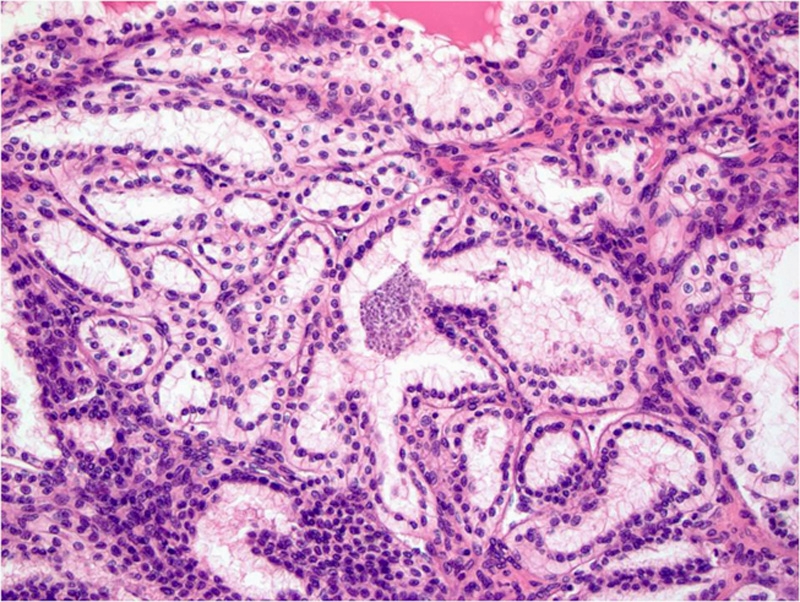
Le carcinome à cellules claires du rein

1. **Introduction sur le cancer :**

Le carcinome à cellules claires est un cancer touchant le rein, il correspond à la transformation et à la multiplication anormale d’une cellule à la base saine. Cette tumeur se développe à partir du tube contourné proximal (au niveau du parenchyme rénal). C’est la plus fréquente des tumeurs malignes du rein et correspond à environ 85% de ces tumeurs. Son pronostic est le plus mauvais des cancers rénaux malgré un taux de survie à 5 ans variant de 90% à 30% selon le stade de la tumeur : cela est dû au fort risque qu’a la tumeur de métastaser, c’est-à-dire que les cellules tumorales vont migrer ailleurs dans l’organisme via la circulation sanguine ou lymphatique.

Les cellules tumorales découlant de mutations, on a découvert que les gênes les plus fréquemment mutés étaient VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, TP53, …

* <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?hn=carcinoma&in=t&sh=clear_cell_renal_cell_carcinoma&sn=kidney&ss=NS>
* Signes cliniques :

40% des découvertes de ce cancer sont fortuites : il est assez asymptomatique. Cependant des signes urologiques sont associés à une triade : hématurie/lombalgie/masse lombaire. Les signes généraux sont un syndrome paranéoplasique et des métastases révélatrices.

* Traitement :

