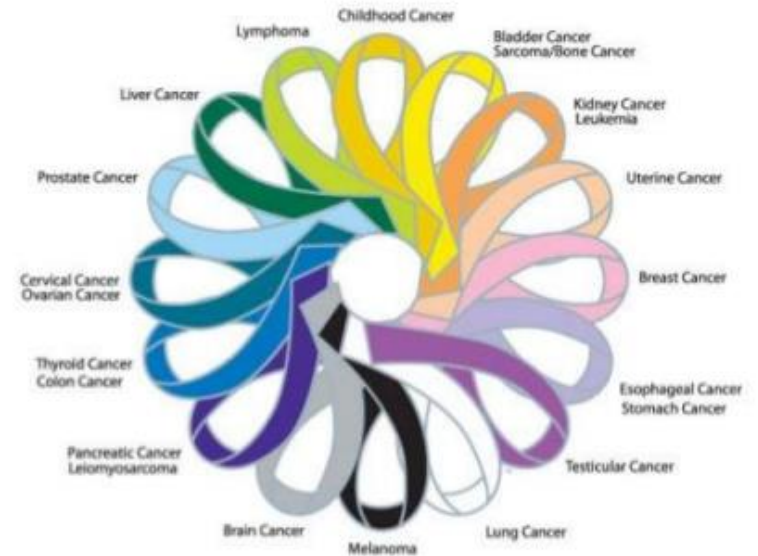
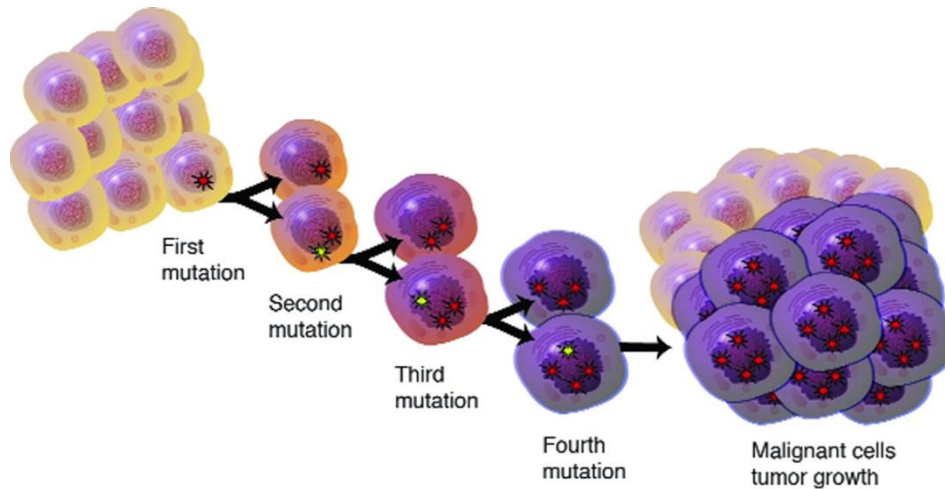


Unité « De la molécule à la cellule »

# Oncogénétique: Génétique et génomique du cancer



Dr Thierry Nospikel, MD, PhD  
Laboratoire de Diagnostic Moléculaire et Génomique  
Service de Médecine Génétique  
Département Diagnostique, HUG  
Thierry.nospikel@hcuge.ch

# Cancer = maladie du génome

**Sporadique** *Le plus fréquent*

Environnement → mutations somatiques

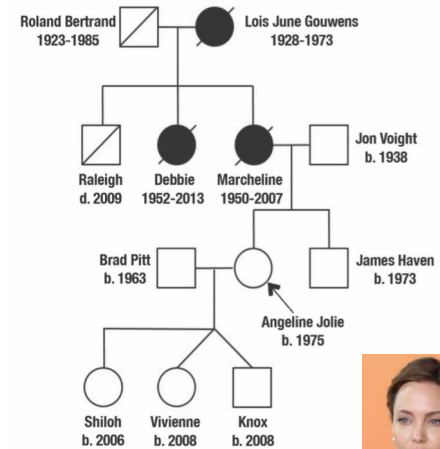


Hasard

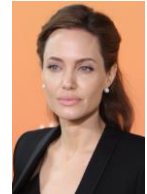


- Dans le "mauvais" gène
- Dans la "mauvaise" cellule
- Plusieurs (4-7) par cellule

**Familial**



*Pedigree Chart for Angelina Jolie-Pitt*  
Source: [CelebrityDiagnosis.com](http://CelebrityDiagnosis.com)



1<sup>ère</sup> mutation, dans le mauvais gène, dans toutes les cellules.

+ Hasard → on hérite du risque élevé, pas forcément du cancer

**Monogénique**



*Souvent.* accumulation de risques faibles dans la famille

**Polygénique**

# Plan du cours

Les caractéristiques des cellules cancéreuses

Les causes des mutations

Les gènes du cancer

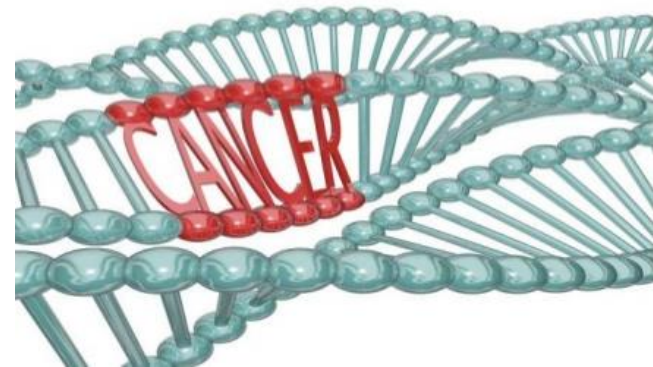
- Oncogènes
- Suppresseurs de tumeurs (caretakers, gatekeepers, détection des dommages)

Mutations

- Gain-de-fonction
- Perte-de-fonction
- Somatique vs constitutive
- Driver vs passenger

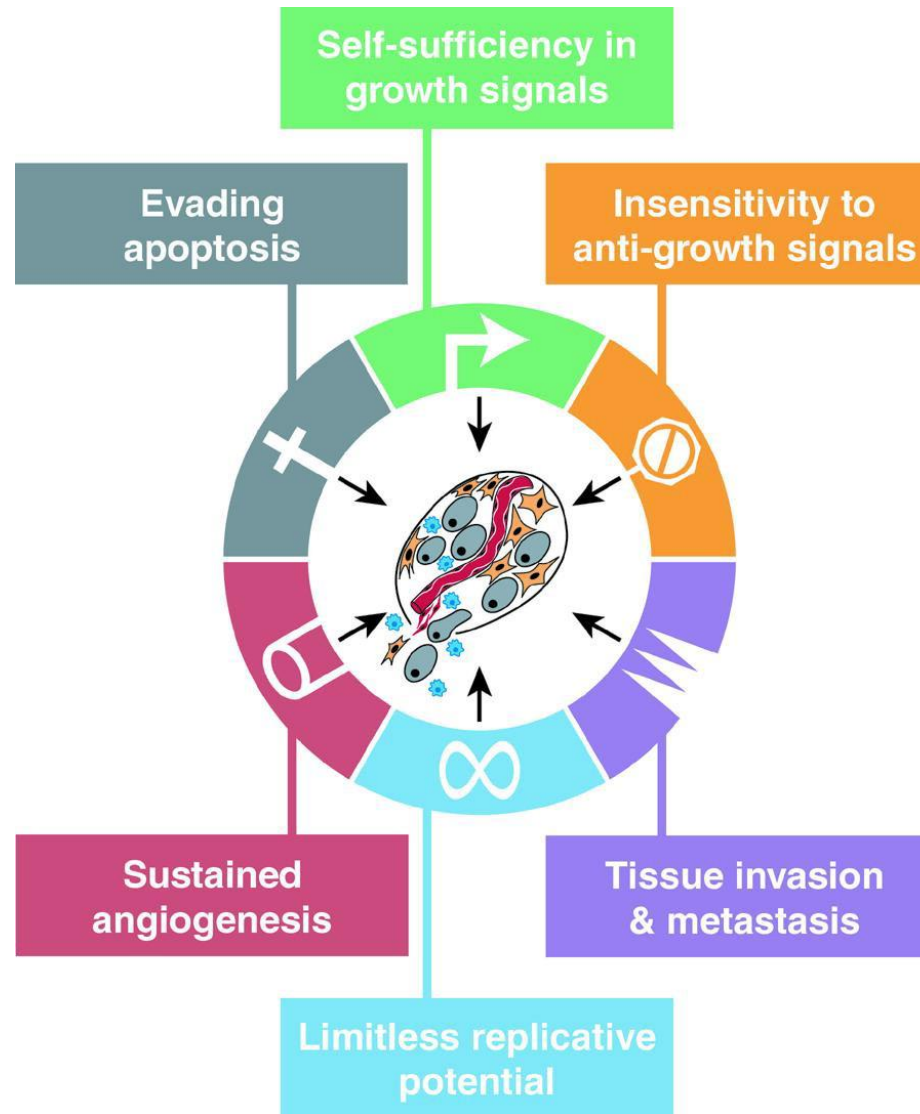
Conséquences cliniques

- Médecine de précision
- Médecine personnalisée



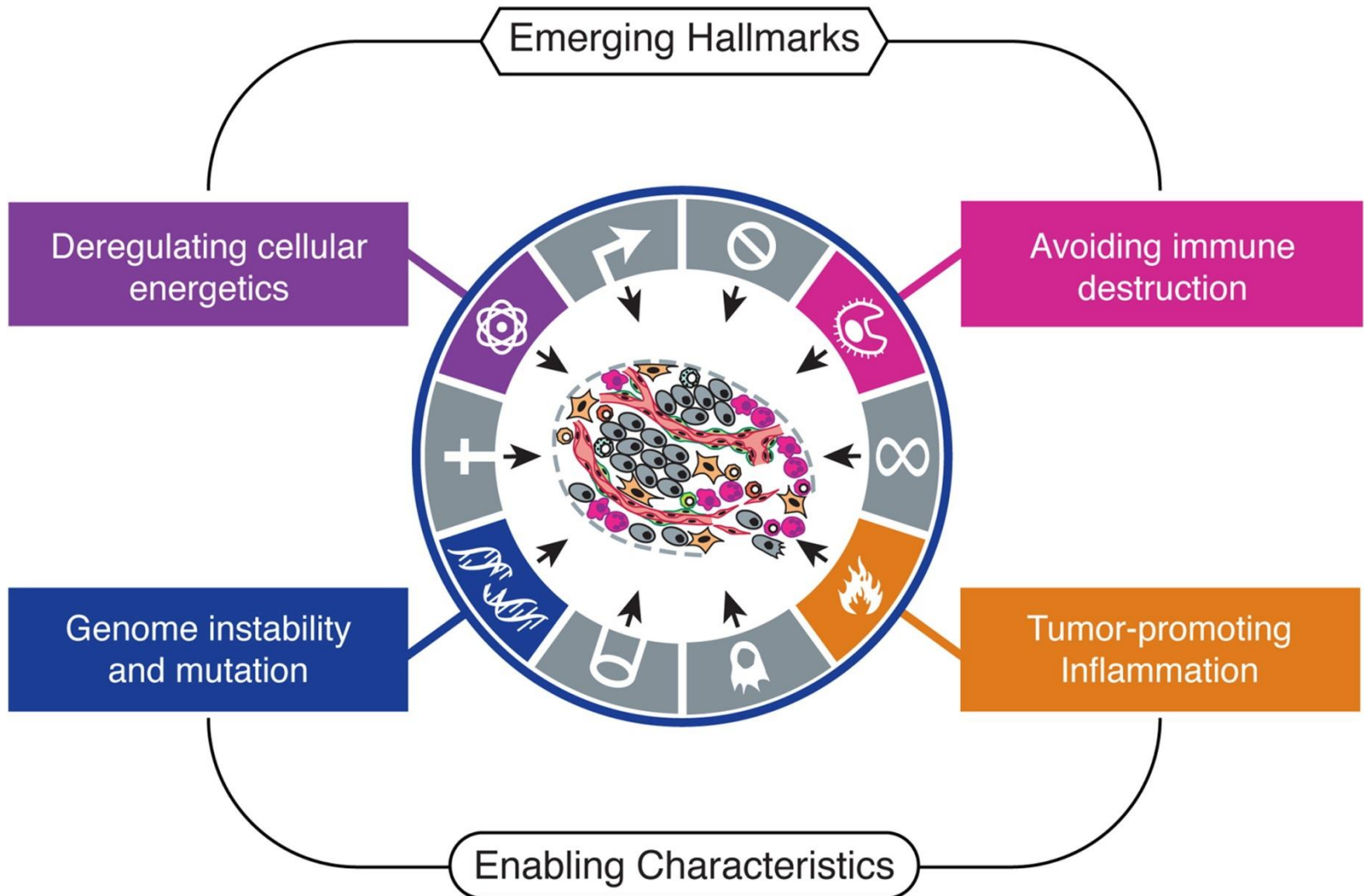
# Les caractéristiques du cancer

Douglas Hanahan & Robert Weinberg. *The Hallmarks of Cancer*. Cell 100:57-70, 2000.



# La nouvelle génération

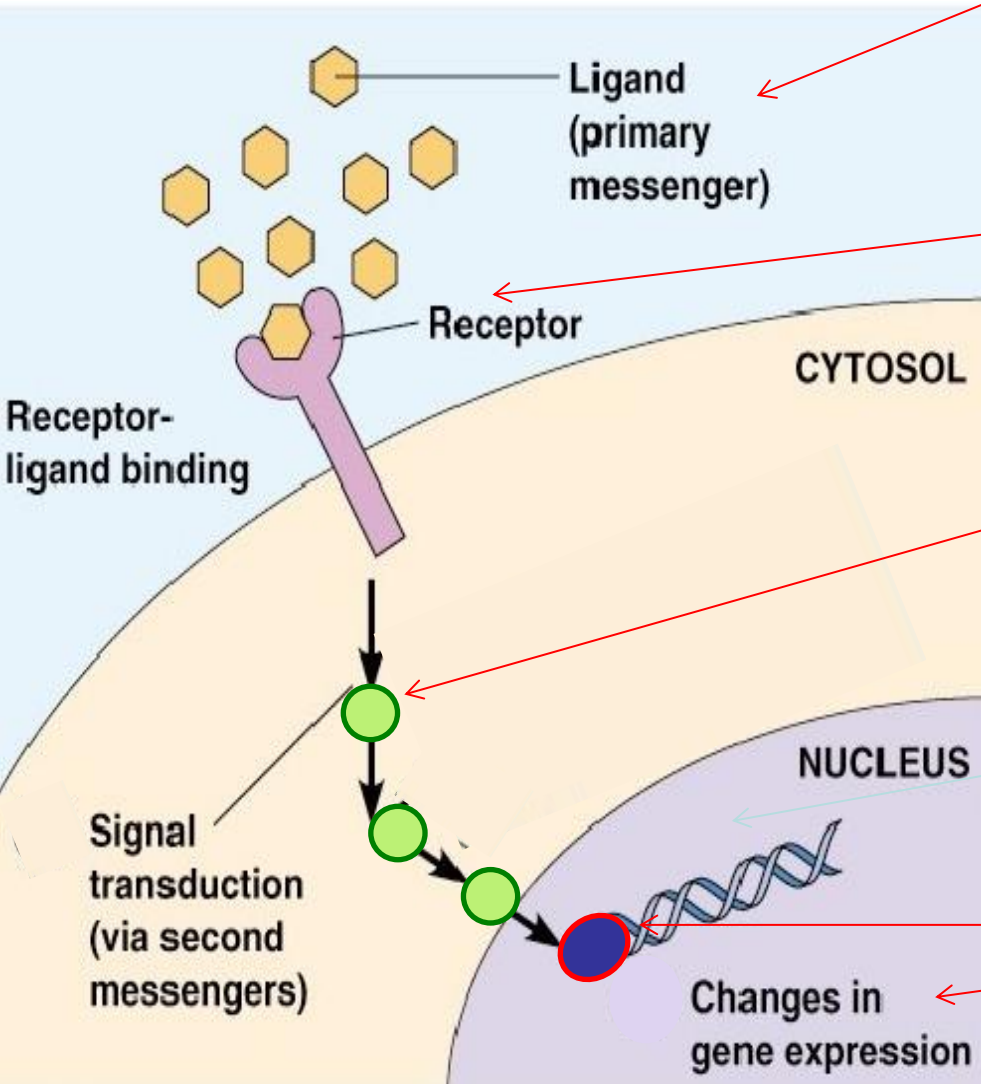
Hanahan & Weinberg. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell 144:646, 2011.





# Indépendance des facteurs de croissance

*L'accélérateur est coincé à fond !*



## Ligands

- Facteurs solubles
- Matrice extra-cellulaire
- Cellules voisines

## Récepteurs

- **Tyrosine kinases** (EGFR, HER2)
- Ser/Thr kinases
- G protein-coupled

## Cascade de transmission

- GTPases (e.g. ras)
- Cascade de kinases (akt, MAPK, PI3K)

## Facteurs de transcription

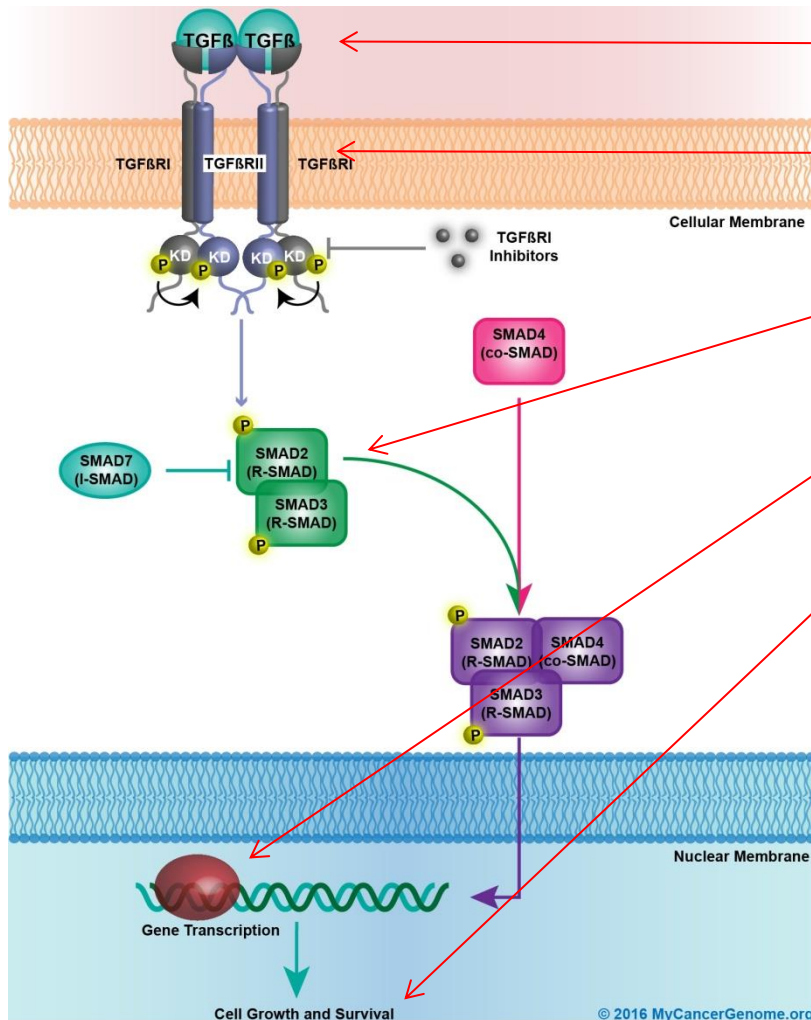
- fos + jun = AP1
- myc

## Contrôle du cycle cellulaire

- Cyclines
- CDK

# Insensibilité aux facteurs anti-croissance

*Les freins ne marchent plus !*



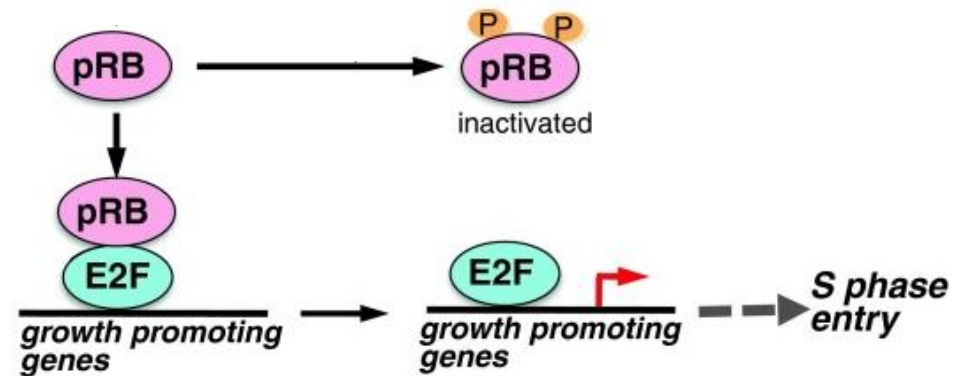
Ligands

Récepteurs

Cascade de transmission

Facteurs de transcriptions

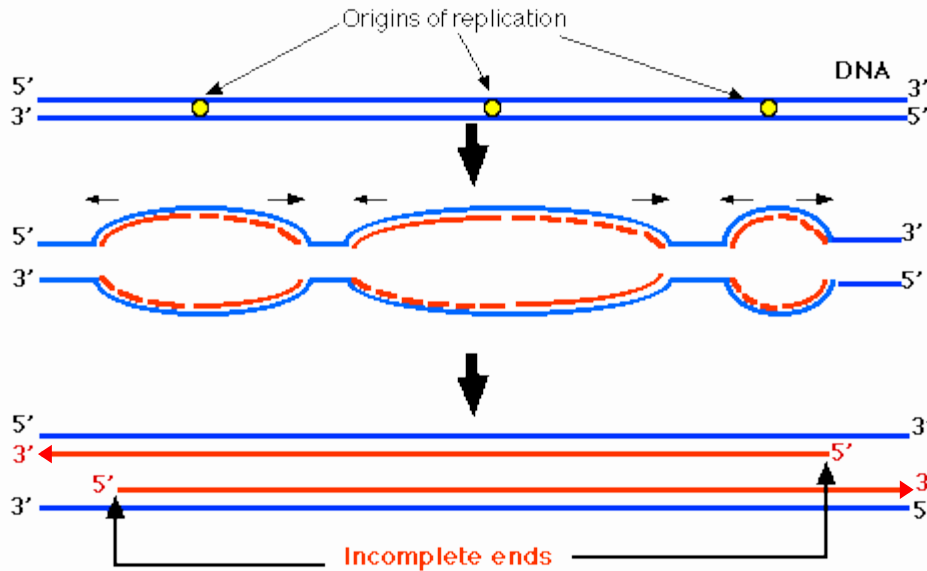
Contrôle du cycle cellulaire





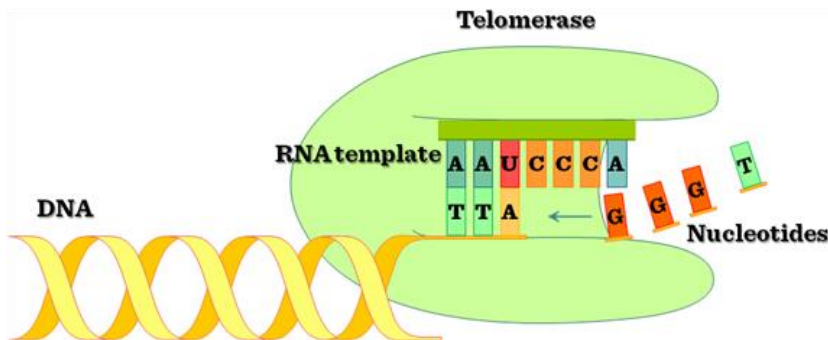


# Maintenance des télomères



Plus court à chaque division cellulaire  
(environ 10 répétitions)

Génération suivantes ?



