

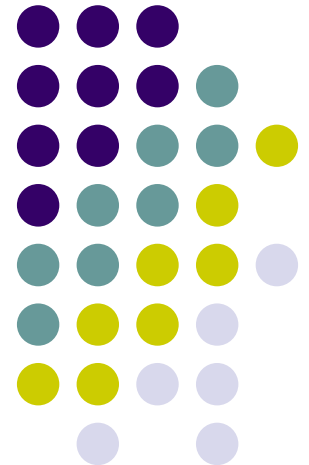
# Génétique et cancer

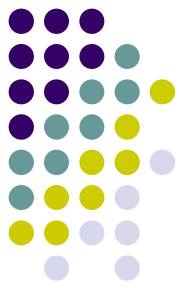
---

## Cours DCEM1

Bobigny, le 26 février 2008

Andrée Delahaye



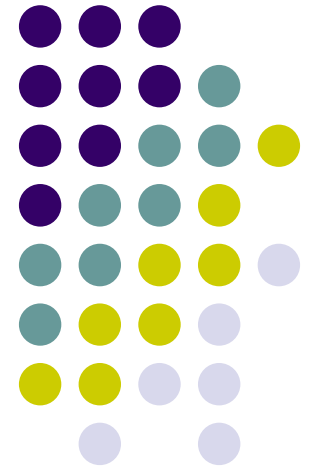


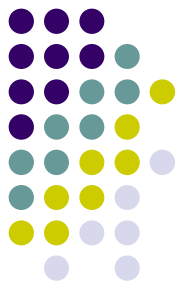
# Plan

1. Définitions
2. Exemples de proto-oncogènes
3. Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs
4. Cancers familiaux
  1. Exemple des cancers du sein et de l'ovaire familiaux
  2. Exemple des cancers colo-rectaux familiaux
5. Consultation d'oncogénétique

# Définitions

---





# Cancer

= maladie caractérisée par une **prolifération cellulaire anormale** au sein d'un tissu normal de l'organisme

= tumeur = néoplasme = néoplasie

## Cancérogénèse

= tumorigénèse = processus aboutissant à la formation d'un cancer/d'une tumeur

# Cancérogénèse



= acquisition de certaines propriétés :

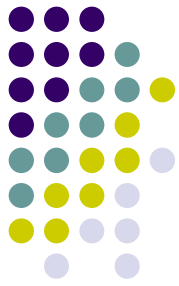
- **immortalité**
  - Abolition de l'apoptose ou mort cellulaire programmée
  - Capacité proliférative illimitée : le nombre usuel de divisions cellulaires pour une cellule humaine est de 50 à 60 (sénescence cellulaire)
- **autonomisation** (de la division cellulaire)
  - Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération
  - Insensibilité aux signaux inhibiteurs de la prolifération
- Capacité de susciter l'**angiogenèse**
- **Infiltration/invasion** : Les cellules tumorales sont capables de passer à l'intérieur d'un vaisseau sanguin afin d'être transportée dans un autre organe ou elles vont générer une seconde tumeur (**métastase**)

# Importance de la génétique dans la cancérogénèse



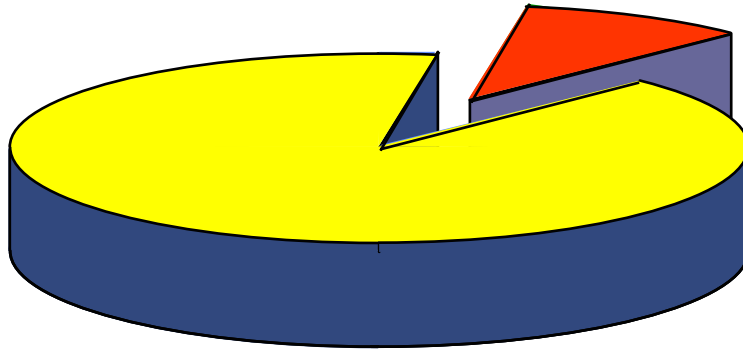
- La cause principale du cancer est l'altération de gènes.
- Le plus souvent il s'agit d'altérations génétiques **somatiques** qui ne sont présentes que dans le tissu malade.
- Seuls 10% des cancers humains sont familiaux, c'est à dire sont associés à une altération **constitutionnelle** (ou **germinale**) d'un gène.

# Prédisposition Génétique au cancer



**Cas héréditaires (Familles)**

**10%**



**Cas sporadiques**

**ou**

**Multifactoriels ?**

**Héréditaires cachés ?**

**90%**



# Gènes et cancer

- **Oncogène** = gène permettant à la cellule d'acquérir les caractéristiques des cellules tumorales
- **Oncoprotéine** = produit protéique d'un oncogène capable
- **Proto-oncogène** = gène capable de devenir un oncogène suite à une modification qualitative ou quantitative
- **Anti-oncogène = gène suppresseur de tumeur = gène**
  - freinant la prolifération cellulaire
  - induisant l'apoptose
  - maintenant la stabilité du génome en réparant l'ADN
  - favorisant la différenciation cellulaire

