

# Anomalies Chromosomiques dans les tumeurs solides

---

**Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale**

Alain Bernheim

Laboratoire de Cytogénétique, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif

**Date de création du document    2010-2011**

## Table des matières

<b>I Des méthodes d'analyse des chromosomes en évolution (Tableau 1).....</b>	<b>3</b>
<b>II Matériel à analyser.....</b>	<b>5</b>
<b>III Les types d'altérations chromosomiques observées dans les tumeurs solides.....</b>	<b>5</b>
<b>IV Les altérations chromosomiques spécifiques de tumeurs (tableaux 3 &amp; 4).....</b>	<b>9</b>
<b>V Pronostic et thérapeutique.....</b>	<b>9</b>

Les cancers humains, maladies génomiques de la cellule, sont dus à des mutations génétiques, incluant les anomalies chromosomiques, généralement acquises, car observées uniquement dans les cellules tumorales et non dans les tissus normaux. Ces proliférations tumorales sont en règle clonales. Une cellule, promue par une anomalie initiale donnera naissance à des cellules filles formant ainsi le clone tumoral, chacune d'entre elles pouvant acquérir de nouvelles fonctionnalités via l'acquisition d'anomalies additionnelles de son génome. Compte tenu du nombre de cellules exposées, ce mécanisme récurrent agit de façon massivement parallèle. Cette sélection darwinienne pervertie au niveau cellulaire touche les caractères les plus favorables à la prolifération : vitesse de croissance, adaptation à un nouvel environnement, résistance aux traitements, caractère mutateur, etc. On conçoit que, dans ces conditions, les anomalies chromosomiques soient considérées comme non aléatoires : elles sont liées intimement au processus tumoral et sont le résultat de la sélection. Ces remaniements successifs codent pour les étapes, souvent (très) nombreuses, de la promotion, de la transformation et de la progression tumorale incluant les métastases.

## **I DES MÉTHODES D'ANALYSE DES CHROMOSOMES EN ÉVOLUTION (TABLEAU 1)**

---

Les 46 chromosomes du génome humain, provenant pour moitié de chacun des parents, sont classiquement représentés avec deux chromatides nettement visibles, réunies par le centromère et terminées par les télomères, aspect qu'ils prennent lors de la métaphase, étape fugace de la mitose. En fait, les chromosomes sont relativement décondensés en interphase et ils occupent un «territoire» chromosomique avec des possibles protrusions d'ADN, portant des gènes souvent actifs, à distance. Depuis le séquençage du génome humain, la cartographie quasiment complète des gènes sur les chromosomes est disponible sur de nombreux sites internet publics. Ceci modifie profondément l'approche cytogénétique d'une tumeur.

### ***Caryotype tumoral***

Le caryotype classique se fait sur des cellules en division, ce qui oblige à obtenir des prélèvements vivants et stériles, sans certitude de succès de la mise en culture. Cette difficulté a réduit l'intérêt du caryotype en clinique au profit d'autres techniques non dépendantes de la survie des cellules (**tableau 1**).

### ***La Fluorescence In Situ par Hybridation (FISH)***

La FISH, (cf cytogénétique moléculaire), est utilisée en routine clinique avec des sondes commerciales. Elle détecte seulement les remaniements chromosomiques correspondant aux sondes utilisées. Elle fonctionne aussi bien sur des noyaux cellulaires (en interphase) que sur des chromosomes en mitose, permettant de s'affranchir des cultures cellulaires. Les empreintes cellulaires comme l'analyse des tissus fixés au formol et inclus en paraffine permettent désormais l'analyse par FISH de matériel tumoral, comme, par exemple, les

détections d'amplification géniques d'ERBB2/HER-2.