Rallonge les télomères

## Telomérase

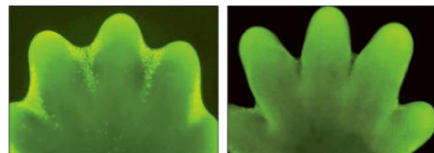
Exprimée dans les gamètes

Exprimée dans ~90% des cancers



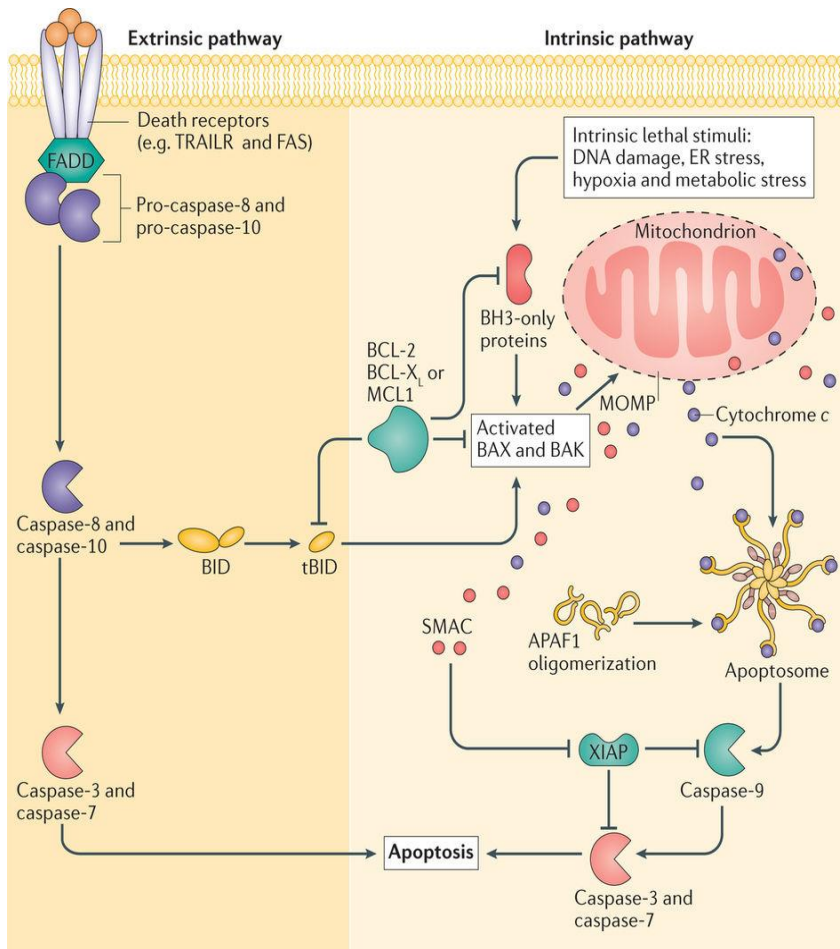
# Capacité d'échapper à l'apoptose

## Programmée



1 mm

Figure 17-35. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



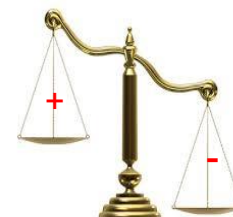
Nature Reviews | Cancer

## Réactive



p53

Bax  
Bak  
Bid  
Bim

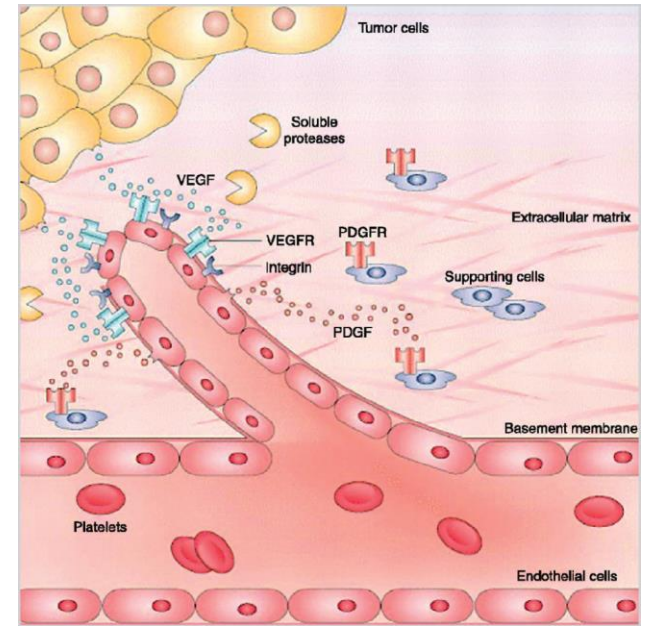
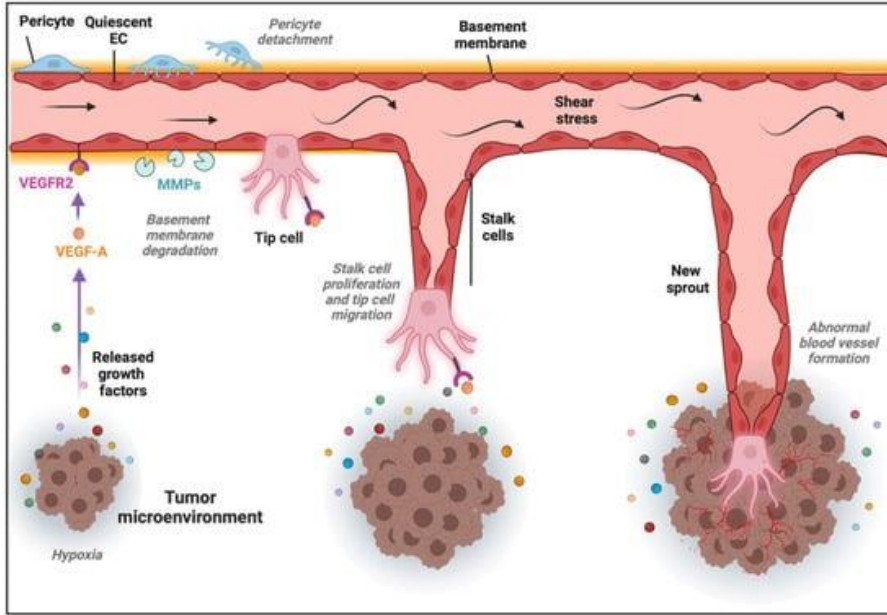


Bcl-2  
Bcl-XL  
Bcl-W

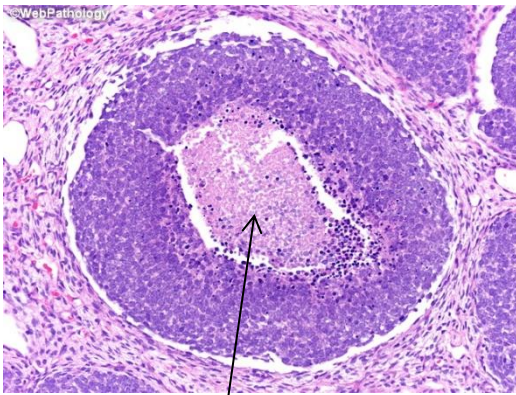
## Echappement

- Mutation inactivant *TP53* (déclencheur de l'apoptose)
- Changement balance pro/anti apoptose

# Capacité de stimuler l'angiogénèse

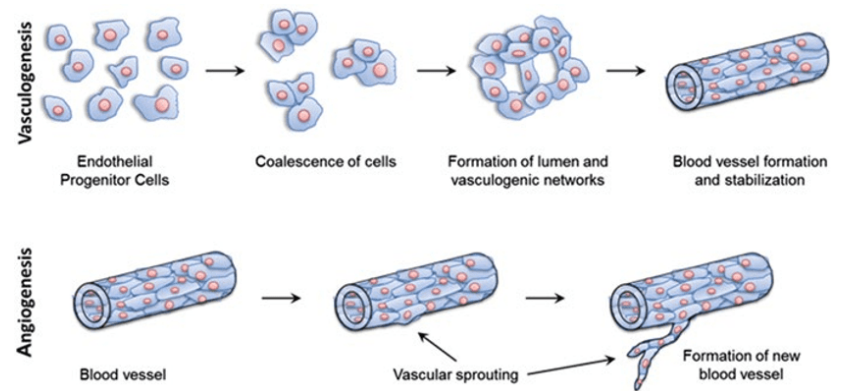


O<sub>2</sub> diffuse max 100 μ

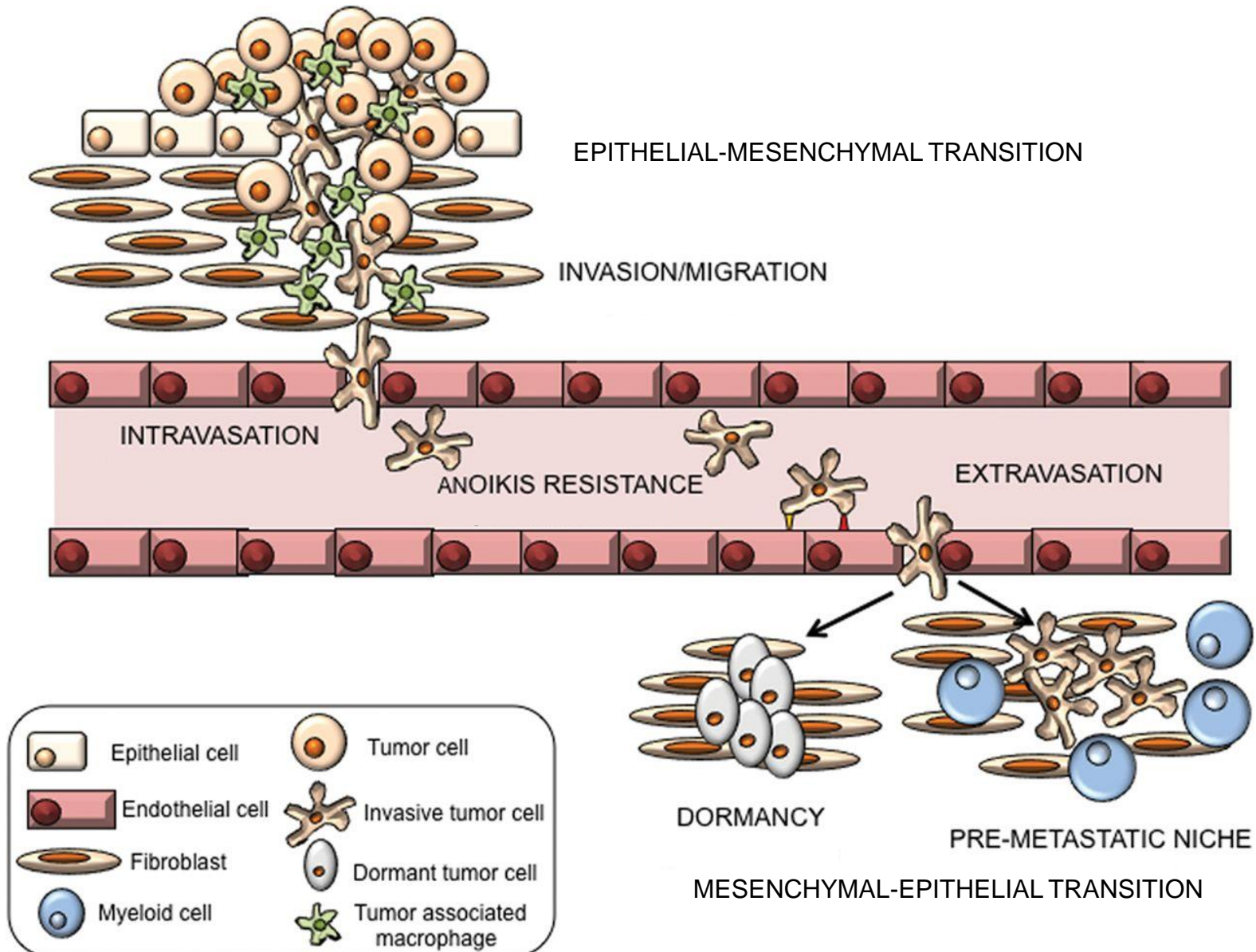


Nécrose

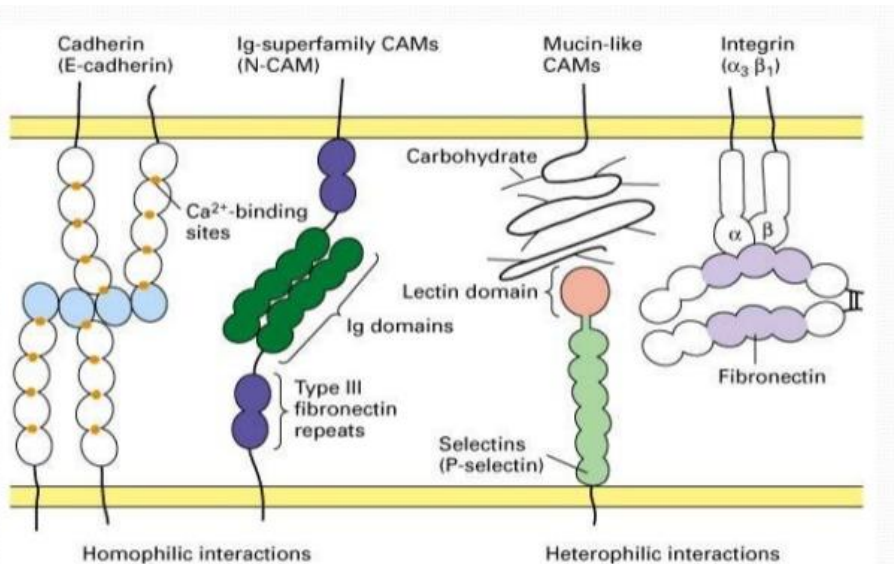
Angiogénèse ≠ vasculogénèse



# Invasion tissulaire, métastatisation



# Migration cellulaire



CAM: cell-adhesion molecules

**Cadhérines** → cellules voisines  
(e.g. E-cadherin dans les épithélia = «suppresseur d'invasion»)

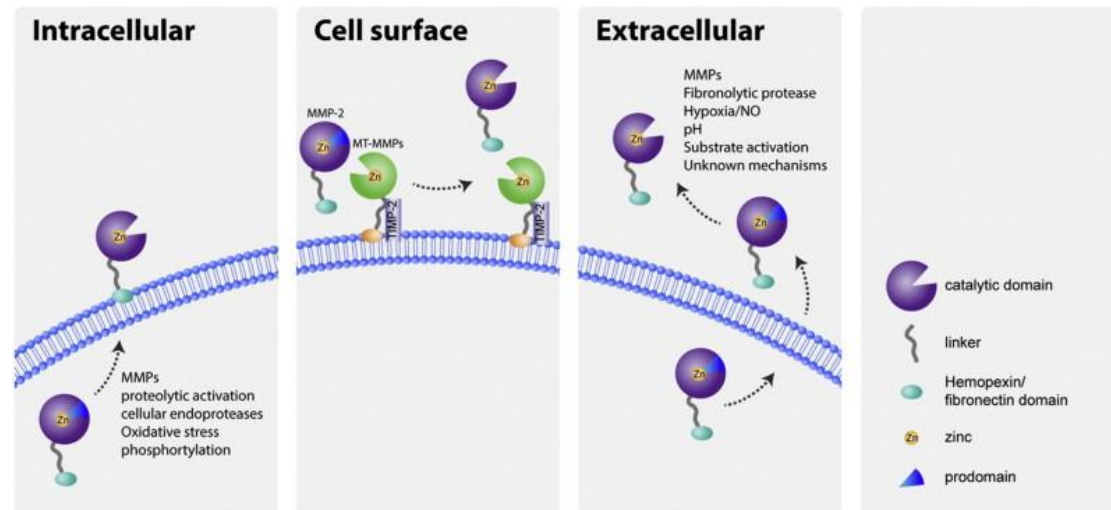
Perte d'expression: facilite le détachement  
= Transition épithélio-mésenchymateuse

**Intégrines** → matrice extracellulaire  
Changement de types: facilite migration

## Matrix metalloproteases

Digèrent la matrice extracellulaire

- Invasion (cancer → tissus voisins)
- Métastatisation (à distance)
- Angiogénèse

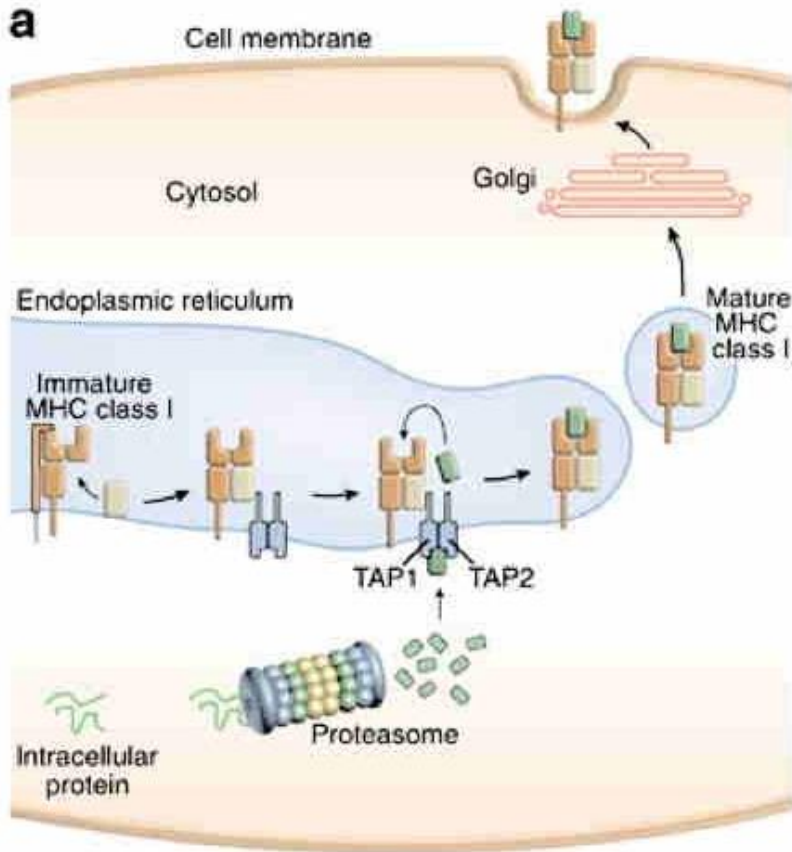




# Cancer et immunité

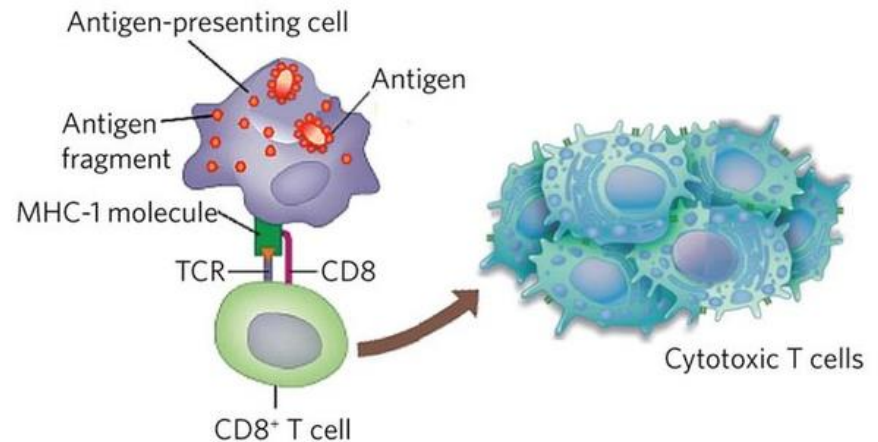
Toute cellule présente à sa surface des peptides provenant de toutes les protéines qu'elle contient, associés aux MHC classe I

Cellules T cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>): reconnaissent les peptides «non-self»



## Cibles:

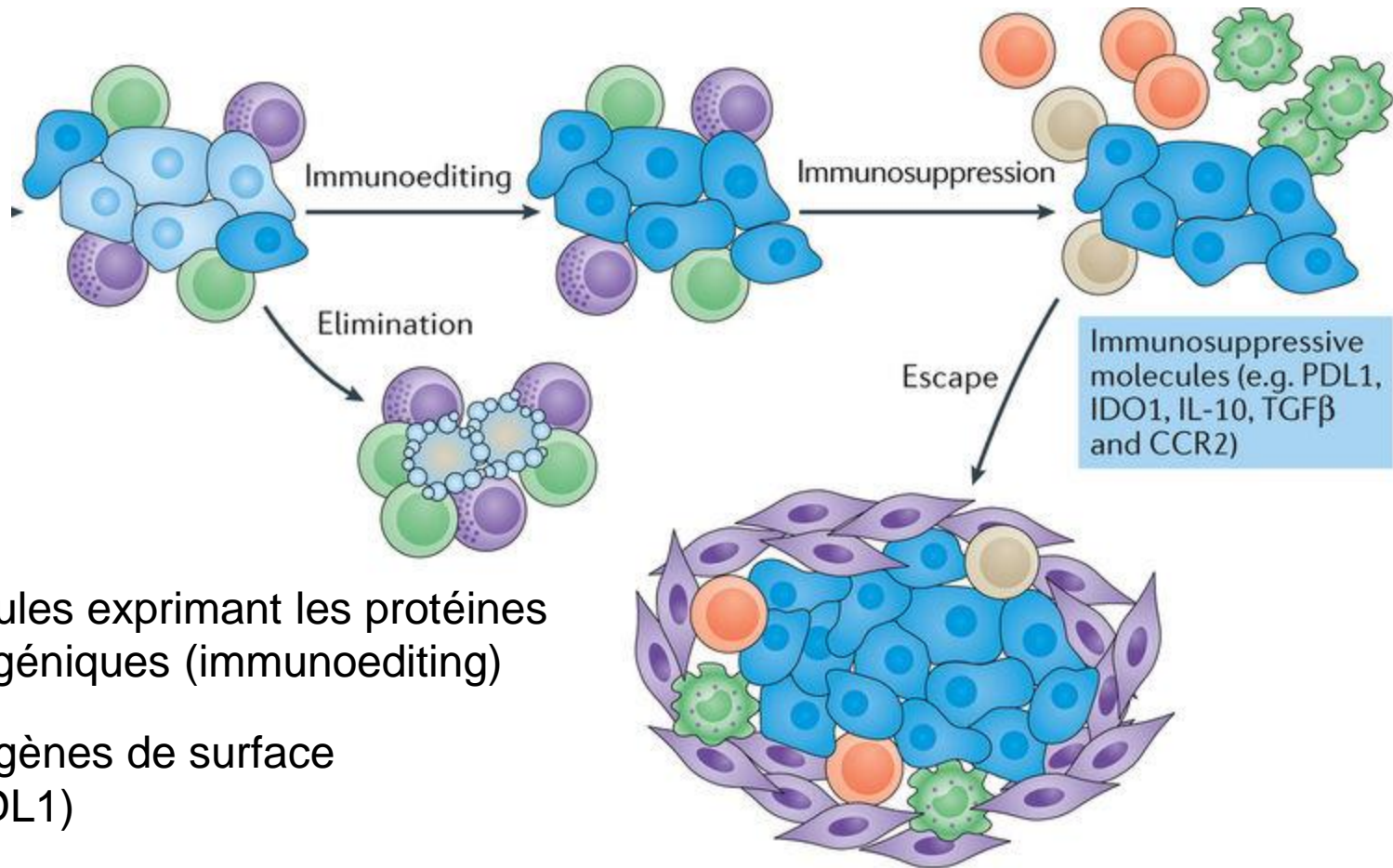
- Protéines virales
- Protéines mutées (→ néoantigènes)
- Protéine foétales (exprimées si cancer)



Cellules NK: ciblent les cellules qui ne présentent pas de MHC classe I



# Immunotolérance acquise



-Sélection des cellules exprimant les protéines les moins immunogéniques (immunoediting)

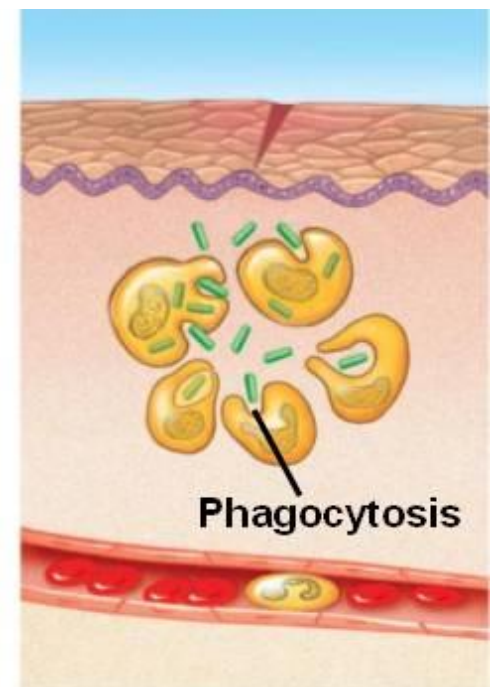
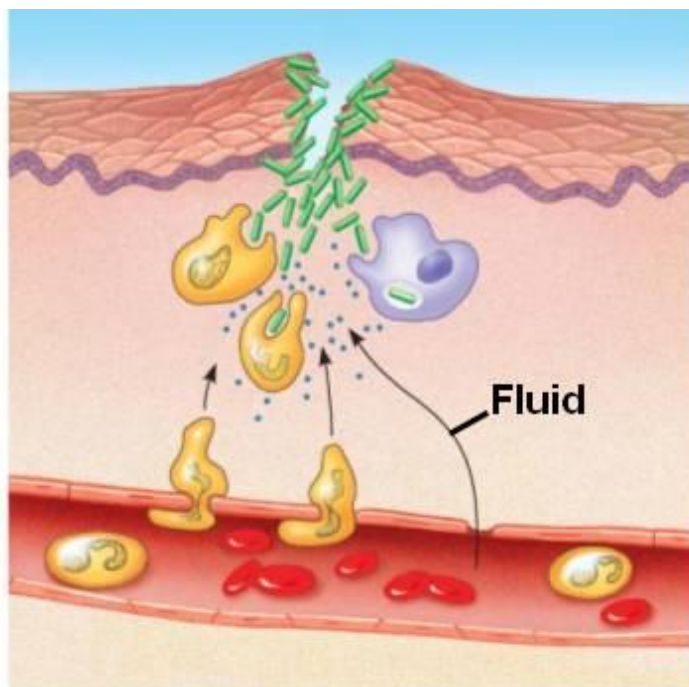
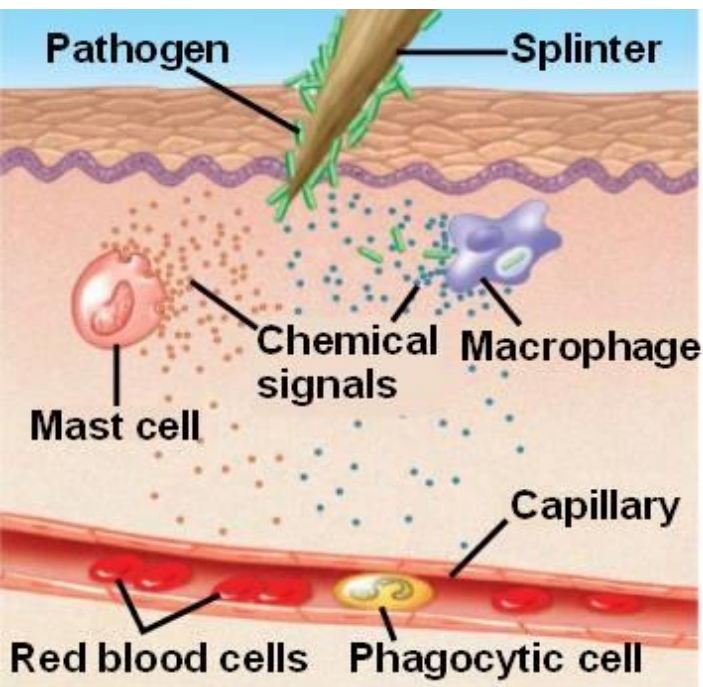
-Exprimer des antigènes de surface inhibiteurs (e.g. PDL1)

