

# Cancer broncho-pulmonaire : le poids de l'hérédité

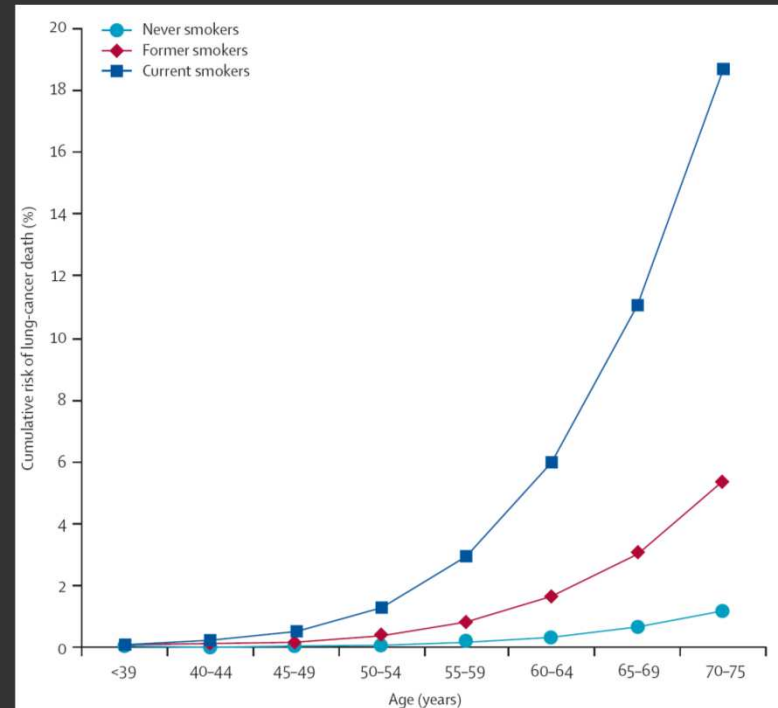
A. FAJAC

Histologie-Biologie Tumorale

Hôpital Tenon

# Facteurs de risque

- Tabac +++



- Amiante
- Radiations
- Métaux lourds (arsenic, chrome, nickel)
- Hydrocarbures aromatiques polycliques
- Nitrosamines

*Facteurs génétiques  
dans le cancer du poumon ?*

- Minorité des fumeurs
- Non fumeur

# *Facteurs génétiques dans le cancer du poumon ?*

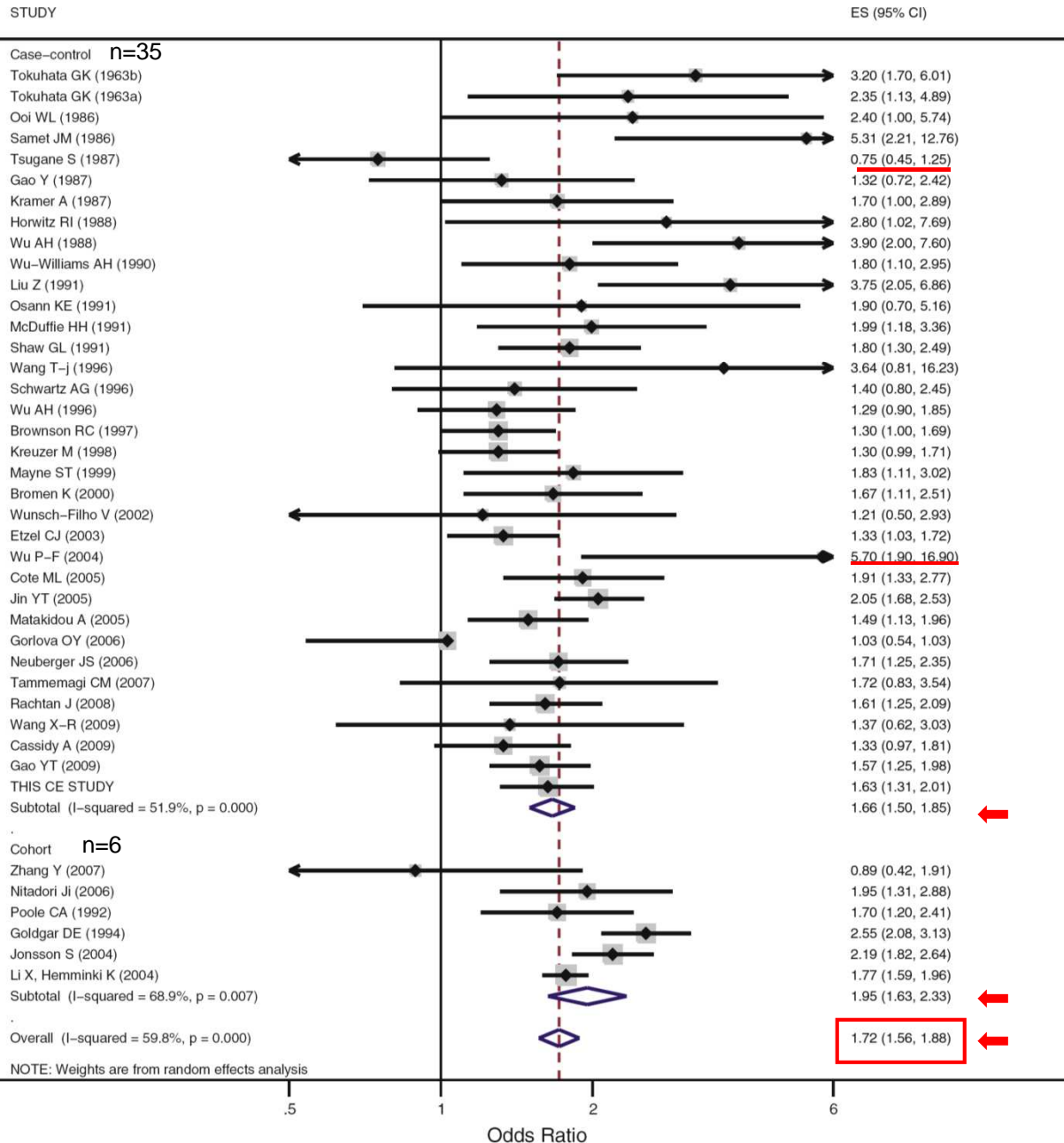
- Excès de cas familiaux ?
- Si oui, composante génétique ?
- Si oui, l'analyser

