

44

Polymorphismes génétiques et interactions gènes-environnement

Les facteurs de risque du cancer de la prostate identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux. Les formes familiales représentent environ 20 % des cas. Une transmission de caractère mendélien serait retrouvée dans environ 5 % des cas.

Dans les années 2000, des locus pour des gènes de prédisposition au cancer de la prostate ont été identifiés sur le chromosome 1 tels HPC1 (*Hereditary Prostate Cancer 1*) (Xu et coll., 2000), PcaP (*Predisposing for Prostate cancer*) (Cancel-Tassin et coll., 2001). Plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition héréditaire ont ensuite été mis en évidence sur d'autres chromosomes (dont le chromosome X), soulignant l'hétérogénéité génétique de la maladie et son mode de transmission autosomique dominant. Certains gènes candidats ont été étudiés dans les locus de prédisposition sans que l'on puisse définir clairement un gène dont les mutations seraient en cause.

Des études épidémiologiques ont montré une association avec d'autres cancers (sein, cerveau, lymphomes) suggérant des gènes de prédisposition communs (Valeri et coll., 2000).

Polymorphismes génétiques

Un certain nombre d'études se sont intéressées aux polymorphismes pouvant être associés au cancer de la prostate (tableau 44.I). Plusieurs de ces polymorphismes touchent des gènes impliqués dans les régulations hormonales, la réparation de l'ADN et dans les processus de détoxification, trois fonctions indispensables à l'adaptation de l'individu à son environnement. Ainsi, face à une exposition donnée, le risque de développer un cancer peut varier d'un individu à l'autre à cause de ces polymorphismes. Cette notion de polymorphisme est donc capitale pour une meilleure évaluation de l'influence de l'environnement sur l'incidence du cancer de la prostate.

Tableau 44.1 : Exemples de polymorphismes pouvant être liés au cancer de la prostate (d'après Cussenot et Cancel-Tassin, 2004)

Gène (symbole/locus)	Polymorphisme(s) associé(s)
Récepteur des androgènes (AR)/Xq11-13	Répétition CAG (< 18-23 répétitions) Répétition GGC (< 16 répétitions)
5 α -réductase de type 2 (SRD5A2)/2p23	Répétition TA (18 répétitions) A49T V89L (effet protecteur du génotype Leu/Leu)
CYP3A4 (cytochrome P450)/7q22	CYP3A4-V
17 α -hydroxylase (CYP17)/10q24-25	CYP17-A2
3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HS D3B2)/1p13	B2-C759G
3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (HS D3B1)/1p13	B1-N367T
Aromatase (CYP19)/15q21	STRP-intron 4 (allèle 171 pb)
Récepteur α des œstrogènes (ESR)/6q25.1	Répétition GGGA- intron 1 (allèle avec un nombre de répétitions différent de 5) C10T (génotype C/C) Génotype G/A
Catéchol-O-méthyltransférase (COMT)/22q11.21-q11.23 (CYP1A1)/15q22-24	Msp1 (génotype Val/Val) 3801T > C 2455A > G
(CYP1B1)/2p22-21	Leu 432 Val (génotype Val/Val)
(CYP2D6)/22q13	Allèle B <i>low activity</i>
(CYP2E1)/10q24.3-qter	Polymorphisme DraI (génotype DD)
Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1)/1p13	Génotype ^{-/-}
Glutathion-S-transférase P1 (GSTP1)/11q13	Génotype <i>null</i> homozygote
Glutathion-S-transférase M3 (GSTM3)/1p13.3	Génotype B/B
N-acétyl-transférase type 1 (NAT-1)/8p23	NAT1*10 <i>higher activity</i>
N-acétyl-transférase type 2 (NAT-2)/8p23	NAT2 <i>slow acetylator</i>
NADPH quinone oxydoréductase (NQO1)/16q22	Génotype <i>null</i> homozygote
Interleukine 8 (IL8)/4q12-13	IL8-251 (effet protecteur du génotype TT)
Interleukine 10 (IL10)/1q31-32	IL10-1082 (génotype AA)
<i>Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3</i> (IGFBP-3)/7p13-12	-202bpA/C promoteur (allèle C) (augmente le risque de développer un cancer plus agressif)
<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)/6p12	VEGF-1154 (effet protecteur du génotype AA)-460bpC/T-promoteur (génotype TT)
<i>Transforming Growth Factor-β1</i> (TGF- β 1)/19q13.2	L10P
Endostatine (COL18A1)/21q22.3	D10 4N
<i>Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 1A</i> (CDKN 1A)/6p21.2	20bp 3' C/T (allèle T)
<i>Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 1B</i> (CDKN 1B)/12p13.1-p12.	V109G (génotype VV)
<i>Vitamine D receptor</i> (VDR)/12q12-14	Fok1 (allèle f) Répétition polyA (> 18 répétitions) Polymorphisme TaqI (allèle T)
Ostéocalcine (BGLAP)/1q25q31	Polymorphisme HindIII (effet protecteur du génotype CC)
Protéine P53 (TP53)/17p13.1	Effet protecteur du génotype Pro/pro au codon 72

