République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Mémoire

***Université* Abbas Laghrour de KHENCHELA**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Présenté Pour l'Obtention du Diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Filière : Sciences biologiques

Option : Génétique

Thème

RELATION ENTRE GENE ET CANCER

Soutenu le ……2020

Présentépar :

HASNAOUI Aya et DJAAFRI Menal

Devant le jury :

Président : Mme. BENDJEMANA KATIA (Prof)**Université Abbes Laghrour Khenchela**

Promoteur : Mme. SEBIHI Fatima Zohra (MCB)**Université Abbes Laghrour Khenchela**

Examinateur: Mme. DEROUICHE Faouzia (MCB)**Université Abbes Laghrour Khenchela**

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Avant toute chose, nous tenons à remercier Dieu tout puissant pour nous avoir aidées à réaliser ce modeste travail et pour nous avoir donné la pleine santé afin de mener à bien cette année d'étude.

Notre travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices et, nous tenons donc à exprimer notre profonde gratitude à notre chère enseignante et encadreure, Madame Sebihi Fatima Zohra. Tout au long de la période de notre projet, elle nous a suivi et énormément soutenues ; nous lui sommes redevables pour sa grande disponibilité, pour le temps qu'elle nous a consacrées et surtout pour les précieuses informations qu'elle nous a prodiguées avec intérêt et compréhension.

Nous souhaitons également à exprimer notre vive gratitude aux membres du jury madame Bendjemana Katia et madame DerouicheFaouzia, qui ont accepté honorablement d'évaluer notre humble travail ; qu'ils reçoivent ici nos sincères remerciements.

Nous tenons aussi à adresser nos remerciements à notre famille, et plus précisément à nos très chers parents qui ont toujours été présents à nos côtés pour nous encourager. Ils nous ont toujours soutenues et poussées à continuer nos études .Ils ont tout sacrifié pour le bien-être de leurs enfants, n'épargnant ni leur santé ni leurs efforts. Ils nous ont enseigné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Nous leur sommes redevables d'une éducation dont nous sommes si fières aujourd'hui.

Enfin, nous ne pouvons pas passer outre de remercier tous nos collègues et amis. Leur présence, leur écoute, leur confiance en nous et leur soutien constant nous ont assuré des bases solides pour persévérer et surpasser jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Enfin et afin de n'oublier personne, nous adressons nos vifs remerciements à Yalaoui Salim, ainsi que Kenzari Amara et Benzaarour Asma et tous ceux qui nous ont aidées d'une manière ou d'une autre dans l'élaboration de ce modeste mémoire

Table des matières

Remerciements

Résumé……I

Abstract.....II

ملخص.....III

Liste des tableaux…….....IV

Liste des figures.....V

Liste des abréviations..... VI

Introduction.....1

1- Généralités sur le Cancer..... 2

2- Processus tumorale..... 3

3- Les vois de transduction de signale et la prolifération cellulaire..... 4

4-Régulation du cycle division cellulaire..... 5

4-1- Les CDKs 5

4-2- Les cyclines 6

4-3- Complexe CDK- Cyclines 6

4-4- Les signaux mitogéniques..... 7

5- La mort cellulaire programmé..... 7

5-1- L'apoptose 75-

1-1-Voies d'induction de l'apoptose..... 8

5-2- Apoptose induite par les drogues.....9

5-3- Résistance des cellules cancéreuses à l'apoptose.....10

6- Les gènes en relation avec le cancer 11

6-1- Les oncogenes..... 11

6-1-1-Le gène HER2 12

6-1-2-Gène de fusion BCR-ABL 14

6-1-3-Gene KRAS..... 15

6-2-Les gènes suppresseurs de tumeur (GST) 16

6-2-1-Les gènes BRCA..... 18

6-2-2-Le gène P53..... 24

6-2-3-APC 27

6-Les gènes de réparation..... 29
6-1- Les gènes de réparation des mésappariements..... 29
7- Les gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes..... 33
8- Patrimoine génétique..... 33
9- Cancers héréditaires et non héréditaires..... 34
9-1- Cancers héréditaires..... 34
9-2- Cancers non héréditaires..... 36
10- L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux dans l'apparition des cancers..... 36
11- Les techniques de cytogénétique …….....39
11-1-Cytogénétique conventionnelle – caryotype..... 39
11-2- Cytogénétique moléculaire.....39
Conclusion..... 41
Références bibliographiques..... 42

Résumé

Le « cancer » est le terme global pour décrire une croissance cellulaire sans contrôle, il est une maladie génétique de la cellule soit héréditaire ou non héréditaire. Généralement, La cancérogenèse se développe à partir d'une cellule qui subit des altérations génétiques soit mutation ponctuelle ou mutation chromosomique provoquant ainsi une perte de contrôle de la prolifération cellulaire, puis se transforme en transitant par période de latence. Les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser. Le développement des tumeurs cancéreuses dépende d'une combinaison de gènes mutés, ils existent trois familles de ces gènes impliquées dans les différents stades de la carcinogenèse, les oncogènes (HER2, Chromosome Philadelphie, KRAS), Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes (P53, BReast Cancer, APC), Les gènes de réparation de l'ADN. Leur inactivation de ces gènes favorise donc le développement des cancers. Le cancer est une maladie complexe influencée par l'effet de l'interaction entre la génétique d'un individu et son environnement qui affecte la susceptibilité d'un individu à développer un cancer , et les différentes techniques de biologie cytogénétique a permis l'identification de la plupart des chromosomes et de leurs anomalies qui en relation ou qui conduisent à les cancers comme par exemple La technique de FISH.

Les mots clés

Mutation, gènes, ADN, carcinogenèse, un cancer,altération génétique,

Abstract

Gene-Cancer Relation: Genetic Aspect

"Cancer" is the broad term to describe uncontrolled cell growth, which is a hereditary or non-inherited disease of the cell. In general, cancer develops from a cell that undergoes genetic changes to either a point mutation or a chromosome mutation that causes a loss of control over cell proliferation, and then transforms during the latency period. The daughter cells of the transformed cell are selected to give more malign clones and to acquire properties that allow them, for example, to spread. The development of cancerous tumors depends on a set of mutated genes, and there are three families of these genes that are involved in different stages of cancer,Oncogenes (HER2, Philadelphia Chromosome, KRAS), Tumor suppressor or anti-oncogene genes (P53, BReast Cancer, APC), DNA repair genes, so their blocking of these genes promotes the development of cancer. Cancer is a complex disease affected by the influence of the interaction between an individual's genetics and his environment, which affects an individual's susceptibility to cancer. Various techniques of cell biology have allowed the identification of most chromosomes and their associated changes or that lead to cancer, such as FISH.

The key words

Mutation, genes, DNA, carcinogenesis, a cancer, genetic alteration,

ملخص

العلاقةبينالجينوالسرطان: الجانبالجيني

"السرطان" هو المصطلح الواسع لوصف نمو الخلايا الغير متحكم فيها، وهو مرض وراثي أوغير وراثي للخلية بشكل عام،يتطور السرطان من خليةتخضعلتغييراتجينية إما طفرة نقطية أو طفرةكروموسوم مما يتسبب في فقدانالسيطرة على تكاثرالخلايا، ثم يتحول خلال فترة الكمون، يتم اختيار الخلايا الوليدة للخلية المحولة لإعطاء المزيد من الحيوانات المستنسخة الخبيثة واكتساب خصائص تسمح لها على سبيل المثال بالانتشار .يعتمد تطور الأورام السرطانية على مجموعة من الجينات الطافرة، وهناك ثلاث عائلات من هذه الجينات تشارك في مراحل مختلفة للتسرطن، الجينات المسرطنة (HER2, chromosome Philadelphie , KRAS، مثبط للأورام أو الجيناتالمضادة,P53, APC)(CancerBreast، جينات إصلاح الحمض النووي، وبالتالي فإن تثبيطهم لهذه الجينات يعزز تطور السرطانات. السرطان هو مرض معقد يتأثر بتأثير التفاعل بين وراثية الفرد وبيئته مما يؤثر على قابلية الفرد للإصابة بالسرطان، وقد سمحت التقنيات المختلفة للبيولوجيا الخلويةبالتعرف على معظم الكروموسومات و تغيراتها المرتبطة أو التي تؤدي إلى الإصابة بالسرطان مثل تقنيةFISH

الكلمات المفتاحية

الطفرة، الجينات، الحمض النووي، التسرطن، السرطان،التغيير الجيني

Liste des tableaux :

Tableau 1: principales kinases cyclines – dépendantes (CDKs) et leur rôle dans la régulation du cycle cellulaire ……..……..5

Tableau 2: Gènes suppresseurs de tumeurs et cancers…….....17

Tableau 3: Mutations délétères retrouvées sur BRCA1……...20

Tableau 4: Mutations délétères retrouvées sur BRCA2……..22

Tableau 5: Virus connus pour jouer un rôle dans la pathogenèse de cancers humains par ordre chronologique de découverte……..……..38

Liste des figures

Figure 1: Multiplication des cellules cancéreuse afin de former une tumeur ……..... 3
Figure 2: Les points de contrôle du cycle cellulaire……...…….....4
Figure 3: Principaux sites de kinases cyclines-dépendantes (CDKs)……...…..…6
Figure 4: Contrôle du cycle cellulaire par les kinases cyclines-dépendantes (CDKs)….. ……..... 6
Figure 5: Équilibre d'une cellule entre la vie et la mort ……..……..…....10
Figure 6: Localisation du gène HER2 sur le chromosome 17……....…12
Figure 7: Localisation et amplification d'ERBB2 dans le génome. ……...…....……14
Figure 8: Formation du chromosome Philadelphie…….….....15
Figure 9: Localisation du gène KRAS sur le chromosome12….....16
Figure 10: Localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17…….……..……18
Figure 11: Localisation du gène BRCA2 sur le chromosome 13…..... 19
Figure 12: Conséquences des lésions de l'ADN et niveaux d'intervention pré-sumés de BRCA1, BRCA2 ……..…….....24
Figure 13: Représentation schématique de la protéine P53…..... 25
Figure 14: Schéma représenter l'activation de p53 par stress génotoxique…..... 26
Figure 15: Représentation schématique de mécanisme de la protéine P53……...…..27
Figure 16: Localisation du gène APC sur le chromosome 5…….....27
Figure 17: Localisation du gène MLH1 sur le chromosome 3…….….....29
Figure 18: La protéine MLH 1 …..... 30
Figure 19:Localisation du gène MSH2 sur le chromosome 2…….…….....30
Figure 20: Localisation du gène MSH6 sur le chromosome 2 …….……..…31
Figure 21: La protéine MSH6 ……..…....……31
Figure 22: Localisation du gène PMS2 sur le chromosome 7……....…….31
Figure 23: Schéma représenter le mécanisme de système MMR(MisMatchRepair)…….....32
Figure 24: Comment les maladies dominantes se transmettent du parent à l'enfant……..... 35
Figure 25: Comment les maladies récessives se transmettent du parent à l'enfant……..……35
Figure 26: Les facteurs de risques du cancer…… 36
Figure 27: Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse……..... 37
Figure 28:Étapes de la réalisation du caryotype ……..….39

Listedes abréviations

APC: Adenomatouspolyposis coli
BAX: Bcl-2-associated X protein
Bcl-2: B-cell lymphoma 2
BRCA1:Breast cancer 1
BRCA2: Breast cancer 2
BCR: Breakpoint Cluster Region
CDK: Kinase dépendante des cyclones
Chk1: La protéine Checkpoint kinase 1
CCR: Caner colorectal.
CT: Carboxy-terminale
EB1: End Binding protein
ERBB2: Human epidermal growth factor receptor-2
E2F: E2 promoter binding factor
EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor
JNKs: C-Jun N-terminal kinases
HER2: Human EpidermalGrowth Factor Receptor-2
H-ras: Harvey RAS, proto-oncogene, GTPase
HDLG: Human Discs large
HDM2: Murine double minute 2
GST: Les gènes suppresseurs de tumeur
KRAS: Kirsten rat sarcoma
Mdm2: Murine double minute 2
MutL: Protéine de réparation des mésappariements d'ADN
MMR: Mis Match Repair
MLH1: Human mutL homolog 1 MSH2: Mut S homolog 2
PUMA: P53 upregulated modulator of apoptosis
P53AIP1:Tumor protein p53 regulated apoptosis inducing protein 1
PRB: Protéine du retinoblastoma
PMS2: Post MeioticSegregationincreased 2
PCNA: Proliferating cell nuclear antigen
TNF: Tumor necrosis factors
TRAIL: TNF-relatedapoptosisinducing ligand
TP53: Tumorprotein 53
TM: Transmembranaire
TK: Tyrosine kinase

Introduction

L'ADN est le matériel héréditaire qui représente le support de l'information génétique à l'intérieur des chromosomes de toutes les cellules vivantes. Il est déterminé par un enchainement précis de nucléotides, qui sont regroupés par trois pour former un codon (1). Chaque région de l'ADN appelé gène produit une protéine fonctionnelle ; et des milliards de cellules sont contrôlées par des milliers des gènes qui agissent ensemble pour ordonner les cellules de se multiplier ou de mourir en fonction de la situation. Au moment de la division, la cellule déclenche le processus de réplication de l'ADN. De temps en temps, ce système produit quelques erreurs qui sont les mutations.

Ils existent de divers types d'altération: certaines sont ponctuelles: substitution, addition ou délétion d'une ou deux paires de nucléotides, et la plupart de ces mutations sont réparés. L'autre type ce sont les mutations chromosomiques, qui concernent tout un fragment chromosomique et qui contient plusieurs gènes. Certains modification de nombre, de taille ou de structure de chromosome a pour résultat de modifier la quantité ou l'organisation de l'information génétique.

Les mutations de l'ADN peuvent être caractérisées, par le type de changement génotypique qui s'est produit et par leurs conséquences phénotypiques (2).

Elles provoquent aussi des maladies cancéreuses qui passe par une accumulation d'altérations touchant généralement les gènes intervenant dans le fonctionnement normal de la cellule et les trois familles de gêne impliquées dans les différents stades de la carcinogenèse sont: Les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes), et les gènes de réparation de l'ADN.

L'objectif de notre thèse est de définir la relation entre les gènes et le cancer. Et pour le bien illustré, notre mémoire a été répartie en plusieurs parties dont on a déterminé les différents gènes en cause, et leurs mutations possibles, en commençant par le cycle cellulaire et sa régulation.

1- Généralités sur le Cancer :

C’est un terme utilisé pour décrire une prolifération cellulaire sans contrôle, causer par l’accumulation des mutations dans différents gènes qui, ensemble, provoquent une perte de contrôle de la prolifération cellulaire, en formant une masse de cellule (ou tumeur) (3). Le cancer est considéré comme une maladie des gènes, vu que l’activité de la cellule dépend principalement sur son ADN(4).

La cellule normale vise à maintenir sa stabilité et son équilibre pour exercer naturellement son activité cellulaire et ses différentes fonctions. Tout cela dépend principalement de plusieurs signaux cellulaires reçus par la cellule soit des ordres de croissance, de prolifération, de division, ainsi que de la mort cellulaire programmé(5). Une cellule maligne peut se répliquer sans limites, en raison de certaines modifications qui vont dérégler les fonctions des protéines (régulateursde signaux de la transduction intracellulaire). La cellule cancéreuse ne reçoit plus les signaux d'apoptose, devient insensible aux signaux inhibiteurs de croissance et produit ses propres signaux qui la poussent à proliférer (4).

Le cancer est assimilable à une maladie de la signalisation, des signaux normaux ne passent plus alors que des signaux erronés sont transmis. Dans la cellule cancéreuse il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires, activation de voies stimulatrices, et suppression de voies inhibitrices (4).

La coexistence de plusieurs événements est nécessaire à la transformation cancéreuse. L'activation de nouveaux oncogènes se poursuit tout au long de la progression tumorale : processus multi-étape(6).

Un gène qui a subi une mutation perd sa fonction correctement parce que les instructions dans son ADN deviennent confuses. Les cellules qui devraient être au repos pourraient alors croître et se diviser de façon désordonnée, et cela pourrait engendrer un cancer(7).Ces cellules dérivent d’une (monoclonale) ou de plusieurs cellules d’origine. Les particularités des cellules tumorales sont liées à l’accumulation d’anomalies de leur génome (génotype) (5). Les mutations génétiques peuvent aussi inciter une cellule à fabriquer une trop grande quantité de protéines, des protéines anormales ou une quantité insuffisante de protéines(7).

La base génétique du cancer est source de confusion, parce que différentes combinaisons de différents gènes mutés peuvent donner naissance au même type de cancer. Certaines mutations de gènes sont communes à différents cancers, alors que d’autres sont restreintes à un types cellulaire donné(3).

On peut alors distingue deux type de cancer soit héréditaire ce qui concerne les cancers causés par des mutations génétiques héréditaires présents à la naissance.D’autres cancers apparaissent

enraisonde changements génétiques qui se produisent au cours d'une vie. Ces cancers sont nonhéréditaires (7).

2- Processus tumorale

La propagation incontrôlée des cellules cancéreuses entraîne la formation d'une tumeur maligne.La tumeur s'étend à travers les tissus sains au fur et à mesure que le cancer progresse (8). Les cellules malignes qui migrent à distance de la tumeur principale sont capables de s'implanter dans le nouveau site tissulaire et de croître localement sans l'aide d'une angiogenèse (Figure 1) (5).La formation de métastases se produit lorsque certaines cellules se détachent de la tumeur d'origine, la tumeur primaire, pour entrer dans la circulation sanguine et former des tumeurs secondaires (8).

