

Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010

Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale

D Stoppa-Lyonnet,

Service de Génétique et Unité INSERM U830, Institut Curie, 75248 Paris cedex 5 ; Université Paris Descartes 75270 Paris cedex 6

MH Stern,

Unité INSERM U830 et Service de Génétique, Institut Curie, 75248 Paris cedex 5

N Soufir,

Laboratoire de Biochimie Hormonale et Génétique, Hôpital Bichat Claude Bernard, APHP ; Université Paris VII ; Centre de Recherche sur la Peau, Hôpital saint Louis, 75010, Paris

G Lenoir,

Service de Génétique, Institut Gustave Roussy, 94805 ; Université Paris XI, Orsay 91405

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| I Introduction..... | 3 |
| II Les prédispositions aux cancers identifiées en 2010..... | 5 |
| III Le diagnostic de prédisposition aux cancers en 2010..... | 7 |
| NOTE(S) DU CHAPITRE | 10 |
| IV Vers l'identification de nouveaux gènes de prédisposition et de gènes de susceptibilité..... | 11 |
| V Conclusion et Perspectives..... | 12 |
| VI Annexes..... | 14 |

Article paru dans Pathologie-Biologie 58 :324-30, 210

Résumé

Les études conduites au cours de ces 30 dernières années ont constitué un apport majeur pour la compréhension de la transformation tumorale. Elles ont ouvert un domaine nouveau de la génétique : l'étude des prédispositions aux cancers. Aujourd'hui, les situations les plus simples de prédisposition ont été identifiées : monogénique, risque tumoral élevé, phénotypes associés. Plus de 70 gènes ont été identifiés et une grande partie d'entre eux font l'objet de tests génétiques. L'indication des tests, la prise en charge en aval des sujets à risque doivent être réfléchies de façon collégiale. Les efforts sont à poursuivre pour identifier les facteurs génétiques et non génétiques modificateurs des risques tumoraux. C'est ouvrir le domaine de l'étude des facteurs de susceptibilité pour les premiers et celui des interactions gène-environnement pour les seconds. La combinaison de facteurs de susceptibilité associés à des risques plus faibles (certains pouvant être des facteurs modificateurs évoqués plus haut) et dont la combinaison et/ou l'interaction avec des facteurs d'environnement pourrait conduire à des risques individuels élevés (prédisposition multifactorielle).

Enfin, un nouveau domaine s'ouvre : celui de la part constitutionnelle de l'hôte dans le pronostic tumoral et dans la réponse aux traitements.

Summary

Studies performed during these last thirty years have had a major impact on the understanding of carcinogenesis. They have opened a new field: cancer genetic predisposition. At the present time, most of the cancer predispositions linked to the alteration of one gene, associated with a high risk of cancer and with a specific phenotype

have been identified. About 70 genes have been identified and have led to genetic testing. The indication of genetic testing, the management of at risk patients require the establishment of guidelines. The next challenge is the identification of cancer susceptibility genes associated with low risk or modifying the effect of treatment.

Mots clés : gène de prédisposition aux cancers, gène de susceptibilité aux cancers, , oncogène, gène suppresseur de tumeur, INCa

Key Words: hereditary cancer gene, cancer susceptibility gene, oncogene, tumor suppressor gene, French National Cancer Institute

I INTRODUCTION

Le cancer est une maladie génétique de la cellule. C'est un dogme que les trente dernières années de recherche n'ont cessé de vérifier [1], [2] et [3] pour revue. En effet, le caractère tumoral d'une cellule est héritable et transmissible aux cellules filles par des modifications génétiques ou épigénétiques du génome. La transformation tumorale est un processus le plus souvent d'origine clonal, dans lequel la cellule acquière au fur et mesure des divisions successives un avantage sélectif par rapport à ses congénères (survie, prolifération, indépendance aux facteurs de croissance, etc). Ces étapes sont acquises par des altérations très variées du génome (mutations ponctuelles, délétions, translocations, gains ou pertes de chromosomes, modifications épigénétiques). Ces altérations génétiques ont deux conséquences bien différentes. Elles peuvent conduire à l'augmentation de l'activité de certains gènes favorisant au sens large la croissance tumorale ; ces gènes sont appelés oncogènes. A l'inverse, elles peuvent inactiver d'autres gènes dont l'activité physiologique s'oppose à la transformation tumorale, d'où leur nom de gènes suppresseurs de tumeurs. [4]. Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante : l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral ; à l'inverse, les gènes suppresseurs de tumeurs sont récessifs : l'inactivation des deux allèles est nécessaire. Il faut cependant nuancer ces notions, car d'une part la réduction d'activité de certains gènes suppresseurs, par exemple par haploinsuffisance, suffit parfois à conférer un avantage sélectif vers la malignité. D'autre part, certaines mutations de gènes suppresseurs de tumeurs ont une action dominante, tout en inhibant la fonction du gène (action dominante négative). L'exemple le plus classique est le gène *TP53* dont des mutations inactivatrices conduisent à stabiliser la protéine mutante et inhiber de façon dominante le complexe transcriptionnel tétramérique P53 [5].

