

La prédisposition héréditaire au cancer du sein liée à BRCA1 et BRCA2 : une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques ?

Jean Feunteun

Les mutations germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* rendent compte d'environ la moitié des syndromes familiaux de cancers du sein et de l'ovaire. Un ensemble de données récemment acquises sur la biologie des gènes *BRCA1* et *BRCA2* convergent pour suggérer que le statut de prédisposition au cancer du sein liée aux mutations de ces deux gènes est une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques. (1) L'existence d'une interaction fonctionnelle entre *BRCA1*, *BRCA2* et *RAD51* lors du cycle cellulaire et de la méiose suggèrent que *BRCA1* pourrait jouer un rôle dans la recombinaison et la réparation des lésions de l'ADN. (2) L'exposition de cellules à des agents endommageant l'ADN induit des modifications de la phosphorylation et de la localisation cellulaire de la protéine *BRCA1*. (3) La protéine *BRCA1* participe directement ou indirectement à la réparation, couplée à la transcription, des lésions oxydatives de l'ADN. Ainsi, la prédisposition au cancer, liée aux mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*, pourrait refléter l'instabilité génétique et le risque élevé d'inactivation de gènes qui jouent un rôle critique dans le contrôle du cycle cellulaire.

ADRESSE

J. Feunteun: directeur de recherches au Cnrs, directeur du laboratoire de génétique oncologique. Cnrs UMR 1599, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

TIRÉS À PART

J. Feunteun.

Le cancer du sein est la tumeur la plus fréquente chez la femme, avec une probabilité d'environ 10 % de développer cette maladie avant 75 ans. En France, chaque année, approximativement 35 000 nouvelles femmes sont atteintes. Parmi les facteurs de risque des cancers du sein (environnement, âge de la première grossesse, nombre

de grossesses, avortement...), l'histoire familiale de cancer du sein émerge clairement comme un déterminant majeur. En effet, alors que la grande majorité des cancers du sein sont « sporadiques », on distingue environ 10 % de formes « héréditaires », identifiables dans certaines familles comportant un excès de cancers du sein et caractérisés en

général par un jeune âge au diagnostique (< 45 ans). Des analyses de ségrégation démontrent que, dans ces familles, la susceptibilité est transmise selon un mode de transmission autosomique dominant à forte pénétrance. Une hétérogénéité génétique est observée, compatible avec l'existence de plusieurs gènes de susceptibilité.

La prédisposition génétique au cancer du sein

De manière remarquable, des mutations germinales, dans des gènes impliqués dans le contrôle de l'intégrité du génome, peuvent rendre compte de la majorité de ces situations héréditaires.

1. Des mutations du « gardien » du génome, le gène *p53*, sont responsables de la prédisposition au cancer du sein chez des femmes appartenant à des familles affectées par le syndrome de Li-Fraumeni [1].

2. Des données épidémiologiques suggèrent que des femmes qui sont hétérozygotes pour un allèle muté du gène de l'ataxie télangectasie (*ATM*), pourraient présenter un risque accru de cancer du sein [2]. Le produit du gène *ATM* est impliqué dans la reconnaissance des lésions de l'ADN [3].

3. Des mutations germinales des gènes *BRCA1* (*breast cancer 1*) et *BRCA2* (*breast cancer 2*), rendent compte respectivement d'environ la moitié des syndromes de cancers du sein familiaux, alors que les mutations de *BRCA1* sont associées à la quasi-totalité des syndromes de cancers familiaux incluant à la fois des cancers du sein et de l'ovaire [4, 5].

Il faut néanmoins souligner que des mutations germinales affectant des gènes également impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN, tels que les gènes de la réparation des mésappariements, responsables des cancers coliques sans polyposé (HNPCC), ne sont pas associées à une susceptibilité au cancer du sein. Les acquis récents sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* suggèrent que la prédisposition au cancer du sein, liée aux mutations germinales de l'un de ces deux gènes, serait une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques.

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Le gène *BRCA1* localisé, chez l'homme, sur le chromosome 17q21, est exprimé de manière ubiquitaire bien que plus abondamment dans le testicule et le thymus. Chez la souris, l'expression de *BRCA1* dans le testicule est restreinte au compartiment des cellules germinales en méiose. Au cours du développement embryonnaire murin, l'expression du gène *BRCA1* est associée à la différenciation terminale des tissus dérivés de l'ectoderme et du mésoderme. Dans le tissu mammaire, l'expression, dans les cellules épithéliales alvéolaires et ductales, est fortement augmentée lors de la grossesse et de l'allaitement. Le gène *BRCA2* humain est localisé sur le chromosome 13q12-13. Chez la souris, l'expression de *Brca2* coïncide avec celle de *Brca1* au cours du développement. Dans les cellules en culture, la transcription des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est finement réglée au cours du cycle; elle culmine avant l'entrée en phase S et persiste pendant la durée des phases S et G2/M.

