**L’adénocarcinome Pulmonaire: (lung adenocarcinoma)**

**1. Information sur le cancer :**

Le cancer broncho-pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes, et, après le cancer du sein, chez les femmes. Il est la cause de 1,3 millions de décès par an dans le monde.

Les cancers du poumon se divisent en 2 groupes : les carcinomes à petites cellules, dont l’incidence est en diminution et les carcinomes bronchiques non à petites cellules ( CBNPC) constitué principalement des adénocarcinomes, qui représentent environ 50% des cancers du poumon.

Si la majorité des cancers du poumon sont associés à une consommation tabagique, 15% des cancers chez les hommes et 53% des cancers du poumon chez les femmes surviennent chez les non-fumeurs, il s’agit surtout des adénocarcinomes, dont 20% ne sont pas liés au tabac.

L’adénocarcinome pulmonaire est une tumeur maligne de différenciation glandulaire localisée au poumon. Il affecte principalement les cellules situées sur la surface extérieur du poumon. Son incidence ne cesse de croître depuis près de 10 ans.

L’adénocarcinome pulmonaire varie selon sa taille et sa rapidité de croissance. Il existe alors plusieurs catégories d’adénocarcinome , on les classe généralement en fonction de la formes des cellules tumorales.

L’adénocarcinome touche en priorité les fumeurs. Le tabac est de loin le premier facteur de risque de ce type de cancer. Toutefois, l’adénocarcinome pulmonaire est aussi la variété de cancer du poumon la plus fréquente chez les non-fumeurs et chez les femmes. Dans certains cas, c’est l’exposition professionnelle à certaines substances chimiques (comme l’amiante, le radon, l’arsenic, le nickel, le goudron…) qui est à l’origine du cancer.

Certains adénocarcinomes pulmonaires peut présenter une mutation génétique. Les mutations EGFR+, ALK+, KRAS+, sont les trois mutations les plus fréquentes rencontrées.

<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=lung&ss=all&hn=carcinoma&sh=adenocarcinoma&in=t&src=tissue&all_data=n>

Si vous êtes atteint par ce cancer, de nombreux sites d’association et de malades peuvent vous renseigner ou vous aider :

* <https://www.cancer.gov/types/lung>
* <https://www.ligue-cancer.net/localisation/poumon#6>
* <http://www.cancer-genetics.org/X1501.htm>

Nous allons étudier ce cancer selon une cohorte TCGA (Cancer Genome Atlas) analysée par le Jackson Laboratory. Cette étude a été effectuée sur 552 patients atteint de ce cancer.

<http://www.cbioportal.org/study?id=luad_tcga#summary>

Une cohorte TCGA spécifique portée sur les fusions des 4 gènes que nous allons étudier, à savoir EML4\_ALK et CD74\_ROS1, a également été effectuée sur 230 patients. On remarque que les atteintes les plus fréquentes concernent le gène ALK dans 7% des cas ainsi que ROS1 dans 5% des cas, tandis que EML4 est concerné dans 3% des cas et CD74 seulement 0,4%.

<http://www.cbioportal.org/index.do?cancer_study_id=luad_tcga&Z_SCORE_THRESHOLD=2.0&RPPA_SCORE_THRESHOLD=2.0&data_priority=0&case_set_id=luad_tcga_cnaseq&gene_list=CD74%250AROS1%250AEML4%250AALK&geneset_list=+&tab_index=tab_visualize&Action=Submit&genetic_profile_ids_PROFILE_MUTATION_EXTENDED=luad_tcga_mutations&genetic_profile_ids_PROFILE_COPY_NUMBER_ALTERATION=luad_tcga_gistic>

Signes cliniques : Les signes cliniques sont très divers, ce qui explique que le cancer peut être découvert dans des circonstances variées. Certains symptômes sont directement en rapport avec la tumeur : gêne respiratoire, toux, expectorations (crachats) sanglantes, bronchite traînante, pneumonie récidivante. Ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvée dans d’autres maladies. D’autres manifestations sont liées à une extension locorégionale de la tumeur : douleurs au niveau de la paroi thoracique ou de l'épaule, maux de tête, œdème (gonflement) du visage, du cou et des creux au-dessus des clavicules, turgescence des veines jugulaires, gêne ou blocage à la déglutition, altération de la parole, hoquet. Certains signes sont dus à l'extension métastatique : fatigue, amaigrissement, perte d'appétit, fièvre, mal de tête, paralysies, douleurs osseuses.

