

# REPARATION DE L'ADN et CANCER

L2 CO1

Médecine moléculaire

05/11/12

Anne DUMAY

## **I-Altération de l'ADN**

- 1) Stress génotoxiques
- 2) Altération de l'ADN
- 3) Mutation et conséquences

## **II- Réponse cellulaire à un stress génotoxique**

- 1) Prévention
- 2) Réponse (arrêt du cycle cellulaire, réparation de l'ADN, Tolérance, Mort cellulaire)

## **III- Réparation de l'ADN et cancer**

- 1) MMR / syndrome de Lynch
- 2) NER / Xeroderma Pigmentosum
- 3) rec V(D)J / lymphome folliculaire non hodgkinien

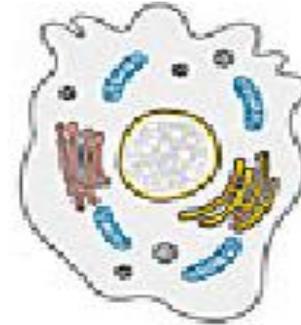
# I- ALTERATION DE L'ADN

I-1) **Stress génotoxique** = agent toxique pour le génome.

## Stress endogènes

- Activité métabolique, stress oxydatif
- Réplication ADN

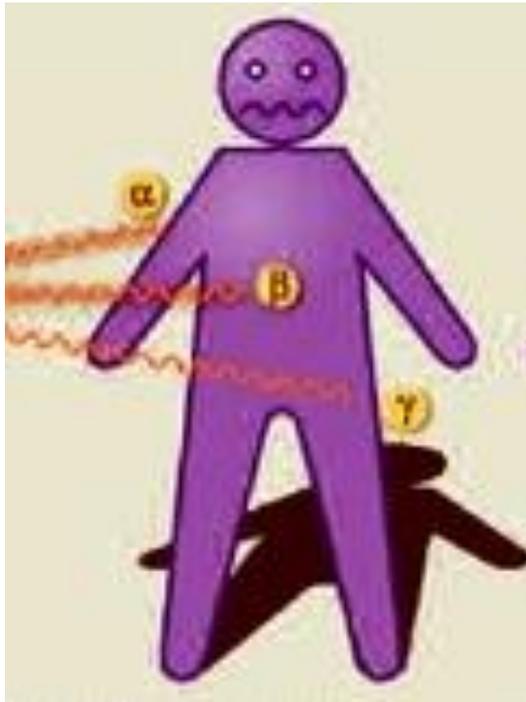
...



## Stress exogènes

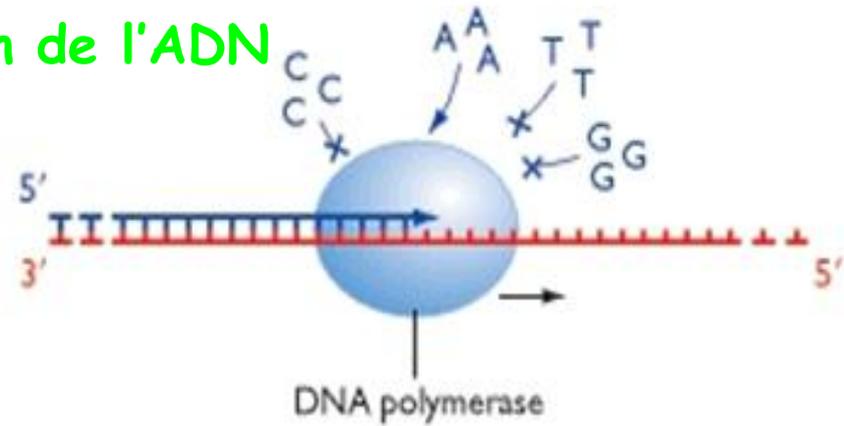
- Rayonnement cosmique
- Eléments radioactifs (uranium...)
- Emanations gazeuses (radon...)
- Expositions (médicales ou industrielles) à des irradiations ou agents chimiques
- Rayonnement UV

...



# I- ALTERATION DE L'ADN

Exemple de stress endogène: réplication de l'ADN



...GACTTAGAAA...  
...CTGAATCTTT...

...GACTTAGAAA...  
...CTGAATCTTT...

PARENT  
MOLECULE

Mésappariement

...GACCTAGAAA...  
...CTGAATCTTT...