Les protéines

L'ARNm majeur du gène *BRCA1* code pour une protéine de 1863 acides aminés, de poids moléculaire apparent de 220 kDa, localisée dans le noyau [6]. Cette protéine présente trois domaines identifiés par analogie de séquence avec des motifs polypeptidiques connus: (1) un domaine à doigt *Ring* (Cys₃-His-Cys₄) liant potentiellement le zinc dans la région amino-terminale, suggérant que la protéine *BRCA1* puisse être impliquée dans des interactions avec d'autres protéines et/ou avec l'ADN. Ce domaine est effectivement impliqué dans l'interaction avec *BARD1*, l'un des partenaires protéiques identifiés de *BRCA1* [7]; (2) un excès net de 70 résidus acides, responsable d'une surcharge négative à proximité de l'extrémité carboxy-terminale; (3) une répétition carboxy-terminale d'un motif *BRCT*, décrit initialement dans *BRCA1*, motif présent dans un groupe de protéines potentiellement impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire [8]. Une

forme différemment épissée de l'ARNm de *BRCA1* produit une protéine avec délétion de la séquence codée par l'exon 11, dont la localisation est cytoplasmique.

L'ARNm majeur de *BRCA2* code pour un polypeptide de 3 814 acides aminés qui ne présente aucune ressemblance avec une protéine connue, mais comporte huit copies du motif *BRC*, dont le rôle reste inconnu [9, 10].

Les fonctions: indices génétiques

• L'invalidation chez la souris

L'invalidation du gène *Brca1* chez la souris produit des animaux hétérozygotes [*Brca1*^{+/-}] normaux, fertiles et sans susceptibilité au cancer. En revanche, à l'état nullizygote [*Brca1*^{-/-}], l'embryogenèse est interrompue au jour 7,5 [11]. Cet effet létal avant la gastrulation est lié à l'échec de l'activité proliférative nécessaire au développement des différentes couches embryonnaires (*m/s* 1997, n° 6-7, p. 874). L'arrêt de la réplication de l'ADN induit par l'activité du gène *p21*^{WAF} est à l'origine de cet effet antiprolifératif. De manière très surprenante, les processus de réplication et d'endomitose des cellules trophoblastiques semblent insensibles à l'absence de *Brca1*. Un phénotype très semblable, bien que moins sévère, a été observé chez les embryons [*Brca2*^{-/-}] qui survivent jusqu'au jour 8,5 de gestation. Les doubles nullizygotes [*Brca1*^{-/-}, *Brca2*^{-/-}] présentent un phénotype identique à celui des simples nullizygotes, suggérant que les fonctions de ces deux gènes sont épistatiques. La progression de l'embryogenèse peut être partiellement restaurée dans un contexte génétique dans lequel *p53* ou *p21*^{WAF} sont constitutionnellement absents [12, 13]. La signification de cette observation fera l'objet d'une discussion, à propos d'éventuelles interactions fonctionnelles entre *BRCA1*, *BRCA2* et *p53*.

Ces phénotypes délétères démontrent clairement que *Brca1* et *Brca2* assurent des fonctions essentielles dans le processus de réplication de l'ADN au cours du développement. Leur interprétation doit cependant prendre en compte deux observations divergentes: (1) la construction

de souris portant une mutation homozygote de *Brc2*, probablement moins délétère, a permis d'obtenir des animaux adultes [14, 15]; (2) une femme nullizygote [*BRCA1*^{-/-}] a eu une existence – et en particulier un développement – normal(e) jusqu'au diagnostic de tumeur mammaire à l'âge de 32 ans. La mutation homozygote portée par cette femme, prédit la production d'une protéine tronquée de 900 résidus, dont l'activité potentiellement suffisante pour le développement, pourrait être déficiente vis-à-vis de la susceptibilité au cancer du sein. Cependant, il n'est pas exclu que le modèle murin puisse ne refléter qu'imparfaitement, la biologie de *BRCA1* chez l'homme. A cet égard, on rappelle que l'identité entre les protéines *BRCA1* humaine et *Brc1* murine n'excède pas 50 %, suggérant que leurs activités biologiques respectives puissent n'être pas totalement identiques.

