

cancer de l'endomètre. Aucun bénéfice du dépistage de routine n'a été démontré. L'échographie par voie transvaginale et le prélèvement d'endomètre sont indiqués pour les saignements vaginaux chez les femmes après la ménopause, mais ne sont pas considérés comme tests de dépistage chez les femmes symptomatiques.

Cancer de la peau L'examen visuel de toute la surface cutanée par le patient ou le personnel soignant est utilisé pour le dépistage des cancers baso-, spinocellulaires et des mélanomes. Aucun essai prospectif randomisé n'a été fait pour rechercher une diminution de la mortalité. En revanche, ce dépistage génère une importante proportion de diagnostics par excès (faux positifs).

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

ANDRIOLE GL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 2009, 360 : 1310.

ATKIN WS et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 375 : 1624.

BACH PB et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*, 2007, 297 : 953.

BARRETT-CONNOR E et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2006, 355 : 125.

KRAMER BS et al. Cancer screening : the clash of science and intuition. *Annu Rev Med*, 2009, 60 : 125.

NELSON HD et al. Screening for breast cancer : an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2009, 151 : 727.

PRENTICE RL et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA*, 2006, 295 : 629.

SCHROEDER FH et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 2009, 360 : 1320.

SITES WEB

THE US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE : <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>.

THE NATIONAL CANCER INSTITUTE CANCERNET : <http://www.cancer.gov/cancertopics>.

CHAPITRE 83

Génétique des cancers

Pat J. Morin

Jeffrey M. Trent

Francis S. Collins

Bert Vogelstein

LE CANCER EST UNE MALADIE GÉNÉTIQUE

Le cancer survient à la suite d'une série d'altérations de l'ADN qui résultent en une prolifération cellulaire incontrôlée. La majorité de ces altérations concerne des modifications de séquence de l'ADN (mutations). Elles peuvent survenir comme une conséquence d'erreurs de réplication, d'exposition aux cancérogènes (comme les radiations) ou d'une altération des processus de réparation de l'ADN. Alors que la plupart des cancers sont sporadiques, certains cancers se développent dans certaines familles porteuses de mutations germinales d'un gène dont il résulte une prédisposition au cancer.

CONSIDÉRATIONS HISTORIQUES

L'idée que la progression du cancer s'opère par des mutations somatiques séquentielles de gènes spécifiques n'a été acceptée que dans les vingt-cinq dernières années. Avant l'avènement du microscope, on pensait que le cancer était composé d'agrégats de mucus ou d'autres matières acellulaires. Au milieu du XIX^e siècle, il est clairement apparu que les tumeurs étaient des masses cellulaires et que ces cellules provenaient des cellules normales du tissu dans lequel le cancer prenait naissance. Toutefois, la base moléculaire de la prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses devait demeurer mystérieuse pendant encore un siècle. Au cours de cette période, de nombreuses hypothèses sur l'origine du cancer furent avancées. Le grand biochimiste Otto Warburg proposa la théorie de la combustion du cancer, selon laquelle le cancer était dû à un

métabolisme anormal de l'oxygène. D'autres pensaient que tous les cancers étaient engendrés par des virus et donc que le cancer était une maladie contagieuse.

Finalement, l'observation de cancers chez les ramoneurs après exposition aux rayons X, les données impressionnantes démontrant le rôle de la fumée de cigarette comme cause du cancer du poumon, associés aux travaux d'Ames sur la mutagenèse chimique furent autant d'arguments de poids pour admettre que la majorité des cancers avaient pour origine des modifications de l'ADN. Si la théorie virale du cancer n'est pas généralisable (exception faite du rôle des papillomavirus humains comme cause de cancer du col utérin), l'étude des rétrovirus a conduit à la découverte des premiers *oncogènes* humains vers la fin des années 1970. Dès lors, l'étude de familles ayant une prédisposition génétique au cancer a constitué un champ d'investigations menant à la découverte de *gènes suppresseurs de tumeurs*. L'oncogénétique désigne aujourd'hui la discipline se consacrant à l'étude de ces mutations ainsi qu'à leurs conséquences dans les cellules tumorales.

ORIGINE CLONALE ET NATURE MULTI-ÉTAPES DU CANCER

Presque tous les cancers se développent à partir d'une cellule originelle ; cette origine clonale est une caractéristique distinguant une néoplasie d'une hyperplasie. L'accumulation de mutations est invariablement nécessaire pour la progression vers un phénotype exprimant tous les caractères de malignité. Le processus peut être conçu comme une microévolution darwinienne dans lequel, à chaque étape successive, la cellule mutée gagne un avantage prolifératif qui résulte en une croissance dominante celle des cellules voisines (Figure 83-1). En se fondant sur l'accroissement de la fréquence du cancer avec l'âge et sur les résultats des travaux de génétique moléculaire, on admet que l'accumulation de 5 à 10 mutations est nécessaire pour qu'une cellule progresse d'un phénotype normal à un phénotype complètement malin.

On commence à comprendre la nature précise des altérations génétiques responsables de certaines tumeurs et à saisir l'ordre dans lequel elles surviennent. L'exemple le mieux étudié est le cancer du côlon, où l'analyse de l'ADN de l'épithélium colique normal, de l'adénome, puis du carcinome a permis d'identifier certaines des mutations en cause dans ce processus (Figure 83-2). Ce modèle de progression par étapes successives est évoqué dans d'autres tumeurs, avec toutefois des particularités concernant la nature des gènes mutés et l'ordre des événements.

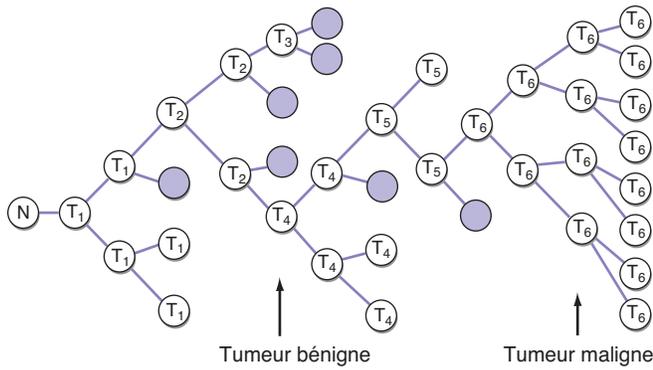


Figure 83-1 Développement clonal en plusieurs étapes de la malignité. Sur ce diagramme, série de cinq mutations cumulatives (T_1 , T_2 , T_4 , T_5 et T_6) : chacune isolément n'apporte qu'un faible avantage prolifératif, mais si elles sont cumulées, elles peuvent causer une tumeur maligne. Noter que toutes ces altérations n'aboutissent pas à la progression tumorale ; par exemple, le clone T_3 est un cul-de-sac. Le nombre exact de mutations cumulatives nécessaires pour passer de l'état normal à l'état cancéreux est inconnu pour beaucoup de tumeurs. (D'après Nowell P. *Science*, 1976, 194 : 23 ; avec autorisation.)

DEUX TYPES DE GÈNES DU CANCER : ONCOGÈNES ET GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS

On distingue deux classes principales de gènes du cancer. La première comprend des gènes qui stimulent directement la croissance cellulaire, appelés *oncogènes*. La seconde regroupe des gènes qui contrôlent négativement (*gènes suppresseurs de tumeurs*). Ces gènes exercent leur action sur la croissance tumorale par leur capacité à contrôler la division cellulaire (naissance des cellules) ou mort cellulaire (apoptose), quoique les mécanismes s'avèrent plus complexes. Les oncogènes, soumis à une régulation stricte dans les cellules normales, acquièrent des mutations dans les cellules malignes, qui suppriment ce contrôle et conduisent à une activité accrue du produit du gène. Cet événement mutationnel survient typiquement dans un seul allèle de l'oncogène et agit de façon dominante. En revanche, la fonction normale des gènes suppresseurs de tumeurs est de freiner la croissance cellulaire, et cette fonction est altérée dans le cancer. En raison de la nature diploïde des cellules de mammifères, les deux allèles doivent être inactivés pour perdre complètement la fonction de gène suppresseur de tumeur, ce qui constitue un mécanisme récessif au niveau cellulaire. En se fondant sur ces principes et sur les observations des formes héréditaires de rétinoblastome, Knudson a émis l'hypothèse des « deux coups » qui, dans sa version moderne, stipule que les deux allèles d'un gène suppresseur de tumeur doivent être inactivés pour générer un cancer.