# Excès de cas familiaux ?

1963 → 2010

- Cas-témoins ( $n > 30$ )
- Cohortes ( $n < 10$ )

# Histoire familiale K poumon & risque K poumon



Apparentés  
du 1<sup>er</sup> degré

Lissovskaya,  
Cancer Causes Control,  
2010

# *Facteurs génétiques dans le cancer du poumon ?*

- Excès de cas familiaux ? OUI
- Composante génétique ?
- Si oui, l'analyser

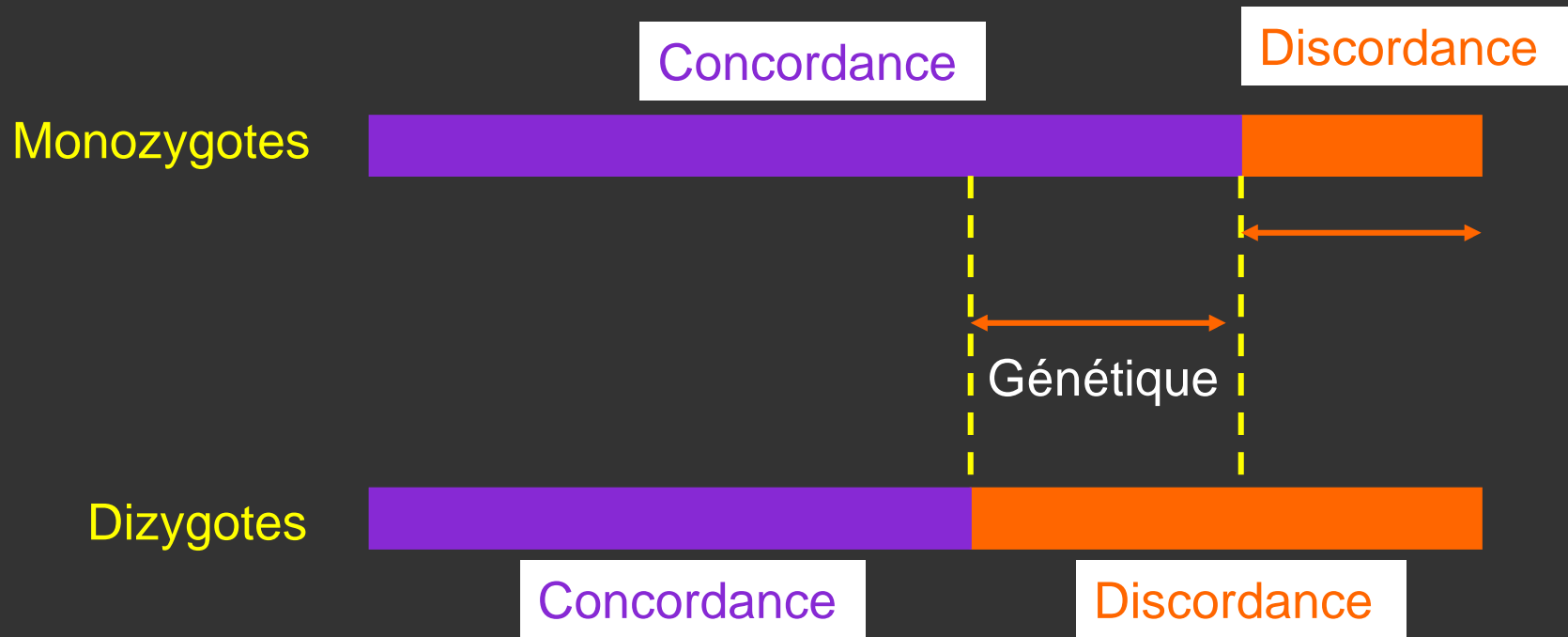
Composante génétique ?



Études des jumeaux



# Études des jumeaux : monozygotes / dizygotes



Concordance monozygotes – concordance dizygotes ?

# Études des jumeaux

	N° of concordant affected pairs	N° of discordant pairs	Relative risk (95%CI)	Concordance
Men				
MZ	15	233	7.7 (4.4–13.6)	0.11
DZ	24	436	6.7 (4.3–10.5)	0.10
Women				
MZ	3	63	25.3 (7.4–87.0)	0.09 ←
DZ	1	185	1.8 (0.2–12.8)	0.01 ←

Lichtenstein,  
*N Engl J Med*, 2000

# *Facteurs génétiques dans le cancer du poumon ?*

- Excès de cas familiaux ? OUI
- Composante génétique ? OUI
- L'analyser

# Gènes de prédisposition au cancer du poumon

---

Gène	Types de cancer
------	-----------------

---

## *Gènes suppresseurs (gatekeeper)*

APC

Côlon, thyroïde, estomac, intestin

→ **TP53**

Sein, sarcome, SNC, surrénale, **poumon** (syndrome de Li-Fraumeni)

