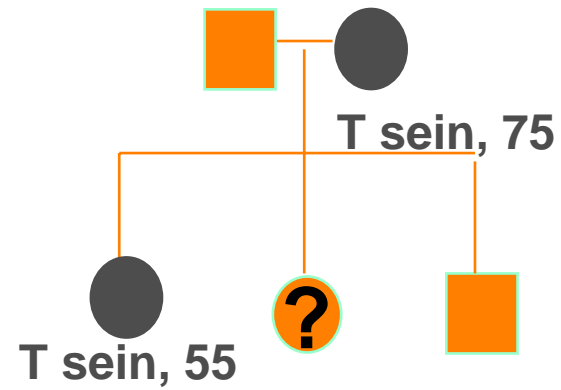
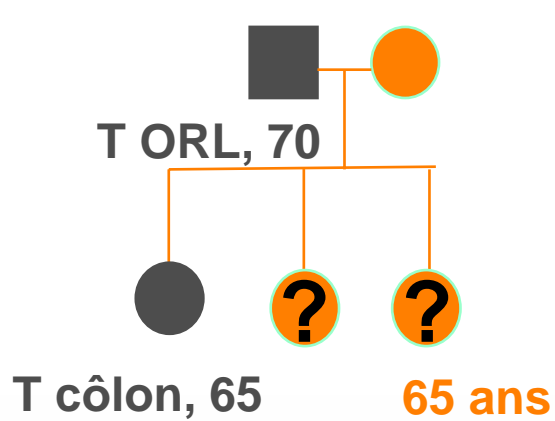
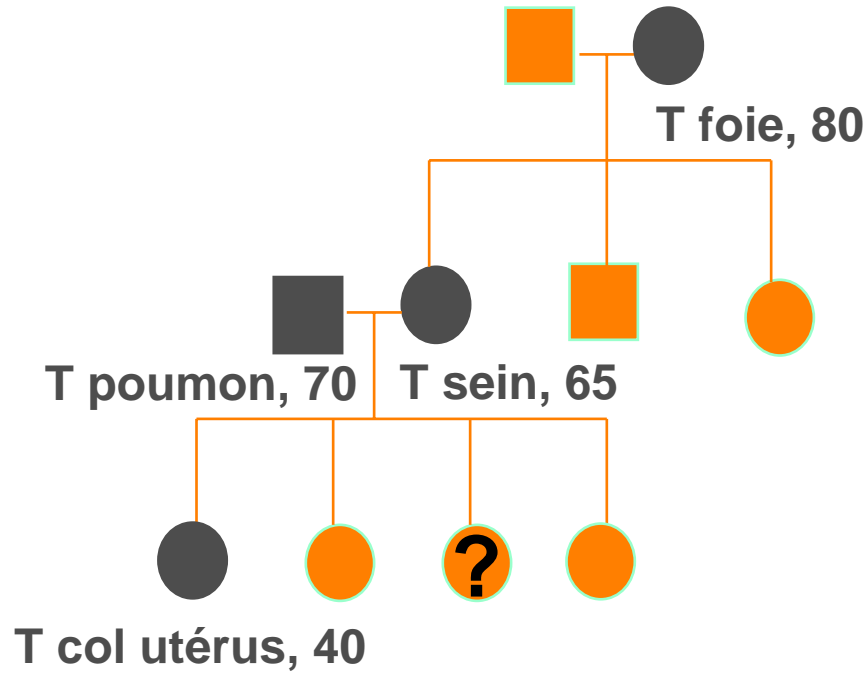




institut**Curie**

Prédispositions génétiques aux cancers

Dominique Stoppa-Lyonnet



Meknes le 7 Avril 1951.

Docteur,

Devant ces cinq successives casées par la même terrible maladie, j'ai fini par me demander si ce fléau n'est pas héréditaire au tout au moins si la branche maternelle de ma famille n'offrait pas des prédispositions.

Ayant depuis le 5 février 1949 une fille, exacte reproduction de ma mère, j'en arrive à craindre pour elle.

Comment dépister cette affreuse maladie et la prévenir. Je ne pense pas qu'il existe de cancérologues au Maroc.



Rétinoblastome : une tumeur rare de la rétine chez le jeune enfant



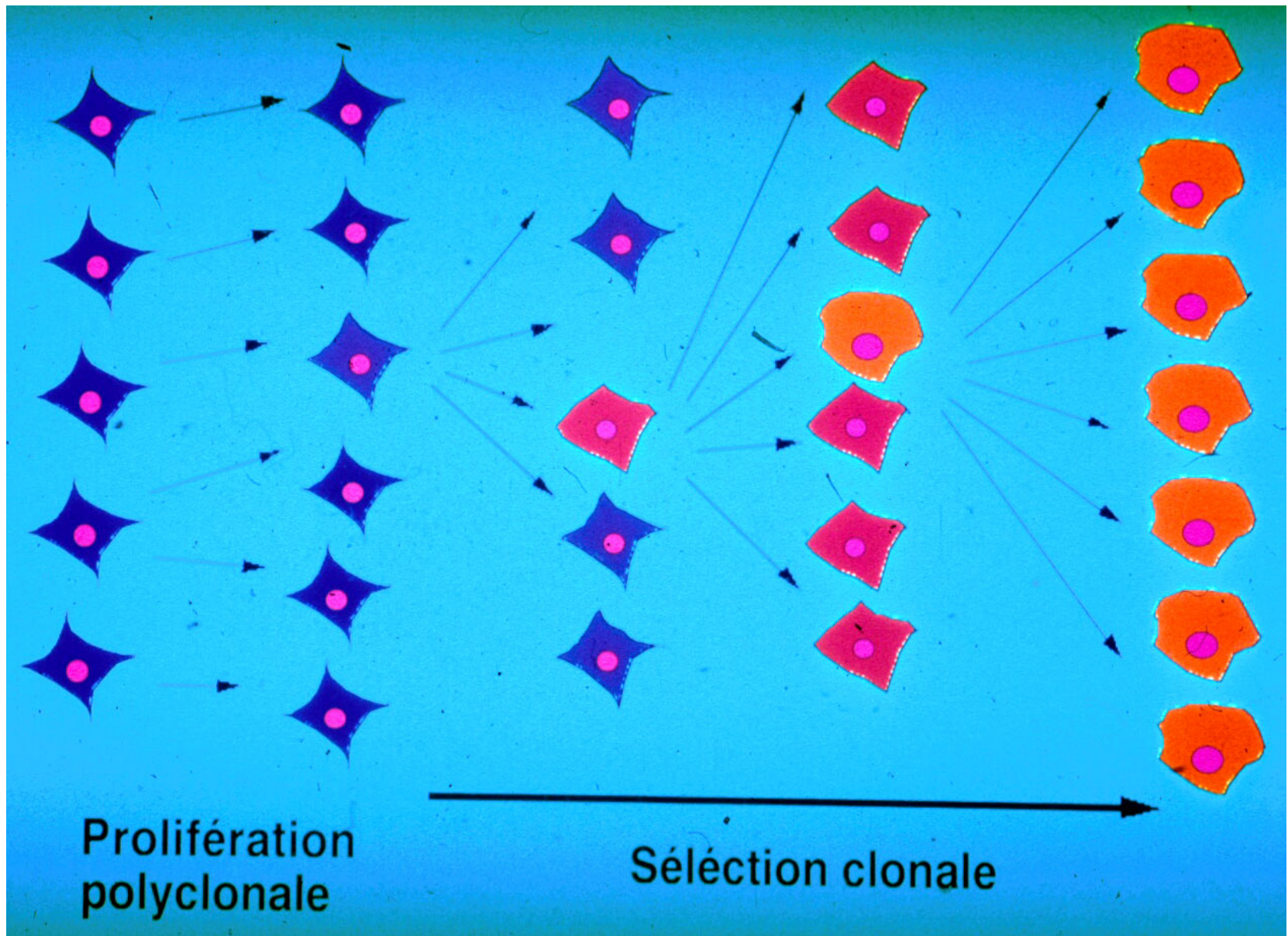
Rétinoblastome : une tumeur rare de la rétine chez le jeune enfant

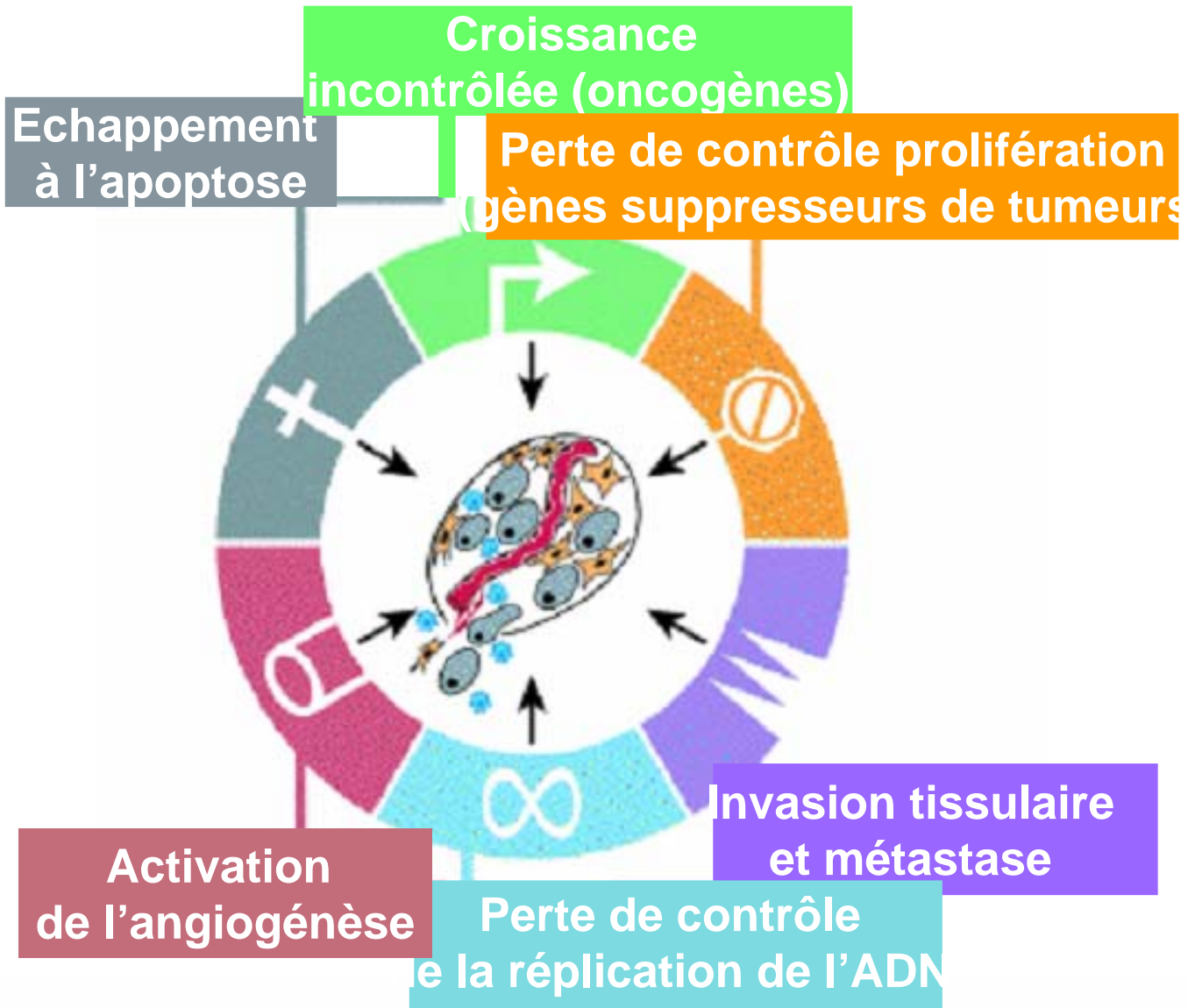
Tumeur rare de l'enfant : environ un enfant sur 15 à 20 000, soit ~ 40 à 50 nouveaux cas /an