-Sécréter des facteurs diminuant l'immunité (e.g. TGF- $\beta$ , IL10)  $\rightarrow$  cellules Treg

-Encapsulation dans du stroma



# Rôle facilitant de l'inflammation



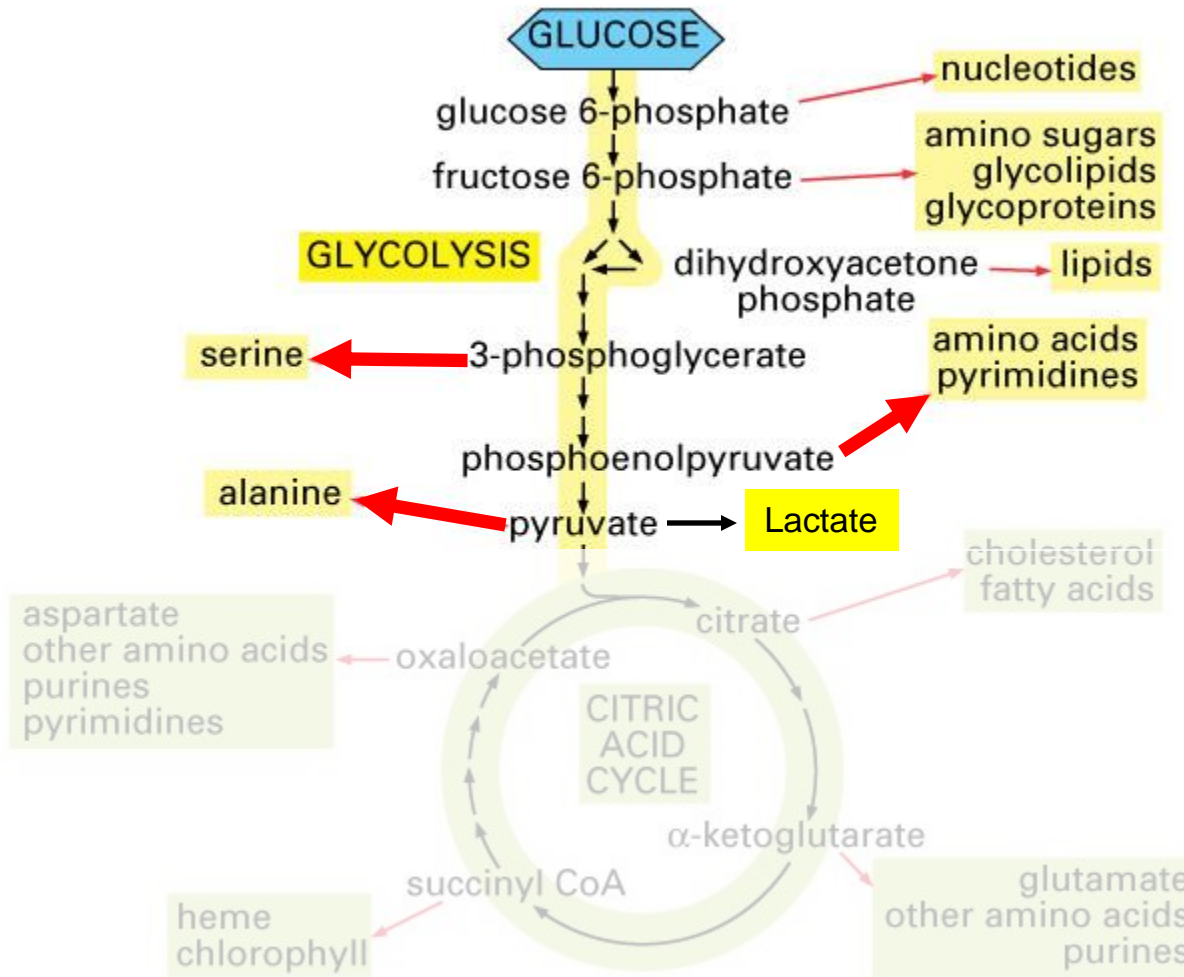
- Facteurs de croissance
- Facteurs stimulant l'angiogénèse
- Enzymes dégradant la matrice (métalloprotéinases)

Inflammation chronique (e.g. cirrhose hépatique): stimulation permanente



# Changements métaboliques

«Warburg effect»

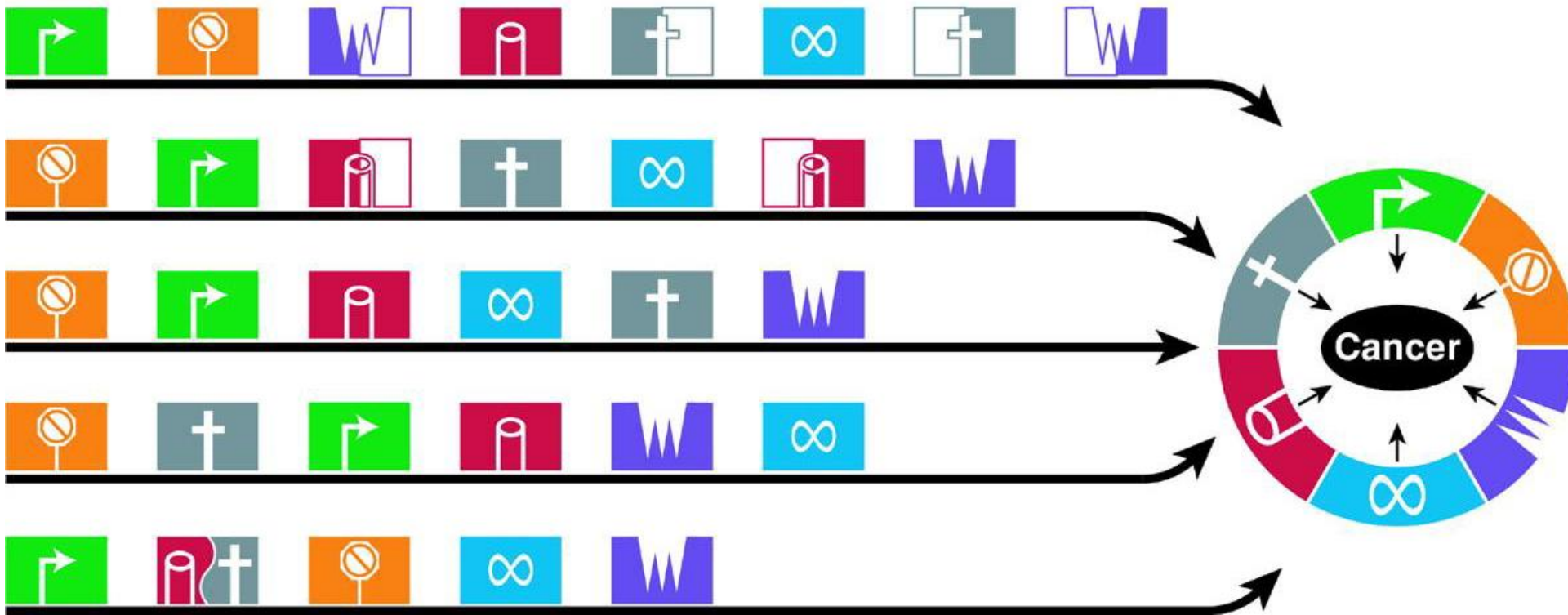


↓ production d'énergie

↓ dépendance à l'O<sub>2</sub>

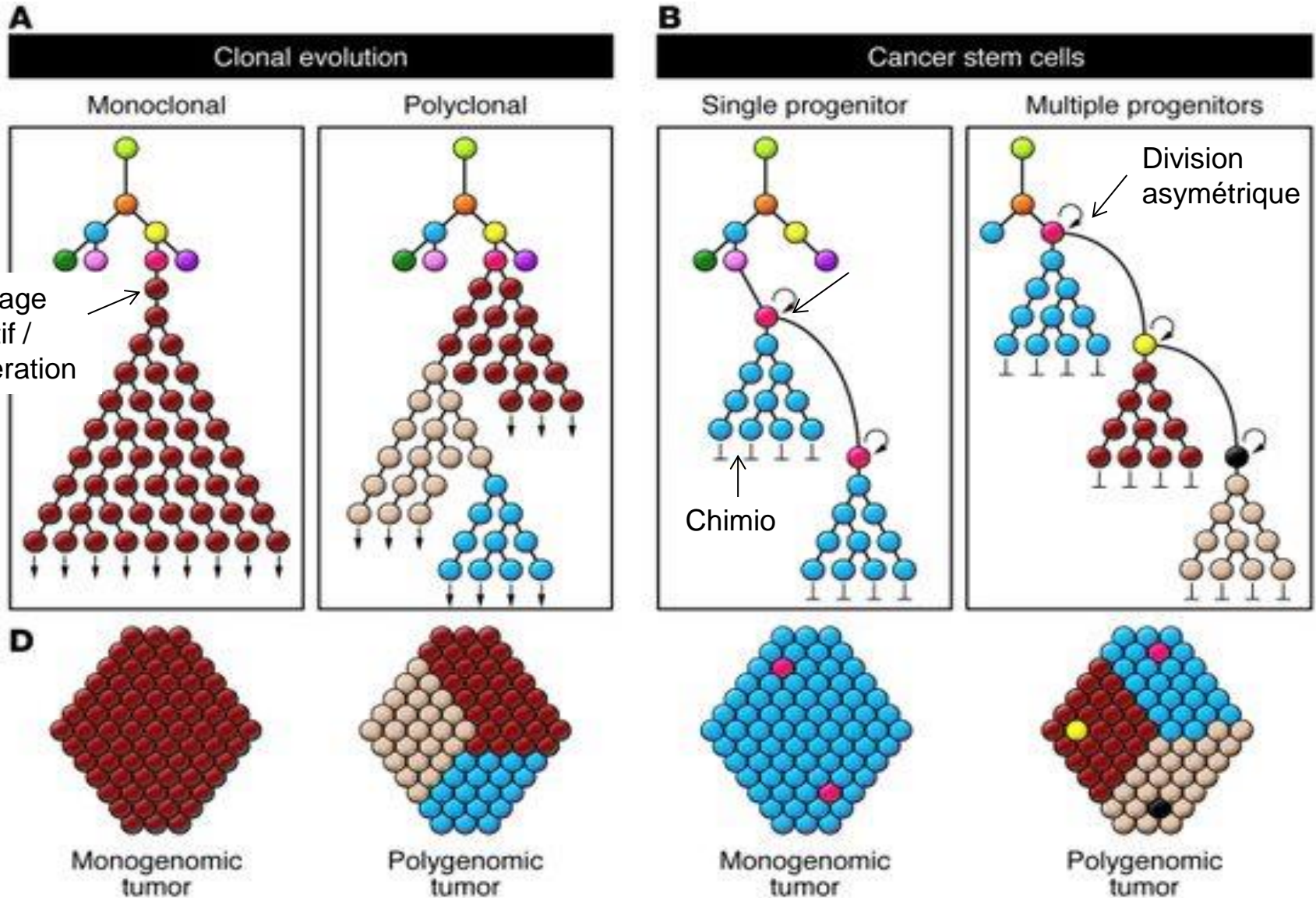
↑ synthèse acides aminés  
et nucléotides ?

# Acquisition de ces caractéristiques



Par une série de mutations (dans la même cellule)

# Cellules souches cancéreuses



Cellule souche → cancéreuse / cellule cancéreuse → souche ?

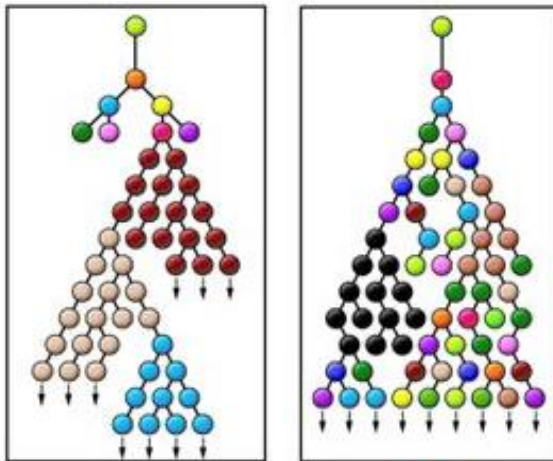


# Instabilité génomique

Inactivation des gènes "Caretakers" → Phénotype mutateur

- Accumulation de mutations (mélanome: 70'000 mutations / tumeur)
- Instabilité chromosomique (extrême: chromotripsis)

Mutator phenotype

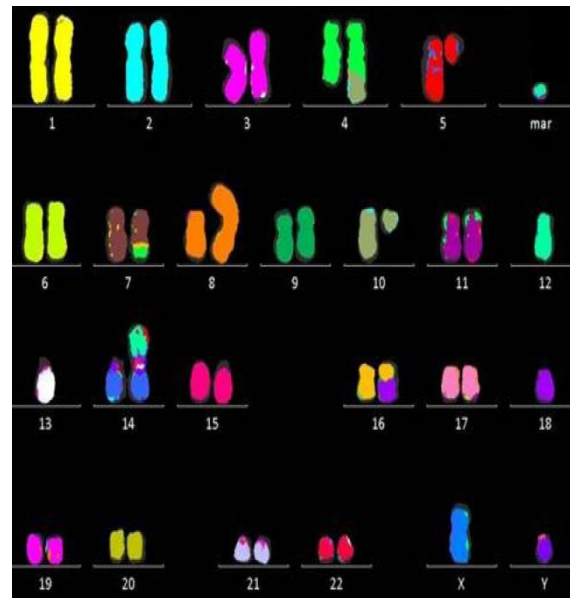


Polygenomic tumor

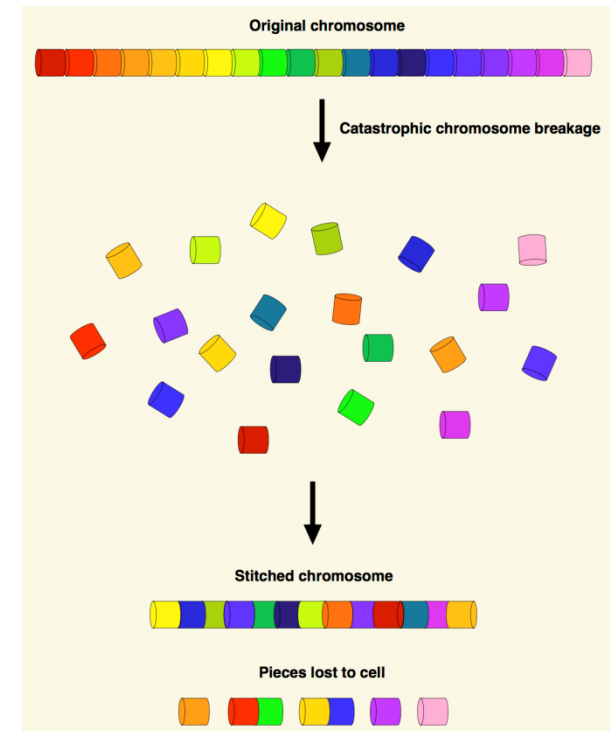


Highly diverse tumor

Instabilité chromosomique



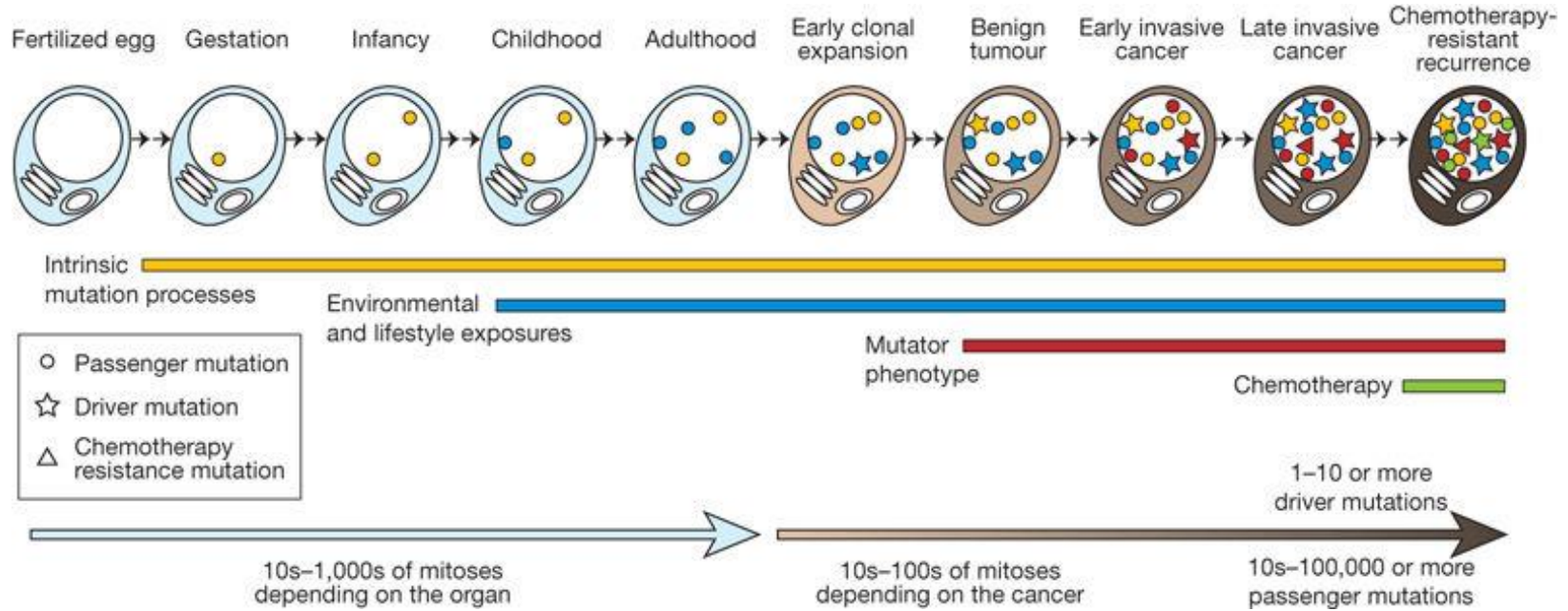
Chromotripsis





# Drivers & passengers

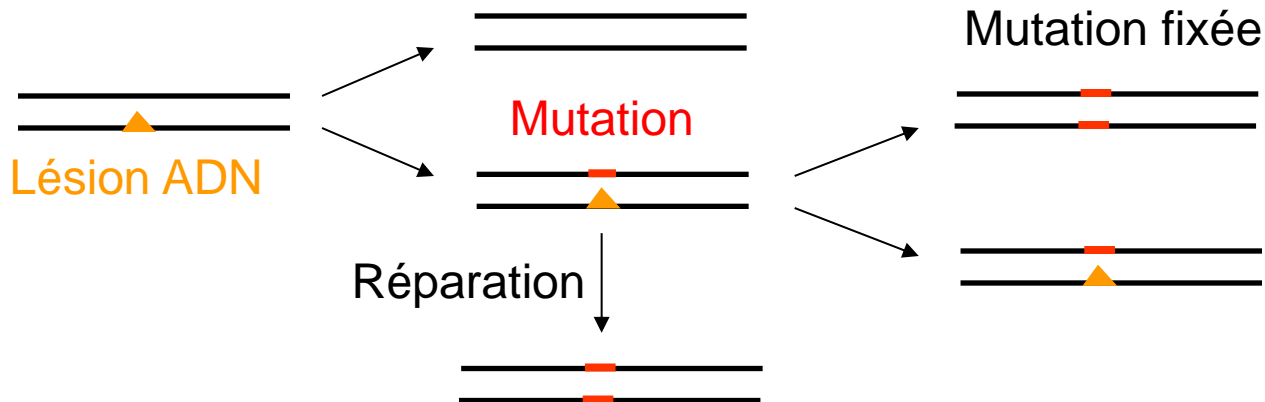
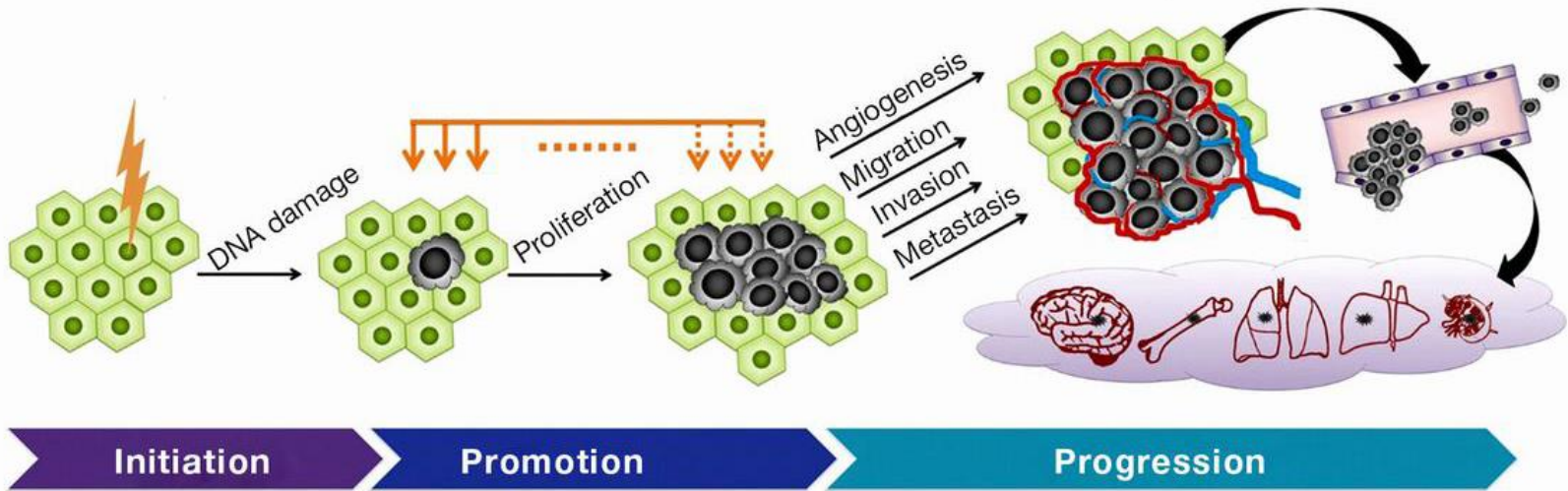
Mutations somatiques causatives (drivers) vs collatérales (passengers)



4-7 drivers → 1'000-10'000 passengers

# Causes de mutations

Initiateur + promoteur = cancer



# Erreurs de réplication

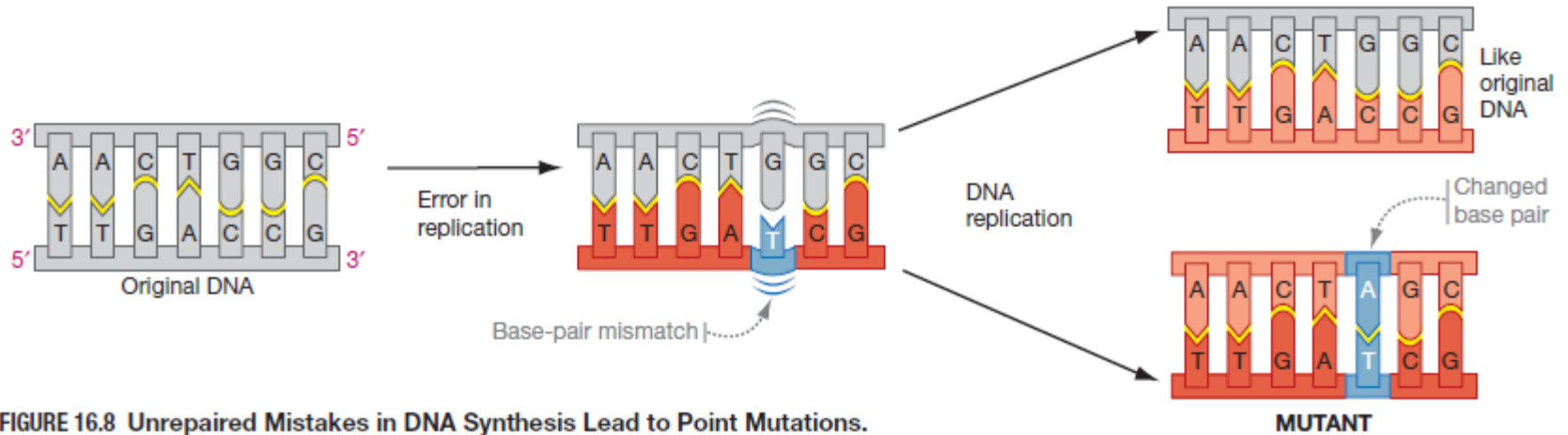


FIGURE 16.8 Unrepaired Mistakes in DNA Synthesis Lead to Point Mutations.

Initiateur et promoteur à la fois...

