

Génétique : Prédilection au mélanome et neurofibromatose de type 1

INTRODUCTION

Quelles pathologies dermatologiques sont concernées par la consultation d'oncogénétique ?

- Prédilection héréditaire au mélanome (gène CDKN_{2A}, CDK₄)
- Neurofibrose de type 1 (gène NF₁)
- La naevomatose basocellulaire (gène patched)
- Le Xeroderma Pigmentosum
- La Cylindromatose familiale (gène CYLD)
- Le Syndrome de Birt-Hogg Dube (BHD) (il révèle une prédilection au cancer rénal)

Intérêt de la consultation d'oncogénétique

- information
- Conseil génétique
- Intérêt du test génétique :
 - confirmer le diagnostique
 - proposer le diagnostique présymptomatique (mélanome familiale, syndrome de BHD, Gorlin)
 - Diagnostic anténatal (XP ++, Gorlin, Cylindromatose).

Les diagnostics présymptomatique et anténatal étant intéressants pour les apparentés.

1^{ère} consultation d'oncogénétique :

- Un médecin généticien
- Proposée non imposée, consultation longue
- En collaboration et concertation avec un staff de cancérologie.
- Information du patient sur la possibilité de diagnostic et de prévention
- Etablissement d'un arbre généalogique avec recueil de tous les cas de cancers et des âges de survenu
- Proposition d'une aide psychologique

2^{ème} consultation :

- Après un délai de réflexion
- Si indication d'un test génétique : prélèvement génétique après signature du consentement éclairé
- Rédaction par le médecin...

3^{ème} consultation :

- Rendu du résultat du test au patient
- Explication de la signification du résultat du test, conséquence en matière de prévention et suivi au sein de la famille.

1) Le mélanome et ses prédispositions :

A. Le gène CDKN_{2A} :

Gène suppresseur de tumeur

Joue un rôle capital dans le cancer (par délétion ou suppression)

1 seul gène : 2 transcrits différents : p16 et p14

4 phases pendant le cycle cellulaire : G1, S (synthèse : réplication du matériel génétique), G2, M (mitose).

Les acteurs du cycle cellulaire : les protéines CDK qui, associées aux cyclines, accélèrent le cycle, P16, codée par CDKN2A, se fixe sur CDK4 en tant qu'inhibiteur compétitif des cyclines. C'est un suppresseur de tumeur.

Les cyclines sont des oncogènes.

CDKN_{2A} code pour p16 (qui inhibe CDK4-Cycline D) et p14 (qui stabilise p53, en séquestrant mdm2) : Ils ont des voies complémentaires.

2 exons 1 α et 1 β au choix : épissage avec un cadre de lecture différent → structure secondaire différentes.

Chromosome 9p21.

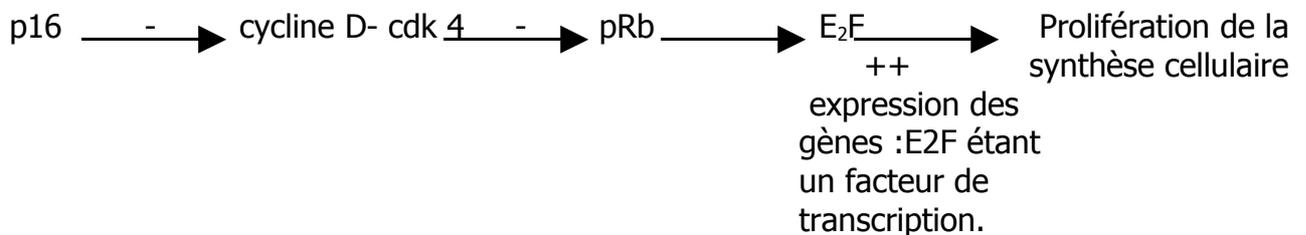
Gène capital dans la progression du cancer



a. p16

1. Structure de p16:

- Gène riche en GC
- 3 exons
- 4 motifs ankryne conservés (ceux-ci servent à se fixer sur d'autres protéines)