Diagnostic : Le diagnostic débute par une visite au médecin de famille. Celui-ci questionnera le patient sur les symptômes qu’ils éprouvent et réalisera un examen physique. Avec les informations obtenus, il se peut que le médecin redirige le patient vers un spécialiste ou prescrive des examens afin de vérifier la présence d’un cancer.

On pourra réaliser une radiographie thoracique ou un scanner, une tomodensitométrie, une bronchoscopie et un dosage des marqueurs tumoraux.

Traitements :Il existe trois types de traitements pour la prise en charge d'un cancer du poumon : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie, thérapies ciblées et immunothérapie). Ils peuvent être utilisés seuls ou en association en fonction du stade (le degré d'évolution) de la maladie, de la localisation précise du cancer et de l'état général de santé. Le traitement dépend de chaque patient.

Les traitements utilisés dans notre cas ici, peuvent être le CRIZOTINIB ou le CERITINIB qui sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase de ALK. Ce médicament est homologué pour le traitement des cancers du poumon avancé non à petites cellules ALK-positif.

Quand au cancer dû à la fusion de gènes CD74\_ROS1, on a mis en place un traitement par des inhibiteurs de kinases car les oncokinases produites par la sur-expression de ROS1 y sont sensibles : le Crizotinib également. Cependant, l’acquisition de mécanismes de résistances par les oncokinases a été démontrée c’est pourquoi des traitements combinés sont mis en places.

**2. Les gènes impliqués dans la fusion :**

L’abréviation de ce cancer est : **LUAD**

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 l’adénocarcinome rectal.

Nous allons étudier 2 fusions de gènes : **EML4\_ALK et CD74\_ROS1**

* **1ère fusion : entre les gènes EML4 et ALK**

**EML4\_ALK :** Gène codant pour une protéine avec une activité enzymatique de type kinase.

L’adénocarcinome pulmonaire peut être du à cause de mutations du gêne de fusion ALK-EML4 qui code pour un récepteur à tyrosine kinase par réarrangement des chromosomes. Ce réarrangement entraine une hyperactivation du récepteur et un emballement des voies de signalisation impliquée (prolifération cellulaire,survie, cycle cellulaire).

EML4-ALK cancer pulmonaire positif est un terme médical qui se réfère à une tumeur pulmonaire maligne primaire dont les cellules contiennent une configuration anormale caractéristique de l'ADN dans lequel le gène EML4 associé aux microtubules d'échinodermes est fusionné à la kinase lymphome anaplasique (ALK).

Cette fusion génétique anormale conduit à la production d'une protéine (EML4-ALK) qui semble, dans de nombreux cas, favoriser et maintenir le comportement malin des cellules cancéreuses.

**Ces 2 gênes sont situés sur le chromosome 2.** Les gênes sont orientés /-1(brin complémentaire) et /+1 (brin direct), on est donc en présence d’une inversion.

EML4-ALK est une protéine tyrosine kinase de type fusion qui est générée dans le cancer du poumon non à petites cellules humain (NSCLC) à la suite d'une inversion récurrente des chromosomes, **inv (2) (p21p23).**

Le gène de fusion *EML4-ALK* a été identifié et décrit la première fois dans certains cancers du poumon par une équipe japonaise en 2007 : cette anomalie procède d’une translocation entre 2 gènes, le gène ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) en 2p23 et le gène EML4 ( *Echinoderm Microtubule associated protein Like 4)* en 2p21. Cette altération résulte en faite d’une inversion au niveau du bras court du chromosome 2 et d’une fusion de la région codant pour la tyrosine Kinase ALK.