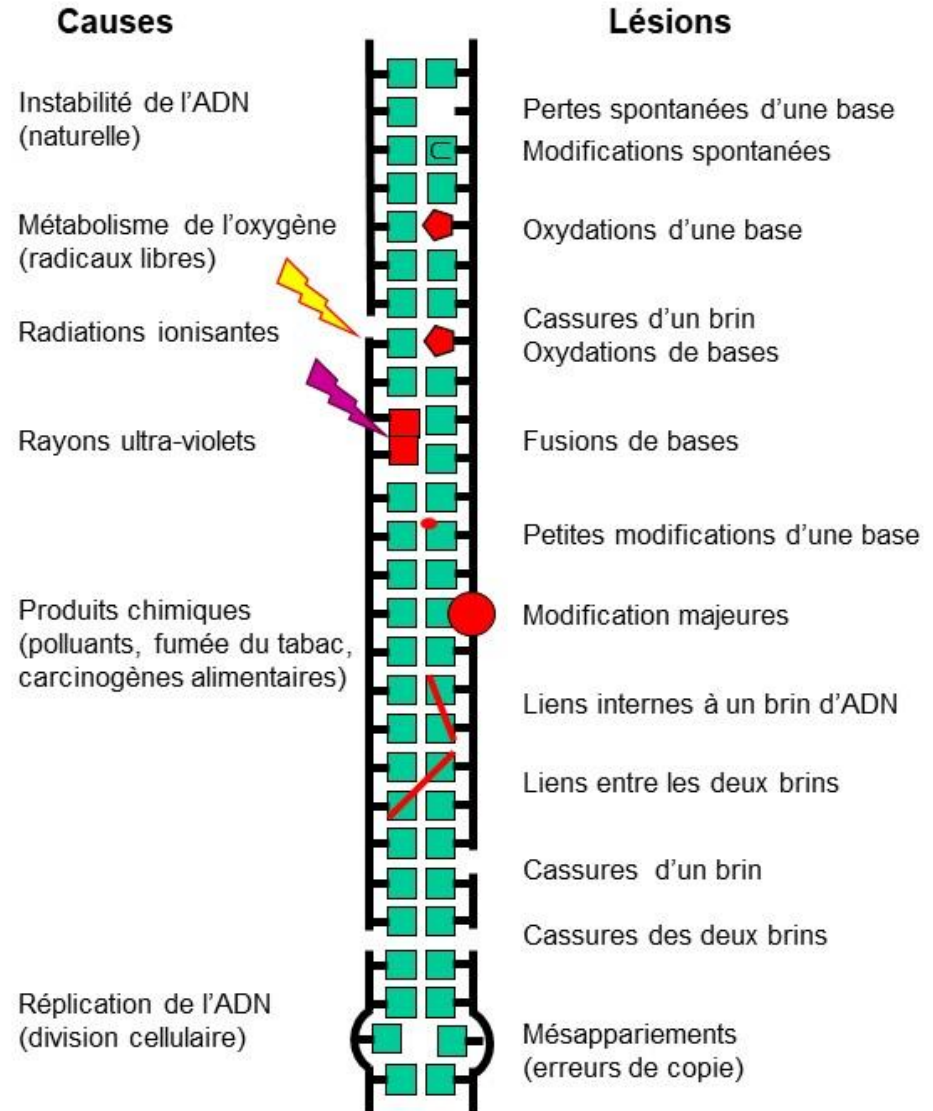
# Dommmages à l'ADN

## Endogènes:

- Dépuration (18'000/cellule/jour)
- Déamination (cytosines: 500/cell/j)
- Oxydations
- Mésappariements

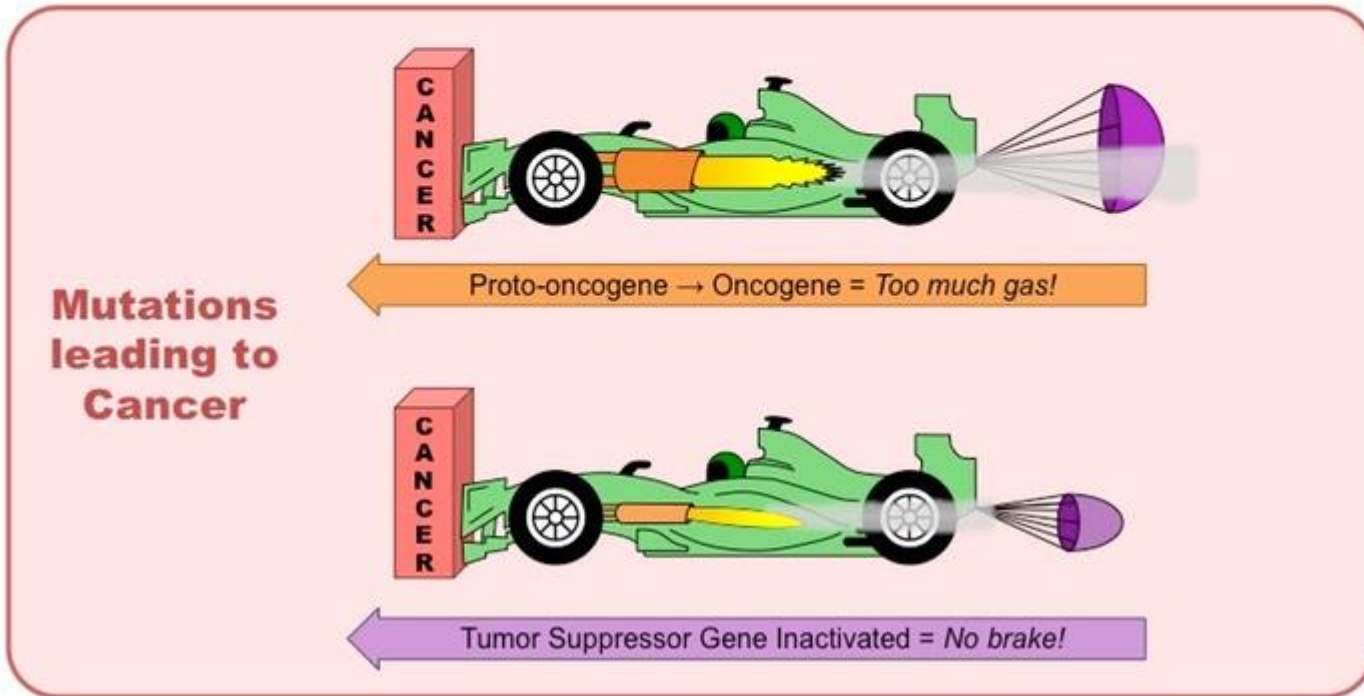
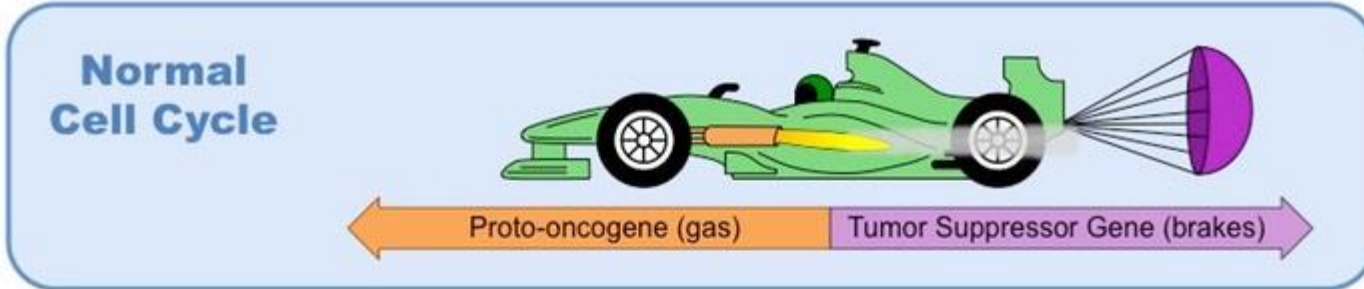
## Environnementaux:

- UV (→ dimères de pyrimidines)
- Radiations ionisantes
- Agents alkylants (nitrosamines)
- Résidus massifs (benzopyrène)
- Cross-links (cisplatine)
- Ruptures de brins simples/doubles



# Les gènes du cancer

Oncogènes vs suppresseurs de tumeurs



Gain de fonction

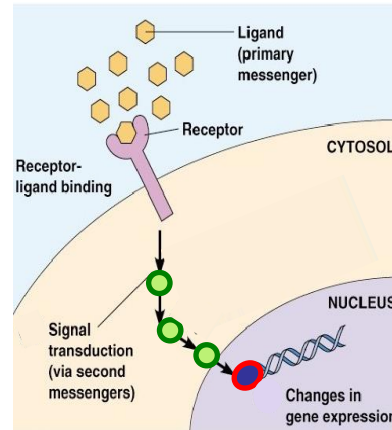
Perte de fonction

# Oncogènes

## Les grandes familles

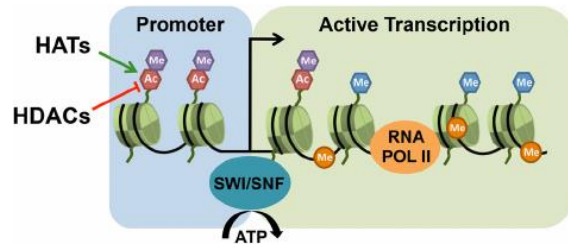
- Facteurs de croissance
- Leurs récepteurs
- Seconds messagers
- Facteurs de transcription
- Facteurs de contrôle du cycle cellulaire

- Remodelleurs de la chromatine

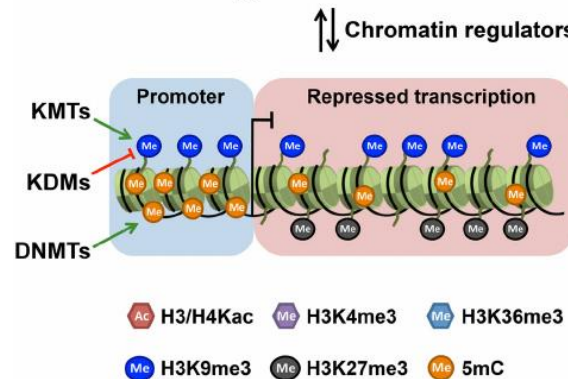


- Hyperactif (signale trop)
- Autonome (signale spontanément)
- Ectopique (dans la mauvaise cellule)

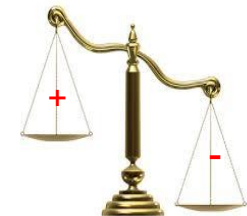
Surstimule la division cellulaire



- Dérègle la transcription



Bax  
Bak  
Bid  
Bim



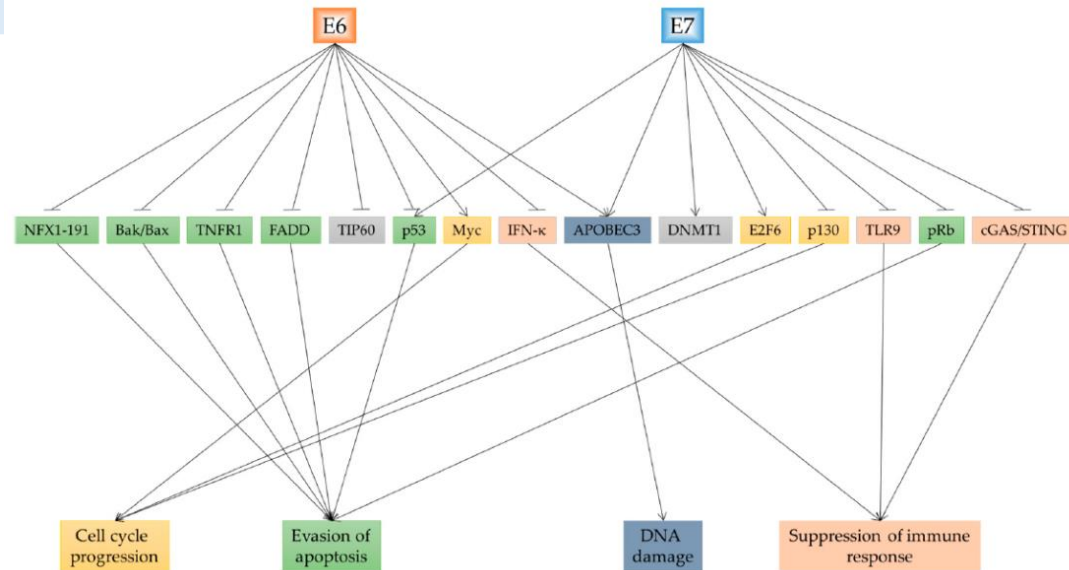
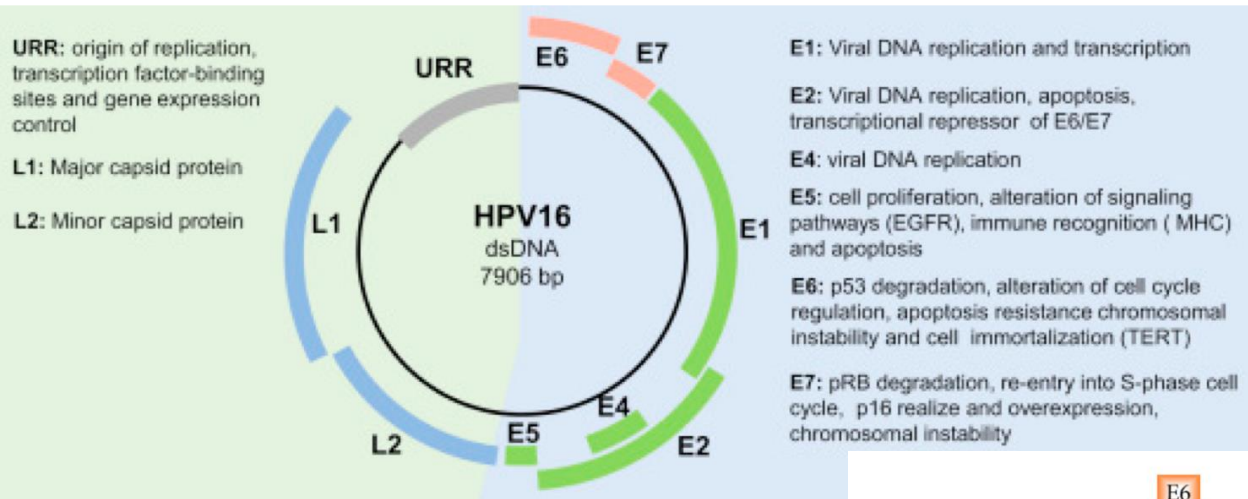
Bcl-2  
Bcl-XL  
Bcl-W

Hétérochromatine Compacte Gènes inactifs → Euchromatine Ouverte Gènes actifs

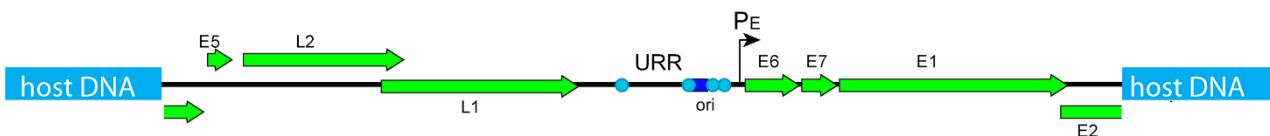
- Inhibiteurs de l'apoptose

# Oncogènes viraux

Exemple: HPV (human papilloma virus) → Verrues communes, cancer du col utérin

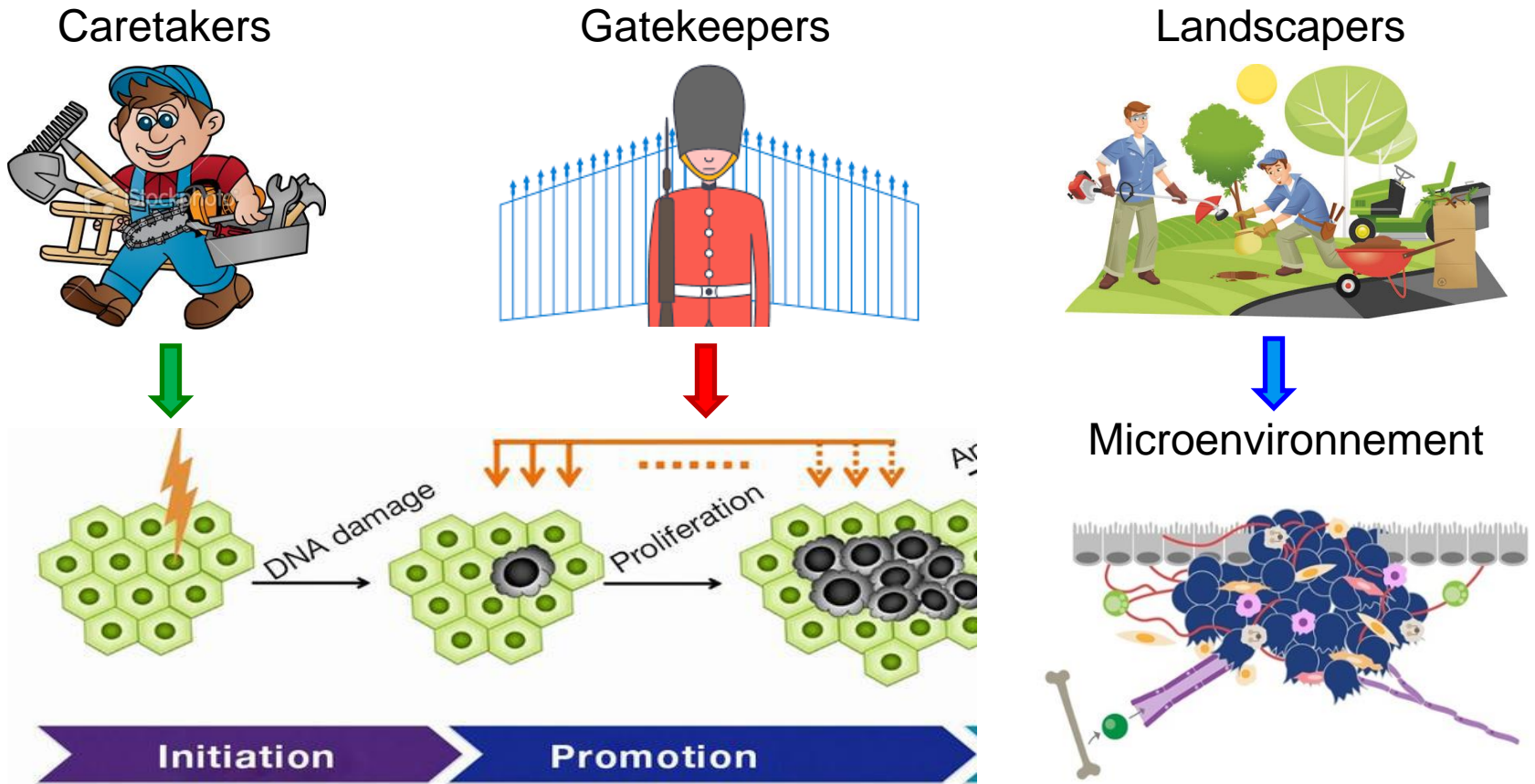


Intégration (accidentelle) dans le génome de la cellule infectée  
 → stimulation permanente par E6 et E7



# Suppresseurs de tumeurs

Kinzler KW, Vogelstein B. (1997) *Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and Caretakers*. Nature. 386:761

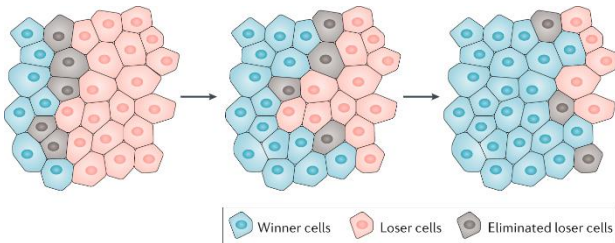


Michor, F; Iwasa, Y; Nowak, M. A. (2004). *Dynamics of cancer progression*. Nature Reviews Cancer. 4:197



# Microenvironnement tumoral

## Compétition entre cellules

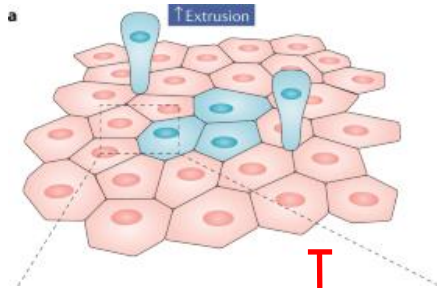


Les cellules gagnantes induisent l'apoptose dans les perdantes

Développement du SNC, du cœur, lutte contre les cellules mutées (prévention du cancer)

## EDAC: Epithelial defense against cancer

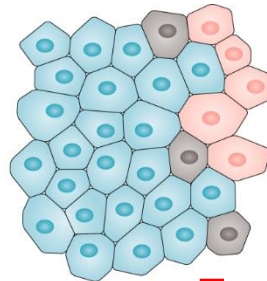
### Extrusion apicale



Graisses → inflammation

Supercompétition

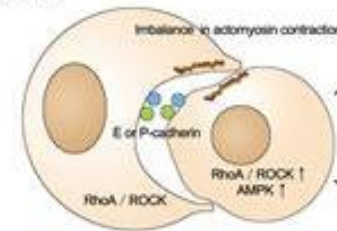
### Induction apoptose / aponécrose



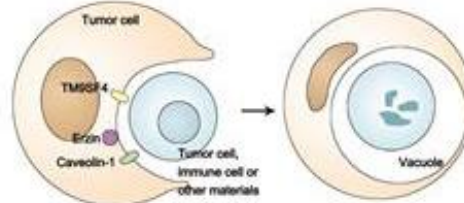
Sucres ↓

### «Entose» / cannibalisme cellulaire

#### Entosis



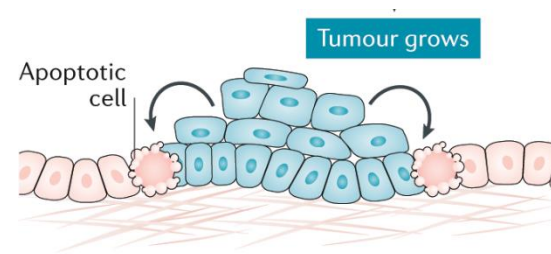
#### Cannibalism



Cellules cancéreuses → Supercompétitrices

- Apoptose cellules voisines: invasion
- Cannibalisme: source de nutriments

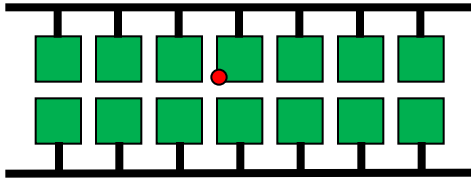
Gènes impliqués ?



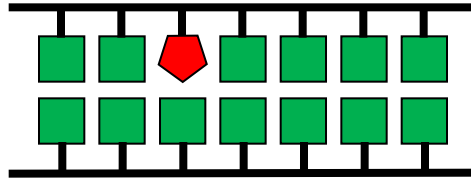


# Caretakers

Réparation directe

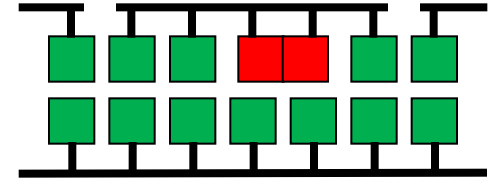


Base excision repair



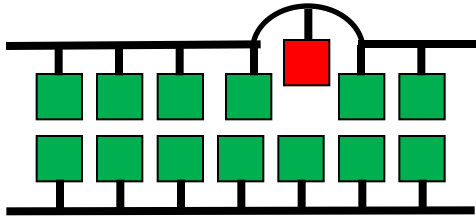
Ca du côlon avec polypose

Nucleotide excision repair



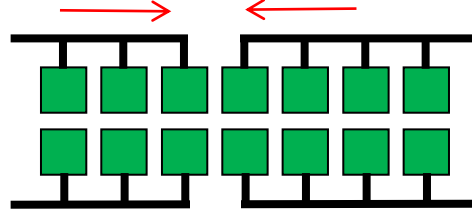
Ca cutanés  
(Xeroderma pigmentosum)

Mésappariements

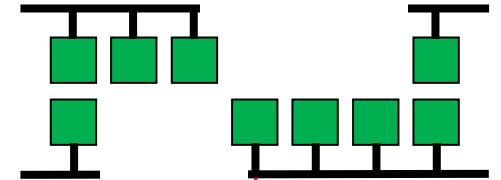


Ca du côlon sans polypose (Lynch)

