

Mutations et cancers

Cancers, mutations somatiques et mutations germinales

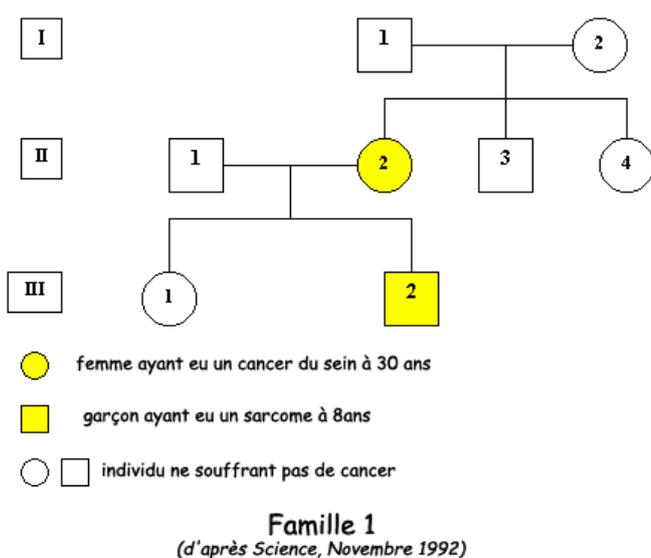
Les cancers résultent de la prolifération anarchique de certaines cellules de l'organisme dont le cycle cellulaire est dérégulé. Dans plus de la moitié des cas, le gène codant pour la protéine p53 est muté et est donc impliqué dans la cancérisation. Cette mutation peut affecter tout type de cellules mais peut avoir des conséquences variables suivant la lignée cellulaire dans laquelle est apparaît :

Si cette mutation apparaît dans les cellules germinales, elle sera transmise à la descendance et deviendra héréditaire.

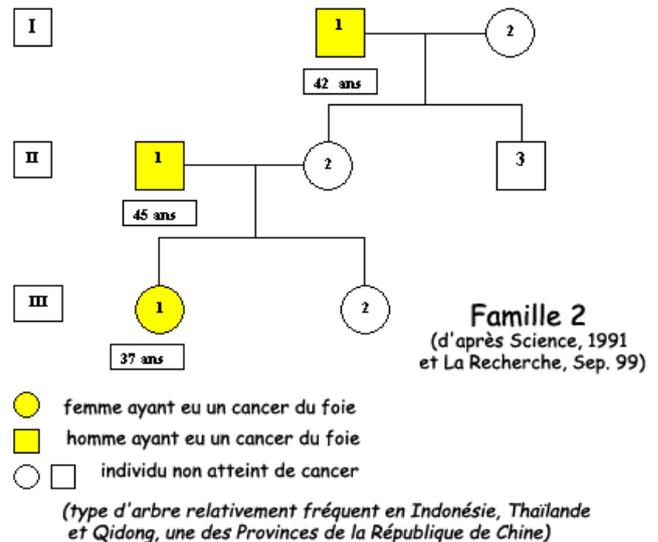
Si elle affecte les cellules somatiques : elle n'est pas transmise à la descendance

Le cancer est une maladie fréquente, il n'est donc pas rare d'observer plusieurs malades au sein d'une même famille, dans des générations successives. Pour autant, cela ne traduit pas d'une hérédité du cancer. Ainsi, des études ont été menées sur certaines familles dans lesquelles des cancers ont été observés à chaque génération.

L'étude des génotypes de deux familles va nous permettre de préciser les conditions de transmission d'un cancer d'une génération à une autre. L'étude se portera sur des cancers apparus chez des individus suite à la mutation de la protéine p53 intervenant dans la destruction des cellules devenues cancéreuses par absence de réparation de l'ADN.



(dans les séquences, cn désigne les cellules normales, cc les cellules cancéreuses)



