**BEUCHERIE/POUPAUD**

Adénocarcinome rectal

1. **Informations sur le cancer**

Deuxième cause de cancer après le cancer du poumon chez les hommes, l’adénocarcinome du rectum survient en général après 45 ans. L’origine de ce cancer est souvent une tumeur bénigne (polype adénomateux), qui évolue lentement vers une tumeur maligne. Il se développe à partir des cellules qui constituent la paroi interne du rectum.

Plusieurs sites d’informations ainsi que des associations de malades peuvent aider à appréhender l’adénocarcinome rectal.

* <http://www.cancer-genetics.org/X0501.htm>
* <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Points-cles>
* <https://www.ligue-cancer.net>
* <https://www.france-colon.fr/fr/>

Pour les adénocarcinomes du tractus gastro-intestinal, il existe plusieurs gènes fréquemment mutés (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?wgs=off&sn=large_intestine&ss=rectum&hn=carcinoma&sh=adenocarcinoma&in=t&src=tissue&all_data=n>) dont TP53, APC, KRAS, TTN, FBXW7, PIK3CA, SMAD4, FAT4, LRP1B, NRAS….

Cet adénocarcinome sera étudié selon une cohorte TCGA (The Cancer Genome Atlas) analysée par le Jackson Laboratory. Cette étude fut effectuée sur 167 patients atteints d’un tel cancer.

* Signes cliniques : on observe le plus souvent des troubles persistants ou soudains du transit intestinal tels que des constipations soudaines pouvant s’aggraver, une diarrhée qui se prolonge dans le temps, une augmentation du volume abdominal ou même des vomissements… On peut aussi voir des saignements, les selles sont recouvertes ou mêlées de sang rouge clair ou très foncé.
* Traitements : différents types de traitements existent : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées ; le choix de ces traitements dépend du stade de la maladie. La chirurgie consiste à retirer la tumeur du rectum et le réseau de ganglions lymphatiques contenu dans le mésorectum. En ce qui concerne les thérapies ciblées, on pourra trouver des anticorps monoclonaux dirigés contre des facteurs de croissance. On trouvera le Bevacizumab dirigé contre le facteur de croissance VEGF, qui contribue à l’angiogenèse de ce cancer ; on aura également le Cetuximab et le Panitumumab dirigés contre l’EGF, facteur de croissance accélérant la division des cellules cancéreuses. Il faut noter que ces deux derniers anticorps monoclonaux sont indiqués en l’absence de mutation du gène KRAS.

1. **Les gènes 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 l’adénocarcinome rectal.

Nous allons étudier deux fusions de gènes : A[RHGEF1\_\_UCKL1](http://www.tumorfusions.org/Fusions!fusion?geneNameA=ARHGEF1&geneNameB=UCKL1) et [C17orf37\_\_TEX2](http://www.tumorfusions.org/Fusions!fusion?geneNameA=C17orf37&geneNameB=TEX2).

* **1ère fusion : entre les gènes ARHGEF1 et UCKL1**

* Le gène A «ARHGEF1» ou *Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor 1* est situé sur du bras long du **chromosome 19 au niveau du locus q13.2** (http://www.ensembl.org/Homo\_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000076928;r=19:41883161-41930150), plus précisément sur le **brin sens/direct** **(/1)** ou brin codant (c'est-à-dire le brin non transcrit). L’ARN qui résulte de la transcription de ce gène est constitué de **30 exons et 29 introns**.

De plus, ce gène possède **23** transcrits différents, on appelle ça également des isoformes ou variants d’épissage.

Expression du gène <https://www.gtexportal.org/home/gene/ARHGEF1#geneExpression>

Plus d’informations : site Genecards (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ARHGEF1#protein_expression>) et site Ensembl

<http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000076928;r=19:41883161-41930150>

* Le gène B «UCKL1» ou *Uridine-Cytidine Kinase 1 Like 1* est situé sur le bras long du **chromosome 20 au niveau du locus q13.3** ([Chromosome 20: 63,939,829-63,956,415](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000198276;r=20:63939829-63956415)), plus précisément sur le **brin anti-sens/complémentaire (/-1)** ou brin non codant (c'est-à-dire le brin transcrit). L’ARN qui résulte de la transcription de ce gène est constitué de **15 exons et 14 introns**.