Dans le carcinome rénal, le traitement va essentiellement être chirurgical (néphrectomie) car ce cancer est considéré comme chimio-résistant. En effet, l’efficacité des chimiothérapies conventionnelles est extrêmement réduite quelque soit le type de carcinome rénal.   
 D’autres alternatives vont ainsi être possibles. L’immunothérapie a été un des premiers traitements utilisé dans le cas de cancers du rein métastasés (cas du carcinome à cellules claires). Cependant, seul un faible pourcentage de patients bénéficie de ce type traitement. Mais l’émergence en cancérologie des thérapies ciblées a permis le développement de nouveaux types de traitements. Ainsi, le traitement du carcinome à cellules claires a été récemment révolutionné grâce à une meilleure compréhension des mécanismes de sa carcinogénèse. Il vise à bloquer des mécanismes spécifiques au développement des cellules cancéreuses.   
Dans notre cas, la thérapie aura une action **anti-angiogénique**. Deux cibles sont possibles : VEGF/VEGFR et mTor. La protéine pVHL, codée par le gène VHL, conduit à la dégradation de la protéine HIF par le protéasome. HIF est un facteur de transcription responsable de l’expression de facteurs liés à l’hypoxie tels que le VEGF, le PDGF, le TGF-β etc… En cas **d’hypoxie ou d’inactivation de *VHL*** (comme c’est le cas dans le carcinome à cellules claires), ces facteurs sont surexprimés, le VEGF et le PDGF étant alors responsable d’une néoangiogénèse tumorale importante, favorisant la croissance tumorale et l’extension à distance. D’autre part, HIF est stabilisée par la protéine mTor.   
Des médicaments ont donc été récemment développés pour cibler ces différentes voies. Dans le cas de carcinomes à cellules claires métastatiques **de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire**, on ciblera le VEGF par le *bevacizumab* ou son récepteur VEGFR par le *sunitinib* ou le *sorafenib*. Cependant, si le patient présente **un mauvais pronostic,** on préconisera plutôt le *temsirolimus* qui ciblera la mTor. Ces médicaments sont actuellement testés en situation adjuvante ou néo-adjuvante, afin d’améliorer la survie des patients opérés à visée curative.

Si vous êtes atteints par ce cancer, de nombreux sites et associations de malades peuvent vous renseigner ou vous aider :

* <http://www.cancer-genetics.org/X210201.htm>
* <http://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/tumeurs-du-rein-formes-hereditaires-des-cancers-du-rein-et-depistage-genetique.html>
* <https://www.artur-rein.org/default.asp>

Nous allons étudier ce cancer selon une cohorte TCGA (The Cancer Genome Atlas) analysée par le Jackson Laboratory. Cette étude a été effectuée sur 448 patients atteints de ce cancer.

* [http://www.cbioportal.org/index.do?cancer\_study\_id=kirc\_tcga&Z\_SCORE\_THRESHOLD=2.0&RPPA\_SCORE\_THRESHOLD=2.0&data\_priority=0&case\_set\_id=kirc\_tcga\_cnaseq&gene\_list=AK3 DOCK8 ABCC3 BCAN&geneset\_list=+&tab\_index=tab\_visualize&Action=Submit&genetih](http://www.cbioportal.org/index.do?cancer_study_id=kirc_tcga&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&data_priority=0&case_set_id=kirc_tcga_cnaseq&gene_list=AK3%0ADOCK8%0AABCC3%0ABCAN&geneset_list=+&tab_index=tab_visualize&Action=Submit&geneti)

1. **Les gênes impliqués dans la fusion :**

Nous allons ici étudier des **fusions de gènes** répertoriés dans le base de données «Tumor data portal» du Jackson Laboratory (<http://www.tumorfusions.org>) présentes au sein du cancer étudié. Une fusion de gènes apparaît suite à une délétion ou d’une inversion au sein d’un chromosome ou d’une translocation entre deux chromosomes. Le produit de ces gènes sera donc fusionné au sein d’une même protéine. Il s’agit du sujet de notre étude : nous allons répertoriés ici les informations disponibles sur **deux protéines de fusions** trouvées dans le carcinome à cellules claires du rein.

Lors de cette études, nous allons étudier 2 fusions de gènes : AK3\_\_DOCK8 et ABCC3\_\_BCAN.

* **1ère fusion : entre les gènes AK3 et DOCK8 :**
* Le gène AK3 (*Adénylate kinase 3)* se situe au niveau du **brin non codant** (anti-sens), plus exactement sur le bras court du chromosome 9 au niveau du locus p24.1. L’ARN résultant de la transcription du gène est composé de 8 exons et 7 introns. Il existe 4 isoformes transcrit: AK3-204, AK3-202, AK3-201, AK3-203.
* <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=AK3&keywords=AK3>
* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=Graphics&list_uids=50808>
* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000147853;r=9:4709559-4742043>

AK3 une forte expression au niveau du rein, du tractus gastro-intestinal, du foie et de la vessie. Elle est plus modérée au niveau du cerveau, des tissus endocrines et des tissus musculaires notamment.

* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/ExpressionAtlas?db=core;g=ENSG00000107099;r=9:214854-465259;t=ENST00000524396>
* <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000147853-AK3/tissue>
* Le gène DOCK8 (Dédicator Of Cytokinesis 8) est également situé sur le bras court du chromosome 9 au niveau du locus p24.3 mais celui-ci est sur le **brin codant** (brin sens). L’ARN résultant de la transcription du gène est composé de 54 exons et 53 introns.

Il existe 17 isoformes transcrits : DOCK8-204, DOCK8-205, DOCK8-209, DOCK8-201, DOCK8-202, DOCK8-212, DOCK8-214, DOCK8-213, DOCK8-217, DOCK8-208, DOCK8-215, DOCK8-207, DOCK8-210, DOCK8-216, DOCK8-206, DOCK8-203, DOCK8-211.

* <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DOCK8&keywords=DOCK8>
* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/81704>
* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Splice?g=ENSG00000107099;r=9:214854-465259>

DOCK8 a une expression forte au niveau des poumons, celle-ci est plus modérée au niveau du rein, du cerveau, des tissus endocrines et de la moelle épinière.

* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/ExpressionAtlas?g=ENSG00000147853;r=9:4709559-4742043>
* <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000107099-DOCK8/tissue>
* AK3 et DOCK8 gènes étant sur le même chromosome et dans le sens inverse (un sur le brin sens et un sur le brin anti-sens), il s’agit donc d’une inversion.
* **2ème fusion : entres les gènes ABCC3 et BCAN:**
* Le gène ABCC3 (*ATP Binding Cassette Subfamily C Member 3)* se situe au niveau du **brin codant** (brin sens), plus exactement sur le bras long du chromosome 17 au niveau du locus q21.33. L’ARN résultant de la transcription du gène est composé de 32 exons et 31 introns.

Il existe 18 isoformes : ABCC3-201, ABCC3-202, ABCC3-214, ABCC3-217, ABCC3-203, ABCC3-207, ABCC3-212, ABCC3-210, ABCC3-216, ABCC3-211, ABCC-213, ABCC3-204, ABCC3-208, ABCC3-205, ABCC3-218, ABCC3-209, ABCC3-215, ABCC3-206.

* <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCC3&keywords=ABCC3>
* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8714>
* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000108846;r=17:50634777-50692252>

ABCC3 a une forte expression au niveau des tissus endocrines, de la moelle osseuse, du foie, de la vésicule biliaire et du tractus gastro-intestinal. Cette expression est plus modérée chez le rein, le poumon, le pancréas ou la vessie par exemple, et elle est presque inexistante au niveau du cerveau.

* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/ExpressionAtlas?db=core;g=ENSG00000108846;r=17:50634777-50692252>
* <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000108846-ABCC3/tissue>
* Le gène BCAN (*Brevican)* se situe au niveau du **brin codant** (anti-sens), plus exactement sur le bras long du chromosome 1 au niveau du locus q23.1. L’ARN résultant de la transcription du gène est composé de 15 exons et 14 introns.

Il existe 8 isoformes transcrits: BCAN-201, BCAN-202, BCAN-203, BCAN-205, BCAN-204, BCAN-206, BCAN-207, BCAN-208.

* <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BCAN&keywords=BCAN>
* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/63827>
* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000132692;r=1:156641390-156659532>

BCAN est très majoritairement exprimé au niveau du cerveau, son expression est quasi-nulle sur les autres organes.

* <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/ExpressionAtlas?db=core;g=ENSG00000132692;r=1:156641390-156659532>
* <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000132692-BCAN/tissue>
* On est ici dans le cas d’une translocation. En effet, ces gènes sont situés sur 2 chromosomes différents : le chromosome 17 et le chromosome 1.

