

## 29

## Polymorphismes génétiques

Environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein seraient liés à une prédisposition génétique. Avoir un, deux ou trois parents du premier degré (mère, sœur ou fille) atteint d'un cancer du sein multiplie respectivement par 2, 3 ou 4 le risque de cancer du sein (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2001). Deux gènes de susceptibilité à transmission autosomique dominante et forte pénétrance (probabilité élevée de développer un cancer du sein pour un porteur du gène muté) ont été identifiés : *BRCA1* sur le chromosome 17q et *BRCA2* sur le chromosome 13q, tous deux impliqués dans la réparation de l'ADN. Les mutations du gène *BRCA1* sont associées à un risque élevé de cancer du sein et de l'ovaire tandis que les mutations de *BRCA2* sont davantage spécifiques du cancer du sein, y compris chez l'homme (Ford et coll., 1998). Certaines familles juives Ashkénazes présentent une forte prévalence de mutations de ces deux gènes (Wacholder et coll., 1998). D'autres mutations germinales semblent impliquées, par exemple celles du gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni, de la phosphatase PTEN dans le syndrome de Cowden ou du gène *ATM* associé à l'ataxie-télangiectasie (Martin et Weber, 2000 pour revue).

Depuis la découverte des gènes *BCRA1* et 2, on s'est aperçu que ces gènes dits « pénétrants » ne recouvraient pas toute l'influence des facteurs familiaux sur le développement des cancers du sein. On a parlé alors de susceptibilité génétique, faisant référence à des mutations ponctuelles, parfois portant sur un seul nucléotide (SNP), et rentrant dans le cadre des polymorphismes génétiques (PMG). Ces mutations ont été reconnues le plus souvent au niveau de protéines enzymatiques, car elles étaient capables d'affecter l'activité de ces enzymes.

On s'est particulièrement intéressé dans le domaine du cancer aux PMG des enzymes de phase I et II, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des cancérogènes, les premiers étant susceptibles d'activer des procancérogènes en cancérogènes, les seconds de détoxifier les cancérogènes en vue de leur élimination de l'organisme. En fait, ces enzymes de phase I et II traitent tous les xénobiotiques y compris des molécules naturelles d'origine végétale apportées par l'alimentation. On peut donc estimer la complexité du métabolisme lié à ces enzymes avec des situations de stimulation, inhibition et

compétition créées par l'ensemble des facteurs environnementaux pouvant jouer un rôle dans la cancérogénèse. La situation est encore plus complexe dans le cas des cancers hormono-dépendants, puisque nombre de ces enzymes sont impliquées dans le métabolisme hormonal.

## **Rappel des enzymes de phase I et II impliqués dans la biosynthèse et le métabolisme des œstrogènes**

Une cascade enzymatique est impliquée dans la biosynthèse des œstrogènes à partir du cholestérol pour former les C-19 androgènes et les C-18 œstrogènes. Les principales enzymes en sont le CYP11A, le CYP17 et le CYP19.

Deux cytochromes particuliers sont impliqués dans le métabolisme des œstrogènes pour produire deux différents catechol-œstrogènes, les 2-OH pour le CYP1A1 (présent dans le foie essentiellement) et les 4-OH, pour le CYP1B1 (présents dans le sein et l'utérus). Ces métabolites peuvent être inactivés par une O-méthylation catalysée par la cathécol-O-méthyltransférase (COMT) le plus souvent mais aussi peuvent être sulfatés par la sulfotransférase (SULT) ou glucuronidés. Des semi-quinones (SQ) et des quinones (Q) sont ensuite formées (la réaction SQ vers Q peut produire des radicaux superoxydes réduits en  $H_2O_2$ , spontanément ou catalysés par la MnSOD). Les Q dérivant du 4-OH cathécol forment des adduits capables de dépuriner l'ADN, et donc d'initier éventuellement le processus cancéreux, alors que celles dérivées des 2-OH forme des adduits stables.

Les adduits peuvent être conjugués au glutathion dans une réaction catalysée par la glutathion S-transférase (GST).

