

Génétique du cancer

I- Généralités

On sait maintenant que le cancer est une maladie génétique, les causes sont multiples, mais toutes peuvent induire une mutation d'un gène.

Des mutations spontanées ou induites par l'environnement surviennent dans un gène et la cellule ou il se trouve subit de multiples divisions cellulaires non contrôlée, conduisant à la formation d'un groupe de cellules appelé : **tumeur**, la dispersion des cellules tumorales au sein du corps, entraînant la formation de nouveaux foyers tumoraux appelés : **métastases**.

Un grand nombre des mutations responsables de cancers sont réparées par des systèmes cellulaires de réparation, les mutations échappant à la réparation peuvent provoquer un cancer.

II- Origine génétique et monoclonale du cancer

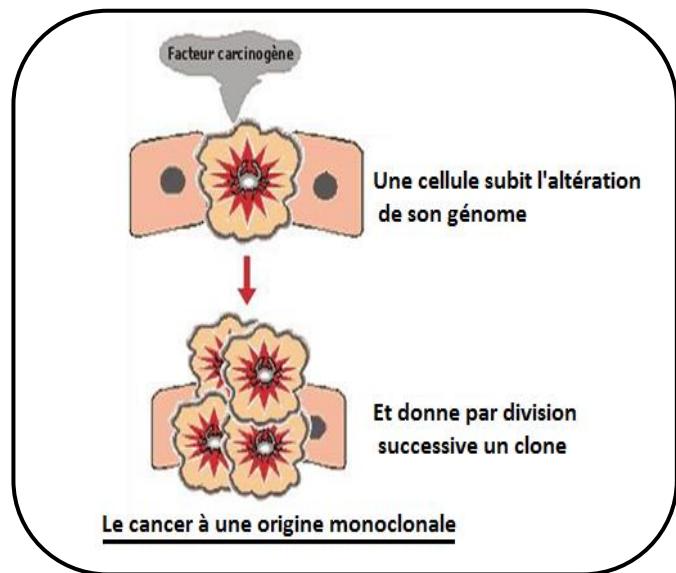
A- Origine génétique :

Actuellement, plusieurs arguments ont permis de mettre en cause les gènes dans l'apparition du cancer :

- 1- Les anomalies de nombre et de structure des chromosomes dans les cellules tumorales.
- 2- La récurrence du même type d'aberration chromosomique dans le même type de tumeur.
- 3- La majorité des facteurs étiologiques (radiations ionisantes, UV, certaines infections virales, certains produits chimiques.....) qui provoquent les mutations de l'ADN conduisent à l'apparition du cancer.
- 4- L'existence de certaines formes de cancers familiaux héréditaires (**5 %** seulement des cancers qui sont héréditaires).

B- Origine monoclonale:

Plusieurs évènements peuvent induire une modification du génome d'une cellule normale. Cette cellule devient anormale et **acquiert des propriétés biologiques nouvelles**. Avec son potentiel prolifératif illimité elle donne naissance à un clone de cellules possédant toutes les mêmes caractéristiques, comme toutes les cellules de la tumeur contiennent le même gène muté, on peut considérer la tumeur comme **un clone mutant**.

**III – Les gènes du cancer**

Le cancer est un phénomène **multiétapes** (la transformation maligne est un processus où il existe de multiples étapes) résultant de l'altération de **gènes** responsables de la **prolifération** cellulaire, de la **déifferenciation** cellulaire et la **régulation du cycle cellulaire**.

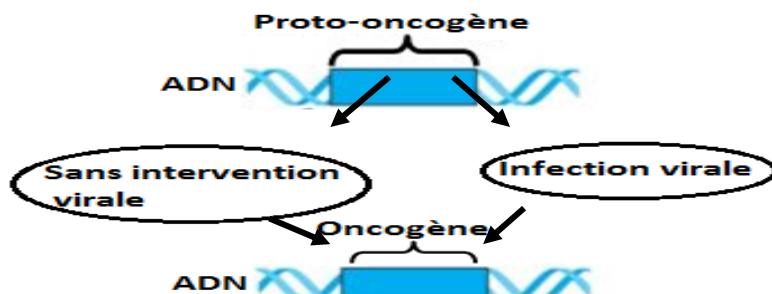
Les gènes qui causent le cancer sont de deux types, d'effets opposés au cours de la carcinogénèse :

1- Les oncogènes facilitent la transformation maligne.

