

COMPRENDRE LE CANCER : génétique 101

Le présent numéro du Bulletin du PPP décrit le rôle des gènes et des protéines qu'ils produisent dans le développement du cancer.

Principaux concepts

- ADN
- Transcription
- Mutations génétiques
- Édition génétique
- Consortium international sur la génomique du cancer

Bulletins du PPP connexes

- Comprendre le cancer : épigénétique 101
- Comprendre le cancer : notions de base sur les biomarqueurs
- Comprendre le cancer : caractéristiques distinctives

Les gènes sont des blocs d'information constituant les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN) et ayant de nombreuses fonctions dans le corps humain, et dans tous les autres organismes vivants. Ils contiennent le code qui permet aux caractères héréditaires d'être transmis d'une génération à l'autre. Ils dirigent la fabrication des protéines et d'autres molécules qui donnent aux cellules, aux tissus et à l'organisme entier leur structure et leur fonction. De plus, ils régulent la division et la prolifération des cellules.

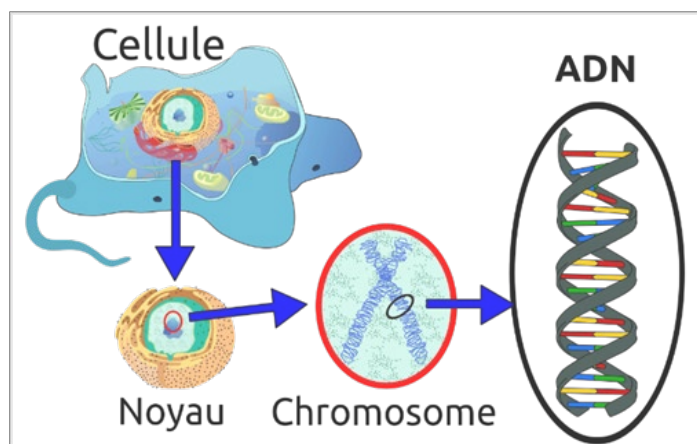
Lorsqu'un gène est défectueux, il peut perturber cette régulation et permettre à certaines cellules de proliférer de façon incontrôlée et de se transformer en tumeurs cancéreuses. Il y a deux façons dont les gènes peuvent être déréglés : ils peuvent être activés ou désactivés par des facteurs environnementaux, par un processus qualifié d'épigénétique, ou ils peuvent muter, c'est-à-dire que leur structure moléculaire est altérée d'une façon qui les fait agir différemment.

Un organisme complexe comme l'être humain contient des billions de cellules, qui contiennent chacune un fil d'ADN (ou génome) identique qui est unique à chaque individu. Les différences génétiques augmentent proportionnellement à la distance évolutive. Les membres d'une même famille ont des génomes distincts mais très semblables, alors que les personnes non apparentées ont moins de points communs génétiques. Les gènes de l'être humain ressemblent plus à ceux du chimpanzé qu'à ceux d'un chien, d'une puce ou d'un champignon, par exemple.

Lorsque les cellules se divisent et que les organismes se reproduisent, les gènes subissent souvent des mutations, produisant des copies imparfaites de l'original. Ces mutations sont souvent bénignes ou même bénéfiques – elles contribuent à l'énorme diversité de formes vivantes sur la planète. Mais parfois, une mutation génétique constitue un facteur dans le développement de maladies comme le cancer.

Cellules et comportement génétique

Les cellules sont les éléments constitutifs de base de tous les êtres vivants. Le corps humain en contient des billions. Elles donnent sa structure au corps, absorbent les éléments nutritifs de la nourriture, convertissent ces nutriments en énergie et exécutent des fonctions spécialisées. Elles contiennent également le matériel génétique de l'organisme. Les cellules sont composées de nombreuses parties appelées organites qui ont chacun une fonction différente. L'organite appelé **noyau** agit comme centre de commande de la cellule, transmettant à la cellule des directives pour sa croissance, sa maturation, sa division ou sa mort. Le noyau contient le matériel génétique de la cellule; il est entouré d'une membrane appelée enveloppe nucléaire qui protège l'ADN et sépare le noyau du reste de la cellule.



Source : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eukaryote_DNA-en.svg

L'ADN : notre empreinte génétique unique

Les molécules d'ADN contiennent les instructions pour fabriquer les protéines de l'organisme. La plupart de l'ADN se trouve dans le noyau cellulaire; cet ADN s'appelle l'ADN nucléaire.