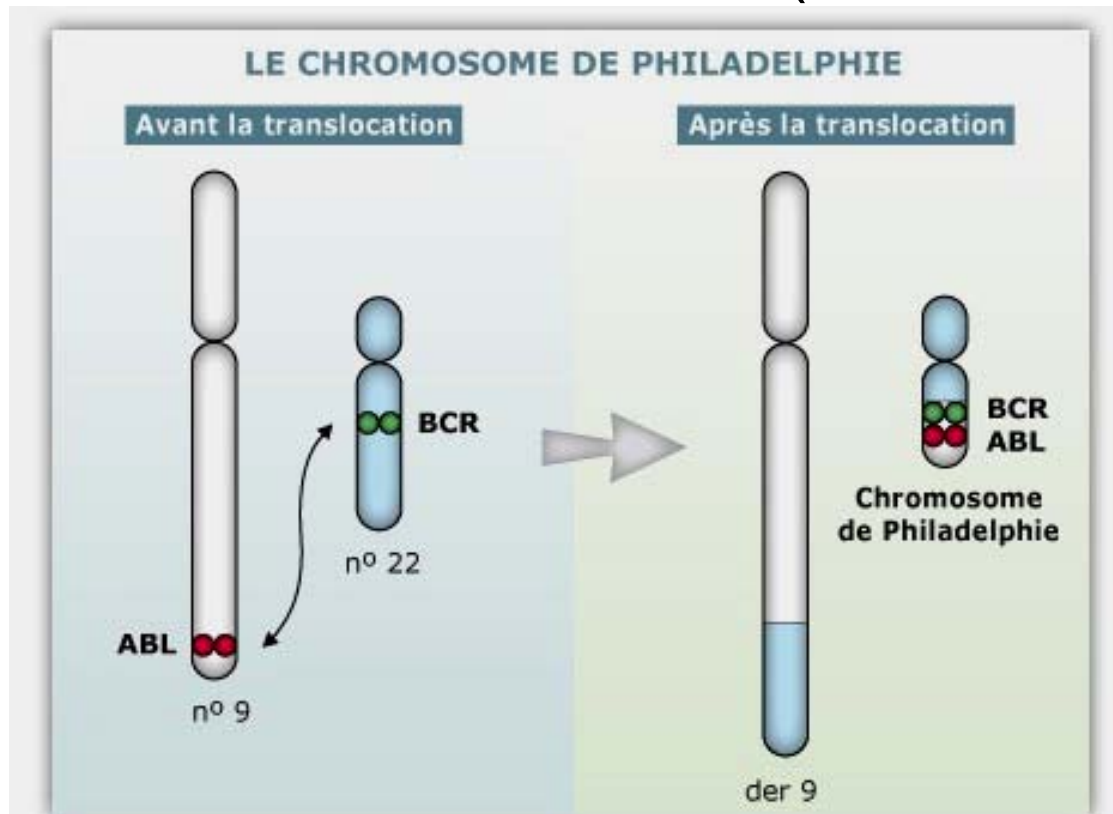
ou  
ou  
ou



# Exemple de proto-oncogène : ABL

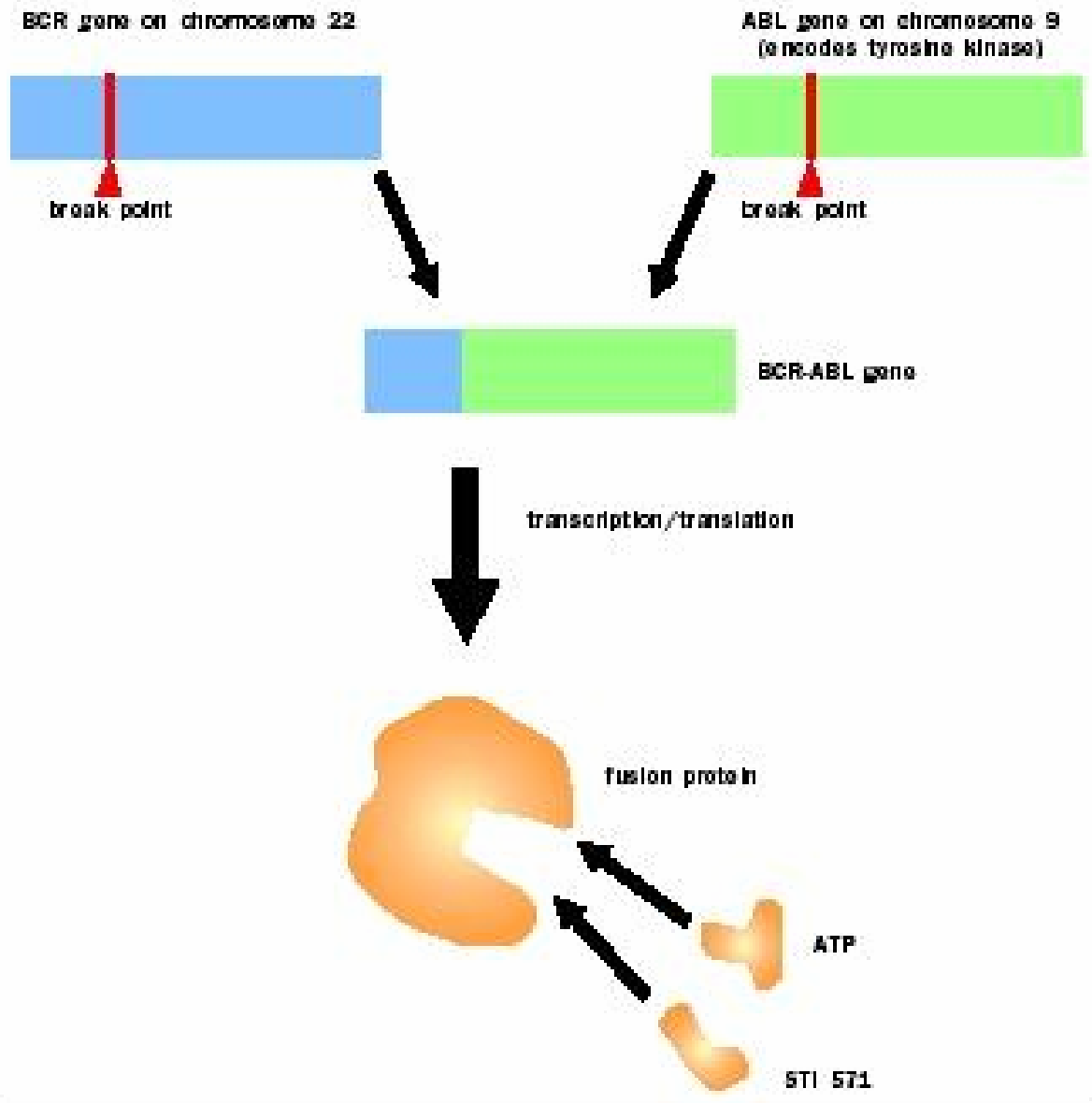


- 95% des Leucémie Myéloïde Chronique
- translocation réciproque t(9;22) (q34;q11)  
→ gène de fusion BCR/ABL (ABL=Abelson)





# BCR-ABL Fusion Gene



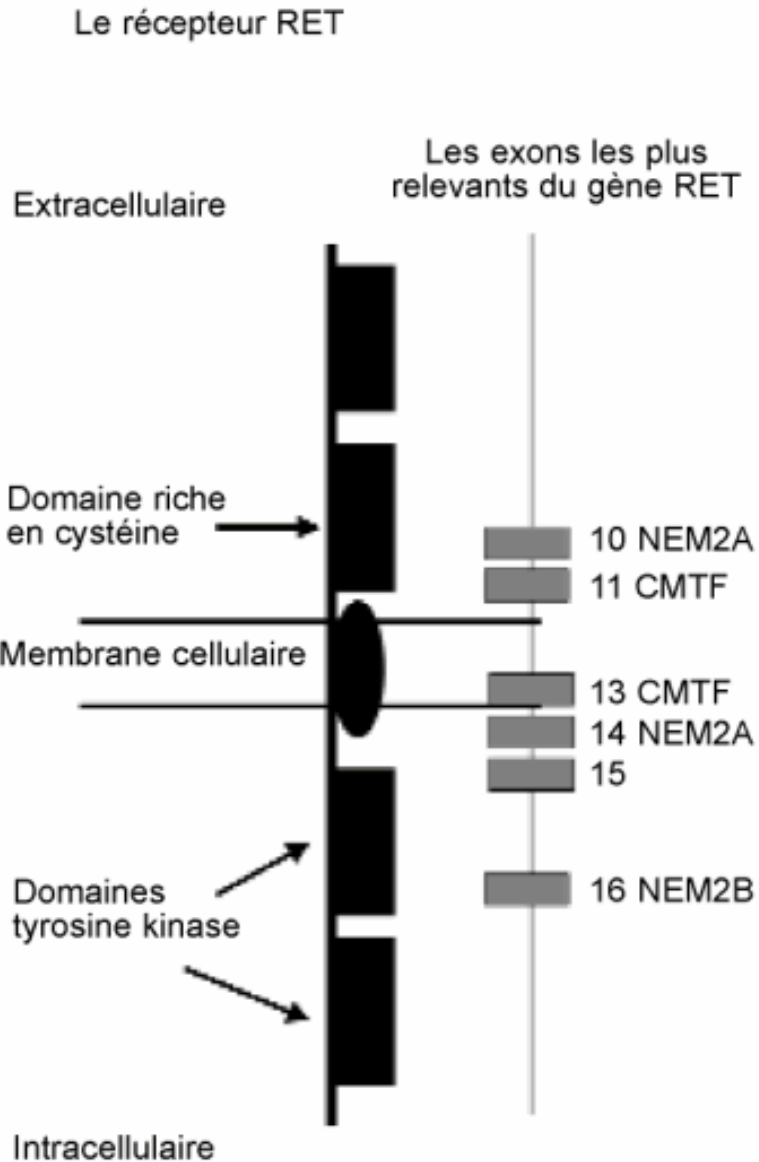
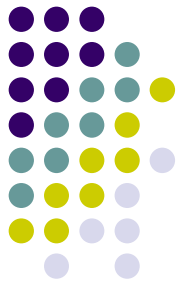
# Proto-oncogène RET et NEM2



Gène RET → récepteur tyrosine kinase

- Mutation avec perte de fonction → maladie d'Hirschsprung
- Mutation constitutionnelle avec gain de fonction →
  - NEM2A : cancer médullaire de la thyroïde (CMT), phéochromocytome, hyperparathyroïdie
  - NEM2B : CMT, phéochromocytome, ganglioneuromatose intestinale et aspect Marfanoïde
  - CMT familial
- Mutation somatique (= acquise) avec gain de fonction → carcinome papillaire de la thyroïde non héréditaire

**Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM)** = maladies héréditaires autosomiques dominantes se traduisant par le développement de tumeurs et hyperplasies dans plusieurs organes endocriniens



**Figure 1.** Représentation schématique de la protéine RET avec les exons les plus pertinents du gène

# Exemple de gène suppresseur de tumeur : RB1 et Rétinoblastome



- Touche le plus souvent l'enfant
- Tumeur embryonnaire d'origine neuroectodermale (rétine)
- Fréquence accrue d'autres cancers : ostéosarcome ,  
pinéalome