WT1

Rein, foie, surrénale

PTEN

Sein, endomètre, thyroïde, hamartome (syndrome de Cowden)

P16, CDK4

Mélanome

→ **RB1**

Rétinoblastome, sarcome, **poumon**

CDH1

Estomac, sein

MEN1

Parathyroïde, pancréas, grêle (NEM type 1)

## *Gènes suppresseurs (caretaker)*

BRCA1, BRCA2

Sein, ovaire

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

Côlon, endomètre (syndrome HNPCC)

MUTYH

Côlon

ATM

Leucémies, lymphomes, SNC (ataxie télangiectasie)

XPA, XPC, ERCC2-5

Peau (xeroderma pigmentosum)

## *Oncogènes*

RET

Thyroïde, parathyroïde, surrénale (NEM type 2)

KIT

Tumeurs stromales gastro-intestinales

---

*Autres gènes ?*

Localisation chromosomique ?

Identification des gènes ?



Etudes

Études

de liaison génétique

d'association

(*lod-scores*)

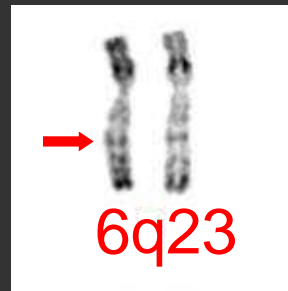
# Études de liaison génétique (*lod-scores*)

## Données familiales

- Liaison entre marqueurs - locus morbide ?
- Nombre de marqueurs : #  $10^2$
- Quantification par le *lod-score*
- Significatif : *lod-score*  $> 3$  ( $10^3$ )



Identification de variants génétiques  
rares à pénétrance forte



*Bailey-Wilson et al, Am J Hum Genet 2004*

### Multipoint HLOD Scores for Susceptibility to LT Cancer

CHROMOSOME	LOCUS	POSITION	MULTIPOINT HLOD <sup>a</sup> IN		
			All 52 Families	38 Families <sup>b</sup>	23 Families <sup>c</sup>
6q	D6S2436	155	2.79	3.47	4.26
12q	D12S2070	125	.60	.89	.63
20	Near D20S470	37	.98	1.20	1.18
14	D14S306	44	1.06	1.09	.84

<sup>a</sup> Simple dominant model using SIMWALK2.

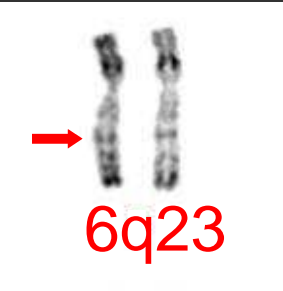
<sup>b</sup> Families with four or more affected individuals.

<sup>c</sup> Multigenerational families with five or more affected individuals.