2. Mécanisme d'action de p16

- arrêt du cycle cellulaire en G1, Rb-dépendant
- Inhibition compétitive de la cycline D
- Régulation inhibitrice de l'activité kinasique du complexe CDK₄ – cycline D1
- Pic d'expression transition G1-S

3. Fonction de p16 :

- Gène suppresseur de tumeur
- Régulation négative du cycle cellulaire
- Immortalisation
- Sénescence

4. p16 et cancer :

- Délétion
 - Lignées de cancer
- Méthylation du promoteur
 - Blocage de la transcription → inactivation de p16
 - Hémopathies myélome-LNH
 - Tumeurs solides (vessie, colon, CLP, poumon, œsophage)
 - Déméthylation
- Mutation ponctuelle
 - Faux sens $\frac{1}{2}$
 - Stop $\frac{1}{4}$ 6 hots spots
 - Frameshift 15 % → décalage du cadre de lecture
 - Epissage 8 % → Cancer nasopharynx et pancréas

b. **Transcrit alternatif issu de CDKN2A :ARF (p14arf)**

1. Caractéristiques de la protéine ARF :

- 132 AA : 14 kd
- basique
- expression ubiquitaire
- localisation nucléole

ARF est un acteur essentiel de la voie de signalisation de p53.

ARF est un gène suppresseur de tumeur

2. Mode d'action de ARF : stabilisation de p 53 :

- ARF se fixe sur Mdm 2
- Relocalisation nucléolaire de Mdm2
- Blocage de l'exportation de p53
- Inhibition de l'activité ubiquitine ligase de mdm2.

Une souris ARF (+/-) : tumeur avec perte de l'allèle résiduelle de ARF.

Une souris ARF (-/-) : tumeurs (lymphomes, fibrosarcomes...)

A. Le mélanome

Prédisposition génétique au mélanome= tumeur maligne développé à partir du mélanocyte.

Mauvais pronostic car résistant à la chimio et à la radio

Pronostic corrélé à un indice histologique = indice de Breslow = épaisseur du mélanome

Si l'épaisseur est inférieur à 1mm : bon pronostic

Si l'épaisseur est supérieur à 1.5mm : mauvais pronostic

Incidence : 10 nouveaux cas/ 100 000 habitant en France

a. Les 5 caractères du mélanome :

- Asymétrie
- Bordure irrégulière
- Couleur (plusieurs couleurs)
- Diamètre (de + de 6mm)
- Evolutif (change d'aspect)

b. Facteurs de risque clinique :

- Grand nombre de grain de beauté (naevus) > 50
- Naevus atypiques (irréguliers)
- Peau claire, yeux clairs, cheveux blonds ou roux
- Phototype I et II (difficultés à bronzer)
- Coups de soleil intenses (enfance)

c. Maladies génétique prédisposant au mélanome :

- Xérodérma P (enzyme de réparation ADN)
 - Albinisme occulo-cutané (absence de pigment : mélanine)
 - Neurofibromatose de type 1 (Recklinghausen ...)
 - *Syndrome de Li-Fraumeni (p53)*
 - *Syndrome de Werner (hélicase), progéria → vieillissement cutané accéléré*
- Pas à retenir !!*

d. Prédisposition monogénique (liée à l'action d'un seul gène)

2 gènes majeurs de prédisposition CDKN₂A et Cdk4

1. Mélanome familial

- > ou = 2 cas de mélanomes dans la famille
- 8 à 12 %
- Clinique : jeune âge au diagnostic
 - Ensemble des naevus atypiques 50%
 - Mélanome multiple 12-40%
 - Phototype I-II
 - Cheveux roux

2. Mélanome familial génétique

Transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète
2 gènes de susceptibilité : 16 et CDK4.
Pour p16 : fréquence moyenne de 20-30%
Ségrégation familiale
Mutation fonctionnelle

Mutation thr-77 : empêche l'interaction entre p16 et CDK4.