**Formes sporadiques**

unilatérales



**Formes héréditaires**

autosomique dominante

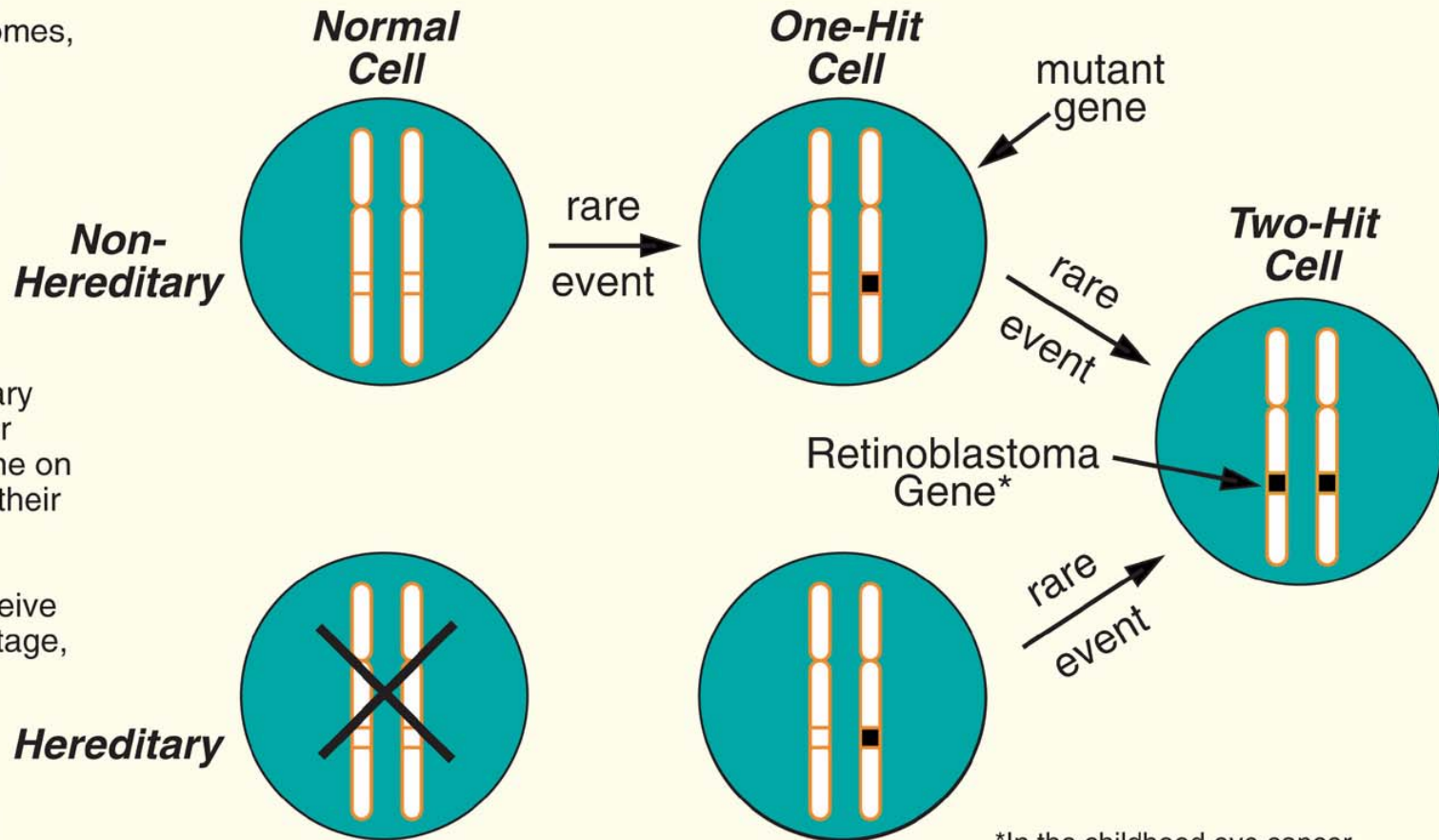
Pénétrance : 90 %

Bilatérale

# Théorie de Knudson



Normal cells have two undamaged chromosomes, one inherited from our mother and one from our father. These chromosomes contain thousands of genes.



People with a hereditary susceptibility to cancer inherit a damaged gene on one chromosome, so their first "hit," or mutation, occurs at conception. Other people may receive the first hit at a later stage, before or after birth.

In either case, if a cell receives damage to the same gene on the second chromosome, that cell can produce a cancer.

\*In the childhood eye cancer retinoblastoma, people who inherit the first hit are 100,000 times more likely to develop a second, cancer-causing mutation.



# Théorie de Knudson

- La cellule n'est capable d'initier une tumeur que si elle contient 2 allèles endommagés.
- Une personne qui hérite d'une copie mutée (mutation constitutionnelle) doit subir une seconde mutation (somatique) pour développer un rétinoblastome
- 2 mutations somatiques peuvent également être à l'origine d'un rétinoblastome chez une personne non prédisposée

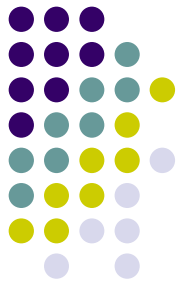


# Le gène RB1 en 13q14

- **Gène suppresseur de tumeur**
- Code la protéine pRb qui inactive la transcription en se liant aux membres du complexe E2F → frein au cycle cellulaire
- Les mutations héréditaires sont des allèles **dominants pour l'individu** (les hétérozygotes développent la maladie) mais sont des allèles **récessifs au niveau de la cellule** (les cellules hétérozygotes ne sont pas à l'origine de tumeurs)



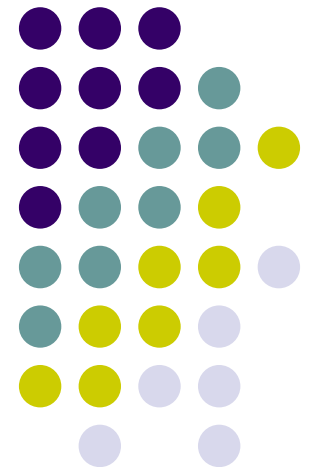
# Comparaison Oncogènes/Gènes suppresseurs de tumeurs

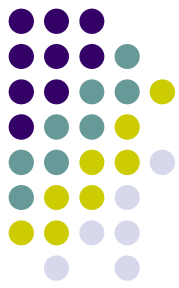


	Oncogènes	Gènes suppresseurs de tumeurs
<ul style="list-style-type: none"><li>● Fonction de la version normale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Favorise la croissance et la prolifération cellulaire</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Régule la croissance et la prolifération cellulaire; peut induire l'apoptose</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Mutation (au niveau cellulaire)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Dominante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Récessive</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Effet de la mutation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Gain de fonction</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Perte de fonction</li></ul>

