

6

Polymorphismes génétiques

C'est sur le cancer du poumon qu'ont été initiées, à la fin des années 1980, les premières études concernant les SNPs⁶ de gènes impliqués dans le métabolisme des toxiques chimiques (Caporaso et coll., 1989). La liste des polymorphismes des enzymes du métabolisme rapportée dans ce chapitre n'est pas exhaustive. Nous présentons ceux pour lesquels des méta-analyses ou analyses groupées ont été réalisées et publiées. Ces synthèses permettent en effet d'avoir une vision d'ensemble du rôle d'un polymorphisme dans la survenue du cancer du poumon.

Cytochrome P450

La famille des cytochromes P450 est très largement impliquée dans le métabolisme des substances exogènes. *CYP1A1* est un gène de la phase I qui est impliqué dans le métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques. Deux variants ont été décrits, le premier dans l'intron 6 (polymorphisme Msp1) et le second dans l'exon 7. Ces deux polymorphismes semblent par ailleurs liés. Les résultats du lien entre *CYP1A1* et le risque de cancer du poumon sont assez discordants. Des associations significatives et positives ont été observées dans les populations japonaises (Nakachi et coll., 1991 ; Okada et coll., 1994). Ces associations semblaient par ailleurs plus fortes chez les sujets « petits fumeurs » par rapport à des sujets « grands fumeurs » (Nakachi et coll., 1993). En dehors de ces populations japonaises, les résultats ont été beaucoup plus discordants. Deux méta-analyses ont été conduites sur les polymorphismes de *CYP1A1* et le risque de cancer du poumon (Houlston, 2000 ; Vineis et coll., 2003). À partir de 15 études, Houlston montre un effet très modeste et non significatif des 2 polymorphismes avec un OR = 1,1 (IC 95 % [0,9-1,2]) pour Msp1 et un OR à 1,3

6. Les SNPs (de l'anglais *Single Nucleotide Polymorphisms*) désignent, en génétique, des variations (ou polymorphismes) d'une seule paire de base du génome.

(IC 95 % [0,9-1,8]) pour l'exon 7. La méta-analyse de Vineis et coll. (2003) a, en revanche, mis en évidence un OR de cancer du poumon associé au polymorphisme MspI de 2,4 (IC 95 % [1,2-4,8]) dans les études impliquant des populations caucasiennes. Ce résultat n'était pas retrouvé dans les populations asiatiques.

GSTM1

GSTM1 est une enzyme de phase II qui permet la conjugaison de substances électrophiles susceptibles de former des adduits à l'ADN avec des molécules de glutathion pour créer des composés hydrophiles moins réactifs pouvant être excrétés dans les urines. Environ 50 % de la population caucasienne présente une délétion complète du gène *GSTM1*, conduisant à une enzyme totalement inactive (Garte et coll., 2001). Ces sujets ont donc une capacité de conjugaison moindre et un risque de cancer du poumon potentiellement plus élevé.

De très nombreuses études de la relation entre le polymorphisme de *GSTM1* et le risque de cancer du poumon ont été développées. Une méta-analyse sur 130 études a été publiée très récemment (Ye et coll., 2006). Elle met en évidence un OR de cancer du poumon de 1,18 (IC 95 % [1,14-1,23]). Ce résultat confirme la méta-analyse de Benhamou et coll. (2002) qui a mis en évidence à partir de la réunion de 43 études un OR de cancer du poumon de 1,17 (IC 95 % [1,07-1,27]).

De nombreuses études se sont également intéressées aux effets conjoints des polymorphismes de *CYP1A1* et *GSTM1*. Hung et coll. (2003) ont réuni 14 études cas-témoins sur les cancers du poumon dans des populations caucasiennes non fumeuses. Les résultats mettent en évidence une relation assez forte avec le polymorphisme de l'exon 7 (OR = 3 ; IC 95 % [1,5-5,9]) et une association beaucoup plus modérée et très proche du point de vue de l'estimation de l'association des deux méta-analyses citées ci-dessus pour le polymorphisme de *GSTM1* (OR = 1,2 ; IC 95 % [0,9-1,6]). L'étude de l'effet conjoint des 2 polymorphismes mettait en évidence un OR de cancer du poumon relativement élevé chez les sujets présentant les 2 mutations délétères (OR = 4,7 ; IC 95 % [2,0-10,9]).

Glutathion-S-transférases

GSTP1 est un membre de la famille des glutathion-S-transférases. C'est également une enzyme de la phase II, dont l'expression dans le poumon est forte. Deux polymorphismes ont été identifiés sur le gène *GSTP1* qui

confèrent une perte d'activité enzymatique (Saarikoski et coll., 1998). La méta-analyse de Ye et coll. (2006) a réuni 25 études cas-témoins sur le cancer du poumon et le polymorphisme de *GSTP1* 105V. Le méta-OR de cancer du poumon était de 1,04 (IC 95 % [0,99-1,09]). Un nombre plus restreint d'études (n = 4) ont concerné le polymorphisme 114V de *GSTP1*. Le méta-OR de cancer du poumon était de 1,1 (IC 95 % [0,9-1,4]).

