

BRCA2 et le risque de cancer du sein chez les femmes islandaises

La présence de mutations dans un des gènes de susceptibilité au cancer du sein, essentiellement *BRCA1* et *BRCA2*, est le facteur de risque connu le plus important pour développer un cancer du sein. Mais, bien que la découverte de ces gènes ait déjà plusieurs années, il s'est avéré particulièrement difficile de préciser la pénétrance des allèles mutés, c'est-à-dire le risque pour une personne en ayant hérité de développer la maladie, l'importance du site de mutation pour le pronostic de la tumeur, le rôle et la nature de gènes modificateurs, l'opportunité de conseiller des mesures préventives [1]. Une des raisons majeures pour laquelle ces questions sont si difficiles à aborder réside dans la taille des gènes *BRCA* et dans le caractère totalement distribué des mutations, rendant le coût de telles recherches prohibitif; une autre raison est la difficulté de faire des études contrôlées avec répartition au hasard, les volontaires pour être explorées ayant naturellement de bonnes raisons pour l'être du fait de la présence de cancers dans leur famille.

L'Islande procure un champ d'étude particulièrement adapté du fait du peu d'échange génétique avec l'extérieur, de la tenue depuis 1910 d'un registre des cancers du sein et depuis 1955 d'un registre exhaustif des cancers complété par le *pedigree* des malades et, surtout, du caractère récurrent d'une mutation de *BRCA2*: 999del5. Il s'agit d'une délétion de 5 paires de bases dans l'exon 9, trouvée dans 16 familles sur 21 analysées ayant une histoire de cancer du sein familial. On n'a pas découvert en Islande d'autre mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* (ce qui montre que le taux de mutation est très faible). Il devient

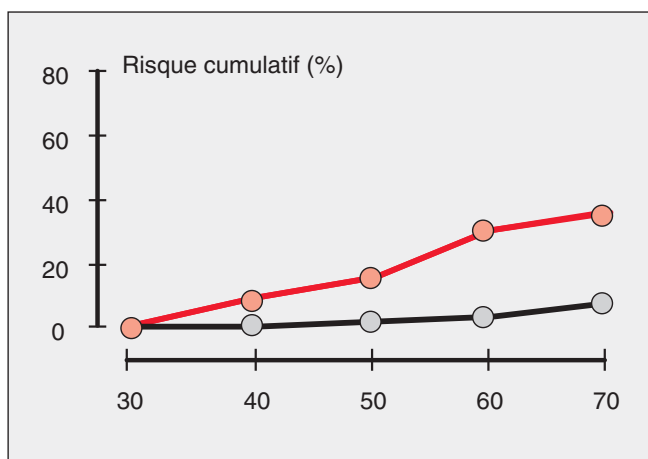


Figure 1. Incidence cumulative selon l'âge du cancer du sein chez les porteuses (courbe et points rouges) et chez les non-porteuses de la mutation de *BRCA2* 999del5 (d'après [3]).

alors facile et peu coûteux de rechercher cette mutation particulière: on l'a trouvée chez 7,7% des femmes présentant un cancer du sein « tout-venant » et chez 0,6% de la population générale [2]. Une étude du risque de cancer chez les porteurs de la mutation, c'est-à-dire de la pénétrance, a donc pu être entreprise dans de bonnes conditions [3].

Le recueil des échantillons a été effectué au hasard, sans notion d'histoire familiale, chez 541 femmes ayant un cancer du sein pendant deux périodes au cours desquelles le diagnostic de cancer du sein a été porté sur 1 214 personnes dans l'ensemble de l'Islande; l'étude porte donc sur 45% de la population éligible. Parmi ces 541 femmes, 56 étaient positives pour la mutation 999del5 de *BRCA2*, soit 10,4%.

La pénétrance a été appréciée indirectement en comparant l'histoire du cancer parmi les parents de premier degré des malades à celle des parents du premier degré des non-transmetteurs.

A 50 ans 15,4% des parents de premier degré des malades portant la mutation de *BRCA2* avaient développé un cancer du sein, 35,4% à 70 ans, alors que chez les parents des sujets n'ayant pas la mutation, 2,3% avaient eu un cancer du sein avant 50 ans et 8,4% à 70 ans (figure 1).

Ces chiffres de pénétrance sont bas comparés à ceux décrits dans la littérature, généralement estimés à 85% à 70 ans [4]; pour la seule étude comparable, celle des femmes juives ashkénases ayant des mutations de *BRCA1/BRCA2*, la pénétrance à 70 ans était estimée à 56%, mais l'étude était fondée sur le volontariat [5]. Rappelons que l'étude islandaise est la première effectuée sur un échantillon représentatif de l'ensemble des cancers du sein d'une population. Cette basse pénétrance peut n'être que le fait du hasard dans cette série, mais aussi être due à des facteurs biologiques ou liés à l'environnement: gènes modificateurs dans des familles porteuses de la délétion,

influence du régime alimentaire, des conditions et de l'hygiène de vie... Cette population pourrait, du fait de la faible pénétrance du cancer du sein, permettre la recherche de tels facteurs.

