

I Mises au point interactives – Épigénétique et génétique



S. GUÉGAN
Service de Dermatologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

Cancers et gènes

Un processus cancéreux se développe suite à l'accumulation d'altérations génétiques qui conduisent à une prolifération cellulaire non contrôlée. Depuis de nombreuses décennies, la théorie des mutations somatiques (*somatic mutation theory*) est une des théories dominantes utilisées pour expliquer la cancérogenèse. Selon cette théorie, l'accumulation d'événements mutationnels génétiques touchant le génome d'une cellule normale unique induit des transformations cellulaires aboutissant à une cellule cancéreuse. La prolifération anormale de cette cellule cancéreuse conduit à l'émergence d'un clone tumoral. Les clones tumoraux peuvent ainsi conserver certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, mais aussi en perdre ou en acquérir de nouvelles, ce qui aboutit à une variabilité du phénotype des sous-clones tumoraux.

Les progrès technologiques survenus au cours des dernières années rendent désormais possibles les analyses à l'échelon cellulaire et non plus uniquement à l'échelon tissulaire, ce qui permet une meilleure compréhension des mécanismes impliqués.

Mécanismes moléculaires impliqués dans l'induction du cancer

L'émergence du cancer est liée plus particulièrement à l'altération de mécanismes moléculaires et voies de signalisation impliqués dans la régulation de l'homéostasie tissulaire.

Quatre mécanismes principaux interviennent dans la régulation de la croissance cellulaire normale :

- la régulation positive de la prolifération cellulaire par des gènes appelés proto-oncogènes ;
- la régulation négative de la prolifération cellulaire par des gènes appelés anti-oncogènes ;
- la régulation du cycle cellulaire par des gènes contrôlant l'apoptose ;
- la régulation par les gènes de réparation de l'ADN.

Ces différents types de gènes vont interagir pour réguler la prolifération et la survie cellulaire, tout en assurant le renouvellement tissulaire, et ainsi permettre le bon fonctionnement de l'organisme. Lorsque ces 4 grands types de gènes subissent des altérations génétiques, cela peut conduire à l'induction du cancer. Ainsi, les 4 mécanismes moléculaires principaux impliqués dans l'induction du cancer sont :

- l'activation d'oncogènes ;
- l'inactivation d'anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur ;
- l'altération de gènes régulant l'apoptose ;
- l'altération de gènes contrôlant la réparation de l'ADN.

■ Activation d'oncogènes

Dans une cellule normale, le proto-oncogène est un gène codant pour une protéine impliquée dans la régulation positive de la croissance cellulaire. L'induction de la prolifération cellulaire par ce proto-oncogène est dépendante des facteurs de croissance qui activent les cascades de signalisation intracellulaire aboutissant à la prolifération et à la survie cellulaire. En situation d'homéostasie

tissulaire, l'activation de ce proto-oncogène est donc parfaitement régulée et la prolifération cellulaire contrôlée.

La survenue d'un événement somatique altérant ce proto-oncogène peut aboutir à sa transformation en oncogène par le biais d'un gain de fonction. Ces différents événements somatiques peuvent être une mutation ponctuelle, une délétion, une amplification de gène, une translocation chromosomique. Cette altération génétique "gain de fonction", si elle touche par exemple une protéine de voie de signalisation, aboutit à une activation de la voie de signalisation permanente et indépendante des facteurs de croissance (effet des mutations *BRAF V600* ou *NRAS Q61* observées dans les nævus et mélanomes).

Chaque cellule dispose dans son patrimoine génétique de 2 copies d'un gène donné correspondant aux 2 allèles de ce gène, hérités l'un du père et l'autre de la mère. Il suffit d'un seul événement sur l'un de ces allèles (activation monoallélique) pour aboutir à l'activation d'un oncogène.