LT = lung & throat

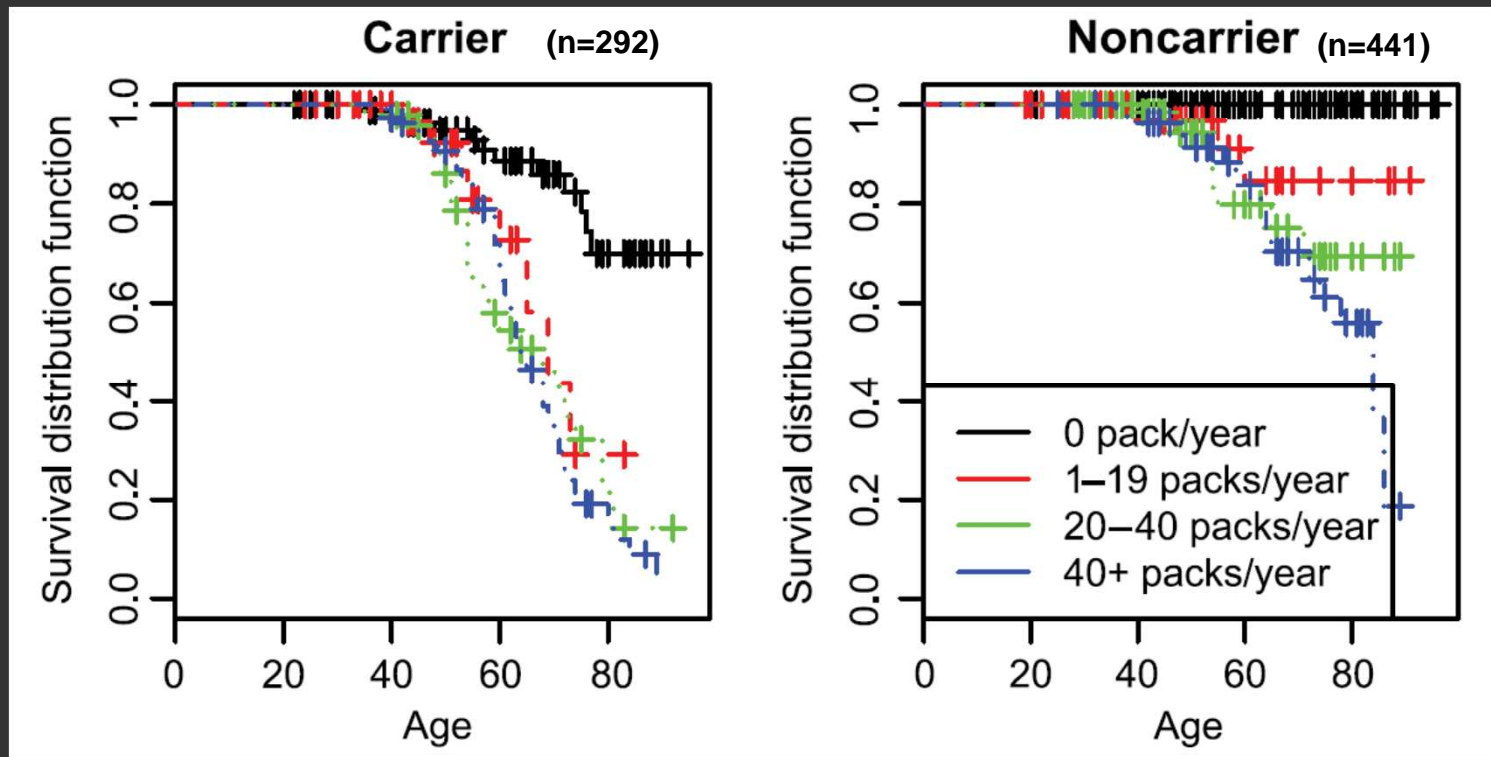
Nombre de marqueurs : 400



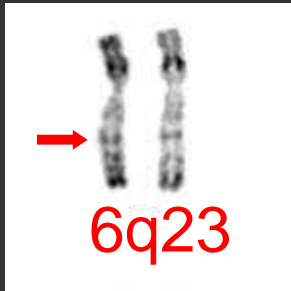


## Influence du tabac ?

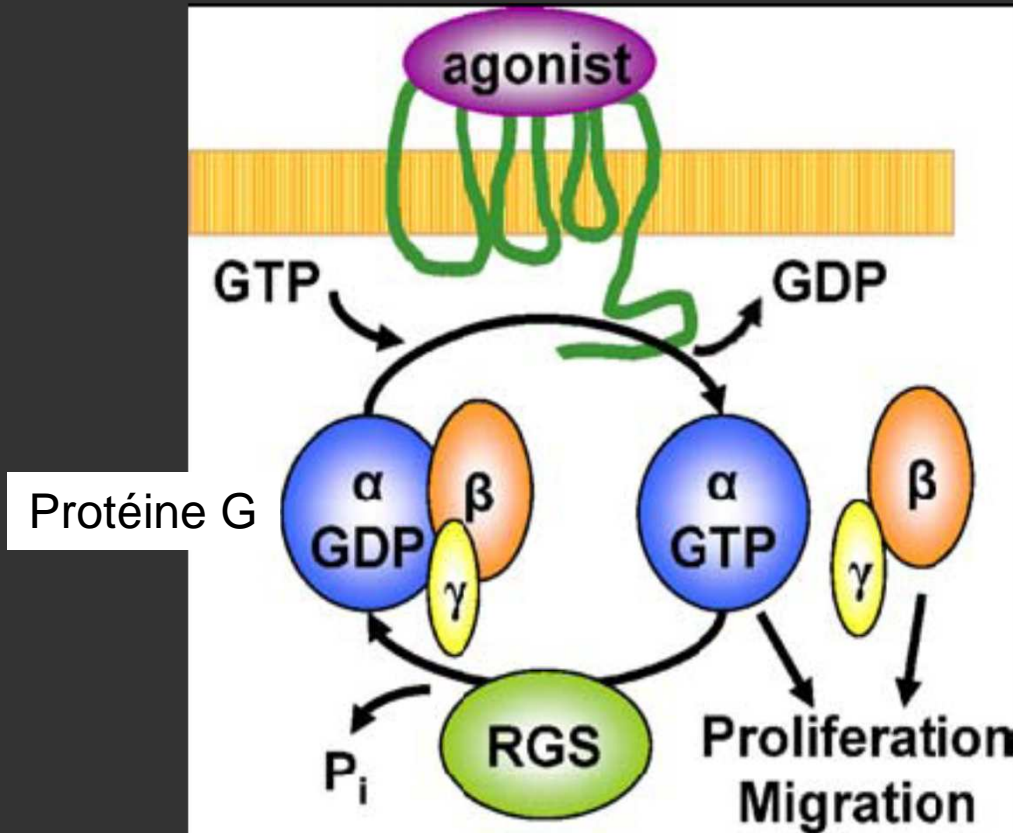
*Amos et al, Cancer Res 2010* → *haplotype à risque*