De plus, ce gène possède **7** transcrits différents, on appelle ça également des isoformes ou variants d’épissage.

Expression du gène <https://www.gtexportal.org/home/gene/UCKL1>

Plus d’informations : site Genecards <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UCKL1> et site Ensembl (<http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000198276;r=20:63939829-63956415>)

* Ces gènes sont sur deux chromosomes différents, la fusion est donc le résultat d’une **translocation**. L’identifiant du patient dans lequel la fusion a été détectée : TCGA.G5.6572.01A.
* **2ème fusion : entre les gènes C17orf37 et TEX2**
* Le gène A «C17orf37» est aussi nommé «MIEN1» qui signifie *Migration and Invasion Enhancer 1*. Il est situé sur le bras long du **chromosome 17**, au niveau du locus q12 ([Chromosome 17: 39,728,496-39,730,787](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000141741;r=17:39728496-39730787)), plus précisément sur le brin anti-sens/complémentaire (-1). L’ARN qui résulte de la transcription de ce gène est constitué de **3 exons et 2 introns**.

Ce gène possède 6 transcrits différents (ou isoformes ou variants d’épissage).

Plus d’informations : site Genecards <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIEN1&keywords=c17orf37> et site Ensembl <http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000141741;r=17:39728496-39730787>

Expression du gène (<https://www.gtexportal.org/home/gene/MIEN1>)

* Le gène B «TEX2» ou *Testis Expressed 2* est situé sur le bras long du **chromosome 17** au niveau du locus q23.3 ([Chromosome 17: 64,147,227-64,263,301](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000136478;r=17:64147227-64263301)), sur le brin anti-sens/complémentaire (-1). L’ARN qui résulte de la transcription de ce gène est constitué de **3 exons et 2 introns**.

Ce gène possède 6 transcrits différents (ou isoformes ou variants d’épissage).

Plus d’informations : site Genecards <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TEX2&keywords=TEX2> et site Ensembl

<http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000136478;r=17:64147227-64263301>

Expression du gène <https://www.gtexportal.org/home/gene/TEX2#geneExpression>

* Ces gènes sont sur le même chromosome et dans le même sens, la fusion est donc le résultat d’une **délétion**.

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

* **1ère fusion : entre les gènes ARHGEF1 et UCKL1**

Cette première fusion implique deux protéines solubles.

**Protéine codée par ARHGEF1 :**

* **Fonctions**

La première protéine impliquée est celle codée par le gène A (ARHGEF1), il s’agit de la Rho Guanine nucleotide Exchange Factor (GEF). Elle semble jouer un rôle dans la régulation de la GTPase RhoA. Cette GTPase a un rôle fondamental dans de nombreux processus cellulaires initiés par des stimuli extracellulaires transmis grâce aux récepteurs couplés à une protéine G. La Rho GTPase doit donc former un complexe avec cette protéine G et engendrer un signal dit «rho dépendant». Elle a pour rôle de catalyser l’hydrolyse de la guanosine triphosphate (GTP) qui donnera la guanosine diphosphate (GDP).

Notre protéine codée par ce gène A, la «GEF», régule la Rho GTPase par les sous-unités alpha-12 et alpha-13 se liant à la guanine.

Elle agit en temps que protéine activant ces deux sous-unités de la GTPase (notre protéine peut donc aussi être appelée GAP) : elle favorise dans ce cas l’hydrolyse du GTP. Elle agit également en tant que facteur d’échange de nucléotides guanine (GEF) : elle favorise dans ce cas la substitution du GDP en GTP. Lorsque la sous-unité alpha 13 activée est liée à RhoGEF, l’activité de celle-ci semble stimulée par interaction avec un domaine de type RGS (Regulator of G-protein signaling), en revanche l’activité de RhoGEF est inhibée par liaison à la sous-unité alpha 12 activée de la Rho GTPase.

