

# Quel est l'impact potentiel de certains variants gain-de-fonction du gène du récepteur de la prolactine (RPRL) sur les pathologies mammaires ?

Z. Chakhtoura<sup>1</sup>, Fatima Lak<sup>2</sup>, Isabelle Tejedor<sup>1</sup>, Brigitte Sigal-Zafrani<sup>3</sup>, Vincent Goffin<sup>4</sup>, Philippe Touraine<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, La Pitié-Salpêtrière; <sup>2</sup> Département de Chirurgie Oncologique, Institut Curie; <sup>3</sup> Département d'Anatomo-pathologie, Institut Curie; <sup>4</sup> Physiopathologie des hormones PRL/GH : approches transversales, Inserm U1151/Institut Necker Enfants Malades

Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares

## OBJECTIF

Nous avons récemment identifié deux variants gain-de-fonction de RPRL, RPRL<sub>I146L</sub> et RPRL<sub>I76V</sub>, au sein d'une cohorte de patientes présentant une polyadénomatoïse mammaire (PAM). Nous avons poursuivi l'étude en constituant deux groupes de femmes présentant une PAM ou un cancer du sein (CS), et un groupe témoin, afin de définir la prévalence de ces variants dans ces populations, et évaluer leur implication dans la tumorigénèse mammaire.

## MATERIELS ET METHODES

Etude prospective multicentrique.

71 PAM, 119 CS et 496 témoins ont été incluses. La prolactine a été dosée et le RPRL génotypé. Des échantillons de cancer ont été prélevés pour réaliser de la qRT-PCR et de l'immunohistochimie.

## RESULTATS

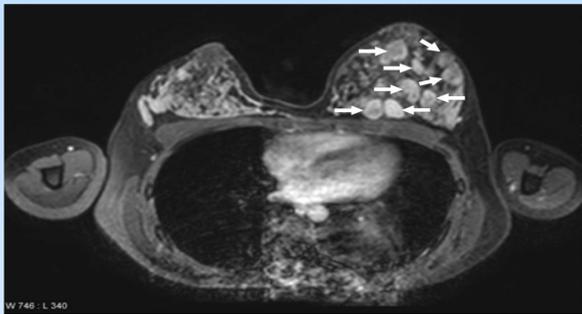


Figure 1: PAM (flèches) en IRM mammaire sur une coupe axiale en T1 avec injection de Gadolinium

Les taux de prolactine étaient normaux, mais supérieurs chez les CS  $19.0 \pm 31.3$  ng/ml, comparés aux PAM  $12.7 \pm 13.0$  ng/ml et aux témoins  $14.4 \pm 9.2$  ng/ml ( $p=0.01$ ).

Les prévalences des variants étaient superposables dans les trois groupes : 11.3% des PAM, 3.5% des CS et 5.9% des témoins pour RPRL<sub>I146L</sub> ( $p=0.09$ ), et respectivement 5.6%, 5.3% et 5.7% pour RPRL<sub>I76V</sub> ( $p=0.99$ ).

		PAM n=71	CS n=119	Témoins n=496	
RPRL <sub>WT</sub>	Toutes	83.1% (59)	91.2% (109)	88.4% (439)	
	Caucasiennes	66.2% (47)	88.7% (106)	79.3% (394)	
	Non Caucasiennes	16.9% (12)	2.5% (3)	9.1% (45)	
RPRL <sub>I146L</sub>	Toutes	11.3% (8)	3.5% (4)	5.9% (29)	$p=0.09$
	Caucasiennes	5.65% (4)	3.5% (4)	4.7% (23)	$p=0.56$
	Non Caucasiennes	5.65% (4)	0.0% (0)	1.2% (6)	$p=0.08$
RPRL <sub>I76V</sub>	Toutes	5.6% (4)	5.3% (6)	5.7% (28)	$p=0.99$
	Caucasiennes	2.8% (2)	4.4% (5)	4.7% (23)	$p=0.72$
	Non Caucasiennes	2.8% (2)	0.9% (1)	1.0% (5)	$p=0.5$

Table 1: Fréquence des RPRL<sub>WT</sub>, RPRL<sub>I146L</sub>, et RPRL<sub>I76V</sub>, dans les groupes PAM, cancer du sein et témoins

Dans chaque groupe, il n'y avait pas de différence clinico-radiologique, biologique, ou anatomo-pathologique entre les femmes portant ces variants et les autres.

Les niveaux d'expression du RPRL, et les marquages immunohistochimiques de RPRL et STAT5, étaient superposables pour les CS I146L et les autres.

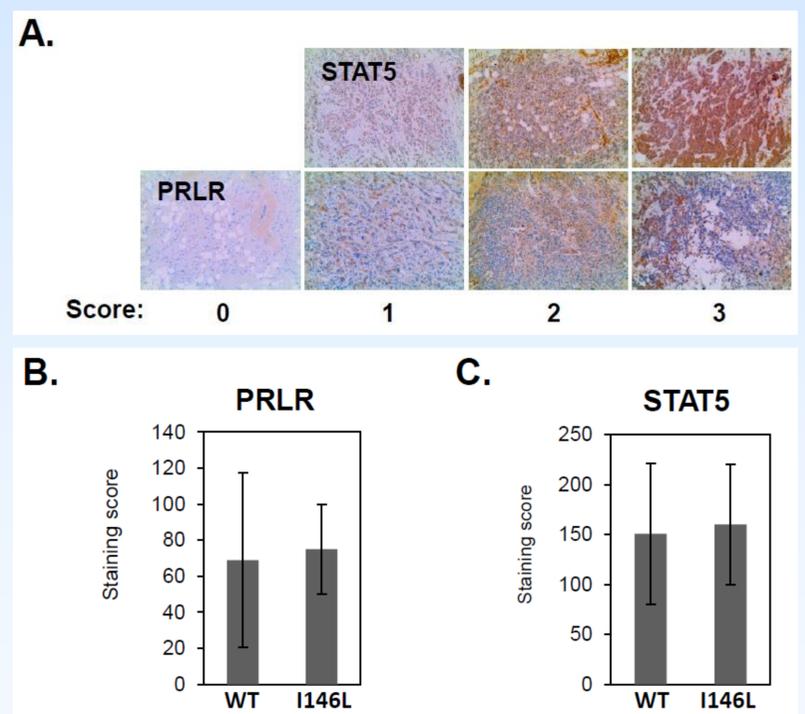


Figure 2: Groupe cancer du sein

A/ Score reflétant l'intensité du marquage immunohistochimique pour STAT5 et RPRL

B/ Pas de différence pour le marquage de RPRL chez les CS WT et les CS I146L

C/ Pas de différence pour le marquage de STAT5 chez les CS WT et les CS I146L

## CONCLUSION

Nous n'avons pas d'arguments pour impliquer RPRL<sub>I146L</sub> et RPRL<sub>I76V</sub> dans la tumorigénèse mammaire. Un suivi au long cours est nécessaire pour savoir si une activation permanente de RPRL pourrait avoir un retentissement sur le sein.

### Bibliographie:

- Courtillot C\*, Chakhtoura Z\*, Bogorad R, Genestie C, Bernichtein S, Badachi Y, Janaud G, Akakpo J-P, Bachelot A, Kuttann F, Goffin V, Touraine P. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a 95 women cohort with multiple breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:271-279.
- Bogorad RL, Courtillot C, Mestayer C, Bernichtein S, Harutyunyan L, Jomain JB, Bachelot A, Kuttann F, Kelly PA, Goffin V, Touraine P. Identification of a gain-of-function mutation of the prolactin receptor in women with benign breast tumors. *PNAS* 2008; 105:14533-14538.