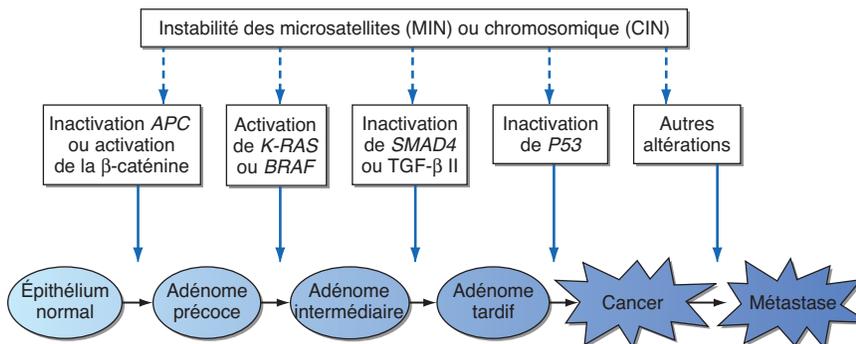


Figure 83-2 Étapes progressives de mutations somatiques dans le développement du cancer du côlon. L'accumulation d'altérations dans un certain nombre de gènes différents entraîne la progression de l'épithélium normal à l'adénome, puis au cancer. L'instabilité génétique (microsatellite ou chromosomique) accélère la progression en augmentant la probabilité de mutation à chaque étape. Les patients ayant une polyposse familiale ont déjà franchi une étape dans cette voie, car ils ont hérité d'une altération germinale du gène *APC*. TGF : facteur transformant de croissance.

Il existe une autre variété de gènes impliqués dans la cancérogenèse, appelés *caretakers*. Ils n'interviennent pas directement sur la croissance cellulaire mais sur la capacité de la cellule à maintenir l'intégrité de son génome. Les cellules dont ces gènes sont défectueux accumulent des mutations de tous les gènes, y compris les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs. Ce phénotype « mutateur » a pour la première fois été évoqué par Loeb pour expliquer comment les multiples événements mutationnels nécessaires pour la tumorigenèse pouvaient survenir pendant la durée de vie d'un individu. Un phénotype résultant de ce type de mutation a maintenant été observé dans certains cancers associés à des anomalies de réparation de défauts d'appariement de l'ADN. Toutefois, la majorité des cancers n'a pas d'anomalie des systèmes de réparation et leur taux de mutations est comparable à celui que la mutagenèse spontanée induit dans une cellule normale. Nombre d'entre eux cependant, expriment une instabilité génétique, caractérisée par des pertes ou des gains de matériel chromosomique (comme expliqué plus loin dans ce chapitre).

ONCOGÈNES ET CANCERS HUMAINS

Les travaux de Peyton Rous au début des années 1900 ont montré que le sarcome du poulet pouvait être transmis d'animal à animal par des extraits acellulaires, suggérant que le cancer pouvait être induit par un agent agissant positivement sur la promotion de la formation tumorale. L'agent responsable de la transmission de ce cancer est un rétrovirus (virus du sarcome de Rous [RSV]), et l'oncogène correspondant, *v-src*, a été identifié 75 ans plus tard. D'autres oncogènes ont été également identifiés dans les séquences du génome de rétrovirus ayant la propriété d'engendrer un cancer chez le poulet, la souris, le rat. Les mêmes séquences, présentes naturellement dans le génome des cellules, sont appelées proto-oncogènes et constituent souvent la cible des mutations ou des dérégulations en cause dans les cancers humains. Tandis que de nombreux oncogènes ont été découverts en raison de leur présence dans les rétrovirus, d'autres ont été identifiés par des approches génomiques à partir de translocations caractéristiques de certains lymphomes ou leucémies. Le clonage des séquences jouxtant les points de cassure et de recombinaison de ces translocations a permis de préciser la nature de gènes concernés par ces translocations (voir plus loin). Certains d'entre eux sont des oncogènes connus comme rétrovirus (par exemple, *ABL* impliqué dans la leucémie myéloïde chronique) alors que d'autres sont originaux (par exemple *BCL2*, impliqué dans les lymphomes B). Dans un environnement cellulaire normal, les proto oncogènes ont un rôle crucial dans la prolifération et la différenciation cellulaires. Le **tableau 83-1** regroupe les principaux oncogènes reconnus en cancérogenèse humaine.

La prolifération et la différenciation des cellules sont contrôlées par des facteurs de croissance se liant à des récepteurs à la surface des cellules. Les signaux engendrés par cette liaison sont transmis dans la cellule par une cascade de signalisation où participent des kinases, des protéines G. et d'autres protéines de régulation. Finalement, ces signaux modulent l'activité de facteurs de transcription dans le noyau, qui régulent l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire. Les produits des oncogènes exercent leurs fonctions à des étapes critiques de ces voies de signalisation (voir **Chapitre 84**), et leur activation inappropriée peut engendrer un développement tumoral.

MÉCANISMES D'ACTIVATION DES ONCOGÈNES

MUTATIONS PONCTUELLES

Les mutations ponctuelles constituent un mécanisme fréquent d'activation des oncogènes. Par exemple, les mutations portant sur l'un des gènes *RAS* (*HRAS*, *KRAS* ou *NRAS*) sont observées dans plus de 85 p. 100 des cancers du pancréas, et dans 45 p. 100 des cancers coliques, mais semblent moins fréquentes dans d'autres types de cancer, quoiqu'elles puissent être observées avec une fréquence significative

TABLEAU 83-I Oncogènes habituellement altérés dans les cancers humains.

Oncogène	Fonction	Altération dans le cancer	Cancer
<i>AKT1</i>	Sérine/thréonine kinase	Amplification	Estomac
<i>AKT2</i>	Sérine/thréonine kinase	Amplification	Ovaire, sein, pancréas
<i>BRAF</i>	Sérine/thréonine kinase	Mutation ponctuelle	Mélanome, poumon, colorectal
<i>CTNNB1</i>	Transduction du signal	Mutation ponctuelle	Côlon, protaste, mélanome, peau, autres
<i>FOS</i>	Facteur de transcription	Surexpression	Ostéosarcomes
<i>ERBB2</i>	Récepteur tyrosine kinase	Mutation ponctuelle, amplification	Sein, ovaire, estomac, neuroblastome
<i>JUN</i>	Facteur de transcription	Surexpression	Poumon
<i>MET</i>	Récepteur tyrosine kinase	Mutation ponctuelle, réarrangement	Ostéocarcinome, rein, gliome
<i>MYB</i>	Facteur de transcription	Amplification	LAM, LMC, colorectal, mélanome
<i>C-MYC</i>	Facteur de transcription	Amplification	Sein, côlon, digestif, poumon
<i>L-MYC</i>	Facteur de transcription	Amplification	Poumon, vessie
<i>N-MYC</i>	Facteur de transcription	Amplification	Neuroblastome, poumon
<i>HRAS</i>	GTPase	Mutation ponctuelle	Côlon, poumon, pancréas
<i>KRAS</i>	GTPase	Mutation ponctuelle	Mélanome, colorectal, LAM
<i>NRAS</i>	GTPase	Mutation ponctuelle	Divers carcinomes, mélanome
<i>REL</i>	Facteur de transcription	Réarrangement amplification	Lymphomes
<i>WNT1</i>	Facteur de croissance	Amplification	Rétinoblastome

LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

dans les leucémies, les cancers du poumon et de la thyroïde. De façon remarquable, et contrastant avec la diversité des mutations identifiées dans les gènes suppresseurs de tumeurs (*voir plus loin*) la majorité des gènes *RAS* activés ont des mutations ponctuelles dans les codons 12, 13 ou 61 (ces mutations réduisent l'activité de la *RAS* GTPase), avec pour conséquence l'activation constitutive de la protéine *RAS* mutante). La distribution restreinte des mutations observées dans les oncogènes par comparaison à celle affectant les gènes suppresseurs de tumeur illustre le fait que les mutations procurant un gain de fonction ont une probabilité moindre que celles qui se traduisent par une perte d'activité. En réalité, l'inactivation d'un gène peut théoriquement résulter de l'introduction d'un codon stop à n'importe quel point de la séquence codante, alors que l'activation requiert une substitution précise au niveau de séquences susceptibles d'accroître l'activité de la protéine codée. Fait important, la présence de mutations dans un oncogène procure un outil diagnostique, dans la mesure où il est plus facile de détecter une mutation dont la localisation est connue que de rechercher au hasard des mutations dispersées au sein d'un gène.