■ Inactivation d'anti-oncogènes

L'anti-oncogène est un gène suppresseur de tumeurs pouvant avoir un rôle d'inhibition du cycle cellulaire et de la prolifération cellulaire, et/ou d'induction de l'apoptose, et/ou dans la réparation de l'ADN. Il prévient la transformation maligne en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et/ou en déclenchant l'apoptose. Il faut 2 événements somatiques de type "perte de fonction" touchant les 2 allèles du gène (inactivation biallélique) pour aboutir à l'inactivation d'un anti-oncogène.

Événements moléculaires impliqués dans la survenue des tumeurs mélanocytaires

1. Tumeurs mélanocytaires bénignes

Une mutation somatique dominante touchant un oncogène est habituellement retrouvée dans les nævus mélanocytaires, qu'ils soient acquis ou congénitaux. Ainsi, 70 à 80 % des nævus acquis sont porteurs d'une mutation *BRAF V600* [1]. Cette mutation est également retrouvée dans les nævus congénitaux, notamment ceux de petite taille bien que dans une moindre proportion (30 % des cas) [2]. À l'inverse, la mutation *NRAS Q61* est celle retrouvée majoritairement dans les nævus congénitaux de petite taille et quasi exclusivement dans les nævus congénitaux de grande taille ou géants [2].

L'hypothèse physiopathogénique proposée pour les nævus congénitaux est qu'un précurseur dérivé de la crête neurale a, lors du développement embryonnaire, subi une mutation génétique somatique aboutissant à la prolifération clonale de ses progénies [3]. En effet, il a été montré, chez des patients porteurs de nævus congénitaux, que la même mutation *NRAS Q61* était présente au sein du nævus congénital de grande taille, au sein des nævus satellites, dans les nodules de prolifération et/ou les mélanomes développés sur le nævus congénital, ainsi qu'au sein de lésions mélanocytaires méningées et de tumeurs mélanocytaires du système nerveux central [3].

2. Tumeurs mélanocytaires malignes

Mais l'activation d'un oncogène ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeurs n'est pas suffisante pour induire un cancer à elle seule. La carcinogenèse est un processus multi-étapes impliquant plusieurs générations de cellules. Les très grands progrès technologiques survenus au cours des dernières années, avec notamment le séquençage de nouvelle génération, rendent désormais possibles les analyses à l'échelon cellulaire

et non plus seulement à l'échelon tissulaire. Cela a beaucoup contribué à affiner notre compréhension des mécanismes moléculaires impliqués.

Les mélanomes surviennent *de novo* en peau saine dans 3/4 des cas, mais ils peuvent également se développer dans 20 à 25 % des cas sur des lésions pré-existantes. Ainsi, un mélanome invasif peut survenir à partir d'un nævus bénin, d'une lésion de malignité intermédiaire ou après une plus ou moins longue période au stade de mélanome *in situ*. Cela rend possible l'analyse de la progression des altérations génétiques lors du développement de cette tumeur.

L'équipe de Boris Bastian (University of California, San Francisco) s'est ainsi intéressée à la séquence de survenue des anomalies génétiques somatiques sporadiques dans les lésions mélanocytaires. Les auteurs ont analysé 37 lésions mélanocytaires correspondant à des mélanomes se développant sur des lésions précurseurs mélanocytaires : 150 zones distinctes au sein de ces lésions ont été analysées par plusieurs dermatopathologistes puis micro-disséquées, et 293 gènes impliqués dans la survenue du cancer ont été séquencés [4]. Le spectre histopathologique des différentes zones analysées incluait des lésions bénignes, des lésions intermédiaires plutôt bénignes, des lésions intermédiaires plutôt malignes, des mélanomes *in situ*, des mélanomes invasifs et 1 cas de métastase de mélanome.

