

Faits et arguments

Des andro- et parthénogénotes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer

From human andro- and parthenogenesis (hydatidiform moles and benign ovarian teratomas) to cancer

P. Coullin *

Inserm U 493 endocrinologie et génétique du développement et de la reproduction, 32, rue des Carnets, 92140 Clamart, France

Reçu le 31 mars 2005 ; accepté le 31 mai 2005

Disponible sur internet le 07 juillet 2005

Résumé

Le phénomène d’empreinte parentale émergeant chez les mammifères est à l’origine d’une barrière qui interdit le développement normal des conceptions parthénogénétiques et androgéniques que sont respectivement les tératomes bénins de l’ovaire et les môles hydatiformes. L’évolution hautement pathologique et diamétralement opposée de ces concepts s’inscrit dans une dualité des rôles respectifs des chromosomes maternels et paternels dans le développement de l’embryon et des annexes. Ces pathologies provenant généralement d’un dysfonctionnement accidentel du système gamétogenèse–fécondation sont plus souvent sporadiques, mais il existe des facteurs favorisants, des cas familiaux, suggérant l’implication de facteurs génétiques qui ne sont pas totalement élucidés.

Les conceptions andro- et parthénogénétiques humaines et plus particulièrement les môles peuvent dégénérer en cancer. Le déséquilibre des gènes soumis à empreinte, événement initiateur du développement anarchique du conceptus, l’expression anarchique de nombreux autres gènes par effet cascade et l’acquisition et/ou la perte secondaire d’oncogènes ou d’anti-oncogènes, sont autant d’éléments pouvant intervenir sur cette dérive cancéreuse. Du fait du caractère très particulier de ces tumeurs (matériel chromosomique paternel pour les choriocarcinomes), les facteurs immunologiques, voire environnementaux doivent également être pris en compte. Un nombre croissant de travaux est publié sur ce sujet qui intéresse de nombreuses disciplines de la médecine et de la génétique. Des avancées importantes ont été faites. Par exemple, le rôle de certains gènes (parmi eux : HOX, Tim P3, E-cad et P16) et la découverte d’anomalies chromosomiques récurrentes (7q21 + et 8p21-) dans les processus qui conduisent de la môle au choriocarcinome. Mais l’ensemble de ces phénomènes est complexe et hétérogène et si le modèle des andro- et parthénogénotes est très attrayant pour de nombreuses études, beaucoup de questions restent en suspens.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Genomic imprinting is a process that appeared in mammals. This phenomenon blocks the normal development of parthenogenic and androgenic conceptuses, that is to say benign ovarian teratomas and hydatidiform moles respectively. Pathological modifications of these conceptuses depend on whether the chromosomes come from the mother or father.

These pathologies are associated with an accidental anomaly during gametogenesis and/or fertilizing. These reproductive anomalies are sporadic and some familial cases may exist suggesting a genetic control of such diseases. The human andro- and parthenogenetic conceptuses, but more frequently the moles, may be invasive (choriocarcinoma). An imbalance of the imprinting genes may initiate the deregulation of other genes, including oncogenes and anti-oncogenes, which can explain the cancerous modification. Immunological and environmental factors must be also considered (presence of the only paternal chromosomes in the choriocarcinoma).

Numerous works on this subject are published and some recent important discoveries underline the roles of genes HOX, Tim P3, E-cad and p-16, and the recurrent chromosome anomalies 7q21 + and 8p21- in the mole to choriocarcinoma processing.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.coullin@inserm.ipsc.u-psud.fr (P. Coullin).

Although these phenomena are complex and heterogeneous, the andro- and parthenogenote conceptuses are particularly interesting models with which to understand developmental disorders and cancerous progression.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Môle hydatiforme ; Choriocarcinome ; Tératome bénin de l'ovaire ; Empreinte parentale ; Oncogénèse ; Anomalie chromosomique

Keywords: Hydatidiform mole; Choriocarcinoma; Benign ovarian teratomas; Genomic imprinting; Oncogenesis; Chromosome abnormality

1. Introduction

Contrairement à ce qui peut être observé chez certaines plantes ou espèces animales, parthénogénèse et androgénèse aboutissent chez les mammifères, et chez l'homme en particulier, à des conceptions hautement pathologiques. Le phénomène d'empreinte parentale est à l'origine de cette barrière et de l'évolution diamétralement opposée de ces conceptus dont les chromosomes ne proviennent que d'un seul de leurs parents. De fait, les tératomes bénins de l'ovaire (TBO) issus de la parthénogénèse sont composés d'un mélange anarchique de tissus souvent très différenciés appartenant aux trois feuilletts embryonnaires. Les môles hydatiformes complètes d'origine androgénique (anCHM), sont caractérisées par l'absence d'embryon et la dégénérescence villose totale du placenta.

Dans la majorité des cas, l'événement initial est une erreur dans le processus gamétogénèse–fécondation. Ces pathologies sont très généralement sporadiques, mais il existe des facteurs favorisants, des cas familiaux, suggérant l'implication de facteurs génétiques qui ne sont pas totalement élucidés.

Les conceptions andro- et parthénogénétiques humaines peuvent dégénérer en cancer. Les môles, en particulier, peuvent devenir invasives et évoluer en choriocarcinome dont le pronostic varie de la régression spontanée au décès de la patiente. Le dérèglement des gènes soumis à empreinte, événement initiateur, est-il le seul moteur de cette dérive tumorale ? Est-il amplifié ou relayé durant le développement anarchique du conceptus par l'acquisition et/ou la perte secondaire d'oncogènes ou d'anti-oncogènes ?

2. Étiologies et incidences

2.1. Les môles hydatiformes complètes

Parmi les maladies trophoblastiques gestationnelles, les grossesses môlares ont été particulièrement bien décrites par E. Philippe et al. [1]. Les môles hydatiformes complètes (CHM) sont caractérisées par une dégénérescence hydropique complète des villosités placentaires, l'ensemble évoquant une grappe de raisins (Fig. 1). Il n'est jamais retrouvé trace de sac amniotique, d'embryon et de vascularisation. Les CHM observées ont une formule chromosomique se répartissant en 90 % de 46XX et 10 % de 46XY, et sont donc a priori diploïdes. Kajii et Ohama en 1977 [2], en exploitant certains polymorphismes fluorescents des chromosomes, ont montré que les CHM sont en fait pseudodiploïdes car tous leurs chromosomes sont d'origine paternelle. Cette découverte leur vaut la précision de môle complète androgénique (anCHM). L'étiologie androgénique des CHM a été confirmée par d'autres études [3–5] et deux situations ont été documentées. D'une part l'éviction du pronucléus maternel et le doublement du pronucléus paternel : dans ces cas tous les marqueurs sont homozygotes et les caryotypes observés ont toujours été 46XX. De l'autre, l'éviction du pronucléus maternel et la fécondation par deux spermatozoïdes (dispermie) : un certain nombre de marqueurs peuvent donc être hétérozygotes et les caryotypes se répartissent en 46XX et 46XY (Fig. 2). Si l'ADN nucléaire paraît donc exclusivement d'origine paternelle, une part importante des mitochondries et du cytoplasme provient cependant de la mère.

L'incidence des CHM est devenue faible en Europe, en Amérique du Nord et dans les pays industrialisés (elle est comprise entre 1/5000 et 1/2500 naissances). D'après un



Pièce opératoire

Villosités môlares

Fig. 1. Trois aspects d'une môle hydatiforme complète (CHM) : 1.A. À l'ouverture de la pièce opératoire. 1.B. Fragment en suspension dans du liquide physiologique. 1.C. Coupe histologique.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9329352>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9329352>

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