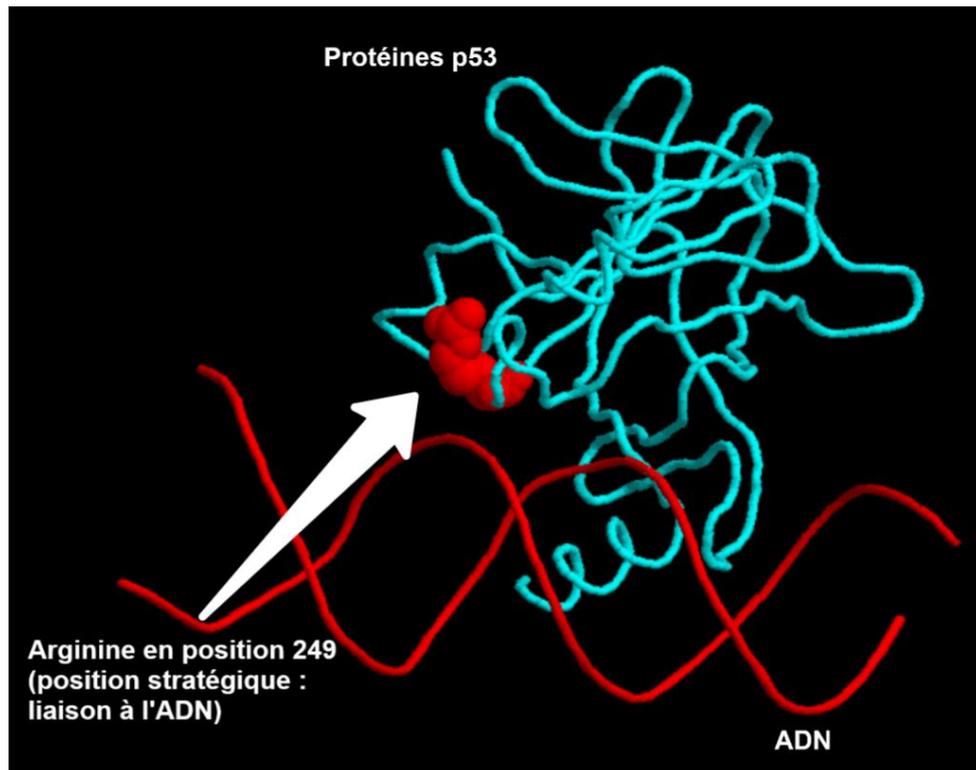
(dans les séquences, cc désigne les cellules cancéreuses et cn les cellules normales)

Cancers et anti-oncogènes – gènes suppresseurs de tumeur

Une protéine nommée p53 retient particulièrement l'attention puisque le gène de la protéine p53 se retrouve altéré dans plus de 50% des cancers. Dans le cas du cancer du foie (hépatocarcinome), le gène p53 est altéré en position du codon 249. Dans les tissus sains, la protéine p53 activée se lie directement à l'ADN, induisant un arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S, permettant les réparations d'éventuels dommages de l'ADN altéré ; dans le tissu cancéreux, cette activité disparaît : la protéine ne se lie plus à l'ADN, la cellule n'est plus bloquée en interphase, les altérations de l'ADN ne sont plus réparées, l'instabilité génétique de la cellule augmente et la cellule prolifère : la cellule devient une cellule maligne.

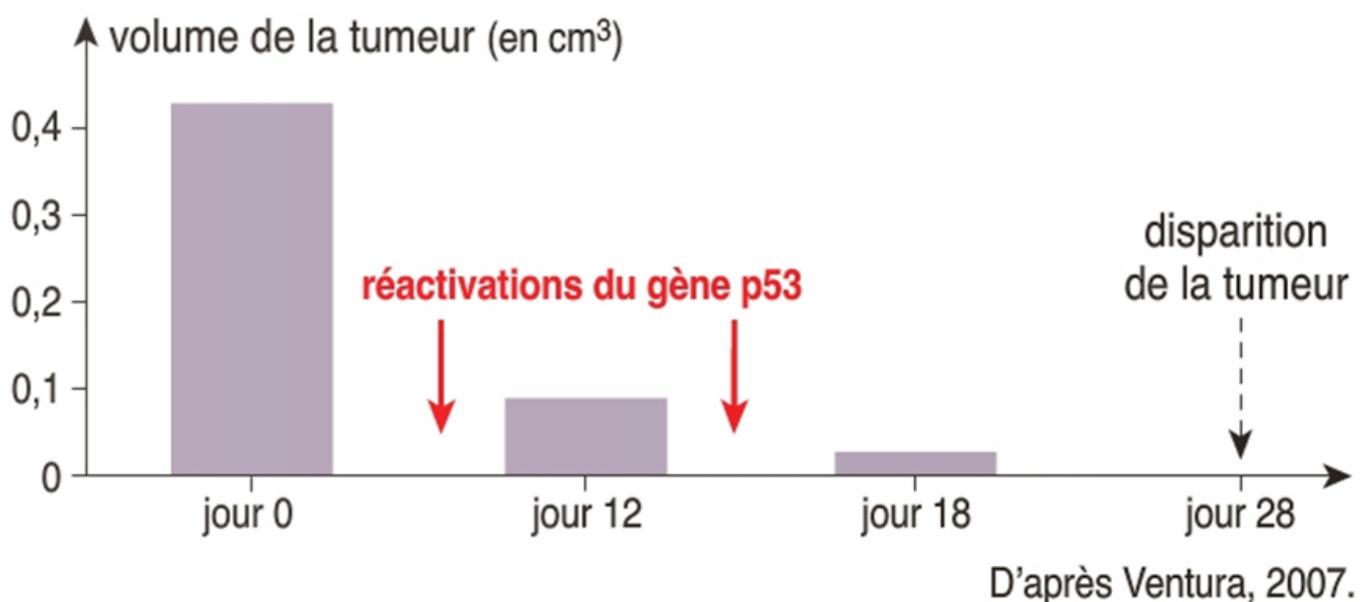
Des études d'épidémiologie effectuées à l'échelon mondial ont permis de montrer que cette mutation au niveau du codon 249 est strictement spécifique des pays dont la nourriture est contaminée par le champignon *Aspergillus Flavus* qui est responsable de l'excrétion de l'aflatoxine B1. 60 % des cas de mutation du codon 249 au Mozambique, Sénégal