# Cancers familiaux

---

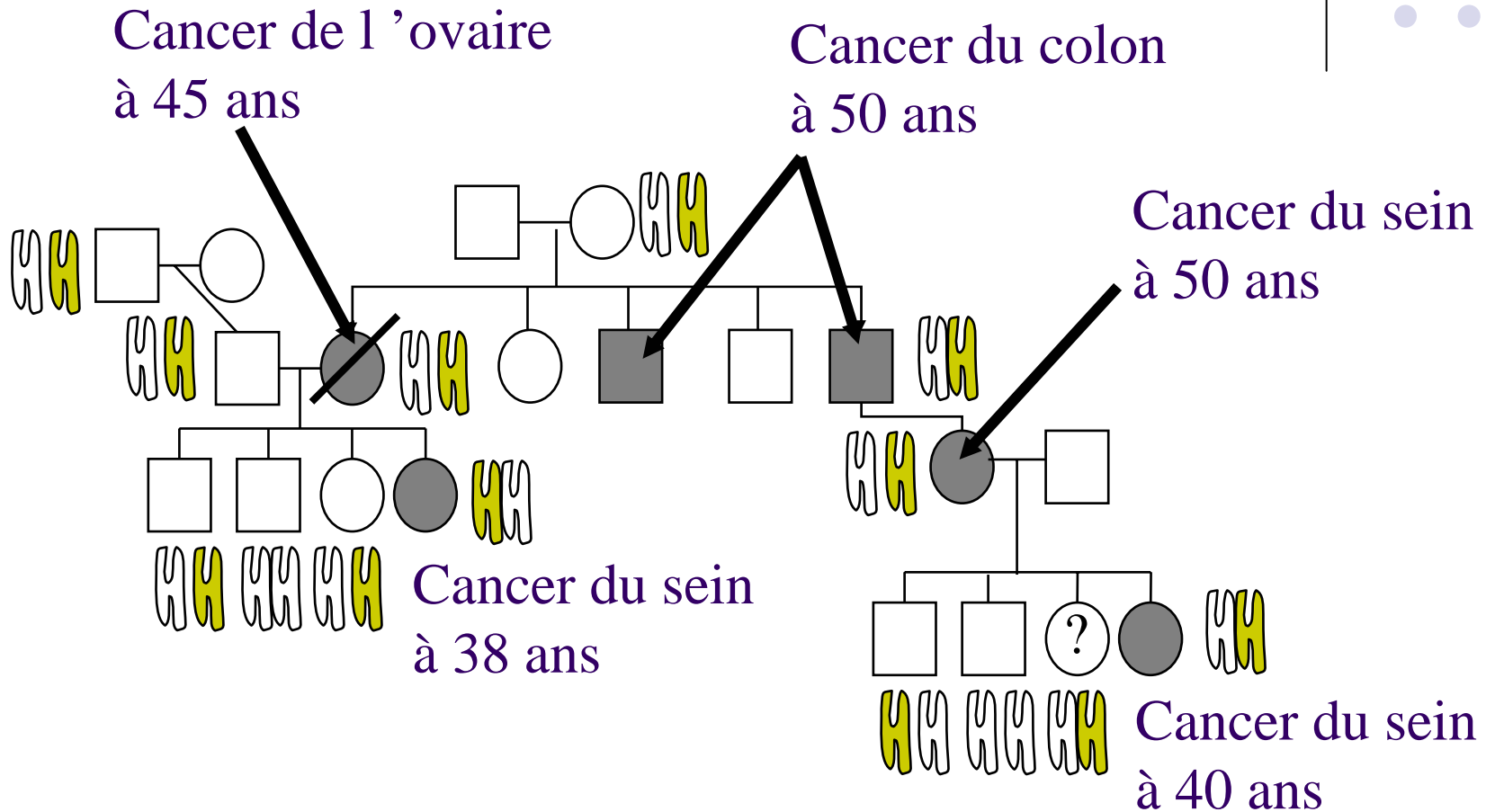
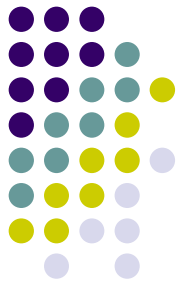




# Cancers Familiaux

## Critères de suspicion de cancers familiaux :

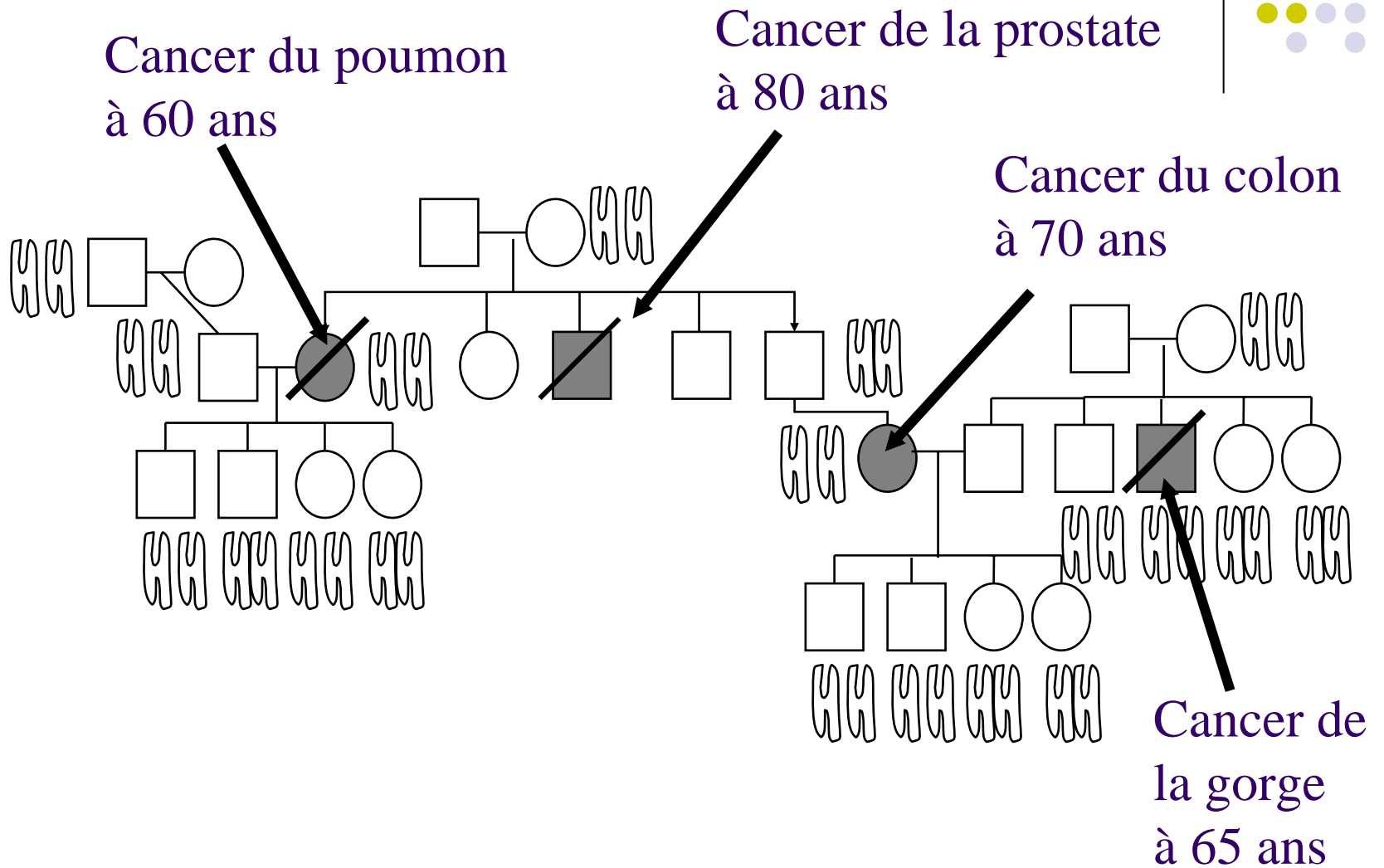
- Transmission AD
  - plusieurs générations, risques de transmission de 50%
- Début précoce
- Atteintes multiples d'emblées
- Atteinte d'autres organes (sein, ovaire / colon, utérus)



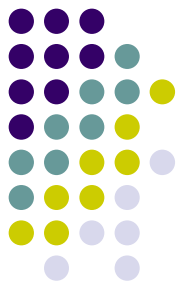
# Famille de cancers génétique



- Critères
  - Cancers de la personne jeune
    - Moins de 40 ans
  - Une seule branche de la famille
    - Passage en dominance, un apparenté du premier degré atteint
  - Associations de cancers classiques
    - Sein, ovaires et colique Gène BRCA1
- Adresser en oncogénétique
  - Surveillance clinique et paraclinique renforcée
    - Mammographie 5 ans avant le cas le plus jeune
    - Echo ovarienne/an
    - Coloscopie 5 ans avant le cas le plus jeune



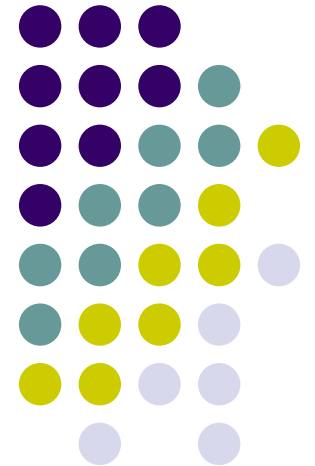
# Pas de susceptibilité familiale



- Cancers de tous types
  - Favorisé par alcool ou tabac
    - Poumon, gorge
  - Fréquence de décès par cancer
    - 1/4
  - Cancer du sein fréquent
    - Touchera 1/10 ou 1/8 femmes