La majorité de ces mutations et remaniements de l'ADN sont acquis et transmis lors de la division cellulaire. Des données épidémiologiques et expérimentales permettent d'estimer qu'une dizaine d'évènements géniques sont nécessaires aux développements des carcinomes [2], [4]. La coïncidence d'autant d'anomalies génétiques dans une même cellule est incompatible avec notre estimation du taux d'erreur dans le génome humain par mitose

[6]. L'acquisition du phénotype tumoral est donc intimement liée à l'augmentation de l'instabilité génétique qu'elle soit d'origine extrinsèque par exposition à des agents physiques ou chimiques ou d'origine intrinsèque par anomalies des très nombreuses voies de métabolisme des mutagènes et de réparation du génome.

Une grande partie de la recherche actuelle a pour objectif d'identifier dans les différents cancers les gènes mutés ou dont l'expression est modifiée. L'identification récente de centaines de milliers de variations génétiques nucléotidiques dispersées sur l'ensemble du génome (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) et de régions dont le nombre de répétitions est variable dans la population (CNV : copy number variation) associée au développement de technologies d'analyse haut débit permettant l'étude de plus de 500 000 SNPs et de CNV sur une puce d'un cm² et la nouvelle génération de séquenceurs d'ADN (NGS) permettent d'avoir une vision exhaustive et sans hypothèses a priori de l'ensemble des modifications des cellules tumorales. L'une des difficultés de l'analyse de ces masses de données est cependant de repérer les mutations qui ont un impact sur le processus tumoral parmi les mutations dites « passager », simples témoins de l'exposition de la cellule aux agents mutagènes et aux erreurs de réplication de l'ADN [4]. En 2010, plus de 400 gènes impliqués dans l'oncogenèse ont été recensés par le Sanger Center dans le cadre du projet Cancer Genome Project. [7], (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/>).

La plupart des mutations sont acquises (somatiques) au cours de la transformation tumorale. Cependant, certaines sont présentes dès la conception (mutations constitutionnelles, ou encore germinales) et expliquent les prédispositions génétiques aux cancers. Ces mutations germinales touchent le plus souvent les gènes suppresseurs de tumeurs, et comme on le verra parfois, certains oncogènes. Elles peuvent également toucher les gènes de surveillance/réparation de l'ADN, augmentant l'instabilité génétique cellulaire. En augmentant de façon aléatoire le nombre de mutations, le risque de mutation dans des gènes oncogènes ou suppresseurs de tumeurs augmente et, par là, la probabilité de voir émerger un processus tumoral.

La notion de prédisposition génétique au(x) cancer(s) est une notion relative. Elle correspond à une augmentation du risque de cancers ou d'un cancer donné d'une personne mesurée par rapport au risque moyen de la population générale ou plus précisément par rapport aux personnes non porteuses d'un marqueur génétique donné. Il s'agit de la mesure d'un risque relatif. Autrement dit, si on revient au processus biologique de la transformation cellulaire, il s'agit de situations où le quota de mutations nécessaires à la transformation cellulaire est atteint plus rapidement par rapport à la moyenne générale. Ainsi lorsqu'une mutation d'un gène clé du processus tumoral est constitutionnelle, une étape est déjà franchie. L'archétype en est la prédisposition au rétinoblastome : l'inactivation des deux allèles du gène RB1 est nécessaire (mais pas suffisante) à la transformation tumorale des neuroblastes de la rétine du jeune enfant. Dans plus de 60%

des cas, l'atteinte est unilatérale et survient après l'âge de 12 mois. Dans la plupart de ces cas, les deux mutations ont été acquises. En revanche, dans près de 40% des cas, l'atteinte est bilatérale et survient avant l'âge de 12 mois et dans près de 10% des cas (25% des cas bilatéraux) l'un des deux parents a été atteint dans l'enfance. Chez ces enfants, l'une des deux mutations du gène *RB1* est constitutionnelle, l'autre est somatique. Cette hypothèse développée par Knudson et complétée par Comings, a été confirmée avec l'identification du gène *RB1* en 1986 par Friend [1,8] [9]. Il faut souligner que ce type de prédisposition aux cancers obéit à une transmission familiale dominante alors que l'action de ces gènes est récessive au niveau cellulaire.

II LES PRÉDISPOSITIONS AUX CANCERS IDENTIFIÉES EN 2010

En près de 25 ans, plus de 70 gènes de prédisposition aux cancers ont été identifiés (tableau 1 : <http://umvf.univ-nantes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique10/site/html/>) et <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census>).