Dans 90% des cas, pas d'histoire familiale
• 60% cas unilatéraux, 30% cas bilatéraux

Dans 10% des cas, histoire familiale

- transmission dominante (un des deux parents atteint dans l'enfance)
- le plus souvent atteinte bilatérale
- maladie précoce : dg avant 12 mois





Génétique du Rétinoblastome

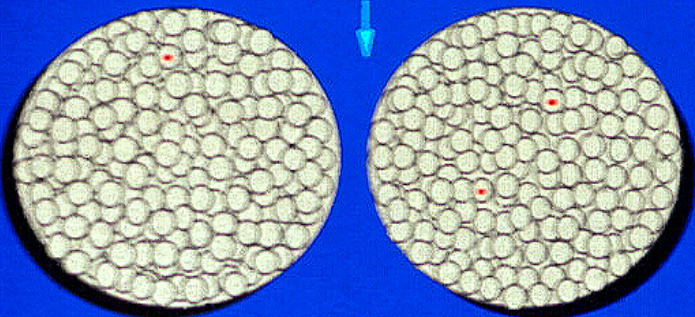
Modèle de Knudson, 1971

Deux altérations génétiques dans une cellule de la rétine sont nécessaires (mais peut-être pas suffisantes) à la transformation tumorale

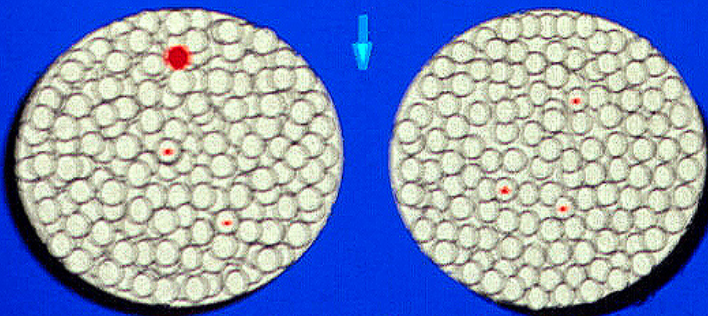


FORME ISOLEE

Mutation 1 : acquise



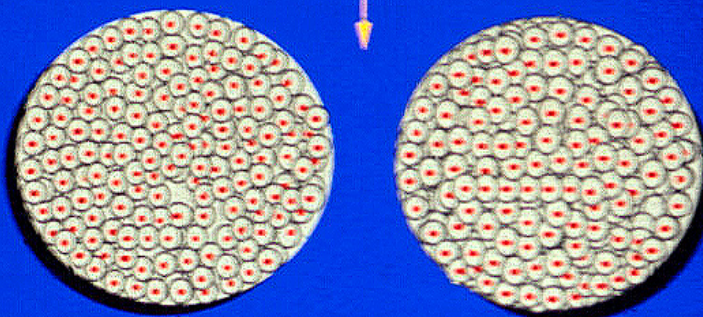
Mutation 2 : acquise



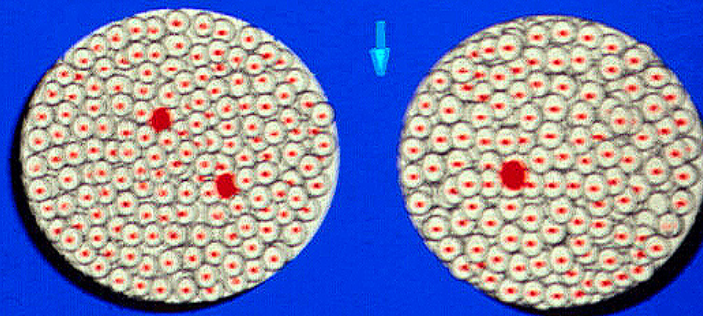
Atteinte unilatérale

FORME FAMILIALE

Mutation 1 : héréditaire



Mutation 2 : acquise



Atteinte bilatérale

d'après Bonaldi-Fallis (1995), n°2, 6, 672

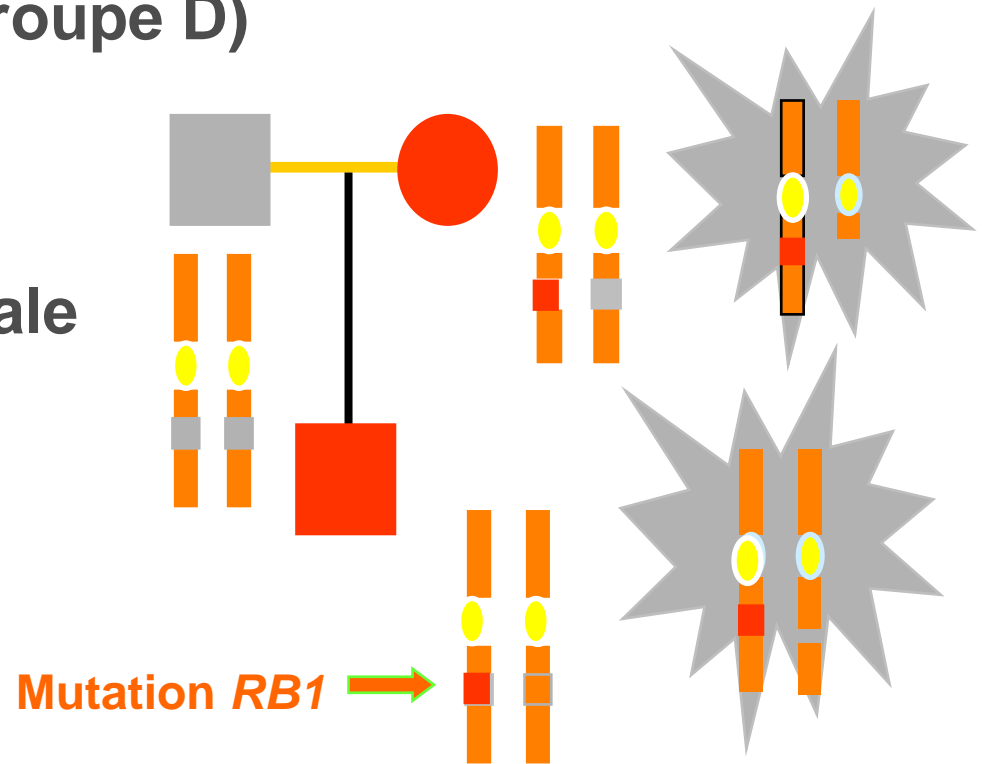


1963 : Penrose et Stallard

- rétinoblastome bilatéral
- retard mental, dysmorphie faciale
- > délétion partielle du chromosome 13
(Chromosome du groupe D)

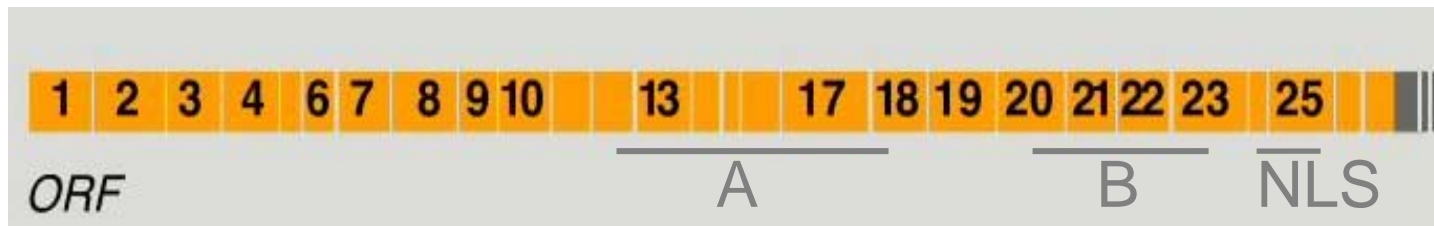
1986 : Steven Friend

- cartographie
délétionnelle tumorale
de la région 13q14
- identification *RB1*



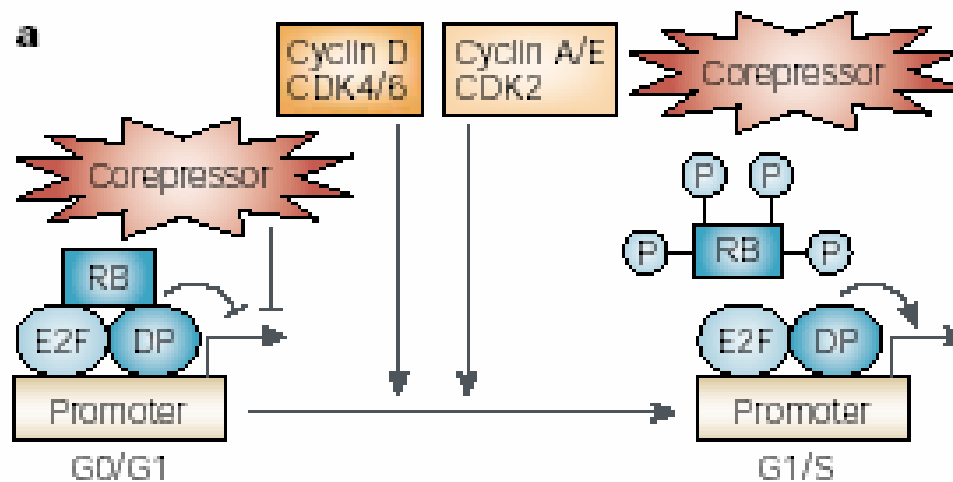
Le gène *RB1*

- 27 exons
- 183 kb
- Épissage alternatif de l'exon 3
- Messenger de 4.7 kb avec un cadre de lecture de 2.7 kb
- Conservé entre les espèces (rat, souris, coq, fugu...)