*You et al, Clin Cancer Res 2009*



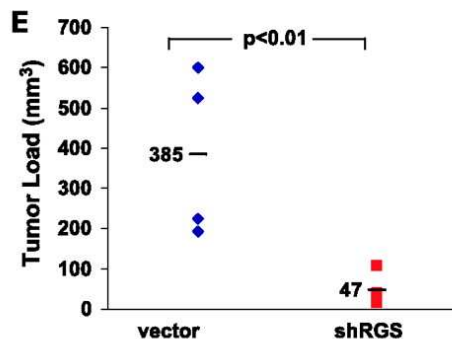
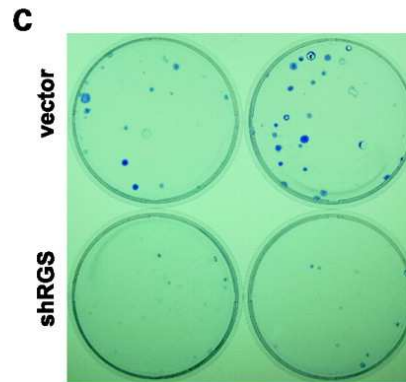
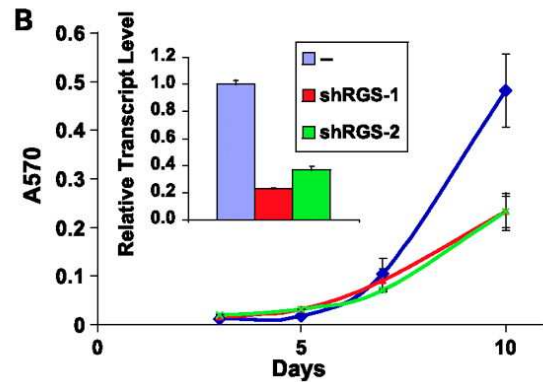
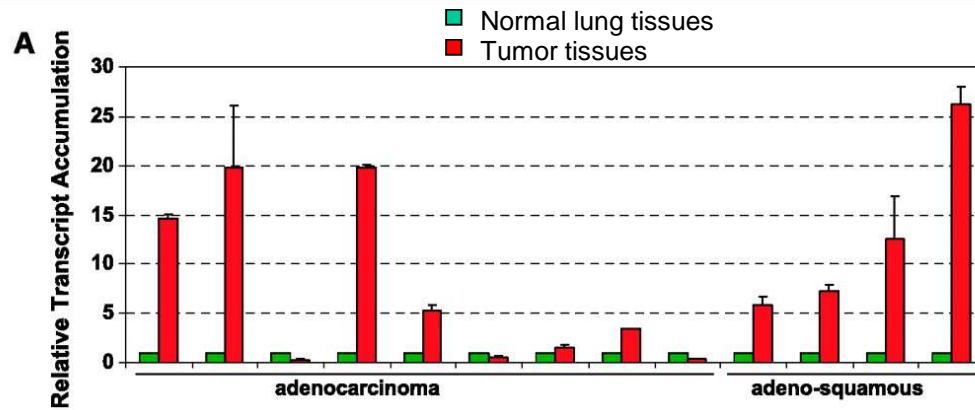
## Gène RGS17



Protéine G

RGS: Regulator of G protein signaling

# RGS17



Expression ARN RGS17  
tissu tumoral/ tissu sain

Prolifération cellulaire  
(RNAi RGS17)

Croissance tumorale  
(RNAi RGS17)

Localisation chromosomique ?

Identification des gènes ?



Etudes

Études

de liaison génétique  
(*lod-scores*)

d'association

Études d'association  
(marqueurs génétiques - maladie)

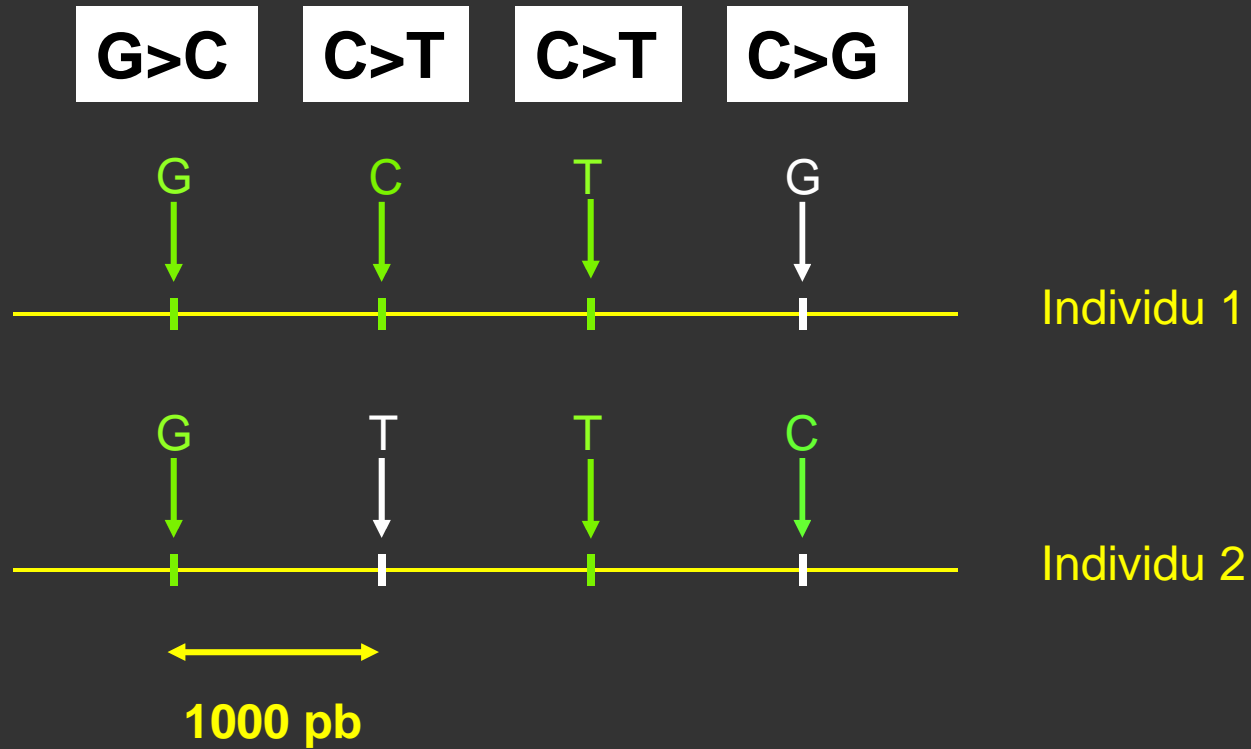
Données de populations

Cas - Témoins



Fréquence marqueurs génétiques ?