L'information que contient l'ADN est codée à l'aide quatre **bases chimiques** : l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T), qui se lient les unes aux autres en paires – A s'associe toujours à T, et C se lie toujours à G. Un brin d'ADN humain est composé d'environ trois milliards de paires de bases.

Chaque base se fixe également à une molécule de sucre et à une molécule de phosphate. Ensemble, la base, le sucre et le phosphate constituent un **nucléotide**. Les nucléotides s'associent en deux longs brins liés qui forment une spirale appelée double hélice. Cette double hélice ressemble à une échelle : les paires de bases forment les barreaux et les molécules de sucre et de phosphate forment les côtés.

L'ADN peut se **répliquer**, c'est-à-dire faire des copies de lui-même. Chaque moitié de la double hélice peut servir de matrice pour dupliquer la séquence complète. Cette fonction est cruciale lorsque les cellules se divisent, pour assurer que chaque nouvelle cellule reçoit une copie exacte de l'ADN.

Une molécule d'ADN est séparée en structures semblables à un fil appelées chromosomes. Chez les humains, les cellules contiennent normalement 23 paires de chromosomes, donc 46 chromosomes au total. Chaque chromosome s'enroule plusieurs fois de façon compacte autour de protéines appelées **histones** qui dictent sa structure.

L'enroulement de l'ADN chromosomique est plus compact pendant la division cellulaire. Chaque chromosome comporte un point de constriction appelé **centromère**, qui sépare le chromosome en deux sections ou « bras ». L'emplacement du centromère sur chaque chromosome donne à celui-ci sa forme caractéristique. Le centromère peut être utilisé pour localiser des gènes précis.

Fabrication de protéines¹

Les gènes sont des segments d'ADN qui contiennent l'information pour fabriquer une protéine. Chez les humains, la taille des gènes varie de quelques centaines à plus de deux millions de bases d'ADN. Le projet Génome humain estime que l'être humain possède entre 20 000 et 25 000 gènes.

Par un processus appelé **transcription**, l'ADN qui compose un gène est copié en une molécule complémentaire appelée ARN messenger (ARNm). Ensuite, par un processus appelé **traduction**, l'ARNm est décodé en acides aminés. Une séquence de trois bases d'ARNm est appelée un **codon**; chaque codon est traduit en un acide aminé particulier. Les humains possèdent 20 sortes différentes d'acides aminés.

Ces acides aminés s'assemblent en chaînes repliées appelées protéines, qui ont des millions de fonctions. La forme d'une protéine détermine sa fonction.

Seul environ 1 % de l'ADN est constitué de gènes codant des protéines. Les autres 99 % – l'ADN « non codant » – influencent aussi les fonctions cellulaires, notamment en contrôlant l'activité des gènes. Par exemple, certaines séquences d'ADN non codant déterminent le moment et l'endroit où les gènes sont activés ou désactivés. Ces éléments permettent à des protéines spécialisées appelées **facteurs de transcription** d'activer ou de réprimer le processus de transformation de l'information génétique en protéines.

Les chromosomes contiennent aussi de l'ADN non codant. Par exemple, des séquences d'ADN non codant répétées à l'extrémité des chromosomes forment les **télomères**. Ces structures protègent l'extrémité des chromosomes des dommages lors de la duplication du matériel génétique.

Mutations génétiques

Une mutation génétique est une altération permanente dans une séquence d'ADN. La taille des mutations varie d'une seule paire de bases à un grand segment de chromosome comportant plusieurs gènes. La modification du code d'ADN peut influencer la production de protéines. Un gène muté peut produire une différente version ou une différente quantité d'une protéine ou faire cesser complètement la production de la protéine. Ces altérations influencent le fonctionnement de l'organisme.

¹Adapté du site : <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>

Les mutations héréditaires sont transmises par un parent et sont présentes dans pratiquement toutes les cellules du corps d'une personne pendant toute sa vie. Ces mutations sont aussi appelées **mutations germinales** car elles sont présentes dans les ovules ou les spermatozoïdes du parent.

Les mutations héréditaires, y compris celles qui modifient le risque qu'une personne développe certains cancers, peuvent être **récessives** ou **dominantes**. Une mutation génétique dominante ne doit être transmise que par un seul parent pour que sa progéniture soit affectée, alors que deux copies d'une mutation récessive sont requises pour causer une maladie.