E.B.

1. Beuzard M, Bursaux E. Le cancer du sein à l'ère des gènes de prédisposition. *Med Sci* 1998 ; 14 : 128-31.
2. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single *BRCA2* mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997 ; 60 : 1079-84.
3. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, Wacholder S, Tulinius H, Eyfjörd JE. Population-based

- study of risk of breast cancer in carriers of *BRCA2* mutation. *Lancet* 1998 ; 352 : 1337-9.
4. Easton DF, Ford D, Bishop DT, and the breast cancer linkage consortium. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1* mutation carrier. *Am J Hum Genet* 1995 ; 56 : 265-71.
 5. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi jews. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1401-8.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Cancer colorectal : les signaux TGF β impliqués une fois de plus.

Au cours des dernières années, l'étude de la voie de transmission intracellulaire des signaux TGF β a conduit à la mise en évidence de protéines relais, les SMAD (*m/s* 1997, n° 1, p. 97; n° 10, p. 1197): la liaison du TGF β à son récepteur à activité sérine/thréonine kinase entraîne la phosphorylation des protéines cytosoliques Smad2 et/ou Smad3 qui forment alors un complexe avec Smad4. Le complexe est transloqué dans le noyau et modifie l'expression génique. La rupture de cette voie de transmission de signaux a été incriminée à de multiples reprises dans le cancer colorectal. (1) C'est le récepteur de TGF β , TGF β -R, qui a été le premier mis en cause : dans le syndrome de Lynch ou cancer colorectal familial non polyposique dû à l'inactivation des gènes de réparation de l'ADN *MutL* et *MutS*; le locus le plus souvent muté code pour TGF β -R (*m/s* 1995, n° 8-9, p. 1176; 1997, n° 2, p. 275); on a, par ailleurs, rapporté récemment une mutation germinale de TGF β -R dans un cancer colorectal [1]. (2) Des mutations des Smad2 et 4 ont été trouvées dans ces mêmes cancers et surtout dans les cancers pancréatiques (*m/s* 1996, n° 4, p. 525). L'étude de souris aux gènes *Smad2* ou *Smad4* invalidés

n'a pu apporter de lumière quant aux mécanismes de la carcinogénèse; en effet, les hétérozygotes n'ont pas de phénotype et ne développent pas de cancer; en revanche, les homozygotes meurent *in utero* ou juste après la naissance, ce qui ne laisse pas aux tumeurs le temps de se former. Restait *Smad3*: les souris de race pure (129/Sv), homozygotes pour une mutation nulle (interruption de l'exon 2 et intégration à sa place du gène rapporteur *LacZ*) ne meurent pas (transmission génique parfaitement mendélienne) mais développent toutes spontanément des adénocarcinomes colorectaux très invasifs et métastatiques, procurant enfin un modèle animal pour l'étude de ces cancers [2]. Les souris hétérozygotes sont tout à fait normales. C'est dans les tissus dérivés du mésenchyme que *Smad3* est exprimé avec la plus grande abondance au cours du développement. Chez l'adulte l'expression la plus forte est dans le côlon, plus précisément dans la couche musculaire lisse et dans la sous-muqueuse. Revenons aux tumeurs colorectales qui se développent entre 18 et 24 semaines; elles sont toujours multiples, de tailles variables et touchent exclusivement le gros intestin, surtout à ses extrémités; histologiquement elles sont aussi très variées chez le même ani-

mal, allant de la simple hyperplasie à la lésion cancéreuse invasive en passant par le polype adénomateux. Les glandes néoplasiques rompent la muqueuse et relâchent la mucine dans le stroma adjacent, comme dans les cancers colorectaux humains. Les tumeurs les plus agressives envahissent toutes les couches de l'intestin et métastasent dans les ganglions lymphatiques. Les cellules ciliques épithéliales prolifèrent dans le fond des cryptes et se différencient en migrant vers la lumière de l'intestin. Le récepteur TGF β -R et son ligand TGF β 1 sont exprimés dans la moitié proximale de la crypte, là où se produit la différenciation cellulaire. L'inactivation de la voie TGF β libérerait les cellules du signal de différenciation et maintiendrait l'état de prolifération, conduisant à la formation de tumeurs. Fait important, on n'a jamais trouvé d'anomalie du gène *APC*. Il faut noter enfin que les souris *Smad3*^{-/-} ayant un fond génétique hybride (C57BL/6x129/Sv) sont beaucoup moins sévèrement atteintes que les souris *Smad3*^{-/-} de race pure (129/Sv), ce qui fait envisager l'existence (et la recherche) de gènes modificateurs.

[1. Lu S, et al. *Nat Genet* 1998; 19: 17-8.]

[2. Zhu Y, et al. *Cell* 1998; 94: 703-14.]