Ils correspondent dans leur majorité aux situations de prédisposition les plus simples à mettre en évidence, la partie émergée d'un iceberg que représenterait l'ensemble des prédispositions aux cancers. Il s'agit de prédispositions transmises selon un modèle mendélien, dominant ou récessif, et associées à un risque tumoral souvent élevé. En effet, il s'agit soit (1) de prédispositions transmises selon le mode dominant et associées à un risque tumoral élevé et conduisant alors souvent à une concentration familiale de cancers, soit (2) de syndromes dont les manifestations désignent la prédisposition. Les archétypes de ces maladies en sont les hamartomatoses et les maladies cassantes des chromosomes.

Les gènes de ces deux groupes de prédisposition ont été identifiés dans la majorité des cas par des études de liaison génétique puis clonage positionnel, ou parfois par des approches gènes candidats. L'un des grands succès des approches de liaison est l'identification des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, *BRCA1* et *BRCA2*. Les études d'épidémiologie génétique ont examiné la répartition des cancers du sein et les âges au diagnostic dans les familles de femmes atteintes de cancer du sein. Ces études ont retenu un modèle dominant avec des valeurs de fréquence génique et de pénétrance [10]. La réunion d'une trentaine de familles sélectionnées et la prise en compte ces études a permis à Mary-Claire King en 1990 de localiser *BRCA1* en 17q21 [11]. Puis, dans le cadre d'un consortium de laboratoires, la position du gène recherché a pu être finement précisée et a conduit à son identification [12], [13]. Un succès très élégant de l'approche gène-candidat est l'identification des gènes *hMLH1*, *hMSH2* et *hMSH6* dont les altérations sont associées à un risque élevé de cancer du côlon et de l'endomètre. En effet, alors qu'étaient recherchées par une approche de perte d'hétérozygotie des régions du génome perdues de façon récurrente dans des adénocarcinomes du côlon de personnes s'inscrivant dans un syndrome de Lynch,

régions qui auraient alors été candidates pour abriter le ou les gènes responsables, il a été mis en évidence dans ces tumeurs non pas des pertes d'allèle mais l'apparition de néo-allèles, évoquant un défaut de réparation d'erreurs de réplication de l'ADN (phénotype MSI, ou *MicroSatellite Instability*). Ces néo-allèles étaient très semblables à ce qui était observé chez certaines bactéries. Les homologues humains des gènes altérés chez ces bactéries, en l'occurrence *hMLH1*, *hMSH2* et *hMSH6*, ont été identifiés et des mutations constitutionnelles de ces gènes mises en évidence (pour revue [14]).

Certains gènes de prédisposition aux cancers sont des gènes impliqués dans le développement de l'embryon et du fœtus. Les mêmes mutations conduisent à la fois à une anomalie du développement et à un risque de cancer. Parfois il s'agit de mutations activatrices dans un cas et inactivatrices dans l'autre (mutations activatrices de *RET* et néoplasies endocriniennes de type 2 ; mutations inactivatrices et maladie de Hirschsprung) [15] ; parfois il s'agit de la même mutation (mutations *HRAS*, risque de rhabdomyosarcome et syndrome de Costello)[16]. Des mutations constitutionnelles activatrices d'oncogènes "puissants" en tests *in vitro*, comme *HRAS*, sont ainsi - et de façon surprenante - viables. Cela souligne que la transformation tumorale est liée à de multiples événements génétiques. Des mutations dans différents gènes d'une même voie de transduction du signal mitotique (gènes *PTCH*, *SUFU*, *GLI3* dont les mutations inactivatrices sont impliquées respectivement dans le syndrome de Gorlin conjuguant épithélioma basocellulaires et risque de médulloblastome, médulloblastome, syndromes de Greig et de Pallister-Hall caractérisés par des anomalies du développement cérébral et des syndactylies) (pour revues, [17]). De la même façon, les gènes de la cascade des TGF- β sont impliqués à la fois dans des anomalies vasculaires et des tumeurs digestives [18]. Une autre voie passionnante mérite d'être mentionnée : celle du facteur HIF-1 (Hypoxemia Induced Factor-1). Il s'agit d'un gène clé de l'induction de l'angiogénèse en réponse à l'hypoxie, et dont l'expression est finement régulée par différents gènes dont le gène *VHL* à l'origine de la maladie de von Hippel Lindau. D'autres gènes du cycle de Krebs (le *redox* conditionnant l'activation de HIF-1) ont été récemment impliqués dans les prédispositions aux cancers : gènes des sous-unités de la succinate déshydrogénase, gène de la fumarate hydratase (FH) dont les altérations monoalléliques sont associées respectivement à un risque de paragangliome et de cancer du rein. A l'état homozygote (biallélique) ou hétérozygote composite (deux mutations monoalléliques différentes et en trans), ces altérations sont responsables d'anomalies graves du métabolisme et de troubles neurologiques (pour revue [19]).