Le gène de fusion ALK-EML4 sur le chromosome 2p est présent dans environs 3-7% des adénocarcinomes.

<http://203.255.191.229:8080/chimerdbv31/chimerseq_link.cdb?gene_pair=EML4_ALK>

**Introns/Exons :**

**- EML4** : Il y a 26 exons et 25 introns

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/27436>

**- ALK :** Il y a 29 exons et donc 28 introns.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/238>

**Nombre d’isoformes :**

**- EML4 :** ce gène a 8 isoformes :

EML4-201, EML4-202, EML4-203, EML4-204, EML4-205 , EML4- 206 , EML4-207 , EML4-208.

<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Splice?db=core;g=ENSG00000143924;r=2:42169350-42332548>

**- ALK :** ce gène à 7 isoformes :

ALK-201, ALK-202, ALK-203, ALK-204, ALK-205, ALK-206, ALK-207

<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG00000171094;r=2:29192774-29921566;t=ENST00000389048>

**Expression différentielle selon les tissus :**

* **EML4 :** a une forte expression au niveau du rein, des tissus endocriniens , dans la moelle osseuse, dans le poumon , le foie , tractus gastro-intestinal, la peau, la vessie et la prostate.

L’expression est plus modérée au niveau du cerveau, des tissus musculaires, du pancréas et tissus adipeux.

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000143924-EML4/tissue>

* **ALK :** a une forte expression au niveau du cerveau, mais une faible expression dans les autres tissus (le Rein, le Foie, le Poumon , le Pancréas , la vessie, la prostate, les tissus adipeux, les tissus musculaires, les tissus endocriniens).

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171094-ALK/tissue>

* **2ème fusion : entre les gènes CD74 et ROS1**

**Le gène ROS1** est un proto-oncogène, très exprimé dans certaines lignées cellulaires tumorales. Il appartient à la sous-famille des sept gènes codant pour les récepteurs de l'insuline tyrosine kinase. Il code pour une protéine membranaire intégrale de type I avec une activité tyrosine kinase. La protéine peut fonctionner comme un récepteur du facteur de croissance ou de différenciation cellulaire.

Il est situé sur la membrane plasmique cellulaire et possède des domaines intra et extra-cellulaires. Il possède au total 2047 acides aminés. Son domaine transmembranaire se situe de la position 1862aa à 1883aa.

Ce gène se situe sur le chromosome 6q22.1.

<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ROS1>

<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/ROS1ID42144ch6q22.html>

<http://pfam.xfam.org/protein/P08922>

**Le gène CD74** quant à lui, code pour une protéine qui s'associe au complexe d'histocompatibilité majeur (CMH) de classe II, et est pour réguler la présentation de l'antigène pour la réponse immunitaire. Il a donc un rôle important dans l’immunité. Lorsqu'il est lié à la protéine codée, il initie les voies de survie et la prolifération cellulaire. La protéine CD74 est également transmembranaire et possède des domaines extra et intracellulaires. Il a une longueur de 296 acides aminés et son domaine transmembranaire est situé en positions 48aa à 72aa.

Il est situé normalement sur le chromosome 5q32.

<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CD74>

<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/CD74ID45843ch5q33.html>

<http://pfam.xfam.org/protein/P04233>

**Les 2 gènes étant situés sur deux chromosomes différents, on a donc à faire à une translocation de type (6; 6) (q22; q22).**