■ AMPLIFICATION DE L'ADN

Le deuxième mécanisme pouvant aboutir à la surexpression d'un oncogène est l'amplification de l'ADN, qui conduit à la surexpression du produit du gène. Cette augmentation du nombre de copies d'une séquence d'ADN peut produire des altérations chromosomiques reconnaissables en cytogénétique, appelées HSR (*homogeneous staining regions*), quand elles sont intégrées dans les chromosomes, ou des *chromosomes minuscules doubles* (dmin) quand elles sont extra-chromosomiques. La reconnaissance de l'amplification de l'ADN est réalisée par différentes techniques cytogénétiques comme l'hybridation génomique comparative (CGH) et l'hybridation in situ avec des sondes marquées en fluorescence (FISH) qui permet la visualisation des anomalies chromosomiques à l'aide de colorants fluorescents. En outre, les techniques non cytogénétiques basées sur la méthode des puces permettent d'identifier des modifications du nombre de copies avec un haut degré de résolution. Une nouvelle approche utilise le séquençage de courts fragments balisés permettant d'identifier

les amplifications. Couplée à des séquenceurs de nouvelle génération, cette technique apporte les plus hauts degrés de résolution et de quantification disponibles actuellement. En utilisant la technique des puces et les techniques de séquençage, on peut explorer la totalité du génome pour identifier les gains et les pertes de séquences d'ADN et cibler ainsi les régions chromosomiques susceptibles de renfermer les gènes contribuant au développement ou à la progression du cancer.

De nombreux gènes sont amplifiés dans le cancer. Plusieurs gènes comme *NMYC* et *LMYC* ont été identifiés par leur présence dans les séquences d'ADN amplifiées d'une tumeur et ont une homologie avec des gènes connus. Comme la région amplifiée s'étend souvent sur des centaines de milliers de paires de bases, plusieurs oncogènes peuvent être amplifiés dans un amplicon dans certains cancers (en particulier les sarcomes). Des gènes tels que *MDM2*, *GLI*, *CDK4* et *SAS* sont amplifiés simultanément dans de nombreux cas de sarcomes ou d'autres variétés de tumeurs, L'amplification d'un gène cellulaire est souvent prédictive d'un mauvais pronostic. Par exemple, *ERBB2/HER2* et *NMYC* sont souvent amplifiés dans des cancers du sein et des neuroblastomes agressifs.

■ RÉARRANGEMENT CHROMOSOMIQUE

Les remaniements chromosomiques fournissent des indications importantes sur les événements génétiques à l'origine des cancers. Les altérations chromosomiques dans les tumeurs humaines solides comme les carcinomes sont hétérogènes et complexes, et résultent d'une fréquente instabilité chromosomique observée dans ces tumeurs (*voir plus loin*). En revanche, les altérations chromosomiques des leucémies et des lymphomes sont souvent de simples translocations, c'est-à-dire des transferts réciproques de fragments chromosomiques d'un chromosome à l'autre. De ce fait, de nombreuses études cytogénétiques détaillées et informatives ont été effectuées sur des tumeurs hématopoïétiques. Les points de cassure à l'origine des translocations chromosomiques récurrentes surviennent souvent à proximité des proto-oncogènes cellulaires. Le [tableau 83-II](#) présente des exemples représentatifs d'altérations chromosomiques récurrentes dans les tumeurs malignes et le ou les gènes partenaires réarrangés ou dérégulés

TABLEAU 83-II Oncogènes représentatifs de translocations chromosomiques.

Gène (chromosome)	Translocation	Tumeur
<i>ABL</i> (9q34.1)- <i>BCR</i> (22q11)	(9;22) (q34;q11)	Leucémie myéloïde chronique
<i>ATF1</i> (12q13)- <i>EWS</i> (22q12)	(12;22) (q13;q12)	Mélanome malin des parties molles
<i>BCL1</i> (11q13.3)- <i>IgH</i> (14q32)	(11;14) (q13;q12)	Lymphome du manteau
<i>BCL2</i> (18q21.3)- <i>IgH</i> (14q32)	(14;18) (q32;q21)	Lymphome folliculaire
<i>FLI1</i> (11q24)- <i>EWS</i> (22q12)	(11;22) (q24;q12)	Sarcome d'Ewing
<i>LCK</i> (1p34)- <i>TCRB</i> (7q35)	(1;7) (p34;q35)	Leucémie lymphoïde aiguë (LAL) à cellules T
<i>MYC</i> (8q24)- <i>IgH</i> (14q32)	(8;14) (q24;q32)	Lymphome de Burkitt, LAL à cellules B
<i>PAX3</i> (2q35)- <i>FKHR/ALV</i> (13q14)	(2;13) (q35;q14)	Rhabdomyosarcome alvéolaire
<i>PAX7</i> (1p36)- <i>KHR/ALV</i> (13q14)	(1;13) (p36;q14)	Rhabdomyosarcome alvéolaire
<i>REL</i> (2p13)- <i>NRG</i> (2p11.2-14)	Inv2 (p13;p11.2-14)	Lymphome non hodgkinien
<i>RET</i> (10q11.2)- <i>PKAR1A</i> (17q23)	(10;17) (q11.2;q23)	Carcinome thyroïdien
<i>TAL1</i> (1p32)- <i>TCTA</i> (3p21)	(1;3) (p34;p21)	Leucémie aiguë T
<i>TRK</i> (1q23-1q24)- <i>TPM3</i> (1q31)	Inv1 (q23;q31)	Cancer du côlon
<i>WT1</i> (11p1)- <i>EWS</i> (22q12)	(11;22) (p13;q12)	Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes

Source : d'après Hesketh R. The oncogene and tumour suppressor gene facts book, 2nd ed. San Diego, Academic Press, 1997 ; avec autorisation.

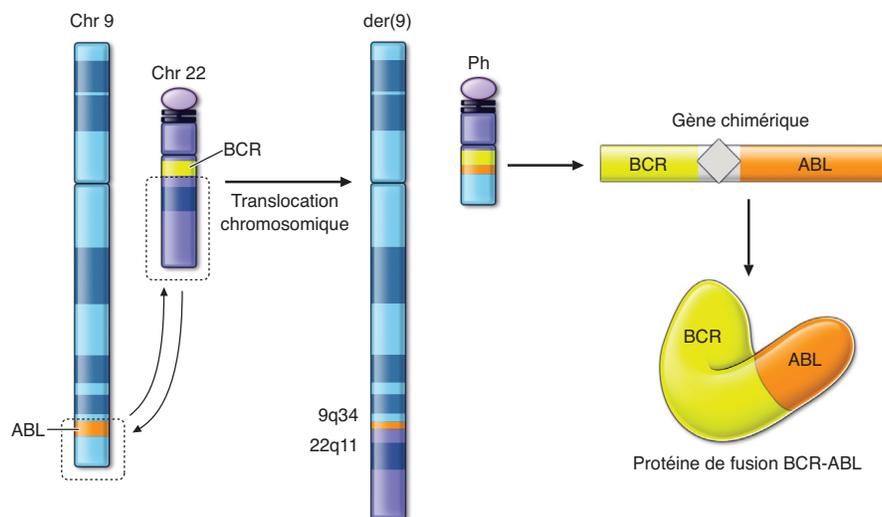


Figure 83-3 Translocation spécifique observée dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Le chromosome Philadelphie (Ph) résulte d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, dont les points de cassure

par le réarrangement chromosomique. Les translocations sont particulièrement fréquentes dans les tumeurs lymphoïdes, probablement parce que ce type de cellules utilise normalement le réarrangement de l'ADN pour générer des récepteurs d'antigènes. En effet, les gènes codant des récepteurs d'antigènes sont souvent impliqués dans les translocations, ce qui laisse supposer qu'une régulation imparfaite de ce réarrangement du gène codant le récepteur peut être incriminée dans la pathogénie. Le lymphome de Burkitt, une tumeur à cellules B caractérisée par une translocation réciproque entre les chromosomes 8 et 14 est un exemple démonstratif de ce processus. Les analyses moléculaires des lymphomes de Burkitt ont montré que les points de cassure se produisent à l'intérieur ou près des locus de *MYC*, le long du chromosome 8, et de la chaîne lourde des immunoglobulines située sur le chromosome 14, ou à leur proximité immédiate, ce qui entraîne une activation transcriptionnelle de *MYC*. L'activation par translocation de l'amplificateur paraît jouer un rôle important dans la progression maligne, bien que ce mécanisme soit loin d'être universel. Outre les facteurs de transcription et les molécules de la transduction du signal, la translocation peut entraîner une surexpression des protéines régulatrices du cycle cellulaire comme les cyclines et de protéines qui régulent la mort cellulaire.

La première anomalie chromosomique récurrente détectée dans un cancer humain a été le chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). Cette anomalie cytogénétique résulte d'une translocation réciproque qui place l'oncogène *ABL*, localisé sur le chromosome 9 et codant une tyrosine kinase, à proximité du gène *BCR* (*breakpoint cluster region*) localisé sur le chromosome 22. La **figure 83-3** illustre le mécanisme de cette translocation et les protéines de fusion qui en résultent. La conséquence de l'expression du produit du gène *BCR-ABL* est l'activation des voies de transduction aboutissant à une croissance cellulaire indépendante des processus physiologiques de signalisation. Un médicament (imatinib mésylate) bloque de façon spécifique l'activité de *BCR-ABL* et s'est avéré remarquablement efficace et peu toxique chez les patients atteints de LMC. Une meilleure connaissance des altérations génétiques dans d'autres cancers ouvre une voie au développement de traitements ciblés spécifiquement adaptés au mécanisme de la prolifération tumorale.