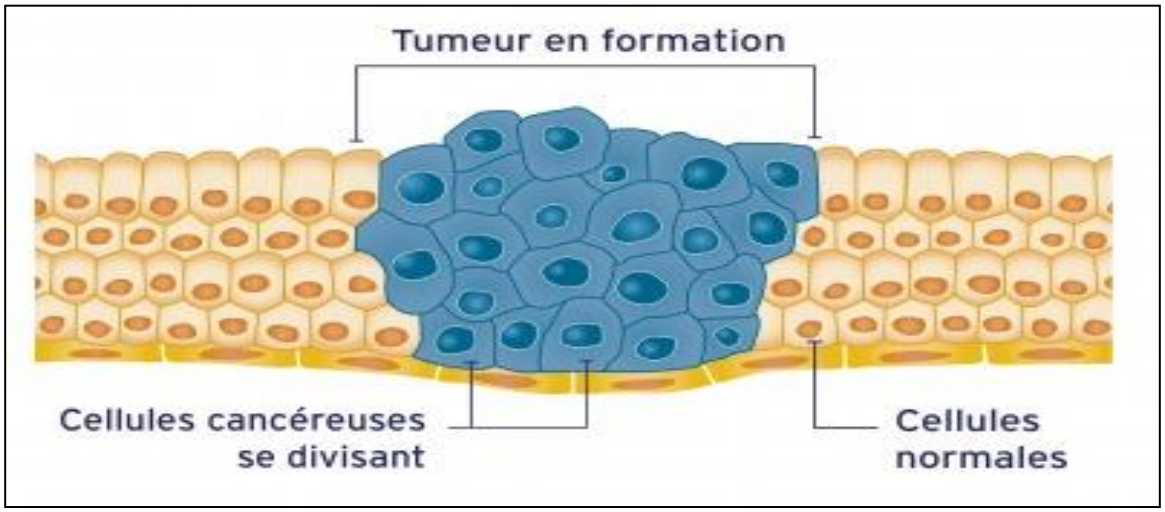

Figure 1 : Multiplication des cellules cancéreuse afin de former une tumeur (9).

La formation et le développement de la tumeur suivent presque les mêmes étapes dans toutes les cellules, mais la différence réside dans la vitesse de sa propagation.

Étape1:Elle débute par une lésion précancéreuse qui contient des cellules en cours de transformation.Les lésions précancéreuses ne donnent pas forcément des cancers.

Étape 2: Une cellule cancéreuse apparaît et commence à se multiplier. Dans un premier temps, la tumeur de petite taille reste localisée dans le tissu d'origine.

Étape 3: La tumeur grossit et commence à envahir les tissus voisins. Les métastases apparaissent. Souvent, elles touchent d'abord les ganglions lymphatiques. Puis les métastases s'étendent aux autres organes et sont alors responsables de la plupart des décès par cancer (9).

Dans plusieurs cas, les causes exactes du cancer sont inconnues, mais il reste clair qu'il s'agit de l'action conjuguée de facteurs environnementaux et génétiques qui agissent ensemble pourl'initiation (modification initiale de l'ADN) ou la promotion (prolifération des cellules initiées) du cancer(3).

3- Les vois de transduction de signale et la prolifération cellulaire

Le phénomène de la division cellulaire peut parfaitement être observé au microscope. Pour que les cellules filles soient les copiesconformes de la cellule mère, il faut que cette dernière, double sa masse et duplique sont ADN avant sa division (10).

La synthèse de l'ADN (réplication) dans le noyau a lieu pendant une période déterminée de l'interphase que l'on a appelée phase S (S pour synthèse). L'autre phase caractéristique du cycle cellulaire est la phase de division ou phase M (M pour mitose) (figure 2) (11).

La cellule n'a le choix qu'entre 3 états :

- Soit proliférée ;
- Soit entre la phase de la quiescence (G0) Ou soumis à la différentiation fonctionnelle ;
- La mort cellulaire(apoptose).

Les régulateurs de cycle cellulaire, en particulier ceux qui contrôlent le passage de la phase G1 à la phase S, sont à l'origine d'évènements oncogéniques dans de nombreux cancers (3). Un des régulateurs essentiel de ce contrôle est la protéine Rb dont le gène est situé en 13q14. Rb est considéré comme le verrou du cycle cellulaire. La forme active (hypophosphorylée) de Rb est capable de bloquer le passage de la phase G0 vers la phase S. La phosphorylation de Rb entraîne la dissociation de Rb du facteur de transcription E2F et l'initiation de la réplication. Cette phosphorylation est sous la dépendance de kinases cycline - dépendantes (CDK) dont l'activation est sous le contrôle de cyclines : couples CDK/cyclines (5).

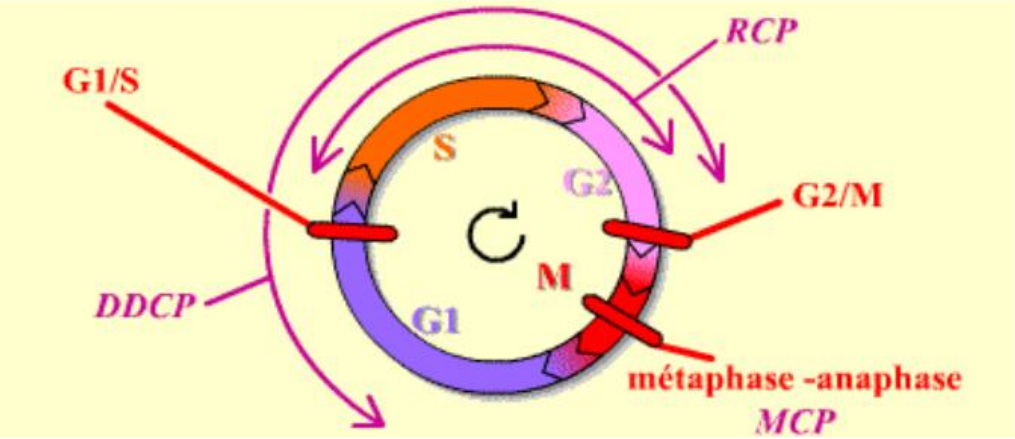

Figure 2 : Les points de contrôle du cycle cellulaire(3).

4- Régulation du cycle division cellulaire

Le contrôle du cycle cellulaire est d'une importance nécessaire dans l'oncogenèse, qui s'accompagne d'une perturbation ou perte de la régulation normale du cycle (12).

Le contrôle du cycle cellulaire se concentre principalement sur deux points qui nécessitent l'activation temporaire des kinases cyclines dépendantes (CDKs):

- La transition entre la phase G1 et la phase S ;
- La transition entre la phase G2 et l'entrée en mitose.

Ces CDKs sont actives uniquement sous forme d'un complexe entre une sousunité catalytique (protéine kinase) responsable de l'activité enzymatique et une sous- unité régulatrice (cycline) capable de contrôler cette activité (Tab.1) (13).

Tableau 1: Principales kinases cyclines – dépendantes (CDKs) et leur rôle dans la régulation du cycle cellulaire (13).

Protéines kinases CDK	**Cycline**	**Rôle**
CDK4 etCDK6	Cycline D	la régulation le déroulement de la phase G1.
CDK2	Cycline E	Assurer la transition G1/S
CDK2	Cycline A	Assure le contrôle de la phase S
CDK1	Cycline A	Intervient en G2
CDK1	Cycline B	la régule la transition G2/M et l'entrée en mitose.

La protéine Checkpoint kinase 1, ou Chk1 est considérer comme un acteur majeur du cycle cellulaire, qui participe à la mise en place et la terminaison de tous ces points de contrôle(14).

Chez les mammifères, il existe 13 CDKs et 25 cyclines, dont 3 CDKsinterphasiques (CDK2, CDK4 et CDK6) et une CDK mitotique (CDK1, aussi appelée CDC2). 10 cyclines (de types A, B, D et E) sont impliquées dans la régulation de la progression du cycle cellulaire (13).

4-1- Les CDKs :

Sont des sérine- thréonine kinases, enzymes qui catalysent la phosphorylation de protéines cibles (=substrats) jouant un rôle dans les événements du cycle cellulaire (Fragmentation de l'enveloppe nucléaire, compaction des chromosomes, réplication de l'ADN…), ou dans l'avancement du cycle (figure 3) (14).

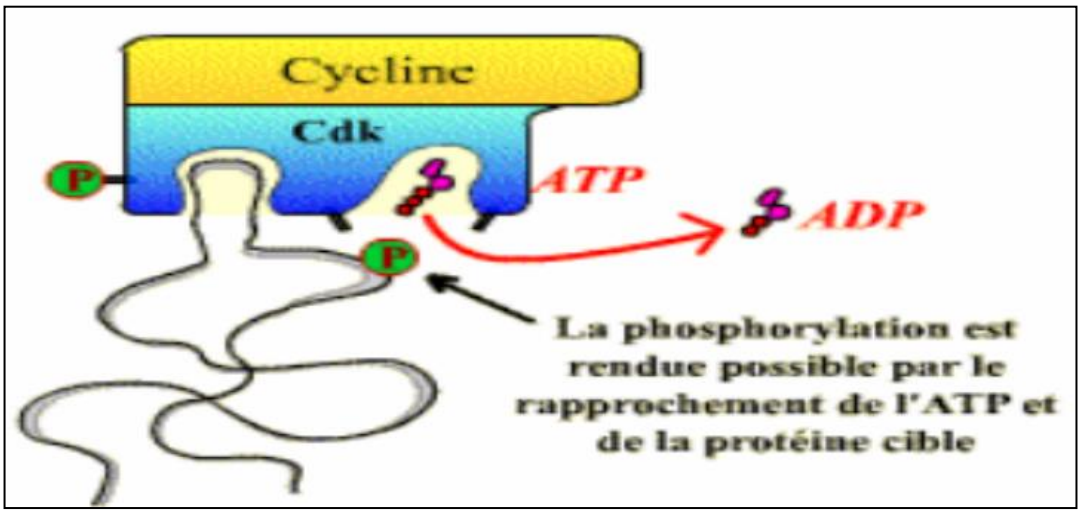

Figure 3 : Principaux sites de kinases cyclines-dépendantes (CDKs) (14).

4-2- Les cyclines :

Elles constituent la partie régulatrice du couple cycline-CDK. Elles sont synthétisées à des moments différent du cycle cellulaire, se lient à des kinases spécifiques et permettent ainsi la progression du cycle cellulaire (figure 4) (13).

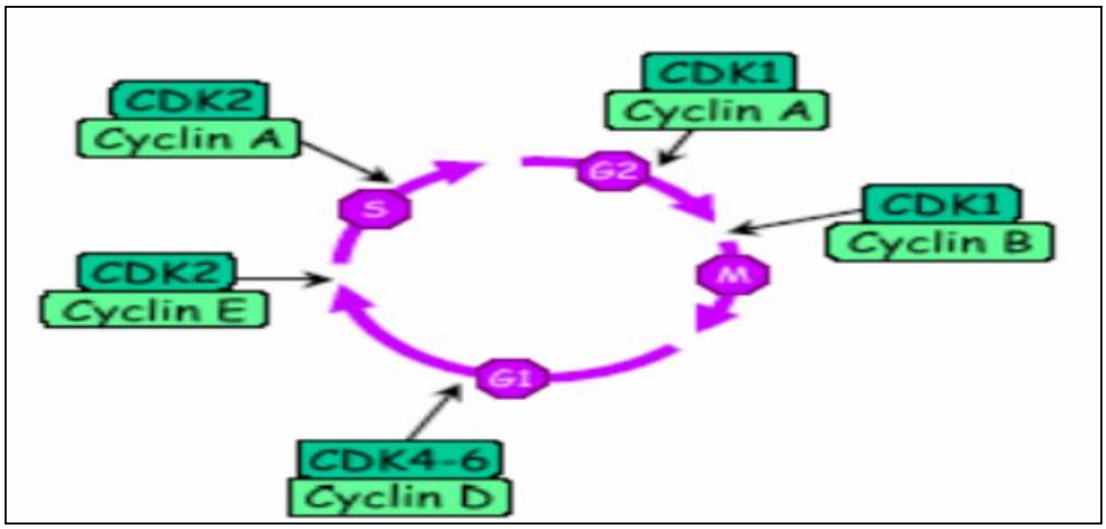

Figure 4 : Contrôle du cycle cellulaire par les kinases cyclines-dépendantes (CDKs) (14).

4-3- Complexe CDK- Cyclines : Qui sont responsables de la progression à travers les différentes étapes du cycle (13).

4-4- Les signaux mitogéniques: sont initiés par l'expression des cyclines de type D (D1, D2 et D3), qui s'associent préférentiellement avec les CDK4 et CDK6, conduisant à leur activation durant la phase G1(13).

L'activation de ces complexes conduit à l'expression de la cycline de type E (E1 et E2), qui vont se lier à CDK2 et l'activer ; ce complexe est nécessaire pour la transition entre la phase G1 et la phase S CDK2 est ensuite activée par les cyclines A durant les étapes tardives de la phase S, afin d'assurer la transition entre la réplication, la phase G2 et la mitose.

Enfin, CDK1 est activée par les cyclines A à la fin de la phase réplicative pour faciliter l'entrée en phase G2. Puis les cyclines de type A sont dégradées pour permettre la formation des complexes CDK1-cyclines B, qui vont permettre la bonne progression en mitose (15).

La régulation des CDKs est strictement liée à leur liaison aux cyclines, le contrôle des cyclines donc influence l'activation des CDKs. Les deux principaux mécanismes utilisés pour régler les cyclines sont la transcription des gènes et la dégradation protéique (13).

5- La mort cellulaire programmé

La mort cellulaire programmée au cours de la vie adulte, est indispensable à l'élimination de cellules potentiellement dangereuses telles que les lymphocytes T auto-réactifs, etles cellules endommagées ou infectées).Cette mort cellulaire « programmée », qui est génétiquement contrôlée, est indispensable au développement des organismes pluricellulaires (16).

Trois types principaux de mort cellulaire sont reconnus :

-L'autophagie : un mécanisme de survie de la cellule à une carence en nutriments. L'auto-digestion de ses organites permet à la cellule de palier ses besoins en substrats. Lorsque la carence persiste, la cellule enclenche un processus de mort cellulaire (« autophagyassociatedcelldeath »)(17) ;

- L'apoptose est généralement considérée comme une mort programmée, garantissant l'homéostasie tissulaire ;

- la nécrose est décrite comme une mort accidentelle non physiologique (16).

5-1- L'apoptose :

La mort cellulaire apoptotique est impliquée dans l'élimination de cellules au cours du développement embryonnaire et fœtal comme l'élimination des tissus interdigitaux(18). L'apoptose est aussi responsable de l'élimination de cellules à l'âge adulte et notamment de cellules dont l'ADN est endommagé pour maintenir l'intégrité génomique et l'homéostasie cellulaire (16).

Il a été mis en évidence sur la base de caractéristiques morphologiques particulières :

- Arrondissement de la cellule avec rétraction des pseudopodes ;
- Réduction du volume cellulaire (pyknosis) ;

- Condensation de la chromatine ;
- Fragmentation nucléaire (karyorrhexis) ;
- Pas ou peu de modifications de la structure des organites cytoplasmiques, un « bourgeonnement » membranaire (« blebbing ») et une internalisation par les phagocytes (19).

5-1-1-Voies d'induction de l'apoptose :

Il existe deux voies principales d'induction de l'apoptose :

a- La voie des récepteurs de mort (ou voie extrinsèque).

b- La voie mitochondriale (ou voie intrinsèque) (20).

a- Voie des récepteurs de mort (Voie extrinsèque) :

Qui se fait en réponse à la fixation de ligands spécifiques, de type cytokines, sur des récepteurs de surface appelés récepteurs de mort. Cesrécepteurs de mort appartiennent à la superfamille des récepteurs du TNFR et incluent des récepteurs tels que :

- Le récepteur Fas ;
- Les récepteurs de TNF (TNFR-1, TNFR-2) et les récepteurs du TNF-relatedapoptosisinducing ligand (TRAIL) DR-4 et DR-5.

La fixation d'un ligand sur un récepteur de mort induit son activation suite à sa trimérisation (20).

b- Voie mitochondriale (Voie intrinsèque) :

Qui est induite par plusieurs signaux de stress cellulaire (ou des agents chimiothérapeutiques) tels que :

- L'exposition à des radiations UV ;
- Une irradiation γ ;
- Des altérations de l'ADN ;
- Undé privation en facteurs de survie ;
- Ou encore suite à l'action d'oncoprotéines, de protéines suppresseurs de tumeurs ou de protéines virales (19).

Au cours de l'apoptose mitochondriale, de l'eau et différents solutés pénètrent dans la mitochondrie provoquant son gonflement et l'altération de la membrane externe conduisant au relargage dans le cytosol de protéines mitochondriales localisées dans l'espace intermembranaire (18).

La membrane externe de la mitochondrie est altérée généralement en association à une modification de la perméabilité de la membrane interne ce qui conduisant alors à des variations du potentiel mitochondrial transmembranaire (20). Les protéines de l'espace inter-membranairerelarguées dans le cytosol ce qui jouent un rôle central dans l'exécution du programme apoptotique de la voie mitochondriale.

5-2- Apoptose induite par les drogues

Les drogues anticancéreuses sont considérées parmi les éléments ciblant la cellule en induisant l'apoptose (19). Les différents agents cytotoxiques sont diverses et variées. En effet, les agents anticancéreux sont classés en :

- agents d'endommagement de l'ADN (cyclophosphamide, cisplatine, doxorubicine) ;
- des anti-métabolites (méthotrexate, 5-fluorouracile) ;
- des inhibiteurs mitotiques (vincristine) ;
- des analogues nucléotidiques (6-mercaptopurine),ou des inhibiteurs des topoisomérases (étoposide) ;
- P53 est un élément clé dans la réponse aux stress cellulaires, qui agissent en stabilisant et activant p53, soit :
    - d'une manière directe par inactivation de MDM2 (une protéine qui lie et séquestre p53 dans le cytoplasme) ;
    - soit d'une manière indirecte en activant p19ARF qui va se fixer sur MDM2 pour l'inactiver.