La recherche de polymorphisme associé au cancer de la prostate a porté sur les enzymes clés du métabolisme des androgènes et des œstrogènes ainsi que sur les récepteurs à ces hormones (revue dans Cussenot et Cancel-Tassin, 2004).

D'autres études ont tenté de mettre en évidence un lien entre la survenue d'un cancer de la prostate et des polymorphismes de gènes impliqués dans l'inflammation ou des mécanismes de cancérogenèse. Parmi ceux-ci, les polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D et des glutathion-S-transférases ont été particulièrement étudiés.

Polymorphismes affectant les fonctions d'enzymes de détoxification

Il existe des polymorphismes au niveau des gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Ces polymorphismes peuvent être associés à des activités enzymatiques variables.

Ainsi, les activités enzymatiques de la stéroïde hydroxylase, CYP3A4, une enzyme de phase I, sont affectées par des polymorphismes. L'enzyme CYP3A4 est exprimée principalement au niveau du foie, de l'estomac, et à un degré moindre au niveau de la glande mammaire et de la prostate. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme de plus de 50 % des médicaments prescrits, dans le métabolisme et l'activation de cancérogènes exogènes et dans la désactivation oxydative de la testostérone.

Le gène CYP3A4 est localisé en 7q21-3, s'étend sur 13 exons et code pour une protéine membranaire de 57 kDa. Il existe 78 variations de séquences décrites ou polymorphismes décrites au niveau de la région promotrice, de la région d'activation en amont (*enhancer*), de la région codante, de la région 3' non traduite, et enfin au niveau des régions introniques. Certains de ces polymorphismes peuvent amener à une réduction de l'oxydation de la testostérone, conduisant à une plus grande biodisponibilité en dihydrotestostérone, l'androgène le plus actif. Le variant CYP3A4*1B, SNP (A/G) en position -392 est un facteur de risque de cancer de la prostate chez les hommes ayant déjà une hypertrophie bénigne de la prostate. Fréquent chez les Afro-Américains, il serait associé à des cancers de la prostate de grade et de stade supérieurs à ceux retrouvés en présence de l'allèle non muté. Cependant, il n'y a pas de données dans la littérature sur un éventuel lien entre polymorphisme CYP3A4, facteurs environnementaux et cancer de la prostate. Les polymorphismes touchant CYP3A4 auraient plutôt un impact sur le métabolisme de molécules thérapeutiques comme les agents de chimiothérapie et par conséquent un impact sur la réponse clinique à certains traitements anticancéreux.