Jusqu'à l'identification des gènes *hMLH1* et *hMSH2* dans le syndrome de Lynch, on pensait que les prédispositions aux cancers associées à une anomalie de la réparation de l'ADN ne concernaient que des enfants atteints de maladies rares transmises selon le mode récessif et caractérisées le plus souvent par des anomalies chromosomiques acquises et spécifiques. Il s'agit principalement de l'ataxie télangiectasie, de la maladie de Fanconi et du syndrome de Bloom. Aujourd'hui, on peut retenir qu'avec les prédispositions aux cancers du côlon dans

le cadre du syndrome de Lynch ainsi que dans le cadre de la polypose atténuée liée aux mutations bi-alléliques de *MYH* et les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire avec les mutations *BRCA1* et *BRCA2*, la majorité des formes héréditaires de cancers sont liées à des anomalies de réparation de l'ADN.

Il est difficile de faire une présentation synthétique et exhaustive de l'ensemble des prédispositions aux cancers identifiées en 2010 : faut-il retenir une présentation par gène, par type de mutation (activatrices, inactivatrices), par la voie cellulaire dans laquelle il est impliqué, par le mode de transmission de la prédisposition (dominant, récessif), par maladie prédisposante, par localisation tumorale. Les connaissances récentes viennent compliquer toute tentative de présentation simple : en effet, les mêmes gènes peuvent conduire à des pathologies bien différentes selon que les altérations constitutionnelles sont mono ou bi-alléliques. L'archétype est représenté par les altérations de *BRCA2* à l'origine d'un risque élevé de cancer du sein en cas d'altération mono-allélique ou d'une maladie de Fanconi en cas d'altération bi-allélique [20]. De la même façon, des altérations bi-alléliques des gènes *hMSH2* et *hMLH1* sont à l'origine de risque de tumeurs cérébrales et d'hémopathies extrêmement évolutives et sont donc loin du tableau familial classique du syndrome HNPCC associé à une altération mono-allélique [21]. De plus, l'appartenance à la catégorie gène suppresseur de tumeur ou à celle des gènes de stabilité du génome n'est plus exclusive. A titre d'exemple : le gène *APC* est impliqué dans la voie Wnt de transduction du signal mitogène et dans la ségrégation des chromosomes lors de la mitose [22].

Nous avons choisi une présentation par groupe de gènes (gènes suppresseurs de tumeur, gènes oncogènes, gènes de stabilité du génome). Nous avons mentionné le caractère dominant ou récessif de la prédisposition. Nous nous sommes largement inspirés du tableau de la revue de Vogelstein et Kinzler [3] que nous avons complété avec les données publiées sur le site du Cancer Genome Project (<http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census>). On peut se référer pour une présentation plus clinique à l'article de revue de Garber et Offit [23] et enfin à la deuxième édition du memento du Journal of National Cancer Institute sur les prédispositions aux cancers [24].

Reprenant la métaphore de l'iceberg, il est clair que l'essentiel des facteurs de prédisposition aux cancers, constitué par sa partie immergée, n'est pas identifié. Les dix ou vingt prochaines années du développement de l'oncogénétique seront celles de la compréhension des situations de prédispositions complexes, car multigéniques et faisant intervenir l'environnement. Nous en discuterons au § 4.

III LE DIAGNOSTIC DE PRÉDISPOSITION AUX CANCERS EN 2010

Les prédispositions aux cancers qui font l'objet de tests génétiques diagnostiques sont celles pour lesquelles les risques tumoraux ont été établis, la prise en charge des risques définie, prise en charge qui a pour finalité une diminution de la morbidité et de la mortalité. La prise en charge est dans la majorité des cas une surveillance précoce et rapprochée, conduite en milieu spécialisé. Cependant, dans certains cas, une prévention chirurgicale est recommandée : colectomie en cas de polypose adénomateuse clinique, annexectomie dès l'âge de 40 ans en cas d'altération du gène *BRCA1* par exemple. Les efforts de recherche portent sur le développement de molécules ayant un effet préventif. Notons l'essai clinique LIBER de prévention du cancer du sein, proposé aux femmes ménopausées porteuses d'une altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, essai qui examine l'effet préventif d'inhibiteurs de l'aromatase, classe d'anti-œstrogènes. Les principaux gènes qui font l'objet d'un test génétique en pratique clinique sont cités dans le **tableau 2** et dans le rapport d'activité en oncogénétique édité annuellement par l'INCa, Institut National du Cancer, (<http://www.e-cancer.fr/les-soins/oncogenetique>).