**CD74 est situé en 5’ et ROS1 en 3’. Ils sont orientés /-1 /-1 soit tous les deux sur le brin complémentaire***.*

Le cancer dû à la fusion des gènes CD74\_ROS1 a été découvert récemment, et les protéines impliquées seraient des oncokinases de fusion venant de la sur expression de ROS1 causant un certain sous-ensembles de carcinomes pulmonaires non à petites cellules NSCLC.  Une étude réalisée sur 114 NSCLC montre que l'expression des transcrits de fusion CD74-ROS1 a été détectée dans 0,9% des 114 NSCLC. La fusion s'est produite entre l'exon 6 de CD74 et l'exon 34 de ROS1 et était une altération dans le cadre. Cette mutation a été détectée chez une femme n’ayant jamais fumé auparavant, bien qu’il semble évident que le facteur tabac majore le risque de développer ce type de cancer. Seul ROS 1 porte l’activité tyrosine kinase. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877438>

<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/study/overview?pmid=23877438>

**Nombre d’introns/exons :**

**- ROS1** : 46 exons et 45 introns

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098>

**- CD74** : 9 exons et 8 introns.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/972>

**Nombre d’isoformes :**

**- ROS1** possède 3 isoformes : ROS1-201 ; ROS1-202 ; ROS1-203

<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Splice?db=core;g=ENSG00000047936;r=6:117288300-117425855>

**- CD74** possède 12 isoformes : CD74-203 ; CD74-206 ; CD74 – 202 ; CD74-212 ; CD74-201 ; CD74-209 ; CD74-204 ; CD74-208 ; CD74-210 ; CD74-211 ; CD74- 205 ; CD74-207

<https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000019582;r=5:150401637-150412929>

**Expression différentielle selon les tissus :**

**- ROS 1** s’exprime très préfentiellement sur les tissus pulmonaires et sur les tissus mâles, particulièrement dans l’épididyme). Il ne s’exprime quasiment pas ou pas du tout sur les autres tissus du corps humain.

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000047936-ROS1/tissue>

**- CD74** est exprimé dans tous les tissus, et de façon plus importante dans les tissus pulmonaires, dans la moëlle osseuse et le système immunitaire ainsi que le tube digestif et les tissus féminins (trompe de Faloppe notamment plus particulièrement).

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000019582-CD74/tissue>

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

**1ere fusion : entre les gènes EML4 et ALK :**

**Protéine codée par EML4 :**

Fonction :

La protéine **Echinoderm microtubule-associated protein-like 4** peut modifier la dynamique d'assemblage des microtubules, de sorte que les microtubules soit légèrement plus longs, mais plus dynamiques.

Elle permet une Interaction sélective et non-covalente avec des microtubules, filaments composés de monomères de tubuline.

Séquence :

Cette protéine possède 981 acides aminés.

**(**Format FASTA) : <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9HC35.fasta>

Domaine Pfam de la protéine EML4\_HUMAN (Q9HC35) :

****

**Protéine codée par ALK :**

Fonction :

La protéine ALK tyrosine kinase receptor est un Récepteur neuronal tyrosine kinase qui est essentiellement et transitoirement exprimé dans des régions spécifiques des systèmes nerveux central et périphérique et joue un rôle important dans la genèse et la différenciation du système nerveux. Transduit des signaux de ligands à la surface de la cellule, par l'activation spécifique de la voie MAPK (mitogen-activated protein kinase). Phosphoryle presque exclusivement à la première tyrosine du motif Y-x-x-Y-Y. Après activation par le ligand, ALK induit la phosphorylation de la tyrosine de CBL, FRS2, IRS1 et SHC1, ainsi que des MAP kinases MAPK1 / ERK2 et MAPK3 / ERK1. Agit comme un récepteur pour les ligands pléiotrophine (PTN), un facteur de croissance sécrété, et la midkine (MDK), un facteur lié au PTN, participant ainsi à la transduction du signal PTN et MDK. La liaison PTN induit l'activation de la voie MAPK, qui est importante pour la signalisation anti-apoptotique du PTN et la régulation de la prolifération cellulaire. La liaison MDK induit la phosphorylation du substrat récepteur de l'insuline cible ALK (IRS1), active les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et la PI3-kinase, ce qui entraîne également une induction de la prolifération cellulaire. Entraîne l'activation de NF-kappa-B, probablement via IRS1 et l'activation de la sérine / thréonine kinase AKT. Le recrutement de IRS1 à l'ALK activé et l'activation de NF-kappa-B sont essentiels pour la croissance autocrine et la signalisation de survie de MDK.