GSTT1 est un autre membre de la famille des glutathion-S-transférases, impliqué dans le métabolisme des petites molécules (par exemple les molécules de monohalométhane et d'oxyde d'éthylène du tabac). Le polymorphisme de *GSTT1* est lié à une délétion allélique complète qui concerne environ 10-20 % de la population caucasienne (Garte et coll., 2001). Le polymorphisme de *GSTT1* est en général décrit comme non associé au risque de cancer du poumon (Wu et coll., 2004). La méta-analyse de Ye et coll. (2006) a réuni 44 études cas-témoins. Le méta-OR estimé est de 1,1 (IC 95 % [1,0-1,2]).

EPHX

EPHX est un gène impliqué à la fois dans la phase d'activation et de détoxification de molécules présentes dans la fumée de tabac. Deux polymorphismes ont été mis en évidence (sur l'exon 3 et sur l'exon 4). Ils entraînent une variabilité de l'activité de l'époxyde hydrolase. Une méta-analyse récente a réuni 13 études cas-témoins sur le cancer du poumon (Kiyohara et coll., 2006). Le polymorphisme de l'exon 3 entraîne une diminution de l'activité enzymatique. Le risque de cancer du poumon associé à ce polymorphisme était non significatif sur l'ensemble des 13 études. La sélection d'études incluant des populations caucasiennes mettait en évidence une diminution du risque de cancer du poumon (méta-OR = 0,6 ; IC 95 % [0,4-1,0]). Le polymorphisme de l'exon 4 était associé à une augmentation modérée non significative du risque (OR = 1,3 ; IC 95 % [0,9-1,9]). En 2002, une analyse sur données regroupées avait été publiée (Lee et coll., 2002). Les résultats montraient une diminution modérée du risque de cancer du poumon associé au polymorphisme de l'exon 3 (OR = 0,7 ; IC 95 % [0,5-1,0]), et une augmentation également modeste associée au polymorphisme de l'exon 4 (OR = 1,18 ; IC 95 % [0,9-1,5]).

De nombreux autres gènes ont été investigués avec le cancer du poumon (par exemple *CYP2E1*, *CYP2A6*, *CYP2A13*, *CYP2D6*, *NAT1*, *NAT2*...). Les résultats de ces études ressemblent à ceux présentés ci-dessus avec des résultats plus ou moins concordants et des associations modestes, entre 1 et 2.

Gènes de réparation de l'ADN

D'autres gènes peuvent influencer le risque de cancer, notamment ceux intervenant dans la réparation de l'ADN. Puisque des anomalies de presque toutes les voies de réparation conduisent à des prédispositions importantes à développer des cancers, on peut imaginer qu'une diminution de la capacité individuelle à réparer l'ADN puisse aussi constituer un facteur de risque de cancer. Des études ont mis en évidence une corrélation entre la capacité de réparation et certains polymorphismes de gènes de la réparation (Benhamou et Sarasin, 2005, pour revue) et les effets de polymorphismes de gènes impliqués dans divers systèmes de réparation (BER, NER et DSBR en particulier) sur le risque de cancer du poumon ont été évalués. Seuls les résultats d'études internationales et de méta-analyses sont résumés ici.

Concernant le système BER, Hung et coll. (2005) rapportent pour le polymorphisme Ser326Cys du gène *OGG1* (8-oxoguanine DNA glycosylase) une augmentation du risque de cancer du poumon associée au génotype Cys/Cys (OR = 1,24 ; IC 95 % [1,01-1,53]) dans une méta-analyse de 7 études portant sur plus de 3 000 cas et 3 000 témoins. En revanche, aucune association n'a été observée pour les polymorphismes Arg194Trp et Arg280His du gène *XRCC1* (*X-ray repair cross-complementing group 1*) et le polymorphisme Asp148Glu du gène *APEX1* (*apurinic/apyrimidic endonuclease*).

Plusieurs études ont analysé deux polymorphismes du gène *XPD/ERCC2* (Asp312Asn et Lys751Gln), impliqués dans la NER, et ont fait l'objet de deux méta-analyses (Benhamou et Sarasin, 2005 ; Manuguerra et coll., 2006). Le risque de cancer du poumon chez les individus porteurs de l'allèle variant au codon 312 (génotypes GA+AA) n'est pas significativement augmenté par rapport aux sujets homozygotes pour l'allèle de référence (génotype GG). Une faible augmentation du risque, de l'ordre de 10 %, a été observée chez les sujets porteurs de l'allèle codant la Gln à la position 751 dans une des deux méta-analyses (Manuguerra et coll., 2006).