De plus, plusieurs types de modifications post-traductionnelles peuvent induire l'activité transcriptionnelle de p53, qui peut alors induire l'expression de protéines impliquées dans la voie mitochondriale telles que BAX, NOXA, PUMA et p53AIP1, et dans la voie de récepteurs de mort telles que CD95, TRAIL-R1 (DR4) et TRAIL-R2 (DR5) . NFκB peut être aussi activé par des agents chimio-thérapeutiques.

Les agents chimio-thérapeutiques peuvent aussi activer d'une manière séquentielle JNK et cJun/AP-1. En effet, le facteur de transcription c-Jun, régulé par phosphorylation via JNK, a pour cible les promoteurs de gènes CD95-L et TNF-α (21).

Au niveau physiologique, les cellules tumorales peuvent être résistantes à l'apoptose induite par les agents chimio-thérapeutiques principalement par le biais des protéines de transport, telles que la P-glycoprotéine, qui expulsent les drogues vers l'extérieur de la cellule tumorale. Néanmoins, la P-glycoprotéine ne confère pas la résistance à la voie perforine/granzyme (21).

5-3-Résistance des cellules cancéreuses à l'apoptose

C'est une des stratégies utilisées par la cellule pendant la cancérogenèse Afin de résister à la mort cellulaire, les cellules cancéreuses diminuent l'action des facteurs de mort, par contre augmentent l'action des facteurs de survie ou parfois effectuent ces deux actions simultanément.

Par exemple, la prolifération cellulaire intense des cellules cancéreuses favorise la survie de la cellule en stimulant l'expression de facteurs de survie comme Bcl-2 (19).

Les cellules cancéreuses après dérégulation des voies de signalisation de la prolifération, vont profiter d'une forte prolifération et une résistance accrue à la mort cellulaire (figure 5).

La protéine p53 est capable d'induire l'apoptose des cellules qui présentent trop d'anomalies ou de stress (21). Par conséquent, l'inactivation de p53 confère aux cellules cancéreuses un fort avantage de survie (début delaformationdes cellules cancéreusesau niveau génétique)(16). D'autresprotéines qui déclenchent l'apoptose sont inactivées ou leur expression est diminuée dans les cellules cancéreuses pour augmenter leur capacité à survivre face aux stress et aux dommages qu'elles subissent en permanence.

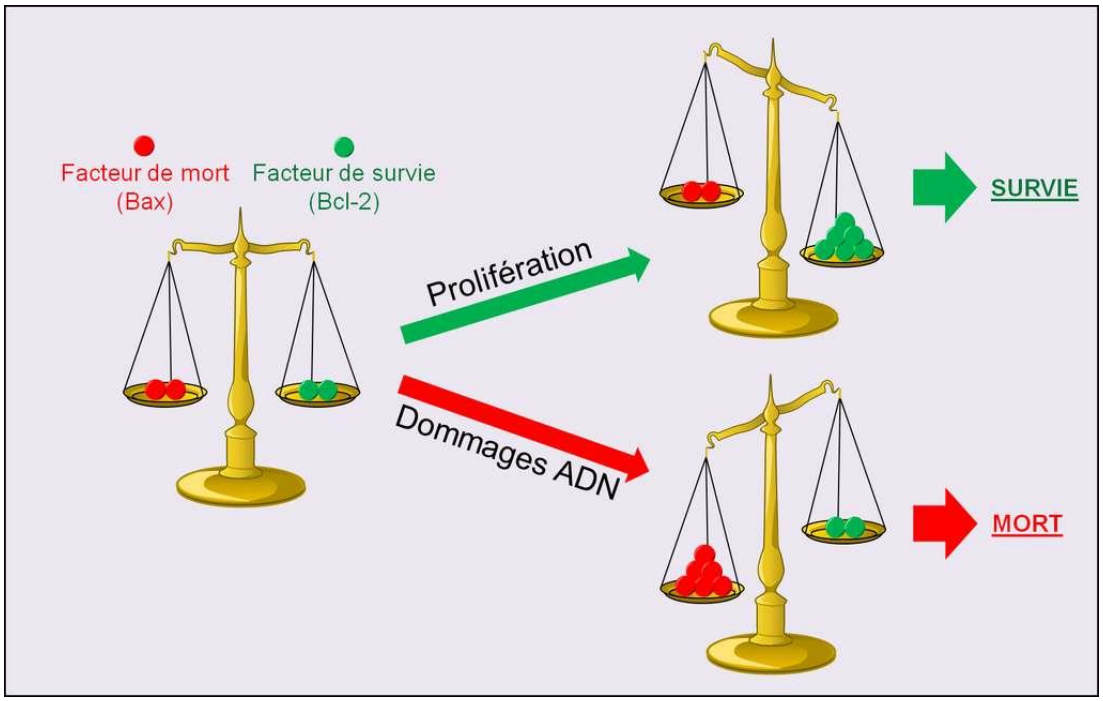

Figure 5 : Équilibre d'une cellule entre la vie et la mort(21).

Des processus tels que la prolifération cellulaire augmentent la quantité de facteurs de survie comme la protéine Bcl-2, ce qui favorise la survie cellulaire. Des événements néfastes pour la cellule tels que des dommages sur l'ADN augmentent la quantité de facteurs de mort ce qui fait pencher la balance vers la mort cellulaire (21).

6- Les gènes en relation avec le cancer :

Il y a trois grandes catégories de gènes associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes, les gènes suppresseur de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN.

Nous citons les trois catégories des gènes avec quelques exemples des gènes les plus fréquents et touchés

6-1- Les oncogènes :

Il s'agit de gènes impliqués dans la transduction des différents signaux reçus par la cellule et qui codent pour des protéines de stimulation qualitativement et/ou quantitativement plus puissantes. C'est protéines sont capables d'induire et/ou maintenir une prolifération cellulaire excessive ou inhibant la apoptose(22).

En général les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire «les accélérateurs», mais leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Ils sont susceptibles d'être activés en oncogènes s'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification) ou plus rarement constitutionnelles. Ils échappent alors à leur système de régulation. Leur mode d'action est dominant car il suffit qu'un seul des deux allèlessoit muté pour que leur action puisse s'exercer,ils deviennent alors hyper-actifs(23). On a identifié actuellement plus de 100 proto-oncogènes. Parmi les plus connus, on trouve les gènes Ha-ras, myc et abl…(24).

Les proto-oncogènes et les oncogènes agissent comme des interrupteurs marche-arrêt. Un proto-oncogène est habituellement inactif (arrêt). Lorsqu'un proto-oncogène est actif (marche), il indique à une cellule de croître ou de se diviser. Par contre, les oncogènes sont actifs; leurs cellules se développent donc de façon désordonnée ou non contrôlé (25).

Le terme oncogène peut désigner aussi des virus qui provoquent l'apparition de cancers et on parle d'oncovirus(24).

Il existe plusieurs altérations qui peuvent modifier un proto-oncogène: les mutations, les translocations et les amplifications géniques. Dans tous les cas, on obtient un produit hyperactif qui stimule la division cellulaire de sorte qu'elle échappe à la régulation normale, comme il est dans les exemples cités au-dessous :

-Un des proto-oncogènes mutés dans les cancers humains est le gène H-ras. Sous sa forme normale (non mutée), la protéine H-ras stimule la multiplication cellulaire uniquement lorsqu'elle reçoit un signal de prolifération. Sous sa forme mutée, le gène H-ras code une protéine qui stimule la multiplication cellulaire indépendamment de tout signal.

-Dans les cellules de neuroblastomes, on retrouve plusieurs centaines de copies du gène *N-myc* alors qu'il devrait n'y avoir que deux copies. Cette amplification aboutit à une surproduction de la protéine myc qui active continuellement la division cellulaire. De même l'amplification du gène erbB2 est fréquente dans les cancers du sein.

-Les translocations sont très fréquentes dans les leucémies. Les cas les plus connus sont ceux de la Leucémie Myéloïde Chronique avec une translocation systématique entre les chromosomes 9 et 22

ou la translocation entre les chromosomes 14 et 18 dans les lymphomes folliculaires. Dans cette dernière, le gène important qui est en cause dans le processus cancéreux se nomme bcl-2 et il est situé normalement sur le chromosome 18. Ce gène est responsable de la synthèse d'une protéine qui est un inhibiteur de l'apoptose. Dans les lymphocytes B normaux, ce gène n'est pas exprimé et les cellules sont dans un parfait équilibre entre la multiplication des cellules et leur disparition. Lors de la translocation, le gène bcl-2 est surexprimé, ce qui conduit à une forte résistance des cellules à l'apoptose(24).

6-1-1-Le gène HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2)

a- Structure du gène

Le gène ErbB2 aussi connu comme ErbB2 récepteur tyrosine kinase 2, qui est situé en position 17q12, constitué de 35 exons, et qui codent pour un ARN messager d'une longueur de 4 477 paires debases. C'est un oncogène car il peut subir des modifications génétiques et épigénétique pouvant le transformer en gène cancéreux (figure 6) (26).

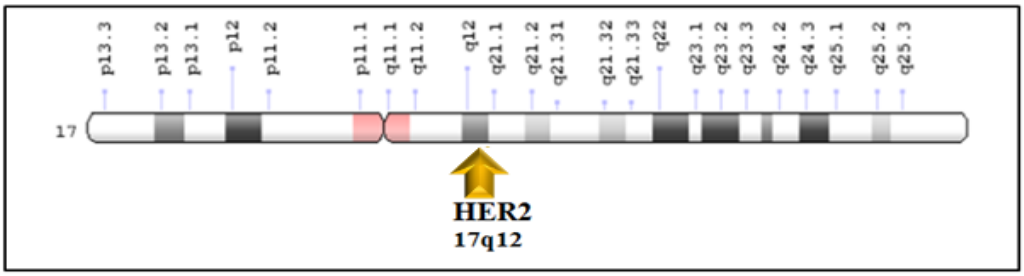

Figure 6: Localisation du gène HER2 sur le chromosome 17 (27).

b- La protéine HER2:

Le produit de ce gène est une glycoprotéine transmembranaire de la famille des récepteurs EGFR (pour EpithelialGrowth Factor Receptor) de 1 255 acides aminés avec 185 kDa. Cette protéine a une activité tyrosine kinase, et qui comprend trois domaines distincts qui sont responsables d'un aspect spécifique de la voie de signalisation (28) :

- Un N-terminal domaine extracellulaire (ECD) qui comporte les sites de glycosylation de la Protéine, et se compose lui- même de quatre régions:
  - Les deux zones(les sous domaines II et IV) riches en résidus cystéine contribuent à l'agencement spatial de la protéine ;

- Les deux zones (les sous domaines I et III) correspondent aux sites de fixation du ligand.

- Une région transmembranaire (TM) très hydrophobe, permet l'ancrage du récepteur dans la membrane plasmique ;
- Le domaine intracellulaire(cytoplasmique) avec une activité tyrosine kinase (TK) et comprend le site de fixation de l'ATP indispensable à l'activité catalytique ;
- Une queue carboxy-terminale (CT) où sont groupés des sites d'autophosphorylation (résidus tyrosine) participant à la signalisation intracellulaire(29).

c- Fonctions de la protéine HER2:

Le gène HER2 code pour un récepteur qui n'a pas de domaine de liaison à un ligand. Toutefois, HER2 forme des hétérodimères avec les autres membres de la famille de l'EGFR(30).

La protéine HER2 est exprimée dans de nombreux tissus, son rôle principal réside dans la régulation de la croissance de cellule.

L'activité du récepteur est stimulée quand le récepteur HER2 se lie à la surface de la cellule à un autre récepteur de la famille EGFR qui conduit à la formation de dimère (homodimère ou hétérodimère)

Ce dimère transmet un signal dans la cellule grâce à une cascade de réactions (transduction). La transmission du signal est sous la dépendance d'une enzyme, la tyrosine kinase qui se traduit par une phosphorylation de résidus tyrosine présent sur les récepteurs eux même (autophosphorylation),

Le récepteur est alors internalisé puis dégradé.

Les voies de transduction du signal conduisent à l'activation de protéines impliquées dans :

- La prolifération cellulaire ;
- La survie cellulaire induite par une réduction de l'apoptose ;
- La migration et la différentiation cellulaires ;
- Un effet angiogénique(31).

d- l'oncogène HER2 et le cancer

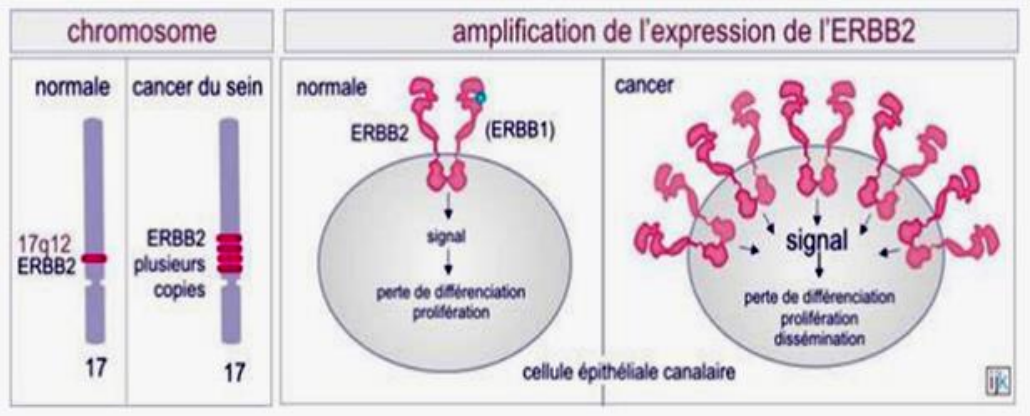

Figure 7: Localisation et amplification d'ERBB2 dans le génome (28).

Dans certains cancers, il existe une activation anormale de l'oncogène HER2 qui résulte d'altérations génétiques affectant leur structure ou la régulation de leur expression (29). L'oncogénicité s'exprime de façons soit :

- Par des mutations activatrices (les mutations ponctuelles, les translocations) concernent environ 20% de l'ensemble des altérations de HER2 qui affectent en majorité le domaine extracellulaire (la plus fréquente est la mutation S310F) ou le domaine tyrosine kinase de HER2(32) ;
- Soit l'amplification d'ErbB2 (HER2-positifs) qui provient d'une altération au niveau de la transcription et permet l'augmentation anormale du nombre de copies de récepteurs HER2 exprimés dans la cellule (figure 7)(33).

Donc ces altérationsconduisent soit à la production de protéine anormale, soit à la production en excès de protéine normale, qui a pour conséquence l'émergence de processus cancéreux se produisent dans plusieurs formes de cancers, comme ceux de cancer de sein, l'estomac, des ovaires, carcinome séreux utérin de l'endomètre, du côlon, de la vessie, des poumons, du col de l'utérus, de la tête et du cou, et de l'œsophage (33).

6-1-2-Gène de fusion BCR-ABL (Chromosome Philadelphie)

Le chromosome « Philadelphie » est le résultat d'une translocation réciproque entre le bras long du chromosome 22 et le bras long du chromosome 9 aboutissant à la fusion des gènes BCR (Breakpoint Cluster Region) et ABL1 (Abelson), ce qui forme le gène de fusion BCR-ABL1.

C'est une anomalie cytogénétique t(9;22)(q34;q11) aboutissant à un nouveau gène qui est transcrit en (ARN) messager de 8,5kb, lequel est traduit en une oncoprotéine P210 ou P210 BCR-ABL.

La conséquence de la fusion est la dérégulation de l'activité tyrosine kinase, une forte activité et plus ou moins importante, interfère avec les différentes voies de signalisation cellulaires (voies Ras,

JAK/STAT, PI3K) impliqués dans le processus de prolifération et la migration cellulaire avec maintien de la différenciation, d'adhésion cellulaire, l'apoptose, la survie cellulaire, la croissance cellulaire, le métabolisme cellulaire, le cycle cellulaire et le contrôle de la traduction ainsi que l'angiogenèse (figure 8)(34).

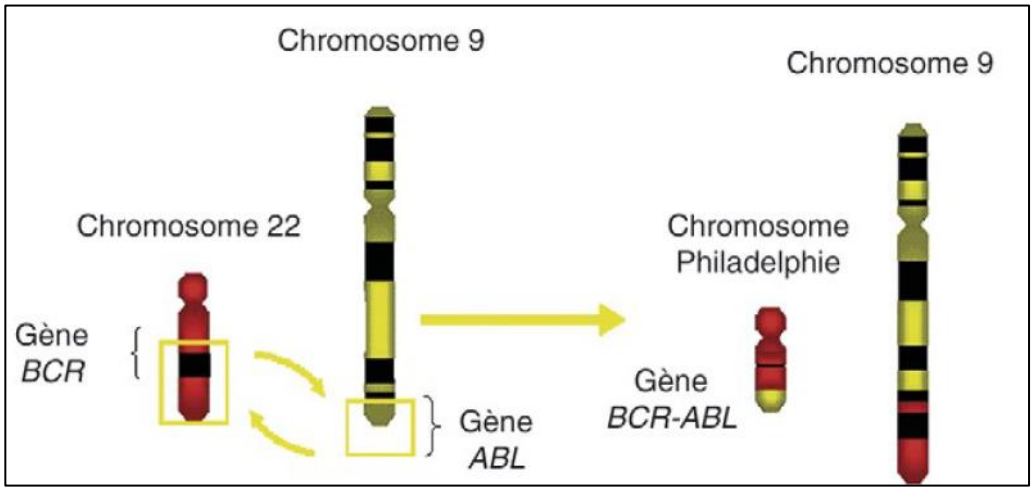

Figure 8 : Formation du chromosome Philadelphie (35).