Protéine pRB

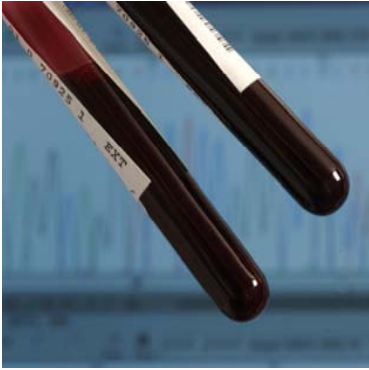
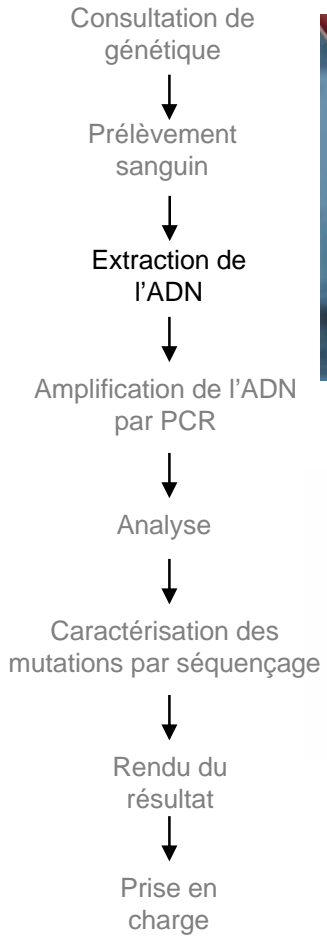
- Protéine nucléaire de 110 kDa
- Expression ubiquitaire
- Pocket proteins (p107, p130)
- Inhibition de facteurs de transcription famille E2F



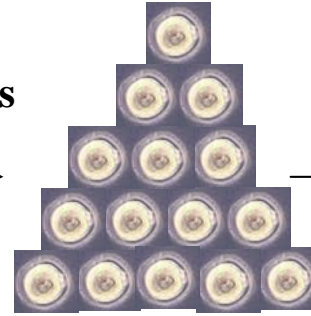
Classon, 2002

pRB inhibe l'expression génique par remodelage chromatinien au niveau des régions promotrices des gènes

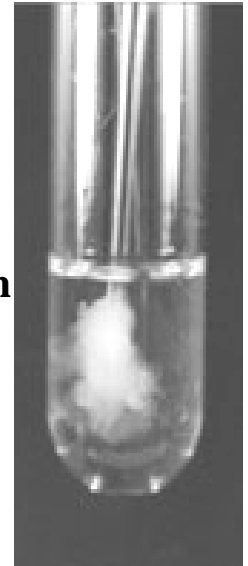
Extraction de l'ADN



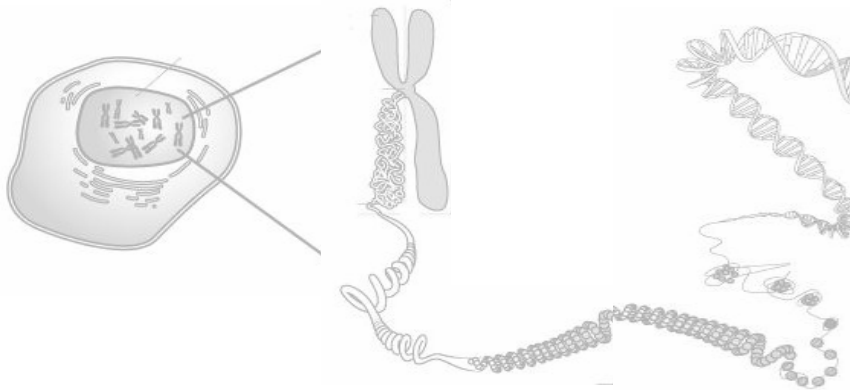
(1) Élimination des globules rouges



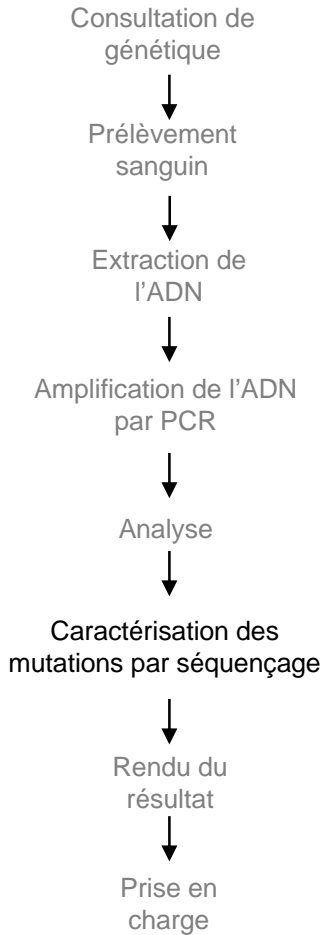
(2) Lyse des globules blancs



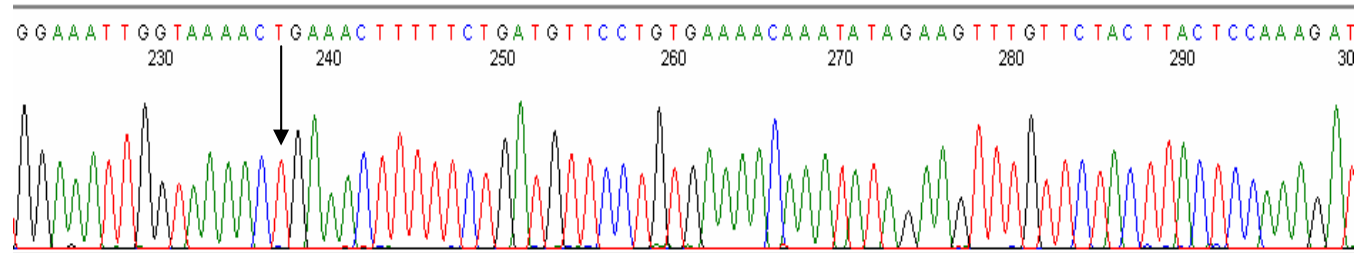
(3) Précipitation de l'ADN



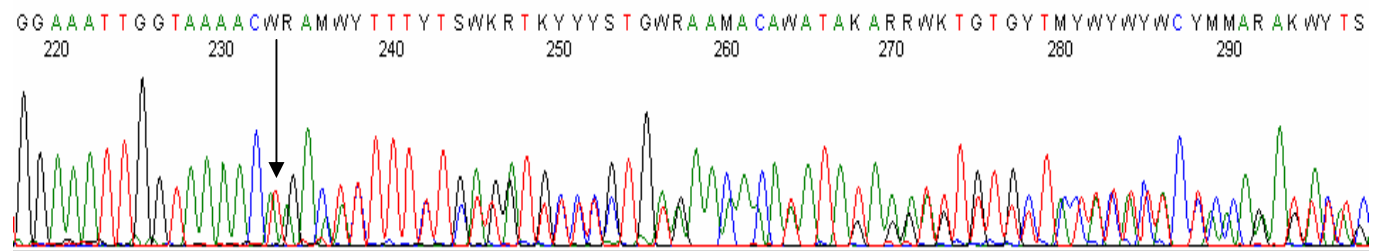
Caractérisation des mutations par séquençage



