

LE CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF (TNBC)

1 Définition et Caractérisation Moléculaire

Le **Cancer du Sein Triple Négatif (TNBC)** est un sous-type de cancer du sein particulièrement étudié dans plusieurs domaines de recherche en raison de son profil moléculaire unique et de son statut d'**archétype des cancers résistants**. Il représente environ **10 à 20%** des cas de cancer du sein, **10 à 15%** de tous les cancers du sein et est caractérisé par l'absence ou la faible expression des trois récepteurs majeurs suivants :

- Le **Récepteur aux œstrogènes (ER)**
- Le **Récepteur à la Progestérone (PR)**
- Le **Récepteur 2 du Facteur de Croissance Épidermique Humain (HER2)**

Ces récepteurs sont couramment utilisés pour la classification et le traitement du cancer du sein ce qui en fait un défi thérapeutique majeur.

2 Causes et distinction par rapport à d'autres cancers

2.1 Causes du TNBC

Le développement et la progression du TNBC sont fortement influencés par : • **Altérations Épigénétiques** : ces mécanismes comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et le silençage génique médié par l'ARN non-codant (ncRNA).

• **Signatures Microbiologiques** : une analyse méta-transcriptomique révèle des signatures microbiennes et transcriptomiques distinctes dans les tumeurs TNBC basées sur l'ascendance raciale. Par exemple, les tumeurs AA présentent une abondance plus élevée de genres bactériens comme *Hafnia* et *Cedecea*.

• **Dysrégulation des voies de signalisation** : De nombreuses voies de signalisation sont exprimées de manière aberrante dans le TNBC. Le dysfonctionnement de ces voies, ainsi que l'activité de molécules comme miR-301a-3p qui supprime PTEN (un suppresseur de tumeur) dans les cellules tumorales et le microenvironnement, favorise sa progression.

2.2 Distinction par rapport à d'autres cancers

Le TNBC se distingue par l'absence de cibles conventionnelles, mais aussi par ses faiblesses exploitables, ce qui en fait un excellent modèle pour la nanomédecine :

• **Résistance aux thérapies ciblées** : L'absence des récepteurs ER, PR et HER2 signifie que le TNBC est insensible aux traitements anti-hormonaux et anti-HER2. Ceci est la distinction la plus nette, par exemple, au cancer du sein luminal A (ER+, PR+, HER2-), qui possède une vulnérabilité et une stratégie thérapeutique établies via la voie hormonale.

• **Dépendance à la chimiothérapie** : Le traitement du TNBC repose traditionnellement sur la chimiothérapie (seule ou combinée avec l'immunothérapie), mais cette approche est souvent compromise par la chimiorésistance et la toxicité systémique de ce dernier car il est l'archétype des cancers chimio-résistants.

3 Caractéristiques Cliniques et Pronostic

Le TNBC est considéré comme le sous-type moléculaire **le plus agressif** et sa manifestation clinique est souvent liée à des dynamiques tumorales rapides et défavorables :

• **Croissance et invasion** : il est très invasif, avec un taux de croissance plus rapide ;

- **Métastases et récurrence** : il présente un risque plus élevé de métastases et un taux de récurrence élevé ce l'associe à un pronostic défavorable ;
- **Démographie** : il affecte majoritairement les femmes plus jeunes et montre des disparités raciales, avec une incidence plus élevée chez les femmes d'ascendance africaine (AA) par rapport à celles d'ascendance européenne (EA).
- **Déficit de cibles** : l'absence des cibles (récepteurs) rend le TNBC insensible aux thérapies hormonales et aux traitements anti-HER2, qui sont efficaces sur d'autres sous-types (le cancer du sein luminal A) car ces derniers sont souvent utilisés comme biomarqueurs en oncologie mammaire.

4 Le Défi Thérapeutique

Le choix du TNBC est stratégique car il est considéré comme l'archétype des cancers chimio-résistants et est le sous-type moléculaire le plus agressif. L'absence de cibles conventionnelles distingue le TNBC du Cancer du Sein Luminal A (ER+, PR+, HER2-). Cette caractéristique en fait l'**archétype des cancers chimio-résistants**