• **Les mutations dans la pathogénie des cancers mammaires**

– *Les mutations germinales augmentent le risque de cancer*

Plus de deux cents mutations germinales du gène *BRCA1* et plus d'une centaine de mutations du gène *BRCA2* ont été décrites, dans des familles présentant un excès de cancer du sein et/ou de l'ovaire, confirmant ainsi le rôle majeur de ces événements dans la susceptibilité à ces cancers (figure 1). Les mutations du gène *BRCA1* sont associées à une augmentation considérable du risque de cancer du sein et de l'ovaire et à une faible augmentation du risque de cancer de la prostate et du côlon. Les mutations du gène *BRCA2* confèrent un risque élevé de cancer du sein chez la femme jeune, un risque modéré de cancer du sein chez l'homme, et un risque faible de cancer affectant d'autres organes tels que l'ovaire, la prostate et le pancréas. La grande majorité des mutations affectant ces deux gènes entraînent un changement du cadre de lecture conduisant à un arrêt prématuré de la traduction et à la production potentielle de protéines tronquées de taille variable. Quelques mutations faux-sens ont été décrites, en particulier des mutations affectant les résidus

cystéines du doigt *Ring* de *BRCA1*. Enfin, certaines mutations « régulatrices » ont pour conséquence l'absence ou l'instabilité de l'ARNm de *BRCA1* et conduisent donc à un allèle nul. Bien qu'il n'y ait aucun doute sur la relation causale entre ces mutations et la prédisposition au cancer, l'hétérogénéité du spectre de tumeurs associées à la ségrégation de différents allèles mutés de *BRCA1* ou de *BRCA2* dans les familles pose encore des questions relatives à la pénétrance et à l'hétérogénéité allélique telles que : pourquoi les femmes porteuses de mutations de *BRCA1* développent quasi exclusivement des cancers du sein et/ou des ovaires? Pourquoi, dans une famille donnée, des femmes porteuses du même allèle muté développent un cancer du sein

pour certaines, un cancer des ovaires pour d'autres ou même les deux cancers pour un troisième groupe? Certains résultats suggèrent que la position des mutations dans *BRCA1* ou *BRCA2*, détermine les risques respectifs de cancer du sein ou de l'ovaire [16, 17]. Par ailleurs, il est vraisemblable que des effets génétiques modulateurs, peut-être sensibles à l'environnement individuel, puissent être à l'origine de ces variations phénotypiques.

– *Absence de mutations somatiques dans les tumeurs sporadiques*

Les mutations somatiques de *BRCA1* ou de *BRCA2* ont été recherchées dans les tumeurs sporadiques du sein et de l'ovaire. Des mutations

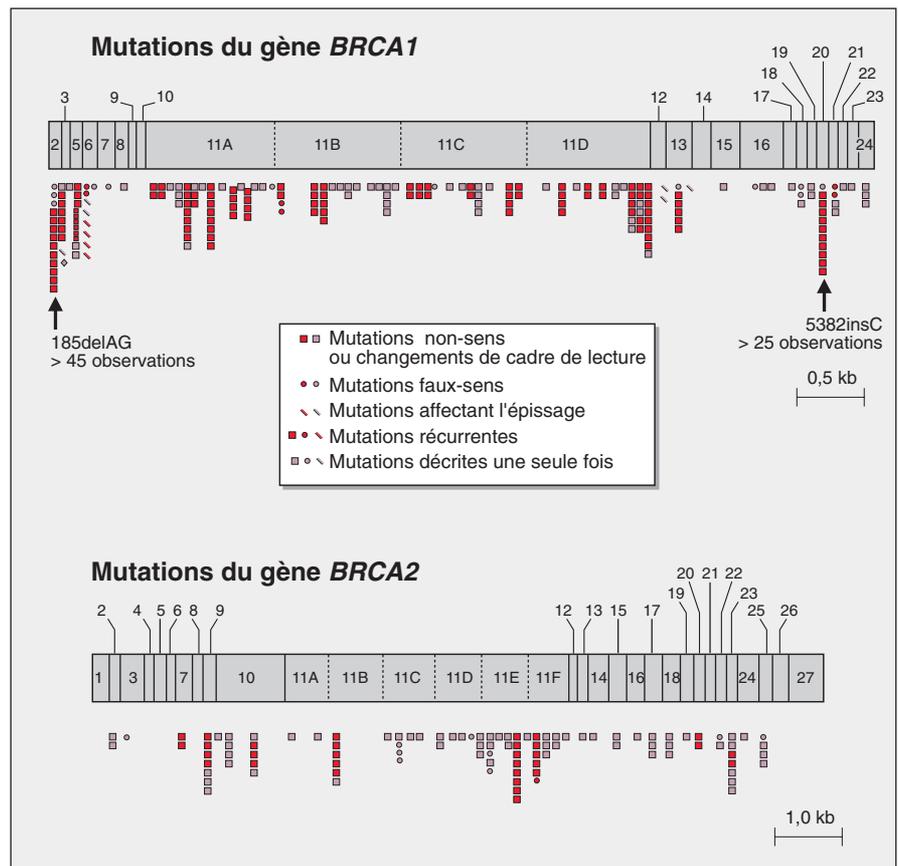


Figure 1. **Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènes BRCA1 et BRCA2.** Illustrations extraites du BIC (breast cancer information core) qui compile les mutations communiquées par les participants au groupe collaboratif. Les exons de chacun des gènes sont identifiés. Les exons 11, de très grande taille dans BRCA1 et BRCA2, sont fractionnés en « sous-exons ».