### *Micromatrices d'ADN (array CGH)*

L'array CGH (aCGH) et autres techniques similaires (SNP, Single Nucleotide Polymorphism), regroupées sous le terme d'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA), quantifient l'ADN tumoral le long du génome humain de référence, sous réserve que les cellules malignes soient majoritaires. Les micromatrices pangénomiques, comprennent de 100 000 à 2 000 000 oligonucléotides, ce qui autorise un échantillonnage analytique de tout le génome tumoral à forte résolution. Les anomalies du nombre de copies de quelques dizaines de kb à un chromosome entier sont détectables sur tout le génome sans hypothèse a priori. Ces méthodes ne peuvent cependant pas détecter les translocations équilibrées (sans perte ni gain de matériel chromosomique) et leurs équivalents. L'hétérogénéité des clones tumoraux rend parfois l'interprétation de l'ACPA complexe et peut imposer des vérifications complémentaires, notamment par FISH ciblée.

### *Séquence*

La séquence du génome complet commence à être envisagée pour des applications de recherche. Elle présentera l'avantage de détecter les remaniements équilibrés et non équilibrés.

**Tableau 1 : Techniques utilisables en fonction du matériel biopsique fourni au laboratoire**

Matériel étudié :	FISH	aCGH	Caryotype	Séquence complète
Tissus frais stériles*	+	+	+	+
Apposition**	+	-	-	-
Tissus congelés	+	+	-	+
Tissus fixés en paraffine***	+	+/-	-	-

\*Recueil en milieu de culture.

\*\* Cellules complètes étalées sur la lame : les noyaux sont entiers.

\*\*\*Les noyaux sont tronqués. L'aCGH et la séquence complète à partir de ce matériel sont du domaine de la recherche

## II MATÉRIEL À ANALYSER

Un prélèvement adéquat en qualité et en quantité est une nécessité dans des pathologies tumorales qui engagent le pronostic vital. Il est conditionné en fonction des méthodes d'analyse souhaitées (**tableau 1**). Un prélèvement tumoral congelé est très recommandé en oncologie et systématique chez l'enfant.

## III LES TYPES D'ALTÉRATIONS CHROMOSOMIQUES OBSERVÉES DANS LES TUMEURS SOLIDES

Toutes les anomalies de nombre et de structure sont observables, individuellement et en combinaison, de la presque haploïdie (26-28 chromosomes) à l'hyperploïdie majeure (plus de 300 chr.) avec de multiples réarrangements structuraux. Certaines anomalies sont propres aux cellules tumorales : translocations spécifiques, et structures porteuses d'amplifications géniques, mais aussi des anomalies complexes. De plus, il existe souvent une certaine hétérogénéité des profils chromosomiques entre cellules d'une même tumeur (évolution clonale). Certaines anomalies -définies dans un autre chapitre- sont particulièrement observées dans toutes les proliférations malignes (**tableau 2**) : on distingue les translocations avec fusion de gènes entraînant un gène chimérique de celles qui dérèglent un gène par effet de position ; les gains de tout ou partie de chromosome avec le cas particulier de l'amplification génique ; les pertes de tout ou partie de chromosome. Des translocations sont de plus en plus souvent observées dans les cancers solides. (**tableaux 3 & 4**). Certains des gènes impliqués peuvent s'associer à de nombreux partenaires, comme *ALK* dans différentes proliférations, conduisant à un réseau entre les différents oncogènes.

**Tableau 2 : Types d'Anomalies Chromosomiques en Oncologie**

	Types d'anomalies	Gènes impliqués	Effet fonctionnel	Exemples
Type I	Gènes de fusion par translocation ou équivalent	Oncogènes, kinases....	Gain de fonction	FLI1-EWS dans les t(11;22), TMPRSS2-ERG dans les del(21)(q22.2)...
Type II	Effet de position par translocation ou équivalent	Oncogènes, facteurs de transcription ...	Dérégulation	MYC dans les t(8;14)(q24;q32)...
Type III	Gain de tout ou partie de chromosome	Oncogènes, autres gènes...	Dosage génique; (± gain de fonction)	Gain de MYC dans cancer du poumon, de MET dans la trisomie 7...