2- Les gènes suppresseurs de tumeur empêchent le développement de la tumeur en régulant les gènes impliqués dans la croissance cellulaire.

A- Les oncogènes :

Tout gène cellulaire, appelé **proto-oncogène**, susceptible de devenir, par suite d'une **modification qualitative** (perte de fonction) ou **quantitative** (amplification d'un gène= surexpression), un **gène transformant**, c'est-à-dire un gène capable de conférer le **phénotype cancéreux** (transformation) à une **cellule normale eucaryote**. Plus de 20 proto-oncogènes ont été identifiés divisés en plusieurs familles (myc, src, sis). Ils ont des fonctions primordiales dans la cellule normale : croissance, prolifération, régulation du métabolisme et différenciation cellulaire. L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale du proto-oncogène : **mode d'action dominant**.



1- Oncogène résultant d'une infection virale (V-onc) :

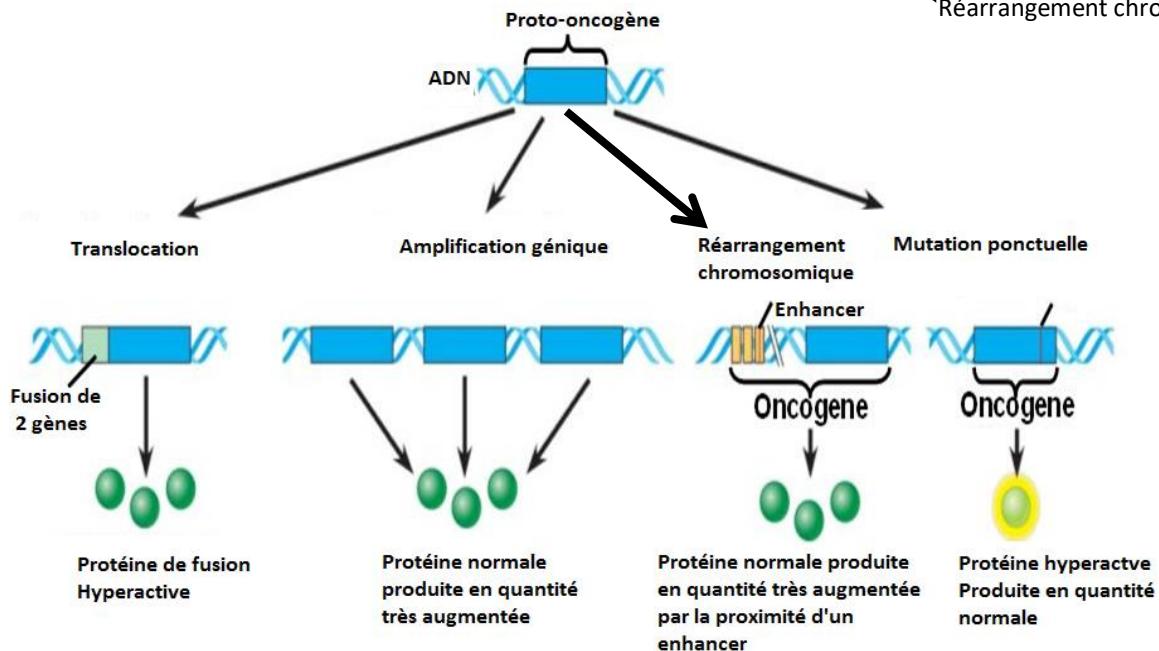
Un virus qui pénètre dans une cellule eucaryote **apporte** avec lui son **promoteur**, qui est **intégré** dans l'**ADN** de la cellule eucaryote provoquant une **hyperactivité d'un proto-oncogène** (l'augmentation de la concentration du produit codé par ce proto-oncogène).

Un virus (surtout un **rétrovirus**) qui pénètre dans une cellule eucaryote, **prélève** un proto-oncogène qui passe dans le **génome viral**, ou il subit des modifications et donne un **oncogène**. Lorsque le virus colonise une **nouvelle cellule**, il lui **transmet** l'oncogène.