6-1-3-Gene KRAS

Les protéines RAS font partie de la famille des protéines G (GTPases), et qui sont constituées de 3 protéines : K-Ras, H-Ras et N-Ras, codées par 3 gènes correspondants: HRAS (11p15, 5), NRAS (1p13,2) et KRAS (12p12,1) (36).

Le proto-oncogène RAS est l'un des éléments essentiels de la voie de signalisation des MAPK,dans un rôle majeur dans la transduction du signal correspondant au transfert d'informations du milieu extracellulaire vers l'intérieur de la cellule, et notamment vers le noyau (figure 9) (37).

Le gène est homologue à l'oncogène du virus du sarcome du rat de Kirsten; et qui code pour une protéine KRAS de poids moléculaire égale à 21 KDa, située à l'intérieur de la membrane plasmique interne (38), cette protéine est une composante essentielle de la cascade de transduction du signal en aval du récepteur membranaire EGFRet qui module la prolifération, la divisionet la différenciation cellulaire (39).

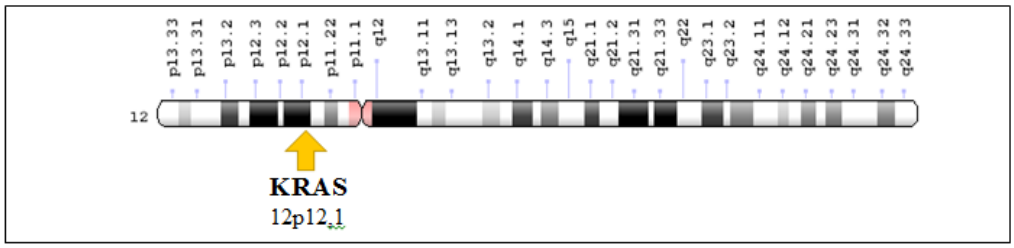

Figure 9 : Localisation du gène KRAS sur le chromosome12(40).

a- Les mutations de gène KRAS

Les mutations KRAS apparaissent très précocement dans la carcinogénèse colorectale et restent identiques au cours de la progression tumorale(40).

-KRAS acquiert des mutations activatrices dans environ 30% des cancers colorectaux(CCR)(39).Les mutations oncogéniques deKRASsontassociées à une prolifération anarchique et à un échappement à l'apoptose (38).

Mais des mutations peuvent rendre ces dernières inactives, privant ainsi les cellules des "freins" homéostatiques capables de limiter leur prolifération.

6-2-Les gènes suppresseurs de tumeur (GST) :

Contrairement aux oncogènes, a l'état normal les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) se comportent comme des inhibiteurs de la division cellulaire (3).

En temps normal, ils sont activés lors de stress subits par la cellule comme par exemple l'induction oncogénique menant à l'instabilité génétique ou bien des cassures de l'ADN (41). L'activation de ces gènes a plusieurs conséquences : arrêt du cycle, l'entrée en sénescence ou la mort de la cellule.

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont inactivés et ils perdent ainsi leurs fonctions de protection de la cellule lors du développement de cancers. Ceci facilite le processus tumoral, car les cellules prolifèrent de manière anarchique et désordonnée avec très souvent un matériel génétique altéré (42).

Dans une cellule normale de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs sont activés en réponse aux oncogènes, notamment la protéine p53, parmi ces gènes, ceux qui codent les protéines APC, ARF/INK4, et p53 sont particulièrement inhibés dans le cadre des cancers colorectaux (41).

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées. Il peut s'agir de mutations ponctuelles, de délétions, d'insertions, d'anomaliesdeméthylationdespromoteursinhibantlatranscription.

La voie biologique contrôlant le cycle cellulaire au niveau de la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs p53, p16 et RB, est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers(43).

Pour que la fonction d'un gène suppresseur soit perdue, il est nécessaire que les deux copies du gène soientinactivées(desmutations récessives)(44).

Le premier gène suppresseur de tumeur, Rb1, a été découvert dans le rétinoblastome, un cancer de l'œil chez l'enfant. Par la suite de nombreux gènes suppresseurs ont été découverts. Certains sont inactivés dans des cancers très spécifiques, à l'instar de BRCA1 et BRCA2 dans les cancers du sein, d'APC dans les cancers du côlon, ou de WT1 dans les cancers du rein. D'autres gènes suppresseurs de tumeurs ont un spectre d'inactivation plus large comme p53 or p19ARF qui sont inactivés dans un grand nombre de types de cancer (tabl.2). Et ce qui peut engendrer une tumeur (45).

Tableau 2: Gènes suppresseurs de tumeurs et cancers (45).

Gène suppresseur de tumeur	Cancers associés à une mutation germinale (germinale = Cellule formant des gametes spermatozoide/ovcyte)	Cancers associés à une altération somatique
p53	Syndrome de Li-Fraumeni (nombreux types de cancers)	Pratiquement tous les types de cancers humains
PTEN		Nombreux cancers
BRCA1	Cancers du sein et de l'ovaire familiaux	Cancers du sein (rare)
BRCA2	Cancers du sein familiaux	tres peu fréquent
APC	Polypose recto-colique familiale	Cancer du colon (80 %)
MLH1, MSH2, (MSH6 rare)	Cancer colorectal héréditaire sans polypose	Cancer du colon
RB1	Rétinoblastomes familiaux	Rétinoblastomes sporadiques, sarcomes, cancers bronchiques
VHL	Maladie de Von Hippel Lindau (tumeur du rein)	Cancer du rein
WT1	Syndromes de WAGR ou Denys-Brash associés à des tumeurs uro-génitales chez le jeune enfant (tumeurs de Wilms)	Tumeurs de Wilms sporadiques (rare)
PTCH	Syndrome de Gorlin (prédisposition aux cancers de la peau)	Cancers de la peau de type baso-cellulaires
NF1	Neurofibromatose de type I	Peu courant, melanomes, neuroblastomes

6-2-1-Les gènes BRCA« BReast Cancer »

Les études de liaison génétique, qui consiste à rechercher la co-transmission de la maladie avec un marqueur génétique, ont permis de localiser des gènes BRCA « BReast Cancer » associés au cancer.

En1994, et par le clonage positionnel, les gènes BRCA1, et BRCA2 ont été identifié respectivement parMiki et al, etWooster et al.

Les gènes BRCA sont des gènes de très grande taille présentant de grandes similitudes de l'espèce humaine considérés comme ayant une fonction « suppresseur de tumeur » dans de nombreux tissus(sein, ovaire, rate, thymus, testicule). Ils interviennent à l'état normal dans un rôle important tel quela réparation des cassures double brin de l'ADN et la régulation des cycles de division cellulaires, le maintien de la stabilité du génome humain.

6-2-1-1-BRCA1 (BReastCAncer 1)

a- Structure du gène

Le gène BRCA1 est localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région 2 dans la bande 1(46).C'est un gène de très grande taille, Il s'étend sur environ 100 kb d'ADN génomique, qui est composé de 24 exons dont 22 codentpour un ARN messager d'une longueur de 7.8 kb et deux considérés comme non codants : l'exon 1 et l'exon 4 (figure 10).

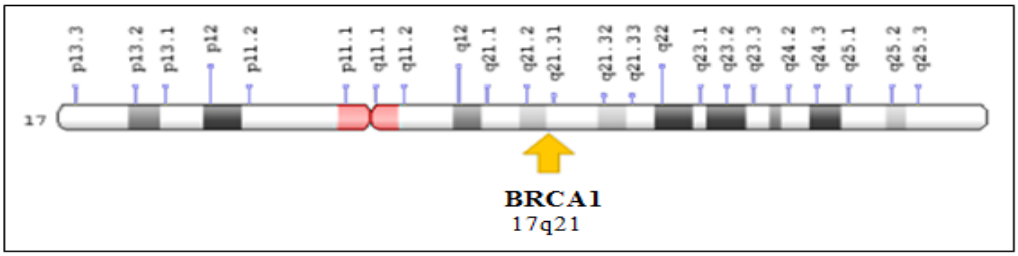

Figure 10 : Localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 (47).

b- La protéine BRCA1

L'ARN messager de gène BRCA1 code une protéine nucléaire de 1863 acides aminés, de poids moléculaire de 220 kDa, localisé dans le noyau, et qui présente plusieurs domaines d'activité (48) :

- Le domaine RING est localisé dans la région N-terminale de la protéine, qui suppose avoir une fonction de régulation de l'expression d'autres gènes (activation de la transcription) et permet des interactions avec l'ADN et/ou avec d'autres protéines. Ce domaine est effectivement impliqué dans l'interaction avec BARD1 (BRCA1- associated RING domain) pendant le contrôle de la phase du cycle cellulaire contrôle de la phase G1/S (49) ;

- Un excès net de 70 résidus acides, responsable d'une surcharge négative à proximité de l'extrémité carboxy-terminale ;
- Le tandem BRCT (une répétition d'un motif BRCT) localisé dans les séquences conservées dans la partie C-terminale de BRCA1. Il est retrouvé dans de nombreuses protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, la régulation de la transcription, et dans le contrôle du cycle cellulaire (50).

c- Fonctions de la protéine BRCA1

Les fonctions biochimiques de la protéine BRCA1 sont nombreuses et très complexe, son rôle majeur est:

- Détection, signalisation et réparation des dommages de l'ADN(49) ;
- L'ubiquitinylation conduit à la dégradation des protéines ubiquitinylées par le protéasome, elle est retrouvée au cours du cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation cellulaire, et le transport des protéines ;
- BRCA1 est nécessaire à un développement prolifératif normal lors de l'embryogenèse précoce ;
- Interaction avec les récepteurs aux œstrogènes(51) ;
- Remodelage de la chromatine: qui est un processus de décondensation de la chromatine pour permettre l'accès aux divers effecteurs impliqués dans la transcription, la réplication, la réparation et la recombinaison (49) ;
- La contribution de BRCA1 dans la régulation de la transcription, car il est capable de stimuler ou d'inhiber l'activité des facteurs de transcription avec lesquels elle interagit (52).

6-2-1-2-Brca2 (BReastCAncer 2)

a- Structure du gène

Le gène BRCA2 est localisé sur le chromosome 13 en qI2-13, il s'agit d'un très grand gène recouvrant 84 kb d'ADN et comprenant 27 exons dont 26 codent pour un ARNm (figure 11) (49).

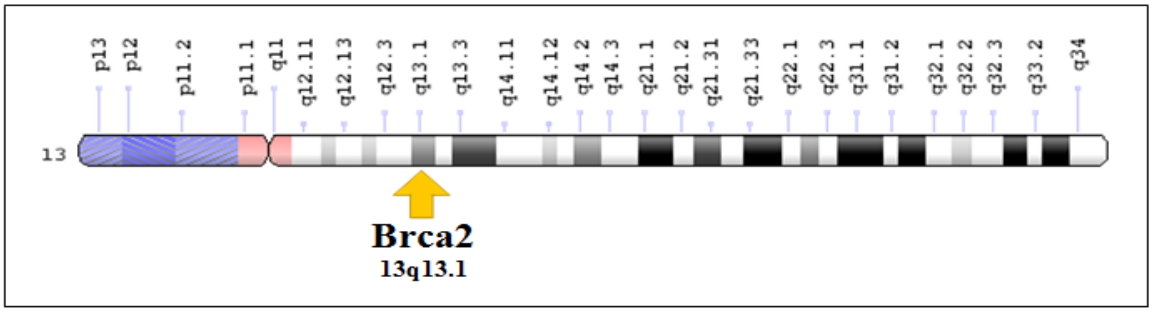

Figure 11: Localisation du gène BRCA2 sur le chromosome 13 (53).

b- La protéine BRCA2

L'ARN messager majeur du gène BRCA2 code une protéine de 3419 acides aminés. Les domaines structuraux et fonctionnels de BRCA2 s'organisent de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale en :

- Le premier domaine fonctionnel c'est le domaine d'activation de la transcription ;
- Répétitions BRC, On retrouve 8 répétitions BRC dans la région centrale de BRCA2 ;
- Au niveau de l'extrémité C-terminale, un signal de localisation nucléaire organisé en deux régions NLS1, NLS2 ;
- Le domaine de liaison à l'ADN (49).

c- Fonctions de la protéine BRCA2 :

Elle est multifonctionnelle, impliquée entre autres dans :

- La réparation des dommages de l'ADN (mécanisme de recombinaison homologue) ;
- BRCA2 est impliquée dans le mécanisme de transcription(51) ;
- L'implication directe ou indirecte de BRCA2 dans le contrôle du cycle cellulaire ;
- In vivo, BRCA2 serait un régulateur négatif de la prolifération cellulaire et la croissancetumorale, indépendamment des voies TP53 (Tumorprotein 53) et RB (Retinoblastome) (52) ;
- Duplication du centrosome.

6-2-1-3- Les mutations de gène BRCA :

Bien qu'un spectre très étendu de mutations, répartis sur l'ensemble de la séquence codante, ait été observé à la fois pour BRCA1 et BRCA2 des mutations fréquentes, avec ou sans ancêtre commun.

a- Les mutations de BRCA1

Les mutations sont réparties sur plusieurs exons et introns de BRCA1 comme le montre le tableau3.

Tableau3. Mutations délétères retrouvées sur BRCA1(54).

Location	Type de mutation	Nombre de mutations
Exon 2	Nonsense- Indel- Délétion- Insertion- Missense	11
Intron 2	Splice Site- Délétion	5
Exon 3	Nonsense- Missense- Délétion	9
Intron 3	Splice Site	5
Exon 5	Délétion- Nonsense- Insertion- Splice Site	8
Intron 5	Splice Site	4

Exon 6	Nonsense- Délétion	4
Intron 6	Splice Site	5
Exon 7	Nonsense- Délétion- Missense- Insertion	6
Intron 7	Splice Site	1
Exon 8	Délétion- Indel- Insertion	3
Exon 9	Délétion	1
Exon 10	Délétion	2
Exon 11	Nonsense- Indel- Deletion- Insertion- Missense	273
Intron 11	Splice Site	2
Exon 12	Insertion- délétion- Splice Site	11
Exon 13	Nonsense- Insertion- délétion	12
Intron 13	Splice Site	4
Exon 14	Deletion- Nonsense- Indel- Splice Site	5
Intron 14	Splice Site	4
Exon 15	Nonsense- délétion- Missense- Insertion- Indel	10
Intron 15	Splice Site	3
Exon 16	Nonsense- délétion- Insertion- Indel	18
Intron 16	Splice Site	5
Exon 17	Nonsense- délétion- Insertion- Splice Site	8
Intron 17	Splice Site	2
Exon 18	Nonsense- délétion- Missense	7
Intron 18	Splice Site	2
Exon 19	Nonsense- délétion- Insertion	3
Intron 19	Splice Site	4
Exon 20	délétion- Missense- Insertion	6
Intron 20	Splice Site	3
Exon 21	Deletion- Insertion- Indel	4
Intron 21	Splice Site- délétion	8
Exon 22	Nonsense- délétion- Missense	3
Intron 22	Splice Site	2
Exon 23	Nonsense- délétion- Splice Site	4
Intron 23	Splice Site	3
Exon 24	délétion- Insertion- Indel	6

b- Les mutations de BRCA2

Les mutations sont réparties sur plusieurs exons et introns de BRCA2

Tableau4. Mutations délétères retrouvées sur BRCA2 (55).

Location	Type de mutation	Nombre de mutations
Exon 2	Délétion- Nonsense- Insertion- Missense	6
Intron 2	Splice Site	2
Exon 3	Délétion- Nonsense- Insertion- Indel	14
Intron 3	Splice Site	3
Exon 4	Délétion- Nonsense- Splice Site	4
Exon 5	Délétion- Nonsense- Splice Site	7
Intron 5	Splice Site	1
Exon 6	Délétion- Insertion- Splice Site	4
Intron 6	Splice Site	4
Exon 7	Insertion	3
Intron 7	Splice Site	3
Exon 8	Délétion	2
Intron 8	Splice Site	2
Exon 9	délétion- Insertion	6
Intron 9	Splice Site	2
Exon 10	délétion- Nonsense- Insertion- Missense- Indel	62
Exon 11	délétion- Nonsense- Insertion- Missense- Indel	268
Intron 11	délétion	1
Intron 12	délétion	1
Exon 13	délétion- Insertion- Missense- Splice Site	4
Intron 13	Splice Site	3
Exon 14	délétion- Insertion- Nonsense	22
Exon 15	délétion- Insertion- Nonsense	6
Intron 15	Splice Site	1
Exon 16	délétion- Insertion- Nonsense	9
Intron 16	Splice Site	2
Exon 17	délétion- Nonsense- Insertion- Missense	13
Intron 17	Splice Site	1

Exon 18	délétion- Nonsense- Insertion- Missense- Indel	25
Intron 18	Splice Site	5
Exon 19	délétion- Nonsense- Insertion- Missense- Indel	9
Intron 19	Splice Site	4
Exon 20	délétion- Nonsense- Insertion- Missense	11
Intron 20	Splice Site	1
Exon 21	délétion- Nonsense- Insertion	6
Intron 21	Splice Site	1
Exon 22	délétion- Nonsense- Insertion- Missense- Indel	13
Intron 22	Splice Site	2
Exon 23	délétion- Nonsense- Insertion- Indel	16
Intron 23	Splice Site	4
Exon 24	délétion- Nonsense- Indel	9
Intron 24	Splice Site	2
Exon 25	délétion- Nonsense- Insertion- Indel	19
Intron 25	Splice Site	2
Exon 26	Nonsense	2
Exon 27	Nonsense- Insertion	2

La grande majorité de ces mutations donnent naissance à des protéines tronquées ou modifient un motif protéique considéré comme fonctionnellement important, tel le domaine Ring-finger. Par ailleurs, le type et la position des mutations dans le gène conditionneraient, tout au moins pour partie, le phénotype, en termes de pénétrance, d'expressivité de la maladie, de spectre et de prolifération tumorale. Ainsi, les mutations siégeant dans la partie proximale de BRCA1 (avant l'exon 13) seraient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire, celles siégeant dans les régions conservées donneraient le plus souvent naissance à des tumeurs hautement prolifératives et pour celles impliquant la région distale on retrouverait une surexpression de p53. Pour BRCA2, on observerait une prédominance de cancers de l'ovaire pour les mutations impliquant l'exon 11 (56), Les mutations dans l'un de ces deux gènes permettent l'inactivation des produits de ces derniers, qui se traduit par la perturbation de la fonction biallélique qui se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire. Donc, l'apparition du cancer peut être influencée par la perte des fonctions BRCA (instabilité génomique) (figure 12).