Cassures double-brin



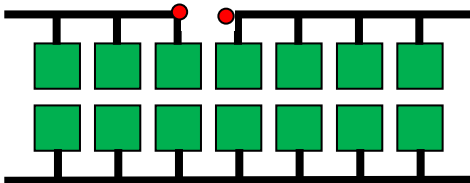
Non Homologous End Joining

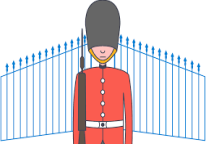


Recombinaison homologue

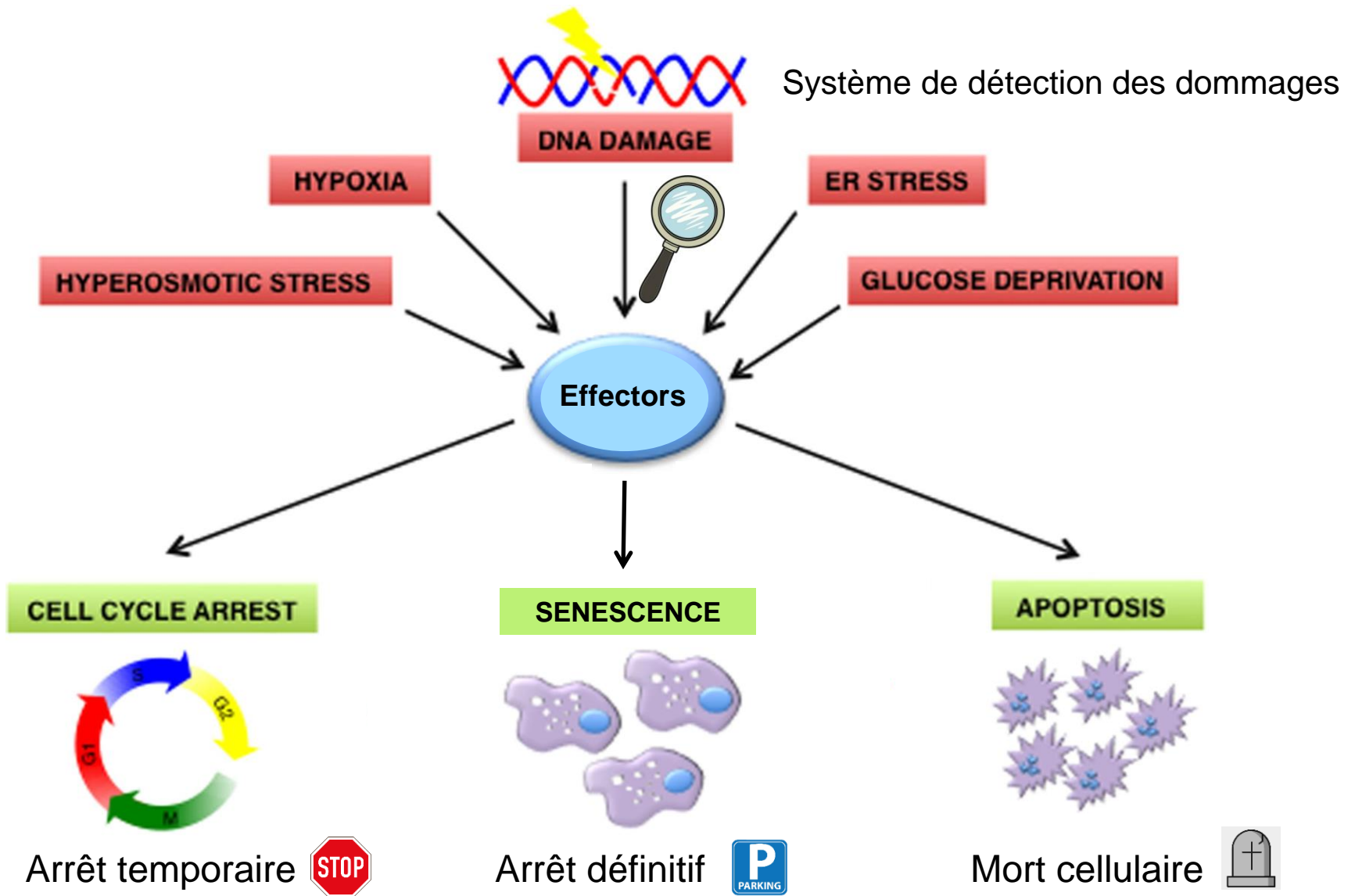
Ca du sein

Cassures simple-brin



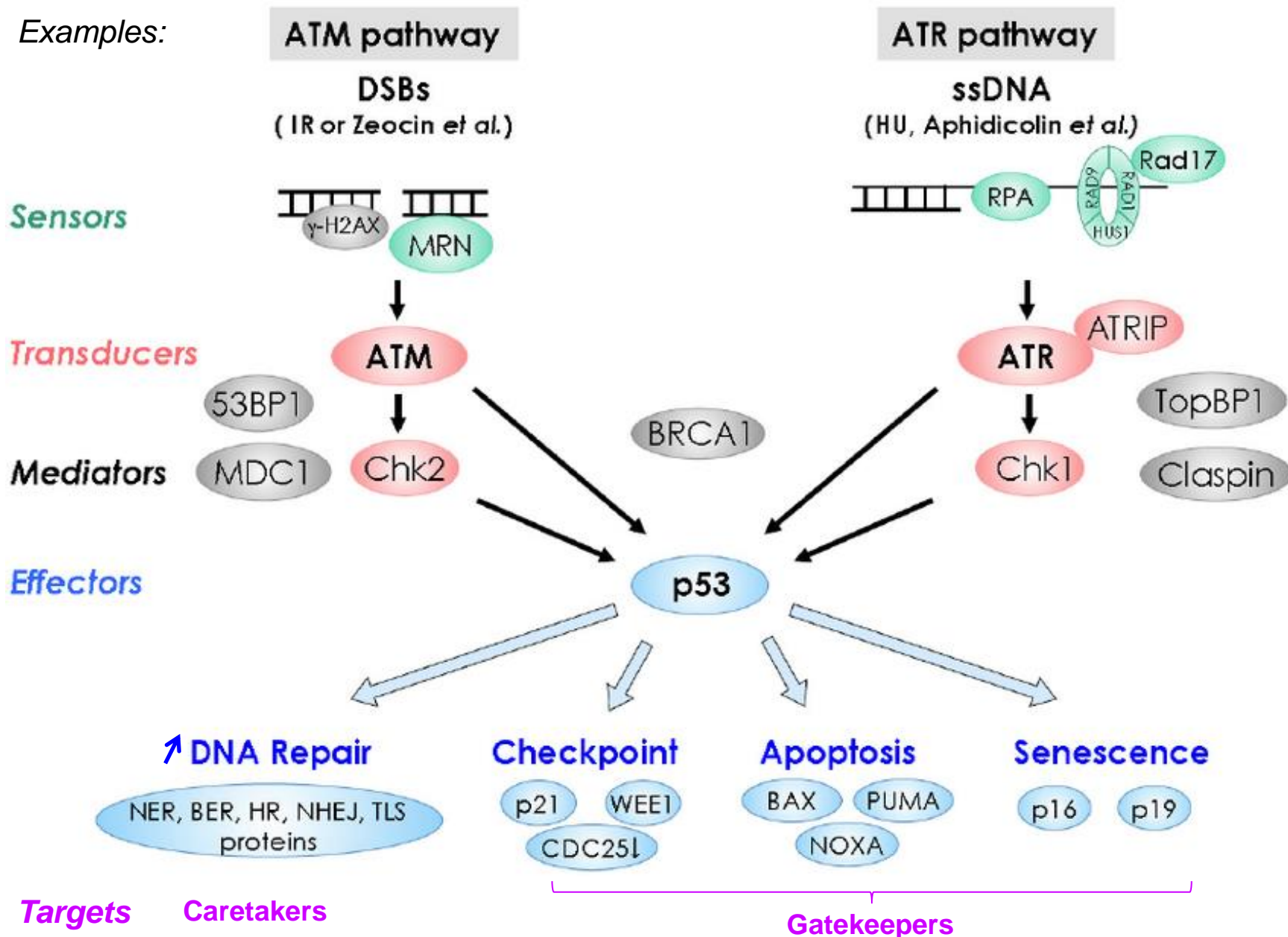


# Gatekeepers



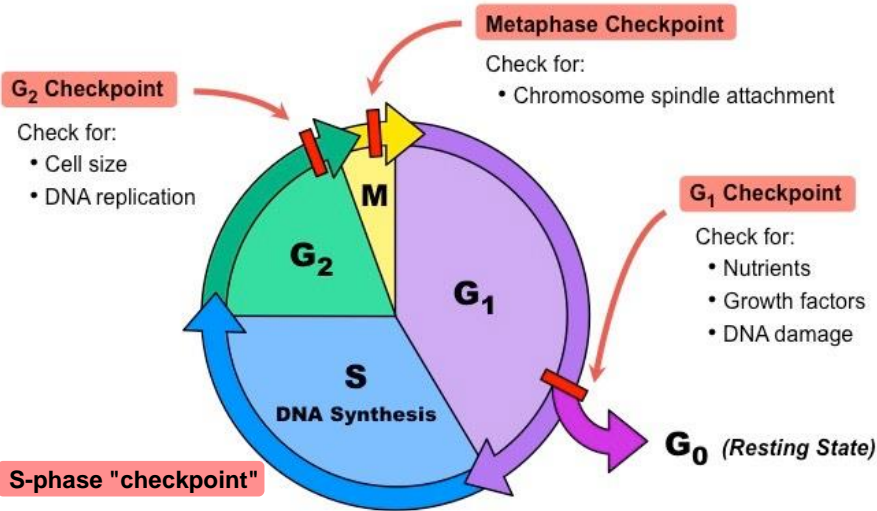
# Détecteurs de dommages à l'ADN

Examples:

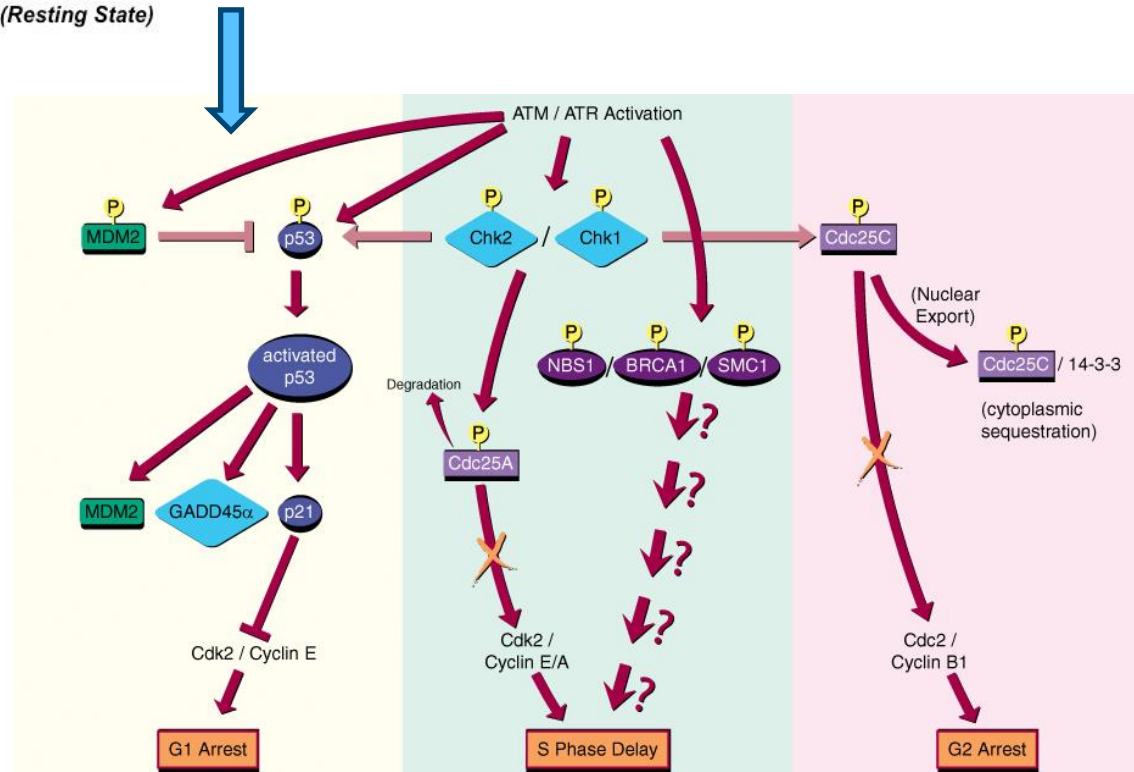




# Arrêt du cycle cellulaire

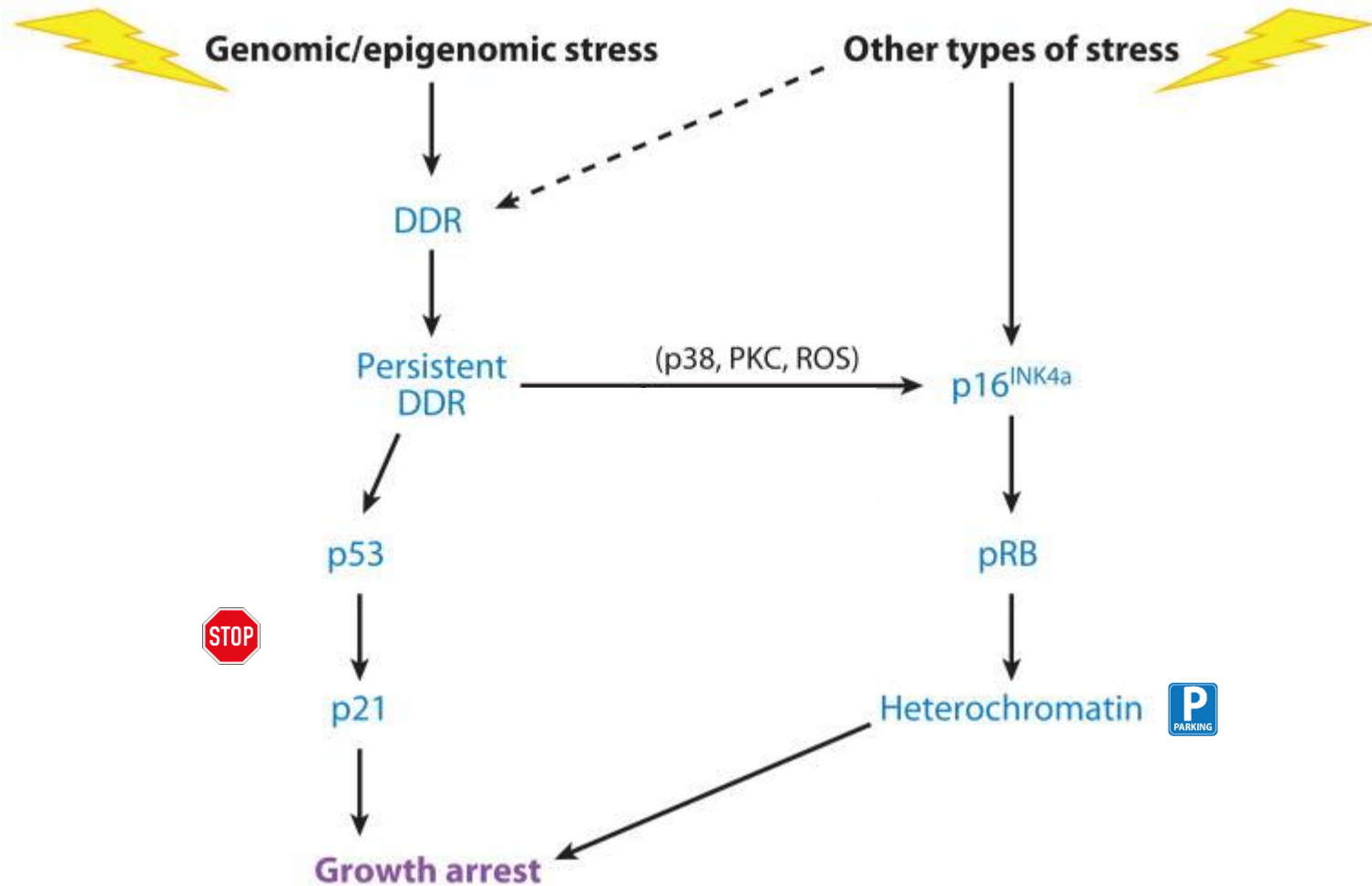


Arrêt avant la réplication  
→ Évite de créer une mutation en face d'une lésion



# Sénescence

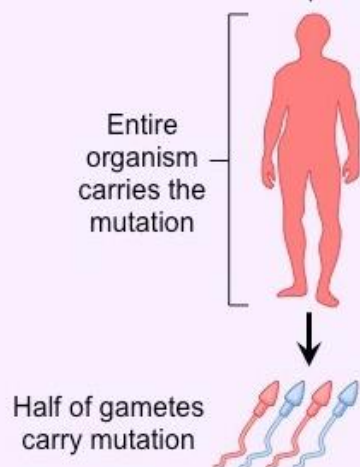
## 1. Arrêt du cycle cellulaire (rapide mais temporaire)



## 2. Réorganisation de la chromatine: réprime les gènes ciblés (permanent)

# Mutations constitutives vs somatiques

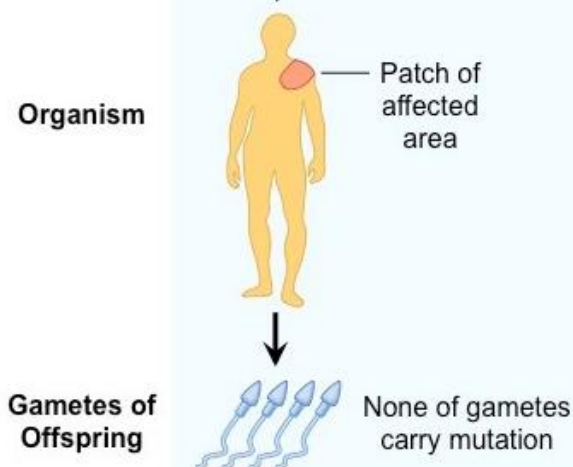
Constitutive



Transmissible  
(risque de 1/2)

**Récessif** (2 mutations)  
**Dominant** (1 mutation)

Somatique

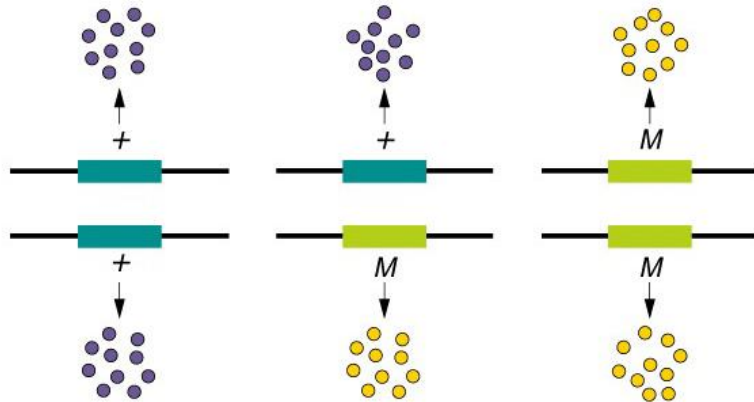


Non transmissible  
(sauf si germinal)

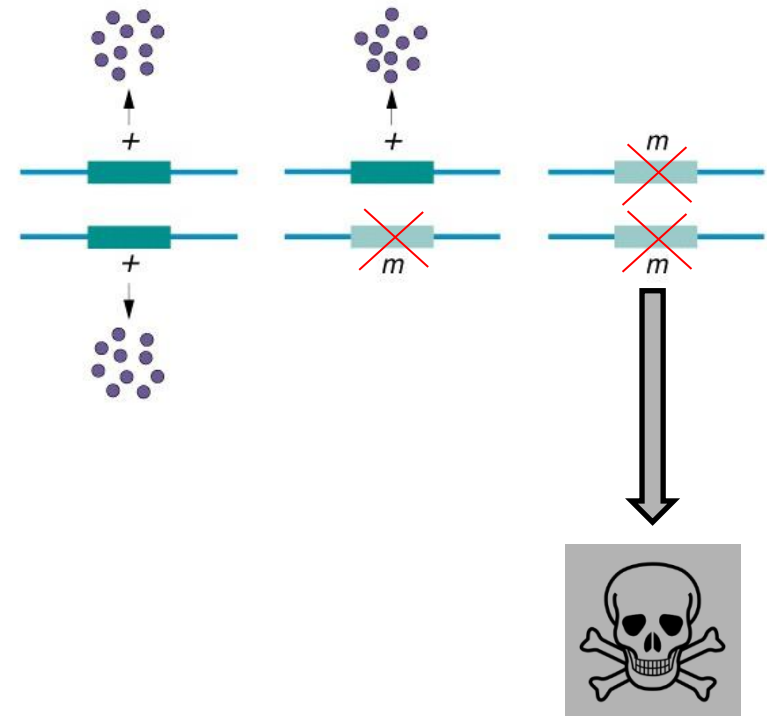
Une mutation n'est ni dominante ni récessive:  
elle cause une maladie à transmission dominante ou récessive.  
Une mutation peut être un **gain de fonction** ou une **perte de fonction**

# Gain-de-fonction vs perte-de-fonction

Gain de fonction



Perte de fonction

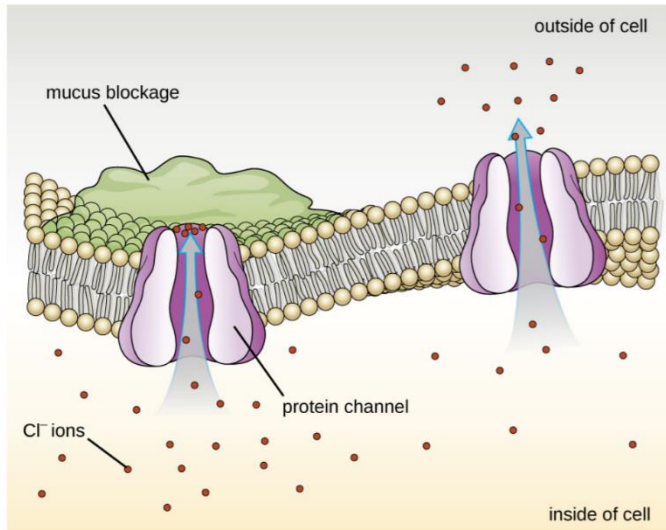


Fonction  
absente

Récessif

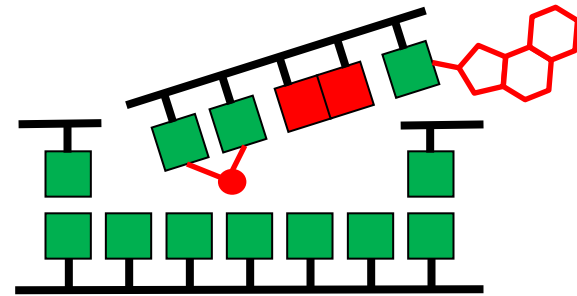
# Transmission récessive

## Mucoviscidose



Canal au Chlore

## Xeroderma pigmentosum

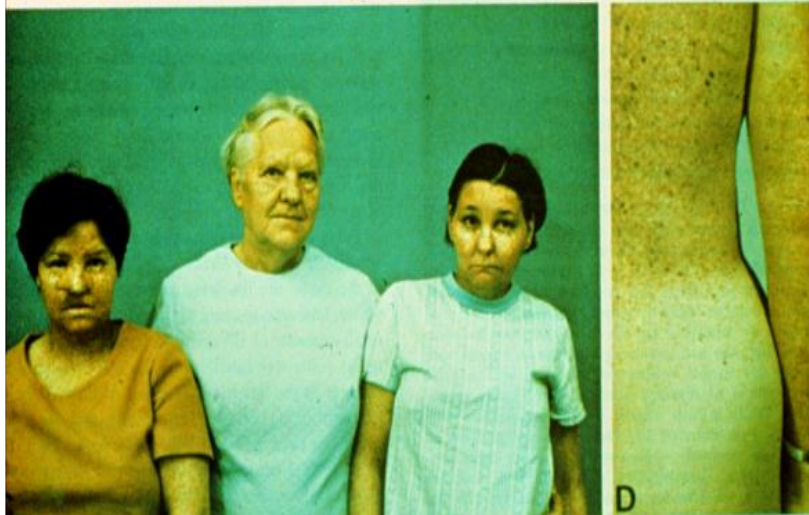


## Nucleotide excision repair

Répare:

- Lésions par les UV (dimères)
- Adduits massifs (bulky adducts)
- Crosslinks

# Xeroderma pigmentosum



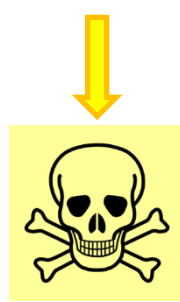
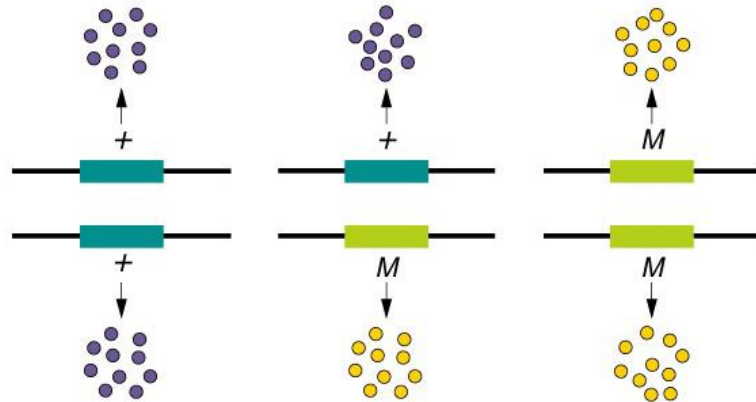
Photosensibilité → effet des UV  
Anomalies cutanées: atrophie, dyscoloration  
Cancer cutanés multiples, âge moyen 8 ans

Cancers internes (légèrement augmentés) →  
effet des carcinogènes alimentaires

Défaut de réparation de l'ADN par Nucleotide  
Excision Repair

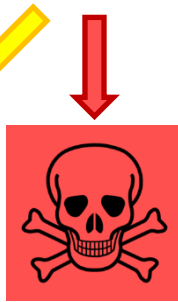
# Gain-de-fonction vs perte-de-fonction

## Gain de fonction



Fonction délétère  
Hyperfonction  
Néofonction

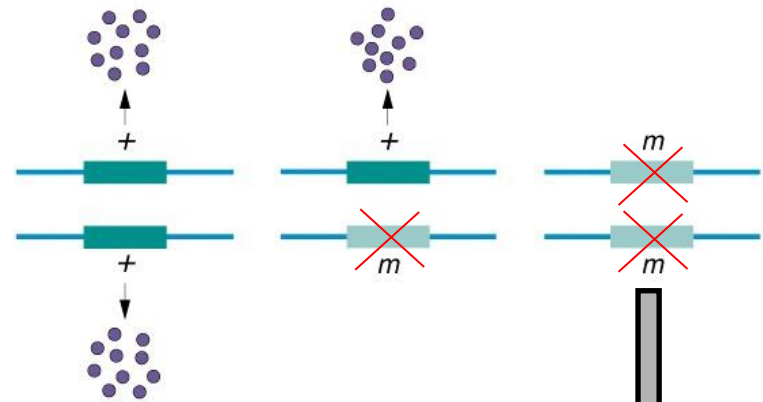
**Dominant**



Rare  
(souvent  
léthal)

Récessif  
(forme sévère)

## Perte de fonction



Fonction  
absente

**Récessif**

# Mutation gain-de-fonction

## Hyperfonction

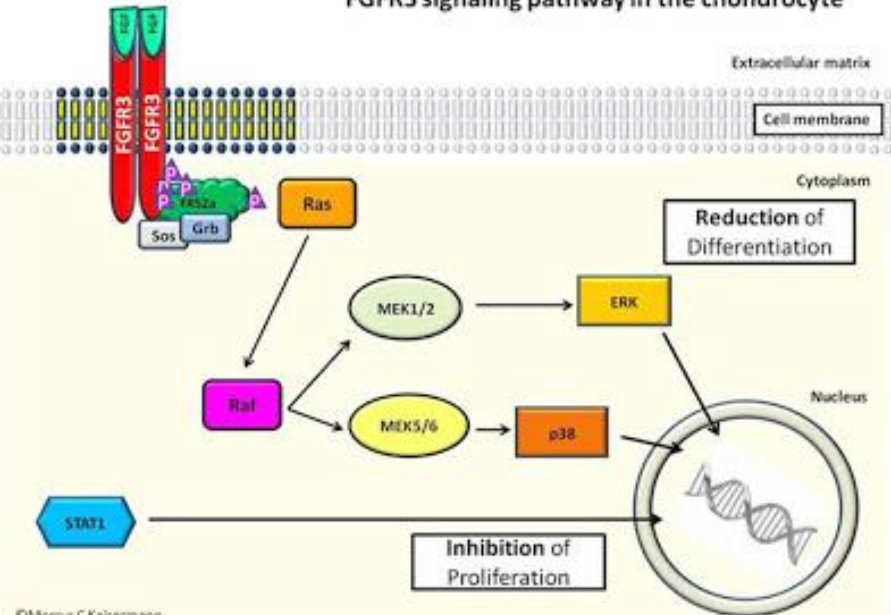
*FGFR3* Fibroblast growth factor receptor 3.