Polymorphismes et environnement

Parmi les polymorphismes affectant le gène *GSTP1* codant pour la glutathion-S-transférase $\pi 1$, la transition A–G en position 313 de l'exon 5 du gène *GSTP1* qui remplace l'isoleucine en position 105 par une valine au niveau du site actif, affecte les activités enzymatiques de la GSTP1 ainsi que la spécificité vis-à-vis des substrats. L'activité enzymatique du variant Val105 est 5 fois plus grande que celle du variant Ile vis-à-vis du benzo[a]pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide (BPDE), un métabolite des hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette. Une étude a montré que chez les fumeurs, le génotype Ile/Ile serait associé à un risque plus élevé de cancer de la prostate par rapport au génotype Val/Val ou Val/Ile. Dans cette étude, une augmentation du risque de cancer de la prostate a été rapportée avec le génotype Ile/Ile par rapport à d'autres génotypes (OR = 1,21 ; IC 95 % [0,61-2,38]). Chez les fumeurs, ce risque de cancer de la prostate est fortement augmenté en présence des allèles Ile (OR = 4,09 ; IC 95 % [1,25-13,25]) (tableau 44.II) (Mao et coll., 2004).

Tableau 44.II : Tabac, génotype *GSTP1* et risque de cancer de la prostate (d'après Mao et coll., 2004)

Génotype	Fumeurs	Cas, n (%)	Contrôles, n (%)	OR ajusté (IC 95 %) combiné	OR ajusté (IC 95 %) par génotype
Val/Val ou Ile	Non	22 (18,0)	30 (22,2)	1,00	1,00
Val/Val ou Ile	Oui	44 (36,1)	35 (25,9)	0,81 (0,31–2,13)	0,81 (0,31–2,13)
Ile/Ile	Non	22 (18,0)	53 (39,3)	0,55 (0,19–1,62)	1,00
Ile/Ile	Oui	34 (27,9)	17 (12,6)	2,01 (0,67–6,02)	4,09 (1,25–13,55)
Interaction				4,52 (1,07–19,17) p = 0,04	

Selon une autre étude, le polymorphisme Val105 et une forte exposition à des hydrocarbures en milieu professionnel augmentent le risque de cancer de la prostate (OR = 1,85 ; IC 95 % [1,19-2,89]) (Rybicki et coll., 2006).

Un autre polymorphisme affectant les enzymes de détoxification et impliqué dans le cancer de la prostate concerne les gènes codant pour la N-acétyl-transférase 1 et 2. Ces enzymes de phase II assurent la conversion des arylamines hétérocycliques en ions nitrénium électrophiles de formule $R_2N:^+$ hautement carcinogènes. Treize variants alléliques NAT2* ont été reliés à une capacité de N-acétylation et leur association génère deux phénotypes NAT2, dits « acétyleur lent » et « acétyleur rapide ». L'association phénotype « acétyleur rapide » et tabac augmente le risque de cancer de la prostate (OR = 3,43 ; IC 95 % [1,68-7,02] ; p < 0,001) (Srivastava et Mittal, 2005). Cependant, aucune association n'a été décrite entre la présence de ces polymorphismes, le tabac passif et l'augmentation du risque de cancer de la prostate.

Génétique, infection virale et cancer de la prostate

Des associations entre la région 1q24-25 du chromosome 1, appelée HPC1, et le cancer de la prostate ont été rapportées par plusieurs auteurs et confirmées par l'ICPCG, *International Collaboration on Prostate Cancer Genetics* (Smith et coll., 1996 ; Grönberg et coll., 1997 ; Xu, 2000 ; Xu et coll., 2001).

Le gène *RNASEL* est un des gènes candidats présents au niveau de la région HPC1. Il code pour la RNase L, une endoribonucléase constitutivement exprimée et activée par les 2'-5'-oligoadénylates (2-5A) produits par clivage de l'ATP par des synthétases induites par l'interféron suite à une infection virale. L'endonucléase RNase L intervient ainsi dans les activités proapoptotiques et antivirales du système de l'interféron 2-5A par la dégradation des molécules d'ARN virales. L'association du locus HPC1 au gène *RNASEL* suggère que la RNase L inhibe directement ou indirectement une ou plusieurs étapes de la tumorigenèse prostatique.