DAUGHTER  
MOLECULES

...CACACACACA...  
...GTGTGTGTGT...

...CACACACACA...  
...GTGTGTGTGT...

PARENT  
MOLECULE

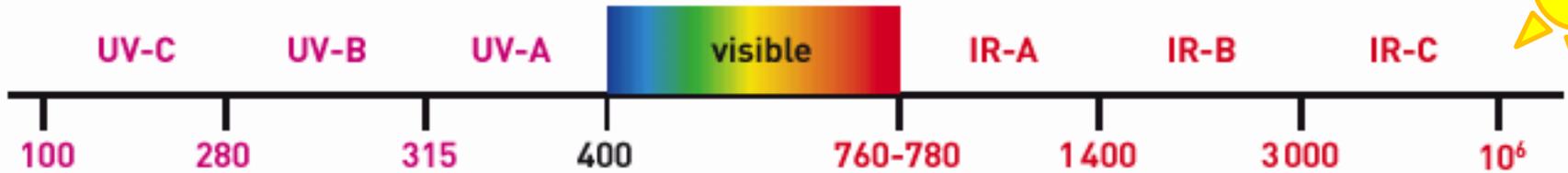
Mésappariement

C-A  
...CACACACACA...  
...GTGTGTGTGT...

DAUGHTER  
MOLECULES

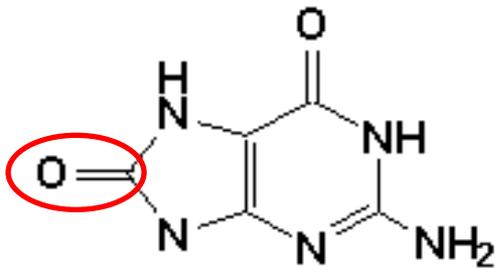
# I- ALTERATION DE L'ADN

Exemple de stress exogène: UV



**UVA** (320-400nm)

=> Dommage majoritaire:

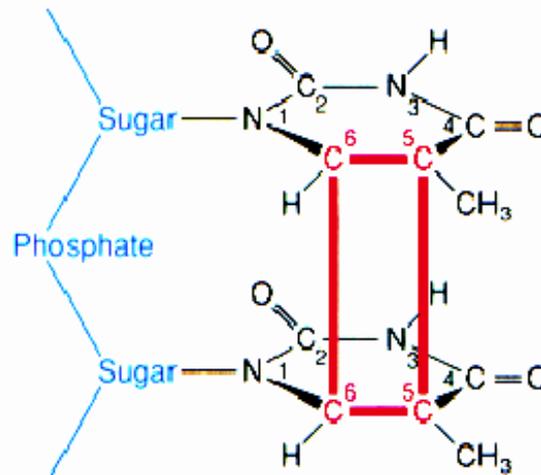


**8-Oxoguanine**

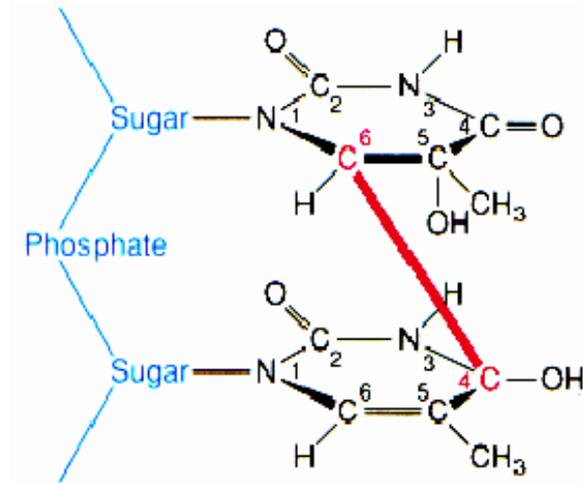
=> risque transition **CG-AT**

**UVB** (280-320nm), **UVC** (200-280nm)

=> majoritairement dimères de pyrimidines:



Cyclobutanes pyrimidines  
(plus fréquents: T-T)



6-4 photoproduits  
(plus fréquents: T-C)