TABLE 1 – Défis Thérapeutiques

Caractéristique du TNBC	Conséquence & Distinction
Absence de cibles (ER/PR/HER2)	Rend le TNBC insensible aux thérapies hormonales et aux thérapies anti-HER2 ciblées, contrairement au cancer du sein luminal A (ER+, PR+, HER2-)
Chimiorésistance	Le traitement standard repose sur la chimiothérapie, mais le TNBC est l'archétype des cancers chimio-résistants
Vulnérabilités exploitables	Ce cancer est une cible pour les nanothérapies car il sur-exprime certains récepteurs (ex. : Sortilin 1 ou SORT1) et est sensible à la photothérapie, et présente un Microenvironnement Tumoral (TME) hypoxique et acide
Ciblage Nanotechnologique	Le manque de cibles intrinsèques pour la thérapie conventionnelle pousse au développement de stratégies de ciblage innovantes, comme l'utilisation de molécules cationiques pour cibler les mitochondries, ou de thérapies combinées (PDT/PTT)

5 Les Stratégies de Ciblage et Vulnérabilités Biologiques

5.1 Ciblage Subcellulaire : La Mitochondrie

Les cellules TNBC, en tant que cancers agressifs, présentent un métabolisme exacerbé : • **Ciblage Mitochondrial** : En raison de leur croissance effrénée, les cellules TNBC sont hyper-dépendantes de leurs mitochondries, car elles sont au cœur du métabolisme énergétique et sont impliquées dans l'induction de l'apoptose. Certaines cellules cancéreuses, y compris le TNBC, exploitent le potentiel de membrane mitochondriale négatif pour attirer les molécules chargées positivement (cationiques). Ceci entraînant l'utilisation de groupements cationiques lipophiles comme stratégie d'accumulation

des colorants (comme les BODIPY) dans la matrice mitochondriale du TNBC (par exemple, la lignée cellulaire MDA-MB-231).

- **Protéine TSPO** : La protéine translocatrice (TSPO), située sur la membrane externe des mitochondries, est considérée comme un biomarqueur tumoral dont l'expression est corrélée à l'agressivité de la tumeur.

5.2 Le Microenvironnement Tumoral (TME) comme Cible

Le TME du TNBC est hostile et limite l'efficacité des thérapies classiques. Il est exploité par les nanovecteurs pour une activation sélective :

- **Hypoxie et Faiblesse en Oxygène** : le TNBC est un modèle où l'hypoxie entrave l'efficacité de la Thérapie Photodynamique (PDT) conventionnelle (Type II). Les stratégies innovantes impliquent des nanoplateformes qui atténuent l'hypoxie en délivrant de l'oxygène.

- **pH Acide** : le TME est en général légèrement acide (pH 6,5–7,2), cette acidité est dû à l'activité glycolytique intense des cellules cancéreuses et elle est une opportunité pour concevoir des nanoparticules qui ne s'activent qu'au site tumoral.

- **Glutathion (GSH)** : Les concentrations élevées de glutathion dans le TME peuvent dégrader les espèces réactives de l'oxygène (ROS). La déplétion du GSH est une stratégie nanotechnologique avérée pour améliorer l'efficacité des photothérapies contre le TNBC.

- **Cibles de surface spécifiques** : Certains récepteurs sont surexprimés, malgré l'absence d'ER/PR/HER2. Par exemple, le récepteur SORT1 est surexprimé par le TNBC, et peut être ciblé par des conjugués peptide-médicament (PDCs) comme TH1902.

5.3 Implications pour les Thérapies Combinées

La recherche actuelle pour le TNBC se tourne vers des **nanoparticules (NPs)** et des systèmes d'administration innovants qui capitalisent sur les vulnérabilités identifiées du cancer.

- **Thérapie Combinée** : La combinaison de la PDT (génération de ROS) et de la PTT (génération de chaleur) dans une seule nanoplateforme est une approche synergique puissante, notamment pour le TNBC
- **Lutte contre la Thermorésistance** : Des systèmes thermo-répondants basés sur des peptides (ELP) et une hyperthermie douce (41°C) ont été testés sur des cellules TNBC (MDA-MB-231) pour améliorer l'accumulation des médicaments et inhiber la signalisation Notch, réduisant potentiellement la chimiorésistance et la thermorésistance.
- **Ferroptose** : Le TNBC est sensible à l'induction de la ferroptose, une forme de mort cellulaire régulée, dépendante du fer et de la peroxydation lipidique. Des nanoparticules sont conçues pour interférer avec le métabolisme du fer et du GSH, pouvant être potentialisées par l'approche PTT/PDT

Ce point est crucial pour relier le modèle TNBC à notre sujet car n'est attaqué non pas seulement par ses récepteurs, mais par ses faiblesses environnementales et métaboliques ce qui guide nous guide vers la conception de nanoparticules de BODIPY.