

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA
FACULTE DE MEDECINE
Département de médecine
Laboratoire d'Histologie et de Cytogénétique

1^{ère} Année médecine
Cours de Génétique

GENETIQUE DU CANCER

Elaboré par :
Dr KEBIR .S

Année universitaire : 2015-2016

GENETIQUE DU CANCER

I. Notions générales sur le cancer :

Les cancers sont **très divers**, ils correspondent à une multitude de maladies caractérisées par la présence dans l'organisme d'une **tumeur maligne**. Les cancers diffèrent par la nature de l'organe atteint, le type histologique et le grade de malignité.

Les tumeurs malignes ou cancers résultent d'une croissance **illimitée et autonome d'un clone cellulaire anormal**. Cette prolifération cellulaire aboutit à la formation d'une masse tumorale ou **néoplasie maligne**. Celle-ci **détruit le tissu** normal et **envahi** les tissus environnants et peut donner des **métastases** à distance. **En absence de traitement**, le cancer finit par provoquer la mort du patient.

La connaissance des mécanismes de survenue du cancer et son dépistage précoce, permettent une meilleure prise en charge du patient, et augmentent ses chances de survie.

II. Notions générales sur le cancer :

Avant l'avènement des outils du génie génétique, les recherches sur les cancers étaient essentiellement axées sur les facteurs étiologiques, comme le tabac, les substances chimiques toxiques, les infections virales, les rayonnements solaires ultraviolets et les radiations ionisantes, et il était inconcevable de considérer le cancer comme maladie génétique. **Actuellement** plusieurs arguments ont permis de mettre en cause les gènes dans l'apparition du cancer comme la présence d'anomalies spécifiques du nombre et de la structure des chromosomes dans les cellules tumorales et, la récurrence du même type d'aberrations chromosomiques dans le même type de tumeur.

La majorité des facteurs étiologiques (radiations ionisantes, rayons ultraviolets, substances chimiques ...), agissent en **provoquant une mutation** dans l'ADN des cellules qui se transforment en cellules malignes. Enfin certaines **familles sont particulièrement prédisposées** à certaines formes de cancers. On reconnaît actuellement une origine génétique pour la majorité des cancers. Pour certains cancers **les mécanismes** moléculaires intimes ont été décryptés. Ces mécanismes **ne sont pas identiques** pour toutes les tumeurs. Les recherches sur le cancer retrouvent souvent une anomalie d'un ou de plusieurs des « gènes du cancer ». Il s'agit des **oncogènes** et des gènes **suppresseurs de tumeurs**. Les deux types de gènes ont des effets opposés au cours de la **carcinogenèse**. Les oncogènes facilitent la transformation maligne tandis que les gènes suppresseurs de tumeur, empêchent le développement de la tumeur.

Au cours de la vie de l'individu, les cellules sont continuellement exposées à un environnement hostile. De nombreuses **substances** sont capables de **causer des mutations** de l'ADN. Ces mutations sont **transmissibles à la descendance de la cellule**. Ce dérèglement du programme génétique conduit à un **dysfonctionnement de la cellule**. Plusieurs mécanismes de réparation de l'ADN sont mis en jeu, mais la **réparation n'est pas toujours possible**. Lorsque la cellule **anormale est viable**, elle peut être à l'origine de l'apparition d'un clone cellulaire anormal.

III. Nature clonale du cancer

L'une des caractéristiques des cancers est la présence de cellules en division dans la tumeur, avec des **mitoses souvent anormales**. De nombreux **cancers possèdent des marqueurs chromosomiques**. A **chaque type** particulier de tumeurs malignes correspond une **anomalie chromosomique précise**. Ces anomalies sont très **diverses** : aneuploïdie, polyplôïdie, translocations, inversions, délétions, duplications...

Il est actuellement bien établi que les cellules d'une tumeur maligne constituent un **seul et même clone cellulaire**. Au stade **initial**, une cellule normale subit une **modification de son génome**. Cette cellule **devenue anormale, acquiert des propriétés biologiques nouvelles**. Avec son potentiel **prolifératif illimité**, elle **donne naissance à un clone** de cellules, possédant toutes les mêmes caractéristiques. La nature clonale des cellules d'une tumeur a été démontrée.