# I- ALTERATION DE L'ADN

## I-2) Altération de l'ADN

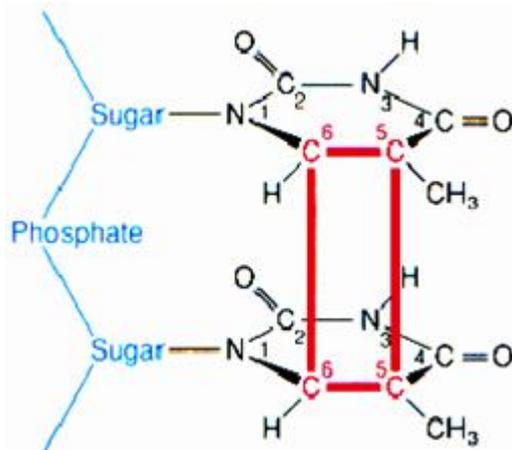
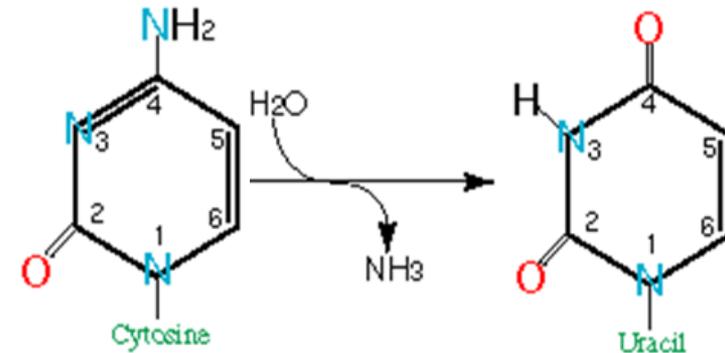
- **Site abasique** / rupture liaison glycosidique entre base et désoxyribose

- **Modification de base**

  - ex: oxydation (8-oxoG)

    - désamination (C désaminée = U)

- **Mésappariement**



- **Dimère de pyrimidines** / liaison covalente entre bases adjacentes

- **Adduit sur base azotée**

- **Coupure simple ou double brin**

...

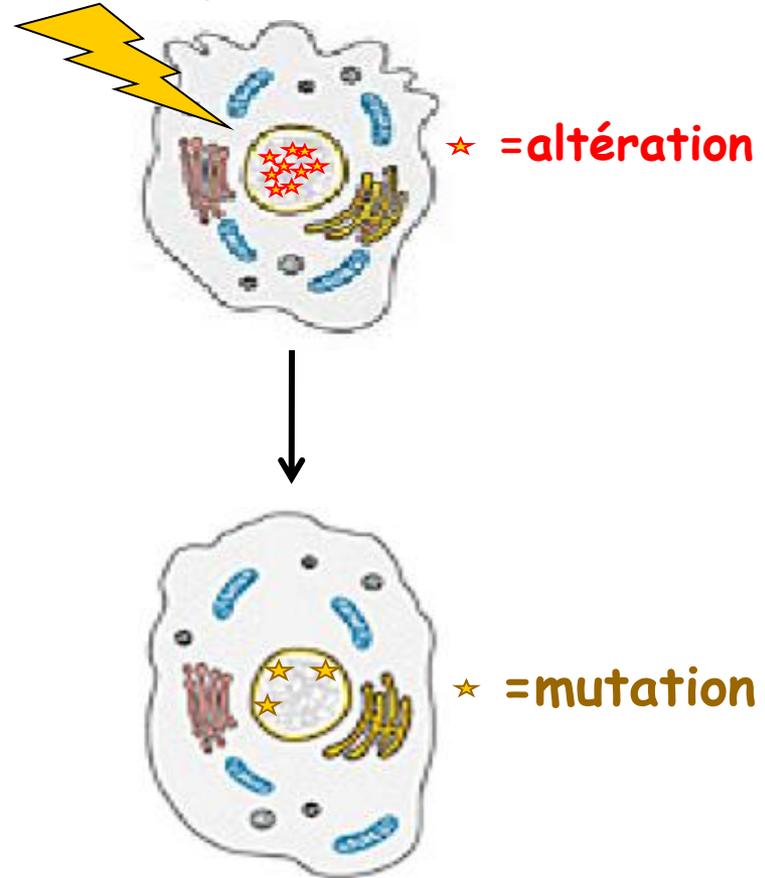
# I- ALTERATION DE L'ADN

**Stress génotoxique** = Agent, d'origine endogène ou exogène, responsable de l'**altération** de l'ADN pouvant conduire à la formation de **mutations**.