2- Oncogène résultant sans intervention virale (C-onc) :

La conversion du proto-oncogène en oncogène peut se produire par

Translocation
 Amplification génique
 Mutation ponctuelle
 Réarrangement chromosomique



L'oncogène agit comme un **allèle dominant** : il suffit qu'il existe sur un seul des deux loci homologues pour qu'il s'exprime et que la cellule subisse des modifications fonctionnelles.

En plus de leur rôle dans la transformation maligne les oncogènes sont responsables du **potentiel d'enveloppement** des tissus voisins et de **la formation des métastases** ainsi que la **résistance au traitement**.

En général, il faut l'action de plusieurs oncogènes en même temps, ou d'un oncogène avec d'autres types de gènes pour que résulte une transformation maligne

B- Les gènes suppresseurs de tumeur (Anti-oncogènes) :

Ce sont des **gènes normaux de la cellule** qui régulent le cycle cellulaire et la différentiation cellulaire, leur produit empêche la cellule de se transformer en cellule maligne.

C'est leur **absence** ou leur **inactivation** qui permet à la tumeur de se développer.

Ces gènes nécessitent **la mutation des deux allèles** de la même cellule pour que se développe une tumeur, ils agissent comme **gènes récessifs**. On décrit :

- **Le gène Rb (secrète la protéine Rb).**
- **Le gène P53 (secrète la protéine P53).**

Rappel sur la régulation du cycle cellulaire : il y a 2 points de contrôle important :

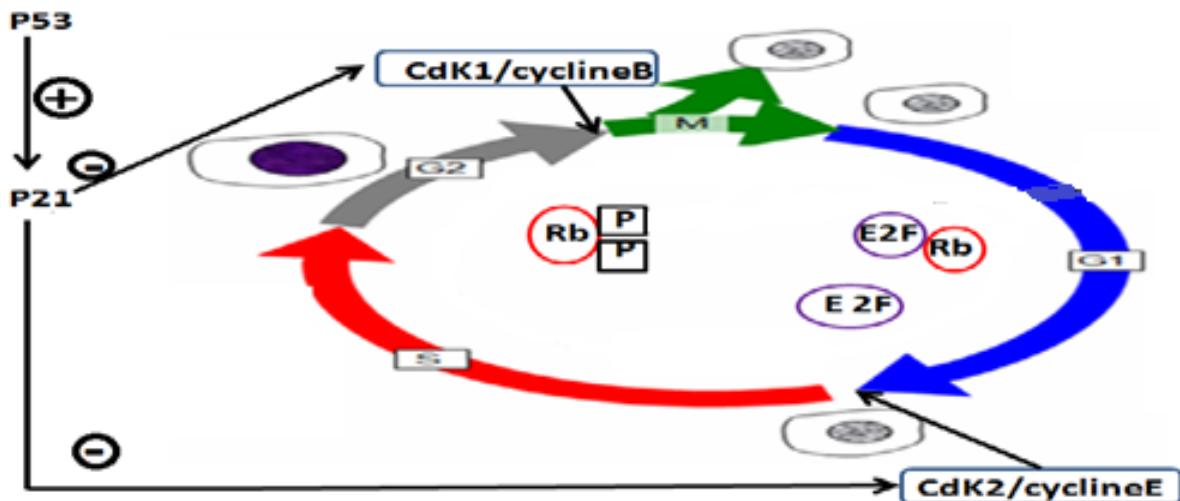
La transition G1-S :

Le complexe **Cdk2/cycline E** est produit à la fin de **G1**, ce complexe phosphoryle la protéine **Rb** et libère le facteur **E2F**, ce facteur permet le passage de la cellule à la phase **S**. Si pendant la phase G1 l'ADN est endommagé, la **protéine P53 reconnaît la lésion et se fixe au promoteur du gène P21**, stimulant ainsi **la sécrétion de la protéine P21**, qui inhibe l'activité de phosphorylation des complexes Cdk/cycline. Ainsi la protéine Rb se lie au facteur E2F empêchant la transition à la phase S et le cycle cellulaire est bloqué en G1.

Si les lésions de l'ADN sont réparées, les processus inhibiteurs sont levés, ce qui conduit au passage à la phase S. Si les lésions de l'ADN ne sont pas réparées protéine la P53 déclenche **l'apoptose** de la cellule.