INSTABILITÉ CHROMOSOMIQUE DANS LES TUMEURS SOLIDES

Les cellules malignes de tumeurs solides sont très aneuploïdes, contenant un nombre anormal de chromosomes, eux-mêmes présentant des altérations de structure telles que des translocations, des délétions et des amplifications. Ces anomalies reflètent un phénomène d'instabilité chromosomique. Les cellules normales possèdent plusieurs points de contrôle du cycle cellulaire, se portant sur l'intégrité du matériel génétique, préalable nécessaire pour que les événements de division

fusionnent les séquences de l'oncogène *ABL* avec celles du gène *BCR*. La fusion de ces séquences d'ADN permet la génération d'une protéine chimérique entièrement nouvelle avec des fonctions modifiées.

cellulaire s'organisent. Le point de contrôle qui garantit une liaison correcte des chromosomes au fuseau chromatique avant de permettre la séparation des chromatides, s'est montré défectueux dans certains cancers. Les mécanismes moléculaires qui favorisent l'instabilité chromosomique n'ont pas été clairement identifiés, bien qu'un petit nombre de mutations concernant des gènes gouvernant les points de contrôle mitotiques aient été décelées. L'identification de la cause de l'instabilité chromosomique dans les tumeurs est une tâche ambitieuse si l'on considère que plusieurs centaines de gènes contrôlent la mitose et d'autres processus cellulaires assurant une séparation chromosomique correcte. Quels que soient les mécanismes de l'instabilité chromosomique, la mesure du nombre d'altérations chromosomiques présentes dans les tumeurs est maintenant possible grâce aux techniques cytogénétiques et moléculaires, et plusieurs études ont prouvé que cette information peut être utile dans un but pronostique. De plus, les points de contrôle du cycle étant essentiels pour la viabilité de la cellule, ils peuvent constituer une cible pour de nouvelles approches thérapeutiques.

CANCÉROGÈNE PAR INACTIVATION DES GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS

La première observation évoquant l'existence de gènes suppresseurs de tumeurs provient des expériences de fusion de cellules murines malignes avec des fibroblastes de souris normales, générant des hybrides de fusion ayant les caractéristiques de cellules non malignes. Le rôle physiologique des gènes suppresseurs de tumeurs est de limiter la croissance cellulaire, et la perte de cette fonction est l'une des clefs du cancer. Les deux principaux types de lésions soma-

tiques observées dans les gènes suppresseurs de tumeurs au cours du développement tumoral sont des mutations ponctuelles et de grandes délétions. Les mutations ponctuelles dans la région codant les gènes suppresseurs de tumeur ont pour conséquence la production de protéines tronquées ou non fonctionnelles. De même, des délétions conduisent à la perte d'un produit fonctionnel et peuvent concerner le gène entier ou même un bras entier du chromosome, conduisant à la perte d'hétérozygotie dans l'ADN tumoral comparativement à l'ADN du tissu normal (Figure 83-4). La perte d'hétérozygotie dans l'ADN tumoral est considérée comme une signature attestant la présence d'un gène suppresseur de tumeur à un locus particulier, et l'étude de ce phénomène s'est avérée d'une grande utilité pour le clonage positionnel de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs.

L'activité des gènes est soumise à un contrôle épigénétique, et leur mise sous silence résultant d'une hyperméthylation du promoteur et la déacétylation des histones constitue un autre mécanisme d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Une modification épigénétique fait référence à un changement dans le génome, transmise à la descendance cellulaire, qui n'implique pas de changement dans la séquence d'ADN. L'inactivation du second chromosome X dans les cellules femelles est un exemple de mécanisme épigénétique qui empêche l'expression des gènes du chromosome inactivé. Au cours du développement embryonnaire, des régions entières des chromosomes de l'un des parents sont silencieuses, et l'expression des gènes s'effectue à partir du chromosome de l'autre parent. Pour la majorité des gènes, l'expression provient des deux allèles parentaux ou au hasard d'un parent ou de l'autre. L'expression préférentielle d'un gène particulier à partir de

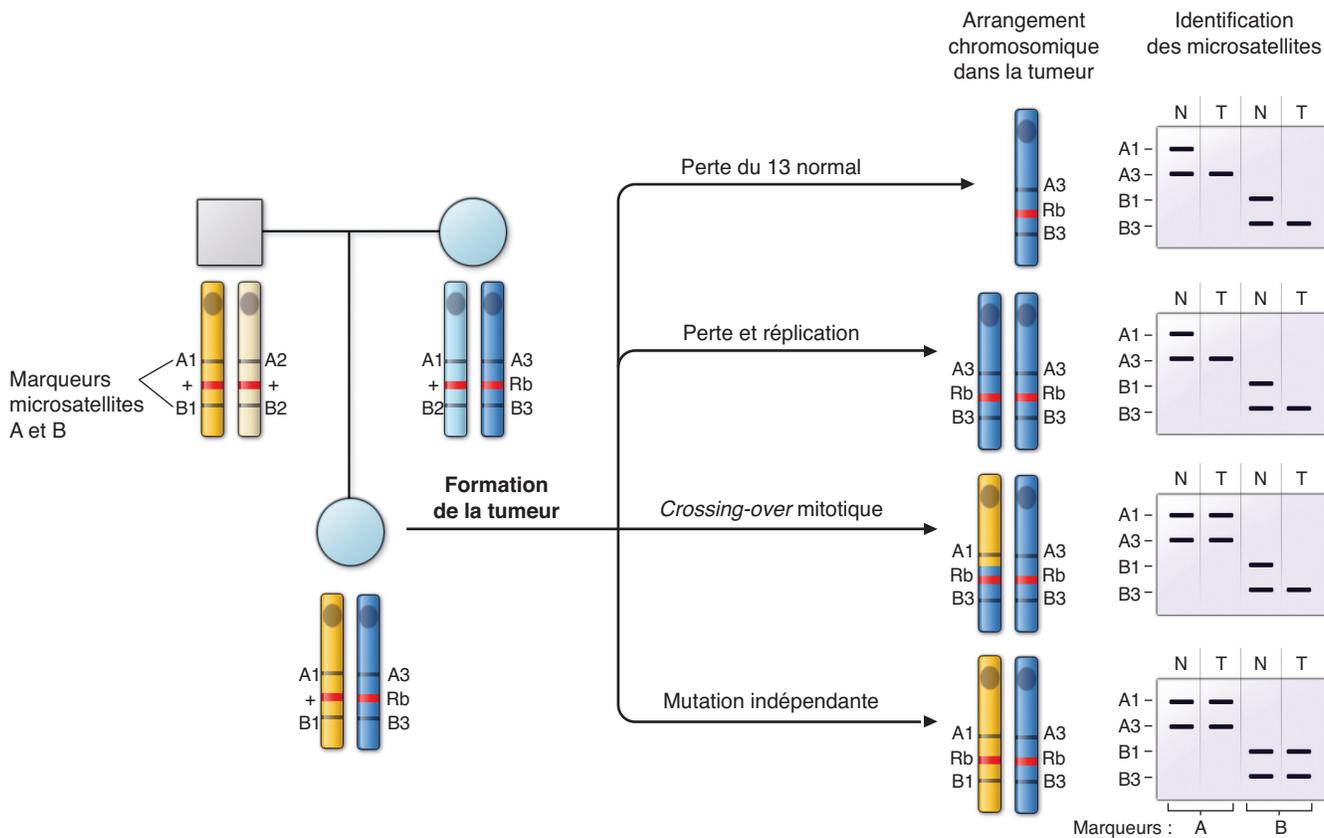


Figure 83-4 Diagramme des mécanismes possibles de formation d'une tumeur chez un individu porteur d'un rétinoblastome héréditaire (familial). À gauche, arbre généalogique du sujet index qui a hérité de sa mère atteinte par la maladie l'allèle muté (Rb). (+) indique l'allèle normal. Le dessin permet de reconnaître l'origine parentale des quatre chromosomes par leur couleur. Les marqueurs microsatellites (A et B) sont à proximité immédiate du locus des deux allèles du rétinoblastome. Les microsatellites A3 et B3 sont sur le même chromosome que l'allèle Rb muté. La

formation d'une tumeur résulte de la perte ou de l'inactivation de l'allèle normal transmis par le père. La partie droite de la figure indique quatre des mécanismes possibles. Dans chaque cas, le type d'accident chromosomique portant sur ce segment du chromosome 13 est précisé (à gauche), de même que le résultat de l'analyse par PCR de la présence des marqueurs microsatellites dans le tissu normal (N) et tumoral (T). Noter que, dans les trois premiers mécanismes, l'allèle normal (associé à B1) a été perdu dans le tissu tumoral, ce qui caractérise la perte d'hétérozygotie à ce locus.

l'allèle provenant exclusivement d'un seul parent est appelée *empreinte parentale* et semble être régulée par des modifications covalentes des protéines de la chromatine et de l'ADN (méthylation) du gène silencieux.