- Récepteur de type tyrosine kinase
- Détecte FGF ligands
- Transmet signal intracellulaire

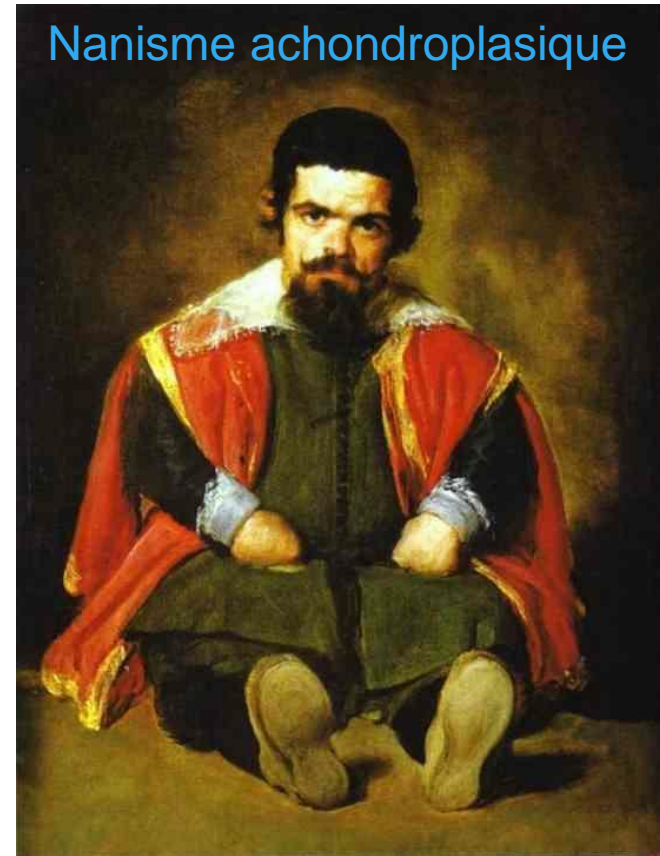
Dans les chondrocytes (cartilage de croissance):

- Inhibe la prolifération,
  - Stimule la différenciation
- Diminue croissance osseuse

FGFR3 signaling pathway in the chondrocyte



Nanisme achondroplasique



>98% des mutations: p.Gly380Arg  
Activation constitutive du récepteur

Homozygote → Très sévère (léthal)

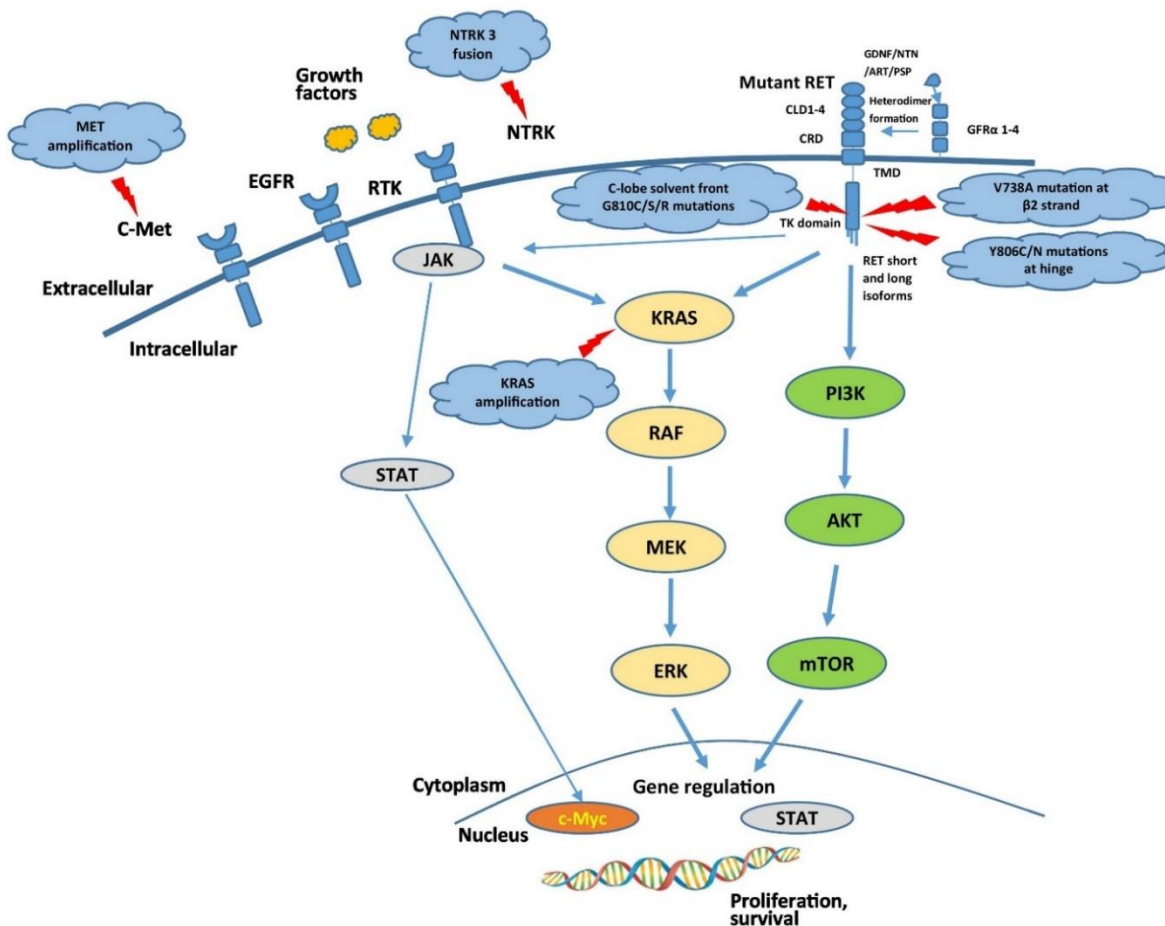
# Oncogène *RET* et syndrome MEN2

Mutations activatrices

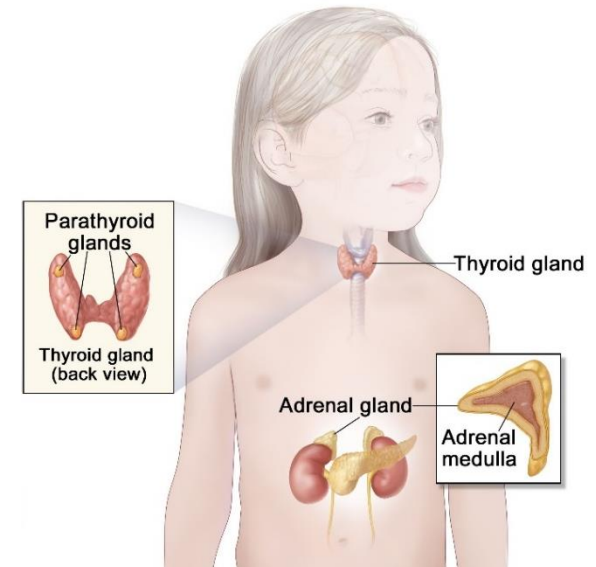
→ Hyperfonction

→ Indépendance des facteurs de croissance

→ → → tumeurs endocrines multiples (MEN2)



Multiple Endocrine Neoplasia type 2  
Thyroïde, parathyroïdes, surrénales

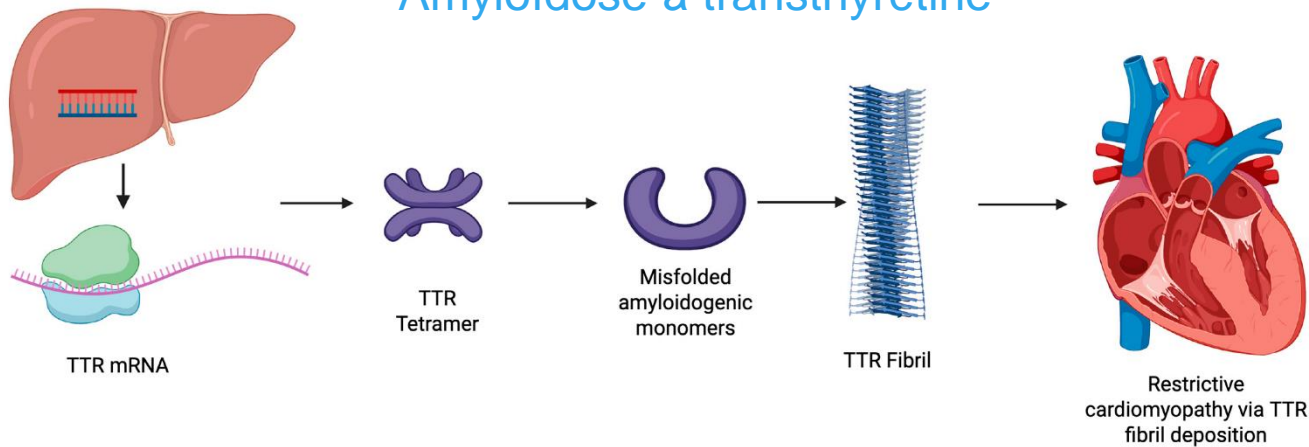


Homozygote → Sévère et précoce

# Mutation gain-de-fonction

## Néofonction

### Amyloïdose à transthyrétine



Gène *TTR* → transthyrétine → transport T4, vitamine A  
Mutations → fibrilles → toxicité (=néofonction)

Cœur: cardiomyopathie, bloc de conduction

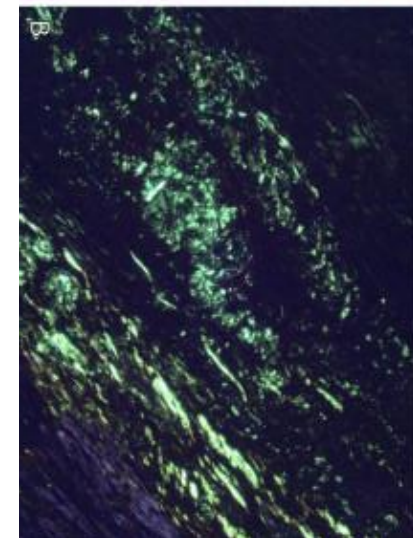
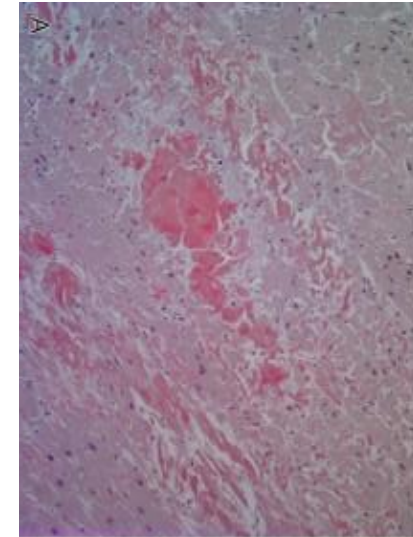
SNC: démence, convulsions, ataxie, etc.

SNP: polyneuropathie sensori-motrice

Reins: protéinurie, insuffisance rénale

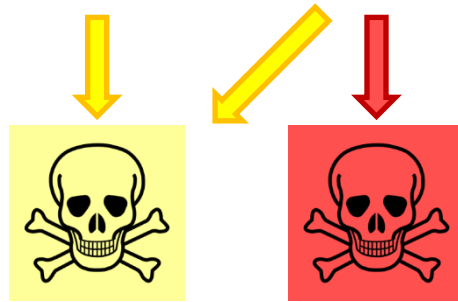
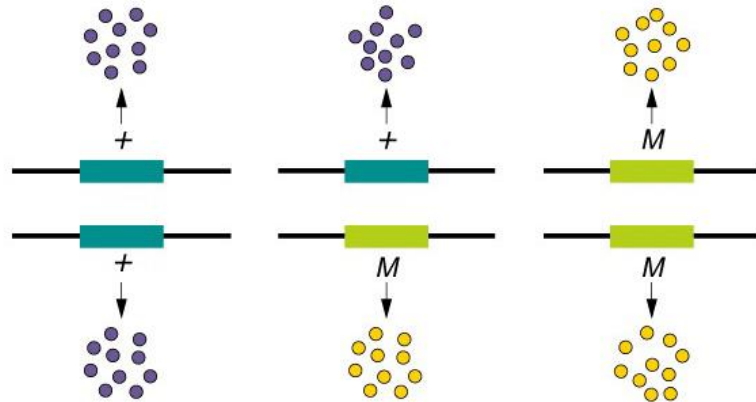
Yeux: opacités, glaucome

Cancer: Protéines virales E6 et E7 → cancer du col de l'utérus



# Gain-de-fonction vs perte-de-fonction

## Gain de fonction



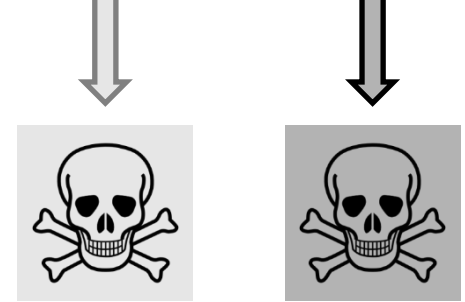
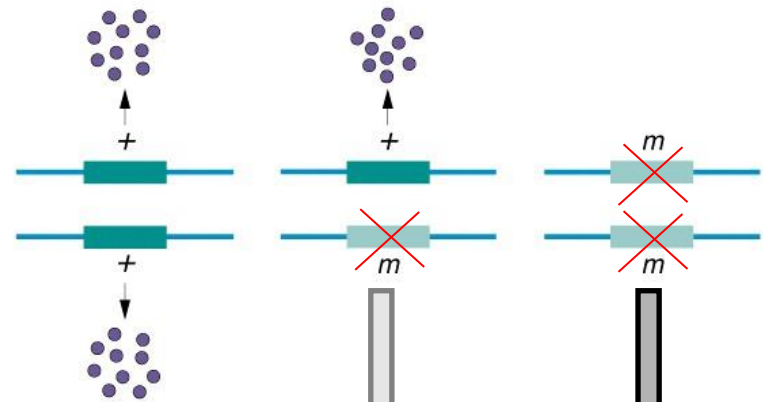
Fonction délétère  
Hyperfonction  
Néofonction

Rare  
(souvent  
léthal)

Dominant

Récessif

## Perte de fonction



Fonction  
diminuée  
Haploinsuffisance  
Dominant négatif  
Perte d'hétérozygotie

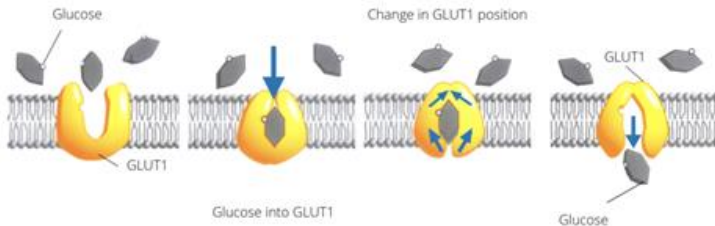
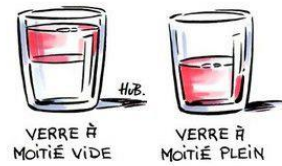
Fonction  
absente

Dominant

Récessif

# Haploinsuffisance

Une demi-dose de protéine ne suffit pas



Transporteurs du glucose:  
GLUT1 à GLUT14

Gène *SLC2A1*

Mutation hétérozygote



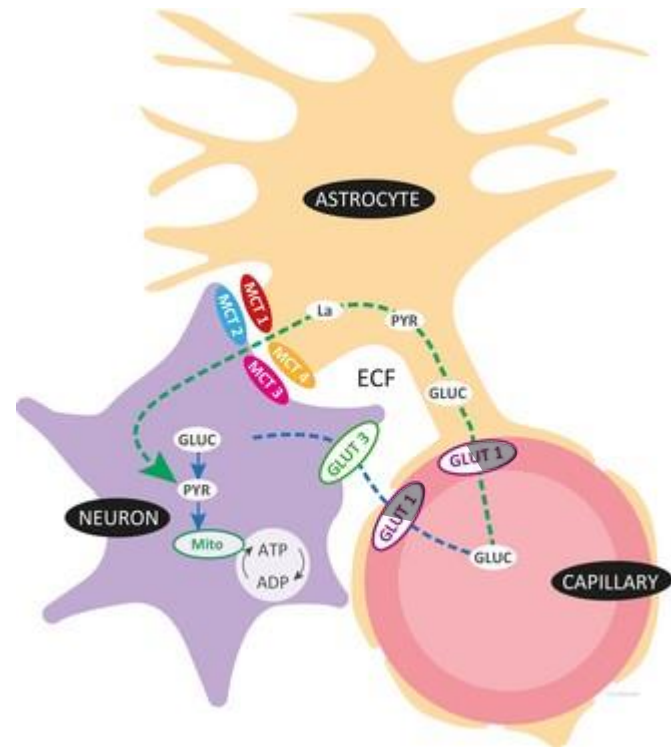
Déficience en GLUT1

Epilepsie infantile

Retard de développement

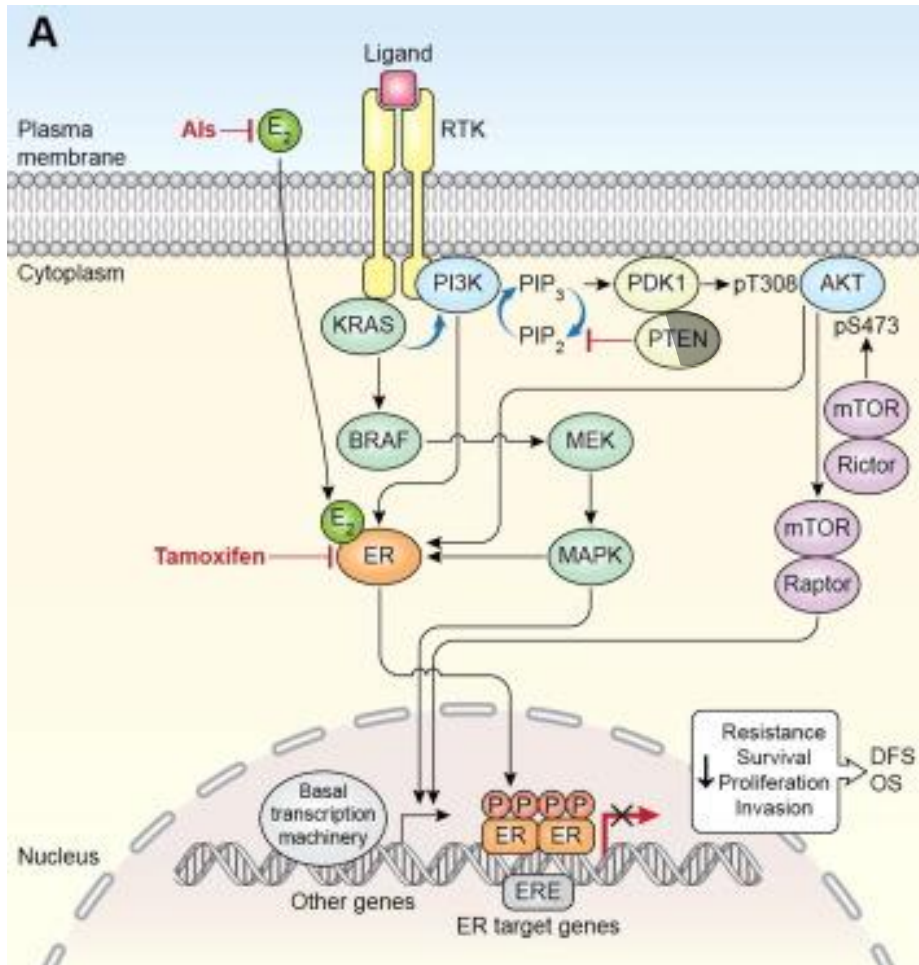
Microcéphalie

Problème neurologiques (dystonie, ataxie, dysarthrie)

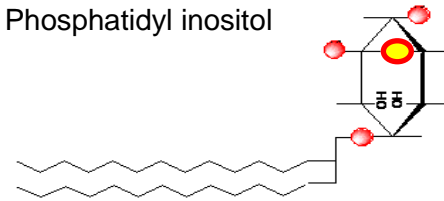


GLUT1: transporte glucose à travers la barrière hémato-encéphalique

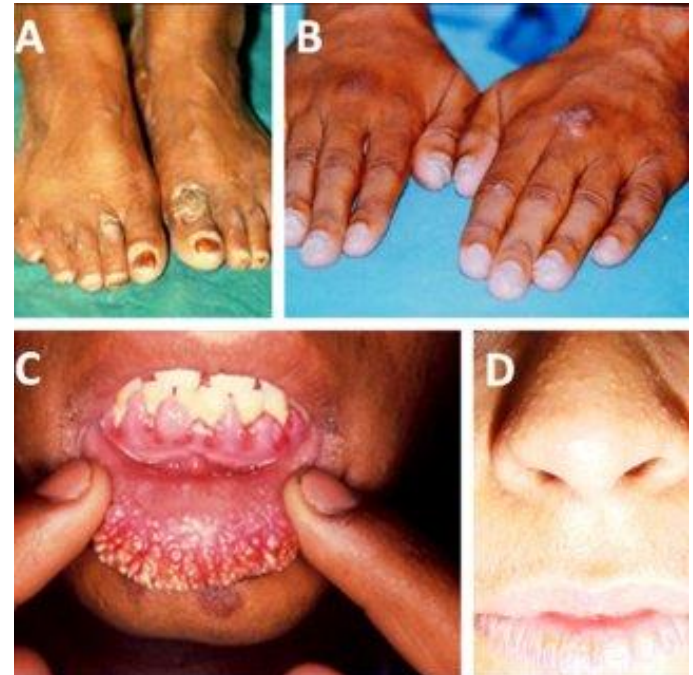
# PTEN et syndrome de Cowden



Phosphatidyl inositol



Syndrôme de Cowden

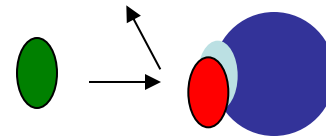


Mutation *PTEN* hétérozygote:  $\uparrow$  PIP<sub>3</sub>/PIP<sub>2</sub>  $\rightarrow$   $\downarrow$  inhibition d'AKT  $\rightarrow$  hyperfonction  
 $\rightarrow \rightarrow \rightarrow$  Multiples tumeurs bénignes et malignes

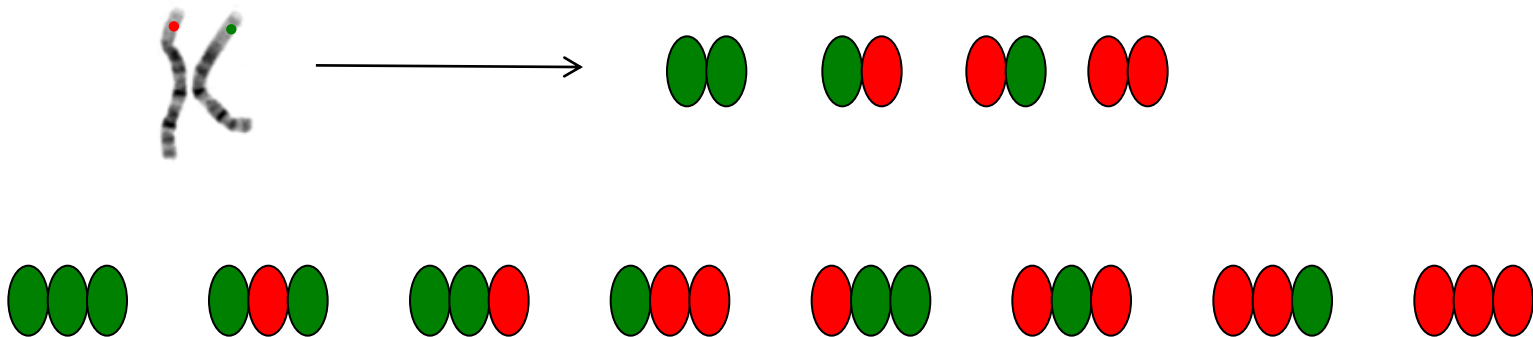
# Dominant négatif

La protéine mutante empêche la protéine normale de fonctionner

Par exemple:  
Compétition pour un partenaire

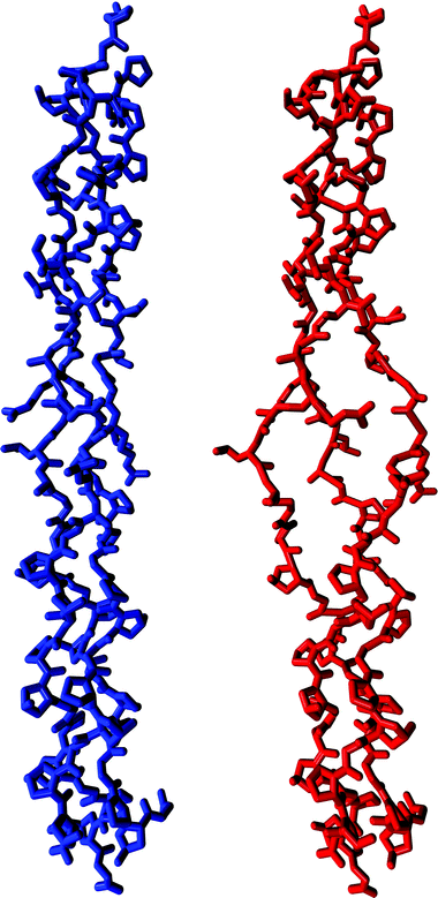


Souvent:  
Agit sous forme de multimères → une sous-unité défectueuse empêche la fonction