La transition G2-M :

Le complexe **Cdk1/cycline B** est responsable de cette transition, si la protéine **P53** détecte une lésion au niveau de l'ADN, elle bloque ce complexe et stimule la sécrétion de la protéine **P21**, cette protéine inhibe l'activité du complexe Cdk1/cycline B. Si les lésions de l'ADN sont réparées, les processus inhibiteurs sont levés, ce qui conduit au passage à la phase **M**. Si les lésions de l'ADN ne sont pas réparées la protéine P53 déclenche l'**apoptose** de la cellule.

**La régulation du cycle cellulaire****1- Le gène RB1**

- Il est situé au niveau de la région **13 q14**, code pour une phosphoprotéine **pRB**, dans la cellule normale, elle est inactivée par phosphorylation. La mutation ou l'inactivation du gène RB1 provoque le rétinoblastome (néoplasie maligne au dépend des cellules embryonnaires de la rétine).

- **40%** des rétinoblastomes sont **héritaires**, dans ce cas, ils surviennent chez le nourrisson et l'enfant : ils sont bilatéraux et s'associent à un risque à d'autres cancers.

La première mutation est germinale puis survient une mutation somatique qui provoque le cancer.

- **60%** des rétinoblastomes sont **sporadiques**, dans ce cas, ils surviennent chez l'adulte, ils sont unilatéraux et il n'y a pas de risque accru de survenue d'autres cancers. Les deux mutations sont somatiques.

Le gène P53

- Il est situé dans la région **17 P 13.1**, Il produit une **phosphoprotéine (P53)**, son rôle majeur est la transition de la cellule de la phase **G1** du cycle cellulaire à la **phase S**.
- La P53 régule la réponse de la cellule à un endommagement de l'ADN comme suit :
 - **Les dommages** produits par **l'ADN** provoquent **l'accumulation de protéine P53** dans le noyau, celle-ci arrête le cycle cellulaire et le **bloque en G1** pour permettre aux systèmes de réparation de **réparer l'ADN**. **Si les lésions persistent**, la protéine P53 engage la cellule vers **l'apoptose** ou suicide cellulaire ou mort programmée.

Dans le cancer :

- **la protéine P53 est inactivée** ou **absente**, dans ce cas les cellules ne s'arrêtent pas pour réparer leur ADN s'il est défectueux, il y a sélection de clones cellulaires néoplasiques.
- **Le niveau d'activité de la télomérase** est augmenté contribuant à la prolifération des cellules cancéreuses.

IV-Les cancers héréditaires

- On sait depuis plusieurs années qu'il existe certaines familles qui sont prédisposées pour certains cancers. La prédisposition héréditaire pour certains cancers pourrait naître lors d'une **mutation dans la lignée germinale des gènes suppresseurs de tumeur**.

Ainsi, quand toutes les cellules somatiques d'un individu portent **un allèle mutant**, il y a un risque élevé de formation de tumeur dû à l'inactivation ou la mutation du seul allèle normal.

Exemples de cancers héréditaires :

- **Cancer de la prostate.**
- **Rétinoblastome** : gène RB1 (chromosome 13)
- **Cancer du sein** : gène BRCA1 (chromosome 17), BRCA2 (chromosome 13)
- **Xeroderma pigmentosum** : Maladie **autosomale récessive**, se caractérise par une très grande sensibilité aux UV solaires (enfants de la lune). Les personnes atteintes n'ont pas **d'endonucléase** mise en jeu lors du processus de réparation de l'ADN, il en résulte un nombre considérable de cellules cutanées endommagées qui vont proliférer et conduire à un cancer cutané (cancer de la peau).

- Adénocarcinome du colon.
- Tumeurs de Wilms : tumeur embryonnaire du rein.

V- Cytogénétique du cancer :

- L'une des caractéristiques du cancer est la présence d'un nombre important de cellules en division dans la cellule avec des mitoses souvent anormales. De nombreux cancers possèdent des anomalies chromosomiques spécifiques. Ces anomalies peuvent être : Aneuploïdie, polyploïdie, translocation, inversion, délétion, chromosome en anneau.