et province du Qidong en Chine ; 10 à 20% des cas de mutation du codon 249 en Thaïlande, Taiwan, Mexique et autres provinces de Chine ; la mutation du codon 249 est quasi inexistante dans les pays non contaminés par l'Aflatoxine B1 (Europe et Etats Unis).



Le rôle de la protéine p 53

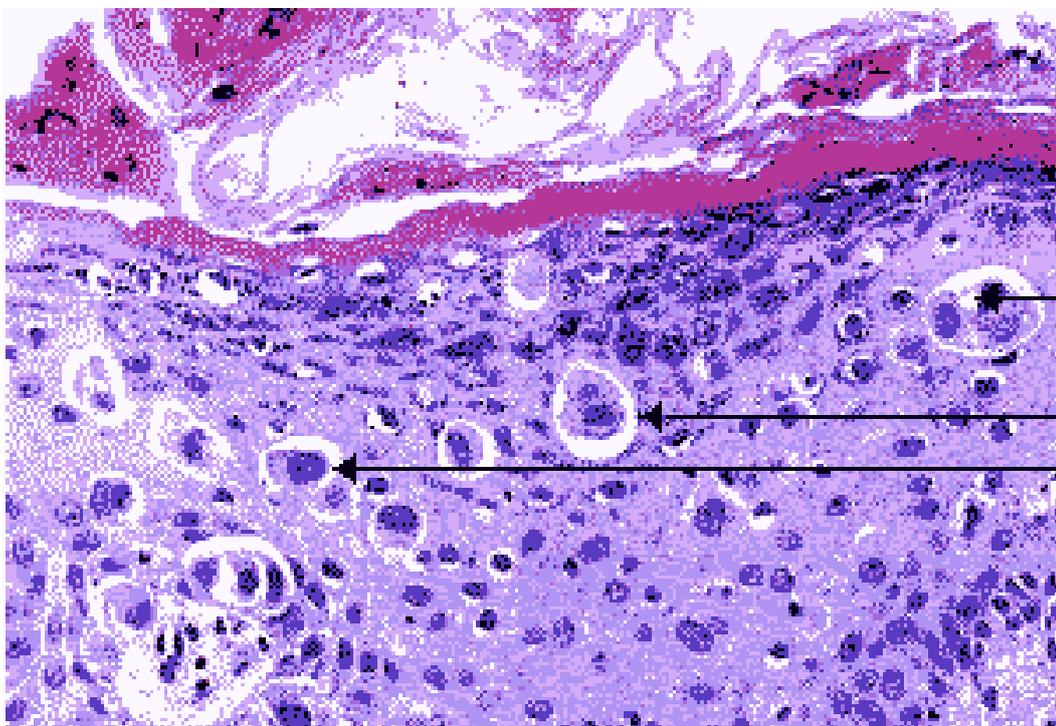
La propriété de cette protéine p53 a été mise en évidence sur des souris très particulières dotées d'un gène p53 inactif, mais que l'on peut réactiver par des techniques très spécifiques. Au début de l'expérimentation, les souris sont irradiées, ce qui déclenche la formation de tumeurs. On réactive ensuite l'expression du gène p53. Les résultats sont indiqués ci-dessous.