Les mutations héréditaires jouent un rôle majeur dans environ de cinq à dix pour cent de tous les cancers. Jusqu'à présent, les chercheurs ont identifié plus de 50 syndromes héréditaires de cancer qui prédisposent une personne à certains cancers. Le tableau ci-dessous en présente quelques exemples.

Cancer	Syndrome de susceptibilité familiale principal	Gène principal	Fonction du gène	Mode de transmission
Sein et ovaires	Syndrome héréditaire des cancers du sein et de l'ovaire	BRCA1, BRCA2	Suppresseur de tumeur	Dominant
Colorectal	CCHSP/syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Réparation de l'ADN	Dominant
Prostate	Syndrome de Li-Fraumeni	p53, CHEK2	Suppresseur de tumeur	Dominant
Leucémie/lymphome	Anémie de Fanconi	FANCA, B, C, D, E, F, G	Réparation de l'ADN	Récessif
Cancers infantiles	Rétinoblastome	RB1	Suppresseur de tumeur	Dominant

Source : Action Cancer Ontario (2013). *Cancer Risk Factors in Ontario: Genetic Susceptibility to Cancer*. Toronto, Action Cancer Ontario.

Les mutations acquises (ou somatiques) surviennent au cours de la vie d'une personne et ne sont présentes que dans certaines cellules, et non pas dans toutes les cellules du corps. Ces modifications peuvent être causées par des facteurs environnementaux tels que les rayons ultraviolets du soleil ou l'exposition à certaines substances chimiques de la fumée du tabac. Elles peuvent également découler d'erreurs pendant la réplication de l'ADN lorsque la cellule se divise. Les mutations acquises dans les cellules somatiques (cellules autres que les spermatozoïdes et les ovules) ne peuvent pas être transmises à la génération suivante.

Les mutations de novo (nouvelles) peuvent être héréditaires ou somatiques. Dans certains cas, la mutation se produit dans un spermatozoïde ou un ovule d'une personne mais elle n'est présente dans aucune autre de ses cellules. Dans d'autres cas, la mutation se produit dans l'œuf fécondé peu après l'union d'un ovule et d'un spermatozoïde.

La plupart des mutations génétiques causant une maladie sont peu fréquentes dans la population générale. Toutefois, certaines modifications génétiques surviennent fréquemment. Les **polymorphismes** nucléotidiques (appelés SNP) sont le type de variation génétique le plus courant chez l'humain. Des SNP dans des gènes qui régulent le système cellulaire de détection et de réparation des problèmes pendant la réplication de l'ADN, le cycle cellulaire, le métabolisme cellulaire et la réponse immunitaire sont associés à la susceptibilité au cancer. La compréhension de la façon dont les

SNP augmentent la susceptibilité au cancer est cruciale pour comprendre divers cancers. Les SNP peuvent également servir de biomarqueurs potentiels pour aider à diagnostiquer et à traiter le cancer. Les études d'association sur tout le génome analysent des centaines ou des milliers de SNP simultanément pour déceler les SNP qui sont présents plus fréquemment chez les personnes atteintes d'un cancer particulier que chez les personnes qui n'en sont pas atteintes.

Fonction des gènes liés au cancer²

La plupart des gènes qui contribuent au développement du cancer appartiennent à l'une de trois grandes catégories : les gènes suppresseurs de tumeur, les oncogènes et les gènes de réparation de l'ADN.

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes protecteurs qui restreignent normalement la croissance cellulaire en surveillant la vitesse à laquelle les cellules se divisent, en réparant l'ADN mal apparié et en contrôlant le moment où les cellules meurent. Lorsqu'un gène suppresseur de tumeur subit une mutation, les cellules prolifèrent de façon incontrôlée et peuvent finir par former une tumeur. Deux gènes suppresseurs de tumeur, p53 et TP53, sont les gènes les plus fréquemment mutés chez les personnes cancéreuses. Dans plus de 50 % des cancers, le gène p53 est absent ou endommagé. La plupart des mutations du gène p53 sont acquises. Les mutations germinales de p53 sont rares, mais les patients qui en sont porteurs présentent un risque élevé de développer de nombreux types de cancers différents.

Les mutations germinales des gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2 augmentent le risque qu'une femme développe un cancer du sein ou des ovaires et qu'un homme développe un cancer de la prostate ou du sein. La mutation de ces gènes augmente également le risque de cancer du pancréas et de mélanome chez les femmes et chez les hommes.