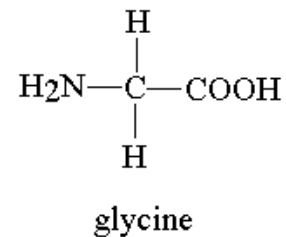


# Osteogenesis imperfecta

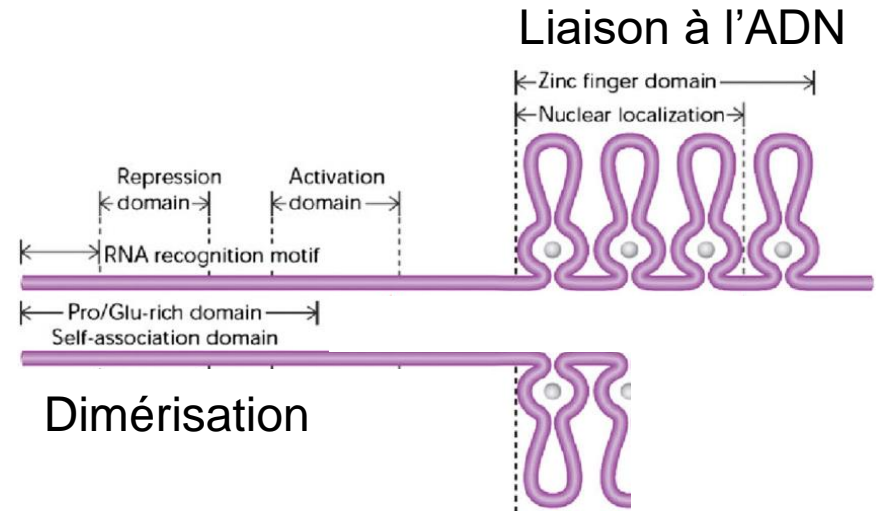
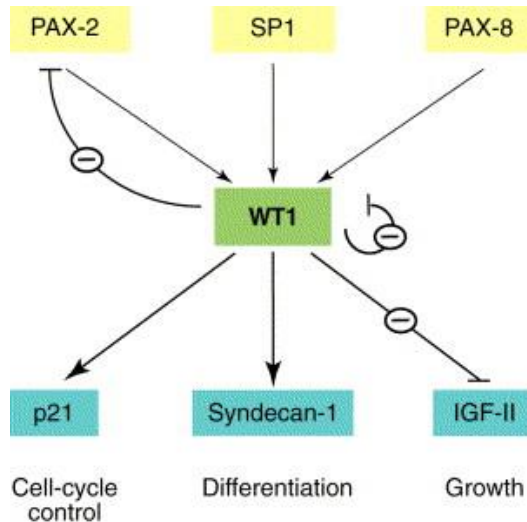
Maladie des os de verre (brittle bones disease)



Fibre de collagène (gène *COL1A2*) contient répétitions Gly-AA-AA  
Trois chaînes s'associent en tresse (homotrimère)  
Gly muté en AA plus volumineux: gêne l'association

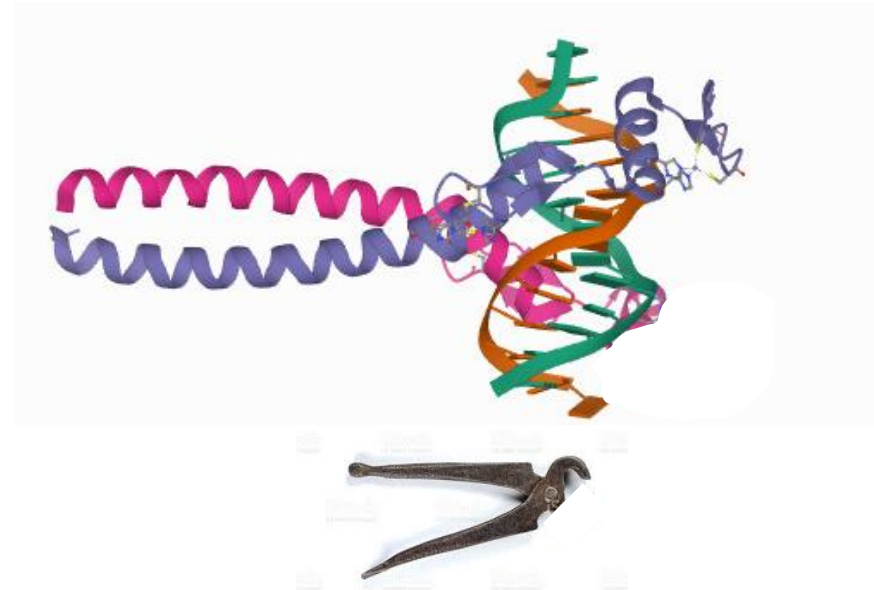
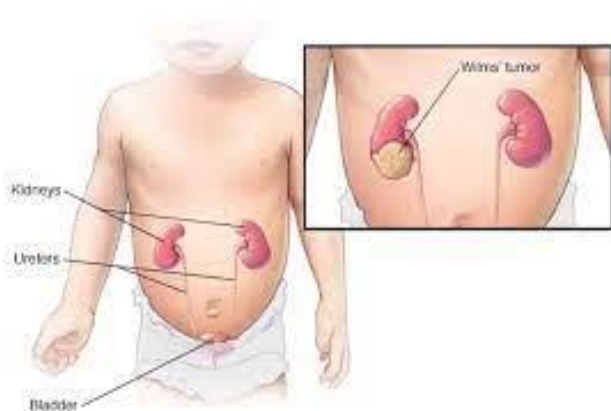


# WT1 et tumeur de Wilms



Facteur de transcription WT1  
 → Inhibe le cycle cellulaire, active la  
 différenciation.

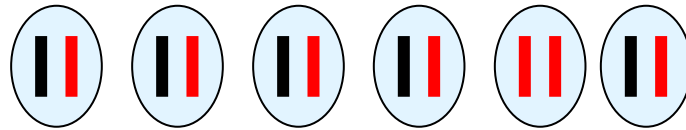
Mutation → ↑ Prolifération → → →  
 Tumeur de Wilms (néphroblastome)



# Perte d'hétérozygotie

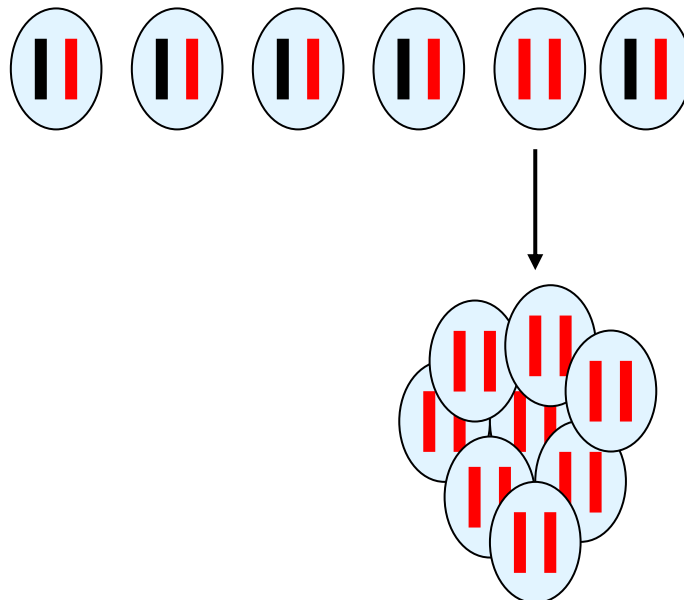
## Hypothèse de Knudson

1 allèle muté dans toutes les cellules (= hétérozygotie)



1 cellule / 100 millions: perte du 2ème allèle

Normalement sans importance mais...

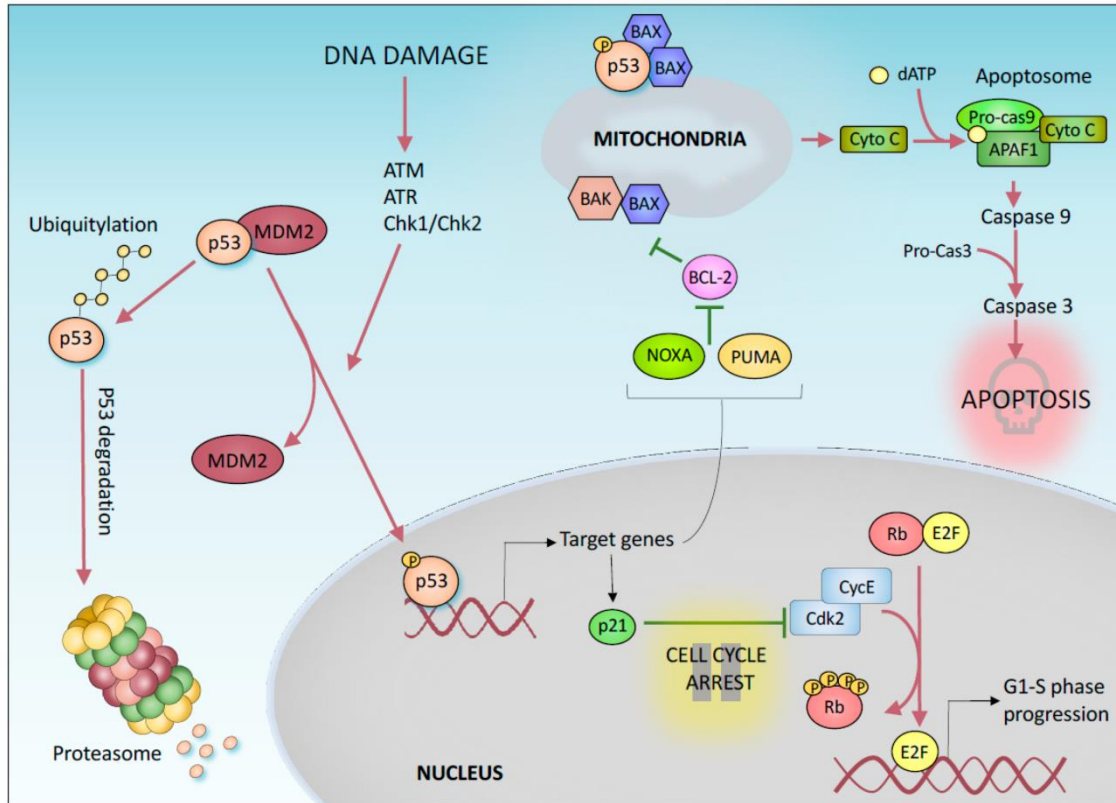


Si gène impliqué dans:

- Contrôle du cycle cellulaire
- Apoptose
- Anti-oncogène

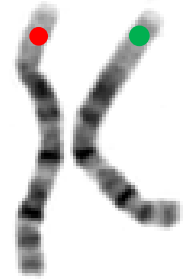
# pRB et rétinoblastome

## Rétinoblastome



Gène *RB1* Protéine pRB  
Régulateur négatif du cycle cellulaire

# Mécanismes de dominance



1. Mutation gain-de-fonction (hyperfonction)

*FGFR3* → Nanisme achondroplasique

*RET* → MEN2

2. Mutation gain-de-fonction (néofonction)

*TTR* → Amyloïdose

HPV E6+E7 → Cancer du col utérin

3. Haplo-insuffisance

*SLC2A1* → Déficience en GLUT1

*PTEN* → Syndrome de Cowden

4. Dominant négatif

*COL1A2* → Ostéogénèse imparfaite

*WT1* → tumeur de Wilms

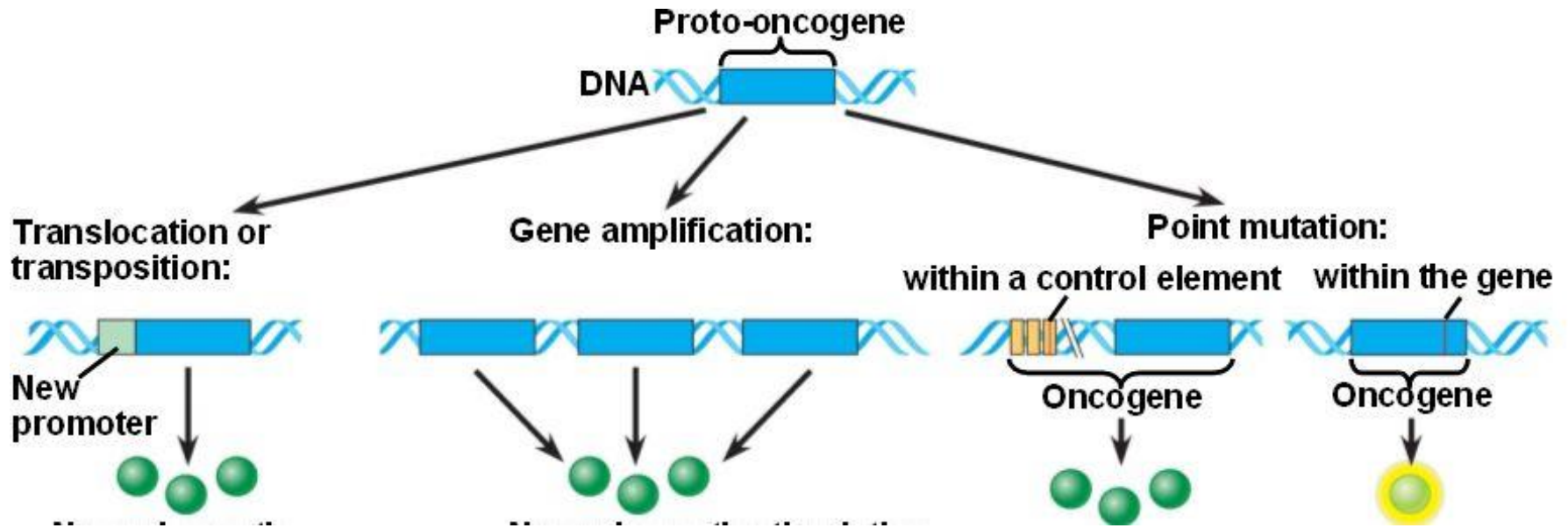
5. Perte d'hétérozygotie

*RB1* → Rétinoblastome

Oncogènes

Suppresseurs de tumeur

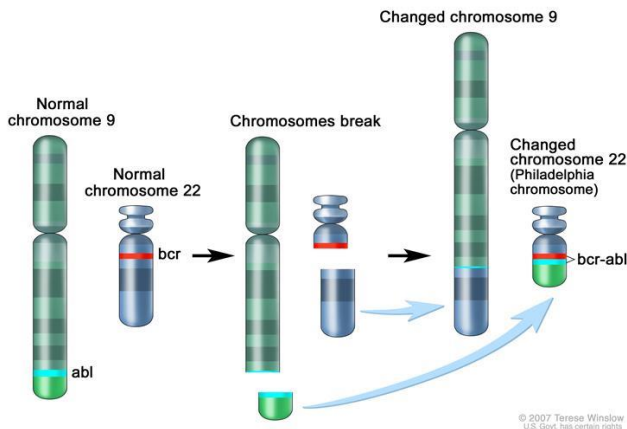
# Mutations gain-de-fonction



Copies multiples  
Cycline D1

Surexprimé  
Téломérase

Hyperactif  
*RET*



## Gain de fonction

- Translocations
- Amplifications
- Mutations ponctuelles

Leucémie myéloïde chronique: BCR-ABL

# Mutations perte-de-fonction

1. Séquence codante (exons)

2. Sites d'épissage (donneur / accepteur)

Souvent: décalage du cadre de lecture → Stop

3. Promoteurs, enhancers

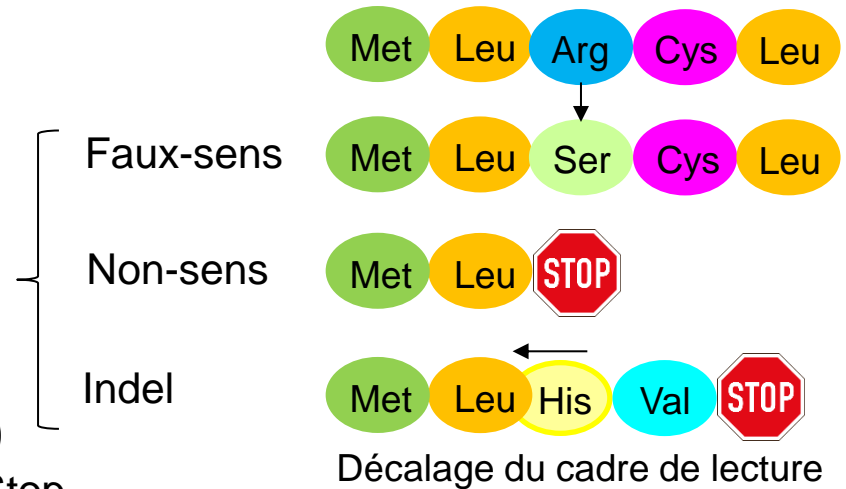
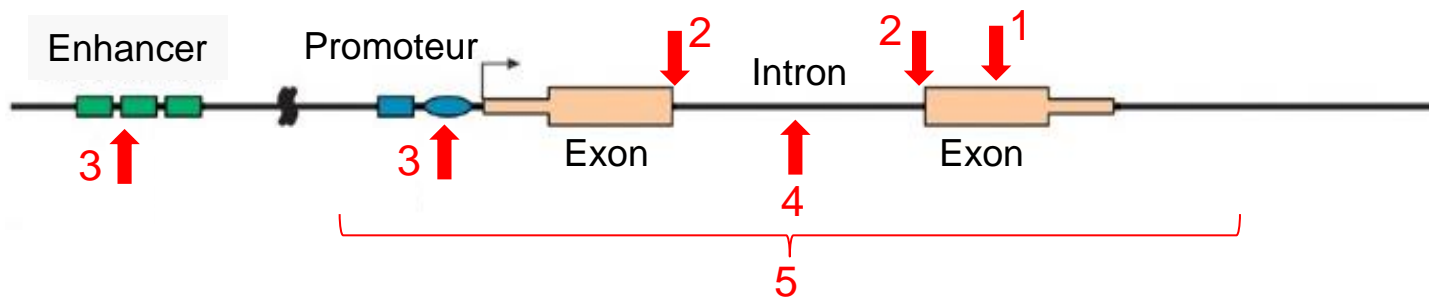
↓ expression

4. Introns

Enhancer → ↓ expression

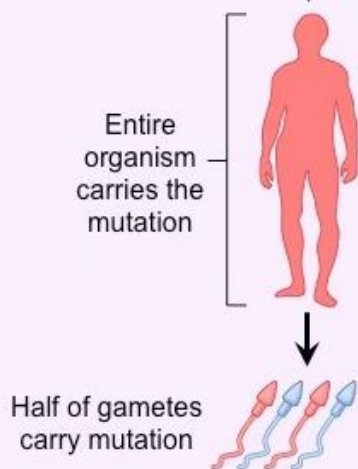
Exon cryptique → perturbe épissage

5. Grande délétion



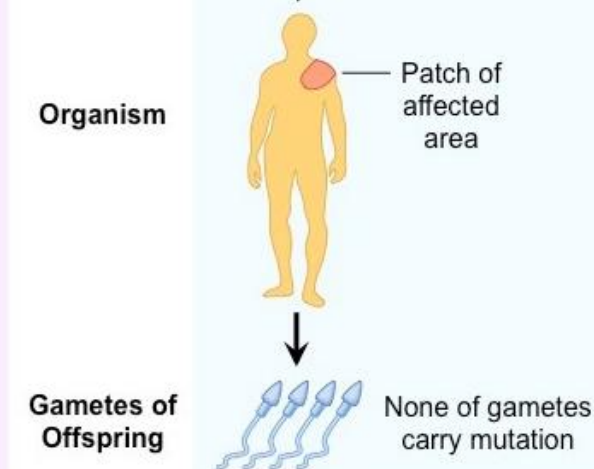
# Mutations constitutives vs somatiques

## Constitutive



Transmissible  
(risque de 1/2)

## Somatique



Non transmissible  
(sauf si germinal)

Suppresseurs de tumeurs (rare)

← Récessif (2 pertes de fct)  
Dominant (1 gain / perte fct)

← Oncogènes (rare)

↓ Suppresseur de tumeur  
Dominant négatif  
Haploinsufisance

Hypothèse de Knudson

1 mutation héritée (perte de fct) + 1 mutation somatique (perte d'hétérozygotie)

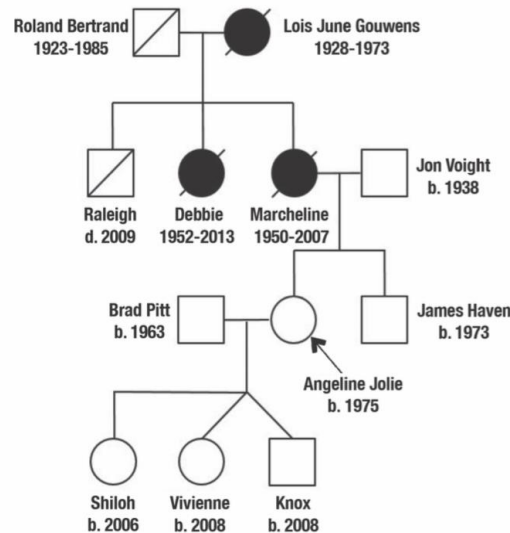
2 mutations (2 pertes de fct) → Suppresseurs tumeur  
1 mutation perte de fct (rare)  
1 mutation (gain de fct) → Oncogènes

Cancers familiaux monogéniques

Cancers sporadiques (la majorité)

# Conséquences: Gènes

## Conséquences pour la famille

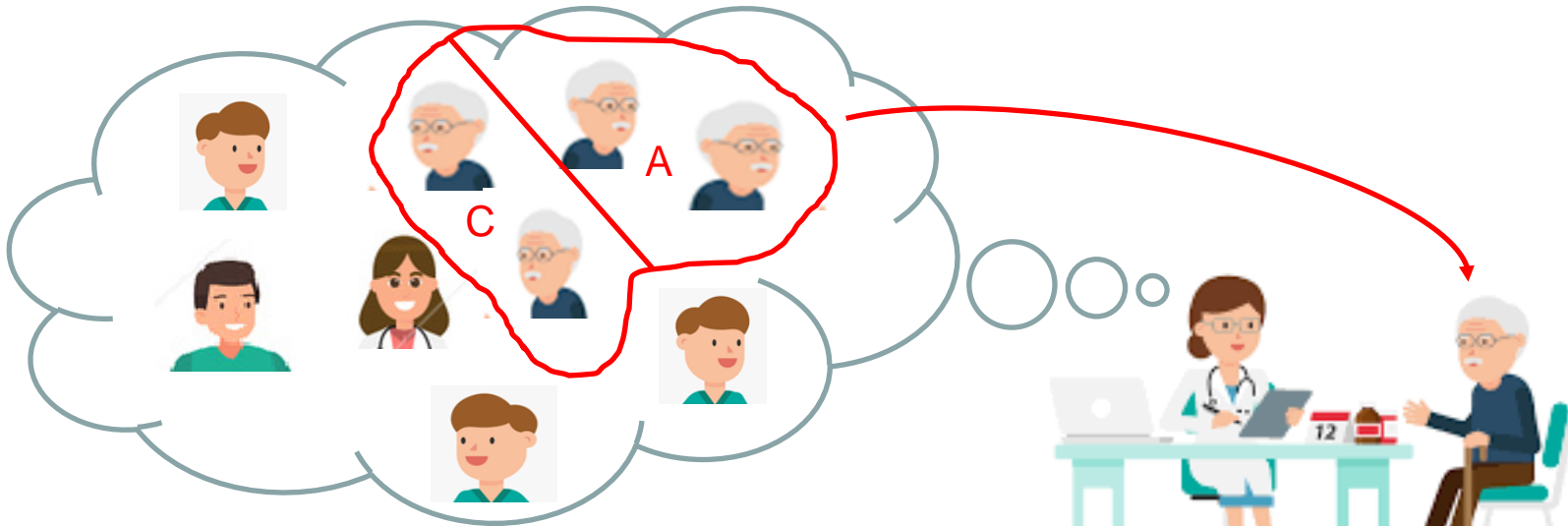


*Pedigree Chart for Angelina Jolie-Pitt*

Source: *CelebrityDiagnosis.com*

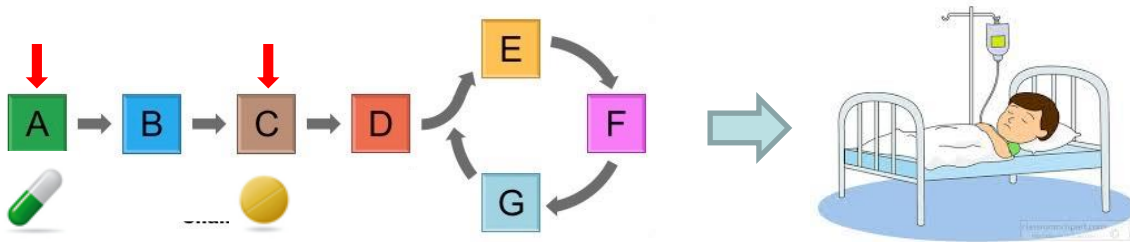
- Conseil génétique
- Dépistage de porteurs (= test présymptomatique)
- Pronostic, surveillance
- Prévention
- Thérapie: médecine de précision / personnalisée

