

# Oncogenèse colorectale

## Colorectal oncogenesis

P. Laurent-Puig, J. Agostini, K. Maley

Université Paris-Descartes, UMR-S775, Pôle de Biologie, Hôpital Européen Georges-Pompidou AP-HP,  
45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France

<pierre.laurent-puig@parisdescartes.fr>

Tirés à part : P. Laurent-Puig

**Résumé.** Les progrès récents dans le domaine de la biologie moléculaire nous ont permis d'identifier au moins deux types de mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse colorectale : l'instabilité chromosomique (CIN) et l'instabilité génétique. Même si les deux mécanismes moléculaires sont différents, les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques semblent être identiques. Le groupe le plus fréquent des cancers colorectaux (CCR), qui représente 80 % des CCR sporadiques, est caractérisé par des pertes alléliques sur le bras court du chromosome 17 et 8 et sur le bras long du chromosome 5, 18 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeurs *TP53*, *APC*, *SMAD2* et *SMAD4*. Toutes ces altérations sont regroupées sous le phénotype CIN. Une instabilité génétique appelée MSI (*microsatellite instability* ou instabilité des microsatellites), qui résulte d'un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), est présente dans 12-15 % des CCR. Elle conduit à l'accumulation de mutations dans des gènes contrôlant l'apoptose et le cycle cellulaire (*TGFBR1*, *BAX* ou *CASPASE5*). Plus récemment, l'existence d'un troisième phénotype a été suggérée. La caractérisation principale associée à ce groupe de CCR est l'hyperméthylation de la région promotrice de nombreux gènes, conduisant à leur inactivation. Une mutation activatrice du gène *BRAF* est fréquemment associée à ce phénotype. Comme décrit ci-dessus, le CCR montre une hétérogénéité génétique, mais les conséquences en termes d'altérations des voies de signalisation sont similaires. Par exemple, l'activation des voies de signalisation Wnt peut résulter de l'inactivation du gène *APC* dans le phénotype CIN ou d'une mutation activatrice de la  $\beta$ -caténine dans les tumeurs MSI. L'inactivation de la voie du TGF $\beta$  est également présente dans les deux types de tumeurs et est entraînée par *SMAD4*, et plus rarement par une mutation inactivant *SMAD2* dans les cancers de phénotype CIN ou par l'existence d'une mutation du gène du récepteur du TGF $\beta$  de

**Abstract.** Recent progress in the field of molecular biology has allowed us to identify at least two different molecular mechanisms implicated in colorectal carcinogenesis (CRC): chromosomal instability (CIN) and genetic instability. Even though the two molecular mechanisms differ, their signalling pathways, implicated in malignant transformation of colonic epithelial cells, appear to be similar. The most frequent group of CRC, which represents 80% of sporadic CRC, is characterized by allelic losses on the short arm of chromosome 17 and 8 and on the long arm of chromosome 5, 18 and 22. These allelic losses are associated with mutations in *TP53*, *APC*, *SMAD2* and *SMAD4* genes. All of these alterations are grouped under the phenotype CIN. A genetic instability termed MSI (*microsatellite instability*), which results from a mismatch repair (MMR) deficiency, appears in 12-15% of CRC cases. The presence of MMR deficiency leads to the accumulation of mutations in genes controlling cell cycle and apoptosis (*TGFBR1*, *BAX* or *CASPASE5*). More recently, the existence of a third phenotype was suggested. The main alteration associated with this group of tumors is the hypermethylation of the promoter region of numerous genes, leading to their inactivation. An activating mutation of *BRAF* is frequently associated with this phenotype. As described above, CRC shows genetic heterogeneity, however the consequences in terms of signalling pathway alterations are similar. For example, the activation of Wnt signalling pathways can result from the inactivation of the *APC* gene in the CIN phenotype or from an activating mutation in the  $\beta$ -catenin gene in MSI tumors. The inactivation of TGF $\beta$  pathways is also present in both tumor types and is driven by *SMAD4*, and more rarely by a *SMAD2* inactivating mutation in CIN tumors, or by the existence of a frame-shift mutation occurring in a polyG coding track of the TGF $\beta$  (*transforming growth factor*) receptor type II in MSI tumors. The RAS-MAP kinase pathway is activated by *KRAS* mutations in CIN tumors or

type II dans les tumeurs MSI. La voie RAS-MAP kinase est activée par des mutations du gène *KRAS* dans les tumeurs CIN ou par une mutation de *BRAF* dans les tumeurs MSI. La voie p53 est inactivée par l'inactivation du gène *TP53* dans les tumeurs CIN ou par une mutation du gène *BAX* dans les tumeurs MSI. ▲