# Marqueurs choisis : les SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*)



Human Genome Project : 2003

Plateformes :  $10^5$  SNPs

# Études d'association



Hypothèse



Gènes candidats



Pas d'hypothèse



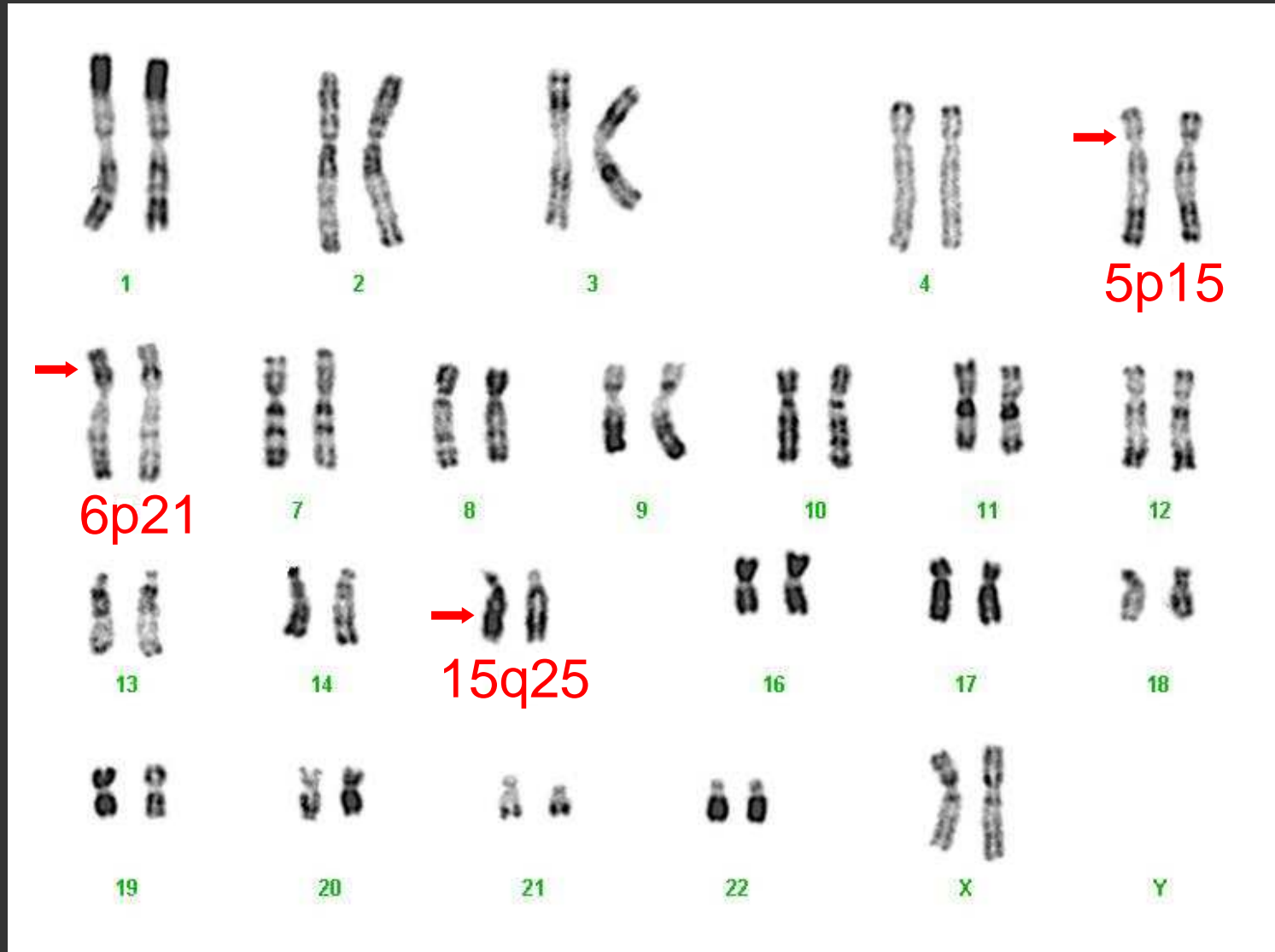
Pangénomiques  
(GWAS)

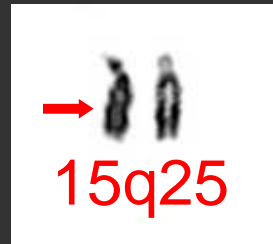
# Etudes d'association : gènes candidats

Gene	Gene product	Function	Polymorphism	SNP ID	Odd ratio	References
CYP1A1	Cytochrome P450	Phase I metabolism	Ile462Val	rs1048943	2.36	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
mEH (EPHX1)	Epoxide hydrolase	Phase I metabolism	His113Tyr	rs1051740	0.70	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
MPO	Myeloperoxidase	Phase I metabolism	G-463A	rs2333227	0.71	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
GSTM1 ←	Glutathione-S-transferase	Phase II metabolism	Presence/null	–	1.18	<a href="#">Ye et al. (2006)</a>
GSTT1	Glutathione-S-transferase	Phase II metabolism	Presence/null	–	1.28	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
XPA	Nucleotide excision repair protein	Mutation suppression	G-23A	rs1800975	0.73	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
XPC	Nucleotide excision repair protein	Mutation suppression	Lys939Gln	rs2228001	1.30	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
XPD	Nucleotide excision repair protein	Mutation suppression	Lys751Gln	rs1052559	1.30	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
XRCC1	Base excision repair protein	Mutation suppression	Arg399Gln	rs25487	1.34	<a href="#">Dong et al. (2008)</a>
OGG1	Base excision repair protein	Mutation suppression	Ser326Cys	rs1052133	1.32	<a href="#">Li et al. (2008)</a>
OGG1 (ADC)					1.43	<a href="#">Kohno et al. (2006)</a>
TP53	Transcription factor	Cell cycle/death regulation	Arg72Pro	rs1042522	1.20	<a href="#">Dai et al. (2009)</a>
MDM2	Ubiquitine ligase	Cell cycle/death regulation	T309G	rs2279744	1.27	<a href="#">Wilkening et al. (2007)</a>
<i>Yokota, 2010, Adv Cancer Res</i>						
CHEK2		Cell cycle	Ile157Thr		0.44	<a href="#">Brennan et al. (2007)</a>