Deux méta-analyses récentes (Manuguerra et coll., 2006 ; Han et coll., 2006) ont par ailleurs évalué l'effet du polymorphisme Thr241Met du gène *XRCC3* (*X-ray cross-complementing group 3*), impliqué dans la voie de recombinaison homologue du système de réparation des cassures double brin. Aucune association avec le cancer du poumon n'a été mise en évidence.

En conclusion, les effets de la variabilité individuelle du métabolisme des substances exogènes et de la réparation de l'ADN sont modestes. Les associations mises en évidence se situent aux alentours de 1,5. À notre connaissance, aucun des polymorphismes étudiés n'est reconnu comme associé causalement au cancer du poumon. La principale difficulté dans l'interprétation de ces études est due à la faible reproductibilité des résultats. Il est bien évident que les effets modestes sont plus difficiles à mettre en évidence que

des effets forts. Les études présentées ici se sont intéressées à différents polymorphismes considérés isolément. Il est maintenant reconnu que c'est l'association de configurations délétères qu'il faudrait prendre en considération. Nous avons cité l'exemple des polymorphismes de *CYP1A1* et *GSTM1* considérés dans leurs effets conjoints. Beaucoup d'études n'avaient cependant pas la puissance pour étudier les effets conjoints de ces polymorphismes, en particulier quand ils concernent des petites fractions de populations.

Ainsi, il s'agit d'un axe de recherche en développement. Les nouvelles études réalisées incluent un nombre substantiellement plus élevé de sujets afin de pouvoir s'intéresser avec une puissance suffisante aux effets modestes de ces variations génétiques.

BIBLIOGRAPHIE

BENHAMOU S, SARASIN A. ERCC2 /XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005, **161** : 1-14

BENHAMOU S, LEE WJ, ALEXANDRIE AK, BOFFETTA P, BOUCHARDY C, et coll. Meta- and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002, **23** : 1343-1350 Erratum in: *Carcinogenesis* 2002, **23** : 1771

CAPORASO N, HAYES RB, DOSEMECI M, HOOVER R, AYESH R, HETZEL M, IDLE J. Lung cancer risk, occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer Res* 1989, **49** : 3675-3679

GARTE S, GASPARI L, ALEXANDRIE AK, AMBROSONE C, AUTRUP H, et coll. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 1239-1248

HAN S, ZHANG HT, WANG Z, XIE Y, TANG R, et coll. DNA repair gene XRCC3 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 48 case-control studies. *Eur J Hum Genet* 2006, **14** : 1136-1144

HOULSTON RS. CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 105-114

HUNG RJ, BOFFETTA P, BROCKMOLLER J, BUTKIEWICZ D, CASCORBI I, et coll. CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian non-smokers: a pooled analysis. *Carcinogenesis* 2003, **24** : 875-882

HUNG RJ, HALL J, BRENNAN P, BOFFETTA P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005, **162** : 925-942

KIYOHARA C, YOSHIMASU K, TAKAYAMA K, NAKANISHI Y. EPHX1 polymorphisms and the risk of lung cancer: a HuGE review. *Epidemiology* 2006, **17** : 89-99

LEE WJ, BRENNAN P, BOFFETTA P, LONDON SJ, BENHAMOU S, et coll. Microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk: a quantitative review. *Biomarkers* 2002, **7** : 230-241

MANUGUERRA M, SALETTA F, KARAGAS MR, BERWICK M, VEGLIA F, VINEIS P, MATULLO G. XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2006, **164** : 297-302

NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S, WATANABE J, KAWAJIRI K. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res* 1991, **51** : 5177-5180

NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S, KAWAJIRI K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993, **53** : 2994-2999

OKADA T, KAWASHIMA K, FUKUSHI S, MINAKUCHI T, NISHIMURA S. Association between a cytochrome P450 CYP1A1 genotype and incidence of lung cancer. *Pharmacogenetics* 1994, **4** : 333-340

SAARIKOSKI ST, VOHO A, REINIKAINEN M, ANTTILA S, KARJALAINEN A, et coll. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998, **77** : 516-521

VINEIS P, VEGLIA F, BENHAMOU S, BUTKIEWICZ D, CASCORBI I, CLAPPER ML, et coll. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. *Int J Cancer* 2003, **104** : 650-657

WU MT, PAN CH, CHEN CY, CHEN CJ, HUANG LH, et coll. Lack of modulating influence of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on urinary biomonitoring markers in coke-oven workers. *Am J Ind Med* 2004, **46** : 112-119

YE Z, SONG H, HIGGINS JP, PHAROAH P, DANESH J. Five glutathione s-transferase gene variants in 23,452 cases of lung cancer and 30,397 controls: meta-analysis of 130 studies. *PLoS Med* 2006, **3** : e91