3. Mutation de CDKN₂A et mélanome familial

Famille avec > 3 cas ++
Famille avec cancer du pancréas
Famille avec cas de mélanome multiple

4. Implication de CDKN₂A :

- Cancer du pancréas

- risques multipliés par 13 dans familles mutées
- cancer du pancréas familial
- Mélanome multiple sporadique : pas de caractère familial
 - mutation germinale dans 10 à 15 % des cas
- Cancer épidermoïde, cancer du sein, myélome

5. Gène cdk4 et mélanome familial

3 mutations germinales toutes situées dans l'exon 2

Les mutations sont activatrices. Le gène est donc considéré comme un oncogène qui induit la prolifération cellulaire en empêchant la fixation de p16.

Littérature : 4 familles sur 379

CDK4 est moins impliqué que CDKN2A dans les mélanomes familiaux.

Mutations activatrices de cdk4

6. Indication de la consultation d'oncogénétique

- Mélanome familial
- Mélanome multiple sporadique
- Mélanome + Antécédents personnels et familiaux (1^{er} degré) de cancer du pancréas.
- e. **Multifactoriel : plusieurs polymorphismes.**

B. Gène MC1R et Mélanome :

MC1R : récepteur à 7 domaines TM, 16q24.3, 1 seul exon, protéine de 317 AA

Switch phaeomélanine → eumélanine

Maladie de Coching → plus de surrénales donc augmentation de l'ACTH

Récepteur de ACTH ou αMSH, mis en cause dans le bronzage.

αMSH se fixe sur récepteur et commande la sécrétion de mélanine, au lieu de fabriquer l'eumélanine qui permet de capter les UV.

Phaeomélanine capte très peu les UV ce qui entraîne la fabrication de radicaux libres, et donc un cancer

Risque pour les malades de phototype III-II : les sujets roux ont deux variants du récepteur.

Variant de MC1R mélanome familial : p16+MC1R mutés : augmentation de la probabilité de développer un mélanome que quand on n'a qu'un seul.

Conclusion générale :

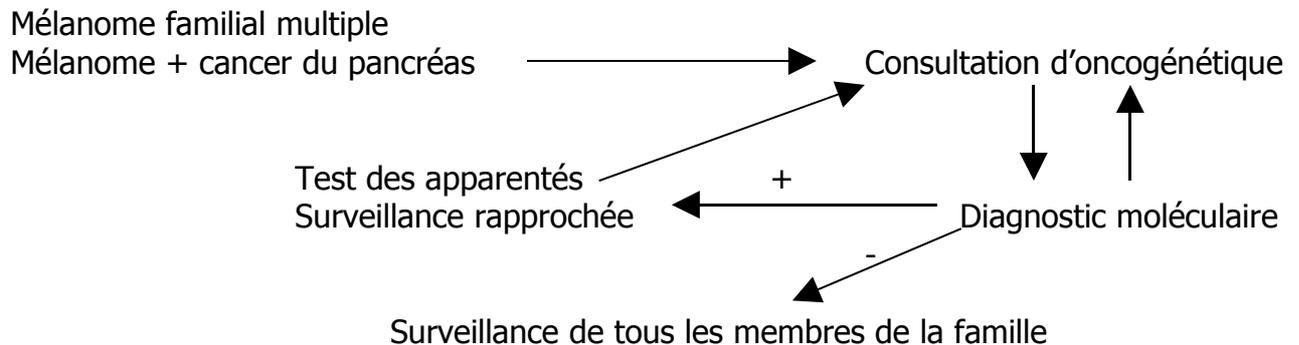
1) 2 gènes majeurs de prédisposition : CDKN2A et CDK4

Mélanome familial et/ou Mélanome multiple

Forte pénétrance : 60-80% modulée par MC1R

2) Un gène de prédisposition au mélanome sporadique : MC1R indépendant des autres facteurs de risque.