Tableau 2 : Nombre de tests cas index réalisés en 2007

| Gène | Nbre de test | Gène | Nbre de test | Gène | Nbre de test |
|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| BRCA1 | 4183 | TP53 | 165 | ATM | 35 |
| BRCA2 | 4114 | PTCH | 156 | SMAD4 | 25 |
| MSH2 | 948 | RB1 | 116 | FH | 19 |
| MLH1 | 900 | PTEN | 106 | INI1 | 19 |
| MYH | 671 | NF2 | 96 | MET | 16 |
| RET | 449 | HRPT2 | 80 | BMPR1A | 15 |
| MSH6 | 437 | BHD | 79 | WRN | 13 |
| MEN1 | 408 | FANCA | 69 | RUNX1 | 12 |
| APC | 389 | AIP | 69 | FANCG | 9 |
| VHL | 386 | PMS2 | 64 | NBN | 6 |
| SDHB | 342 | CDH1 | 53 | CYLD | 5 |

| | | | | | |
|---------------|-----|-------------------------|----|--------------|---|
| SDHD | 319 | XPC | 50 | MRE11 | 4 |
| CDK4 | 262 | STK11 | 47 | XPB | 4 |
| CDKN2A | 262 | CDKN1B(P27,KIP1) | 44 | BLM | 2 |
| NF1 | 258 | PRKAR1 | 42 | | |
| SDHC | 169 | XPA | 37 | | |

Ce tableau est une adaptation du tableau publié dans le « Rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique » (<http://www.e-cancer.fr/les-soins/oncogenetique>).

L'ensemble des gènes étudiés en 2007 en pratique diagnostique dans les laboratoires français est rapporté. Ils sont présentés en ordre décroissant du nombre de tests réalisés. Dans l'ensemble, il correspondent au nombre de prescriptions faites en 2007. Cependant, dans certains cas (FANCA, AIP), le nombre, élevé, est lié à la mise en place récente du test et à l'analyse de cas dont l'enregistrement est ancien.

Les éléments évocateurs d'une prédisposition génétique sont : le jeune âge au diagnostic (par rapport à l'âge moyen de l'atteinte dans la population), la multiplicité des lésions tumorales, la présence d'une histoire familiale du même cancer ou d'autres cancers associés à la prédisposition et l'existence éventuelle d'une maladie associée. Pour les cancers fréquents (sein, côlon), l'histoire familiale est un élément important d'orientation. En général, est retenue comme évocatrice d'une prédisposition l'existence de trois cas unis entre eux par un lien de premier ou second degré et appartenant à la même branche parentale ou de deux cas mais dont un cas survenant à un âge jeune par rapport à la tumeur considérée. On verra cependant quelques lignes plus loin que l'histoire familiale n'est pas le seul élément d'orientation.

Du fait de la grande diversité des mutations, en règle différentes d'une famille à l'autre, et surtout du fait qu'une mutation clairement délétère n'est pas toujours identifiée, les tests sont conduits en deux temps : (1) analyse d'un cas index, (2) analyse des apparentés si une mutation a été identifiée. Le cas index est en général une personne qui a été traitée pour un cancer donné et à un âge précoce. Si à l'issue de l'analyse, aucune mutation n'a été identifiée, le test est considéré comme peu informatif, car on ne peut exclure l'existence d'un facteur de prédisposition (mutation dans le gène étudié et non détectée ou d'un gène non étudié). De plus, aucun test ciblé ne peut être proposé aux apparentés. En revanche, si une mutation a été identifiée, alors un test peut être réalisé chez ces derniers. Si celui-ci est négatif, on peut retenir que l'apparenté testé n'a pas hérité du facteur familial de prédisposition.

Si la sélection d'une personne atteinte et ayant une histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire correspondant aux critères évoqués plus haut permet de multiplier par 100 la probabilité d'identifier une mutation d'un gène *BRCA1/21* (*cf.note : BRCA1/2*), la sensibilité des critères familiaux n'est que de 50% [25]. En effet, en cas de transmission paternelle dans une famille de petite taille et du fait de la pénétrance incomplète, les antécédents familiaux peuvent être absents. C'est ainsi et compte-tenu d'une fréquence des mutations *BRCA1/2* dans les cas de cancer de l'ovaire estimée à 10% que l'une des conclusions du rapport 2009 de l'INCa portant sur les besoins dans les 10 ans à venir en oncogénétique, a été de proposer un test *BRCA1/2* à toute femme ayant été atteinte d'un cancer de l'ovaire avant l'âge de 70 ans (<http://www.e-cancer.fr/les-soins/oncogenetique>).