On conçoit que certains polymorphismes puissent avoir un effet direct dans le risque de cancer du sein, ce sont ceux participant à la biosynthèse des œstrogènes, tels les CYP17 ou 19 et résultant en une augmentation des œstrogènes circulants. On peut aussi classer la COMT, dans ce groupe qui détoxifie les catéchols potentiellement génotoxiques. Les études portant sur la relation entre ces polymorphismes et le cancer du sein seront brièvement revues pour nous attacher aux enzymes qui, outre leur participation au métabolisme des œstrogènes, sont impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Il s'agit des CYP1A1, 1B1, des SULT et des GST, qui réagissent notamment avec les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), et de la MnSOD, qui est susceptible de diminuer les dommages liés aux espèces réactives d'oxygène générées notamment par l'éthanol et la fumée du tabac. D'autres enzymes, tels les N-acetyl transférases (NAT) qui sont sans relation avec le métabolisme des œstrogènes ont cependant fait l'objet d'études en relation avec le risque de cancer du sein et les facteurs environnementaux.

## Polymorphismes génétiques et cancer du sein

### PMG des enzymes participant au métabolisme des œstrogènes

#### *CYP17*

La présence de polymorphismes pour ce gène est de 33 à 38 % chez les Caucasiens et 28 % chez les Chinois (Mucci et coll., 2001). Quatorze études ont été conduites entre 1997 et 2005. (revues dans Mitrunen et Hirvonen, 2003, Chang et coll., 2005). Deux études (Feigelson, et coll., 1999 ; Young et coll., 1999) ont montré une augmentation de risque significative liée à l'augmentation d'activité de l'enzyme induite par la substitution de la thymidine par la cytosine en position 1931 dans la région 5', chez les Asiatiques d'une étude multiethnique aux États-Unis (46 cas), et les femmes âgées de plus de 55 ans au Japon (total des cas 239). Dans deux autres études (Bergman-Jungstrom et coll., 1999 ; Spurdle et coll., 2000), l'augmentation de risque était à la limite de la significativité : Suède (109 cas) et Australie (369 cas). Les autres études étaient négatives.

#### *CYP19*

Le PMG porte sur un tétranucléotide (TTTA) qui peut altérer l'épissage de l'ARN messenger. Sept différents allèles avec des répétitions de 7 à 13 ont été rapportés qui tous augmentent l'activité du *CYP19*. Les résultats de 7 études (de 1998 à 2003) et d'une méta-analyse (1999) ont été revus dans Mitrunen et Hirvonen (2003). On doit ajouter l'étude de Dialyna et coll. (2004). Quatre études montrent une augmentation de risque significative (une en Suède, deux populations caucasiennes aux États-Unis et une au Royaume-Uni) et 4 des résultats négatifs (Royaume-Uni, Japon, Allemagne et Grèce). La méta-analyse (qui ne comprend aucune des études négatives) conclut à une augmentation de risque significative (OR = 2,33 ; IC 95 % [1,36-4,17]) (Dunning et coll., 1999).

#### *CYP1A1*

Quatre mutations ont été décrites pour le *CYP1A1* résultant en une augmentation de l'activité et donc de l'activation des procancérogènes. Le premier PMG décrit au codon 462 résulte en la substitution d'isoleucine par une valine (M2 ou *CYP1A1\*2C*). La prévalence de la mutation varie largement avec les ethnies étant moins fréquente chez les Caucasiens que chez les Asiatiques. On ne retrouve pas d'effet direct des PMG *CYP1A1\*2A* et *CYP1A1\*2C* sur le risque de cancer du sein, sauf dans une population chinoise et afro-américaine (revue dans Mitrunen et Hirvonen, 2003). Une étude (Krajinovic et coll., 2001) au Canada portant sur 149 cas et 207 témoins a montré que le *CYP1A1\*4* était associé au cancer du sein (OR = 3,3 ; IC 95 % [1,1-10,7]). De même l'étude de Zhang et coll. (2004),

portant sur 374 cas et 406 témoins a mis en évidence un OR de 2,1 (IC 95 % [1,1-3,9]) et de 2,4 (IC 95 % [1,1-5,0]) chez les femmes ménopausées, présentant la mutation M2.