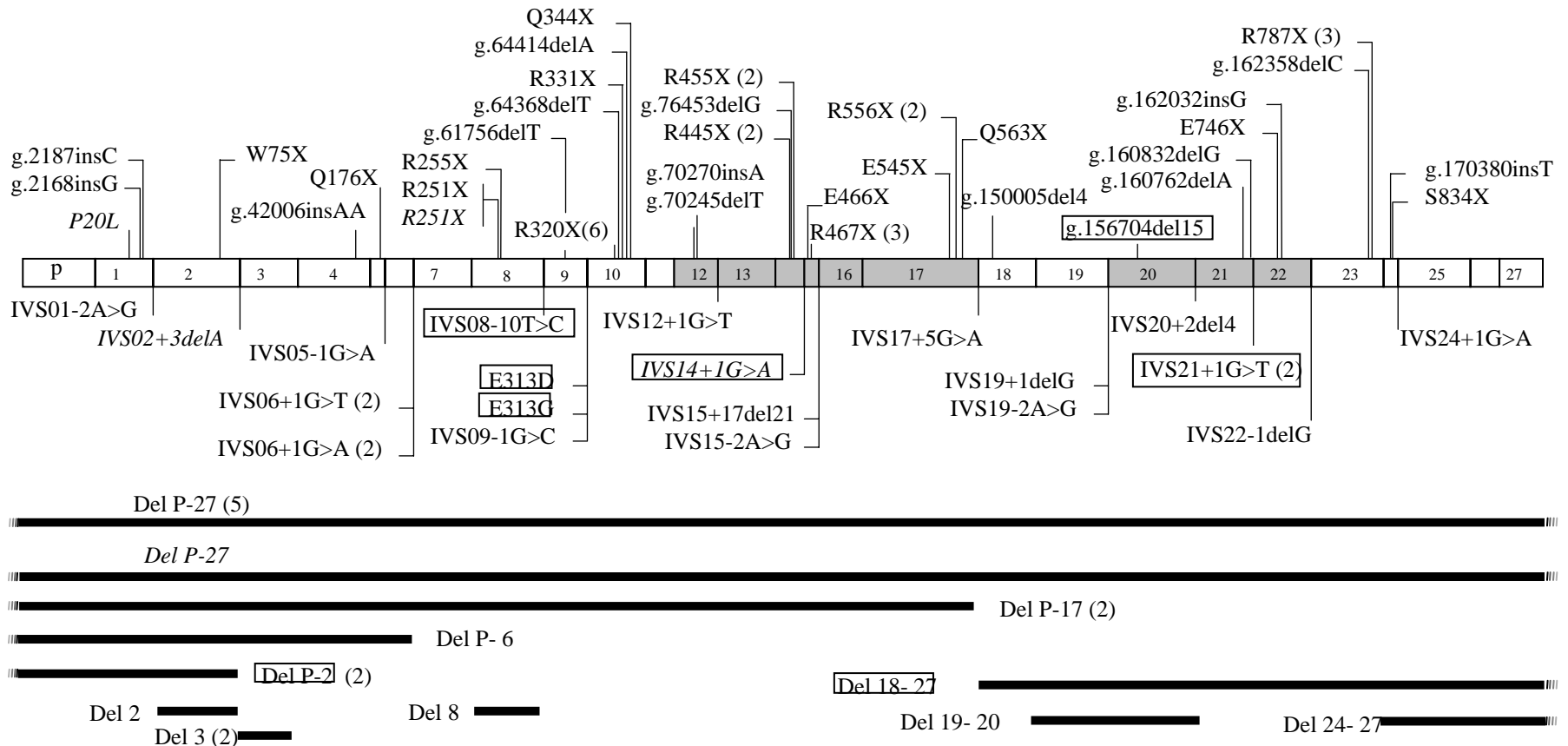
Séquence normale :



Séquence normale superposée à la séquence mutée :



Gène *RB1*: Pathologie moléculaire



Houdayer et al, 2004

Rétinoblastome : une tumeur rare de la rétine chez le jeune enfant

Dans 90 % des cas, pas d'histoire familiale

- 60 % cas unilatéraux, 30 % cas bilatéraux

Dans 10 % des cas, histoire familiale

- transmission dominante
- le plus souvent atteinte bilatérale
- précoce : dg avant 12 mois

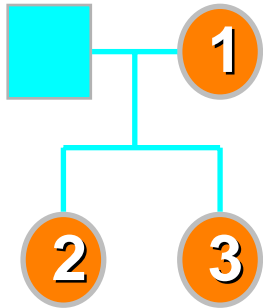
Prise en charge des enfants à risque de rétinoblastome

Fond d'œil (milieu spécialisé, sous anesthésie générale dans la petite enfance)

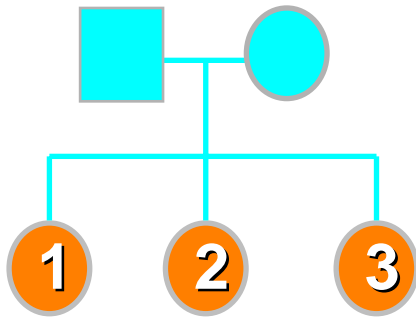
- dès la première semaine de vie
- tous les mois -> 18 mois
- tous les 3 mois -> 4 ans
- tous les 6 mois -> 20 ans

Test génétique : recherche de la mutation RB1 responsable chez le cas index puis chez l'enfant indemne

**Si non porteur de la mutation identifiée dans la famille :
-> arrêt de la surveillance**



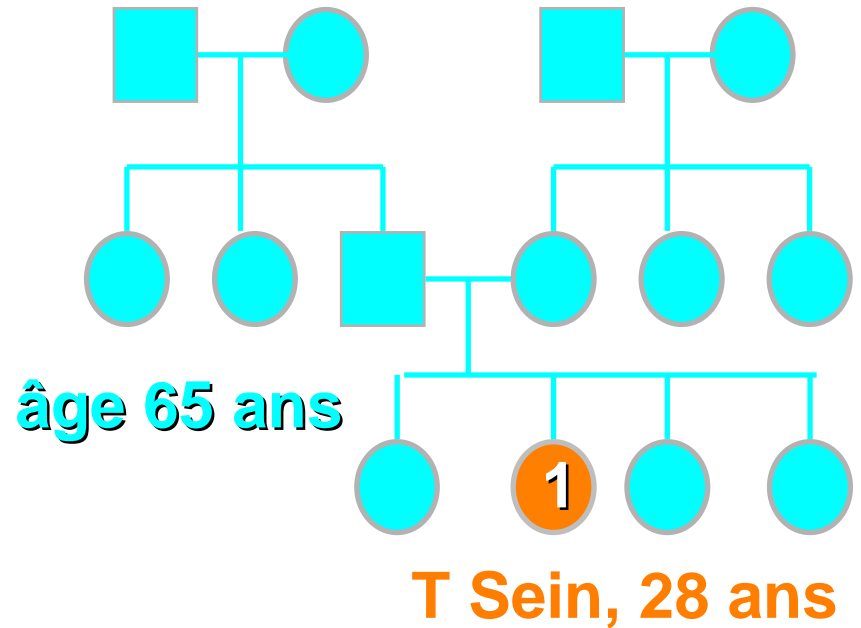
1, 2, 3 : T Sein, 55 ans



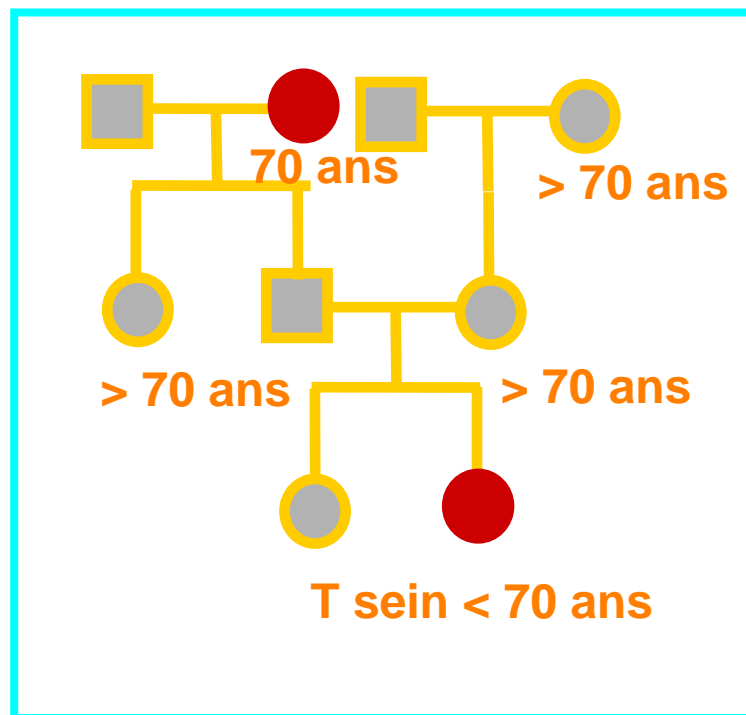
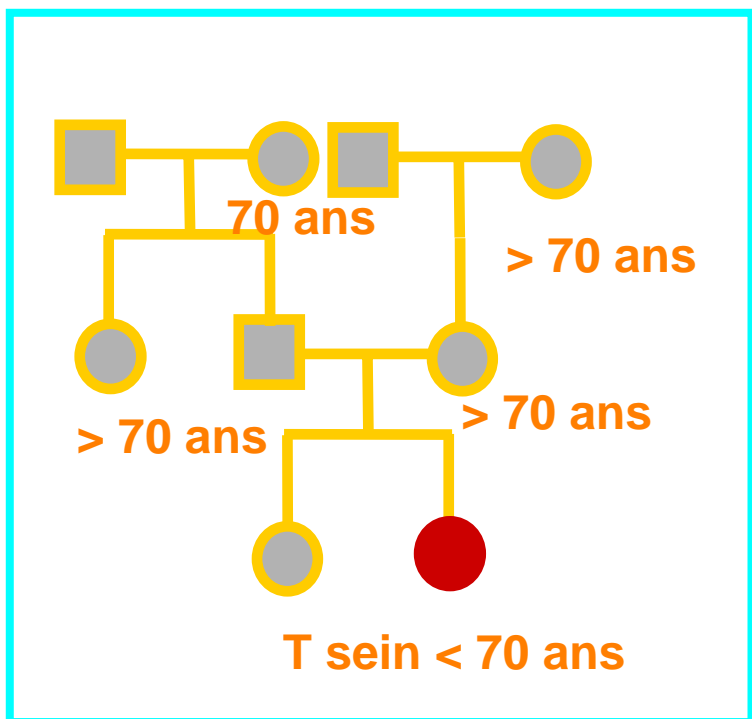
1, 2, 3 : T Sein, 65 ans



T Sein, 28 ans



Fréquence attendue des formes familiales fortuites de cancer du sein



Au moins une apparentée au 1er ou 2ème degré atteinte : $1 - (1 - 0,07)^5 = 31\%$