(acquises) de *BRCA1* ont été mises en évidence dans environ 10% des tumeurs ovariennes, alors qu'aucune mutation n'a été observée dans les tumeurs mammaires. La fréquence de mutation de *BRCA2* dans les tumeurs mammaires ou ovariennes sporadiques est également très faible. Les mutations somatiques de *BRCA1* ou de *BRCA2* sont donc des événements exceptionnels dans les cancers sporadiques. Cela peut paraître surprenant en considérant qu'une fraction importante des tumeurs du sein, sporadiques ou familiales, présente une délétion affectant les régions 17q21 ou 13q12-13, contenant respectivement les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. La perte simultanée de *BRCA1* et de *BRCA2* a même été observée dans des tumeurs mammaires sporadiques de grade 3 [18]. Par ailleurs, la transition des carcinomes mammaires, *in situ*, en carcinomes invasifs s'accompagne d'une diminution de 5 à 10 de la concentration fois d'ARNm de *BRCA1*.

Ainsi, alors que l'existence de délétions et l'abaissement quantitatif de l'ARNm suggèrent que *BRCA1* et *BRCA2* jouent un rôle dans la pathogénie des tumeurs mammaires et ovariennes sporadiques, l'absence de mutation somatique reste paradoxale vis-à-vis du modèle classique de Knudson. Quels sont donc les arguments qui permettent de penser que *BRCA1* et *BRCA2* pourraient être des gènes suppresseurs de tumeur ?

• *BRCA1* et *BRCA2*, gènes suppresseurs de tumeurs ?

L'étude des délétions géniques dans les tumeurs de femmes porteuses d'une mutation germinale de *BRCA1* ou *BRCA2* indique que l'allèle perdu est systématiquement l'allèle qui était normal [19, 20]. Cette observation constitue un argument très fort en faveur d'une activité de gène suppresseur de tumeur de *BRCA1* et *BRCA2*. Cette hypothèse est appuyée par un ensemble de résultats tels que : (1) la transfection de fibroblastes murins par un vecteur codant pour un ARN antisens du gène *BRCA1*, conduit à la transformation de ces fibroblastes ; (2) le transfert de gène à l'aide d'un vecteur rétroviral *BRCA1* normal a un effet inhibiteur sur la croissance d'une lignée de

tumeur mammaire sporadique ; (3) l'activité antiproliférative de *BRCA1* dans les cellules de mammifères (résultant de l'activation de *p21^{WAF1}*) ; (4) l'activité antiproliférative de *BRCA1* chez la levure.

Les fonctions : indices biochimiques

• L'implication dans la réponse aux lésions génotoxiques

Scully *et al.* ont évoqué, pour la première fois, la possibilité que le gène *BRCA1* pourrait faire partie d'une famille fonctionnelle de gènes récemment appelés *caretakers* (*m/s* 1997, n° 6-7, p. 874) [21], capables « d'informer » la cellule sur l'existence de lésions dans son ADN et, éventuellement, de participer aux processus de réparation. Cette hypothèse repose sur deux observations. D'une part, la protéine *BRCA1* est associée, dans les cellules somatiques et dans les cellules méiotiques, à *RAD51*, homologue eucaryote de *RecA*, impliquée dans la reconnaissance (réparation) des cassures double-brin de l'ADN [22]. D'autre part, la localisation et l'état de phosphorylation de la protéine *BRCA1* sont modifiés par l'exposition des cellules à des agents génotoxiques [23].

La protéine *BRCA1* est localisée dans le compartiment nucléaire, sous forme ponctuelle dans des corps nucléaires au cours de la phase S, puis diffuse dans la suite du cycle cellulaire (*figure 2*). *BRCA1* est associée, dans ces corps nucléaires, à plusieurs protéines, dont *RAD51*, ainsi que *BARD1* dont l'interaction avec *BRCA1* implique le doigt *Ring* [7]. L'association de *BRCA1* à ces corps nucléaires est perturbée par l'exposition à des agents provoquant des lésions de l'ADN (irradiation UV, γ ...). La protéine se relocalise alors dans des macrostructures de réplication dans lesquelles elle est associée à *PCNA* [23]. La signification fonctionnelle des corps nucléaires n'est pas élucidée. Ils pourraient représenter des sites dans lesquels *BRCA1* participe activement au processus de réplication (reconnaissance des coupures de l'ADN, échange de chromatides sœurs...). *A contrario*, ils pourraient représenter des sites de séquestration de *BRCA1* dont l'activité serait indésirable avant la fin de

la phase G2. Le déplacement induit par les agents provoquant des lésions de l'ADN, qui indique que *BRCA1* migre vers les sites de « réparation », pourrait être en faveur de la seconde hypothèse.