Les gènes de réparation de l'ADN produisent normalement des protéines qui corrigent les erreurs pendant la répllication de l'ADN. Bon nombre de ces gènes agissent comme suppresseurs de tumeur. BRCA1, BRCA2 et p53 sont tous des gènes de réparation de l'ADN. Si une personne est porteuse d'une erreur dans un gène de réparation de l'ADN, les erreurs ne sont pas corrigées, ce qui entraîne des mutations et peut mener à un cancer. Les mutations de gènes de réparation de l'ADN peuvent être héritées ou acquises.

Les oncogènes mutés transforment les cellules saines en cellules cancéreuses. La plupart des oncogènes mutés sont acquis et non hérités. Les cellules de cancer du sein et des ovaires peuvent contenir une version mutée du gène HER2, qui contrôle la croissance cellulaire.

Édition génétique

L'édition génétique (aussi appelée édition génomique) permet d'ajouter, de retirer ou de modifier du matériel génétique à des endroits précis dans le génome. La technique d'édition génétique la plus connue, CRISPR-Cas9 (« clustered regularly interspaced short palindromic repeats and CRISPR-associated protein 9 »; courte répétition palindromique groupée et régulièrement espacée et protéine 9 associée à CRISPR), est basée sur un système naturel

²Adapté du site : <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/genetics/genetics-cancer>

d'édition génétique trouvé dans des bactéries. Les microbes effectuent des « corrections » de leur propre code génétique pour se protéger des virus.

L'édition génomique pourrait révolutionner la prévention et le traitement des maladies humaines, y compris le cancer. La plupart des travaux de recherche sur l'édition génomique sont effectués dans des modèles animaux. Cependant, des travaux récents ont porté sur l'édition de cellules somatiques humaines (qui ne peuvent pas être transmises aux générations futures). Un essai clinique de phase I financé par l'Université de Pennsylvanie a débuté en septembre 2018. Dans cette étude, la technique CRISPR est utilisée pour traiter 18 patients atteints d'un myélome multiple, d'un mélanome, d'un sarcome synovial ou d'un liposarcome.³ Des cellules du système immunitaire des patients seront prélevées, modifiées génétiquement en laboratoire et réinjectées aux patients dans l'espoir que ces cellules modifiées cibleront et détruiront les cellules cancéreuses.

Il ne faut pas s'étonner que la technologie CRISPR soit associée à un grand nombre d'importantes préoccupations d'ordre éthique. La modification de gènes dans les ovules ou les spermatozoïdes (cellules germinales) ou de gènes d'un embryon pourraient être transmises aux générations futures. C'est pourquoi une grande partie de la communauté scientifique internationale a condamné les actions de He Jiankui, un chercheur chinois qui a utilisé le système CRISPR-Cas9 pour éditer les cellules germinales de fillettes jumelles.

Françoise Baylis, bioéthicienne canadienne de l'Université Dalhousie, souligne que les bienfaits potentiels de l'édition génétique ne sont pas garantis ni inoffensifs. Les risques peuvent comprendre l'activation accidentelle de gènes causant le cancer ou le déclenchement d'une réponse immunitaire nocive. Ces techniques pourraient également « exacerber les inégalités existantes et entraîner la violation de droits humains, une nouvelle vague d'eugénisme et une augmentation de la discrimination et de la stigmatisation. »⁴ À l'heure actuelle, la loi canadienne sur l'édition génétique de cellules germinales humaines est l'une des plus restrictives du monde.⁵

Consortium international sur la génomique du cancer (ICGC)

L'ICGC, mis sur pied en 2007, a constitué la première étape d'un projet visant à cartographier de façon étendue et exhaustive les aberrations structurales du génome et à lever le voile sur les fondements moléculaires du cancer. Au terme d'efforts mondiaux coordonnés, ce projet a séquencé le génome de 25 000 cancers primaires non traités et généré des données qui ont véritablement transformé la recherche sur le cancer dans le monde entier.