Le rôle des mécanismes de contrôle épigénétique dans le développement des cancers humains n'est pas encore bien connu. Toutefois, et d'une manière générale, une hypométhylation de l'ADN est observée dans la plupart des tumeurs. En outre, de nombreux gènes, incluant certains gènes suppresseurs, sont hyperméthylés et inactivés au cours du processus de tumorigenèse. *VHL* et *p16INK4* sont des exemples bien étudiés de gènes suppresseurs de tumeurs qui sont rendus silencieux par méthylation dans les cancers humains. Dans l'ensemble, les mécanismes de régulation épigénétique peuvent être responsables de modifications du programme d'expression de nombreux gènes en cancérologie, et, parallèlement à certaines mutations spécifiques, ont un rôle probablement crucial dans le développement des tumeurs malignes.

CANCERS FAMILIAUX

Certains cancers surviennent chez des patients ayant une prédisposition familiale. Dans ces familles, les individus prédisposés ont une mutation avec perte de fonction dans un allèle d'un gène suppresseur de tumeur. Chez ces patients, la perte de l'allèle normal restant résultant d'événements somatiques (mutations ponctuelles ou délétions) déclenche la transformation tumorale, en accord avec l'hypothèse de Knudson (*voir Figure 83-4*). Ainsi, la majorité des cellules d'un individu fonctionne normalement malgré la présence d'une mutation somatique d'un gène suppresseur de tumeur avec perte de fonction, et seules les rares cellules qui développent une mutation dans l'allèle normal restant auront une croissance incontrôlée.

Près de 100 types de cancers familiaux ont été reconnus, dont beaucoup sont rares. En majorité, ces cancers se transmettent comme un trait autosomique dominant, quoique certains cas liés à des anomalies de la réparation de l'ADN (xeroderma pigmentosum, anémie de Fanconi, ataxie-télangectasie) soient autosomiques récessifs. Le *tableau 83-III* regroupe des exemples de syndromes de prédisposition au cancer et les gènes impliqués. La conception actuelle est de considérer que les gènes mutés dans les syndromes familiaux peuvent aussi être la cible de mutations somatiques dans des tumeurs sporadiques (non héréditaires). L'étude de ces syndromes cancéreux a ainsi grandement contribué à la compréhension des mécanismes de progression pour nombre de tumeurs. Ce chapitre examine en détail le cas du cancer du côlon familial, mais les mêmes enseignements peuvent être appliqués dans tous les syndromes cancéreux présentés dans le *tableau 83-III*. Plus précisément, l'étude du cancer colique familial illustre parfaitement les différences entre les deux types de gènes suppresseurs de tumeurs : les gènes gardiens (*gatekeepers*) qui régissent directement la croissance tumorale, et les gènes de réparation (*caretakers*) dont les mutations sont à l'origine de l'instabilité chromosomique et ainsi contribuent indirectement à la croissance tumorale.

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est un syndrome de prédisposition au cancer colique héréditaire à expression dominante, dû à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur *APC* (*adenomatous polyposis coli*) sur le chromosome 5. Les patients atteints de ce syndrome développent des centaines à des milliers d'adénomes au niveau du côlon. Les cellules de chacun de ces adénomes ont perdu l'allèle normal restant de l'*APC*, mais n'ont pas encore accumulé les mutations additionnelles nécessaires à la génération de cellules complètement malignes (*voir Figure 83-2*). La perte de fonction du second allèle *APC* dans les tumeurs familiales FAP résulte d'une perte d'hétérozygotie. Cependant, parmi ces milliers d'adénomes bénins, plusieurs vont acquérir des anomalies supplémentaires et un sous-groupe va se transformer en vrai cancer. *APC* est donc considéré comme un *gène gardien* pour la tumorigenèse colique ; en l'absence de mutation, ou d'un gène assurant une fonction similaire, le développement du cancer colique ne peut survenir. La *figure 83-5* indique les mutations germinales et somatiques répertoriées dans le gène *APC*. La fonction de la protéine *APC* n'est pas encore complètement comprise, mais elle intervient probablement dans la différenciation et l'apoptose des cellules coliques au cours de leur migration vers les cryptes. Les défauts de ce processus peuvent conduire à l'accumulation anormale de cellules qui devraient normalement subir une apoptose.

Contrastant avec les sujets porteurs d'une polypose adénomateuse familiale, les patients atteints de cancer du côlon héréditaire non

polyposique (HNPCC ou syndrome de Lynch) ne développent pas de polypose multiple mais, plutôt un seul ou un petit nombre d'adénomes qui se transforment rapidement en cancers. La majorité des HNPCC est liée à des mutations dans les gènes de réparation des mésappariements (*voir Tableau 83-III*) quatre gènes faisant partie d'un système de réparation responsable de la correction des erreurs de duplication de l'ADN. Les mutations germinales de *MSH1* et *MSH2* sont en cause dans plus de 90 p. 100 des cas, les mutations de *MSH6* et *PMS2* étant plus rares. Lorsqu'une mutation somatique inactive l'allèle sauvage restant d'un gène de contrôle des mésappariements, la cellule développe un phénotype hypermutable caractérisé par une profonde instabilité génomique, surtout au niveau des courtes séquences répétitives appelées *microsatellites*. L'instabilité des microsatellites favorise le développement du cancer en augmentant le taux de mutations dans de nombreux gènes dont les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs (*voir Figure 83-2*). Ces gènes peuvent être assimilés à des gènes de réparation (*caretakers*). Notons que l'instabilité chromosomique, observée aussi dans les cancers coliques sporadiques, et l'instabilité des microsatellites s'excluent mutuellement, ce qui suggère qu'elles constituent des mécanismes alternatifs pour le développement d'un phénotype mutateur dans ce cancer (*voir Figure 83-2*). Les autres types de cancers expriment rarement une instabilité des microsatellites, et en majorité sont caractérisés par une instabilité chromosomique.

Si la plupart des syndromes cancéreux héréditaires dominants sont dus à des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs (*voir Tableau 83-III*), il existe quelques exceptions remarquables. Le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2, maladie dominante caractérisée par un adénome pituitaire, un carcinome médullaire de la thyroïde et, dans certaines familles, un phéochromocytome, est dû à des mutations conférant un gain de fonction dans le proto-oncogène *RET* sur le chromosome 10. De même, des mutations gains de fonction dans le domaine tyrosine kinase de l'oncogène *MET* conduisent au cancer héréditaire papillaire du rein. Il est intéressant de constater que des mutations entraînant une perte de fonction du gène *RET* provoquent une maladie bien différente, la maladie de Hirschsprung (aganglionose colique ou mégacôlon congénital ; *voir Chapitres 297 et 351*).

Bien que les formes mendéliennes des cancers nous aient apporté des informations sur les mécanismes de contrôle de la croissance cellulaire, la plupart des cancers ne répondent pas à des modes de transmission simples. Dans de nombreux cas (cancer du poumon notamment), il existe aussi une influence forte de l'environnement. Même dans ces circonstances, cependant, certains individus peuvent être plus susceptibles génétiquement de développer un cancer en cas d'exposition appropriée, en raison de la présence d'allèles modifiés.

DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DES CANCERS FAMILIAUX

La découverte de gènes de susceptibilité au cancer rend possible un dépistage à partir de l'ADN afin de prédire le risque de survenue d'un cancer chez des membres de familles atteintes. La *figure 83-6* présente un algorithme pour la détermination du risque de cancer et la prise de décision dans les familles à risque élevé en utilisant un test génétique. Lorsqu'une mutation est découverte dans une famille, tester les membres asymptomatiques de la famille peut être crucial pour la prise en charge du patient. Un test génétique négatif chez ces individus peut épargner des années d'angoisse s'ils relèvent d'un risque de cancer similaire à celui de la population générale. À l'opposé, un test positif peut aboutir à un changement de la prise en charge clinique telle qu'une augmentation de la fréquence du dépistage clinique et, si elle est faisable et appropriée, à une chirurgie ablative prophylactique. Les effets délétères potentiels d'un résultat positif incluent une détresse psychologique (anxiété, dépression) et une discrimination, en dépit des règlements interdisant toute discrimination basée sur l'utilisation d'informations génétiques par les compagnies d'assurances et les employeurs. Un test ne devrait donc pas être fait sans conseil avant et après l'annonce du résultat. Par conséquent, la proposition d'effectuer un test génétique doit être encadrée par un conseil génétique préalable au test et réitéré après que le résultat en soit connu. En outre, la décision de pratiquer un test doit dépendre de l'existence de moyens d'intervention efficaces pour ce type particulier de cancer. Malgré ces mises en garde, des tests génétiques pour certains syndromes cancéreux paraissent avoir plus de bénéfices que

TABLEAU 83-III Syndromes cancéreux et gènes associés.

