDACI) et les inhibiteurs d'enzyme de transfert du groupement méthyl (DNMTI) sur les cytosines des promoteurs des gènes anti-tumoraux.
- Les épices, légumes, légumineuses et fruits cultivés biologiquement peuvent apporter les biomolécules nécessaires pour corriger les perturbations moléculaires conduisant aux cancers.

IV- Conclusion (Que retenir?)

- Activités sportives régulières
- Alimentation biologique colorée et diversifiée (vert, jaune, rose, rouge, orange, violet etc.)
- Fruits, légumes, légumineuses,
- Epices: gingembre, curcuma, ail, oignons, clous de girofles, poivres etc.
- Noix: cajoux, arachides, colas, sésames, amandes etc
- Analyses des biomarqueurs moléculaires en cas de suspiscions de cancer
- Conseils nutritionnels pour rétablir l'homéostasis cellulaire

Merci pour votre aimable
attention.