Un exemple de clonalité des tumeurs malignes est fourni par les aberrations chromosomiques rencontrées dans les tumeurs. La cytogénétique montre que les cellules de tumeurs **portent toutes la même aberration chromosomique** et sont par conséquent **monoclonales**. C'est ainsi que dans le **lymphome de Burkitt**, un cancer des lymphocytes; toutes les cellules tumorales, possèdent une **anomalie du chromosome 8**. De même pour la **leucémie myéloïde chronique** (cancer des cellules sanguines), les cellules tumorales portent la même aberration chromosomique représentée par le **chromosome Philadelphie**.

IV. Oncogènes

Les oncogènes sont des gènes capables de conférer un phénotype cancéreux à **une cellule eucaryote normale** et provoquer le développement d'une tumeur dans l'organisme. En 1911, Peyton ROUS démontre que le **sarcome du poulet**, cancer du tissu conjonctif, est provoqué par un **virus à ARN (rétrovirus)** appelé **RSV (Rous Sarcoma Virus)**. Dans la **cellule hôte**, l'ARN viral est converti en ADN et intégré à l'ADN de la cellule infectée. En 1976, D. Stehlin et J.M. Bishop, montrent que RSV contient un gène, le **src**, capable de **transformer la cellule hôte en cellule maligne**. Le gène **src** est un **oncogène viral (v-src)**. D'autres rétrovirus contiennent des séquences oncogènes. On sait actuellement que les oncogènes des virus sont en fait au départ, des **gènes cellulaires normaux** que le virus prélève lors de son passage dans la cellule hôte. Ces gènes cellulaires normaux sont appelés protooncogènes. En dehors de toute infection virale, la cellule normale possède deux allèles **protooncogènes**. Lorsque la séquence protooncogène passe dans le génome viral, elle peut subir des **modifications qui la rendent transformante**. Lorsque le virus colonise une nouvelle cellule, il lui transmet l'oncogène défectueux, capable de la transformer en cellule maligne. Les virus à ADN sont également capables d'induire le cancer, leur ADN comporte des séquences oncogènes non retrouvées dans la cellule normale.

On connaît actuellement plusieurs dizaines de protooncogènes distincts, cartographiés sur le génome humain. Les oncogènes sont subdivisés en plusieurs familles (**myc, src, sis, ras...**). Chaque oncogène peut jouer un rôle prépondérant dans le processus cancéreux.

L'oncogène agit par le biais de l'oncoprotéine qu'il produit. Par exemple **v-src** code pour une oncoprotéine de 60 kd, une phosphoprotéine dont l'effet final est la stimulation de production d'AMPcyclique ; **C-sis** code pour l'hormone PDGF (facteur de croissance des

plaquettes) ; **C-erb-b** code pour le récepteur de l'EGF (facteur de croissance épidermique). Les oncogènes **myc, myb** et fos sont impliqués dans le contrôle de la différenciation, et leurs oncoprotéines agissent en régulant l'activité d'autres gènes cellulaires. La comparaison des séquences nucléotidiques a montré une **grande conservation** des protooncogènes cellulaires au cours de l'évolution des espèces. On retrouve les mêmes gènes chez les vertébrés inférieurs, les oiseaux, les mammifères et chez l'homme. Malgré leur action nocive sur l'organisme lorsqu'ils sont altérés, ces gènes n'ont pas été éliminés au cours de l'évolution, à cause des **fonctions importantes** qu'ils assurent dans la cellule normale comme la croissance, la prolifération, la régulation du métabolisme, et la différenciation cellulaire. |

La conversion d'un protooncogène en oncogène capable d'**induire la formation d'**une tumeur peut se produire à l'intérieur de la cellule indépendamment de l'intervention des virus. La conversion tumorigène peut se produire de **trois manières**. L'un de ces mécanismes, est l'**amplification** du gène. La cellule va alors posséder plusieurs copies du gène, ce ci s'observe dans le neuroblastome où on peut dénombrer jusqu'à 1000 copies du gène N-myc ; que la cytogénétique reconnaît comme chromosome double minute. La **transformation maligne** peut se produire suite à **une translocation**, mettant l'oncogène en contiguïté avec un gène activateur, telle est la situation de c-myc dans le lymphome de Burkitt. **La délétion** d'une séquence du gène, peut aboutir par exemple, à son emballage par élimination de l'élément inhibiteur du gène (silencer). Un virus qui pénètre dans la cellule peut **ne pas apporter d'oncogène altéré**, mais un **élément activateur** qui provoque l'activation anormale d'un protooncogène de structure normale (mutation par insertion).