La mise en évidence d'une signature tumorale d'une prédisposition permettrait de s'affranchir d'une indication des tests génétiques fondée sur l'histoire familiale et l'histoire clinique. Dans le cadre du syndrome de Lynch dont le spectre tumoral large concerne le côlon, l'intestin grêle, l'endomètre, l'urothélium, l'estomac, les voies biliaires et l'ovaire, la recherche du phénotype tumoral MSI (voir §1) devant l'un de ces cancers survenant avant l'âge de 60 ans est un élément d'orientation essentiel.

Avec une fréquence de femmes prédisposées aux cancers du côlon et aux cancers du sein de l'ordre de 1/250 et d'hommes prédisposés aux cancers du côlon de l'ordre de 1/500 (tableau 1), les prédispositions aux cancers fréquents² (*cf.note : cancers fréquents*) obéissant à un modèle monogénique dominant sont parmi les maladies génétiques les plus fréquentes. Les consultations de génétique et les tests réalisés sont en plein essor. Grâce à un programme de soutien de la DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins) relayée par l'INCa, le nombre de tests de prédisposition aux cancers a été en 2003 de 12 256 et en 2007 de 20 035, soit une progression de 63% (tableau 2) (<http://www.e-cancer.fr/les-soins/oncogenetique>). Ce programme s'est attaché à intégrer analyses de laboratoire, consultations de génétique et prise en charge multidisciplinaire des personnes à haut risque. Il favorise également une activité de réseaux entre les praticiens, ceci afin d'homogénéiser les pratiques sur l'ensemble du territoire. Les mesures de prévention des cancers du sein et du côlon ont fait l'objet de recommandations [26,27] et sont résumées sur le site de l'INCa. En dehors de la définition des bonnes pratiques des tests, le réseau de laboratoires doit relever un défi : la classification des variants génétiques (mutations faux-sens, suspicion d'anomalie d'épissage) dont la signification biologique est inconnue. En effet, jusqu'à 40% des mutations identifiées dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et tout autant pour les gènes de prédisposition aux cancers du côlon sont des variants de signification inconnue (Bendboudjema et al, en préparation). Un effort non seulement national mais aussi international, *via* la création du consortium ENIGMA, est fait pour les classer et par là pour prendre en charge les familles de façon la plus adaptée possible.

NOTE(S) DU CHAPITRE

BRCA1/2 : La fréquence des porteurs de mutations *BRCA1* et *BRCA2* dans la population est estimée à 1/500. Aujourd'hui, une mutation de l'un de ces gènes est identifiée dans environ 20% (1/5) des cas index testés selon les critères fondés sur l'histoire familiale, évoqués plus haut. Ainsi, ces critères permettent de multiplier par 100 la probabilité de trouver une mutation.

cancers fréquents : Prédisposition aux cancers du sein, et du côlon. On met à part pour l'instant les prédispositions au cancer de la prostate dont le ou les gènes responsables n'ont pas été définitivement identifiés.

IV VERS L'IDENTIFICATION DE NOUVEAUX GÈNES DE PRÉDISPOSITION ET DE GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ

Aujourd'hui, une grande partie des formes familiales de cancers fréquents (sein, côlon) n'est pas expliquée par la transmission de l'allèle muté d'un gène déjà identifié. Les études d'épidémiologie génétique réalisées à partir de cas familiaux de cancer du sein sans mutation identifiée, suggèrent l'existence de modes de transmission récessifs et/ou oligogéniques [28]. L'identification des gènes, ou plutôt variants alléliques, responsables passera par des études d'association puissantes et/ou des études de liaison non paramétriques (paires de germains atteints). Ces études reposeront sur la constitution de groupes de patients et de témoins judicieusement sélectionnés et par de très nombreux génotypages [29,30]. Les allèles responsables peuvent être des mutations rares et associés à des risques relatifs de 2 à 4 et non seulement de 10 comme ceux associés aux mutations *BRCA1/2*. La mise en évidence de ces mutations rares dans des gènes candidats mais aussi dans des gènes analysés sans hypothèse *a priori* devrait bénéficier des nouvelles générations de séquenceur. Les allèles peuvent être également, sans que cela soit exclusif, des allèles fréquents dans la population générale, c'est-à-dire des polymorphismes dont des SNPs, voire des CNV. Les premières études d'association génome-entier sont apparues en 2007. Elles ont permis d'identifier un certain nombre de variants alléliques fréquents (dont la fréquence dans la population est de 5 à 50%). De plus ces variants peuvent être directement causals ou une partie d'entre eux seulement peuvent être génétiquement liés à un autre variant qui lui est causal. Citons à titre d'exemple l'étude du groupe de Bruce Ponder sur les cancers du sein. Six variants alléliques (il s'agissait de l'allèle rare de chaque SNP, système à deux allèles) dont la localisation est le plus souvent dans une région non codante, voire pas même dans un gène, ont été identifiés : *FGFR2* (fibroblast growth factor 2), deux variants sur le gène *TNRC9* ou *TOX3* (facteur de transcription), *MAP3K1* (Mitogen activated protein kinase kinase kinase 1), *LSP1* (lymphocyte-specific protein codant pour une protéine d'interaction de l'actine F) et un variant allélique sur le bras long du chromosome 8