La mutation d'un seul allèle accroît la prédisposition au cancer tandis que l'altération des deux allèles conduit à la formation d'une tumeur(51).

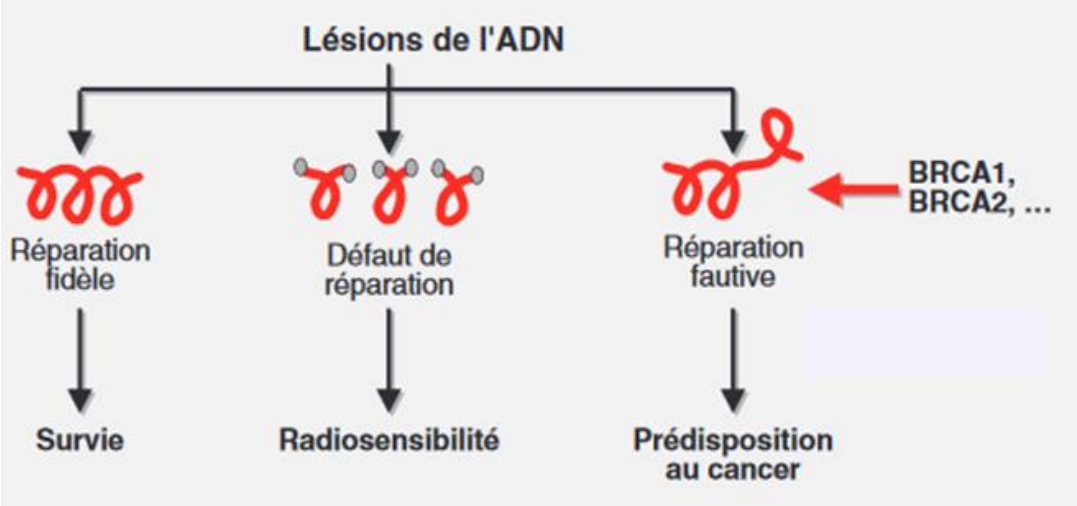

Figure 12 : Conséquences des lésions de l'ADN et niveaux d'intervention pré-sumés de BRCA1, BRCA2 (57)

6-2-2-Le gène P53

a- Structure du gène :

Le gène p53 est situé en position sur le chromosome 17p13.1, c'est un gène suppresseur de tumeur, il est composé de 19198 nucléotides, avec 11 exons, qui s'étend sur une longueur de 20 kb (58).

b- **La protéine P53 :**

Le produit du gène p53 est une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés de poids moléculaire 53 kDa. On la trouve en très petite quantité dans les cellules normales avec une courte demi-durée de vie, mais en grande abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaines(59).

Les principaux domaines de la protéine p53 sont :

- Un domaine qui active les facteurs de transcription ;
- Une région riche en résidus proline intervenant au cours de l'apoptose ;
- Un domaine qui reconnaît des séquences d'ADN spécifiques (domaine central hydrophobe) ;
- Un domaine qui est responsable de latétramerisation de la protéine ;
- Un domaine carboxyterminal (363-393) intervenant dans la régulation négative de p53 et reconnaît l'ADN endommagé (60).

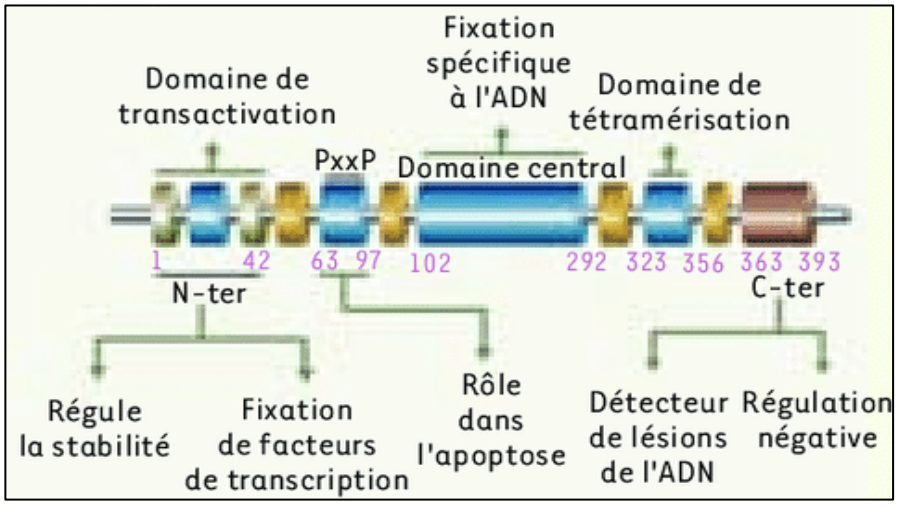

Figure 13 : Représentation schématique de la protéine P53(61).

c- L'activation de p53

En conditions normales, le gène de p53 est traduit mais l'expression de la protéine est régulée de plusieurs manières.

Premièrement, l'activation de p53 implique une régulation traductionnelle par la stabilisation de son ARNm.

-En absence de stress, la nucléoline inhibe l'interaction de l'ARNm de p53 avec les ribosomes ce qui empêche sa traduction.

-Lors d'un stress, la liaison de l'ARNm et de la nucléoline est déstabilisée par la protéine ribosomale L26 et la protéine peut être traduite.

La deuxième régulation s'effectue de manière post traductionnelle.

-En absence de stress, la protéine p53 est associée à l'ubiquitine ligase HDM2. L'ubiquitination de p53 entraîne son export du noyau et sa dégradation par le protéasome.

-Lors d'un stress oncogénique, l'activité de HDM2 va être inhibée par la protéine p14/ARF qui va empêcher de manière indirecte, l'association entre HDM2 et p53 et permettre la stabilisation de p53.

D'autres voies de signalisation indépendantes de p14/ARF vont aboutir à la stabilisation de p 53, tel que la réponse aux dommages de l'ADN (62).

➢ Activation de p53 par stress génotoxique :

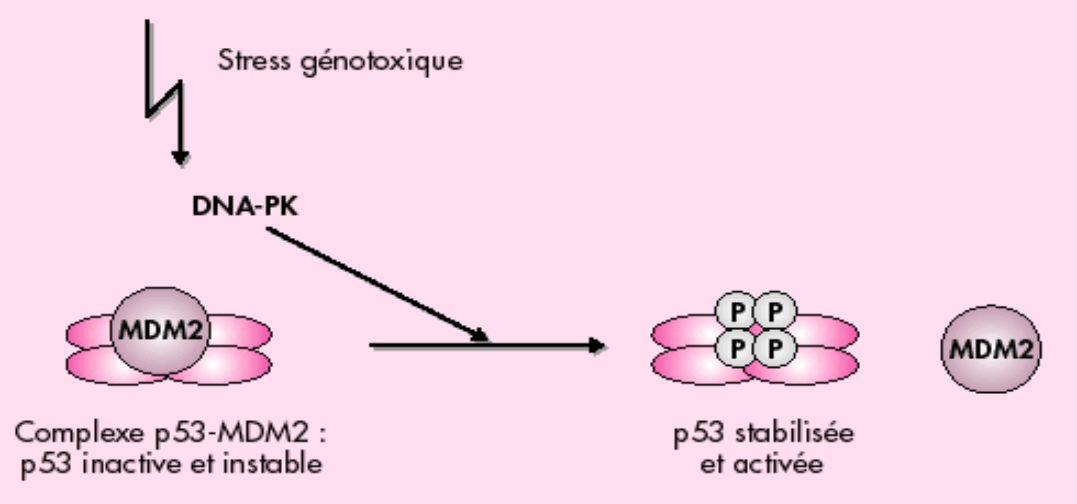

Figure 14 : Schéma représenter l'activation de p53 par stress génotoxique(63).

Les gènes contrôlés par p53 interviennent dans de nombreuses activités comme le métabolisme, la régulation du cycle cellulaire, l'angiogenèse, par la transcription de gènes qui entrainent la synthèse d'inhibiteurs de l'angiogenèse comme TSP et maspin mais aussi la réponse immunitaire, la différentiation, la migration et les connections entre cellules (64). Des sites consensus de fixation de p53 ont aussi été retrouvés sur les gènes codant pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN comme DDB2 et XPC laissant penser à un rôle de p53 dans la réponse aux dommages de l'ADN (65).

d- Fonctions de la protéine P53

Le gène p53 correspond à un facteur de transcription activé sous l'effet de multiples facteurs qui agit comme un gardien du génome ou le gardien cellulaire(58).son rôle majeur est:

- Empêche le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN, pour permettre les réparations de l'ADN ;
- La P53 régule la réponse de la cellule à un endommagement de l'ADN ;
- La p53 agit comme un régulateur du processus apoptotique qui peut moduler les points clés de contrôle dans les deux voies extrinsèques et intrinsèques ;
- La sénescence cellulaire : est une forme permanente irréversible de l'arrêt du cycle cellulaire (58).

e- Mutation de p53

Le facteur de transcription p53 est un maître régulateur de différentes voies de signalisation. Il est impliqué dans le processus de tumorigenèse. Le gène de la p53 semble être en fait un « antioncogène » lorsqu' il n'est pas muté(58).

- Dans les cellules normales, le niveau de protéine p53 est faible. Les lésions de l'ADN et d'autres signaux de stress peuvent déclencher l'augmentation des protéines p53, qui ont trois fonctions principales: l'arrêt de la croissance, la réparation de l'ADN et l'apoptose

- Dans les cellules cancéreuses, la P53 est inactivée ou absente par des mutations (p53 mutée) ou délétion, dans ce cas les cellules ne s'arrêtent pas pour réparer leur ADN s'il est défectueux, il y a sélection de clones cellulaires néoplasiquesqui permettent à la tumeur d'évoluer et de s'adapter (66).

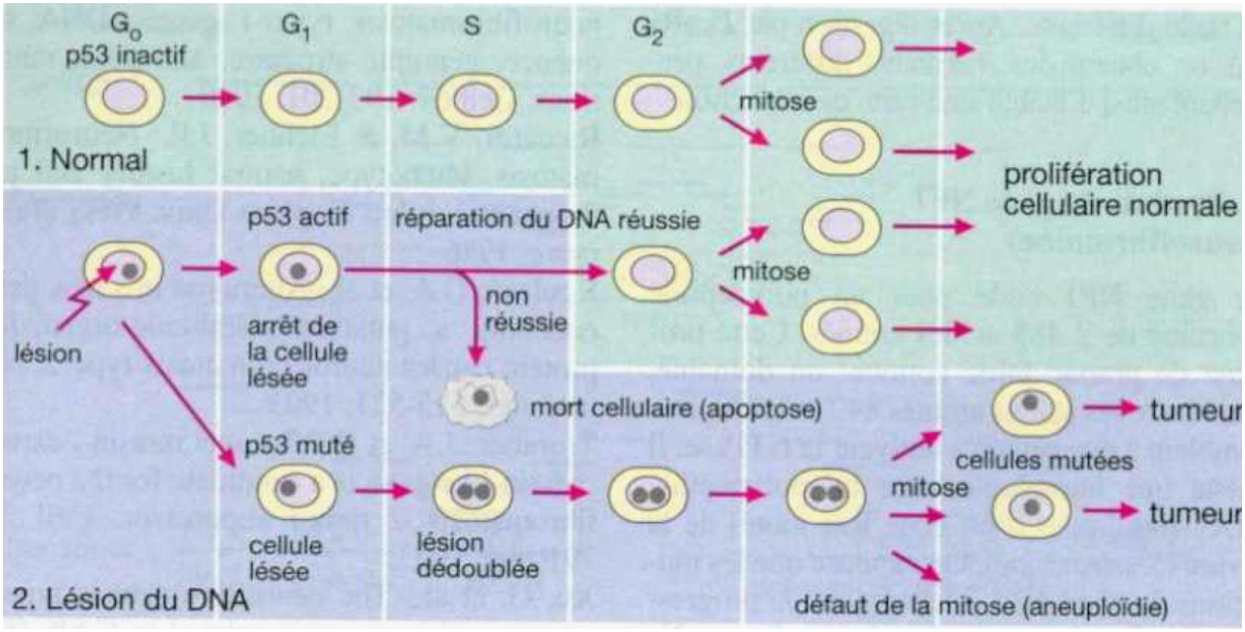

Figure 15: Représentation schématique de mécanisme de la protéine P53(67).

6-2-3-APC (adenomatouspolyposis coli)

a- Structure du gène :

C'est un gène suppresseur de tumeurs situé en position 5q22.2, il est constitué de 20 exons (68).

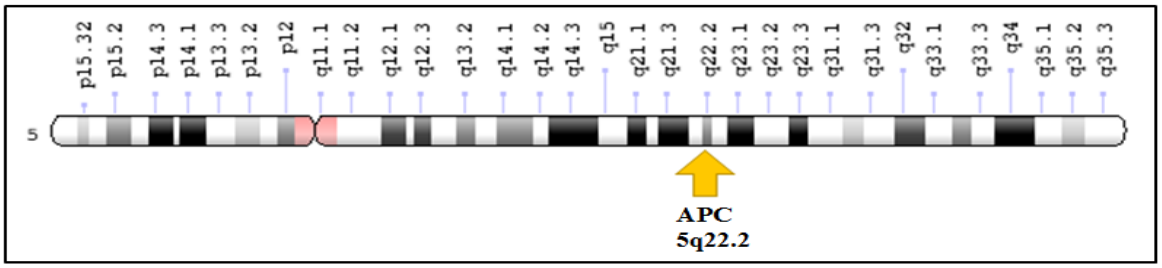

Figure 16 : Localisation du gène APC sur le chromosome 5(69).

b- La protéine APC :

Elle est une macroprotéine cytoplasmique et nucléaire d'expression ubiquitaire composé de 2843 acides aminés, comportant plusieurs domaines:

- Un domaine d'oligomérisation N-terminal qui est essentielle pour l'oligomérisation de la protéine ;
- Un domaine qui renferme des motifs Armadillo ;
- Un domaine de liaison à la β-caténine ;
- Un domaine basique ;
- En C-terminal des sites de liaison à des protéines telles qu'EB1 (End Bindingprotein 1), ou HDLG (human Discs large) connue pour inhiber le passage de la phase G0 à G1 du cycle cellulaire (70).

La protéine APC est considérée comme une « gardienne » (gatekeeper) de la prolifération des cellules épithéliales de la muqueuse colique, elle est impliquée dans plusieurs fonctions cellulaires telles que :

- La régulation de la voie Wnt/β-caténine ;
- Le maintien de l'intégrité du cytosquelette, (régulation de la polarité et de la migration cellulaires) ;
- Le contrôle de la ségrégation des chromosomes ;
- empêcher les cellules souches de mourir ;
- Le maintien de l'apoptose à travers son interaction avec la β-caténine (70).

c- Les mutations de gène APC

De nombreuses altérations géniques ont été mises en évidence en particulier des mutations germinale du gène APC (adenomatouspolyposis coli) alors que la mutation somatique du ce gène est retrouvée dans 80% des tumeurs colorectales sporadiques (70).

- La plupart de ces mutations sont des mutations ponctuelles soit des délétions courtes ou des insertions, portant sur la partie 5' de l'exon 15.

Les 98% des mutations du gène APC entraînent l'apparition d'un codon stop dans la séquence codante. Ces codons stop conduisent à l'expression d'une protéine APC peu ou pas fonctionnelle,qui mène à une augmentation de l'activité proliférative des cellules, et alors la multiplication cellulaire n'est plus contrôlée et les cellules perdent leur faculté d'entrer en apoptose (71).

6-3-Les gènes de réparation

Il existe dans nos cellules, des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'ADN et les erreurs qui peuventse produire dans d'autres gènes lorsque l'ADN est copié(64). Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Donc quand les gènes de réparation de l'ADN subissent une mutation, ils ne peuvent plus réparer les erreurs dans les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur, et cela peut mener au cancer(72).

6-3-1-Système de réparation des mésappariements (mismatchrepair)

Intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs de la réplication (dérapage de l'ADN polymérase ou DNA polymeraseslippage)

Il comprend les gènes hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6 impliqués dans la réparation de l'ADN mésappariés. Les deux principaux sont hMSH2, hMLH1, localisés respectivement en 2p15-p16, 3p21-p23. Ils sont responsables des cancers rectocoliques héréditaires. La prédisposition se transmet sur le mode autosomique dominant(64).

6-3-1-1- Le gène MLH1 (mutLhomolog 1)

Le gène est localisé sur le bras court du chromosome 3 dans la région 2 dans la bande 1, sous bande 3, il est constitué de 19 exons et 18 introns. Il fait 57 359 paires de bases. Il code une protéine nucléaire de 756 acides aminés, qui contient un domaine ATPase et deux domaines d'interaction. Ce gène est l'homologue humain de MutL qui est un gène de réparation de l'ADN du système MMR de Escherichia Coli (figure 17 et 18) (73).