Un oncogène étant un gène de structure altérée, il produit alors une **protéine anormale**, ou des **quantités anormales** d'une protéine de structure normale. La protéine peut être normale mais produite **à un moment inopportun** du cycle cellulaire. L'oncogène peut produire un **ARN anormal**, à durée de vie **prolongée ou normal mais en quantité excessive**.

Un protooncogène transformé tumorigène agit comme **un allèle dominant**, il suffit qu'un seul protooncogène soit muté dans la cellule pour que le phénotype de celle-ci devienne malin.

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

En général, il faut plusieurs oncogènes pour que se produise la transformation maligne.

v. Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes normaux de la cellule, agissant sur la **régulation du cycle cellulaire** et sur la **différenciation** de la cellule. Les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être responsables de l'apparition du cancer. A l'état normal, leurs produits empêchent la cellule de se transformer en cellule maligne. C'est **l'absence ou l'inactivation du gène qui permet à la tumeur de se développer**. Tandis que les produits des **protooncogènes** activent la croissance, les produits des gènes **suppresseurs** de tumeur inhibent la croissance anormale et la transformation maligne. Les gènes suppresseurs de tumeurs ne contribuent à la malignité que lorsque la **fonction des deux allèles est perdue**. Alors que les **oncogènes** agissent comme gènes **dominants**, les gènes **suppresseurs** de tumeur nécessitent la mutation des deux allèles sur les deux chromosomes homologues de la même cellule, pour que se développe une

tumeur. Ainsi bien que transmis selon le mode autosomique dominant, les gènes **suppresseurs** de tumeurs sont considérés comme des **gènes récessifs**, puisqu'il faut que la cellule soit **homozygote** pour la mutation pour qu'elle devienne cancéreuse, on parle de perte de l'hétérozygotie.

VI. Gène RB1 et rétinoblastome

Le gène RB1, **premier** gène suppresseur de tumeur **identifié et cloné**. Long de 180 Kb, le gène RB1 code pour une phosphoprotéine pRB de 927 acides aminés. La protéine joue un rôle clé dans le **contrôle de la prolifération cellulaire**. Elle fait partie des facteurs de transcription nécessaires à la progression du cycle cellulaire vers la division. Dans les cellules normales, **pRB est inactivée par phosphorylation**. Sa mutation ou son inactivation provoque le rétinoblastome.

Le **rétinoblastome** est une tumeur maligne de l'œil qui se développe à partir des cellules **embryonnaires de la rétine**. Dans tous les cas les cellules tumorales présentent une **mutation homozygote causée par une délétion de la bande 13p 14 du chromosome 13**.

Environ 40% des rétinoblastomes sont **héréditaires**, touchant plus d'un individu de la même famille. Dans ces cas les patients sont **généralement des enfants**. La tumeur est souvent bilatérale et son apparition comporte le **risque de survenue d'un second cancer** chez la même personne. **Dans 60% des cas, la tumeur est sporadique**, se manifestant comme un **événement unique** dans une famille. Dans ces cas, la tumeur, se manifeste chez l'adulte, touche un seul œil, sans risque de cancer secondaire.

Dans les formes sporadiques, il y a deux mutations simultanées des deux allèles. Dans les formes familiales, il y a une délétion constitutionnelle, présente dès la naissance, c'est une mutation germinale, portée par les gamètes, et ne provoque pas à elle seule la tumeur. L'apparition d'une tumeur nécessite que **les deux allèles RB1 soient mutés**. Tant que la cellule est hétérozygote pour la mutation, il n'y a pas de transformation maligne. La survenue d'une seconde mutation, dite somatique, sur le second chromosome 13 de la même cellule, fait perdre l'hétérozygotie pour le gène RB1 et provoque la formation d'une tumeur.