[31]. Les risques relatifs sont très faibles : de 1,06 à 1,63 mais ceci de façon très significative. Rappelons à titre de comparaison que le risque relatif d'une femme dont la mère ou la sœur a été atteinte de cancer du sein est de 2. Alors que la validité scientifique de ces résultats est solide, leur utilité clinique aujourd'hui est nulle, soulignant combien il faut rester prudent sur le transfert trop rapide vers la pratique clinique de ces connaissances. Il n'en demeure pas moins qu'il est indispensable de poursuivre les recherches et d'examiner les interactions entre ces variants génétiques, les gènes majeurs de prédisposition déjà identifiés et les facteurs environnementaux de risque [32]. Il est intéressant de noter que certains des six variants cités plus haut sont des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2* [33]. De plus, sous réserve de la mise en évidence de leur caractère causal, l'identification de ces variant devrait aussi ouvrir de nouvelles pistes sur la compréhension des mécanismes de cancérogénèse et par là sur le traitement de ces tumeurs et leur prévention. Soulignons que le rôle des protéines *BRCA1* et *BRCA2* dans la réparation des altérations de l'ADN a conduit Alan Ashworth à faire l'hypothèse que la majoration du déficit de réparation pouvait augmenter la sensibilité tumorale à la radio et à la chimiothérapie, introduisant ainsi le concept de « synthetic lethality ». L'administration d'un inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase 1 (*PARP1*) chez des femmes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire dans un contexte *BRCA1/2* est très encourageante [34].

V CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'essentiel des gènes de prédisposition aux cancers obéissant à un modèle mendélien dominant ont été identifiés, d'autres associés à des prédispositions au déterminisme plus complexe, seront identifiés sans aucun doute dans les prochaines années.

Néanmoins, il reste pour les premiers gènes identifiés encore bien des questions à résoudre. Pourquoi, alors qu'un gène a une expression ubiquitaire, son altération est-elle associée à un risque tumoral tissu-spécifique ? L'archétype en est la prédisposition au rétinoblastome. Alors que la protéine RB a un rôle clé dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la différenciation en contrôlant l'activité de plusieurs facteurs de transcription de la famille E2F, son absence a un effet tumoral limité à la fois dans l'espace et dans le temps : les neuroblastes de la rétine de l'enfant de moins de deux ans principalement. Une autre question concerne les gènes dont l'altération transmise selon le mode dominant nécessite une inactivation somatique du second allèle. Existe-t-il une haploinsuffisance dans les cellules non tumorales des personnes mutées ? La réponse à cette question est très importante pour les gènes de stabilité du génome. En effet, si l'altération d'un seul allèle *BRCA1* ou *BRCA2* est associée à un défaut de réparation de l'ADN, alors on peut craindre un effet mutagène plus important des rayons X utilisés pour la surveillance mammaire.

Enfin, nous n'avons évoqué dans cet article que les gènes associés à une augmentation du risque de survenue d'un cancer. Il faut s'interroger maintenant sur l'existence de

déterminants génétiques constitutionnels influençant (1) la réponse à la chimiothérapie et à la radiothérapie, (2) le processus métastatique. En effet, on peut se demander sur ces deux points quelle est la part des variations génétiques constitutionnelles. En d'autres termes, réponses aux traitements et processus métastatique pourraient ne pas être inscrits dans le seul génome tumoral mais aussi dans celui de l'hôte. Une étude récente a montré que le taux de survie d'une femme atteinte de cancer du sein était lié à celui de sa sœur atteinte [35]. Un premier variant localisé dans un gène de réparation des altérations cellulaires oxydatives a été identifié [36]. De la même façon, un variant allélique de la chemokine CX3CR1 est associé de façon significative à une augmentation de la survie chez des patients atteints de glioblastome [37]. L'exploration de ces variants génétiques de curabilité de cancer ne fait cependant que commencer et appartient encore au domaine de la recherche. De la même façon, s'ouvre l'ère de la pharmacogénétique. Il a été montré que la diminution de l'expression du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) était liée à une moindre efficacité du tamoxifène, anti-œstrogène majeur utilisé dans le traitement de certains cancers du sein [38]. L'identification de ces facteurs génétiques est un grand défi. Leurs recherches reposeront en partie sur la constitution de banques de tumeurs ayant des annotations cliniques et associées à la conservation d'ADN constitutionnel. L'enjeu est de proposer un traitement individuel le plus adapté possible.