### **COMT**

Une seule substitution de guanine par l'adénine dans l'allèle COMT-L (COMT présentant une substitution méthionine pour valine) entraîne une diminution d'activité de l'enzyme. Ce PMG a été recherché dans 8 études de 1997 à 2003 (revues dans Mitrunen et Hirvonen, 2003) et a été associé à une augmentation de risque significative dans les 163 cas d'une étude coréenne et chez les femmes ménopausées des 150 cas d'une étude taiwanaise. L'augmentation de risque était à la limite de la significativité chez les Caucasiennes ménopausées et les Caucasiennes non ménopausées de deux études américaines portant respectivement sur 181 et 215 cas.

### **SULT1A1**

Le PMG de la SULT1A1 provient d'un SNP (guanine-adénine au nucléotide 638) résultant en la substitution d'une arginine par une histidine au codon 213, avec une baisse d'activité d'environ 15 %. Les SULT catalysent la sulfonation des œstrogènes pour former des sulfates d'œstrogènes hydrosolubles et inactifs, ce qui réduit l'exposition des tissus aux œstrogènes, donc potentiellement les risques de cancer du sein. Cependant, on a montré que la SULT1A1 peut activer certains procancérogènes tels les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les amines aromatiques hétérocycliques (AAH).

Deux études cas-témoins ont exploré la relation entre le PMG de la SULT1A1 et le cancer du sein (Tang et coll., 2003 ; Sillanpää et coll., 2005). La première (États-Unis) montre une augmentation de risque non significative (OR = 2,30 ; IC 95 % [0,90-5,90]) ; la deuxième (Finlande) ne montre pas de lien direct mais une possible interaction avec la parité.

### **GST**

Il existe 5 classes de GST ( $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\sigma$ ), chacune codée par un gène différent ou famille de gènes. Le *GSTM1* gène codant pour la classe  $\mu$  peut présenter un PMG de délétion résultant en l'absence totale de l'enzyme correspondante chez l'homozygote. La prévalence de ce PMG varie suivant l'ethnie mais peut représenter jusqu'à 50 % chez les Caucasiens. Le *GSTT1* peut également présenter une délétion inactivante (11 à 18 % chez les Caucasiens), le *GSTP1* peut présenter un polymorphisme, mais il code alors pour une protéine active mais fonctionnellement différente.

Les résultats de 15 études (de 1993 à 2001) ont été revus dans Mitrunen et Hirvonen, (2003). On doit ajouter les études de Zheng T et coll. (2002), Zheng W et coll. (2002), Mc Cready et coll. (2004) et celle de Vogl et coll.

(2004). Quatre des études montrent une augmentation de risque significative chez les femmes présentant le *GSTM1* nul : une étude cas témoins (115/115) a été conduite chez des Caucasiennes aux États-Unis, plus particulièrement chez les femmes ménopausées et de surcroît obèses (OR = 2,50 ; IC 95 % [1,34-4,65]) et pour un indice de masse corporelle (IMC > 24,47, OR = 7,02 ; IC 95 % [2,79-17,7]) ; une autre en France, 361 cas et 437 témoins, seulement significative chez les femmes ménopausées (OR = 1,99 ; IC 95 % [1,19-3,32]) ; une autre étude en Finlande, 483 cas et 482 témoins, aussi chez les femmes ménopausées. (OR = 1,49 ; IC 95 % [1,03-2,15]) et la dernière au Canada (70 cas et 68 témoins ; OR = 2,20 ; IC 95 % [1,09-4,42]). Dans l'étude de Zheng T et coll. (2002) conduite aux États-Unis sur 338 cas et 345 témoins, le risque était augmenté pour la délétion *GSTT1* (OR = 1,9 ; IC 95 % [1,2-2,9]) chez les femmes ménopausées. Dans l'étude de Zheng W et coll. (2002), conduite aux États-Unis sur 273 cas et 657 témoins ménopausées, le risque était augmenté si l'une des délétions *GSTM1* ou *GSTT1* était présente comparé aux femmes présentant les deux gènes actifs (OR = 1,6 ; IC 95 % [1,1-2,5]). L'étude de Vogl et coll. (2004) est une analyse de 7 études poolées qui conclut à l'absence de relation entre les PMGs des GST et le cancer du sein.