VII. Gène p53 et apoptose :

L'apoptose ou mort cellulaire programmée, est un processus actif d'autodestruction de la cellule. L'apoptose est un mécanisme physiologique de protection de l'organisme, dirigé par des gènes **homéotiques**. Il permet d'**éliminer les cellules anormales**, notamment celles qui présentent des mutations. Un déficit du processus apoptotique **peut être** à l'origine du développement d'un cancer. L'apoptose est régulée par deux catégories de gènes opposées. Les gènes **proapoptotiques**, comme **p53**, orientent la cellule anormale **vers la mort** programmée, tandis que les gènes **antiapoptotiques**, comme **BCL2**, favorisent la survie de cette cellule et l'immortalisent. Si cet **équilibre est rompu**, on peut assister au **développement d'un cancer**.

Le gène p53, localisé sur le bras court du **chromosome 17**, code pour une phosphoprotéine de 53 kd. Ce gène est impliqué dans la **régulation de la transcription de l'ADN**. En cas d'**anomalie** de l'ADN, le cycle cellulaire reste **bloqué en G1** afin de permettre la réparation de l'ADN. Si les lésions de l'ADN **persistent**, la cellule **ne peut se diviser**, et le gène p53 engage cette cellule vers l'apoptose [Du mort cellulaire programmée]. Dans de nombreux **cancers**, le gène **p53 se trouve muté ou inactivé**, ce qui permet aux cellules dont l'ADN est **anormal, de survivre sans réparer**

leur ADN. Cela conduit à la sélection du clone cellulaire malin et au développement d'une tumeur.

VIII. Gène C-myc et lymphome de Burkitt :

Le lymphome de Burkitt, tumeur maligne de l'enfant, fréquente en Afrique centrale est favorisé par l'**infection au virus d'Epstein Barr et le paludisme.**

Les cellules malignes sont des lymphocytes immatures, de phénotype B. Dans tous les cas, les cellules tumorales présentent des anomalies du **chromosome 8, qui réalise une translocation avec l'un des chromosomes 14 ; 2 ou 22.**

Les translocations observées dans le lymphome de Burkitt sont :

- t (8 ; 14) (8q24 ; 14q32), entre les chromosomes 8 et 14 dans 75 % des cas ;
- t (2 ; 8) (2p12 ; 8q24), entre les chromosomes 2 et 8 dans 5 % des cas ;
- t (8 ; 22) (8q24 ; 22q11), entre les chromosomes 8 et 22 dans 20 % des cas.

Dans ces translocations il y a **toujours rencontre entre l'oncogène C-myc**, situé normalement sur le chromosome 8 et l'un des **gènes des chaînes des immunoglobulines** situés sur les autres chromosomes.

La juxtaposition de **C-myc aux séquences activatrices** (enhancers) des gènes des chaînes des immunoglobulines, provoque l'**activation anormale de l'oncogène.** Cette activité anormale de C-myc est le point de départ du cancer.

IX. Chromosome Philadelphie de la leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) provient de la transformation maligne d'une cellule souche **hématopoïétique.** Les cellules malignes possèdent un marqueur chromosomique caractéristique, le chromosome Philadelphie (Ph1). Le Ph1 est un élément important du diagnostic, il permet de prédire les remissions et rechutes. Ph1 se forme par translocation entre les **chromosomes 9 et 22** ; soit : t (9 ; 22) (q 34 ; q 11) .

Au cours de l'évolution de la maladie d'autres anomalies chromosomiques peuvent se développer, indiquant une aggravation de la maladie.

La translocation met en présence deux séquences oncogènes, le gène abl, situé sur le chromosome 9, et le gène bcr du chromosome 22, de fonction inconnue. Le gène abl normal, code pour une tyrosine kinase de 145 kd. Le gène chimérique abl-bcr de la LMC, produit une tyrosine kinase de 210 kd d'activité plus grande que le produit du gène abl normal, et qui semble être à la base de la transformation maligne des cellules hématopoïétiques.