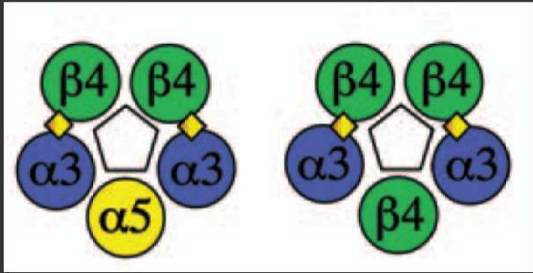
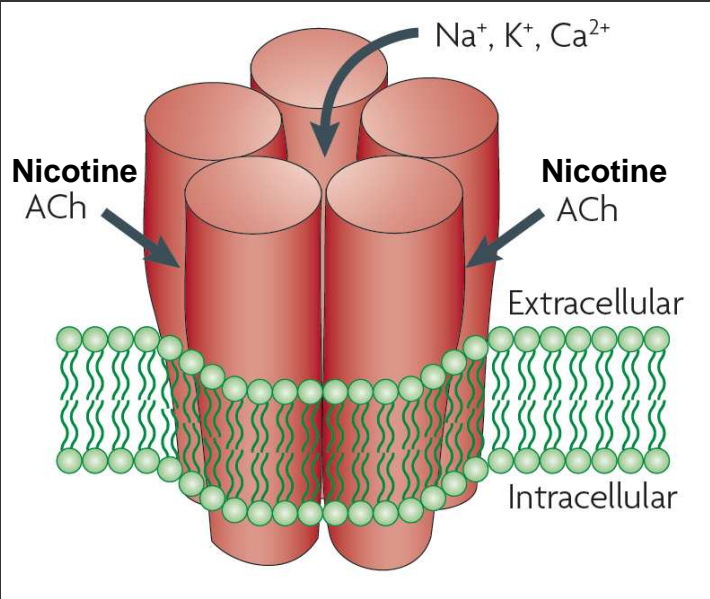
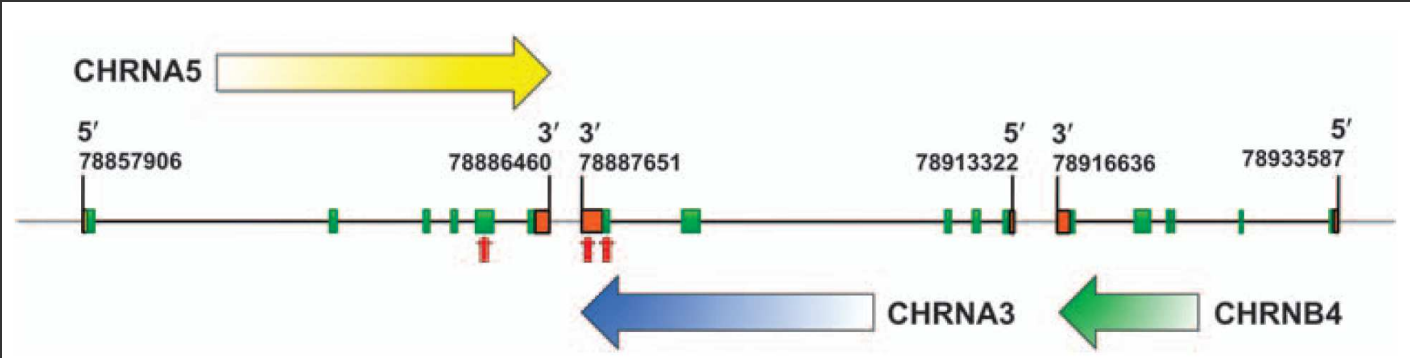
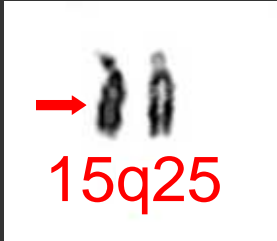
# Etudes d'association pangénomiques (GWAS)