Syndrome	Gène	Chromosome	Transmission	Tumeurs
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM</i>	11q22-q23	AR	Cancer du sein
Syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité	<i>FAS</i>	10q24	AD	Lymphomes
	<i>FASL</i>	1q23		
Syndrome de Bloom	<i>BLM</i>	15q26.1	AR	Cancer de tout type
Syndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	10q23	AD	Sein, thyroïde
Polypose colique familiale	<i>APC</i>	5q21	AD	Adénome intestinal, cancer colorectal
Mélanome familial	<i>P16INK4</i>	9p21	AD	Mélanome, cancer du pancréas
Tumeur de Wilms familiale	<i>WT1</i>	11p13	AD	Cancer du rein de l'enfant
Cancer du sein/ovaire héréditaire	<i>BRCA1</i>	17q21	AD	Sein, ovaire, côlon, prostate
	<i>BRCA2</i>	13q12.3		
Linéite gastrique héréditaire	<i>CDH1</i>	16q22	AD	Estomac
Exostoses multiples héréditaires	<i>EXT1</i>	8q24	AD	Exostoses, chondrosarcome
	<i>EXT2</i>	11p11-12		
Cancer de la prostate héréditaire	<i>HPC1</i>	1q24-25	AD	Carcinome de la prostate
Rétinoblastome héréditaire	<i>RB1</i>	13q14.2	AD	Rétinoblastome, ostéosarcome
Cancer du côlon non polyposique héréditaire (HNPCC)	<i>MSH2</i>	2p16	AD	Carcinomes du côlon, de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin, de l'uretère
	<i>MLH1</i>	3p21.3		
	<i>MSH6</i>	2p16		
	<i>PMS2</i>	7p22		
Cancer papillaire du rein héréditaire	<i>MET</i>	7q31	AD	Tumeur rénale papillaire
Polypose juvénile	<i>SMAD4</i>	18q21	AD	Gasro-intestinal, pancréas
Syndrome de Li et Fraumeni	<i>TP53</i>	17q13.1	AD	Sarcome, cancer du sein
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	<i>MEN1</i>	11q13	AD	Parathyroïde, endocrine, pancréas, hypophyse
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2a	<i>RET</i>	10q11.2	AD	Carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome
Neurofibromatose de type 1	<i>NF1</i>	17q11.2	AD	Neurofibrome, neurofibrosarcome, tumeurs du cerveau
Neurofibromatose de type 2	<i>NF2</i>	22q12.2	AD	Schwannome vestibulaire, méningiome, moelle
Syndrome cancéreux de nævus basocellulaire (syndrome de Gorlin)	<i>PTCH</i>	9q22.3	AD	Cancer basocellulaire, médulloblastome, kyste des joues
Sclérose tubéreuse	<i>TSC1</i>	9q34	AD	Angiofibrome, angiomyolipome rénal
	<i>TSC2</i>	16p13.3		
Maladie de von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25-26	AD	Rein, cervelet, phéochromocytome

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

de risques, et plusieurs sociétés proposent maintenant des tests pour certains gènes associés à la prédisposition au cancer du sein (*BRCA1* et *BRCA2*), au mélanome (*p16INK4*) et au cancer du côlon (gènes *APC* et *HNPCC*).

En raison des problèmes inhérents aux tests génétiques tels que leur coût, leur spécificité et leur sensibilité, il n'est pas encore opportun d'en proposer l'accès à la population générale. Toutefois, le test peut être approprié dans certaines sous-populations qui ont un risque accru connu, même sans histoire familiale. Par exemple, deux mutations dans le gène de susceptibilité au cancer *BRCA1*, 185delAG et 5382insC, ont une fréquence suffisamment élevée chez les Juifs ashké-

nazes pour que le test génétique d'individus de ce groupe ethnique soit recommandé.

Comme évoqué ci-dessus, il est important que les résultats des tests génétiques soient communiqués aux intéressés par des conseillers génétiques expérimentés, notamment s'il s'agit de syndrome à pénétrance élevée comme les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire (*BRCA1/BRCA2*). Pour s'assurer que les sujets concernés en comprennent clairement les avantages et inconvénients, ainsi que l'impact potentiel sur leur prise en charge et leur psychisme, un test génétique ne devrait jamais être fait sans conseil préalable. Communiquer le résultat de tests génétiques aux familles nécessite une grande expérience.

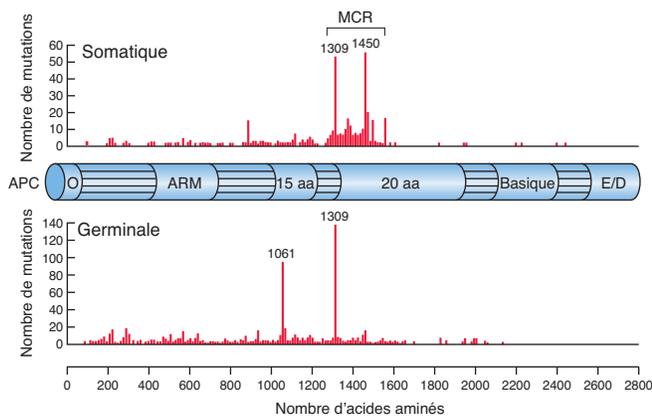


Figure 83-5 Mutations germinales et somatiques du gène suppresseur de tumeur *APC*. *APC* code une protéine de 2 843 acides aminés (aa) avec six domaines majeurs : une région d'oligomérisation (O), des répétitions armadillo (ARM), des répétitions de 15 aa, des répétitions de 20 aa, une région basique et un domaine impliqué dans la liaison EB1 et de l'homologue de la drosophile (E/D). Sont représentées les positions dans le gène *APC* d'un total de 650 mutations somatiques et de 826 mutations germinales (d'après la base de données APC : <http://www.umd.be/APC>). La grande majorité de ces mutations résulte du tronçonnage de la protéine *APC*. Les mutations germinales sont distribuées relativement au hasard jusqu'au codon 1600, sauf deux points de mutations aux acides aminés 1601 et 1309 qui, ensemble, représentent un tiers des mutations trouvées dans les familles atteintes de polyPOSE adénomateuse familiale (PAF). Les mutations somatiques d'*APC* dans les tumeurs du côlon sont réunies dans une zone du gène connue sous le nom de *mutation cluster region* (MCR). La localisation de MCR suggère que le domaine de 20 aa joue un rôle crucial dans la suppression des tumeurs.

Par exemple, une erreur courante est de mal interpréter les résultats de tests négatifs. Pour beaucoup de gènes de prédisposition au cancer, la sensibilité des tests génétiques n'est que de 70 p. 100 ou moins (c'est-à-dire que sur 100 familles testées, les mutations en cause dans la maladie ne peuvent être identifiées que dans 70 d'entre elles). En pratique, le premier sujet examiné est un membre atteint (le plus jeune encore vivant atteint par le cancer suspect d'être familial). Si l'on n'identifie pas de mutation chez cet individu, on en conclut que le test n'est pas informatif (voir Figure 83-6) plutôt que négatif (car il est possible que la mutation ne puisse pas être détectée chez ce sujet par les tests génétiques pour des raisons purement techniques). En revanche, si une mutation peut être identifiée chez cet individu, la sensibilité de détection chez les autres membres de la famille sera de 100 p. 100 (car, dans ce cas, on sait que la mutation peut être détectée dans la famille par la méthode utilisée).

MICRO-ARN ET CANCER

Les micro-ARN (miARN) sont de petites séquences d'ARN non codantes de 20 à 22 nucléotides, exerçant un rôle de régulation génique post-transcriptionnelle. Les observations issues de leur étude, d'abord dans la leucémie lymphoïde chronique, suggèrent un lien entre ces miARN et la malignité, en y montrant la présence de délétions ou de sous-expression des *miR-15* et *miR-16* dans une grande majorité des cas. Par la suite, de nombreux exemples de sous-expression de miARN ont été décelés dans plusieurs types de cancers humains. Le défaut d'expression de ces miARN peut résulter de plusieurs mécanismes, par réarrangement chromosomique, modification du nombre de copies du gène, dérégulation épigénétique, altération des processus de synthèse ou de transcription des miARN.