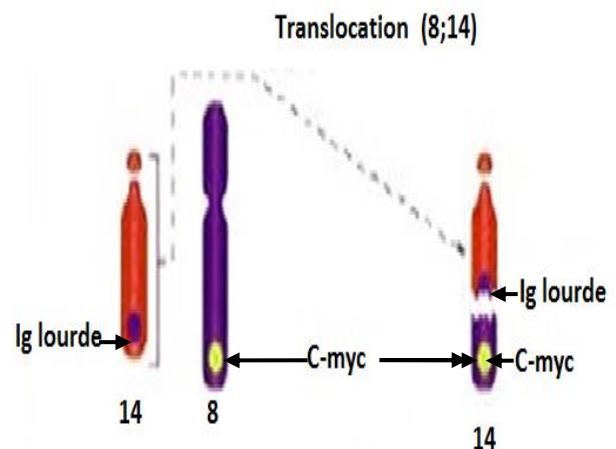
1- Lymphome de Burkitt :

- Il y a une **translocation** (dans tous les cas) entre le chromosome **8** et l'un des

Chromosomes suivants : **14, 2 ou 22**.

- La plus fréquente c'est entre le **8** et **14**, dans ce cas, le **protooncogène « myc »** du

Chromosome **8** se retrouve à côté de l'activateur du gène de la chaîne lourde de l'immunoglobine (**Ig**), il y a alors **surexpression du protooncogène** et stimulation importante de la division cellulaire (surtout au niveau du tissu lymphoïde).



Translocation (8,14) dans le lymphome de Burkitt

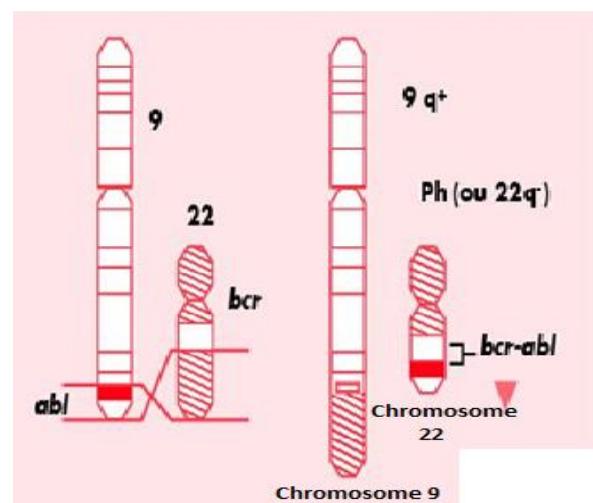
2- Leucémie myéloïde chronique

Il y a souvent une **translocation** entre les chromosomes **9** et **22** qui donne naissance au chromosome **Philadelphie (22 q -)**

Le chromosome Philadelphie est composé de :

- Bras court du chromosome 22.
- Tiers proximal du bras long du chromosome 22.
- Petit segment distal du bras long du chromosome 9.

Cette translocation fait **fusionner** deux **protooncogènes bcr et abl**, ce qui va donner naissance à l'**oncogène bcr/abl**.



Translocation entre les chromosomes 9 et 22

UNIVERSITE D'ALGER I - FACULTE DE MEDECINE D'ALGER ZIANIA
DEPARTEMENT DE MEDECINE DENTAIRE.
PREMIERE ANNEE DE MEDECINE DENTAIRE DE L'ANNEE 2022/2023
MODULE DE GENETIQUE. Dr.HARHAD

Bibliographie :

- 1-** Bretones G, Delgado MD, León J. Myc and cell cycle control. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms.* 2015;1849(5):506-516. doi:10.1016/j.bbagr.2014.03.013
- 2-** Cau, Pierre. Seite, Raymond. *Cours de Biologie Cellulaire.* Paris: éd. Ellipses, 1996
- 3-** Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(3):a026104. doi:10.1101/cshperspect.a026104
- 4-** Harbour JW, Lai SL, Whang-Peng J, Gazdar AF, Minna JD, Kaye FJ. Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. *Science.* 1988;241(4863):353-357. doi:10.1126/science.2838909
- 5-** Huang HJ, Yee JK, Shew JY, et al. Suppression of the neoplastic phenotype by replacement of the RB gene in human cancer cells. *Science.* 1988;242(4885):1563-1566. doi:10.1126/science.3201247