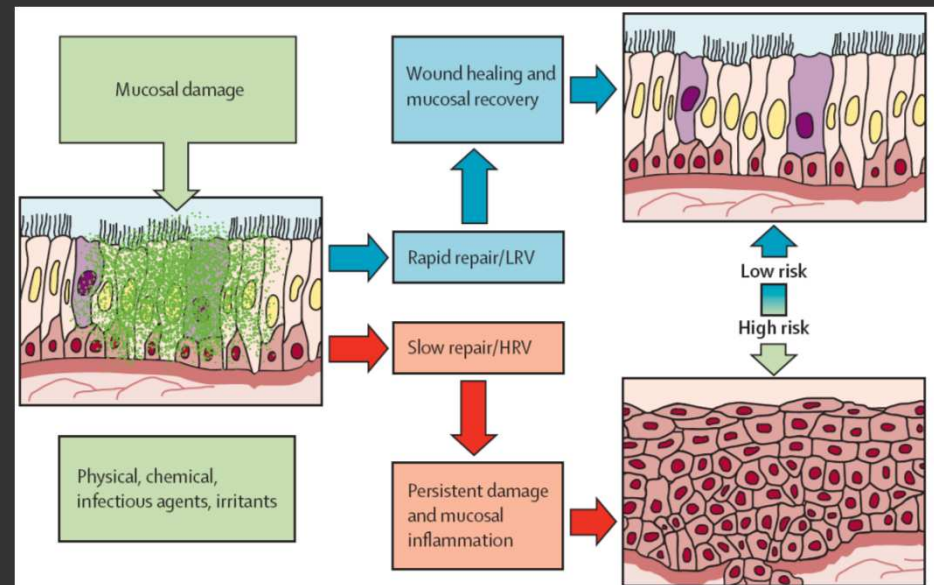
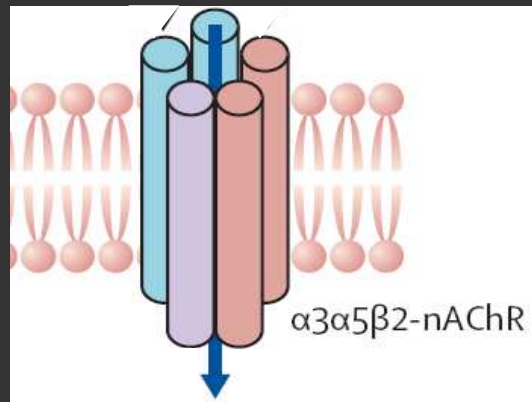
Année	Cas (n)	Témoins (n)	SNP-variant	OR (95% CI)	<i>p</i>
2008 <i>(Hung, Nature)</i>	7272	4435	rs8034191-C	1,30 (1,23-1,37)	10 <sup>-20</sup>
2008 <i>(Amos, Nat Genet)</i>	3878	4831	rs8034191-C	1,32 (1,24-1,41)	10 <sup>-18</sup>
			rs1051730-T	1,32 (1,23-1,39)	10 <sup>-18</sup>
2008 <i>(Thorgeirsson, Nature)</i>	1024	32244	rs1051730-T	1.31 (1,19-1,44)	10 <sup>-8</sup>

# Récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (CHRN)



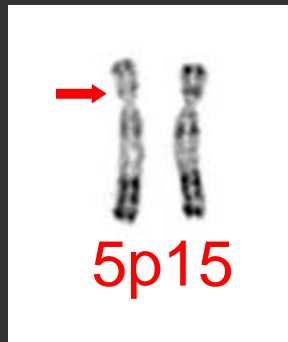
# Risque de cancer du poumon lié à la dépendance à la nicotine?

- Association significative 15q25 - intensité tabagisme
- Résultats chez non fumeurs (*Hung, 2008*)
- Récepteurs nicotiques : cellules épithéliales bronchiques

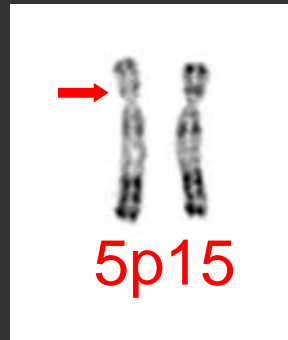


*Brennan, Lancet Oncol, 2010*

- 15q25-dépendance à nicotine (*Munafo, J Natl Cancer Inst, 2012*)



Année	Cas (n)	Témoins (n)	SNP-variant	OR (95% CI)	<i>p</i>
2008 <i>(McKay, Nat Genet)</i>	2971	3746	rs402710-T	1,18 (1,12-1,24)	10 <sup>-7</sup>
			rs2736100-G	1,14 (1,08-1,20)	10 <sup>-6</sup>
2008 <i>(Rafnar, Nat Genet)</i>	4265	34666	rs401681-C	1,15 (1,10-1,22)	10 <sup>-8</sup>
2009 <i>(Landi, Am J Hum Genet)</i>	13300	19666	rs2736100-G	1,12 (1,08-1,16)	10 <sup>-10</sup>



TERT

Telomerase reverse transcriptase



CLPTM1L

Anti apoptotique (*James, PlosOne, 2012*)



Année	Cas (n)	Témoins (n)	SNP-variant	OR (95% CI)	<i>p</i>
2008 <i>(Wang, Nat Genet)</i>	5095	5200	rs3117582-C	1,24 (1,16-1,33)	10 <sup>-10</sup>
2009 <i>(Landi, Am J Hum Genet)</i>	13300	19666	rs3117582-C	1,22 (1,15-1,29)	10 <sup>-12</sup>

Gènes BAT3, MSH5

- Réplication → les 3 locus *(Timofeeva, Hum Mol Genet, 2012)*
- Population → Caucasiens
- Tabagisme →
- Histologie → 5p15-adénocarcinome  
12p13 (RAD52)-épidermoïde *(Shi, Cancer Disc, 2012)*
- SNPs → CNV *(Copy Number Variants)*



# Cancer du poumon & génétique

## Modification génétique

Fréquence dans la population	Très rare (<0,1%)	Rare (<2%)	Fréquent (>10%)
Risque de cancer du poumon	Elevé	Intermédiaire	Faible
Exemples de gènes	TP53 RB1 6q23(RGS17)	CHEK2	15q25 (CHRNA5-A3-B4) 5p15 (TERT, CLPTM1L) 6p21 (BAT3, MSH5)

Gènes de prédisposition : mutations rares à forte pénétrance (5% des cancers du poumon)

Variants communs à faible pénétrance (Modèle polygénique)