BRCA1 est également associée à *RAD51* dans les régions axiales (hors des synapses) des complexes synaptonémaux* au cours de la méiose mâle [22]. Les événements de recombinaison se produisant dans les synapses, il est peu probable que *BRCA1* soit directement impliquée dans le *crossing-over* méiotique. Il est plus vraisemblable qu'il participe à la reconnaissance des cassures et/ou à la recherche d'homologies en préparation de la recombinaison méiotique. Ces observations démontrent l'existence d'une interaction fonctionnelle entre *BRCA1* et *RAD51* dans le cycle mitotique (interactions entre chromatides sœurs durant les phases S et G2?) et la méiose (alignement de séquences homologues, reconnaissance des cassures?) et conduisent à l'hypothèse selon laquelle *BRCA1* pourrait jouer un rôle dans la recombinaison, la réparation et donc le maintien de l'intégrité du génome. Il est intéressant de souligner que les souris nullizygotés pour *RAD51* présentent un phénotype embryonnaire

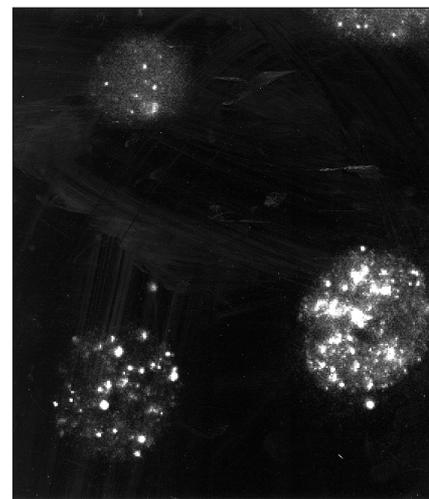


Figure 2. **Localisation nucléaire ponctuelle de la protéine *BRCA1* dans des cellules humaines SAOS-2 révélée par l'anticorps MS110.**

* Complexe synaptonémal : structure des régions d'appariement des chromosomes au cours de la méiose.

létal très semblable à celui des souris *Brca1* ou *Brca2* nullizygotes.

Dans cette hypothèse, on peut considérer que, dans les cellules d'embryons *Brca1*^{-/-} dont la prolifération est bloquée à J + 7,5, l'absence de *Brca1* représente un état permissif vis-à-vis des erreurs de réplication. En conséquence un « état d'alarme » constitutif s'établit, capable d'activer *p53* et de bloquer la division cellulaire via l'activation de *p21*^{WAF} [11]. Cela peut expliquer que, dans un contexte génétique déficient en *p53* ou *p21*, « l'état d'alarme » n'est plus perçu et la progression de l'embryogenèse puisse être partiellement restaurée [12, 13].

Des observations récentes viennent appuyer le modèle impliquant BRCA1 dans la réponse aux lésions génotoxiques. Ainsi, les cellules souches embryonnaires murines déficientes en BRCA1 présentent des défauts du processus de réparation couplée à la transcription, des lésions oxydatives de l'ADN, et sont hypersensibles aux radiations ionisantes et à l'eau oxygénée [24].

De nombreuses observations indiquent que BRCA2 est également impliqué dans la réponse aux lésions génotoxiques. Les cellules embryonnaires nullizygotes [*Brca2*^{-/-}] sont hypersensibles à l'irradiation γ [25], tout comme les souris nullizygotes [*Rad51*^{-/-}]. Les protéines BRCA2 humaine et *Brca2* murine sont capables de former un complexe avec RAD51 [25, 26]. Les fibroblastes des souris homozygotes pour une forme tronquée de *Brca2*, qui survivent jusqu'à l'âge adulte, sont radiosensibles [14] et accumulent des aberrations chromosomiques qui reflètent des anomalies d'échange de chromatides au cours de la mitose [27]. Ces mêmes anomalies sont observées chez embryons nullizygotes [*Rad51*^{-/-}] [28].

• Le rôle dans la transcription

Les protéines BRCA1 et BRCA2 pourraient être des activateurs de transcription. Ces protéines présentent toutes deux des domaines possédant des propriétés d'activateurs transcriptionnels (*m/s* 1997, n° 3, p. 418) [29-31]. La protéine BRCA1 est un composant du complexe ARN polymérase II-holoenzyme [32],

auquel il est lié via l'interaction entre son domaine BRCT et l'ARN hélicase I [33]. De plus, BRCA1 est impliquée dans la réparation couplée à la transcription des lésions oxydatives de l'ADN [24].

Le pouvoir antiprolifératif de BRCA1 *in vitro* pourrait être lié à sa capacité d'activer la transcription du gène *p21* [34]. Enfin, la protéine BRCA1 serait un co-activateur de la protéine *p53*, avec laquelle elle interagit physiquement [35, 36].