Un autre PMG a été décrit : *GSTA1\*B* ayant une plus faible activité transcriptionnelle que l'allèle commun *GSTA1\*A*. Une large étude cas-témoins (1 036/1 029) récente n'a pas mis en évidence d'effet direct de ce PMG (Ahn et coll., 2006). Mais, un aspect intéressant de cette étude, est la prise en compte d'un facteur alimentaire (les crucifères qui induisent l'activité de la GST) qui a montré que le risque de cancer du sein était augmenté chez les non ou faibles (1 fois/semaine ou moins) consommatrices de crucifères, porteuses de l'allèle *GSTA1\*B* (OR = 1,73 ; IC 95 % [1,10-2,72]).

### ***MnSOD***

Le PMG consiste en une substitution cytosine par la thymidine au nucléide 47 qui entraîne au niveau de l'enzyme la substitution de la valine par l'alanine. Chez le rat, l'enzyme présentant la substitution a une activité 30 à 40 % plus faible que l'enzyme non substitué. Sept publications ont rapporté l'effet de la *MnSODVal-9Ala* : 3 ont rapporté une association mais sur des études de faible puissance, alors que les études les plus larges ont montré des résultats négatifs. C'est le cas de l'étude la plus récente portant sur 1 034 cas et 1 084 témoins (Gaudet et coll., 2005).

## **PMG des enzymes ne participant pas au métabolisme des œstrogènes**

### ***NAT2***

La N-acetyltransférase 2 (*NAT2*) est impliquée dans le métabolisme de différents xénobiotiques dont les amines aromatiques hétérocycliques de la

fumée du tabac et des viandes trop cuites. Cette enzyme agit selon 2 voies métaboliques opposées : l'une conduisant à l'activation des substrats (y compris des cancérigènes) par O-acétylation, et l'autre à une détoxification par N-acétylation. Deux variants alléliques ont été décrits et prédisent le phénotype NAT2 : les génotypes NAT2 au nucléotide 282 cytosine-thymidine et au 341 thymidine-cytosine.

Le phénotype rapide a été associé au cancer du sein dans une étude finlandaise sur 483 cas et 492 témoins OR = 1,32 ; IC 95 % [1,01-1,73]). L'association était plus forte dans le cas d'un stade II à IV (OR = 2,6 ; IC 95 % [1,29-5,24]).

**En conclusion**, la première des constatations est relative au manque de puissance de ces études<sup>30</sup>, lié à la difficulté de réaliser l'identification des PMG dans de larges échantillons, d'où le faible nombre d'études. Ce n'est pas le cas des études portant sur le PMG de la MnSOD, pour lequel l'association avec le risque de cancer du sein paraît improbable.

Le CYP19 est exprimé dans le tissu mammaire alors que le CYP17 ne l'est pas, suggérant que le PMG du CYP19 puisse être plus clairement incriminé. Les résultats des études portant sur la COMT, exprimée dans le tissu mammaire, ne sont pas concluants.

Enfin, les résultats portant sur des sous-groupes de population, qui de plus varient d'une étude à l'autre, doivent toujours être considérés avec précaution. Le seul effet cohérent en termes de sous population, serait celui du GSTM1 nul chez les femmes ménopausées, cependant il n'est retrouvé que dans 5 des 12 études qui l'ont recherché.

## BIBLIOGRAPHIE

AHN J, GAMMON MD, SANTELLA RM, GAUDET MM, BRITTON JA, et coll. Effects of glutathione s-transferase a1 (GSTA1) genotype and potential modifiers on breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2006, 27 : 1876-1882

BERGMAN-JUNGESTROM M, GENTILE M, LUNDIN AC, WINGREN S. Association between CYP17 gene polymorphism and risk of breast cancer in young women. *Int J Cancer* 1999, 84 : 350-353

CHACKO P, JOSEPH T, MATHEW BS, RAJAN B, PILLAI MR. Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome. *Mutat Res* 2005, 581 : 153-163

---

30. L'étude cas-témoin de Chacko et coll. (2005) n'a pas été retenue car d'une puissance trop faible, les résultats étaient basés sur des sous-populations de moins de 10 cas et témoins.