# cancer du sein familial

---



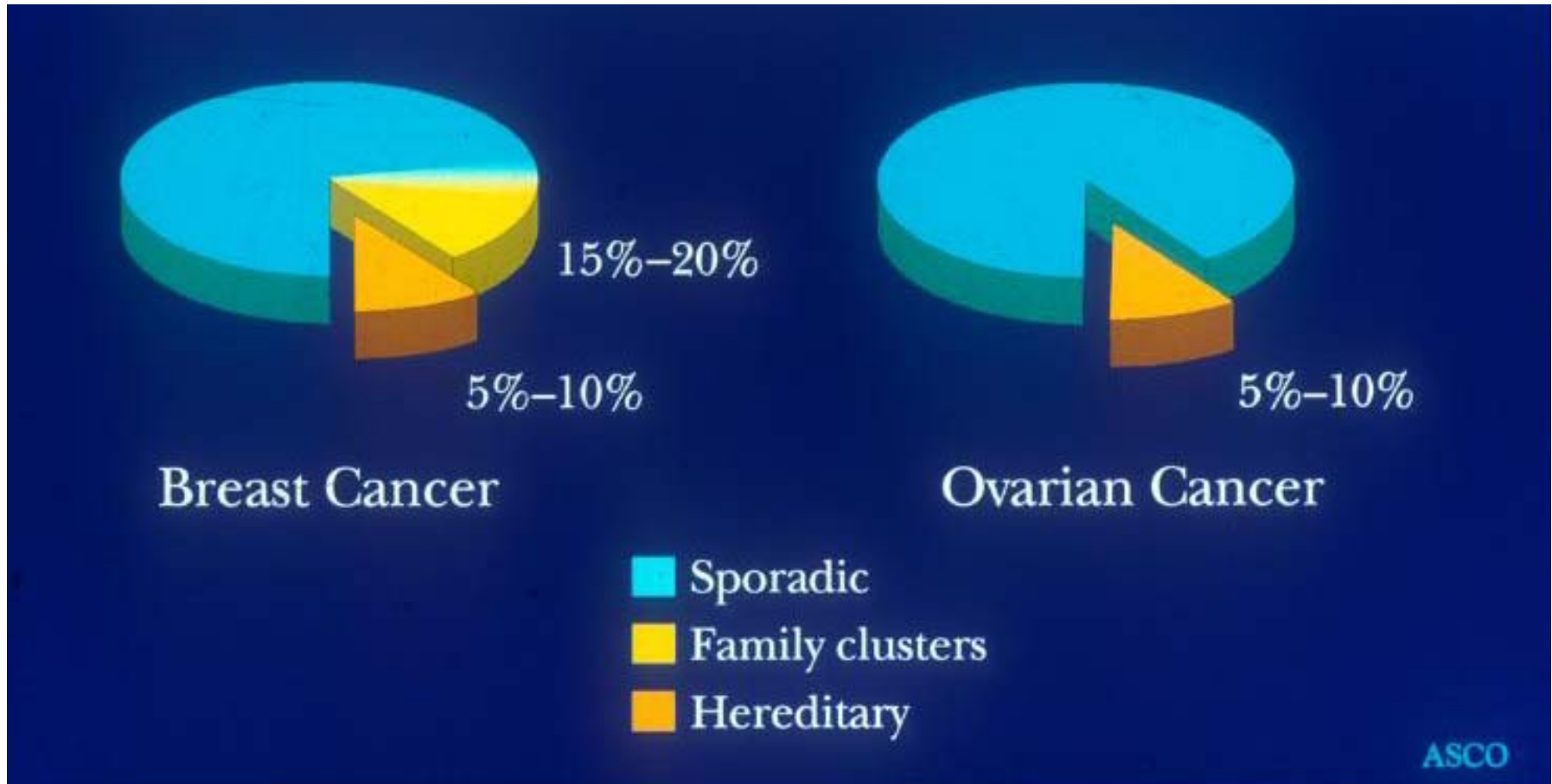




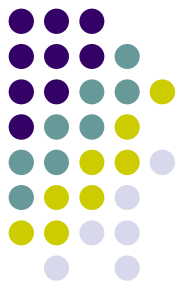
# Cancer du sein familial

- Prévalence du cancer du sein au cours de la vie d'une femme : 1/8
- Risque x 2 si un parent du 1<sup>er</sup> degré a eu un cancer du sein
- *BCRA1* et *BCRA2* gènes jouant un rôle prépondérant dans le cancer du sein familial
- Seul 1 à 3% des cancers du sein sont associés à une mutation de *BCRA1* ou *BCRA2*
  - *20% des K sein avec un atcd familial de K sein*
  - *60 à 80% des K sein avec des atcd familiaux de K sein et de l'ovaire*

# Combien de cancer du sein sont héréditaires ?

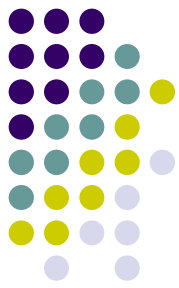


# Risque tumoral des mutations de *BCRA1* et *BCRA2*

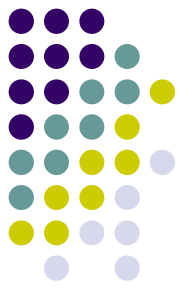


- Risque de cancer du sein < 70 ans de 40 à 85% (10% pop générale)
- Risque de cancer ovarien < 70 ans de 10 à 63% (1% pop générale)
- Risque de cancer < 45 ans:
  - BRCA1: sein 25% et ovaire 10%
  - BRCA2: sein 7% et ovaire 1%
- Risque différent pour BRCA1 et BRCA2
  - BRCA1: sein 65% et ovaire 45%
  - BRCA2: sein 45% et ovaire 11%
- 6% des hommes porteurs d'un mutation de BCRA2 développent un cancer du sein

# Spectre d'expression tumorale en dehors du cancer du sein et de l'ovaire

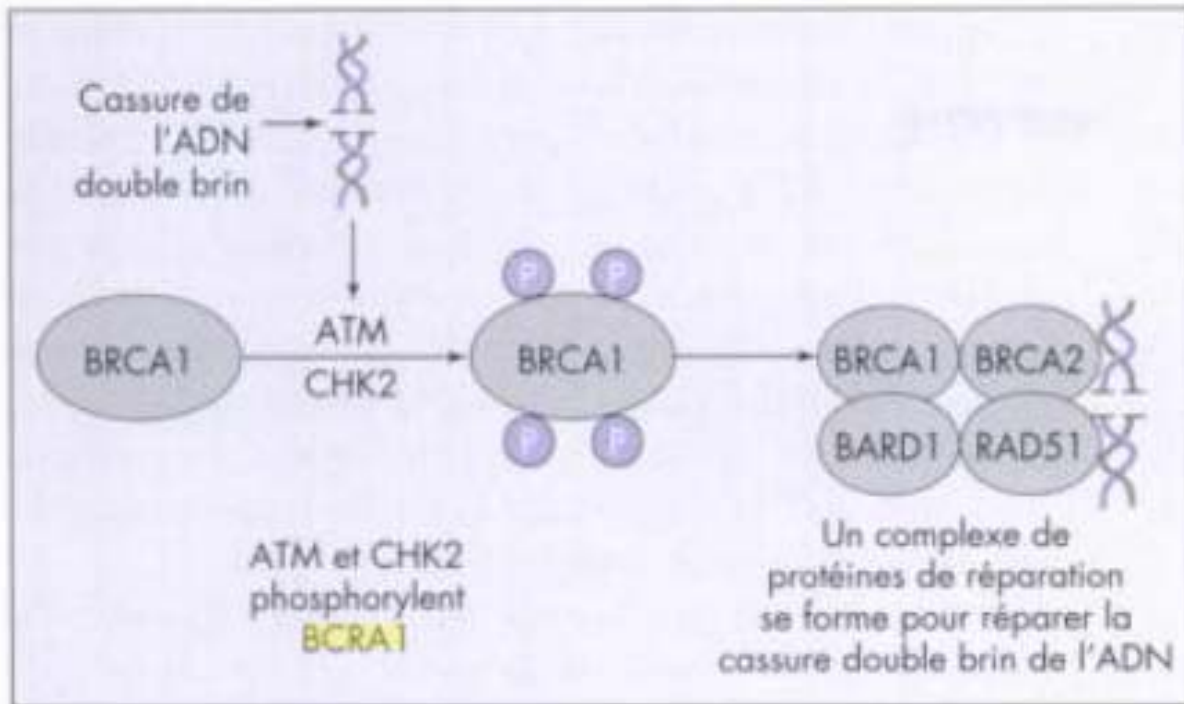


- Sur-risque important de cancer des trompes
- Sur-risque probable de cancer du pancréas en particulier pour BRCA2
- Sur-risque possible de cancer de la prostate / BRCA2
  - risque de 20% < 80 ans
  - risque augmenté < 65 ans
- La non confirmation du risque de mélanome



