

Mécanismes de réparation de l'ADN et cancer du colon.

Eric Jullian – Laboratoire d'Oncogénétique – Groupe hospitalier Cochin – Saint Vincent de Paul – La Roche Guyon – eric.jullian@cch.ap-hop-paris.fr

L'ADN est soumis en permanence à un très grand nombre d'agressions qui peuvent conduire à des altérations de l'information génétique. Les cellules possèdent tout un arsenal de gènes (plus de 125 répertoriés à ce jour) pour réparer ces lésions. Un défaut de réparation peut conduire à l'apoptose dans le meilleur des cas ou à un processus de tumorigénèse.

Les principaux systèmes de réparation sont : la réparation des erreurs de réplication (MMR - MisMatch Repair), la réparation des dimères de thymidine ou les additions de grosses molécules à l'ADN (NER – Nucleotide Excision Repair), la réparation des oxydations, méthylations ou déaminations des bases (BER - Base Excision Repair) et les réparations des cassures (HR et NHEJ - Homologous recombination et Non Homologous End Joining).

Dans les tumeurs colorectales héréditaires, deux de ces systèmes de réparation sont impliqués. Dans les cancers coliques héréditaires non polyposiques (HNPCC), ce sont les gènes de réparation des mésappariements qui présentent des mutations (MLH1 et MSH2 principalement). Une mutation hétérozygote associée à un phénomène d'haplo-insuffisance ou de méthylation de promoteur, va entraîner un défaut de réparation des erreurs de réplication. Ces phénomènes sont plus fréquents au niveau des séquences répétées (microsatellites). Cela aura pour conséquence d'aggraver le processus d'instabilité génétique. La progression de la tumorigénèse risque d'être accélérée.

Récemment un autre système de réparation de l'ADN a été associé à des cancers coliques (Al Tassan et coll. 2002 et suivants). C'est le système d'excision de base (BER). Il a été associé à des cancers héréditaires coliques qui présentent un phénotype polyposique mais en l'absence de mutation du gène APC (polypose familiale colique). Le gène mis en cause est MYH qui code pour une Adénine-ADN-Glycosylase. Cette enzyme excise les adénines associées à des guanines oxydées (la 8-oxo-guanine par exemple). Cela entraîne le changement d'une paire G-T par une paire T-A. Les mutations retrouvées représentent jusqu' 20 % des polyposes sans mutation du gène APC (Sampson et coll. 2003) dans des populations ciblées (Royaume Uni).

Un cancer colorectal familial peut bénéficier d'un diagnostic génétique portant sur les gènes de réparation, soit du système MMR, soit sur le gène MYH en fonction du phénotype instable ou polyposique. La recherche de mutations de ce dernier sera effectuée après avoir éliminé des anomalies du gène APC. Mais l'incidence des mutations du gène MYH dans les cancers familiaux polyposiques devra être affinée pour des populations plus hétérogènes que celles étudiées à ce jour.