Des polymorphismes Glu265X, Arg462Gln et Asp541Glu touchant la région codante de ce gène ont été décrits (Carpten et coll., 2002 ; Casey et coll., 2002 ; Rökman et coll., 2002 ; Wang et coll., 2002 ; Nakazato et coll., 2003 ; Rennert et coll., 2005 ; Noonan-Wheeler et coll., 2006). Le variant RNase L « Gln462 » exhiberait une activité enzymatique trois fois inférieure à celle du variant normal « Arg462 ». Cependant, l'impact de ces polymorphismes sur le risque de cancer de la prostate est discuté (Wiklund et coll., 2004 ; Maier et coll., 2005 ; Li et Tai, 2006). Ces observations suggèrent que des différences au sein des populations étudiées ou des facteurs environnementaux comme des infections virales pourraient moduler l'impact de *RNASEL* sur la tumorigenèse prostatique. Selon cette hypothèse, l'association d'altérations génétiques au niveau du locus HPC1 au cancer de la prostate pourrait refléter une susceptibilité augmentée à un agent viral (Silverman, 2007).

Ainsi, des séquences nucléotidiques virales ont été recherchées dans des échantillons de cancer de la prostate exprimant soit le variant RNase L normal Arg462, soit le variant Gln462, par la technologie de puces à ADN contenant la plupart des séquences nucléotidiques conservées des virus touchant l'homme, les animaux, les plantes et les bactéries (Wang et coll., 2002 et 2003 ; Urisman et coll., 2006 ; Dong et coll., 2007). Environ 40 % des cancers de la prostate homozygotes pour l'allèle Arg462Gln contiennent des séquences virales correspondant au génome d'un nouveau gammarétrovirus appelé XMRV, très proche des virus de la leucémie murine MuLV. Les séquences rétrovirales sont retrouvées dans moins de 2 % des tumeurs prostatiques ayant au moins une copie de l'allèle sauvage.

Par ailleurs, d'après les résultats d'analyses par hybridation *in situ*, les cellules épithéliales cancéreuses prostatiques ne seraient pas infectées, l'infection virale toucherait préférentiellement les cellules du stroma tumoral. Il s'agit

de la première description de ce type de rétrovirus chez l'homme. Aussi, ces données sont une validation du concept que la RNase L joue bien un rôle antiviral chez l'homme, et ouvrent sur de nouvelles perspectives de recherche. Cependant, il reste à démontrer que l'infection par XMRV est bien à l'origine du cancer de la prostate dans les familles HPC1 et à déterminer le mécanisme moléculaire de la tumorigenèse induite.

En conclusion, il est possible de déterminer le risque individuel de développer une maladie si l'exposition aux agents environnementaux est suffisamment forte et documentée. Cependant, le calcul de ce risque se complique si l'exposition aux agents environnementaux est faible ou ambiguë. C'est dans ce deuxième contexte que les études épidémiologiques visant à évaluer les interactions gènes-environnement évoluent, expliquant le faible nombre d'études démontrant un lien fort entre un phénotype particulier, une exposition à un agent environnemental et un risque augmenté de cancer de la prostate.

BIBLIOGRAPHIE

CANCEL-TASSIN G, LATIL A, VALÉRI A, MANGIN P, FOURNIER G, et coll. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 2001, **9** : 135-142

CARPTEN J, NUPPONEN N, ISAACS S, SOOD R, ROBBINS C, et coll. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002, **30** : 181-184

CASEY G, NEVILLE PJ, PLUMMER SJ, XIANG Y, KRUMROY LM, et coll. RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet* 2002, **32** : 581-583

CUSSENOT O, CANCEL-TASSIN G. Genetic susceptibility to prostate cancer. *Med Sci (Paris)* 2004, **20** : 562-568

DONG B, KIM S, HONG S, DAS GUPTA J, MALATHI K, KLEIN EA, et coll. An infectious retrovirus susceptible to an interferon antiviral pathway from human prostate tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104** : 1655-1660