* **Séquence (format FASTA)** <http://www.uniprot.org/uniprot/Q92888.fasta>
* **Domaines Pfam de la protéine ARHG1\_Human – Q92888**

Sans titre:Users:Admin:Desktop:Capture d’écran 2018-04-03 à 15.26.50.png

Domaine RGS like : domaine régulateur du domaine de signalisation de la protéine G (de l’acide aminé 42 à l’acide aminé 232)

Domaine RhoGEF : domaine structural du facteur d’échange du nucléotide guanine (GEF) pour les GTPases de type Rho/Rac/Cdc42 (de l’acide aminé 420 à l’acide aminé 403)

Il s’agit donc d’une protéine soluble.

**Protéine codée par UCKL1 :**

* **Fonctions**

Cette protéine est ubiquitaire : elle est exprimée dans tous les tissus à l’état normal.

La protéine codée par ce gène est appelée Uridine-Cytidine Kinase Like 1, il s’agit d’une uridine kinase, elle catalyse donc la phosphorylation de l’uridine en uridine monophosphate en liant l’ATP.

Elle est impliquée dans différents processus biologiques : elle contribue à l’étape 1 de la sous-voie qui synthétise le CTP à partir de la cytidine. On note aussi une implication dans la sous-voie de l’étape 1 de la biosynthèse de l’UMP à partir de l’uridine via la voie de sauvetage (procédé consistant à former de l’UMP à partir de ses dérivés) ; cette biosynthèse faisant elle-même partie du métabolisme de la pyrimidine. Selon une étude, la protéine nucléaire EBNA-3 codée par le virus d’Epstein-Barr se lie à une nouvelle uridine kisase humaine *(*[*Kashuba E.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Kashuba+E.%22)*,*[*Kashuba V.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Kashuba+V.%22)*,*[*Sandalova T.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Sandalova+T.%22)*,*[*Klein G.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Klein+G.%22)*,*[*Szekely L.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Szekely+L.%22)*,* [*BMC Cell Biol. 3:23-23(2002)*](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2121-3-23)*[*[*PubMed*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12199906)*] [*[*Europe PMC*](https://europepmc.org/abstract/MED/12199906)*] [*[*Abstract*](http://www.uniprot.org/citations/12199906)*])*. Il a aussi été démontré que cette protéine UCKL1 se lie à une ligase E3, celle-ci étant associée aux lymphocytes NK, contribuant à leur cytotoxicité. Cette liaison renforcerait l’ubiquitination (modifications post-traductionnelles) de la protéine, et donc sa degradation par le protéasome. ***("NK lytic-associated molecule, involved in NK cytotoxic function, is an E3 ligase."*** [*Fortier J.M.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Fortier+J.M.%22)*,*[*Kornbluth J.*](http://www.uniprot.org/uniprot/?query=author:%22Kornbluth+J.%22)*,* [*J. Immunol. 176:6454-6463(2006)*](http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.11.6454)*[*[*PubMed*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709802)*] [*[*Europe PMC*](https://europepmc.org/abstract/MED/16709802)*] [*[*Abstract*](http://www.uniprot.org/citations/16709802)*])*

* **Séquence**

Cette protéine possède 548 acides aminés. La séquence liant l’ATP est située en position 105-112.

Format Fasta : <http://www.uniprot.org/uniprot/Q9NWZ5.fasta>

* **Domaines Pfam de la protéine**

**Sans titre:Users:Admin:Desktop:Capture d’écran 2018-04-03 à 19.33.39.png**

Domaine PRK : domaine phosphoribulokinase en positions 101-287

Domaine UPRTase : domaine uracilphosphoribosyltransférase en positions 129-532.

* **2ème fusion : entre les gènes C17orf37 et TEX2**

**Protéine codée par C17orf37**

* **Fonctions**

Cette protéine augmente la migration cellulaire en induisant la formation de filopodes à la pointe des cellules migrantes. Elle joue également un rôle dans la régulation de l’apoptose (contrôle de CASP3). Elle peut être aussi impliquée dans un processus lié à l’oxydoréduction.

* **Séquence**

Cette protéine est composée de 115 acides aminés.