Conclusions et énigmes

La mise en évidence du rôle potentiel de BRCA1, dans la réparation couplée à la transcription des lésions oxydatives de l'ADN et de son interaction dans le complexe ARN polymérase II-holoenzyme avec une ARN hélicase, offre un cadre qui permet d'intégrer les activités suspectées de BRCA1 dans la transcription et dans la réparation des lésions génotoxiques. Bien que ce cadre ne soit en rien exclusif, il est clair que c'est dans cette perspective que va désormais se développer le grand courant des recherches dans ce domaine.

Par ailleurs, le modèle de Kinzler et Vogelstein [21], qui distingue parmi les gènes suppresseurs de tumeur les *caretakers* et les *gatekeepers*, permet de faire quelques hypothèses. Les *caretakers* assurent un contrôle qualitatif de l'intégrité du génome et, en cas de lésions, donnent des signaux d'alerte susceptibles d'activer les *gatekeepers* tels que *p53*, qui bloquent le cycle cellulaire au niveau de points-clés (G1/S, G2/M), permettant ainsi la

réparation des lésions. Dans l'hypothèse où les gènes *BRCA1* et *BRCA2* participent au contrôle de qualité du génome soumis à des altérations physiologiques (recombinaison) ou accidentelles (mutations, erreur de réplication...), ils peuvent être classés dans la famille des *caretakers*. Un schéma plaçant les niveaux d'intervention respectifs de *BRCA1* et *BRCA2* et de *p53* est présenté sur la figure 3.

Cependant, de nombreuses énigmes restent ouvertes concernant l'implication de mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans la prédisposition au cancer du sein.

Comment l'inactivation monoallélique peut-elle établir un état de prédisposition au cancer ?

Dans le contexte du modèle classique de Knudson, la perte accidentelle de l'allèle sauvage, chez un hétérozygote [*Brca1*^{+/-}] ou [*Brca2*^{+/-}], conduirait à un état de relâchement du contrôle de l'intégrité du génome et à l'accumulation de mutations. Dans les cellules qui possèdent des *gatekeepers* actifs (*p53*...), ces lésions sont susceptibles d'être réparées à l'occasion de pauses dans le cycle. En revanche, les cellules qui ne possèdent plus ce niveau de contrôle deviennent permissives pour un flot de mutations délétères et/ou oncogènes. Ainsi, chez les embryons nullizygotes [*Brca1*^{-/-}] ou [*Brca2*^{-/-}], la progression de l'embryogenèse est interrompue par l'activité antiproliférative de *p53* qui perçoit les conséquences de l'absence des fonctions normalement exercées par *Brca1* ou *Brca2*, comme

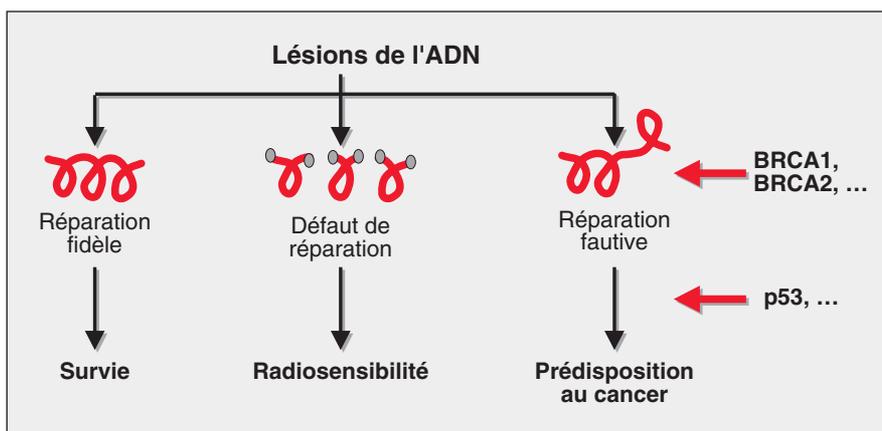


Figure 3. Conséquences des lésions de l'ADN et niveaux d'intervention présumés de BRCA1, BRCA2 et p53.

un état d'alerte. Ainsi, l'embryogénèse peut être partiellement restaurée dans un contexte génétique où un *gatekeeper* (*p53* ou *p21^{WAF}*) est constitutionnellement absent. Ce modèle prédit également que les tumeurs mammaires se développant chez les femmes hétérozygotes [*Brca1*^{+/-}] ou [*Brca2*^{+/-}] devraient présenter systématiquement des mutations de *gatekeepers*. Les observations actuellement publiées concernant la fréquence de mutations de *p53* dans les tumeurs mammaires de femmes portant une mutation germinale de *BRCA1* sont contradictoires. Pour certains auteurs, cette fréquence semble être considérablement plus élevée que celle observée dans les cancers sporadiques [37], conclusion contestée par une étude récente [38].