Conseil génétique :



Mutation de CDKN₂A ou cdk4 chez les cas individuels

Diagnostic pré symptomatique chez les apparentés

a) Mutation

surveillance dermatologique +++ tous les 6 mois

FO

TDM ou IRM abdominal (pancréas)

b) pas de mutation : surveillance dermatologique en fonction des FDR cliniques

2) Neurofibromatose de type 1

A. Nosologie :

a. NF1 (touche la peau)

1. Epidémiologie :

Incidence : 1/2500

Prévalence : 1/4000

Pronostic : 67 ans

2. Génétique

- Autosomique dominante
- Familial/sporadique 50/50 cas (le sporadique étant lié à une néomutation)
- Pénétrance 100% à 8 ans
- Mutation du gène : 17q11.2 qui code pour la neurofibromine
- gène suppresseur de tumeur

b. NF2 (touche SNC)

1. Epidémiologie :

Incidence : 1/25 000-30 000

Prévalence 1/40 000

Pronostic 35 ans

2. Génétique :

- Autosomique dominant
- Pénétrance à 30 ans : 100%
- Mutation du gène qui code pour la schwannomine

Concerne le neurochirurgien et l'ORL → signe neurologique

B. La NF1

a. NF1 : 6 signes

1. Tâches cutanées café au lait : au moins 3-5 sur tous les téguments, coloration homogène.
2. Ephéides axillaires (sous le bras) : lentigines axillaire ou inguinales (tâches de rousseur)
3. neurofibrome cutané (esthétiques) ou neurofibrome plexiforme (de grande taille, profond)
4. Tumeur profonde (ex : Gliome : tumeur des nerfs optiques), infiltrante.
5. Amincissement des corticales osseuses (c'est-à-dire pseudo-arthrose) des corps vertébraux (déformation concave) → scoliose
6. Nodule de Lisch : fond d'œil : amartome pigmentaire

b. NF1 : critère du NIH (National Institutes of Health)

- 6 taches café au lait
- 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme (profond)
- Lentigine axillaire ou inguinale
- Gliome des voies optiques
- 2 nodules de Lisch
- Lésion osseuse caractéristique
- 1 parent ou 1^{er} degré atteint

→ 2 signes suffisent.

c. Le diagnostic en pratique ?

- Formes familiales : évident
- Formes sporadiques
- Place du diagnostic moléculaire

1. Diagnostic des formes familiales : un seul des critères du NIH présent implique que le sujet est atteint de NF1

1^{er} critère : 1 parent au 1^{er} degré

2^{ème} critère : Tache Café au lait : 99% avant 5 ans

Lentigine 50-70% avant 5 ans

2. Forme sporadique

- A 1 an : critères présents dans 46% des cas
- A 8 ans : critères présents dans 97% des cas

3. Comment confirmer le diagnostic ?

Le gène de la neurofibromine comprend 60 exons soit 350 kb
L'ARNm seulement 11-13 kb : exons alternatifs.

4. Performance du diagnostic moléculaire :

Taux de détection : 90%

Pas de point chaud

177 mutations différentes

Voie de signalisation : inactivation de la neurofibrine=} activation de ras et Mapk

Prélèvement Pax-gène → extraction de l'ARN total → RT/PCR long fragment (8) → ABI Prism 3100 → Vérifier au niveau génomique.

5. Identification des mutations

- Réparties sur l'ensemble du gène avec quelques exons préférences mutées
- Mutations ponctuelles (frameshift, épissage...)

Pas de corrélation phénotype/génotype (pas de prévision de la gravité en fonction de la mutation : problème pour le diagnostic anténatal)

Grande délétion du gène NF1

- environ 10% des anomalies moléculaires
- d'origine maternelle par crossing over

6. Cibler les maladies à risque ?

- Mortalité
 - Tumeurs malignes
 - Compression des organes vitaux
- Le suivi clinique doit être ciblé sur les malades :
 - neurofibrome cutané
 - asymétrie faciale (sans neurofibrome cutané)
- Priorité des malades
- correction esthétique de la NF (chirurgie, laser, chirurgie plastique)

7. Recommandation de suivi (maladie lentement évolutive)

- Réseau NF-Fr
- Suivi clinique annuel
- Orientation en fonction
- Gliome

8. Réseau NF-France :

- Centre multidisciplinaire

9. Diagnostic prénatal

- Identification préalable de la mutation chez le cas index
- Biopsie de trophoblaste 10^{ème} semaine de grossesse
- Si mutation : IMG

Il faut examiner l'ADN du cas index et des deux parents.