CHANG JH, GERTIG DM, CHEN X, DITE GS, JENKINS MA, et coll. CYP17 genetic polymorphism, breast cancer, and breast cancer risk factors: Australian breast cancer family study. *Breast Cancer Res* 2005, 7 : r513-r521

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001, 358 : 1389-1399

DIALYNA I, TZANAKIS G, DOLAPSAKIS G, TSATSAKIS A. A retranscribed repeat polymorphism in the CYP19 gene and breast cancer susceptibility in a Greek population exposed and not exposed to pesticides. *Toxicology Letters* 2004, 151 : 267-271

DUNNING AM, HEALEY CS, PHAROAH PD, TEARE MD, PONDER BA, EASTON DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8 : 843-854

FEIGELSON HS, COETZEE GA, KOLONEL LA, ROS RKS, HENDERSON BE. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 1999, 59 : 2825-2828

FORD D, EASTON DF, STRATTON M, NAROD S, GOLDFAR D, et coll. The breast cancer linkage consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Human Genetics* 1998, 62 : 676-689

GAUDET MM, GAMMON MD, SANTELLA RM, BRITTON JA, TEITELBAUM SL, et coll. MnSOD val-9ala genotype, pro- and anti-oxidant environmental modifiers, and breast cancer among women on Long Island, New York. *Cancer Causes Control* 2005, 16 : 1225-1234

KRAJINOVIC M, GHADIRIAN P, RICHER C, SINNETT H, GANDINI S, et coll. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001, 92 : 220-225

MARTIN AM, WEBER BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Nat Cancer Institute* 2000, 92 : 1126-1135

MCCREADY D, ARONSON KJ, CHU W, FAN W, VESPRINI D, NAROD SA. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk, Canada. *Cancer Causes Control* 2004, 15 : 399-418

MITRUNEN K, HIRVONEN A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. the role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Res* 2003, 544 : 9-41

MUCCI LA, WEDREN S, TAMINI RM, TRICHOPOULOS D, ADAMI HO. The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer : examples from cancer of the large bowel, lung and breast. *J Int Med* 2001, 249 : 477-493

SILLANPÄÄ P, KATAJA V, ESKELINEN M, KOSMA VM, UUSITUPA M. Sulfotransferase 1a1 genotype as a potential modifier of breast cancer risk among premenopausal women. *Pharmacogenetics and Genomics* 2005, 15 : 749-752

SPURDLE AB, HOPPER JL, DITE GS, CHEN X, CUI J, et coll. CYP17 promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age 40 years. *J Natl Cancer Inst* 2000, **92** : 1674-1681

TANG D, RUNDLE A, MOONEY L, CHO S, SCHNABEL F, et coll. Sulfotransferase 1a1 (SULT1A1), pha-dna adduct levels in breast tissue and breast cancer risk in a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2003, **78** : 217-222

VOGL FD, TAIOLI E, MAUGARD C, ZHENG W, PINTO LF, et coll. Glutathione s-transferases M1, T1, and P1 and breast cancer: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, **13** : 1473-1479

WACHOLDER S, HARTGE P, STRUEWIG JP, PEE D, MCADAMS M, et coll. The kin-cohort study for estimating penetrance. *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 623-630

YOUNG JE, KURIAN KM, ANNINK C, KUNKLER IH, ANDERSON VA, et coll. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999, **81** :141-143

ZHANG Y, WISE JP, HOLFORD TR, XIE H, BOYLE P, et coll. Serum polychlorinated biphenyls, cytochrome p-450 1a1 polymorphisms, and risk of breast cancer in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 1177-1183

ZHENG T, HOLFORD TR, ZAHM SH, OWENS PH, BOYLE P, et coll. Cigarette smoking, glutathione-s-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002, **13** : 637-645

ZHENG W, WEN WQ, GUSTAFSON DR, GROSS M, CERHAN JR, FOLSOM AR. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2002, **74** : 9-16