Est-il paradoxal que des gènes, dont l'invalidation chez la souris indique qu'ils sont essentiels pour la réplication de l'ADN, puissent en même temps avoir une activité de gènes suppresseurs de tumeur ?

Le paradoxe n'est qu'apparent. *BRCA1* et *BRCA2* apparaissent essentiels pour la réplication car ils en contrôlent la fidélité et, en leur absence, les erreurs accumulées sont perçues comme des signaux d'arrêt. Leur activité de gènes suppresseurs de tumeur repose donc sur leur capacité de reconnaître des lésions (physiologiques ou accidentelles) de l'ADN et de les transformer en « signal d'alerte ».

Quelle est la contribution des altérations de *BRCA1* et *BRCA2* dans la genèse des cancers sporadiques ?

Si les altérations des *gatekeepers* tels que *p53* sont les événements limitants dans la progression tumorale, l'effet des altérations de *BRCA1* et *BRCA2* peut demeurer marginal et les mutations somatiques de ces gènes n'être que rarement observées dans les tumeurs sporadiques du sein ou de l'ovaire. La susceptibilité génétique à ces tumeurs, manifestée en particulier par la précocité du diagnostic, représenterait en fait une accélération de la séquence d'événements conduisant à l'inactivation des *gatekeepers*.

Pourquoi le sein et l'ovaire représentent-ils des cibles privilégiées de tumorigénèse chez les individus hétérozygotes ?

Il est concevable que le relâchement des processus de contrôle de l'intégrité du génome, dû aux mutations de *BRCA1* ou *BRCA2*, soit plus délétère pour des cellules en cycle que pour des cellules au repos. Ainsi, les cellules des épithéliums mammaires et ovariens, qui sont soumises à des stimulations cycliques physiologiques, pourraient-elles être particulièrement sensibles aux conséquences mutagènes de ce relâchement. On pourrait cependant s'attendre à observer les mêmes conséquences sur d'autres tissus à renouvellement intensif tel que le tissu endométrial. Cela n'est pas le cas, ce tissu n'étant pas un site privilégié de tumeur chez les femmes portant une mutation germinale de *BRCA1* ou *BRCA2*. Le contrôle qu'exercent les hormones sexuelles sur l'expression des gènes *BRCA* [39] n'est vraisemblablement pas indifférent et contribue sans doute à rendre compte du fait que les femmes sont très majoritairement concernées par ces prédispositions héréditaires ■

RÉFÉRENCES

- Malkin D. *p53* and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1994; 1198: 197-213.
- Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994; 66 (suppl): 177-82.
- Meyn MS. Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. *Cancer Res* 1995; 55: 5991-6001.
- Narod SA, Ford D, Devilee P, et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 254-64.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
- Scully R, Ganesan S, Brown M, et al. Location of *BRCA1* in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996; 272: 123-5.
- Wu LJC, Wang ZW, Tsan JT, et al. Identification of a Ring protein that can interact *in vivo* with the *BRCA1* gene product. *Nat Genet* 1996; 14: 430-40.

- Callebaut I, Mornon JP. From *BRCA1* to *RAP1*: a widespread BRCT module closely associated with DNA repair. *FEBS Lett* 1997; 400: 25-30.
- Bork P, Blomberg N, Nilges M. Internal repeats in the *BRCA2* protein sequence. *Nat Genet* 1996; 13: 22-3.
- Bignell G, Micklem G, Stratton MR, Ashworth A, Wooster R. The BRC repeats are conserved in mammalian *BRCA2* proteins. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 53-8.
- Hakem R, De la Pompa JL, Sirard C, et al. The tumor suppressor gene *Brca1* is required for embryonic cellular proliferation in the mouse. *Cell* 1996; 85: 1009-23.
- Ludwig T, Chapman DL, Papaioannou VE, Efstratiadis A. Targeted mutations of breast cancer susceptibility gene homologs in mice: lethal phenotypes of *Brca1*, *Brca2*, *Brca1/Brca2*, *Brca1/p53*, and *Brca2/p53* nullizygous embryos. *Genes Dev* 1997; 11: 1226-41.
- Hakem R, De la Pompa JL, Eli A, Potter J, Mak TW. Partial rescue of *Brca1*^{5/6} early embryonic lethality by *p53* or *p21* null mutation. *Nat Genet* 1997; 16: 298-302.
- Connor F, Bertwistle D, Mee PJ, et al. Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating *Brca2* mutation. *Nat Genet* 1997; 17: 423-30.
- Friedman LS, Thistlethwaite FC, Patel KJ, et al. Thymic lymphomas in mice with a truncating mutation in *Brca2*. *Cancer Res* 1998; 58: 1338-43.
- Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, et al. Germline mutations of the *BRCA1* gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995; 11: 428-33.
- Gayther SA, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the *BRCA2* gene. *Nat Genet* 1997; 15: 103-5.
- Kelsell DP, Spurr NK, Barnes DM, Gusterson B, Bishop DT. Combined loss of *BRCA1/BRCA2* in grade 3 breast carcinomas. *Lancet* 1996; 347: 1554-5.
- Smith SA, Easton DF, Evans DGR, Ponder BAJ. Allele losses in the region 17q12-q21 in familial breast and ovarian cancer non-randomly involve the wild-type chromosome. *Nat Genet* 1992; 2: 128-31.
- Collins N, McManus R, Wooster R, et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the *BRCA2* gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene* 1995; 10: 1673-5.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. *Gatekeepers* and *caretakers*. *Nature* 1997; 386: 761-3.
- Scully R, Chen JJ, Plug A, et al. Association of *BRCA1* with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997; 88: 265-75.
- Scully R, Chen JJ, Ochs RL, et al. Dynamic changes of *BRCA1* subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 1997; 90: 425-35.