**Altération de l'ADN** (dommage, lésion...) = Modification chimique ou structurale, non héréditaire, de l'ADN.

**Mutation** = Modification irréversible et transmissible de l'information génétique (séquence ADN).

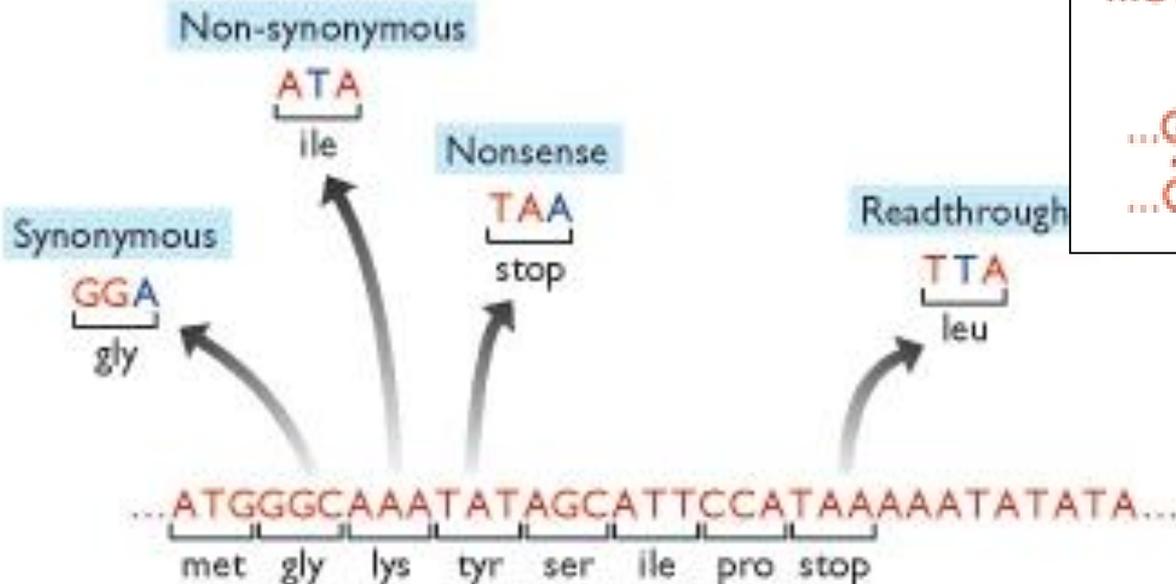
stress génotoxique



# I- ALTERATION DE L'ADN

**I-3) Mutation** = modification irréversible et transmissible de l'information génétique (séquence ADN).

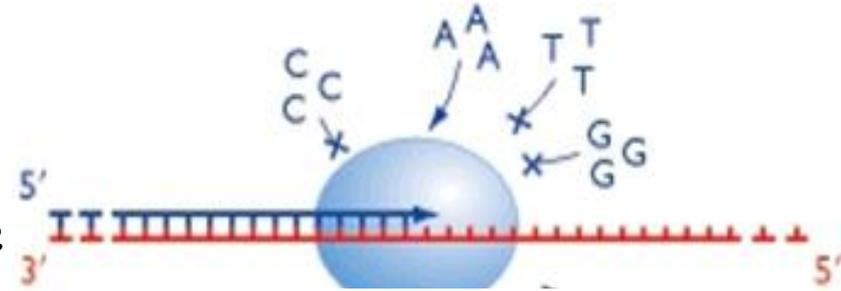
- Substitution de base (transition ou transversion)
- Délétion
- Insertion
- Réarrangement chromosomique



# I- ALTERATION DE L'ADN

Exemple :