En termes fonctionnels, le rôle des miARN dans le processus de tumorigenèse est fondé sur leur propriété à réguler les signaux de prolifération dépendant des oncogènes. À titre d'exemple, *miR-15* et *miR-16* ont pour cible l'oncogène *Bcl2*, dont ils inhibent l'expression, induisant ainsi l'apoptose de la cellule. Un autre exemple illustrant

TEST GÉNÉTIQUE D'UNE FAMILLE AYANT UNE PRÉDISPOSITION AU CANCER

Patients (1) d'une famille ayant un syndrome cancéreux connu, (2) d'une famille avec une histoire de cancer, (3) avec survenue précoce de cancer

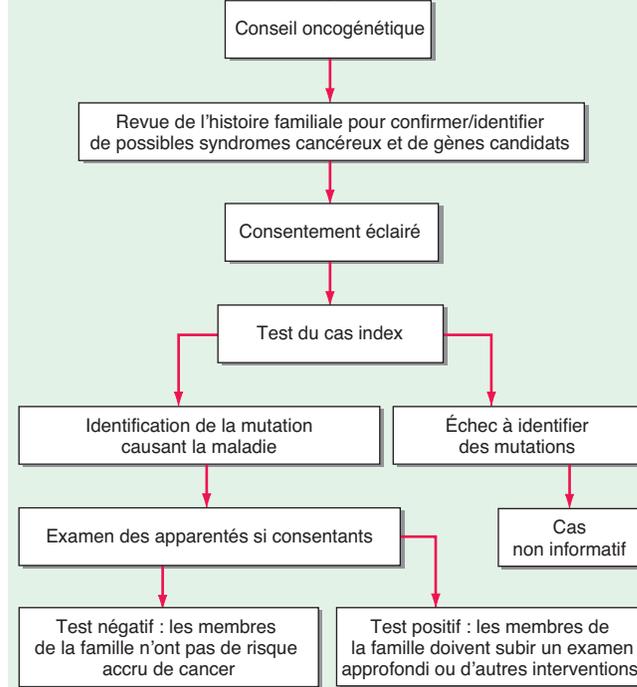


Figure 83-6 Algorithme pour le test génétique d'une famille ayant une prédisposition au cancer. L'étape clef est l'identification d'une mutation chez un patient cancéreux, ce qui permet de tester les membres asymptomatiques de la famille. Les membres asymptomatiques de la famille qui ont un test positif peuvent nécessiter un examen approfondi ou la chirurgie, alors que les autres n'ont pas de risque accru de cancer par rapport à la population générale.

l'effet des miARN sur les voies de signalisation des oncogènes est celui du gène suppresseur *p53*, qui induit la transcription de *miR-34* en réponse à un stress génotoxique, étape essentielle à l'expression de *p53*. L'expression des miARN est très spécifique, leur profil d'expression pouvant fournir des indications précises quant à la lignée cellulaire, au degré de différenciation, à la nature cancéreuse de la prolifération ainsi qu'au pronostic de la tumeur. Toutefois, on ne connaît pas d'exemple de mutation germinale ou somatique des gènes miARN dans les cancers. À ce jour, la seule preuve permettant d'impliquer un gène dans le développement d'un processus néoplasique est la présence d'une mutation. À côté des miARN, des centaines d'autres gènes sont sous- ou surexprimés par rapport à leur activité dans un tissu normal, le rôle de chacun d'entre eux dans le processus de cancérisation restant à déterminer.

VIRUS DANS LES CANCERS HUMAINS

Certaines tumeurs malignes humaines sont associées à des virus. Comme exemples, citons le lymphome de Burkitt (virus d'Epstein-Barr), le carcinome hépatocellulaire (virus de l'hépatite), le cancer du col (papillomavirus humain [HPV]) et la leucémie à cellules T (rétrovirus HTLV-I). Les mécanismes d'action de ces virus sont multiples, mais impliquent toujours l'activation de voies de signalisation ou l'inhibition de produits suppresseurs de tumeurs dans les cellules infectées. Par exemple, les protéines E6 et E7 de HPV se fixent et inactivent les suppresseurs cellulaires *p53* et *pRB*. Isolément, les virus ne sont pas suffisants pour permettre le développement du cancer, mais ils constituent l'un des facteurs intervenant dans le processus à étapes multiples du cancer.

PROFIL D'EXPRESSION DES GÈNES DANS LE CANCER

Le processus de tumorigenèse, piloté par des altérations portant sur les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes et la régulation épigénétique, est associé à des modifications de l'expression des gènes. La mise au point de techniques nouvelles capables de définir leur profil d'expression, basées sur le séquençage ou les puces à ADN, a permis d'étudier l'expression des gènes dans les cellules néoplasiques. En effet, il est maintenant possible d'identifier les niveaux d'expression de milliers de gènes exprimés dans les tissus normaux et cancéreux. La **figure 83-7** illustre une analyse typique par puce de l'expression des gènes dans un cancer. Cette connaissance globale de l'expression des gènes permet de reconnaître l'expression différentielle des gènes et, en principe, d'éclairer la compréhension du circuit moléculaire complexe qui régule le comportement normal et néoplasique. De telles études ont permis d'établir le profil moléculaire de tumeurs, ce qui a débouché sur une classification prenant en compte leurs différences de comportement biologique (classification moléculaire), et aidé à élucider les voies de développement des tumeurs et à identifier des cibles moléculaires pour la détection et le traitement du cancer. Les premières applications pratiques de cette technologie ont suggéré que le profil global d'expression génique peut fournir des informations pronostiques non évidentes à partir d'autres tests cliniques ou biologiques. Le Sanger Cancer Genome Project (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/>) a mis en ligne une base de données dédiée à la collection des profils d'expression des tissus normaux et néoplasiques. Le GEO (Gene Expression Omnibus, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) est une autre base de données en ligne de ces profils d'expression.

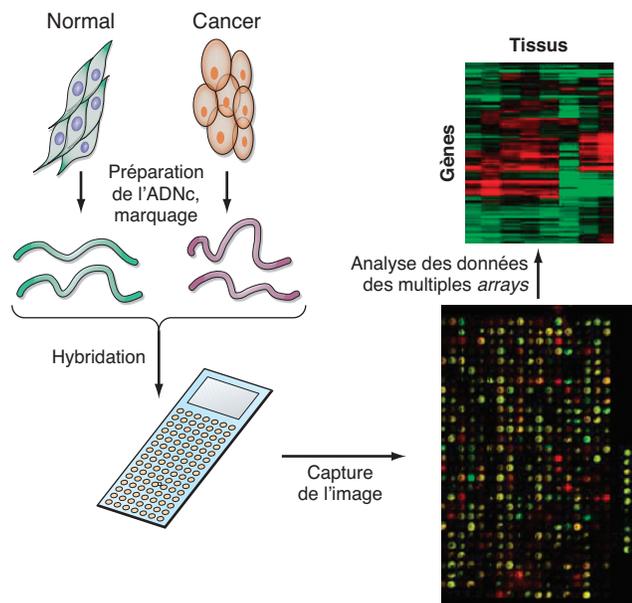


Figure 83-7 Expérience de *micro-array*. L'ARN préparé à partir des cellules est transformé en ADNc par transcription inverse et marqué par des colorants fluorescents (vert pour les cellules normales et rouge pour les cellules cancéreuses). Les sondes fluorescentes sont mélangées et hybridées avec le *micro-array*. Chaque tache est un fragment d'ADNc qui représente un gène différent. L'image est prise par une caméra à fluorescence ; les taches rouges indiquent une expression plus forte dans la tumeur comparée à la référence, alors que les taches vertes traduisent l'opposé. Des signaux jaunes indiquent des niveaux d'expression égaux dans les échantillons normaux et tumoraux. Après analyse, les résultats sont représentés sur un graphique qui montre, pour chaque échantillon, la représentation colorée de l'expression de chaque gène.