# ***BCRA1* et *BCRA2***

- Mutations le plus souvent à l'origine de protéines tronquées et une perte de fonction
- 1 mutation constitutionnelle + 1 mutation somatique pour les cellules cancéreuses
- *BCRA1* et *BCRA2* gènes suppresseurs de tumeurs participant aux processus de réparation de l'ADN



**Fig. 11.10** Rôles de **BRCA1** et **BRCA2** dans la réparation de l'ADN. **BRCA1** est phosphorylée par ATM et CHK2 en réponse à des cassures de l'ADN double brin (provoquées par exemple par des rayonnements ionisants). **BRCA1** se lie à **BRCA2**, qui interagit avec **RAD51** pour former un complexe participant à la réparation de l'ADN.



## **GENES DE PREDISPOSITION AU CANCER DU SEIN: gènes majeurs / gènes mineurs**



- **BRCA1/2, TP53, PTEN**
- **Pénétrance élevée**
- **Mutations rares**
- **Risque dans la population générale faible**
- **Kc familiaux à transmission mendélienne**
- **Peu de gènes**



- **ATM, HRAS1...**
- **Pénétrance faible à modérée**
- **Mutations fréquentes**
- **Risque dans la population générale modéré à élevé**
- **Agrégation familiale de Kc ou Kc sporadique**
- **Nombreux gènes**



# Quand y penser ?

- K sein ou ovaire
  - < 40 ans
  - K bilat d'emblée
  - Plusieurs membres même famille
  - K ovaire jeune ou associé à K sein même famille



# Mutation identifiée sur 2 prélèvements indépendants



**oui**

**non**

- Examen clinique 2 fois/an dès l'âge de 25 ans
- Mammographie et échographie ovariennes annuelles
- IRM mammaire annuelle

**Recommandation:** chirurgie prophylactique ovarienne +/- mammaire à discuter au cas par cas en UCP

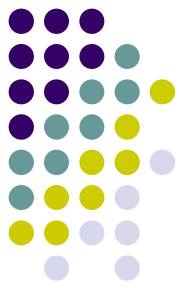
## Histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire

- Antécédents de 3 parents et plus au 1er et 2nd degré atteints quelque soit l'âge
- 2 parents atteints unis 2 à 2 par des liens de parenté au 1er degré dont 1 cas < 50 ans
- 2 parents atteints à un âge < 50 ans apparentés au second degré

**oui et/ou probabilité de faire un cancer du sein  $\geq 15\%$**

**non**

**Risque de la Population générale**



# Annexectomie bilatérale

- Diminue risque de cancers du sein de 50% et cancer de l'ovaire de 90%
- Indication ovariectomie prophylactique à discuter
  - Fonction âge / projet parental
  - Fonction mutation ?

# Mastectomie bilatérale



- Diminue risque
- PB culturel et psychologique ???

## Alternative au dépistage: la mastectomie prophylactique

Groupe Prose: Rebbeck et al, J Clin Oncol 2004

483 femmes porteuse de mutations BRCA1/2 avec suivi de 6.4 ans:

- 105 femmes avec mastectomie (âge moy 38 ans) : 2 cancers (1,9%)
- 378 femmes sans mastectomie: 184 cancers (48,7%)

*Réduction du risque de 90%,  
Réduction de 95% si accompagnée d'une ovariectomie prophylactique*

**Inconvénients:** Risque d'échec  
Impact sur la qualité de vie

Age préconisé: pas avant 30 ans

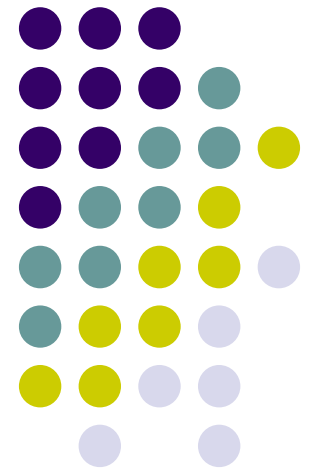
Information de la patiente sur les avantages, les risques et les alternatives

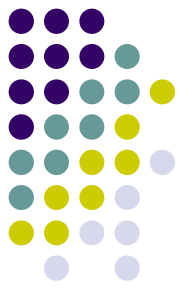
Consultation auprès d'un psychologue

Sur avis d'une consultation multidisciplinaire

# Cancer colorectal familiar

---





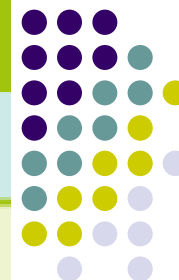
# Cancer du colon

- Touche 1/20 américain
- Présente souvent une agrégation familiale
- 5 à 10% seulement sont des syndromes autosomiques dominants

les 2 plus fréquents :

- Polypose adénomateuse colique familiale = Sd de Gardner
- Cancer colorectal héréditaire sans polypose = HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) = Sd Lynch