Stress génotoxique = Réplication,  
ADN polymérase

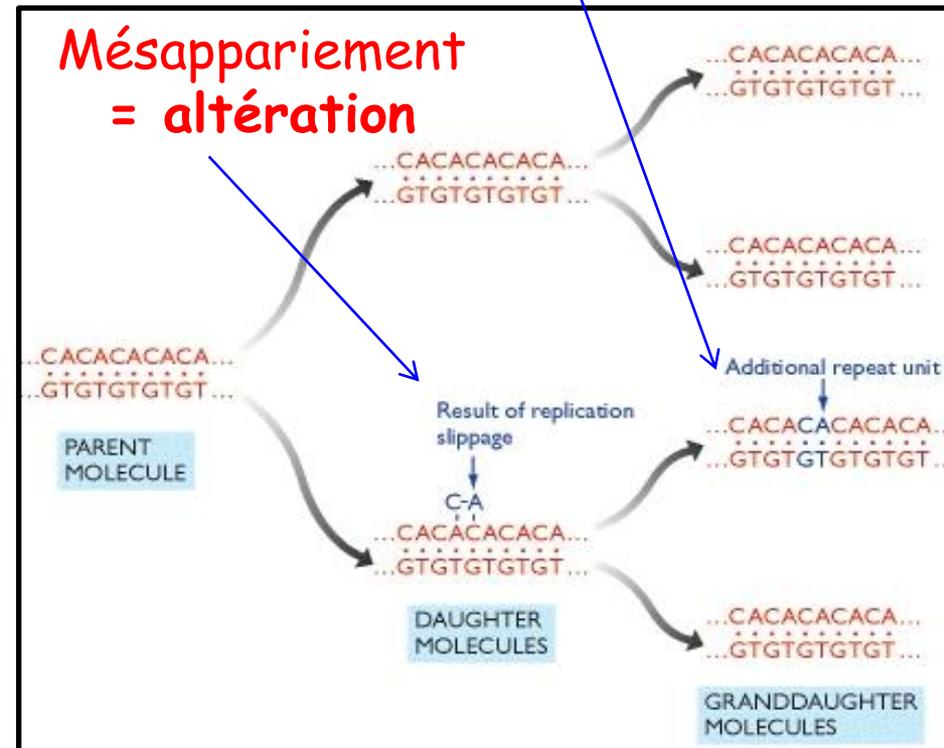
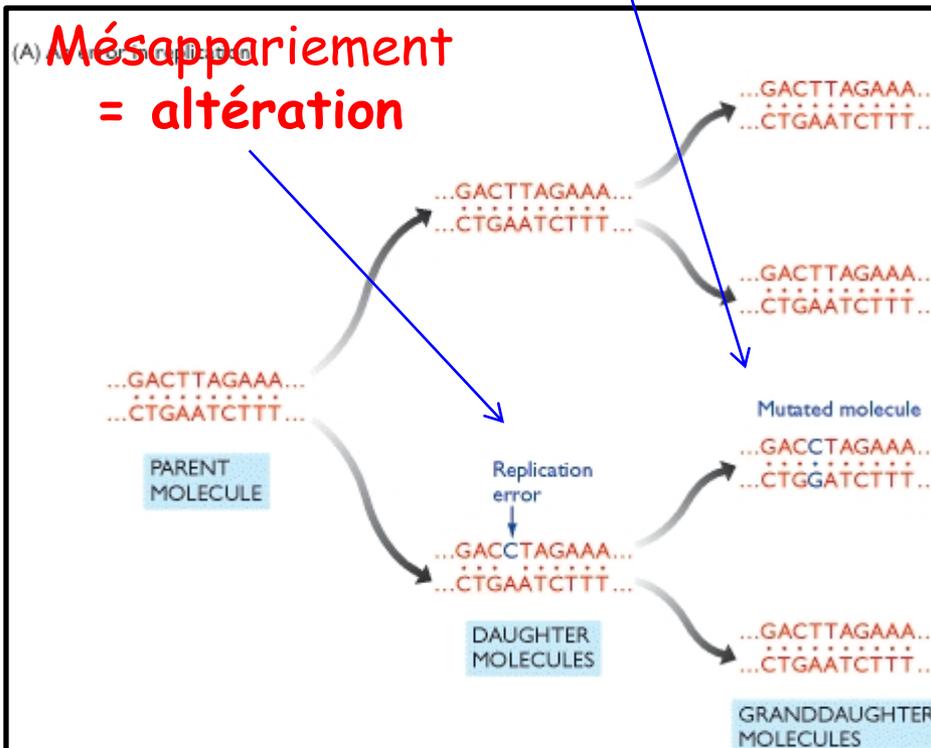