1. **Les protéines impliquées dans la fusion :**

* **1ère fusion : entre les gènes AK3 et DOCK8 :**Cette fusion implique 2 protéines solubles dont une avec une activité kinase.

**Protéine codée par AK3 :**

* + - * **Fonction :**Le gène AK3 code pour une protéine GTP /ATP phosphotransférase appelée Adénylate Kinase 3, elle est soluble dans la matrice de la mitochondrie. Il est impliqué dans le maintien de l’homéostasie des nucléotides cellulaires en catalysant l’interconversion des nucléosides phosphates. Elle participe également la réponse au métabolisme plaquettaire élevé de Ca2 + cytosolique et Pyrimidine.  
        🡺 <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9UIJ7>
* **Séquence (format FASTA) :** <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9UIJ7.fasta>  
  Cette protéine est composée de 227 acides aminés.
* **Domaines Pfam de la protéine AK3\_Human – Q9UIJ7 :** [**http://pfam.xfam.org/protein/Q9UIJ7**](http://pfam.xfam.org/protein/Q9UIJ7)

Macintosh HD:Users:Charon:Desktop:Capture d’écran 2018-04-04 à 17.35.33.png

Il existe 2 domaines Pfam pour la protéine codée par 1K3 : le domaine ADK et le domaine ADK lid.

**Protéine codée par DOCK8 :**

* **Fonction :**

Le gène DOCK8 code pour une protéine soluble de la famille DOCK180, c’est-à-dire des facteurs d’échange du nucléotide guanine. Ceux-ci interagissent avec les GTPases Rho et constituent en partie des réseaux de signalisation intracellulaire. Il est également impliqué dans la réponse à Ca2 + cytosolique plaquettaire élevée et dans le développement des mégacaryocytes et la production de plaquettes. Des mutations dans ce gène peuvent conduire à la forme autosomique récessive du syndrome hyper-IgE. De plus il permet une régulation négative du processus apoptotique des cellules T. Il a donc un rôle dans l’immunité.  
🡺<http://www.uniprot.org/uniprot/Q8NF50>

* **Séquence (format FASTA) :** <http://www.uniprot.org/uniprot/Q8NF50.fasta>  
  La protéine est composée de 2099 acides aminés.

**Domaines Pfam de la protéine DOCK8\_Human – Q8NF50 :** <http://pfam.xfam.org/protein/Q8NF50>  
**Macintosh HD:Users:Charon:Desktop:Capture d’écran 2018-04-04 à 17.37.20.png**Il existe 3 domaines Pfam :DUF3398, DOCK-C2 et DHR-2.

* **2ème fusion : entres les gènes ABCC3 et BCAN:**

Cette fusion implique une protéine transmembranaire codée par ABCC3.

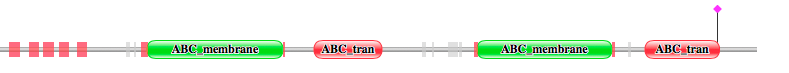
**Protéine codée par ABCC3 :**

* **Fonction :**

La protéine codée par ce gène appartient à la superfamille des transporteurs de la cassette de liaison à l'ATP, autrement dit à la superfamille des transporteurs ABC. Les protéines ABC transportent diverses molécules à travers les membranes extracellulaires et intracellulaires. Cette protéine transmembranaire est un membre de la sous-famille MRP qui est impliquée dans la multirésistance. La fonction spécifique de cette protéine n'a pas encore été déterminée; Cependant, cette protéine peut jouer un rôle dans le transport de l'excrétion biliaire et intestinale des anions organiques. Il est donc impliqué dans l'activité de transporteur et dans l'activité ATPase, couplées au mouvement transmembranaire des substances.  
  
🡺<http://www.uniprot.org/uniprot/O15438>

* <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000108846-ABCC3/tissue>
* **Séquence (format FASTA)**: <http://www.uniprot.org/uniprot/O15438.fasta>  
  La protéine est composée de 1527 acides aminés.