**Mots clés :** cancer colorectal, phénotype CIN, phénotype MSI, phénotype CIMP

by *BRAF* mutations in MSI tumors. The p53 pathway is inactivated by *TP53* inactivation in CIN tumors or by *BAX* inactivating mutations in MSI tumors. ▲

**Key words:** colorectal cancer, CIN phenotype, MSI phenotype, CIMP phenotype

## Introduction

Si les cancers colorectaux (CCR) sont des tumeurs très homogènes sur le plan de leurs caractéristiques anatomopathologiques (90 % sont des adénocarcinomes), les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis d'individualiser trois mécanismes moléculaires de carcinogenèse colorectale. Au moins deux de ces mécanismes moléculaires à l'origine des cancers sont étayés par l'existence de deux types de prédispositions héréditaires majeures aux CCR : la polyposé adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC pour *hereditary non polyposis colon cancer*. Le troisième, dont l'autonomie par rapport aux deux autres est difficile à affirmer aujourd'hui, n'a pas de traduction connue à ce jour en tant que prédisposition génétique.

Ces mécanismes de carcinogenèse se traduisent sur le plan du phénotype tumoral par l'existence d'une instabilité chromosomique (CIN, pour *chromosomal instability*), d'une instabilité génétique (MSI, pour *microsatellite instability* ou instabilité des microsatellites) ou d'une hyperméthylation des îlots CpG des régions régulatrices des gènes (CIMP, *CpG island methylator phenotype*). Bien que les mécanismes de carcinogenèse soient différents, il semble que les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des cellules épithéliales coliques soient identiques.

## Mécanismes moléculaires de carcinogenèse

### Phénotype CIN

Ce phénotype CIN est celui qui est le plus fréquent parmi les CCR, puisqu'il rend compte de 80 % des CCR sporadiques. Il est caractérisé par la survenue de

pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs, *TP53* et *APC*, respectivement localisés sur le bras court du chromosome 17 et sur le bras long du chromosome 5 et participent ainsi à l'inactivation biallélique de ces gènes. Sur le bras long du chromosome 18, l'identification du gène suppresseur de tumeur ciblé par les pertes alléliques n'est pas certaine (plusieurs gènes sont des candidats potentiels : *DCC*, *SMAD2* ou *SMAD4*). Sur les chromosomes 1p, 8p et 22q, aucun gène suppresseur de tumeur n'a pu être identifié jusqu'à présent. Ces pertes alléliques sont souvent associées à un contenu anormal en ADN (aneuploïdie). Les mécanismes moléculaires à l'origine de cette CIN sont largement incompris. La survenue de mutations stop du gène *APC*, en conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée, pourrait jouer un rôle. En effet, la protéine APC maintient la polymérisation des microtubules et se lie avec la protéine BUB1 qui, elle-même, interagit avec les kinétochores des chromosomes. Ainsi, l'altération du gène *APC* pourrait conduire à la CIN en favorisant les anomalies de ségrégation chromosomique [1, 2]. Cependant, l'inactivation du gène *APC* n'est probablement pas suffisante pour provoquer la CIN, et d'autres gènes sont probablement impliqués, en particulier ceux participant au contrôle du fuseau mitotique lors de la division cellulaire. La présence de mutations des gènes *BUB1*, *BUB1B* et *TP53* pourrait elle aussi entraîner une CIN [3, 4]. Des anomalies du nombre et de la fonction des centrosomes ont été impliquées dans la survenue d'une CIN. L'amplification du gène *AURKA* (Aurora Kinase A), une sérine thréonine kinase associée au centrosome, est fréquente dans les CCR [5] et associée au phénotype CIN [6].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979452>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979452>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)