GRÖNBERG H, XU J, SMITH JR, CARPTEN JD, ISAACS SD, et coll. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res* 1997, **57** : 4707-4709

LI H, TAI BC. RNASEL gene polymorphisms and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2006, **12** : 5713-5719

MAIER C, HAEUSLER J, HERKOMMER K, VESOVIC Z, HOEGEL J, et coll. Mutation screening and association study of RNASEL as a prostate cancer susceptibility gene. *Br J Cancer* 2005, **92** : 1159-1164

MAO GE, MORRIS G, LU QY, CAO W, REUTER VE, et coll. Glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism, cigarette smoking and prostate cancer. *Cancer Detection and Prevention* 2004, **28** : 368-374

NAKAZATO H, SUZUKI K, MATSUI H, OHTAKE N, NAKATA S, YAMANAKA H. Role of genetic polymorphisms of the RNASEL gene on familial prostate cancer risk in a Japanese population. *Br J Cancer* 2003, **89** : 691-696

NOONAN-WHEELER FC, WU W, ROEHL KA, KLIM A, HAUGEN J, et coll. Association of hereditary prostate cancer gene polymorphic variants with sporadic aggressive prostate carcinoma. *Prostate* 2006, **66** : 49-56

RENNERT H, BERCOVICH D, HUBERT A, ABELIOVICH D, ROZOVSKY U, et coll. A novel founder mutation in the RNASEL gene, 471delAAAAG, is associated with prostate cancer in Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 981-984

RENNERT H, ZEIGLER-JOHNSON CM, ADDYA K, FINLEY MJ, WALKER AH, et coll. Association of susceptibility alleles in ELAC2/HPC2, RNASEL/HPC1, and MSR1 with prostate cancer severity in European American and African American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 949-957

RÖKMAN A, IKONEN T, SEPPALA EH, NUPPONEN N, AUTIO V, et coll. Germline alterations of the RNASEL gene, a candidate HPC1 gene at 1q25, in patients and families with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002, **70** : 1299-1304

RYBICKI BA, NESLUND-DUDAS C, NOCK NL, SCHULTZ LR, EKLUND L, et coll. Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Detect Prev* 2006, **30** : 412-422

SILVERMAN RH. A scientific journey through the 2-5A/RNase L system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007, **18** : 381-388

SMITH JR, FREIJE D, CARPTEN JD, GRÖNBERG H, XU J, et coll. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996, **274** : 1371-1374

SRIVASTAVA DS, MITTAL RD. Genetic polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene, and susceptibility to prostate cancer: a pilot study in north Indian population. *BMC Urol* 2005, **6** : 5-12

URISMAN A, MOLINARO RJ, FISCHER N, PLUMMER SJ, CASEY G, et coll. Identification of a Novel Gammaretrovirus in Prostate Tumors of Patients Homozygous for R462Q RNASEL Variant. *PLoS Pathog* 2006, **2** : e25

VALERI A, FOURNIER G, MORIN V, MORIN JF, DRELON E, et coll. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000, **86** : 883-887

WANG D, URISMAN A, LIU YT, SPRINGER M, KSIAZEK TG, et coll. Viral discovery and sequence recovery using DNA microarrays. *PLoS Biol* 2003, **1** : E2

WANG D, COSCOY L, ZYLBERBERG M, AVILA PC, BOUSHEY HA, et coll. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 15687-15692

WANG L, MCDONNELL SK, ELKINS DA, LI Z, KAMOTO T, KINOSHITA H, et coll. Analysis of the RNASEL gene in familial and sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 116-123

WIKLUND F, JONSSON BA, BROOKES AJ, STRÖMQVIST L, ADOLFSSON J, et coll. Genetic analysis of the RNASEL gene in hereditary, familial, and sporadic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004, **10** : 7150-7156

XU J, ZHENG SL, CHANG B, SMITH JR, CARPTEN JD, et coll. Linkage of prostate cancer susceptibility loci to chromosome 1. *Hum Genet* 2001, **108** : 335-345

XU J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 945-957