Type IIIa	Amplification de gène(s) sous forme de dm* ou de hsr**	Oncogènes, autres gènes...	Surexpression de gène(s); ( ± gain de fonction)	MYCN dans le neuroblastome, HER2 (ERBB2/NEU) dans le cancer du sein...
Type IV	Délétion, perte chromosomique, isodisomie totale ou partielle, inactivation par mutation génique.	Gènes suppresseurs de tumeur	Perte de fonction, hémi et homozygotie	Délétion du 13, Inactivation de Rb dans le rétinoblastome, Perte de 17p et de p53 dans divers cancers

\* dm = chromosomes minuscules doubles, micro anneaux acentriques qui peuvent être très nombreux dans le noyau

\*\* hsr = homogenous staining region, région de nombreuses répétitions (amplification) d'une séquence dans un chromosome

**Tableau 3 : Exemples Sélectionnés de Rearrangements Chromosomiques dans les Tumeurs Solides de l'adulte**

Tumeurs1	Altération Chromosomique2	Gène(s) impliqué(s)2	Type	Thérapie ciblée
Cérébrale, oligodendrogliome	del(1p) et/ ou del(19q)	?	IV	
Glioblastome, AC	amp(1)(q32)	MDM4	IIIa	
Colon	del(5)(q21-q22)	APC	IV	
Foie, carcinome hépatocellulaire	amp(11)(q13-q22)	BIRC2	IIIa	
Mélanome	amp(3)(p14.2-p14.1)	MITF	IIIa	
Poumon	amp(1)(p34.2)	MYCL1	IIIa	
id, AC	del(9)(p21)	CDKN2A/CDKN2B	IV	
Poumon (non à petite cellules)	inv(2)(p22-p21p23)	EML4-ALK	I	4

id, AC	amp(7)(p12)	EGFR	IIIa	5, 6
id, AC	amp(14)(q13)	NKX2-1	IIIa	
Prostate	del(21)(q22.3q22.2), var	TMPRSS2-ERG, var	I & II	
Rein, c. à cellules claires, AC	del(3)(p12p25)	VHL	IV	
Rein, cancer papillaire, AC	+7q31	MET	III	
id, AC	+17q	?	III	
Sein, AC	amp(6)(q25.1)	ESR1	IIIa	7
id, AC	amp(17)(q21.1)	ERBB2 (HER2)	IIIa	8
id, AC	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	I	
Testicule	+12p	?	III	
Thyroïde, cancer folliculaire	t(2;3)(q12-q14;p25)	PAX8-PPARG	I	
Thyroïde, cancer papillaire	inv(10)(q11.2q21)	RET-CCDC6 ou RET-NCOA4	I	
Tissus mous, liposarcome	t(12;16)(q13;p11)	CHOP-FUS	I	
Autres cancers	del(3p)	?	IV	
id	amp(8)(p11.2)	FGFR1	IIIa	
id	del(10)(q23.3)	PTEN	IV	
id	amp(11)(q13)	CCND1	II, IIIa	
id	del(11)(q22-q23)	ATM	IV	
id	amp(12)(p12.1), mutations	KRAS	IIIa	
id	amp(12)(q14.3)	MDM2	IIIa	

id	del(17)(p13.1)	TP53	IV	
id	del(17)(q11.2)	NF1	IV	

(pour détails voir <http://atlasgeneticsoncology.org>)

1 : Par organe, AC = autre(s) cancer(s)

2 : var = variants de réarrangements chromosomique ou/et génique

3 : Thérapeutiques ciblées contre des gènes impliqués dans des réarrangements chromosomiques

4 : Crizotinib. 5 : Cetuximab ou Panitumumab sauf quand KRAS est muté. 6 : Gefitinib, Erlotinib