Séquence :

Cette protéine possède 1620 acides aminés.

**(**Format FASTA ): <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9UM73.fasta>

Domaine Pfam de la protéine ALK\_HUMAN ( Q9UM73) :

Macintosh HD:Users:latapieagathe:Desktop:Capture d’écran 2018-04-04 à 18.24.19.pngDomaine MAM : en positon 266-426

Domaine MAM : en positon 480-635

Domaine Glycin rich protéin : en position 726-922

Domain protéin tyrosine kinase : en position 1116-1383

**2eme fusion : entre les gènes CD74 et ROS1**

**Protéine codée par CD74 :**

Fonction :

La protéine CD74 antigen Joue un rôle critique dans le traitement des antigènes du CMH de classe II en stabilisant les hétérodimères alpha / bêta de classe II sans peptide dans un complexe peu après leur synthèse et en dirigeant le transport du complexe du réticulum endoplasmique vers le système endosomal / lysosomal où le traitement et la liaison de l'antigène des peptides antigéniques au CMH de classe II a lieu. Sert de récepteur de surface cellulaire pour la cytokine MIF.

Séquence : Cette protéine possède 296 acides aminés.

**Protéine codée par ROS1 :**

Fonction :

La protéine Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS est un Récepteur tyrosine kinase orphelin (RTK) qui joue un rôle dans la différenciation des cellules épithéliales et la régionalisation de l'épithélium épididymaire proximal. Peut activer plusieurs voies de signalisation en aval liées à la différenciation cellulaire, la prolifération, la croissance et la survie, y compris la voie de signalisation PI3 kinase-mTOR. Médiate la phosphorylation de PTPN11, un activateur de cette voie. Peut également phosphoryler et activer le facteur de transcription STAT3 pour contrôler la croissance cellulaire indépendante de l'ancrage. Médiate la phosphorylation et l'activation de VAV3, un facteur d'échange de nucléotide guanine régulant la morphologie cellulaire. Peut activer d'autres protéines de signalisation en aval, y compris AKT1, MAPK1, MAPK3, IRS1 et PLCG2.

Séquence :

Cette protéine possède 2347 acides aminés.

(Format Fasta) : <http://www.uniprot.org/uniprot/P08922.fasta>



4. Relation avec les maladies héréditaires :

Certaines études épidémiologiques ont démontré l'existence d'une prédisposition héréditaire de certains cas et types de cancer du poumon, avec un risque élevé chez les personnes dont les parents sont atteints de cancer du poumon. Dans ces études, des gènes spécifiques communs aux personnes atteintes de cancer du poumon ont été identifiées.

Les cas étudiés n'ont pas été liés au tabagisme actif ; cependant, l'exposition aux fumées de cigarettes n'a pas été écartée. Toutefois, les chercheurs restent actuellement d'accord sur le fait que la prédisposition génétique ne constitue qu'un facteur secondaire dans le développement du cancer. Le rôle de la génétique dans le cancer du poumon reste encore très discuté.

5. Conclusion :

Le réarrangement chromosomique EML4\_ALK entraine donc une hyperactivation du récepteur à activité tyrosine kinase et un emballement des voies de signalisation impliquée (prolifération cellulaire, survie, cycle cellulaire).

La fusion des gènes CD74 et ROS1 entraîne donc la sur-expression d’oncokinases codées par ROS1 et de fait une augmentation de la prolifération et de la survie cellulaire. Les cellules deviennent alors des cellules tumorales. Il existe le traitement au crizotinib qui est un inhibiteur de kinases. Mais des études récentes ont démontré une résistance à ce traitement par des mutations de la kinase codée par ROS1 et par conséquent ont apporté une nécessité de réaliser des traitements combinés.