Génotype, cancer et environnement

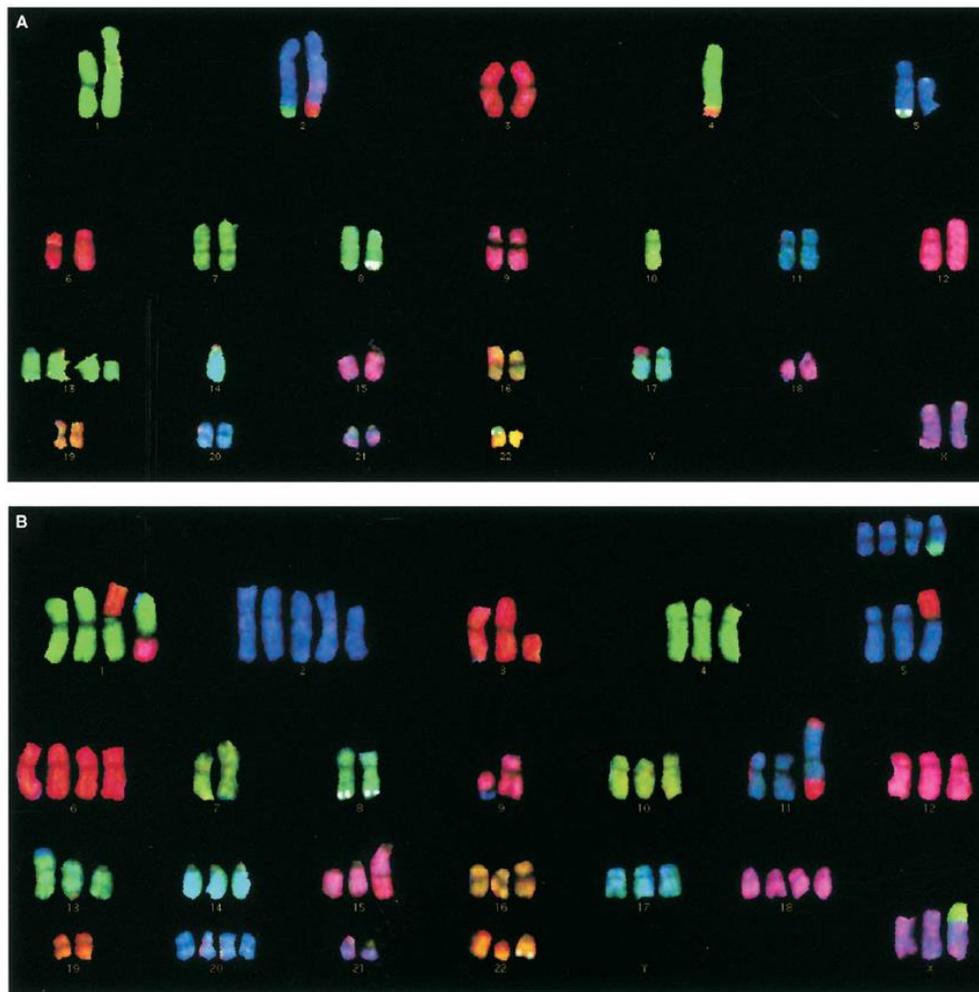
Durant toute la vie cellulaire, notre patrimoine génétique (l'acide désoxyribonucléique ou ADN) est soumis à des agressions. Dans la majeure partie des cas, ces modifications de l'ADN passent inaperçues car des mécanismes réparateurs corrigent ces défauts. Pourtant, dans de rares cas, une mutation peut atteindre et modifier la structure d'un gène spécifiant un facteur qui règle le contrôle de la multiplication cellulaire (oncogène ou gène suppresseur de tumeur). Dans ce cas, la cellule peut acquérir un avantage sélectif qui lui permettra de donner naissance à un premier clone de cellules anormales (lésion précancéreuse). Dans ces cellules qui ont un avantage sélectif, la probabilité qu'une seconde mutation apparaisse et soit sélectionnée est plus importante. Dans ce cas, une seconde population sera générée, plus anormale que la première et qui va se développer à ses dépens. On peut ainsi, par diverses étapes successives, accumuler plusieurs mutations, chacune d'entre elles permettant la sélection d'un clone de plus en plus malin pour finir par une cellule hautement cancéreuse. La progression tumorale correspond donc à un processus dynamique qui, à chaque étape, sélectionne une nouvelle cellule ayant subi une ou plusieurs altérations.

Épiderme de glande mammaire envahi par des cellules cancéreuses



Cellules
cancéreuses
caractérisées
par un noyau
anormalement
grand, entouré
par un halo
blanchâtre

Caryotypes de cellules cancéreuses, obtenus avec la technique de FISH.



La technique de FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) permet de colorer les chromosomes en fonction de leur séquence grâce à des sondes fluorescentes. Le mélange des longueurs d'onde sur une même région chromosomique entraîne une coloration particulière et typique de chaque chromosome. Cette technique permet de détecter facilement des délétions et des translocations de morceaux de chromosomes lors de la réalisation de caryotypes humains.