RÉFÉRENCES

24. Gowen LC, Avrutskaya AV, Latour AM, Koller BH, Leadon SA. BRCA 1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science* 1998; 281: 1009-12.
25. Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking *Brca2*. *Nature* 1997; 386: 804-10.
26. Wong AKC, Pero R, Ormonde PA, Tavtigian SV, Bartel PL. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene *brca2*. *J Biol Chem* 1997; 272: 31941-4.
27. Patel KJ, Yu VPCC, Lee H, et al. Involvement of *Brca2* in DNA repair. *Mol Cell* 1998; 1: 347-57.
28. Lim DS, Hasty P. A mutation in mouse *rad51* results in an early embryonic lethal that is suppressed by a mutation in *p53*. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 7133-43.
29. Monteiro ANA, August A, Hanafusa H. Evidence for a transcriptional activation function of BRCA1 C-terminal region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13595-9.
30. Milner J, Ponder B, Hughes-Davies L, Seltmann M, Kouzarides T. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature* 1997; 386: 772-3.
31. Chapman MS, Verma IM. Transcriptional activation by BRCA1. *Nature* 1996; 382: 678-9.
32. Scully R, Anderson SF, Chao DM, et al. BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5605-10.
33. Anderson SE, Schlegel BP, Nakajima T, Wolpin ES, Parvin JD. BRCA1 protein is linked to the RNA polymerase II holoenzyme complex via RNA helicase α . *Nat Genet* 1998; 19: 254-6.
34. Somasundaram K, Zhang HB, Zeng YX, et al. Arrest of the cell cycle by the tumour-suppressor BRCA1 requires the CDK-inhibitor p21^{WAF1/GP1}. *Nature* 1997; 389: 187-90.
35. Zhang HB, Somasundaram K, Peng Y, et al. BRCA1 physically associates with p53 and stimulates its transcriptional activity. *Oncogene* 1998; 16: 1713-21.
36. Ouchi T, Monteiro ANA, August A, Aaronson SA, Hanafusa H. BRCA1 regulates p53-dependent gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2302-6.
37. Crook T, Crossland S, Crompton MR, Osin P, Gusterson BA. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 638-9.
38. Schlichtholz B, Bouchind'homme B, Pagès S, et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. *Lancet* 1998; 352: 622.
39. Gudas JM, Nguyen H, Li T, Cowan KH. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995; 55: 4561-5.

Summary

Hereditary predisposition to breast and ovarian cancer linked to *BRCA1* and *BRCA2*: a disease of the genotoxic damage repair processes

Germline mutations in either the *BRCA1* or the *BRCA2* genes are responsible for the majority of hereditary breast and ovarian. Although the precise biological activities of these two genes are still unknown, recent data are consistent with a role in the maintenance of genome integrity. (1) In mitotic and meiotic cells they interact with Rad51, identified in yeast as a major actor in repair and/or recombination processes. (2) Changes in the phosphorylation and the cellular localization of the BRCA1 protein after exposure to DNA-damaging agents. (3) BRCA1 may participate directly or indirectly, in transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. Thus, the status of predisposition to cancer, linked to heterozygous germline mutations in BRCA1 or BRCA2, might be determined by a constitutive genetic instability and an increased risk of inactivation of critical genes leading to uncontrolled growth properties.

10^e Cours Francophone de Biologie de la Peau (COBIP)

Structure et fonctions Acquisitions récentes 24-25-26 mars 1999 à Lyon, France

Le COBIP est un cours francophone de biologie de la peau visant à diffuser régulièrement les acquisitions récentes sur les structures et fonctions de la peau humaine. Il s'adresse aux médecins, pharmaciens, biologistes de toutes spécialités, du secteur public ou privé, aux étudiants.

Contact : Madame Nathalie Jacquet
Inserm Unité 346, Clinique Dermatologique, Pavillon R, Hôpital Édouard-Herriot, 69437
Lyon Cedex 03, France.
Tél. : 04 72 11 02 92 - Fax : 04 72 11 02 90