Le deuxième projet de l'ICGC, le projet PCAWG (« Pan Cancer Analysis of Whole Genomes »; analyse de génomes entiers de cancer), a débuté en 2013 en ayant pour objectif d'analyser environ 2 600 génomes entiers de la plus grande qualité pour 38 types de cancers. Ce projet a réuni des milliers de scientifiques. En février 2020, un numéro spécial complet de la revue *Nature* a été consacré aux résultats de ces travaux. Par le biais de différents portails de données, ce projet met à la disposition de la communauté scientifique une ressource exhaustive pour la recherche sur la génomique du cancer. En jumelant le séquençage du génome complet du cancer à un ensemble d'outils d'analyse, il est possible de caractériser chaque modification génétique décelée dans un cancer,

³Cet essai s'intitule « NY-ESO-1-redirected CRISPR (TCRendo and PD1) Edited T Cells (NYCE T Cells) » (NCT03399448).

⁴Baylis, F. (2018). The Potential Harms of Human Gene Editing Using CRISPR-Cas9. *Clinical Chemistry*, 64(3) : 489-491.

⁵Knoppers, B.M., Nguyen, M.T., Noohi, F. et Kleiderman, E. (2018). *Human Genome Editing: Ethical and Policy Considerations. Policy Brief*. Montréal, Centre de génomique et de politiques (CGP), Centre d'innovation Génome Québec et Université McGill.

tous les processus qui ont généré ces mutations et même l'ordre des événements clés qui se sont produits au cours de l'histoire de ce cancer.

L'ICGC a publié un document de présentation sur l'évolution de l'ICGC, qui examine son rôle pour amener la génomique à la clinique. Cela a mis la table pour le lancement du projet ARGO (« Accelerate Research in Genomic Oncology »; accélération de la recherche en oncologie génomique) de l'ICGC en 2016. Ce projet vise à relier les données génomiques existantes provenant de plus de 100 000 patients à de nouvelles données génomiques et informations cliniques et médicales. Cela comprend des renseignements sur les habitudes de vie, les états comorbides, le diagnostic, la toxicité du traitement, la réponse au traitement et la survie. Grâce à ces données intégrées à grande échelle, les chercheurs, les scientifiques, les décideurs et les cliniciens pourront travailler avec les patients, les fournisseurs de soins, l'industrie et d'autres intervenants pour faire progresser la médecine de précision, élaborer des stratégies de prévention, caractériser des marqueurs de détection précoce et améliorer la spécificité des critères et des méthodes diagnostiques et pronostiques.

Pour en savoir plus, consultez le site <https://www.icgc-argo.org/> (en anglais seulement).

Références :

- U.S. Department of Health and Human Services. *The New Genetics*. National Institute of General Medical Sciences. NIH Publication No. 10662. Révisée en avril 2010. <https://www.nigms.nih.gov/education/Booklets/the-new-genetics/Documents/Booklet-The-New-Genetics.pdf>
- Genetics Home Reference est un site Web de santé grand public de la National Library of Medicine des États-Unis, qui fait partie des National Institutes of Health. Ce site Web fournit de l'information pour le grand public au sujet des effets des variations génétiques sur la santé humaine. <https://ghr.nlm.nih.gov/>
- Griffiths, A.J.F. et coll. *Introduction à l'analyse génétique*. 6^e édition. Traduction de Chrystelle Sanlaville. Révision scientifique par Dominique Charmot-Bensimon. de Boeck (Verlag) : Bruxelles. <https://www.furet.com/media/pdf/feuillestage/9/7/8/2/8/0/4/1/9782804175580.pdf>

Visionnez les vidéos suivantes pour mieux comprendre la génétique :

- Inserm. *Le génome, comment ça marche ?* (YouTube) 28 juillet 2017 [2 :48 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=pnYNSbCWBLg>
- Fondation cancer du sein du Québec. *La génétique*. (YouTube) 8 février 2021 [2 :33 minutes]
- yourgenome. From DNA to protein - 3D. (YouTube) 7 janvier 2015 [2:41 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA> (en anglais seulement)
[Pour en savoir plus, consultez le site <https://www.yourgenome.org/>]
- Genomics Education Programme. *Introducing Genomics in Healthcare*. (YouTube) 25 juin 2014 [7:43 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=KiQgrK3tge8> (en anglais seulement)
- McGovern Institute. *Genome Editing with CRISPR-Cas9*. (YouTube) 5 novembre 2014 [4:12 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=2pp17E4E-O8> (en anglais seulement)
- European Society for Medical Oncology. *Accelerating Medical Breakthroughs in Cancer with Fabien Calvo* (YouTube) 11 octobre 2017 [3:59 minutes] https://youtu.be/2ct1Vss_i7c (en anglais seulement)

Révisure : Louisa Salemi, Ph.D.
Date de la dernière révision : 11 mars 2020