**Tableau 1.** Principaux facteurs de risque du cancer colorectal



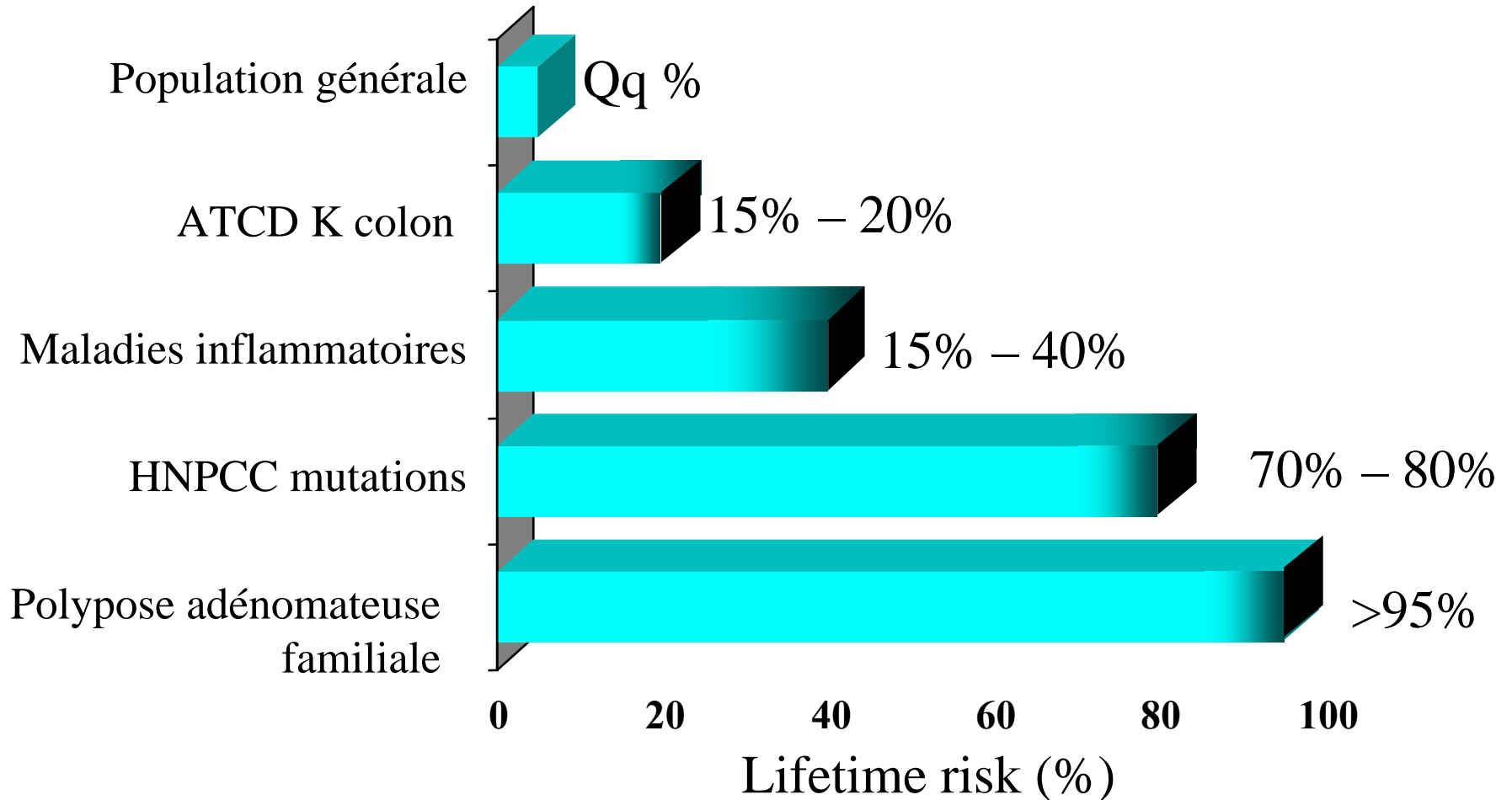
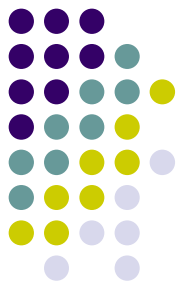
Facteurs de risque	Risque associé
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age (<math>\geq 50</math> ans versus <math>&lt; 50</math> ans)</li> <li>• Antécédents personnels de cancer colorectal ou de polype adénomateux</li> </ul>	modéré modéré
<p>Antécédents familiaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 parent du premier degré avec cancer colorectal <math>&lt; 60</math> ans</li> <li>• 2 parents du premier degré avec cancer colorectal <math>&lt; 60</math> ans</li> <li>• 1 parent du premier degré avec un polype adénomateux <math>&lt; 40</math> ans</li> <li>• 1 parent du deuxième degré avec cancer colorectal</li> </ul>	modéré élevé modéré faible
<p>Maladies inflammatoires chroniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rectocolite hémorragique</li> <li>• Maladie de Crohn</li> </ul>	modéré modéré
<p>Facteurs environnementaux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Régime pauvre en fibres</li> <li>• Régime riche en graisses</li> <li>• Régime hypercalorique</li> <li>• Sédentarité</li> <li>• Surpoids</li> <li>• Alcoolisme chronique</li> <li>• Tabagisme chronique</li> </ul>	faible faible faible faible faible faible faible
<p>Facteurs génétiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polypose adénomateuse familiale (formes classique et atténuée)</li> <li>• Syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome HNPCC ; syndrome de Lynch)</li> </ul>	très élevé très élevé

**Remarques :**

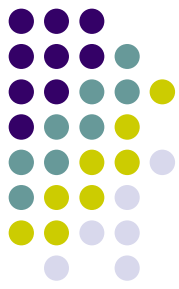
Parents du premier degré : parents, frère(s)/sœur(s), enfants.

Parents du deuxième degré : grands-parents, oncle(s)/tante(s), neveu(x)/nièce(s).

# Risque de Cancer du colon

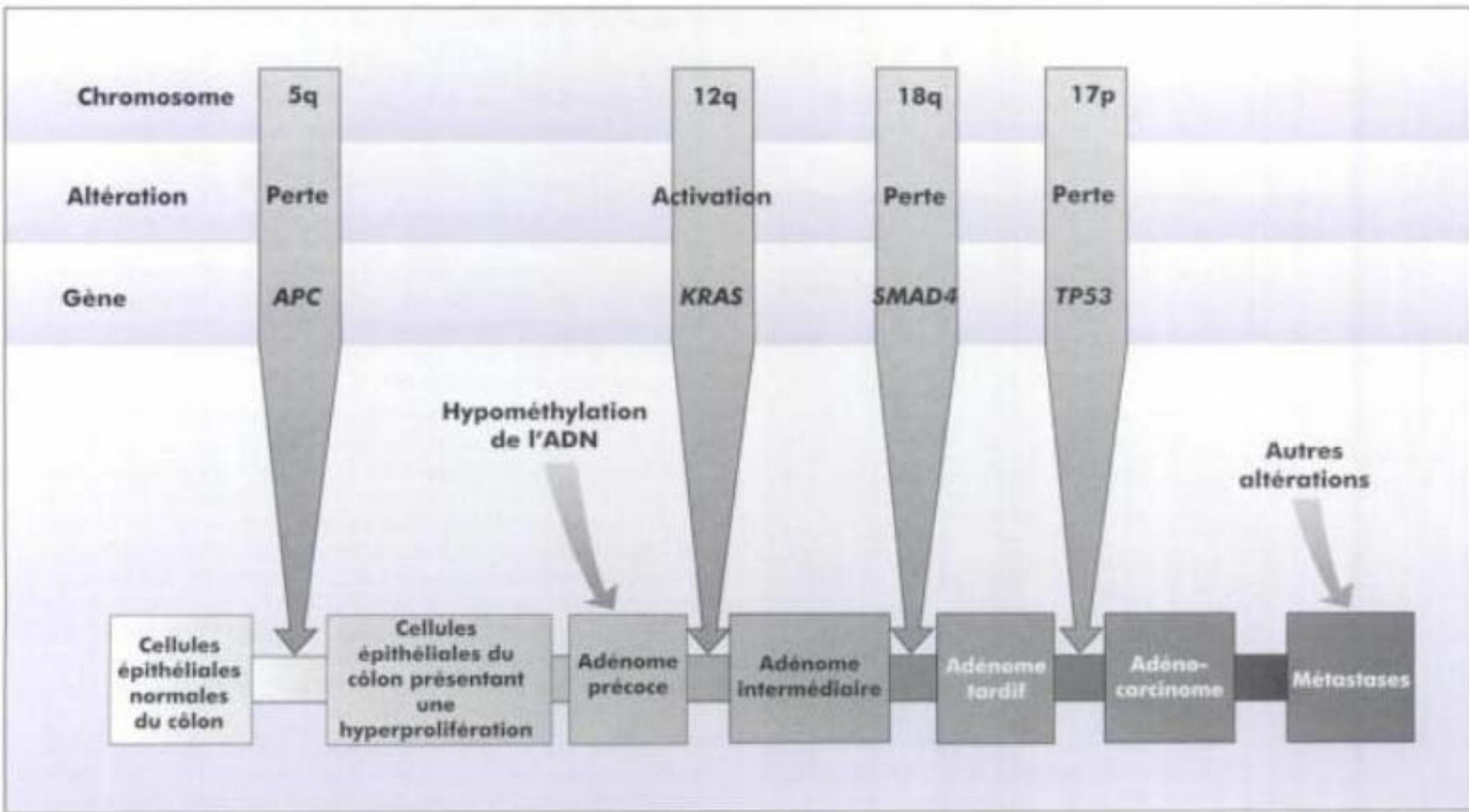


# Polypose adénomateuse colique et gène *APC*



- Les adénomes du colon constituent des précurseurs immédiats du cancer colique
- Mutation constitutionnelle du gène *APC* → apparition d'un grd nb de polypes adénomateux précocement (entre 10 et 20 ans)
- Polypose = plus de 100 polypes
- La plupart des mutations aboutissent à une protéine tronquée
- Mutations somatiques de *APC* dans 85% des cancers colorectaux y compris non familiaux mais associées à des mutations d'autres gènes *KRAS* (dans 50%), *TP53* (dans 50%), *SMAD4*





**Fig. 11.9** Processus de développement du **cancer** du côlon. La perte du gène APC transforme l'épithélium normal qui borde l'intestin en tissu à très forte prolifération. L'hypométhylation de l'ADN, l'activation du proto-oncogène KRAS, et la perte du gène SMAD4 participent à la progression vers un adénome bénin. La perte du gène TP53 ainsi que d'autres altérations participent à la transformation en adénocarcinome malin, et à la formation des métastases. Il est à noter que ces altérations sont présentes à des fréquences variables dans les cellules des tumeurs du côlon. (D'après Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of **cancer** [La formation à étapes multiples du **cancer**]. Trends Genet 1993 ; 9 : 138-41.)