69 % des femmes atteintes

31 % des femmes atteintes

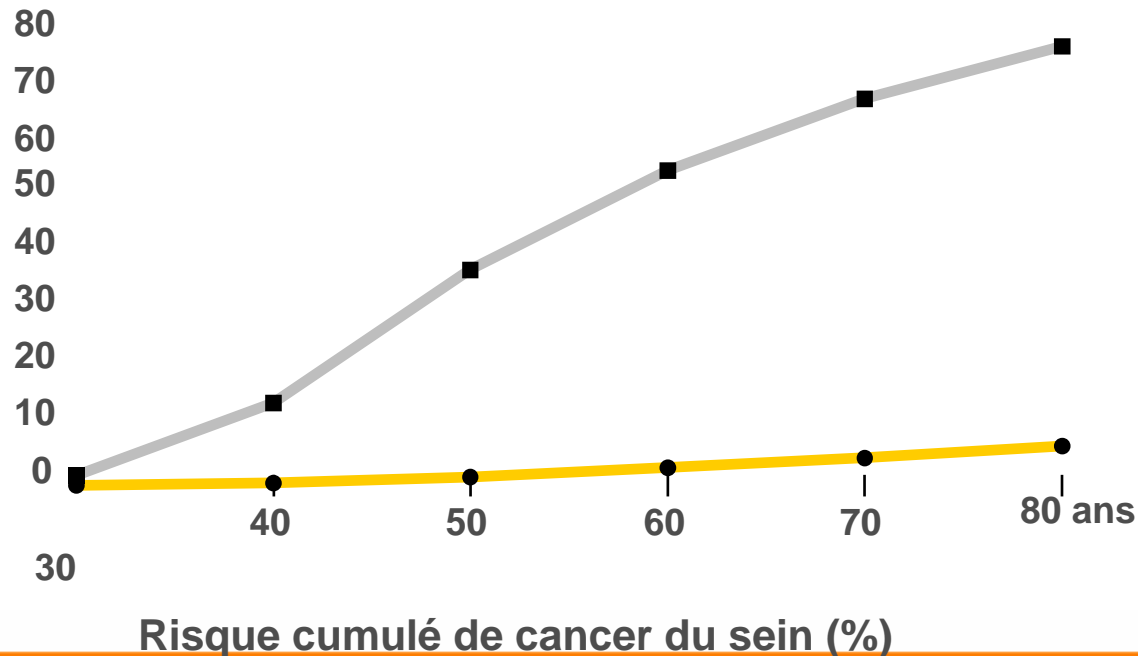
Risques relatifs de cancer du sein chez les femmes ayant une apparentée atteinte : méta-analyse de Pharoah sur 74 études

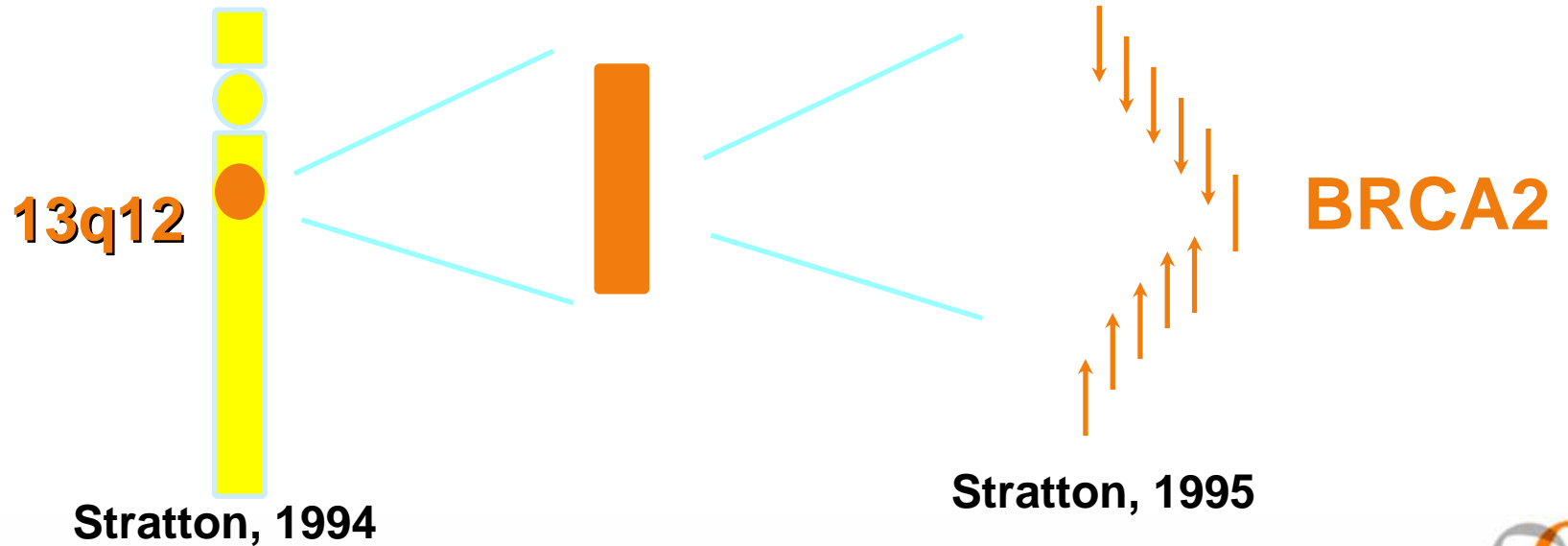
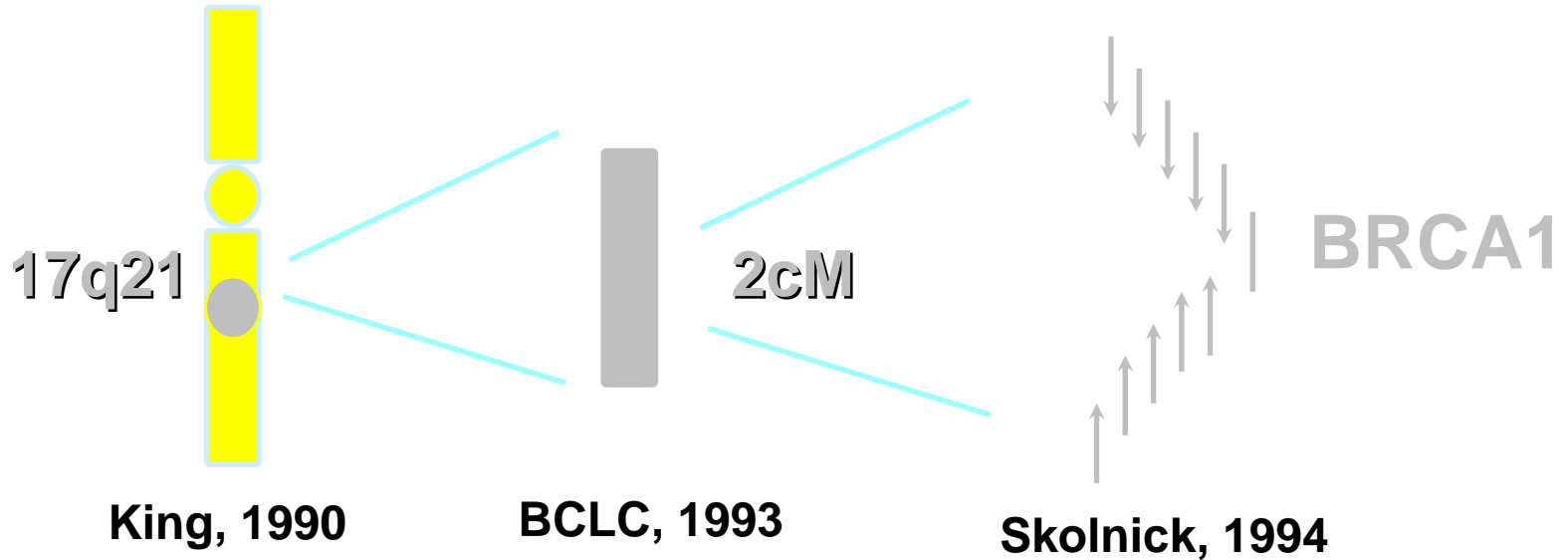
<u>Une apparentée premier degré</u>	<u>2,1</u> (2,0 – 2,2)
Mère atteinte	2,0 (1,8 – 2,1)
Sœur atteinte	2,3 (2,1 – 2,4)
Fille atteinte	1,8 (1,6 – 2)
<u>Mère et sœur atteinte</u>	<u>3,6</u> (2,5 – 5)
<u>Une apparentée second degré (grand-mère, tante)</u>	1,5 (1,4 – 1,6)

Pharoah, Int J Cancer 71: 800, 1997

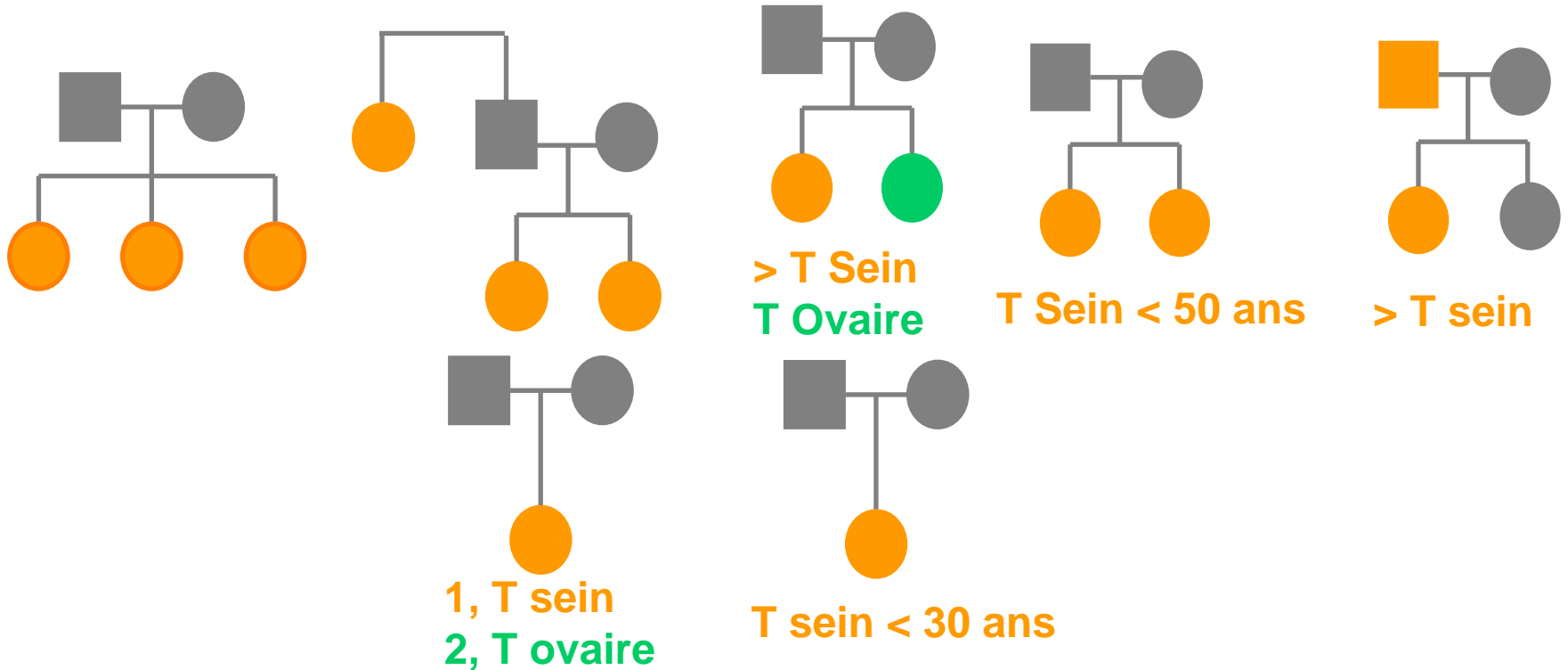
Prédisposition aux cancers du sein (1)