Format FASTA http://www.uniprot.org/uniprot/Q9BRT3.fasta

* **Domaines Pfam de la protéine**

Sans titre:Users:Admin:Desktop:Capture d’écran 2018-04-03 à 22.39.27.png

Domaine Rdx : domaine de 100 acides aminés retrouvé dans la famille Rdx

**Protéine codée par TEX2 (Testis-expressed sequen 2 protein)**

* **Fonctions**

- Moléculaires : interaction sélective et non covalente avec un lipide.

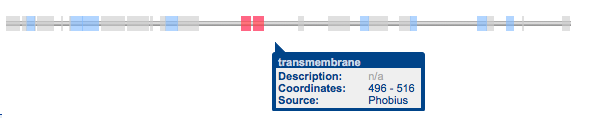
- Implication dans les processus biologiques : transport des lipides, transduction du signal, processus métabolique des sphingolipides

* **Séquence**

Cette protéine est constituée de 1127 acides aminés.

Format FASTA http://www.uniprot.org/uniprot/Q8IWB9.fasta

* **Domaines Pfam de la protéine TEX 2\_HUMAN (Q8IWB9)**

****

Cette protéine possède un domaine transmembranaire aux positions 496-516.

1. **Relation avec les maladies héréditaires**

L’adénocarcinome rectal peut avoir pour origine une polypose adénomateuse familiale. Les individus affectés développent habituellement des centaines à des milliers de polypes adénomateux du rectum, dont une petite partie évolue vers un carcinome s’il n’est pas traité chirurgicalement. Cette polypose adénomateuse familiale est un trouble autosomique dominant mis en évidence dans plusieurs études (<https://www.omim.org/entry/175100?search=rectal%20adenocarcinoma&highlight=rectum%20adenocarcinomatous%20adenocarcinoma%20rectal>).

Certaines fusions de gènes sont associées à des cancers, notamment en ce qui concerne l’adénocarcinome pulmonaire. En effet, une fusion des gènes ALK/EML4 a été identifiée dans ce cancer.

**Conclusions sur le rôle de la fusion**

Le site tumorfusion répertoriant l’ensemble des fusions de gènes impliqué dans l’adénocarcinome rectal révèle l’existence de plusieurs patients dont les gènes sont fusionnés. Nous avons choisi un premier patient atteint de ce cancer ayant subi dans son génome une fusion de deux gènes codant respectivement pour des protéines solubles, à activité kinase notamment. Cette fusion implique une modification de la fonction la protéine, celle-ci pouvant être impliquée dans le développement de ce type de cancer. Un deuxième patient a été sélectionné, celui-ci présentait une fusion de deux gènes codant notamment pour une protéine transmembranaire. Aucune publication n’a eu lieu à ce jour concernant ces deux fusions de gènes.

**Bibliographie scientifique**

*PubMed :*

- [J Surg Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605024) 2018 May;225:142-147. doi: 10.1016/j.jss.2018.01.006. Epub 2018 Feb 21.

# Benchmarking rectal cancer care: institutional compliance with a longitudinal checklist.

[Chapman WC Jr.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chapman%20WC%20Jr.%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)1, [Choi P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choi%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)1, [Hawkins AT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hawkins%20AT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)2, [Hunt SR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hunt%20SR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)1, [Silviera ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silviera%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)1, [Wise PE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wise%20PE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)1, [Mutch MG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutch%20MG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)1, [Glasgow SC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glasgow%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29605024)3.

- [Am J Hum Genet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14902760) 1951 Jun;3(2):167-76.

# A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum.

[GARDNER EJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=GARDNER%20EJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=14902760).

- [BMC Cell Biol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12199906) 2002 Aug 29;3:23. Epub 2002 Aug 29.

# Epstein-Barr virus encoded nuclear protein EBNA-3 binds a novel human uridine kinase/uracil phosphoribosyltransferase.

[Kashuba E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kashuba%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12199906)1, [Kashuba V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kashuba%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12199906), [Sandalova T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sandalova%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12199906), [Klein G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Klein%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12199906), [Szekely L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Szekely%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12199906).

- [J Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709802) 2006 Jun 1;176(11):6454-63.

# NK lytic-associated molecule, involved in NK cytotoxic function, is an E3 ligase.

[Fortier JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fortier%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16709802)1, [Kornbluth J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kornbluth%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16709802).