# Médecine de précision



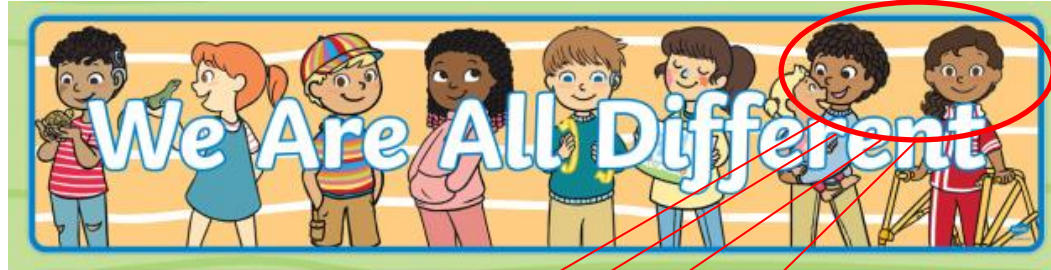
Mêmes symptômes → même maladie  
→ même pronostic + même traitement

Différentes causes → Mêmes symptômes

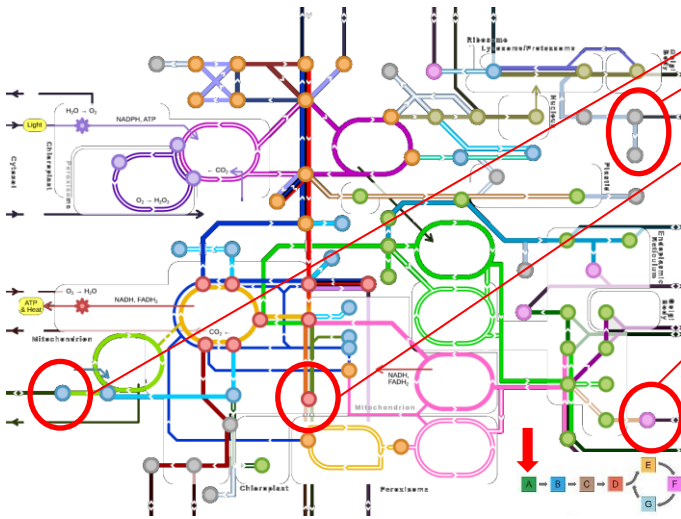


→ Adapter pronostic & traitement à la cause de la maladie

# Médecine personnalisée



## Génome



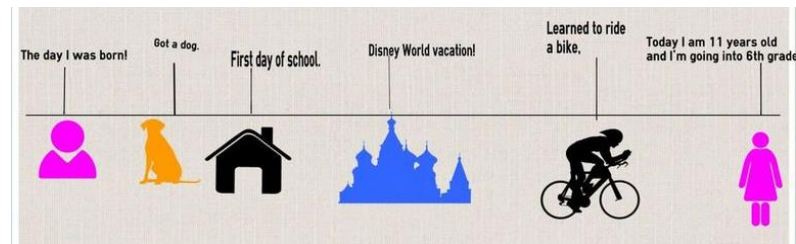
## Scores polygéniques

➔ Adapter pronostic & traitement à l'individu

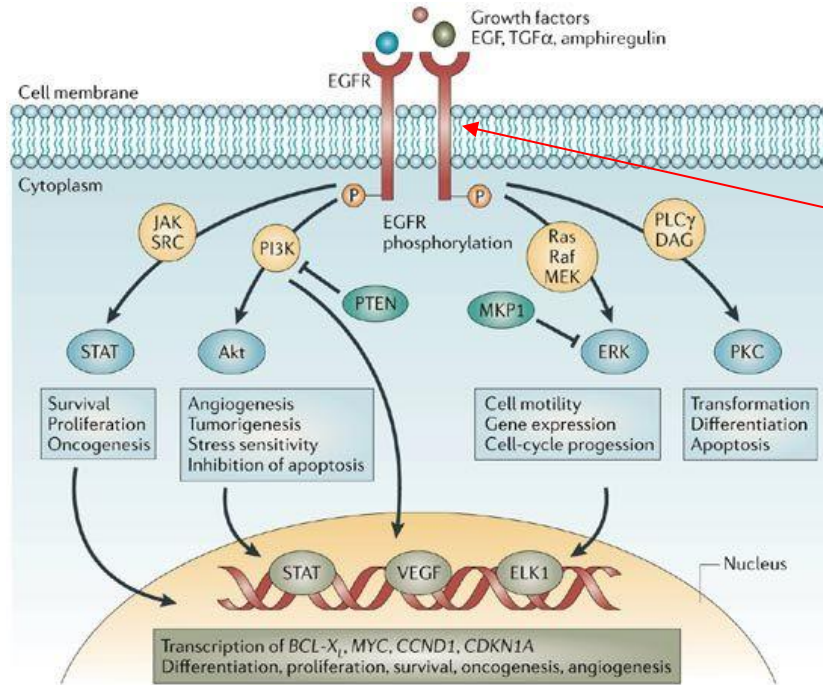
## Environnement (lifestyle)



## Histoire personnelle



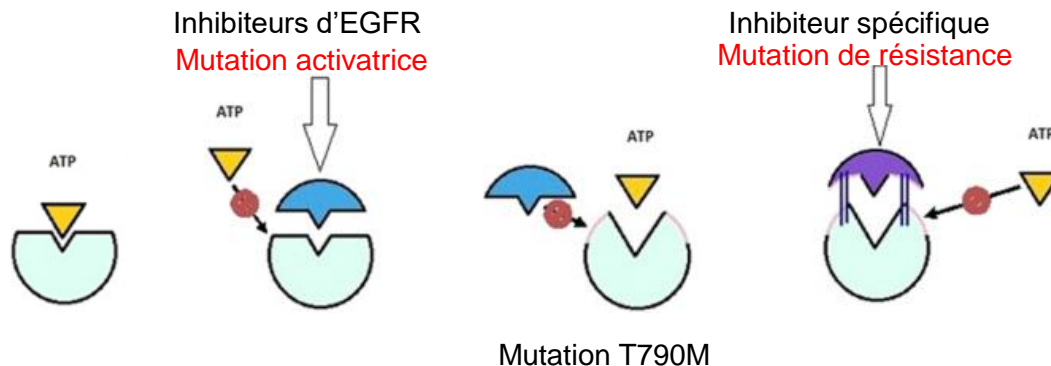
# Médecine de précision: inhibiteurs d'EGFR



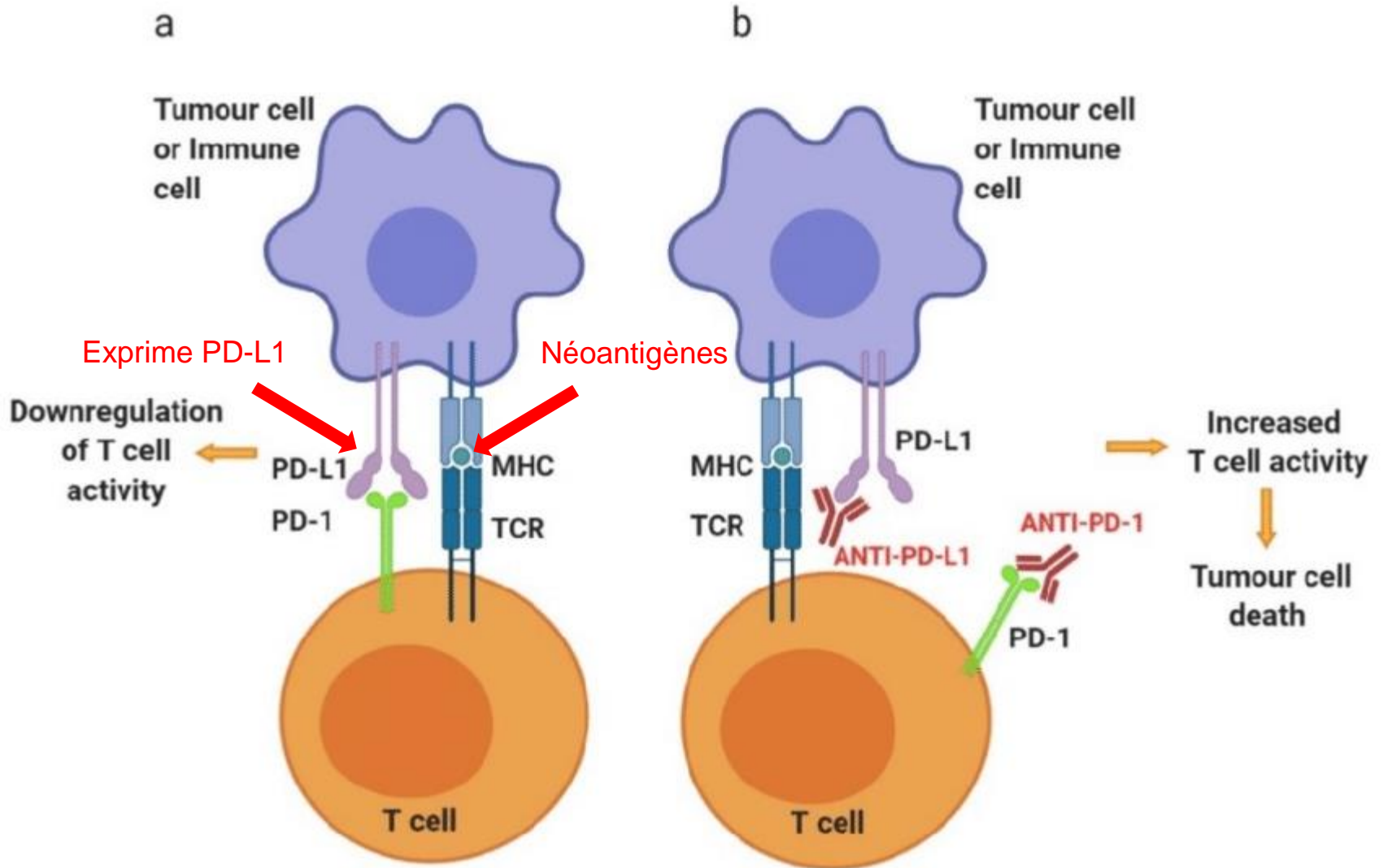
Récepteur tyrosine kinase

Mutations activatrices → stimulent le cycle cellulaire (**hyperfonction**)

«Companion test»: test génétique à faire avant de prescrire un médicament donné

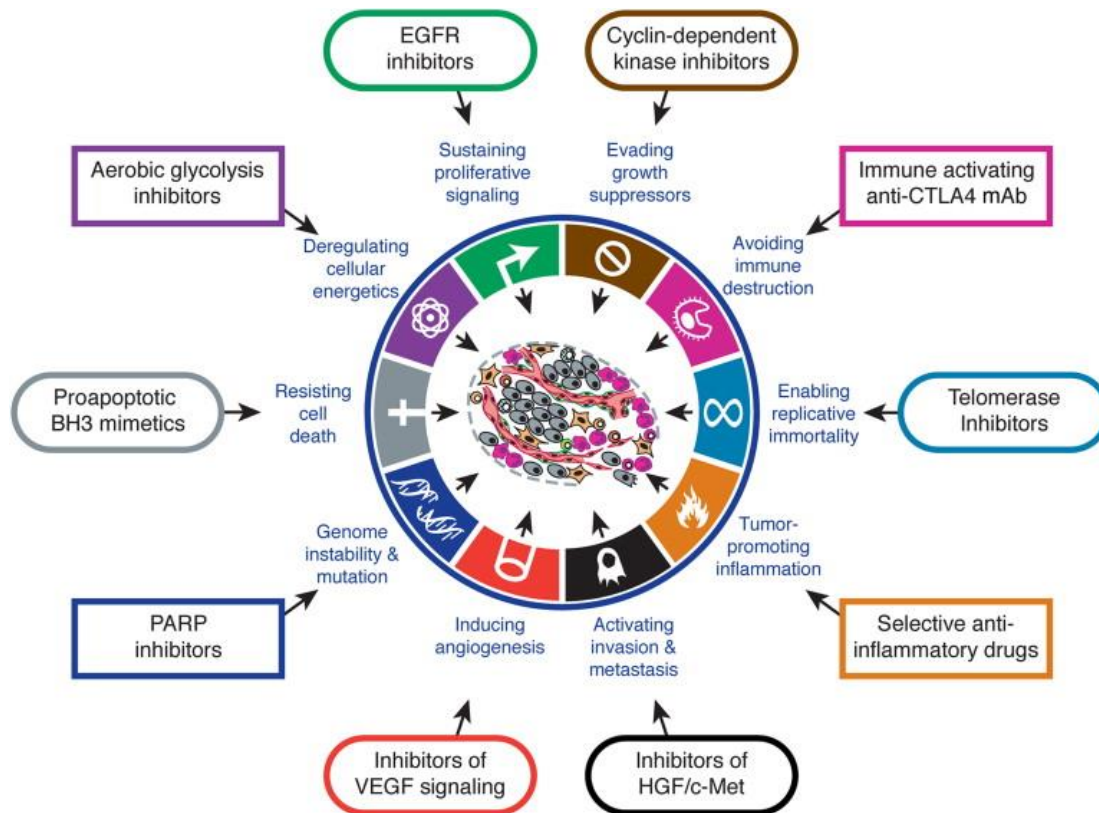


# Immunothérapie anti-PDL1



# Médecine de précision en oncologie

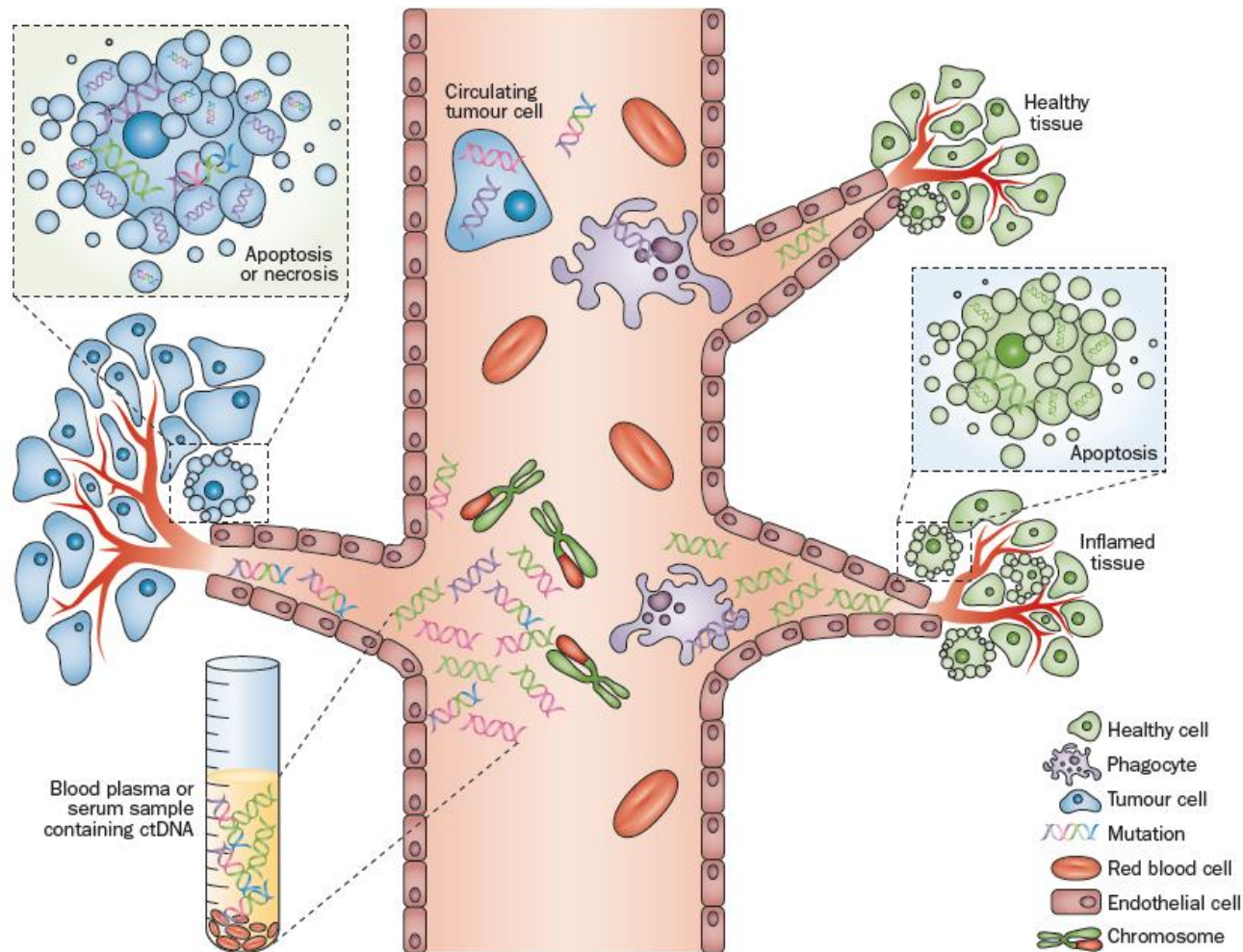
## Impact sur la thérapie et le pronostic



### Identification des mutations «drivers»

- Séquençage de la tumeur (! hétérogène, métastases)
- ADN tumoral circulant: "Biopsie liquide"

# ADN tumoral circulant



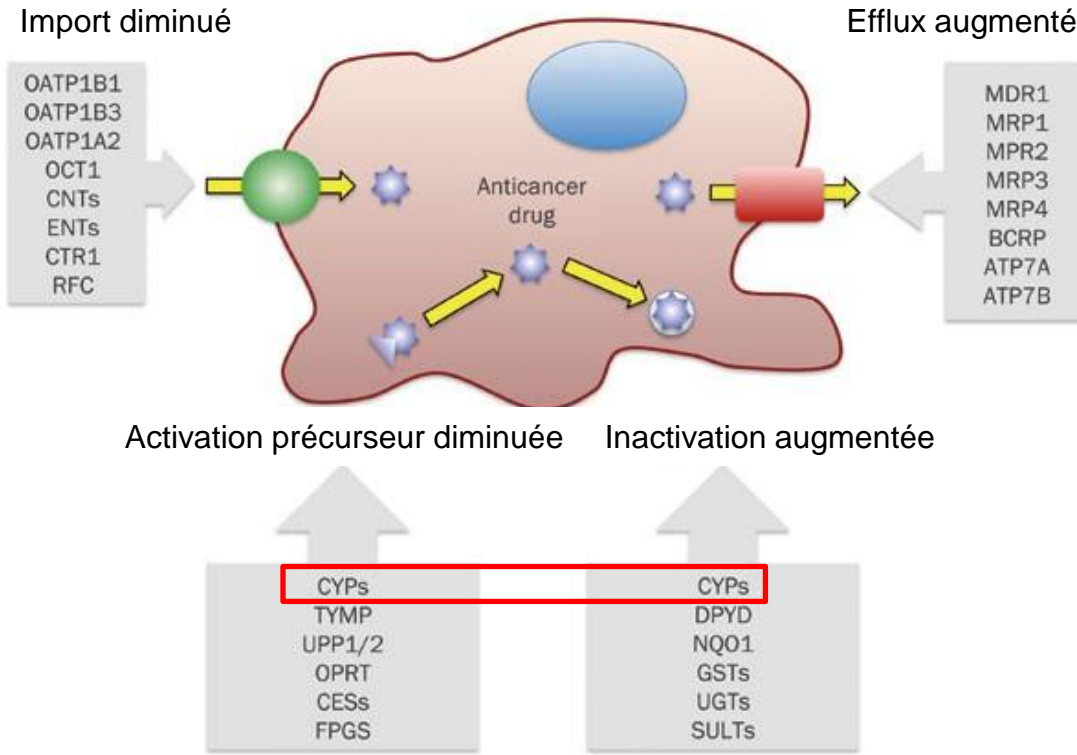
Analyse « à distance » minimalement invasive

Potentiellement surmonte le problème de l'hétérogénéité tumorale

Sensibilité ? Probablement pas 100%...

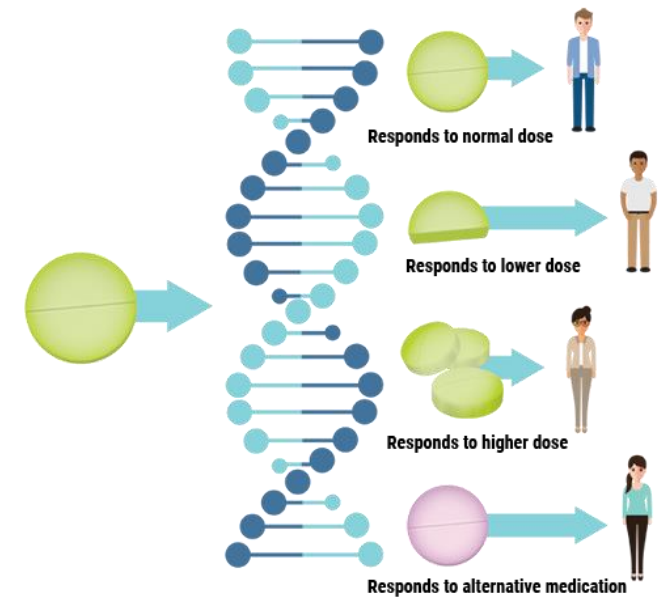
# Médecine personnalisée: cytochrome P450

## Facteurs diminuant l'effet d'un médicament



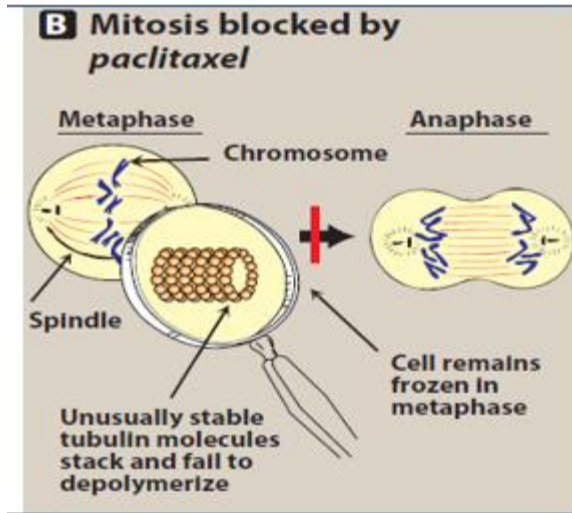
## Polymorphismes fonctionnels

- Dans la tumeur seulement (médecine de précision)
- Dans le génome du patient (médecine personnalisée)



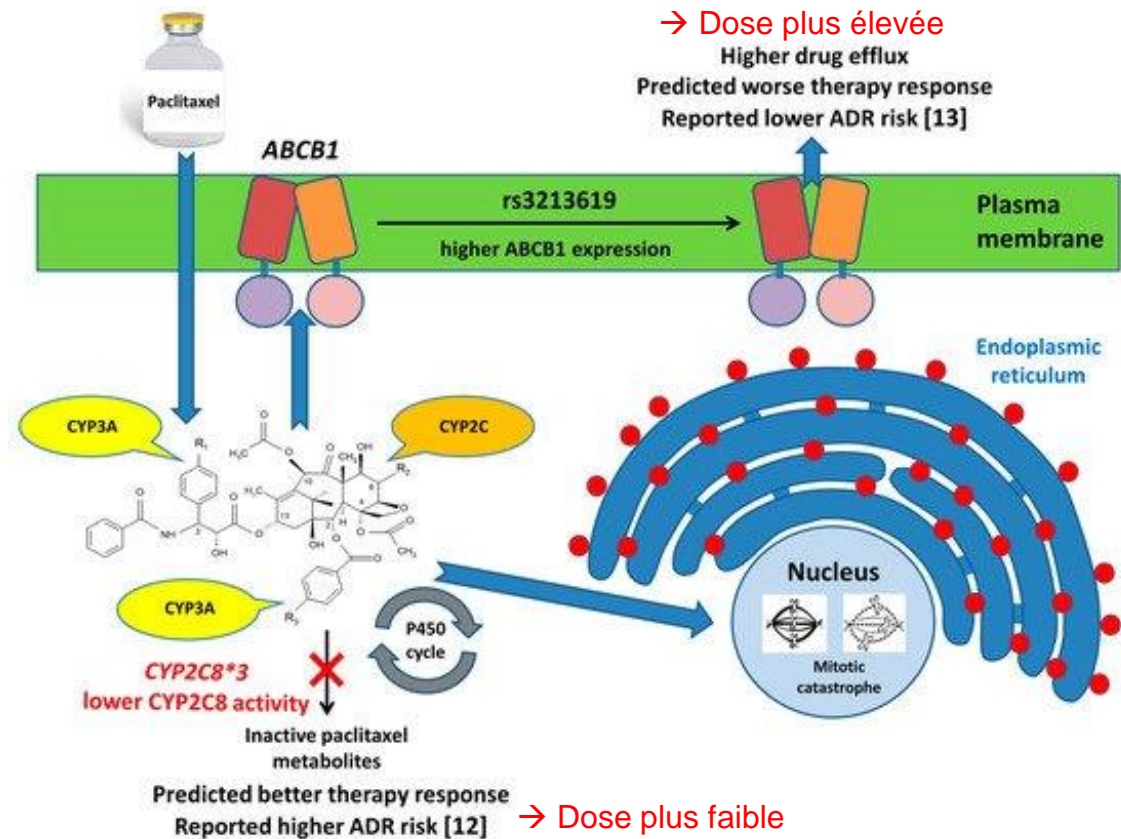
Cytochrome P450: famille de ~50 enzymes qui métabolisent de nombreux produits chimiques

# Cytochrome P450 et chimiothérapie



Cause «catastrophe mitotique» dans cellules en division rapide.

→ Risque de toxicité (ADR: adverse drug reaction)



# Objectifs d'apprentissage

- Bases moléculaires de la cancérogénèse
- Les altérations génomiques à l'origine des cancers, causes et conséquences
- Les prédispositions héréditaires aux cancers
- Les variants somatiques
- Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs
- Importance clinique de l'analyse génomique des tumeurs