- transmission dominante, une seule branche parentale
- branche maternelle ou paternelle
- risque tumoral majeur
- 5% des cas de cancer du sein, quelque soit l'âge au Dg



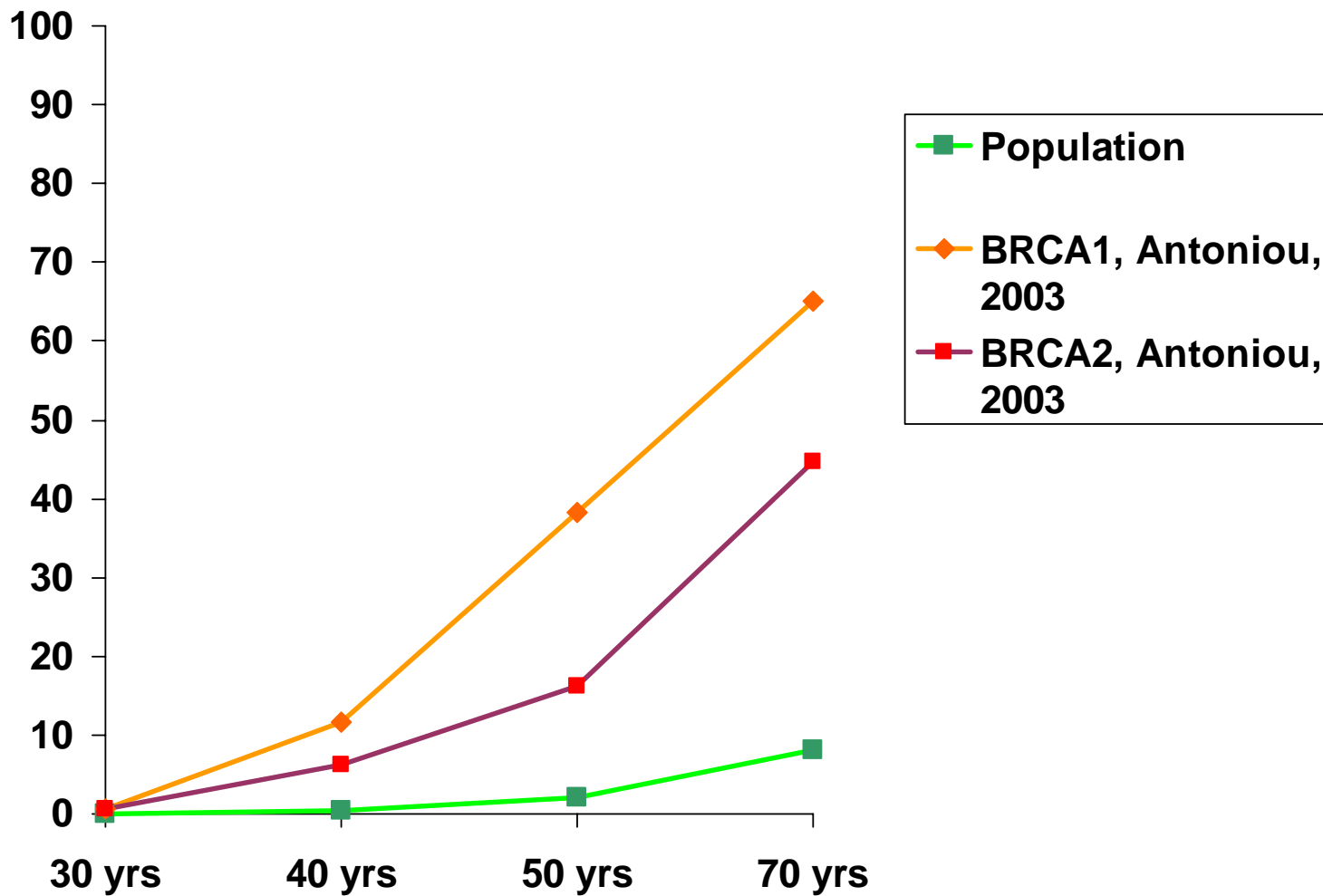


Situations familiales conduisant à une étude des gènes BRCA1/2

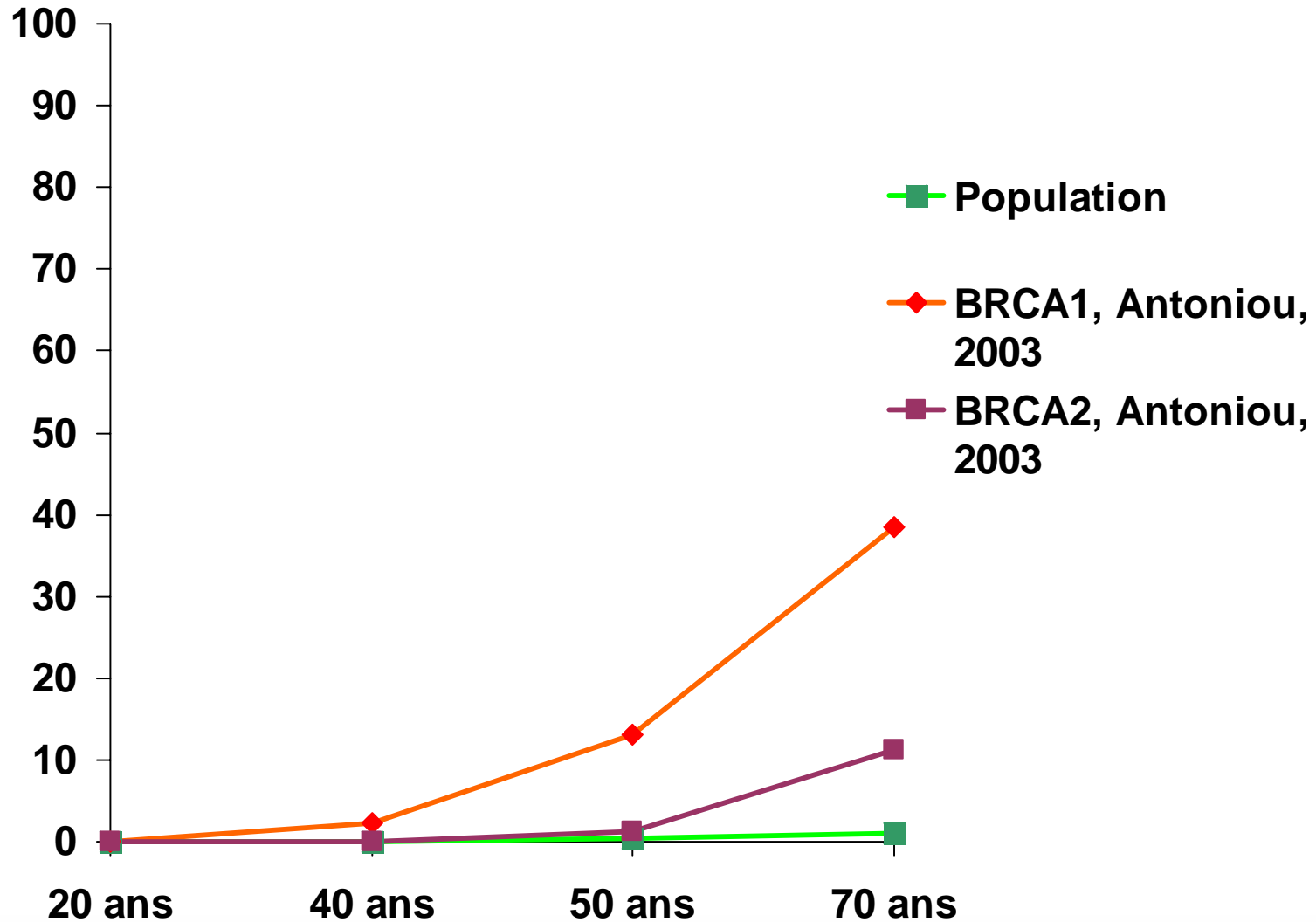


Mutation *BRCA1* ou *BRCA2* identifiée dans 15-20 % des personnes testées

Risque de cancer du sein et altération de BRCA



Risque de cancer de l'ovaire et altération BRCA



Impact sur la prise en charge de l'identification d'une altération BRCA : points essentiels

Mise en route d'une surveillance mammaire par imagerie annuelle dès l'âge de 30 ans : mammographie, échographie, IRM