7 : Tamoxifen. 8 : Trastuzumab, Lapatinib

**Tableau 4 : Exemples Sélectionnés de Réarrangements Chromosomiques dans les Tumeurs**

Tumeurs <sup>1</sup>	Altération Chromosomique <sup>2</sup>	Gène(s) impliqué(s) <sup>2</sup>	Type
Medulloblastome	amp(2)(p24.1)	MYCN	IIIa
<i>id</i> , AC	amp(8)(q24.2)	MYC	IIIa
<i>id</i> , AC	del(9)(p21)	CDKN2A/CDKN2B	IV
Néphroblastome (tumeur de Wilms)	del(11p)	WT1	IV
Neuroblastome	del(1p), +17q	?	IV
<i>id</i>	amp(2)(p24.1)	MYCN	IIIa
<i>id</i>	amp(2)(p23.1)	ALK	IIIa
Retinoblastome	del(13)(q14.2)	RB1	IV
Foie, tumeur desmoplastique	t(11;22)(p13;q12)	WT1-EWS	I
Rein, cancer papillaire	t(X;1)(p11;p34)	PSF-TFE3	I
Dermatofibrosarcome	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB	I
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FKHR	I



<i>id</i>	t(2;13)(q37;q14)	PAX3-FKHR	I
Synovialosarcome	t(X;18)(p11.2;q11.2)	SYT-SSX1/SSX2-SYT	I
Sarcome d'Ewing	t(11;22)(q24;q12.2)	FLI1-EWSR1	I
<i>id</i>	t(21;22)(q22.3;q12.2)	ERG-EWSR1	I

Solides de l'enfant et l'adolescent (pour détails voir <http://atlasgeneticsoncology.org>).

1 : Par organe, AC = autre(s) cancer(s)

2 : var = variants de réarrangements chromosomique ou/et génique

Faire références des tableaux dans le texte

## IV LES ALTÉRATIONS CHROMOSOMIQUES SPÉCIFIQUES DE TUMEURS (TABLEAUX 3 & 4)

---

Certaines anomalies chromosomiques sont associées spécifiquement à un type de tumeur : ainsi dans les rhabdomyosarcomes de l'enfant une t(2;13)(q35;q14) ou sa variante t(1;13)(p36;q14) associe les gènes *PAX3* (chr2) ou *PAX7* chr1) à *FOXO1* (chr13) dans le seul rhabdomyosarcome alvéolaire.

## V PRONOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE

---

Dans d'autres cas les altérations du caryotype déterminent le pronostic comme dans le neuroblastome, autre tumeur pédiatrique, où la seule présence d'une anomalie chromosomique segmentaire signe un pronostic défavorable.

Enfin des anomalies chromosomiques peuvent coder pour des protéines, cibles de nouvelles thérapeutiques. Ainsi l'amplification d'ERBB2/HER-2 recherchée dans le cancer du sein d'abord, puis dans ceux de l'estomac, du poumon et d'autres tumeurs, est la cible du trastuzumab, anticorps monoclonal anti Her2 humanisé, qui améliore très significativement la survie. Dans d'autres cancers du poumon EGFR est la cible d'inhibiteurs de tyrosine kinase (Erlotinib, Gefetinib) ou d'anticorps monoclonaux (Panitumab). La translocation EML4-ALK vient de bénéficier du Crizotinib, première thérapeutique ciblée du cancer du poumon.

L'incidence de ces altérations spécifiques est très variable allant de près de 80% des cas pour les translocations impliquant TMPRSS2 dans le cancer de la prostate à moins de 1% dans des remaniements peu fréquents.

Des anomalies additionnelles souvent très nombreuses et complexes, s'y rajoutent.

Le suivi de la maladie résiduelle peut être réalisé par une FISH spécifique d'anomalies décelées au diagnostic

## **CONCLUSION**

Au total les génomes des cancers se révèlent extrêmement variés et complexes, tout en offrant des cibles pour de nouvelles modalités thérapeutiques qui sont en plein développement.

Remerciements : Le professeur Monique Fabre a critiqué de manière très constructive ce document.