L'établissement des risques associés et la définition de la prise en charge, prise en charge acceptable par les personnes concernées, restera une condition *sine qua non* pour établir la validité clinique de tout test génétique. Il importe de rappeler les principes qui doivent sous-tendre la réalisation de test génétique : non discrimination, non stigmatisation, nécessité d'une information complète, respect de l'expression de la volonté de la personne.

Cet article est une mise à jour de l'article parue dans Médecine/Sciences en 2005, 21: 962-8.

VI ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Comings DE (1973) : A general theory of carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 70: 3324-3328.
- (10) Claus EB, Risch N, Thompson WD (1991) : Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 48: 232-242.
- (11) Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, et al. (1990) : Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 250: 1684-1689.
- (12) Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP (1993) : Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 52: 678-701.
- (13) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, et al. (1994) : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 266: 66-71.
- (14) de la Chapelle A (2004) : Genetic predisposition to colorectal cancer. Nat Rev Cancer 4: 769-780.
- (15) Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, et al. (2008) : Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. J Med Genet 45: 1-14.
- (16) Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y (2008) : The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. Hum Mutat 29: 992-1006.
- (17) Pasca di Magliano M, Hebrok M (2003) : Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. Nat Rev Cancer 3: 903-911.
- (18) Waite KA, Eng C (2003) : From developmental disorder to heritable cancer: it's all in the BMP/TGF-beta family. Nat Rev Genet 4: 763-773.
- (19) Eng C, Kiuru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA (2003) : A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. Nat Rev Cancer 3: 193-202.
- (2) Nowell PC (1976) : The clonal evolution of tumor cell populations. Science 194: 23-28.

- (20) Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, Cox B, Waisfisz Q, et al. (2002) : Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 297: 606-609.
- (21) Bougeard G, Charbonnier F, Moerman A, Martin C, Ruchoux MM, et al. (2003) : Early onset brain tumor and lymphoma in MSH2-deficient children. *Am J Hum Genet* 72: 213-216.
- (22) Fodde R, Smits R, Clevers H (2001) : APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 1: 55-67.
- (23) Garber JE, Offit K (2005) : Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 23: 276-292.
- (24) Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH (2008) : Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr*: 1-93.
- (25) Bonaiti-Pellie C, Andrieu N, Arveux P, Bonadona V, Buecher B, et al. (2009) : [Cancer genetics: estimation of the needs of the population in France for the next ten years]. *Bull Cancer* 96: 875-900.
- (26) Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, et al. (2004) : Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004)]. *Bull Cancer* 91: 219-237.
- (27) Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T, Grandjouan S, et al. (2004) : Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), et des prédispositions héréditaires aux cancers du côlon et de l'endomètre. *Bull Cancer* 91: 303-315.
- (28) Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Ponder BA, et al. (2001) : Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet Epidemiol* 21: 1-18.
- (29) Houlston RS, Peto J (2004) : The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene* 23: 6471-6476.
- (3) Vogelstein B, Kinzler KW (2004) : Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10: 789-799.
- (30) Pharoah PD, Dunning AM, Ponder BA, Easton DF (2004) : Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. *Nat Rev Cancer* 4: 850-860.
- (31) Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, et al. (2007) : Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 447: 1087-1093.

- (32) Andrieu N, Goldstein AM (2004) : The case-combined-control design was efficient in detecting gene-environment interactions. *J Clin Epidemiol* 57: 662-671.
- (33) Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, et al. (2008) : Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 82: 937-948.
- (34) Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, et al. (2009) : Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361: 123-134.
- (35) Hartman M, Lindstrom L, Dickman PW, Adami HO, Hall P, et al. (2007) : Is breast cancer prognosis inherited? *Breast Cancer Res* 9: R39.
- (36) Udler M, Maia AT, Cebrian A, Brown C, Greenberg D, et al. (2007) : Common germline genetic variation in antioxidant defense genes and survival after diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3015-3023.
- (37) Rodero M, Marie Y, Coudert M, Blondet E, Mokhtari K, et al. (2008) : Polymorphism in the microglial cell-mobilizing CX3CR1 gene is associated with survival in patients with glioblastoma. *J Clin Oncol* 26: 5957-5964.
- (38) Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL (2009) : CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 9: 576-586.
- (4) Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, et al. (2006) : The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 314: 268-274.
- (5) Ko LJ, Prives C (1996) : p53: puzzle and paradigm. *Genes Dev* 10: 1054-1072.
- (6) Loeb LA (2001) : A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 61: 3230-3239.
- (7) Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, et al. (2004) : A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 4: 177-183.
- (8) Knudson AG, Jr. (1971) : Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68: 820-823.
- (9) Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, et al. (1986) : A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323: 643-646.