Chirurgie prophylactique

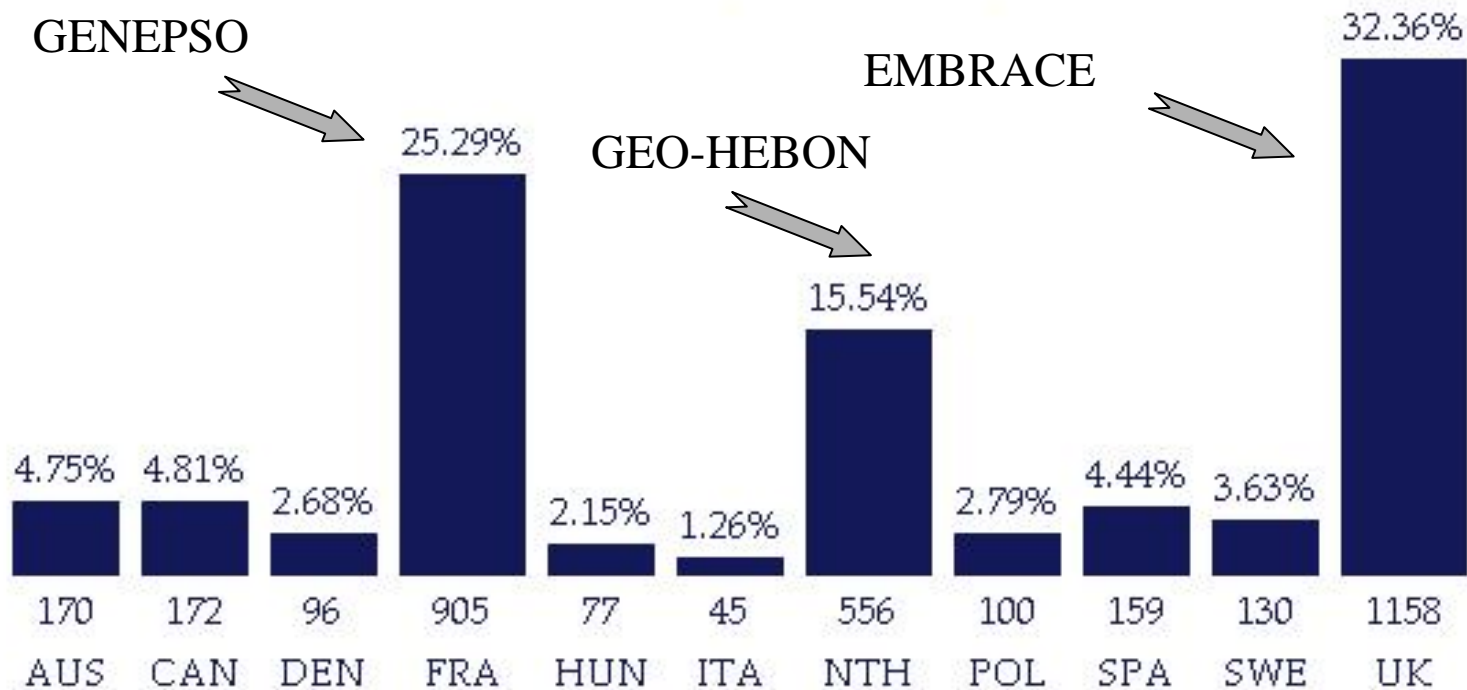
- ovariectomie recommandée à partir de 35 ans si projet parental accompli, ou à partir de 40 ans (BRCA1), 50 ans (BRCA2)
- mammectomie peut être discutée

Expertise Collective INSERM, 1998
Bulletin du Cancer, 2004

Study of non genetic modifying factors of breast cancer risk in BRCA1/2 carriers

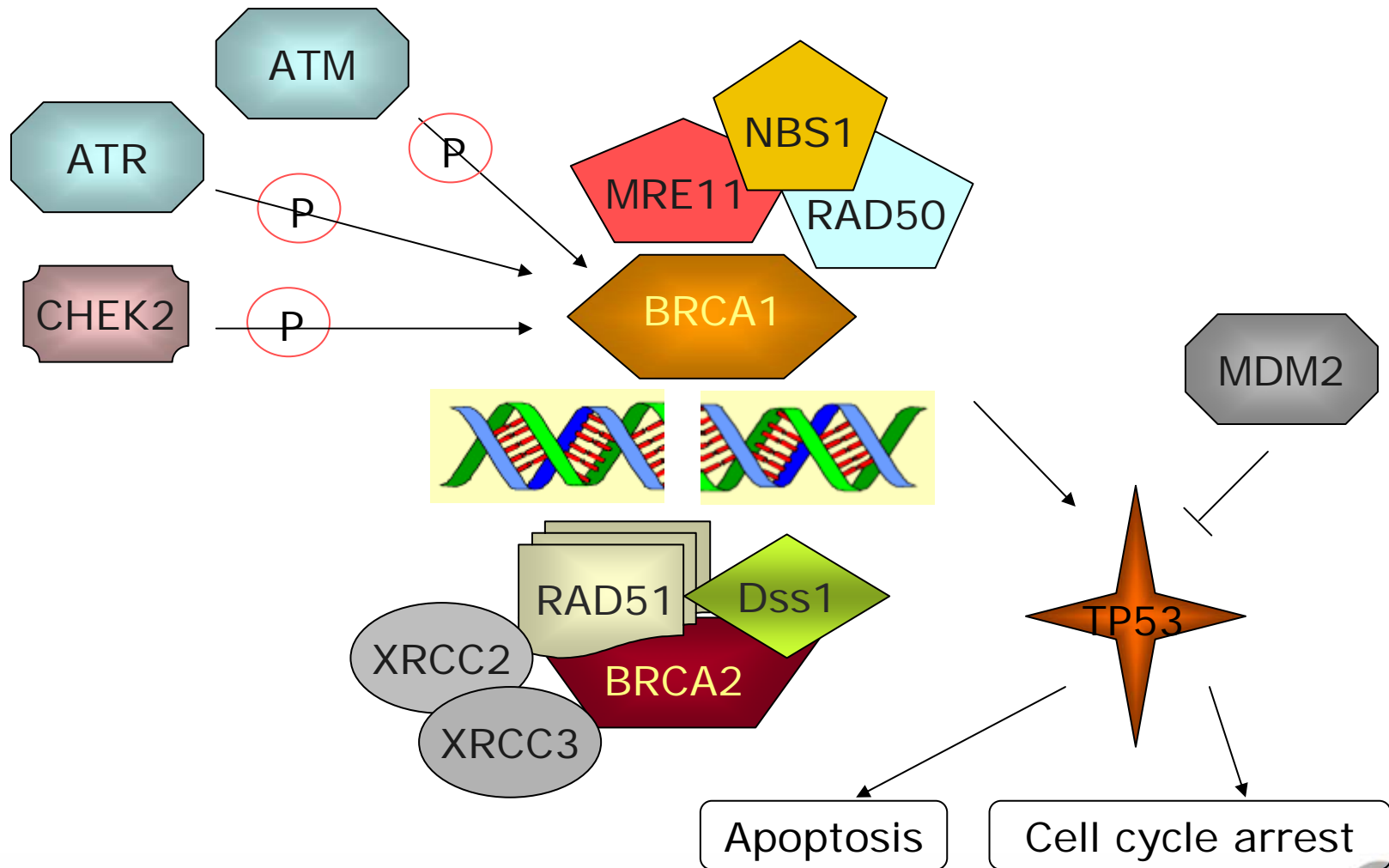
- International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study (IBCCS)

Number of subjects by country



Total number of subjects: 3579

BRCA1 et BRCA2 are involved in DNA repair pathways and especially in the repair of DNA Double Strand Breaks



IBCCS: Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 carriers

Measurement of the chest X-rays (excluding mammograms)

Exposed: yes/no

Number of exposures: 0, 1-4, or ≥ 5 exposures

	Whole Sample		Attained Age <41		Born >1949	
	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Never Exposed	1.00		1.00		1.00	
Ever Exposed	1.56	(1.0 – 2.4)	1.86	(1.1 – 3.0)	2.56	(1.6 – 4.1)
Age at X-ray Exposure						
Never	1.00		1.00		1.00	
Before 20 only	1.76	(0.9 – 3.4)	2.61	(1.3 – 5.4)	4.64	(2.2 – 10.9)
After 20 only	1.32	(0.8 – 2.3)	1.26	(0.6 – 2.7)	1.70	(0.9 – 3.4)
Before and after 20	1.60	(1.0 – 2.5)	1.91	(1.1 – 3.2)	2.50	(1.5 – 4.1)

Andrieu et al, J Clin Oncol, 2006

Prédispositions génétiques aux cancers

Situations où la carcinogénèse, accumulation d'altérations génétiques, est menée «plus» rapidement à son terme

1 - Mutations de la cellule qui va être transformée

1/ Une étape franchie constitutionnellement :
mutation d'un gène du processus tumoral
-> gène du processus tumoral (gatekeeper)



Prédispositions génétiques aux cancers

Situations où la carcinogénèse, accumulation d'altérations génétiques, est menée «plus» rapidement à son terme

1 - Mutations de la cellule qui va être transformée

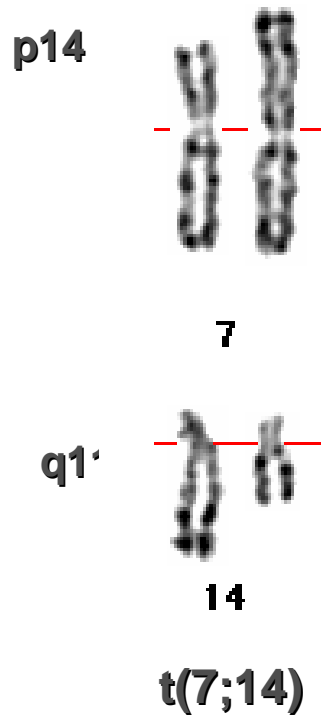
1/ Une étape franchie constitutionnellement :
mutation d'un gène du processus tumoral
-> gène du processus tumoral (gatekeeper)

2/ Taux de mutation anormalement élevé : mutation d'un gène
de réparation de l'ADN
-> gène de réparation de l'ADN (caretaker)