# Cancer colorectal nonpolyposique HNPCC



- Cancer colorectal chez 70 à 90% des patients porteurs de mutations
- Cancer de l'endomètre chez 20 à 40% des femmes porteuses de mutations
- Cancer de l'intestin grêle, du bassinet du rein, de l'ovaire et de l'uretère sont aussi observés
- Plusieurs gènes peuvent être impliqué = hétérogénéité génétique

# Contribution des différentes mutations des gènes dans les HNPCC



Sporadiques  
(65-85%)

Familiaux (10%-30%)

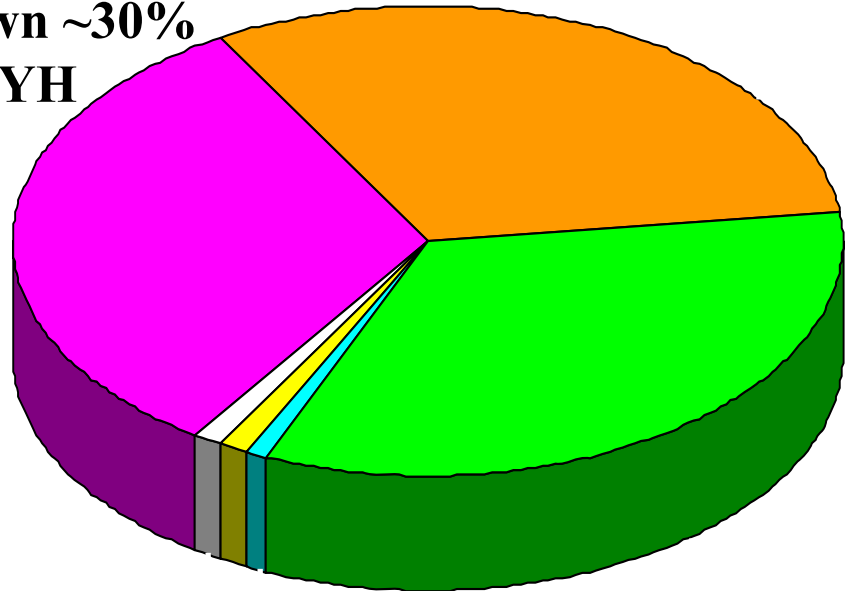
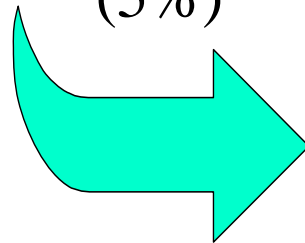
Unknown ~30%  
MYH

**MSH2 40-60%**

Syndromes rares  
(<0.1%)

**HNPCC**  
(5%)

FAP  
(1%)



MSH6  
(rare)

PMS1  
(rare)

**MLH1**  
**~30%**

PMS2 (rare)

### Tableau 3. Programmes de dépistage recommandés pour les personnes avec un risque familial ou héréditaire (non polyposique) de cancer colorectal

(Adapté d'après<sup>6</sup>).

Risque familial	Surveillance recommandée
Parent du premier degré avec cancer colorectal ou polype adénomateux à $\geq 60$ ans ou 2 parents du second degré avec cancer colorectal	Mêmes recommandations que pour la population à risque moyen (par exemple, coloscopie tous les dix ans), mais début à l'âge de 40 ans
$\geq 2$ parents du premier degré avec cancer colorectal ou 1 parent du premier degré avec cancer colorectal $< 60$ ans ou polypes adénomateux $< 60$ ans	Coloscopie tous les cinq ans, dès l'âge de 40 ans ou dix ans plus tôt que le plus jeune âge au diagnostic dans la famille
1 parent du second ou troisième degré avec cancer colorectal	Mêmes recommandations que la population à risque moyen (par exemple, coloscopie tous les dix ans dès 50 ans)
Personne portant ou à risque de porter une prédisposition au syndrome HNPCC (cf. figure 2)	Coloscopie tous les 1-2 ans, dès 20-25 ans

#### Remarques :

Parents du premier degré : parents, frère(s)/sœur(s), enfants.

Parents du deuxième degré : grands-parents, oncle(s)/tante(s), neveu(x)/nièce(s).

Parents du troisième degré : arrière-grands-parents, grand(s)-oncle(s)/tante(s), cousin(e)s.

Population à risque moyen : âge  $\geq 50$  ans, asymptomatique, sans facteurs de risque.

# Syndrome H.N.P.C.C.



## *DEFINITIONS*

Critères d'Amsterdam II 1999

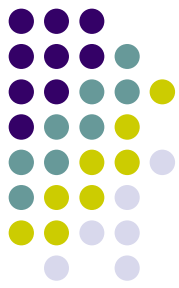
**Agrégation familiale d'au moins 3 cas de cancers appartenant au spectre étroit**

- **prouvés histologiquement**
- **liés deux à deux au 1er degré**
- > **polypose colo-rectale exclue**
- > **touchant 2 générations distinctes**
- **Diagnostiqué avant 50 ans dans au moins un cas.**

Critères d'Amsterdam II élargis

**Au minimum 2 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit apparentés au 1er degré**

## ● Bethesda 2004



(élargissement des individus à tester)

- Cancer colorectal avant 50 ans
- 2 tumeurs du spectre large HNPCC chez un même patient
- Cancer colorectal avec histologie évocatrice, diagnostiqué avant 60 ans. (infiltrat lymphoblastique, caractère mucineux etc ...)
- 2 cancers du spectre large HNPCC chez 2 apparentés au 1° dont l'un à moins de 50 ans
- 3 cancers du spectre large chez 3 apparentés au 1° ou 2° quel que soit l'âge

**Spectre large** : adénocarcinome de l'estomac, des ovaires, des voies biliaires, glioblastomes, adénomes et adénocarcinomes sébacés, kératocanthomes.

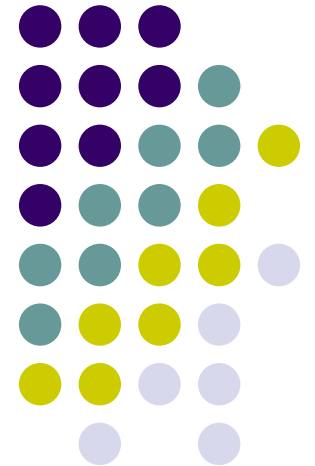


# Quand y penser?

- Consultation d'oncogénétique
  - < 50 ans
  - K colon à histologie atypique
  - Plusieurs membres même famille
  - 2 Tumeurs spectres large
- Pas de Consultation d'oncogénétique
  - > 60 ans classique
  - Tumeurs spectres larges unique

# Consultation d'oncogénétique

---





# Consultation d'Oncogénétique *en pratique*



- Les consultants viennent
  - soit de leur propre initiative en fonction des atcd familiaux et/ou personnels
  - soit envoyés par un médecin généraliste ou spécialiste

# Consultation d'Oncogénétique - 1

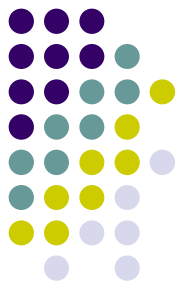


- **ATCD personnels et familiaux**
  - Arbre généalogique
  - Analyse de l'histoire familiale / Causes de décès et maladies des membres de la famille
  - Age au moment du diagnostic
  - Préciser les dates et lieux de prise en charge des sujets malades afin de récupérer les CR anatomopathologiques
- **Décrire les possibilités d'infirmer ou de confirmer le caractère génétique**
  - Génétique moléculaire sur le sang ou les tumeurs +++
  - Immunohistochimie sur la tumeur
- **TESTER LA PERSONNE ATTEINTE**

# Consultation d'Oncogénétique - 2



- Confirme ou infirme une prédisposition génétique
- Dispositions à prendre en matière de dépistage ou de prévention
- Évaluer les risques de cancer chez la personne qui consulte
- Décrire les stratégies adaptées aux différents niveaux de risque
- Information des cas-index qui devront transmettre l'information à leurs apparentés



- ⇒ **Consentement éclairé pour analyse génétique obtenu lors d'une consultation OBLIGATOIRE**
- ⇒ **Rendu en consultation OBLIGATOIRE**

**Merci pour votre attention**

---