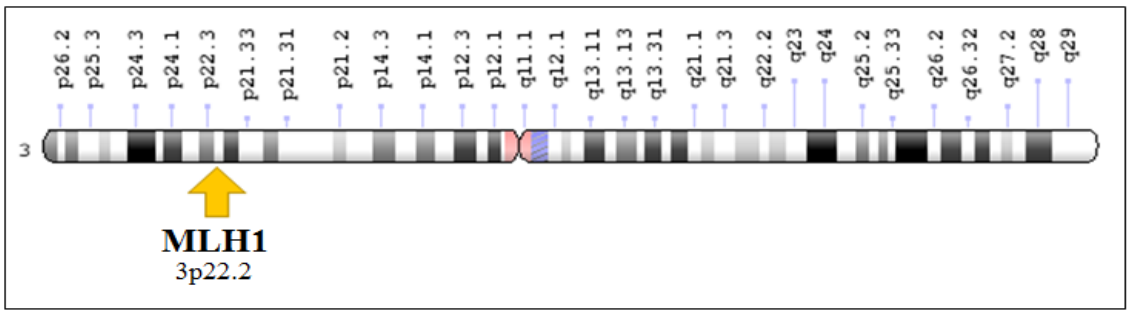

Figure 17 : Localisation du gène MLH1 sur le chromosome 3 (74).

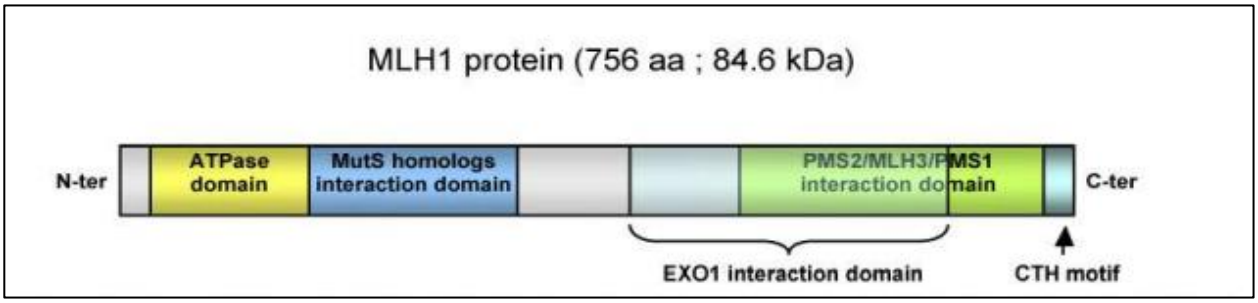

Figure 18 : La protéine MLH 1 (75).

6-3-1-2-Le gène MSH2 (mutShomolog 2)

Le gène MSH2 de 16 exons est positionné entre 2p21 et 2p16.3. Il code une protéine nucléaire de 934 acides aminés. Cette protéine MSH2 forme un hétéro dimère avec MSH6, autre protéine du système MMR, ou MSH3, dont la fonction est d'identifier les mésappariements (figure 19) (73).

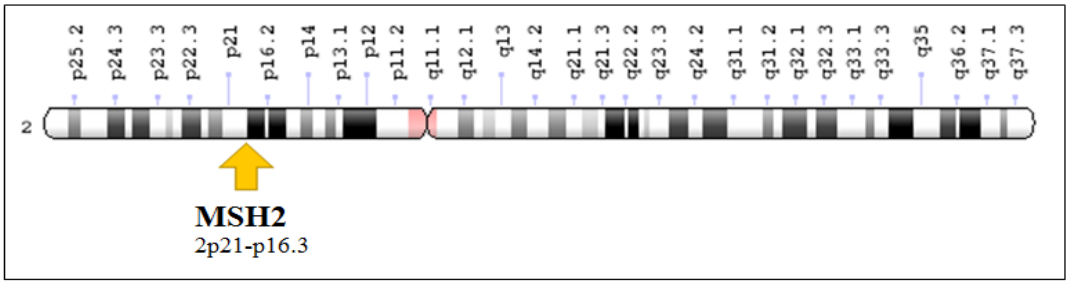

Figure 19 : Localisation du gène MSH2 sur le chromosome 2 (76).

6-3-1-3-Le gène MSH6

Le gène MSH6 constitué de 10 exons, est localisé sur le bras court du chromosome 2 dans la région 1dans la bande 6, sous bande 3. Il code pour un ARN messager d'une longueur de 4265 bp, et une protéine nucléaire de 1360 aides aminés(73).

La protéine MSH6 s'associe à une autre protéine appelée MSH2 (produite à partir du gène MSH2) pour former un complexe à deux protéines appelées dimère. Ce complexe identifie les endroits de l'ADN où des erreurs ont été commises lors de la réplication de l'ADN. D'autres protéines, dont un autre dimère appelé MLH1-PMS2, réparent ensuite les erreurs en éliminant l'ADN mal apparié et en répliquant un nouveau segment. Le gène MSH6 est un membre d'un ensemble de gènes connus sous le nom de gènes de réparation des mésappariements (MMR) (figure 20 et 21)(77).

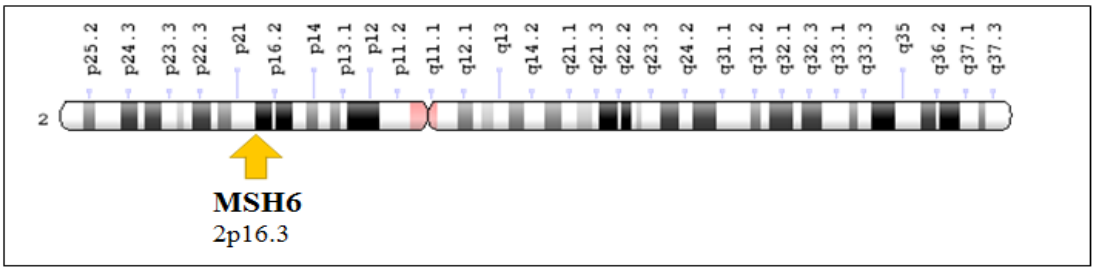

Figure 20 : Localisation du gène MSH6 sur le chromosome 2 (78).

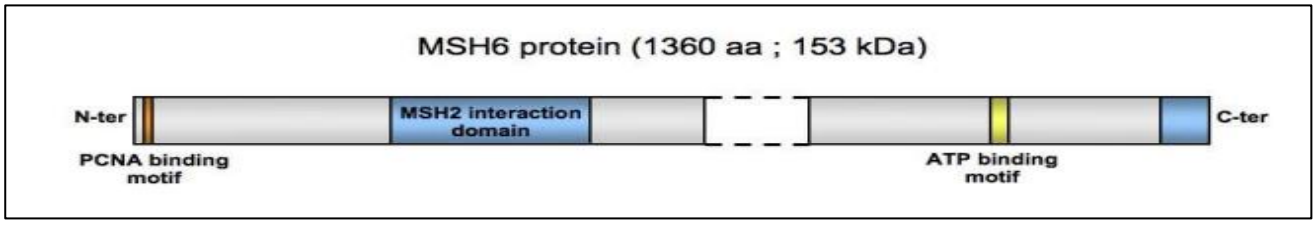

Figure21: La protéine MSH6 (79).

6-3-1-4-Le gènePMS2(Post MeioticSegregationincreased 2)

Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 7 dans la région 2 dans la bande 2, sous bande 1, il est constitué 16exons, qui codent pour un ARN messager d'une longueur de 5093 bp, et une protéine de 862 acides aminés (figure 22) (73).

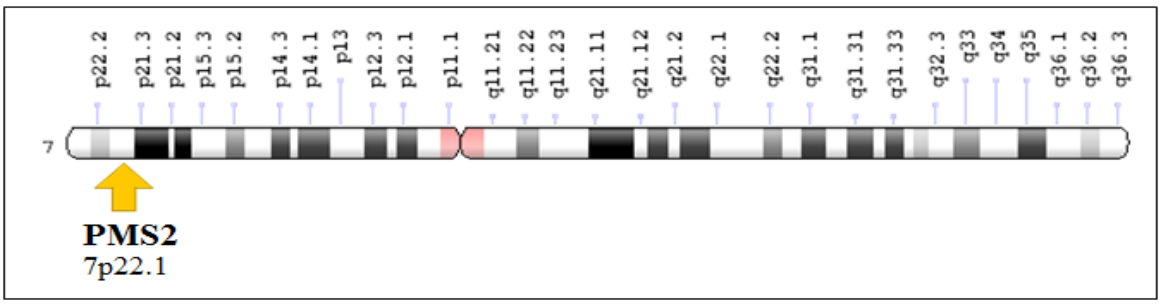

Figure 22 :Localisation du gène PMS2 sur le chromosome 7 (80).

6-3-1-5-Fonctions des gènes de réparation de l'ADN mésappariés

Ce système de réparation est composé de 4 gènes appelés MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les protéines codées par ces gènes interagissent pour identifier puis corriger les mésappariements del'ADN, survenant notamment lors de la réplication de l'ADN (81).

- La protéine MLH1 travaille avec une autre protéine appelée PMS2 pour former un hétérodimère appelé MutLa ;
- Ce complexe hétérodimère se lie aux hétéroduplex MutSa (composé de MSH2 et MSH6),

- Le complexe formé ainsi reconnaît les mésappariements de bases uniques et les boucles d'insertion-délétion de dinucléotides dans l'ADN (figure 23) ;
- MutSb (composé de MSH2 et MSH3) qui reconnaît des boucles d'insertion-délétion plus grandes telles que les hélicases, la protéine codée par 5'exonucléase (EXO 1), PCNA (proliferatingcellnuclearantigen), et les DNA polymérases ;
- Le complexe de ces protéines de réparation reconnaissent les lésions de l'ADN et réparent les erreurs qui sont faites lorsque l'ADN est copié (réplication de l'ADN) en préparation de la division cellulaire, un processus qui induit l'arrêt du cycle cellulaire et peut conduire à l'apoptose en cas de dommages importants à l'ADN (73).

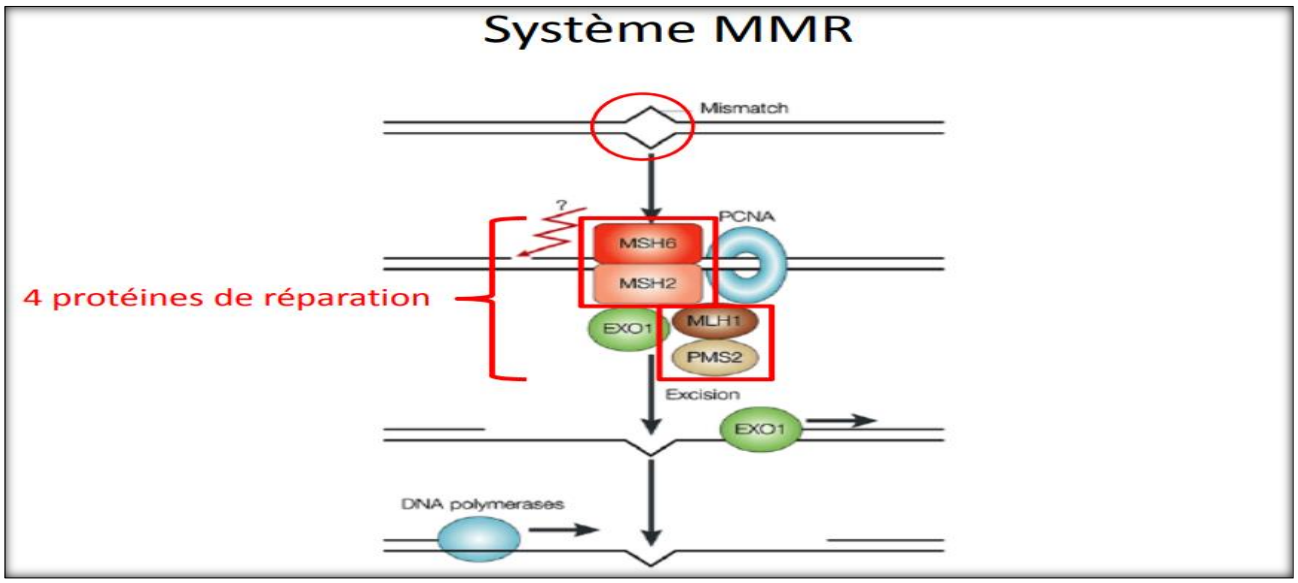

Figure 23 : Schéma représenter le mécanisme de système MMR(MisMatchRepair) (82).

6-3-1-6- Les mutations des gènes de réparation de l'ADN mésappariés

Les mutations dans un gène de réparation mésapparié font augmenter le risque d'apparition d'un cancer. L'absence ou La perte de fonction d'une seule des 4 protéinesimpliquées dans ce type de réparation est responsable de son inactivation d'une perte de la fidélité de la réplication et d'une accumulationet l'augmentation du taux de mutations, conduit au processus d'oncogenèse et la progression tumorale (81).

- Mutations de MLH1 : Plus de 200 différentes mutations ont été décrites, avec :
  - 5-10% de délétions ;
  - 78.8% de substitution ;
  - 13.9% de courtes délétions ou insertions nucléotidiques (73).

- Mutations de MSH2: Plus de 170 mutations ont été identifiés, dont au moins 20% sont de grandes délétions, 70.5% de substitutions, 23.5% de délétions ou insertions (73).

- Mutations de MSH6: Plus de 30 mutations ont été identifiées, principalement de larges délétions, 69.9% de substitutions, 15.9% de délétions ou insertions (73).

- Mutations de PMS2: Les mutations germinales sont rares, mais des mutations ponctuelles et grands réarrangements ont été décrits jusqu'à 20%. La première mutation a été rapportée par Nicolai des (1994) sur une série de familles porteuses d'un syndrome HNPCC étudiées (73).

7- Les gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs. Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes et non le résultat de mutations délétères. En effet, certains allèles des systèmes géniques de détoxification semblent déterminer une plus grande sensibilité des individus qui les portent à certains carcinogènes et seraient ainsi à l'origine de l'accumulation d'agents mutagènes (par transformation métabolique d'un produit inactif en un composé carcinogène ou par la non élimination rapide d'un produit toxique), conférant ainsi un risque accru de mutations (oncogènes et gènes suppresseurs en particulier) et donc de cancers (83).

8- Patrimoine génétique

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une population intervientvraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans des groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing dans les populations africaines et afro-américaines, ce dernier point excluant une participation majeure de l'environnement (84).Dans ce cas il y a une différence d'incidence entre la population native et le groupe migrant qui abandonne son mode de vie initial pour celui de la population d'accueil. Cela a été retrouvé au contraire pour le cancer du sein dont l'incidence augmente considérablement chez les femmes d'origine japonaise ayant émigré aux Etats Unis.

9- Cancers héréditaires et non héréditaires

Un cancer est le résultat d'une accumulation des mutations héréditaires ou non héréditaires au niveau de nombreux gènes, ce qui perturbe leur fonctionnement. Ces mutations peuvent s'accumuler dans une cellule jusqu'à aboutir au déclenchement d'un cancer (85).

9-1- Cancers héréditaires

Les cancers causés par des mutations génétiques héréditaires sont appelés cancers héréditaires(86). Certaines familles présentent un risque plus élevé de cancer parce que des membres de la famille sont porteurs d'une mutation génétique héréditaire qui se transmet d'un parent à un enfant par les spermatozoïdes du père ou les ovules de la mère (87). Seuls 5 à 10% des cancers sont influencés par l'hérédité(85).

Les gènes sont des particules d'ADN qui sont présentes à l'intérieur des chromosomes dans toutes nos cellules (87). Toutes les cellules, y compris les cellules reproductrices (cellules germinales) seule l'une des deux copies de chaque gène est transmise et cette transmission se fait au hasard. Chaque enfant dont un parent est porteur d'une prédisposition héréditaire a donc une "chance" sur deux d'hériter du gène normal et une "malchance" sur deux d'hériter de la prédisposition, les porteuses d'un gène modifié qui prédispose au développement d'un ou de plusieurs cancers (85). Ces gènes sont appelés gènes de cancer ou gènes de susceptibilité au cancer (87).

Le risque d'hériter d'une mutation génétique liée à un syndrome du cancer familial (syndrome du cancer héréditaire) comme par exemple le syndrome de Lynch, dépend de la présence d'un gène dominant ou récessif (87).

- L'hérédité dominante signifie qu'une personne n'a besoin d'hériter que de 1 copie de la mutation génétique d'un parent pour être atteinte du syndrome du cancer héréditaire (une maladie génétique), donc le gène anormal (muté) est dominant par rapport au gène normal (88). La plupart des syndromes du cancer héréditaire sont causés par l'hérédité dominante.

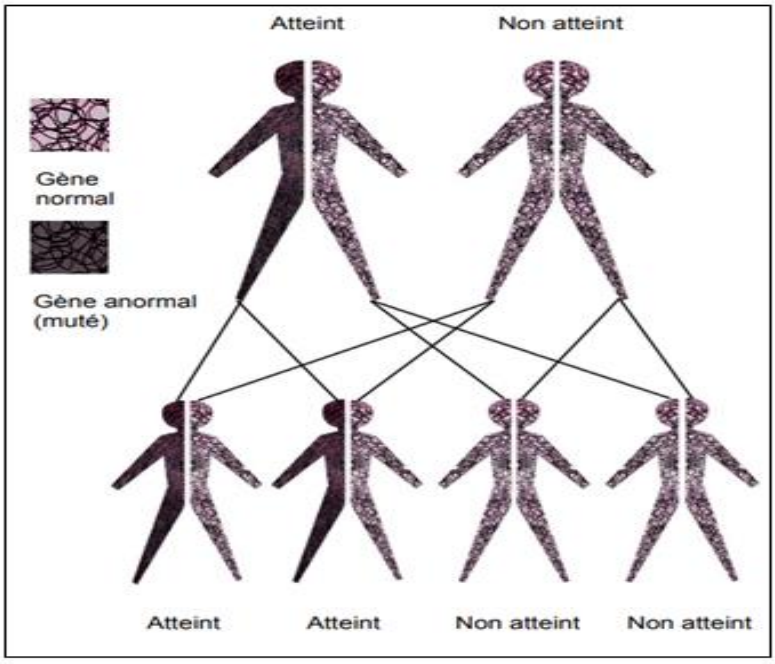

Figure 24: Comment les maladies dominantes se transmettent du parent à l'enfant (90).