INVENTAIRE DU PROFIL GÉNOMIQUE DES CANCERS HUMAINS

Grâce à la finalisation du Projet Génome Humain et aux avancées et techniques de séquençage, l'analyse systématique des mutations des tissus cancéreux est aujourd'hui possible. Les gènes répertoriés dans le génome humain et codant pour des protéines, sont maintenant séquencés en totalité dans les tumeurs du sein, du pancréas, du colorectum et du système nerveux central. Curieusement, on relève dans un cancer établi entre 40 et 100 altérations génétiques affectant les séquences de protéines, alors que des analyses statistiques suggèrent que seuls 8 à 15 gènes sont fonctionnellement impliqués dans la tumorigenèse. L'impression qui découle de ces études et que la plupart des gènes mutés dans ces tumeurs ne le sont que dans une faible proportion d'entre elles (< 5 p. 100), et que seuls quelques gènes (comme *p53* ou *KRAS*) sont mutés dans une forte proportion de tumeurs (**Figure 83-8**). Jusqu'à une période récente, l'intérêt s'est surtout porté sur les gènes fréquemment mutés, mais il est clair que de très nombreux gènes plus rarement mutés contribuent de façon majeure au phénotype du cancer. La compréhension des altérations des voies de transcriptions induites par ces mutations, et de la signification fonctionnelle de ces différentes mutations constitue le défi des recherches à venir. L'atlas du génome des cancers (<http://cancergenome.nih.gov>) est un projet coordonné par le National Cancer Institute et le National Human Genome Research Institute

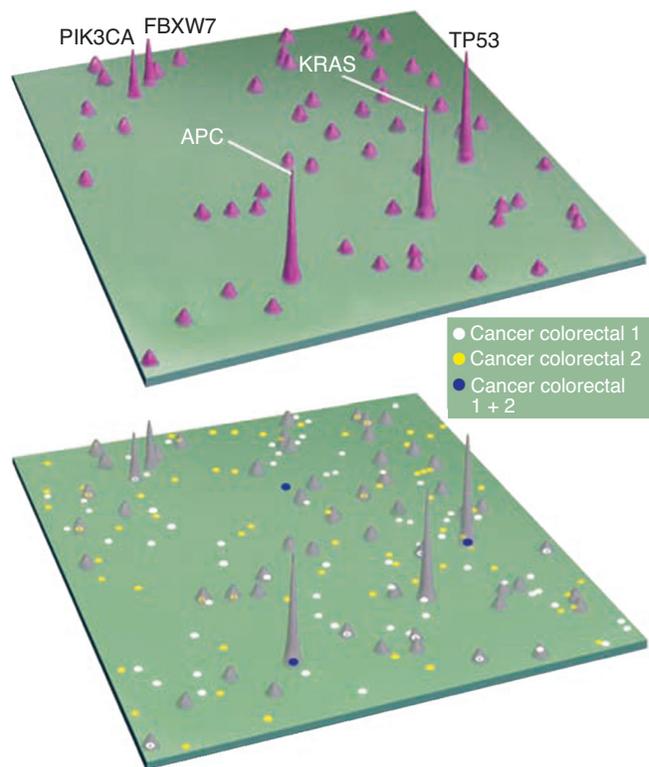


Figure 83-8 Représentation bidimensionnelle des gènes mutés dans le cancer colorectal. La carte bidimensionnelle représente la position chromosomique des gènes *RefSeq* et la hauteur des pics la fréquence des mutations. En haut, les pics les plus importants sont ceux des gènes les plus souvent mutés dans le cancer du côlon, les plus petits représentant les gènes moins fréquemment mutés. En bas, les mutations de deux tumeurs sont indiquées. Noter que de rares mutations se superposent, signant leur présence simultanée dans les deux tumeurs. Ces différences rendent compte de l'hétérogénéité en termes de comportement tumoral et de sensibilité à la chimiothérapie dans les cancers humains. (D'après Wood et al. *Science*, 2007, 318 : 1108 ; avec autorisation.)

afin de caractériser l'ensemble des modifications génomiques impliquées dans les cancers humains.

TRAITEMENT INDIVIDUALISÉ DES CANCERS FONDÉS SUR LEUR PROFIL MOLÉCULAIRE

L'accès au profil d'expression génique et à l'exploration du génome par séquençage a permis des avancées sans précédent dans la compréhension du cancer à l'échelon moléculaire. Ces données suggèrent qu'une connaissance individuelle des mécanismes ou des gènes dérégulés dans une tumeur donnée (génomique personnalisée), pourrait guider les options thérapeutiques mieux ciblées, constituant ainsi un mode de traitement personnalisé. Alors que le comportement des tumeurs est extrêmement hétérogène, même au sein d'un type précis de tumeur, cette conception d'une médecine personnalisée peut fournir une alternative aux traitements actuels conçus pour être appliqués de façon standardisée à tous les patients, et notamment en cas de tumeurs résistantes. Le succès de ce type d'approche dépendra du recensement des informations sur le comportement des cancers et leur expression. À titre d'exemple, l'identification d'une mutation particulière au sein du gène *BRAF* peut indiquer si une tumeur (comme un mélanome) est susceptible de répondre à un médicament ayant pour cible le gène muté. De même, l'identification d'une mutation dans le gène *KRAS* peut indiquer que la tumeur sera peu sensible à l'action d'un anticorps ciblant EGFR. La connaissance de l'expression génique ouvre aussi la perspective de prédire la sensibilité à un médicament, et peut aussi apporter des informations pronostiques. Des tests de diagnostic comme Mammaprint et Oncotype DX pour le cancer du sein sont commercialisés et contribuent à aider les patients et leur médecin dans les choix des traitements. La médecine personnalisée ouvre des voies nouvelles pour le traitement des cancers selon leur profil moléculaire, et cette approche est de nature à bouleverser les bases du traitement des maladies malignes.

L'AVENIR

Une révolution dans la génétique du cancer s'est produite au cours des vingt-cinq dernières années. L'identification des gènes du cancer

a conduit à une meilleure compréhension des processus de la tumorigenèse et a eu d'importantes répercussions dans tous les domaines de la biologie. En particulier, le développement de techniques aussi puissantes que l'analyse des profils d'expression génomique et des mutations a permis de recenser en détail les anomalies moléculaires spécifiques de tumeurs à l'échelon individuel. En outre, sont apparus des traitements capables de cibler spécifiquement ces altérations génétiques. Même si ces progrès n'ont pas encore eu de répercussion majeure dans les domaines de la prévention, du pronostic ou de traitements pour la majorité des cas, on peut augurer que des percées dans ces domaines se feront jour dans une proportion croissante de cancers.

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

- FOULKES WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*, 2008, 359 : 2148.
- LEY TJ et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature*, 2008, 456 : 66.
- MARKOWITZ SD, BERTAGNOLLI M. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009, 361 : 2449.
- MOUSSES S et al. Using biointelligence to search the cancer genome : an epistemological perspective on knowledge recovery strategies to enable precision medical genomics. *Oncogene*, 2009, 27 : S58.
- SCHVARTZMAN JM et al. Mitotic chromosomal instability and cancer : mouse modelling of the human disease. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10 : 102.
- TIMP W et al. A new link between epigenetic progenitor lesions in cancer and the dynamics of signal transduction. *Cell Cycle*, 2009, 8 : 383.
- VOGELSTEIN B, KINZLER KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet*, 1993, 9 : 138.
- WOOD LD et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2007, 318 : 1108.

CHAPITRE 84

Biologie cellulaire des cellules cancéreuses et angiogenèse

Dan L. Longo

BIOLOGIE CELLULAIRE DES CANCERS

Les cancers sont caractérisés par une croissance cellulaire incontrôlée, une propagation vers les tissus avoisinants et à distance (métastases). Un tissu néoplasique dont la croissance est incontrôlée reste bénin s'il n'a pas de potentiel de dissémination tissulaire. La présence de ces deux critères est la caractéristique des tumeurs malignes. Les cancers sont désignés selon leur origine tissulaire : les carcinomes dérivent des épithéliums, les sarcomes du mésenchyme, les *leucémies* et *lymphomes* du tissu hématopoïétique.

Les cancers procèdent presque toujours d'altérations génétiques. Le choriocarcinome fait exception à cette règle car expérimentalement, ces cellules malignes greffées dans un blastocyste animal donnent

naissance à une organogénèse normale en harmonie avec le développement de l'embryon. Une telle évolution paraît incompatible avec la présence de lésions génétiques irréversibles.

Certains cancers semblent initiés par une altération d'un gène dominant engendrant une prolifération incontrôlée. La leucémie myéloïde chronique (*abl*), le lymphome de Burkitt (*c-myc*) en sont deux exemples. Ces gènes dont l'altération engendre une stimulation de croissance cellulaire sont appelés *oncogènes*. Ils ont d'abord été identifiés au sein de virus responsables de tumeurs chez l'animal ; ultérieurement, on a montré que des séquences homologues régissant d'importantes fonctions cellulaires peuvent être incorporées par des virus, et leurs mutations transmises d'hôte à hôte.

Toutefois, la grande majorité des cancers humains est caractérisée par des lésions génétiques multiples, dont chacune contribue à la perte du contrôle sur la prolifération et la différenciation cellulaires, et l'acquisition de propriétés d'invasion et d'angiogenèse. De nombreux cancers évoluent selon des étapes dont chacune modifie l'aspect et le comportement du tissu : hyperplasie, puis adénome, puis dysplasie, puis carcinome in situ, puis cancer invasif (**Tableau 84-1**). Ces modifications ne sont pas observées dans les cellules adultes normales composant le tissu dont le cancer dérivé. En effet, les cellules normales disposent de nombreux dispositifs de sauvegarde s'opposant à une prolifération et une dissémination incontrôlées.

Dans la plupart des organes, la capacité de prolifération, restreinte aux seules cellules immatures non fonctionnelles, régresse lors de la différenciation et l'acquisition de fonctions cellulaires spécifiques. L'expansion du