Les auteurs ont montré que les lésions précurseurs étaient initiées par des mutations dans des gènes proto-oncogènes activant la voie des MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinase pathway*). Les lésions bénignes étaient porteuses de mutations *BRAF V600E* exclusivement [4]. En revanche, les lésions intermédiaires plutôt bénignes étaient caractérisées par la présence de mutations *NRAS* et les lésions intermédiaires plutôt malignes par la présence de mutations additionnelles. Ainsi, 77 %

des zones provenant de lésions intermédiaires ou de mélanome *in situ* étaient porteuses de mutations du promoteur de TERT (télomérase). L'inactivation biallélique de l'anti-oncogène *CDKN2A* n'était retrouvée qu'à partir du stade de mélanome invasif.

Par ailleurs, les mutations des anti-oncogènes *PTEN* et *TP53* n'étaient retrouvées que tardivement, au stade de mélanome primaire avancé [4]. La charge tumorale mutationnelle allait en augmentant au sein du spectre histopathologique de lésions mélanocytaires avec un nombre croissant de mutations, depuis les lésions bénignes jusqu'aux lésions malignes invasives.

Enfin, un phénomène d'hétérogénéité tumorale apparaissait dans les lésions de mélanomes invasifs avec présence de clones tumoraux génétiquement distincts. Cette étude a en outre mis en évidence le rôle des ultraviolets comme facteur environnemental principal impliqué à la fois dans l'initiation et la progression du mélanome [4].

Prédisposition familiale au mélanome

La très grande majorité des cancers surviennent de façon sporadique et les altérations génétiques constatées sont somatiques, c'est-à-dire acquises au cours de la genèse tumorale. Néanmoins, certaines altérations peuvent être d'origine germinale et donc conférer une prédisposition familiale à un ou plusieurs types de cancers.

Ainsi, environ 7 % des mélanomes cutanés surviennent dans un contexte familial [5]. Et les sujets ayant une histoire familiale de mélanome (au moins un apparenté du premier degré atteint) ont un risque relatif 2 à 3 fois plus élevé de développer un mélanome que la population générale.

Au cours des dernières décennies, ont ainsi été identifiées différentes anoma-

■ Mises au point interactives – Épigénétique et génétique

lies génétiques germinales associées à une prédisposition au développement de mélanome. Les principaux gènes sont *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *MITF*, *MC1R* [6]. Certains de ces gènes confèrent un risque élevé (*CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*), d'autres un risque plus faible (*MITF*, *MC1R*). Plus récemment, ont aussi été identifiés les gènes *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *TERT*, impliqués dans la protection des télomères et conférant également un risque élevé. Ces différents gènes prédisposent à la survenue non seulement de mélanomes familiaux mais également d'autres cancers [6].

■ Conclusion

Différentes altérations génétiques acquises somatiques et héritées germinales peuvent être impliquées dans l'induction et la progression du cancer, ceci par le biais de l'activation d'oncogènes, de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, et/ou en cas de défauts de

gènes régulant l'apoptose ou impliqués dans la réparation de l'ADN.

Néanmoins, les altérations génétiques ne sont pas les seules à participer au développement des cancers. D'autres modifications appelées épimutations peuvent altérer les gènes sans en toucher la séquence. Différentes modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN, acétylation ou méthylation des histones, les protéines autour desquelles s'enroule l'ADN) peuvent ainsi être impliquées dans ces processus cancéreux en modifiant l'expression de gènes clés, notamment anti-oncogènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. POLLOCK PM, HARPER UL, HANSEN KS *et al.* High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet*, 2003;33:19-20.
2. CHARBEL C, FONTAINE RH, MALOUF GG *et al.* NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congeni-

tal melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1067-1074.

3. KINSLER VA, THOMAS AC, ISHIDA M *et al.* Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2229-2236.
4. SHAIN AH, YEH I, KOVALYSHYN I *et al.* The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*, 2015;373:1926-1936.
5. OLSEN CM, CARROLL HJ, WHITEMAN DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010;19:65-73.
6. SOURA E, ELIADES PJ, SHANNON K *et al.* Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:411-420.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.