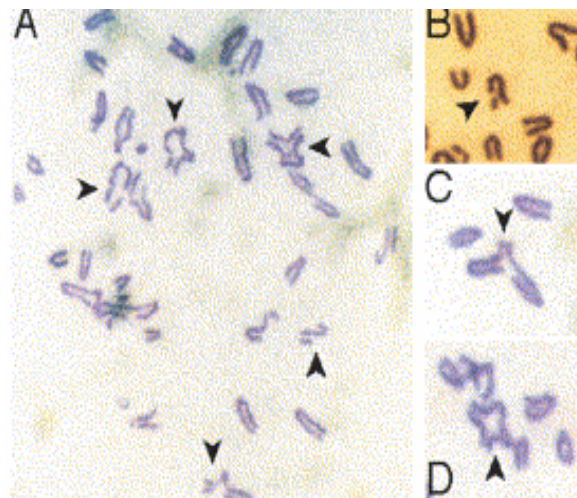
Maladies cassantes des chromosomes

Ataxie-télangiectasie



Couturier, 2005

Fanconi : structures radiales



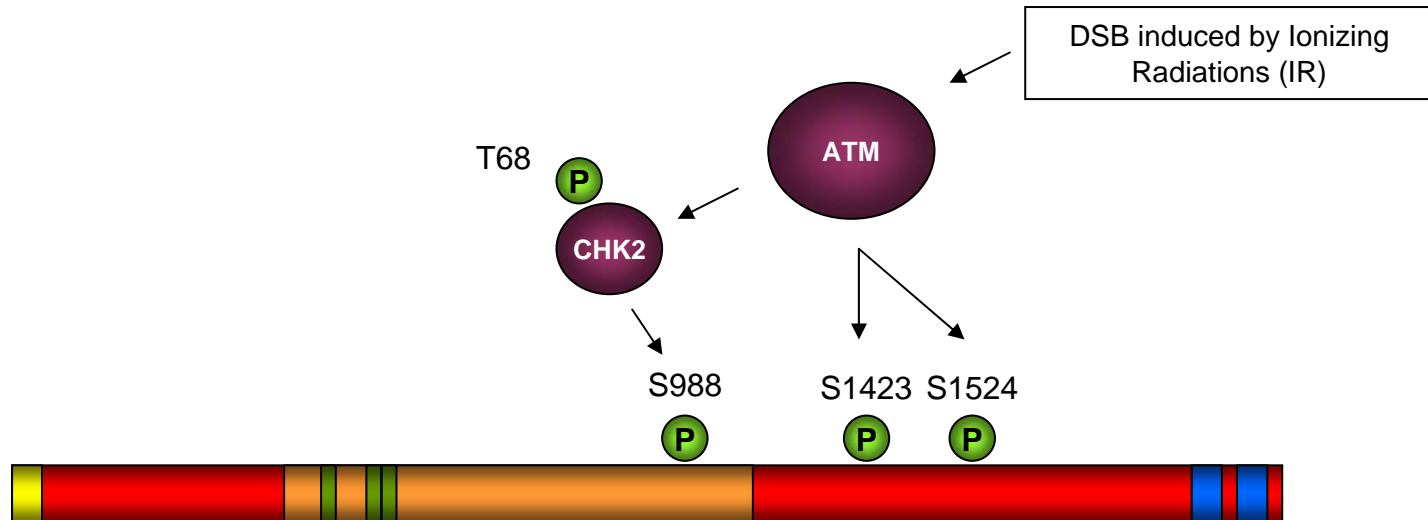
Venkitaram, 2002

Bloom : échanges chromatides soeurs



Amor-Gueret, 2005

ATM, activateur de BRCA1

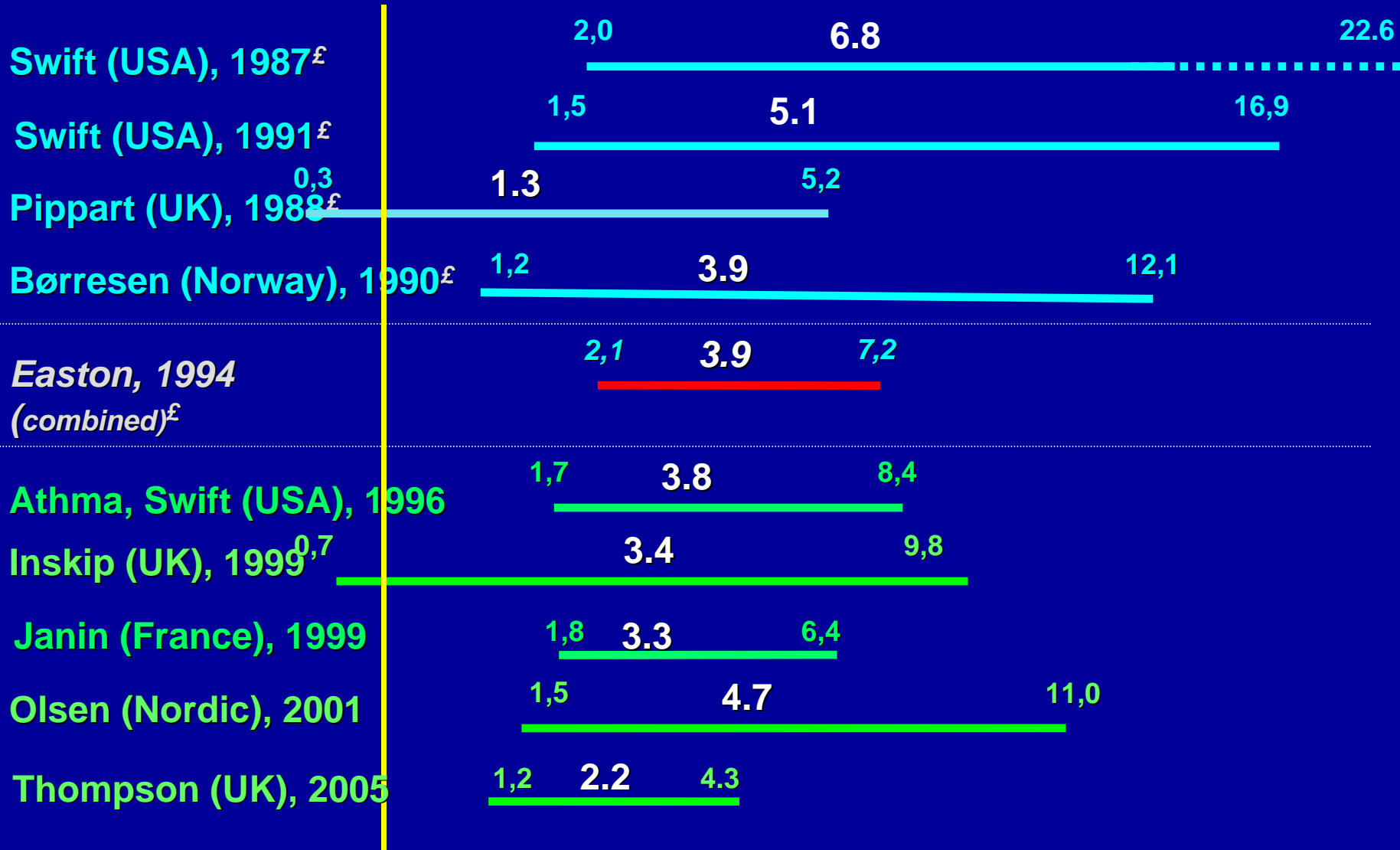


BRCA1 lacking two of those phosphorylation sites, Ser1423 and Ser1524, fails to rescue the radiation hypersensitivity of a BRCA1-deficient cell line.

ATM interacts with BRCA1 (in the BASC) and CHK2 colocalize with BRCA1 in foci after IR.

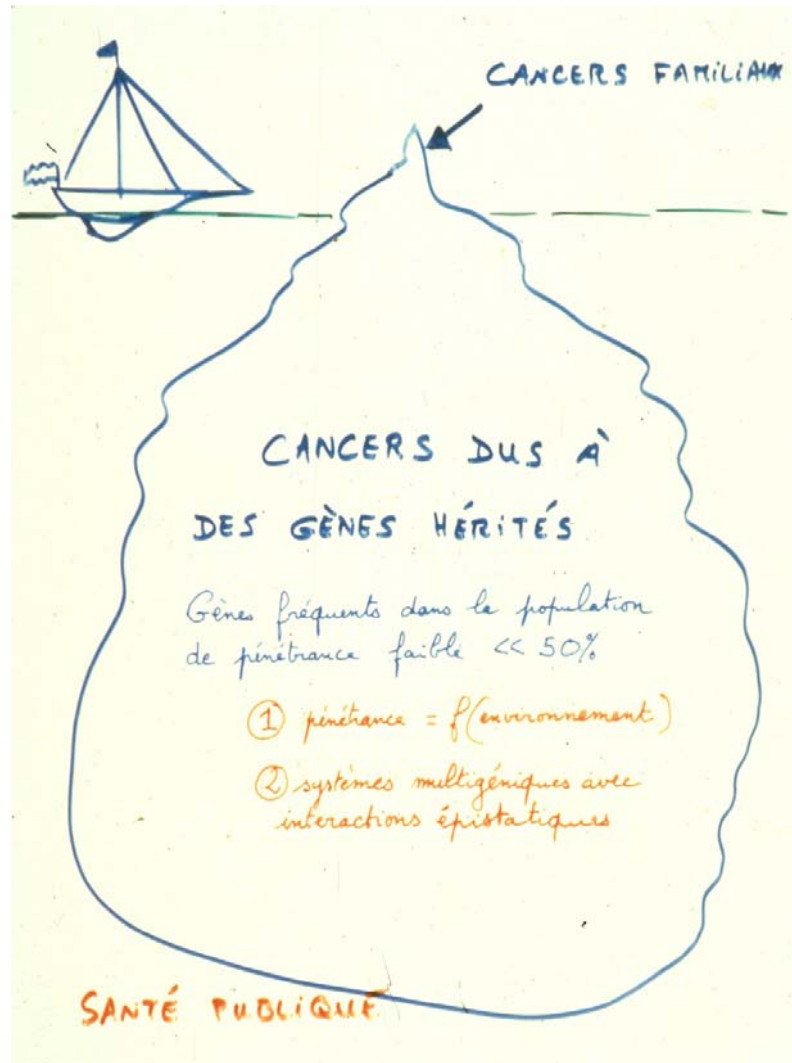
Phosphorylation of S988 by CHK2 represses NHEJ and stimulate HR after IR.

Breast cancer risk in AT heterozygotes



RR = 1

D'autres gènes de prédisposition à identifier !



N Janin, 1994