* **Domaine Pfam de la protéine ABCC\_Human\_O15438**:<http://pfam.xfam.org/protein/O15438>



Il existe 4 domaines Pfam : 2 ABC-membranaire, et 2 ABC tran,

**Protéine codée par BCAN :**

* **Fonction :**

Ce gène code pour un membre de la famille lecténique des protéoglycanes sulfate de chondroïtine qui est spécifiquement exprimé dans le système nerveux central. Cette protéine est fortement exprimée dans les gliomes et peut favoriser la croissance et la motilité cellulaire des cellules tumorales du cerveau. Ce gène est impliqué dans le métabolisme du glycosaminoglycane et le métabolisme du sulfate de chondroïtine / sulfate de dermatane. Il a un rôle la liaison aux hydrates de carbone et la liaison à l'acide hyaluronique. Il peut jouer un rôle dans la différenciation terminale et le système nerveux adulte au cours du développement postnatal. Il pourrait stabiliser les interactions entre l'hyaluronane (HA) et les protéoglycanes du cerveau.

🡺<http://www.uniprot.org/uniprot/Q96GW7>

* Séquence (format FASTA) :<http://www.uniprot.org/uniprot/Q96GW7.fasta>   
  La protéine est composée de 911 acides aminés.
* Domaine Pfam de la protéine BCAN\_Human\_Q96GW7 :<http://pfam.xfam.org/protein/Q96GW7>

Macintosh HD:Users:Charon:Desktop:Capture d’écran 2018-04-04 à 17.45.44.png  
La protéine est composée de 6 domaines Pfam : V-set, 2 Xlink, EGF, Lectin C et Sushi.

1. **Relation avec les maladies héréditaires :**

Le carcinome à cellules claires du rein pourrait avoir une origine héréditaire : une translocation chromosomique héréditaire t (3; 8) (p21; q24) pourrait prédisposer certains membres d’une même famille à ce type de cancer. Des études ont montré que ce serait surtout la délétion hautement spécifique du chromosome 3p qui influencerait cette hérédité. De plus  les gènes VHL, MET et CUL2 (qui font partis des gènes les plus fréquemment mutés) n'auraient pas de rôle majeur dans l’hérédité de ce carcinome.

* <https://www.omim.org/entry/144700?search=renal%20clear-cell%20carcinoma&highlight=renal%20clearcell%20clear%20carcinomatous%20cell%20carcinoma>

1. **Conclusion sur le rôle de la fusion:**

Grâce au site [www.tumorfusion.org](http://www.tumorfusion.org), nous avons pu voir que plusieurs patients touchés par le carcinome à cellules claires du rein ont eu leurs gènes fusionnés.

On peut supposer que la première fusion (AK3\_DOCK8, 2 protéines solubles avec AK3 qui a une activité kinase) pourra engendrer une protéine ayant un rôle de résistance de la cellule tumorale : DOCK8 va entraîner une désorganisation au niveau immunitaire. Par exemple, la cellule tumorale pourra troubler les signaux intracellulaires de l’immunité ou augmenter la régulation négative du processus apoptotique des cellules T. AK3 ayant un rôle au niveau de l’ATP/GTPase ceci pourra impacter la synthèse de l’ADN des cellules augmentant ainsi leur potentiel tumoral.

Pour la deuxième fusion (ABCC3\_BCAN avec ABCC3 qui est transmembranaire), on a vu que le gène BCAN avait une expression préférentielle au niveau du cerveau. Celui-ci n’ayant aucune activité au niveau rénal on peut supposer que lors de la fusion des 2 gènes la protéine résultante aura une activité au niveau du rein grâce à l’expression tissulaire du gène ABCC3.

ABCC3 a de plus un rôle dans la multi-résistance et peut donc avoir un impact sur la résistance des cellules tumorales aux médicaments ou aux possibles attaques des cellules de l’immunité.