Substitution  
= mutation

Insertion  
= mutation

Mésappariement  
= altération

Mésappariement  
= altération



# I- ALTERATION DE L'ADN

## I-3) Mutation et conséquences

### - Avantages:

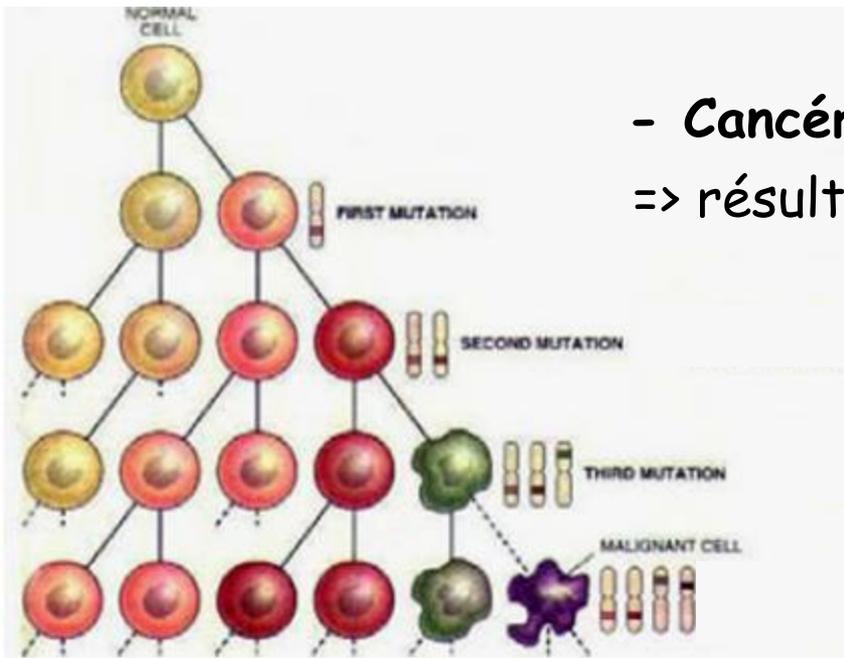
Principe même de l'évolution

### - Désavantages:

#### - Maladies génétiques

=> résulte d'1 mutation

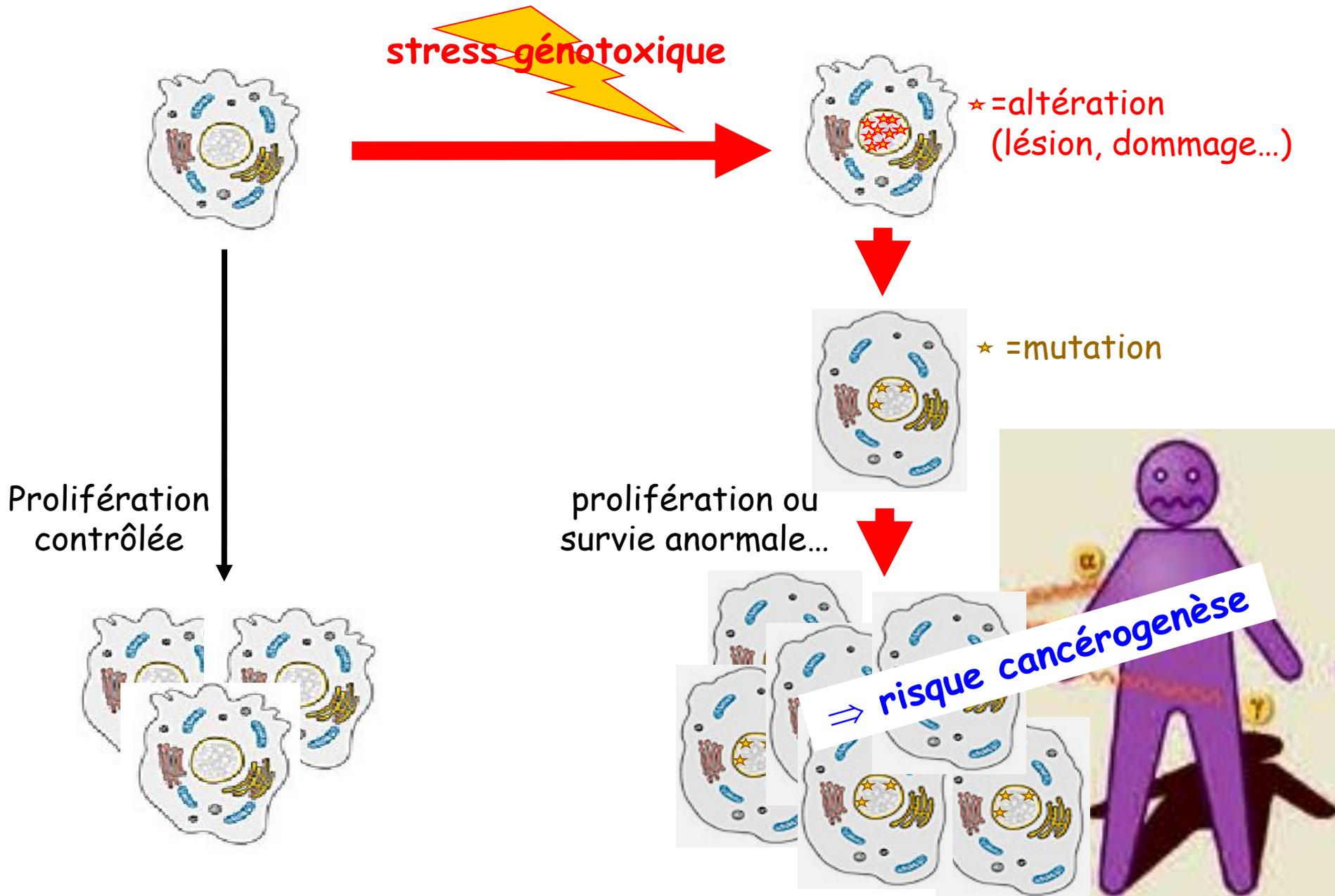
ex: drépanocytose, (T / A => VAL / GLU) / gène codant pour chaîne  $\beta$