- L'hérédité récessive : signifie qu'une personne doit hériter des 2 copies de la mutation génétique (1 copie de chacun de ses parents) pour être atteinte du syndrome du cancer familial (88).

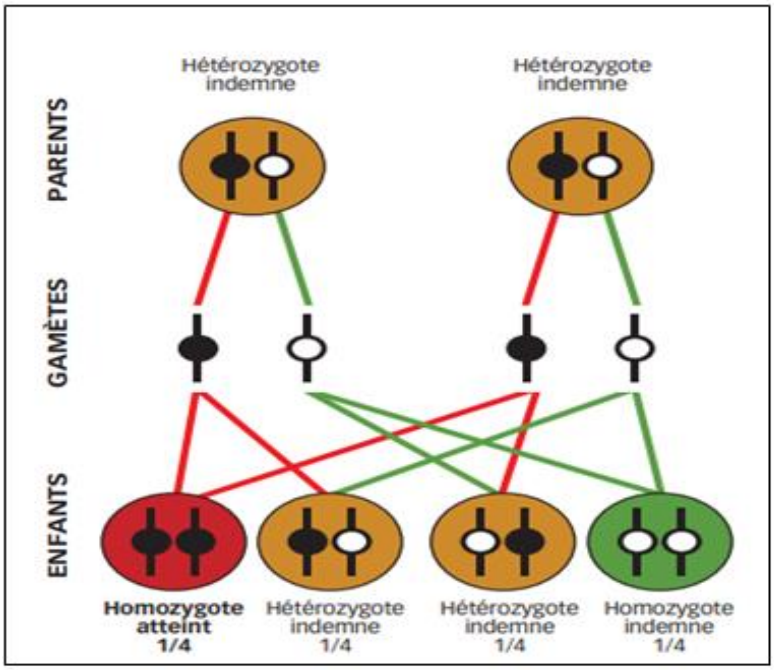

Figure 25: Comment les maladies récessives se transmettent du parent à l'enfant (89).

Principaux indices pour une prédisposition héréditaire à un cancer :

- Un cancer survenant à un âge précoce (avant 40 ou 50 ans) (90) ;
- Plusieurs membres de la famille sont atteints du même type de cancer ou d'un type qui y est apparenté (87) ;

- Un membre de la famille a été atteint de plus d'un type de cancer (comme le cancer du sein et le cancer de l'ovaire)(87) ;
- Il y a plus d'un cas de cancer infantile au sein d'une même fratrie (frères et sœurs) ;
- Lorsqu'on tente de déterminer si les antécédents familiaux de cancer peuvent être héréditaires, il est important de savoir que les membres de la parenté atteints de cancer qui comptent sont seulement ceux qui ont des liens de sang (87) ;
- Un cancer d'une forme inhabituelle chez un membre de la famille ou plusieurs tumeurs survenant dans un ou divers organes (90).

9-2- Cancers non héréditaires

D'autres cancers apparaissent en raison de changements génétiques qui se produisent au cours d'une vie. Ces cancers sont non héréditaires (cancers sporadiques ou acquis). Ils se manifestent en raison de mutations génétiques qui se produisent lorsque des gènes s'usent ou lorsqu'on vieillit ou que nous sommes exposés à une chose qui cause le cancer. La plupart des cancers sont non héréditaires (86).

8-L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux dans l'apparition des cancers

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse peut être induite par de nombreux facteurs liés aux modes de vie (Figure 26).

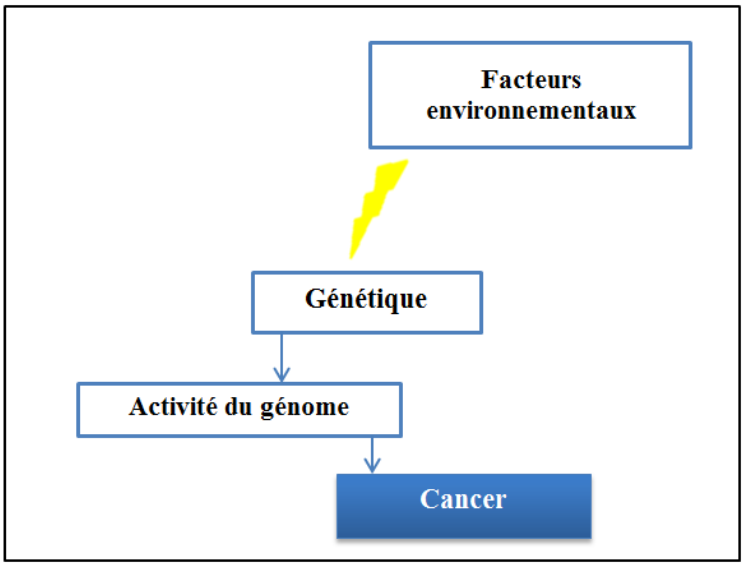

Figure 26 : Les facteurs de risques du cancer (91).

L'environnement et les facteurs génétiques ont une part dans l'apparition des cancers. En effet, le développement d'un cancer est associé à l'accumulation de mutations génétiques au sein d'unecellule ou leur apparition peut avoir une origine environnementale (figure 27) (92),

Il existe différents agents de l'environnement conduisant au développement d'un cancer présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols, les médicaments ou l'alimentation et dont l'exposition est subie(93).

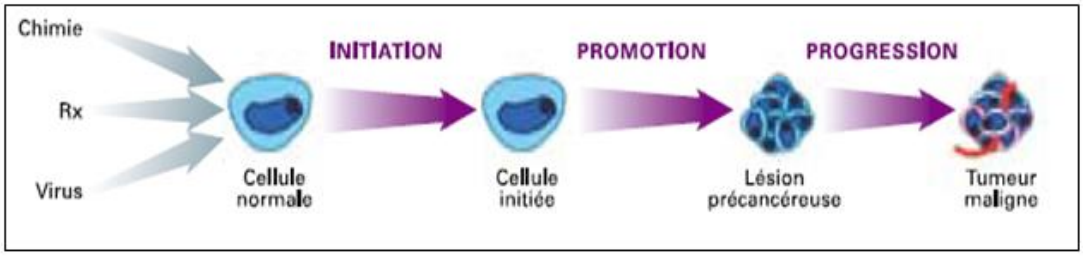

Figure 27 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse (92).

a- Agents initiateurs :

Ils induisent une lésion définitive de l'ADN, ils sont activés par réactions métaboliques par le biais de cytochrome p450 (enzyme de phase I) (94).

Cet enzyme vas activer les pro-carcinogènes faiblement actifs en carcinogènes très actifs, la première étape représente la cancérisation d'une cellule, ou initiation. La liaison d'un agent chimique génotoxique à la molécule d'ADN est une liaison équimoléculaire, les cellules initiées deviennent plus sensibles à l'action dont les effets, sous la forme de nouvelles mutations et d'altération épigénétiques, vont accroître progressivement l'instabilité de ces cellules au cours de leur expansion clonale, jusqu'à en devenir irréversibles, état caractérisant la cellule cancéreuse (95).

Il existe plusieurs carcinogènes tel que :

- Hydrocarbures aromatiques polycycliques, certaines amines aromatiques, substances minérales (sels d'arsenic, amiante, chlorure de Vynil, sels de chrome…), médicaments (Alkylants), Aflatoxine (hépatocarcinome), nitrites (cancer de l'estomac), etc. (96).
- Radiations ;
- Tabac ;
- Virus

Parmi les cancers associés à une infection virale, les relations potentielles sont actuellement bien établies entre le développement des hépatocarcinomes, de certains carcinomes cutanéomuqueux et de lymphomes avec respectivement l'infection par le virus(97).

Tableau 5: Virus connus pour jouer un rôle dans la pathogenèse de cancers humains par ordre chronologique de découverte(98).

Virus	Génomes	Cancers notables	Année de description
Virus d'Epstein-Barr (EBV; aussi connu comme human herpesvirus 4 (HHV4))	Herpesvirus à ADN à double brin	La plupart des lymphomes de Burkitt et des carcinomes nasopharyngés, des maladies lymphoprolifératives chez l'immunosupprimé, certaines maladies de Hodgkin, et certains lymphomes non hodgkiniens et gastro-intestinaux	1964
Virus de l'hépatite B (VHB)	Hepadnavirus à ADN à simple et double brin	Carcinomes hépatocellulaires	1965
Human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I)	Rétrovirus à ARN simple brin de polarité positive	Leucémie à cellules T de l'adulte	1980
Papillomavirus humains à haut risque (HPV) 16 et HPV 18 (certains autres α-HPV types sont aussi carcinogènes)	Papillomavirus à ADN double brin	La plupart des cancers du col utérin et du pénis, certains autres cancers ano-génitaux, ainsi qu'une proportion croissante des cancers ORL	1983-1984
Virus de l'hépatite C (VHC)	Flavivirus à ARN simple brin de polarité positive	Certains carcinomes hépatocellulaires et certains lymphomes	1989
Herpesvirus du sarcome de Kaposi (KSHV; aussi connu comme human herpesvirus 8 (HHV-8))	Herpesvirus à ADN à double brin	Sarcome de Kaposi, lymphome primitif des séreuses et certaines maladies de Castelman multicentriques	1994
Polyomavirus associé au carcinome des cellules de Merkel (MCV)	Polyomavirus à ADN à double brin	La plupart des carcinomes à cellules de Merkel	2008

b- Agents promoteurs :

Ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Les agents non génotoxiques (agents promoteurs) n'agissent pas directement sur les gènes mais participent à la seconde étape de la cancérisation (promotion) en favorisant la prolifération, plus ou moins contrôlée, des cellules mutées ou «initiées».

Pour ces substances, il existe un seuil à partir duquel les effets apparaissent(99), et on connait plusieurs exemples de ces agents (94) :

- Esters de phorbol (TPA) (huile de croton) ;
- Hormones: estrogènes (cancer du sein) ;
- Nutrition: alcool (tumeurs ORL), graisse alimentaire (cancers coliques) ;
- Schistosomiase et cancer de la vessie.

10-Les techniques de cytogénétique

10 -1- Cytogénétique conventionnelle, le caryotype

Il permet l'obtention d'une image en microscope optique des chromosomes de l'individu en utilisant différents colorants (chaque colorant révèle une succession de bandes qui est différente en fonction des techniques) (100), ce processus mise en ordre des chromosomes d'un individu, qui sert à détecter les anomalies chromosomiques que se soient de nombres ou de structures. Il est en général effectué sur des cellules normales mais dans certains cas, l'analyse se fait sur des cellules anormales afin de dépister d'autres anomalies (101).

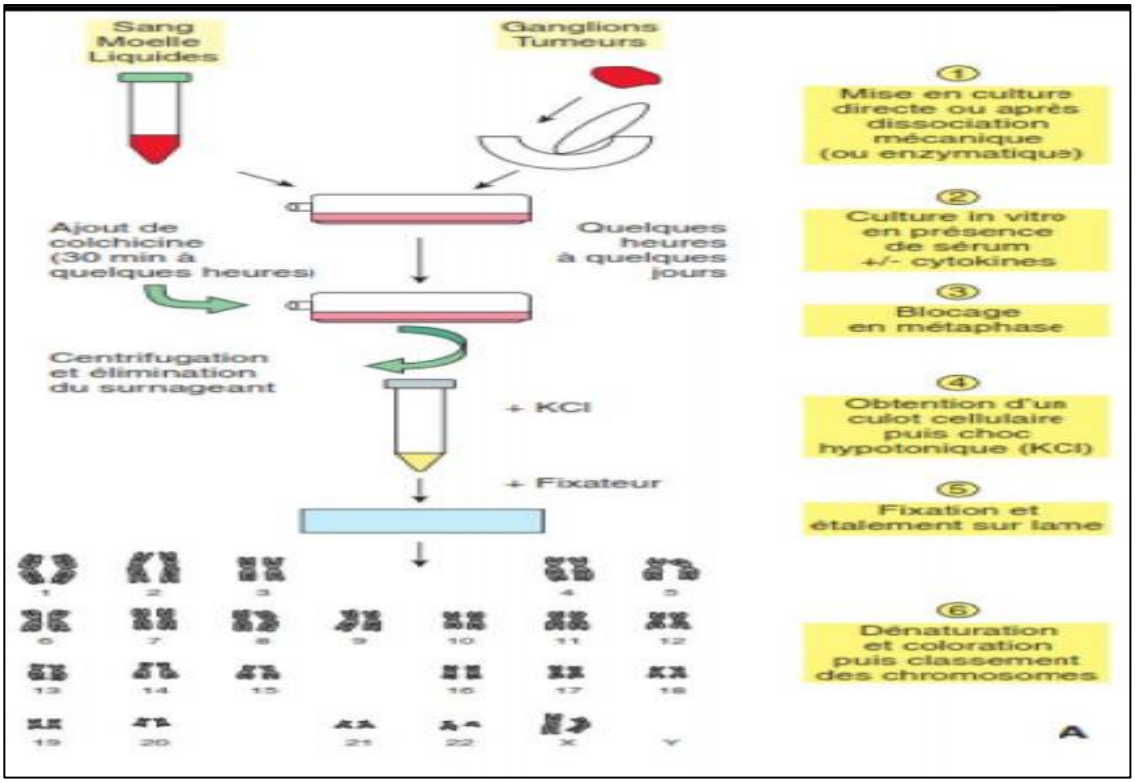

Figure 28: Etapes de la réalisation du caryotype (102).

10-2- Cytogénétique moléculaire

Ces techniques reposent sur le principe de l'hybridation de la molécule d'ADN avec une sonde complémentaire variable en fonction de la technique utilisée et la pathologie étudiée (100). Les principales méthodes de cette discipline sont :

- L'Hybridation in situ Fluorescente « FISH ».
- L'Hybridation Génomique Comparative « CGH ».

a- Technique d'hybridation fluorescente in situ ou FISH

C'est une technique permettant la détection de translocations associées aux cancers. (103). L'utilisation appropriée de sondes moléculaires révélées par fluorescence permet de détecter des anomalies chromosomiques de nombre et de structure aussi bien dans les métaphases que dans les noyaux inter-phasiques (102).

Le principe de l'hybridation in situ fluorescente repose sur des homologies de séquence d'acides nucléiques permettant l'identification spécifique de tout ou partie d'un ou de plusieurs chromosomes.

L'hybridation des séquences nucléiques complémentaires peut être visualisée en fluorescence après contre coloration des noyaux, l'analyse des lames est faite à l'aide d'un microscope à épifluorescence équipé de filtres appropriés aux nombreux fluorochromes (100).

L'examen sous l'éclairage fluorescent détecte la présence du signal fluorescent hybridé (et donc la présence du matériel chromosomique) ou l'absence du signal fluorescent hybridé (et donc l'absence de matériel chromosomique) (101).

Elle peut être utile pour diagnostiquer la maladie, pour évaluer les risques du patient et le traitement nécessaire, de même que pour vérifier l'efficacité du traitement (104).

b- LA CGH ARRAY

La CGH array est une technique appelée hybridation génomique comparative, une nouvelle méthode d'exploration des chromosomes automatisable qui s'affranchit des cultures cellulaires et a un pouvoir de résolution de 10 à 1000 fois supérieur à celui du caryotype (105). Cette nouvelle technologie a montré son utilité dans le domaine de la pathologie acquise (cancer) (106), elle a permis d'identifier des anomalies récurrentes, de mieux classifier les tumeurs, de reconnaître des facteurs pronostiques (progression tumorale, réponse thérapeutique) et d'identifier de nouveaux oncogènes (107).

Le principe de la technique de CGH array consiste en la co-hybridation. A partir d'une même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin contrôle, marqué chacun par un fluorochrome différent sont déposées sur la lame de verre. L'ensemble du dispositif s'appelle « puce à ADN » ou microarray. Après avoir hybridé les deux ADN sur la puce à ADN, la lecture de la puce à ADN en CGH array s'effectue à l'aide d'un scanner qui est calculé au niveau de chaque fragment d'ADN fixé « sonde » et déterminé les rapports d'intensité entre chaque fluorochrome, représenté les résultats sous forme graphique où un ≪ point ≫ à la valeur du ratio d'intensité de fluorescence. L'ensemble des ≪ points ≫ est placé sur un idéogramme pour chaque chromosome(102).

Les résultats sont donnés sous forme graphique correspond un ratio égal à 1correspond à un nombre de copie normal, c'est-à-dire deux, entre 1,3 et 1,4 à un gain d'une copie (duplication) et entre 0,6 et 0,7 à la perte d'une copie (délétion) (104).

Conclusion

A partir de notre recherche, on trouve que le cancer est une maladie génétique qui n'est pas contagieuse. De plus de nombreux gènes sont responsables de l'apparition du cancer.

Une altération génétique peuvent empêcher les gènes d'agir correctement ce qui conduit à l'augmentation de risque de développer un cancer. Ces altérations se produisent de manières successives, chacune d'entre elles favorisant la suivante. Le développement d'une tumeur survient par étapes successives, une seule altération de l'ADN ne suffit pas. Tous Cela entraînent une perte d'équilibre cellulaire ou une instabilité génétique liée à une déficience des systèmes de surveillance et de réparation du génome permettant à la cellule d'accumuler les altérations de l'ADN.

Les références bibliographiques:

[1] Chihaoui samia, Dafrizina, Yekhlafrima. 2014. Vérification des caractères génétiques des souches d'Ames Salmonella typhimurium. Mémoire de Master. Université 8 mai 1945 guelma.p1-3.

[2] Site web: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/?Region=qc>

[3] Houari aminafatimazohra.2016. Caractérisation épidémio-génétique de la population de Tlemcen par le cancer du sein chez la femme jeune, étude familial. Mémoire de Master 2 : En génétique des populations. Université de Tlemcen ,59p.

