Résumé grand public de l'article :*GWAS in the SIGNAL/PHARE clinical cohort restricts the association between the* FGFR2 *locus and estrogen receptor status to HER2-negative breast cancer patients*

David G. Cox, Chercheur Inserm – Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon – Centre Léon Bérard

Dans notre génome, il existe des « fautes de frappe » ou « variants », qui existent naturellement. Pour la plupart,ces variantsne changent pas notre biologie et ne résultent pas dans le développement d'une maladie. Depuis le séquençage du génome humain, nous avons appris beaucoup plus sur la structure et la fonction du génome, et l'étude de ces variantsnous permet d'apprécier l'effet de ces fautes de frappe sur le risque de développer des maladies. Ces travaux ont été particulièrement productifs en ce qui concerne le cancer du sein.

A partir des études cliniques et épidémiologiques, nous travaillons sur l'hypothèse que des variants génétiques héréditaires peuvent influencer non seulement le risque de développer un cancer du sein, mais également les facteurs cliniques associés avec ce cancer, tels que l'expression des récepteurs hormonaux (récepteur aux estrogènes (RO) et progestérone (RP)) et/ou l'amplification du gène *HER2*. Ces facteurs sont décisifs dans les décisions thérapeutiques et impactent le pronostique ducancer du sein. Mieux comprendre l'implication des différents gènes dans le développement du cancer du sein peut nous aider à mieux le prévenir, le dépister et le soigner.

Afin d'identifier des variants génétiques associés avec les caractéristiques cliniques chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, nous avons effectué une étude d'association pan génomique[1] dans une cohorte de 9365 femmes ayant participé aux études nationales SIGNAL/PHARE (Institut National du Cancer, NCT00381901/RECF1098). Une association ou « corrélation » forte a été observée entre le gène *FGFR2* et le statut RO (RO-positive n = 6211, RO-négative n = 2516 ; rs3135718 OR[2] = 1.34, p[3]= 5.4×10^{-12}). Cette association a été limitée aux patientes ayant une tumeur *HER2*-négative (RO-positive n = 4267, RO-négative n = 1185 ; rs3135724 OR = 1.85, p = 1.16×10^{-11}).

Des variantssitués dans le gène *FGFR2*sontdéjà connuspour être associés avec le risque de cancer du sein, surtout les cancers exprimant le récepteur aux estrogènes (RO). Notre étude permet de confirmer cette association, surtout chez des patientes porteuses d'une tumeur dite *HER2*-négative. Cette précision sur l'association entre des variantssitués dans le gène *FGFR2* et le statut RO chez des patientes avec une tumeur *HER2*-négative apporte des informations importantes sur la biologie et l'impact clinique des variants génétiques et le cancer du sein.Dans ce contexte, il faut préciser que l'accès aux thérapies ciblées n'est pas disponible pour les femmes qui ont développé un cancer du sein qui n'exprime pas de récepteurs hormonaux, ou qui ne présente pas d'amplification du gène *HER2*, appelé « triple négative ».

---

[1]Etude à grande échellede quelques centaines de milliers à un million de variantsrépartis partout dans le génome.

[2]OR – « Odds Ratio ». Un OR de 1.34 signifie que les femmes qui portent ce variant identifié ont 1,34 fois plus de risque d'avoir une tumeur RO négative,plutôt que positive.

[3]P-value, estimation de la précision (« véracité ») de notre association. Plus la P-value est petite, plus notre estimation est précise (« vraie »).