[4]Mansouri bouchra. 2016. Caractérisation épidémio- génétique de la population de Tlemcen par le cancer du col de l'utérus. Mémoire de master 2 : En génétique des populations. Université Abo bekr belkaid Tlemcen.34p.

[5] Costes V, Chatelet FP.2005. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux (Chapitre 8).Copyright AFECAP,

[6]Biologie moléculaire et médecine, jckaplan, chapitre15 : ADN et cancer.

[7] Mick bhatia. 2020. Société canadienne du cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/?region=mb> page consultée le : 15/06/2020.

[8]France-hélènejoncas.2017.Localisation intracellulaire des isoformes d'AKT dans la chimiorésistance des cancers gynécologiques. Comme exigence partielle de la maîtrise. Biologie cellulaire et moléculaire. Mémoire présenté à l'université du Québec à Trois-Rivières, 109p

[9] Siège de la fondation contre le cancer. 2018. disponible sur :<https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur>

[10]Le Peuch christian.1990. La régulation de la division cellulaire.Synthèse. Médecine/sciences. N° 1.vol 6. 10-17.

[11]Fernando bazan. 2017. Cancérogenèse et notion d'épidémiologie. Disponible sur https://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESE-EPIDEMIO-2014.pdf/.Page consultéele 11/06/2020.

[12]MhaskarR, RedzepovicJ, and al. 2012. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database SystRev. 5. CD003188.

[13] Swynghedau W. 2008 - Biologie et génétique moléculaires, 3eme édition, Duned, Paris, P157.

[14] Al-Kaabi M M, Alshareeda A T, and al. 2015. Checkpoint kinase1 (CHK1) is an important biomarker in breast cancer having a role in chemotherapy response. Br. J. Cancer 112, 901–911.

[15] MeijerL, 2003- Le cycle de la division cellulaire et sa régulation .Oncologie ,5 :311-326.

[16] Amin H M,MedeirosL J,and al. 2003. Inhibition of JAK3 induces apoptosis and decreases anaplastic lymphoma kinase activity in anaplastic large cell lymphoma. Oncogene. 22. 5399-407.

[17] Ahmad A, BanerjeeS, et al. 2008. "Plumbagin-induced apoptosis of human breast cancer cells is mediated by inactivation of NF-kappaB and Bcl-2." J Cell Biochem 105(6): 1461-71.

[18] Bennett M,MacdonaldKand al. 1998. Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. Science.282, 290-3.

[19] Kadomatsu K, MuramatsuT. 2004.Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer.Cancer Lett. 204. 127-43.

[20] Mourali, jaouhar.2008. ALK, un nouveau récepteur à dépendance : Etude des mécanismes de son effet pro apoptotique. Thèse en Biologie - Oncologie.L'Université Toulouse III - Paul Sabatier & l'Université de Monastir

[21] Grégory ségala:Futura-Sciences, tous droits réservés - Groupe MadeInFutura,2015,p10

[22] Dimitri moreau. 2006. Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques. Thèse de doctorat discipline : sciences de la vie et de la santé spécialité : cancérologie pré-clinique. Université de nantes, 243p

[23]Eisinger F, Stoppa-lyonnetD and al. 1996. Germ line mutation at brca1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. Cancer res. 56: 471-474.

[24] Zhu J and al. 1997. « Arsenic-inducedPML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia », revue PNAS, vol. 94, p 3978-3983

[25] Garassino M. 2013. Personalised cancer medicine: anesmoguide for patients.

[26] Franchetcamille, 2016. « Analyse d'image automatisée de l'hybridation in situ en fluorescence pour l'évaluation du statut her2 dans les cancers du sein ». Thèse de doctorat en médecine. Université toulouse – paul sabatier.p31.

[27] web site: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/erbb2#location>

[28] Belarbizakia, 2018. «Les inhibiteurs de la protéine membranaire her2 au cours du cancer du sein ». Mémoire. Université Abou-Bekrbelkaid – tlemcen.p12-5.

[29] Aller pierre, 2004. « Étude du domaine transmembranaire de récepteur tyrosine kinase dans un environnement membranaire. Aspects structuraux et mécanistiques explorés par dynamique moléculaires ». Thèse. Université d'Orléans,p32-27.

[30] Berthelelise.2017. Recherche des ARNm dont la traduction est régulée par la protéine BRCA1: vers l'identification de nouveaux outils théranostiques des tumeurs du sein déficientes en BRCA1.cancer.université de lyon.p3.

[31] Lahzaouitouria. 2013. « L'expression du récepteurHER2 dans le cancer gastrique ou de jonction oeso-gastrique métastatique étude prospective à propos de 30 cas ».thèse n°/ 070 13. Université sidi mohammed ben abdellah.p13.

[32] Watson S, LouvetC.2015. « Mutations activatrices de her2 et oncogenèse : des mécanismes biologiques aux enjeux thérapeutiques », u830 génétique et biologie des cancers, institut curie, paris. Département d'oncologie médi- cale, institut mutualiste Montsouris, paris. Dossier la belle histoire de her2, 490-94.

[33] Nida iqbal et Naveediqbal, 2014. « Human epidermal growth factor receptor 2 (her2) in cancers: overexpressionand therapeutic implications». Molecularbiology international. 9‑1

[34] Hrchaouihakim. 2013. Les hémopathies malignes a translocation t (9, 22). Thèse du doctorat en pharmacie n °: 63. Université mohammedv –souissi–. P11.

[35] El mouhdighizlan. 2015. Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myloide chronique. Thèse n° 186/15.universite sidimohammed ben abdellah.p15.

[36] Laurentyannepascale et al. 2015. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique.hepatogastro, vol 22.4. 341-42.

[37] Chen shuhui, 2016. Étude des mutations des gènes KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, MET et de l'expression des protéines p53 et pten et leurs implications cliniques dans le carcinome ovarien de haut grade . Cancer. Université de lorraine.p15.

[38] Abdelmaksoud-dammak R et al. 2015. Mutations du gène kras chez les patients du sud tunisien atteint de cancer colorectal : signification clinique, j.i. m. sfax, n°21/: 44-39.

[39] Jrey et al. 2009.Recherche des mutations de kras dans les cancers colorectaux,caduceus express, 11.3.

[40] Web site:<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/kras>

[41] Sparks A B, MorinP J,VogelsteinB, and KinzlerK W. 1998. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer.Cancer RES. 58. 6. 1130-1134.

[42] Samuels Y,O'connor D J, et al. 2001. Aspp proteins specifically stimulate the apoptotic function of p53. Mol cell 8, 781-794.

[43] Mtrate L, SyngalS. 2005. Hereditary colorectal cancer syndromes. Cancer causes control 16, 201- 213.

[44]Antonovalilia, Aronson kristan, and R Mueller christopher.2011.Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. Breast cancer research.13. 2. 208.

[45] Hanahan D, 2000. « The hallmarks of cancer », Weinberger cell, nº 100, p57–70.

[46] Yoshida K, MikiY. 2004. Role of brca1 and BRCA2 as regulators of DNA repair transcription, and cell cycle in response to DNA damage. Cancer science; 95:866–71.

[47] Web site: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/brca1>

[48] Scully R, GanesanS, BrownM, and al. 1996. Location of brca1 in human breast and ovarian cancer cells.Science; 272.123-5.

[49] Azaquzoureabdou, 2017. De facteurs de risques génétiques du cancer du sein chez des femmes burkinabè. Thèsedoctorat.N°: 3041. Université Mohammed.P40-37.

[50] LjcWu, ZwWang, Tsanjt, andal. 1996.Identification of a ring protein that can interact in vivo with the brca1 gene product.Nat genet;14.430-40.

[51] Corinneaubel et Manonbocquin, 2010. Rôle de brca1 dans la réponse de cellules mammaires cancéreuses a un traitement par des phyto-œstrogènes de soja. Thèse. Université d'auvergne, clermont i, p7-8.

[52] Babaknawal. 2019, étude des gènes brca1 / brca2 dans les suspicions de cancers familiaux du sein et / ou de l'ovaire dans une population algérienne. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université d'alger 1 ben youcef ben khedda .p56-50.

[53]. Web site: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/brca2>

[54] «ARUP Scientific Resource for Research and Education: BRCA1 Database | University of Utah» <https://arup.utah.edu/database/BRCA/Variants/BRCA1.php> [Consulté le 26/06/2020].

[55] «ARUP scientific resource for research and education: brca2 database | university of utah » <https://arup.utah.edu/database/brca/variants/brca2.php> [consulté le 19 mai 2020].

[56] Eisinger F, Alby N, and al. 1998. Risques héréditaires du cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ? Paris: les éditions INSERM.

[57] Janin nicolas. 1997. La prédisposition génétique au cancer du sein. Sein; 7.1.18– 4.

[58] Achour hanane, 2016, 'analyse mutationnelle du gène suppresseur de tumeur p53 dans le cancer du sein : à propos de cas cliniques d'une population algérienne'. Mémoire de magister en biologie. Université mohamedkhider - Biskra. P15.19.

[59] Héron françois, Faculté de médecine, CAEN. Mutation du gène p53 et cancer.

[60] Leblanc virginie et May pierre. 2002. Activation et modifications post-traductionnelles de p53 après dommage de l'ADN. M/ synthèse .médecine/sciences; volume 18. N° 5. 577 – 584.

[61] Activité dominante négative des protéines p53- scientific figure on researchgate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/structure-du-gene-et-de-la-proteine-p53-humains-a-le-gene-codant-la-proteine-p53_fig1_237691227 [accessed 26 jun, 2020].

[62] Magrath I.1990. The pathogenesis of burkitt's lymphoma. ADV cancer RES; 55.133-270.

[63] Urszulahibner. 1998. p53 : un suppresseur de tumeurs aux fonctions multiples; vol.4. N° 4.285-92

[64] Maritano D, Sugrue M, and al. 2004. The stat3 isoforms alpha and beta have unique and specific functions. Nat immunol;5.401-409.

[65] American cancer society. 2014. Genes and cancer

[66] Budiafbenaferir. Génétique du cancer. Module de génétique. p4.

[67] Processus cancéreux.Cour. Module d'anatomie pathologique 3ème année de médecine. 2017.

[68] web site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/324> [consulté le 6 juin 2020].

[69] web site:<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/apc>

[70]Ghalekmohcen, 2011. « Étude épidémiologique, anatomopathologique et génotypique du cancer du côlon dans une population de l'ouest algérien ». Thèse de doctorat. Université d'Oran, p54-39.

[71] Charlynebonneton, Lionel larue, Jean-paulthierry.1997. Données récentes sur le rôle de la protéine apc dans la genèse du cancer colorectal. Bulletin du cancer; vol 84. N° 11.1053-60.

[72] Marg A, Shan Y, and al. 2004. Nucleocytoplasmic shuttling by nucleoporins nup153 and nup214 and crm1-dependent nuclear export control the subcellular distribution of latent stat1. J cellboil, 165,823-833.

[73] Grandvphilippe, al. 2014. Caractérisation des variations génétiques constitutionnelles de signification inconnue dans le syndrome de lynch. Thèse. Universite de la mediterranee. P30-20.

[74] web site: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/mlh1>

[75] RaevaaratEand al. 2005. Functional significance and clinical phenotype of nontruncating mismatch repair variants of mlh1. Gastroenterology; 129.537-549.AndpangQ and al.1997. Functional domains of the saccharomyces cerevisiae mlh1p and pms1pdna mismatch repair proteins and their relevance to human hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated mutations. Molecular and cellular biology; 17.4465-4473

[76] web site : <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/msh2>

[77] GruberSb,KohlmannW. 2003. The genetics of hereditary non-polyposis colorectal cancer.Jnatlcomprcancnetw; 1.137–44.

[78] Web site: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/msh6>

[79] Kariolar and al. 2002. Fonction analysis of msh6 mutations linked to kindeds with putative hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Human molecular genetics. 11. 1303-1310

[80] Web site: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/pms2>

[81] Buecher1Bruno, antoine de Pauw,et al. 2011. Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux. Cancérodig; Vol. 3 n° 3.200-203.

[82] Bibeaufrédéric. Les protéines du système MMR, anticorps, techniques et interprétation. Atelier: immunohistochimie des protéines MMR. Service d'anatomie pathologique.

[83] McmahonS B,woodM A,ColeM D. 2000. The essential cofactor trrap recruits the histone acetyltransferase hgcn5 to c-myc. Mol cellbiol; 20, 556-562.

[84] Knudson, 1971; Weinberg, 1989; Marshall, 1991; Weinberg, 1991; Knudson, 1993.

[85] Hérédité et cancer Fondation contre le Cancer. 2019.

[86] Site web: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/?region=mb>

[87] Site web: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-101/what-is-cancer/genes-and-cancer/cancer-risk-in-families/?region=qc>

[88] Hérédité dominante. Un guide succinct sur l'hérédité autosomique dominante.

[89] Barbier ludovic. 2013. L'hérédité et les gènes.

[90] Prédispositions héréditaires au cancer. Un guide de la Ligue contre le cancer pour les personnes concernées et leur famille. p1-27.

[91] Lagetsophieet Pierre-antoinedefossez. 2008. Le double jeu de l'épigénétique cible et acteur du cancer. Médecine/sciences; N° 8-9, vol. 24.725-30.

[92] Brosselinpauline et El yamanimounia. Janvier 2006.Pathologies cancer et environnement. Guides pratiques guide pratique cancer envafsset.

[93] Giraud philippe et Jean trédaniel. 2019. Cancérologie - 2e édition actualisée. Livre. P21.

[94] Costes V, ChateletF P. 2005. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux. Copyright AFECAP. P 2-3.

[95] Boulandcatherine. 2002. Les mécanismes de la carcinogenèse et l'environnement. Les données de l'IBGE : interface santé et envi les mécanismes de la carcinogenèse et l'environnement.p10-1.

[96] Cours de cancérologie. Module 10 - cancérologie. Oncohématologie. Facultés de médecine de Toulouse. 2008. P36.

[97] Delvenne. P, RenouxV.M, et all. 2012. Les cancers viro-induits : interrelations génétique-environnement. Rev Med Liège; 67 : 5-6 : 381-389

[98] Dr Pascal meylan. 2016. Virus et risques de cancer. Rev Med Suisse ; 12 : 170-2

[99] MaamriA, impact de l'environnement sur la santé humaine. Ump 1, Fc. Sciences oujda; N°10.vol 1.1-8.

[100]Nassiri aicha. 2014. Cytogénétique classique et moléculaire à propos de 568 observations. Thèse n°114. Université sidi mohamed ben abdellah. P33-85.

[101] El mansouribouchra. 2015. Utilisation de la technique de Fish dans le diagnostic du syndrome de williams. Projet de fin d'études. Université sidi Mohamed ben abdellah. p18-23.

[102] Abairrouahmed. 2013. Application des cytogénétiques conventionnelle et moléculaire dans les syndromes myélodysplasiques. Thèse n° :27. Université mohammedv –souissi. P26-51.

[103] Pelluard-nehmea F,Duponta T. 2007.Application de la technique de FISH interphasique avec des sondes encadrantes dites de « split » à différents types de préparations histologiques et cytologiques Optimizedprotocols for interphase FISH analysis of imprints and sections using split signal probes. V 91. Issue 292. p 52-60.

[105] Analyse moléculaire et traitement du cancer. Janvier 2018 ; N° 31-F. p 1-6.

[106] Malan V, RomanaS. 2012. Analyse chromosomique sur puce à ADN (CGH array) : principe et application en diagnostic prénatal. Revue de médecine périnatale. 4.67-73

[107] Sanlavillea, LapierreM, et al. October 2005. La CGH microarray: principe et applications en .pathologie constitutionnelle. V12. Issue 10. P 1515-1520

[108] Samriimane. 2012. Apport de la cytogénétique moléculaire dans les syndromesmicrodeletionnels (à propos de 05 cas).Thèse n°142. Université sidi mohammed ben abdellah. p127.

Année universitaire 2019/2020	**Présenté par :** **DJAAFRI Menal** **HASNAOUI Aya**

Relation entre gène et cancer

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de master académique en génétique

Résumé

Le « cancer » est le terme global pour décrire une croissance cellulaire sans contrôle, il est une maladie génétique de la cellule soit héréditaire ou non héréditaire. Généralement, La cancérogenèse se développe à partir d'une cellule qui subit des altérations génétiques soit mutation ponctuelle ou mutation chromosomique provoquant ainsi une perte de contrôle de la prolifération cellulaire, puis se transforme en transitant par période de latence. Les cellules filles de la cellule transformée sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser. Le développement des tumeurs cancéreuses dépende d'une combinaison de gènes mutés, ils existent trois familles de ces gènes impliquées dans les différents stades de la carcinogenèse, les oncogènes (HER2, Chromosome Philadelphie, KRAS), Les gènes suppresseurs de tumeur ou anti-oncogènes (P53, BReast Cancer, APC), Les gènes de réparation de l'ADN. Leur inactivation de ces gènes favorise donc le développement des cancers. Le cancer est une maladie complexe influencée par l'effet de l'interaction entre la génétique d'un individu et son environnement qui affecte la susceptibilité d'un individu à développer un cancer , et les différentes techniques de biologie cytogénétique a permis l'identification de la plupart des chromosomes et de leurs anomalies qui en relation ou qui conduisent à les cancers comme par exemple La technique de FISH.

Les mots clés : Mutation, gènes, ADN, carcinogenèse, un cancer, altération génétique,

Devant le jury :

Président : Mme. BENDJEMANA KATIA (Prof)**Université Abbes Laghrour Khenchela**

Promoteur : Mme. SEBIHI Fatima Zohra (MCB)**Université Abbes Laghrour Khenchela**

Examinateur: Mme. DEROUICHE Faouzia (MCB)**Université Abbes Laghrour Khenchela**