### - Cancérogenèse

=> résulte d'une accumulation de mutations

# CONCLUSION - I

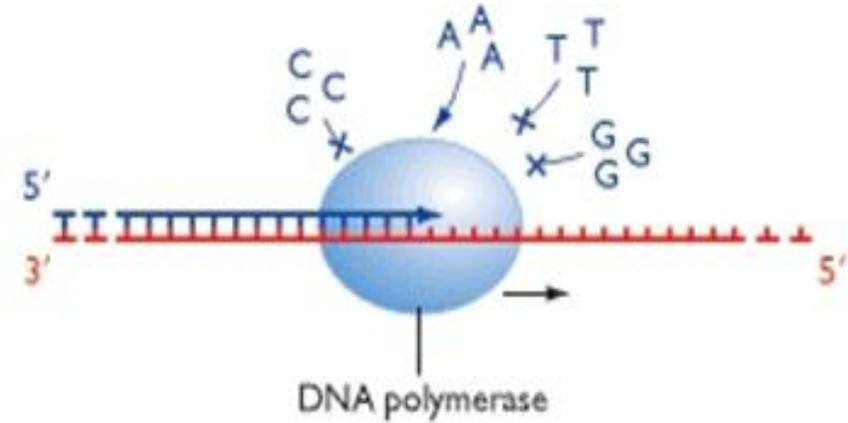


# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

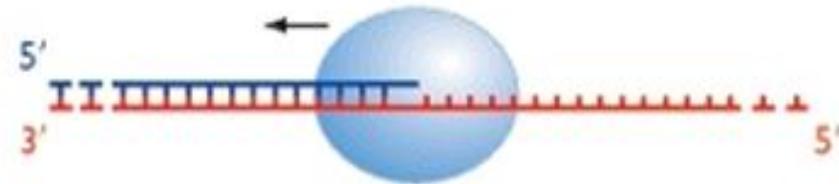
## II-1) Prévention

### ADN polymérase:

- Activité polymérase 5'-3'

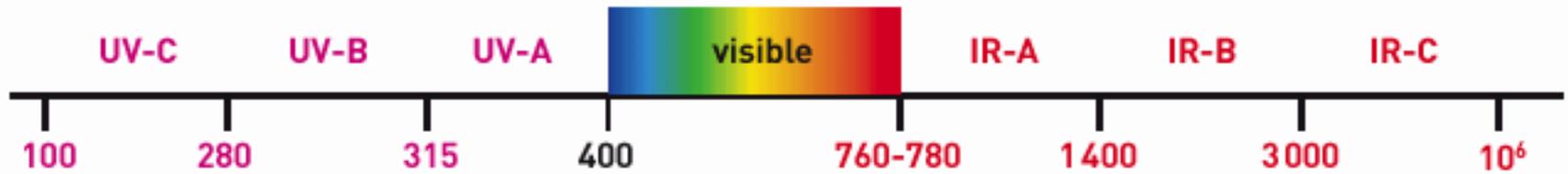


- Activité **exonucléase** 3'-5'



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

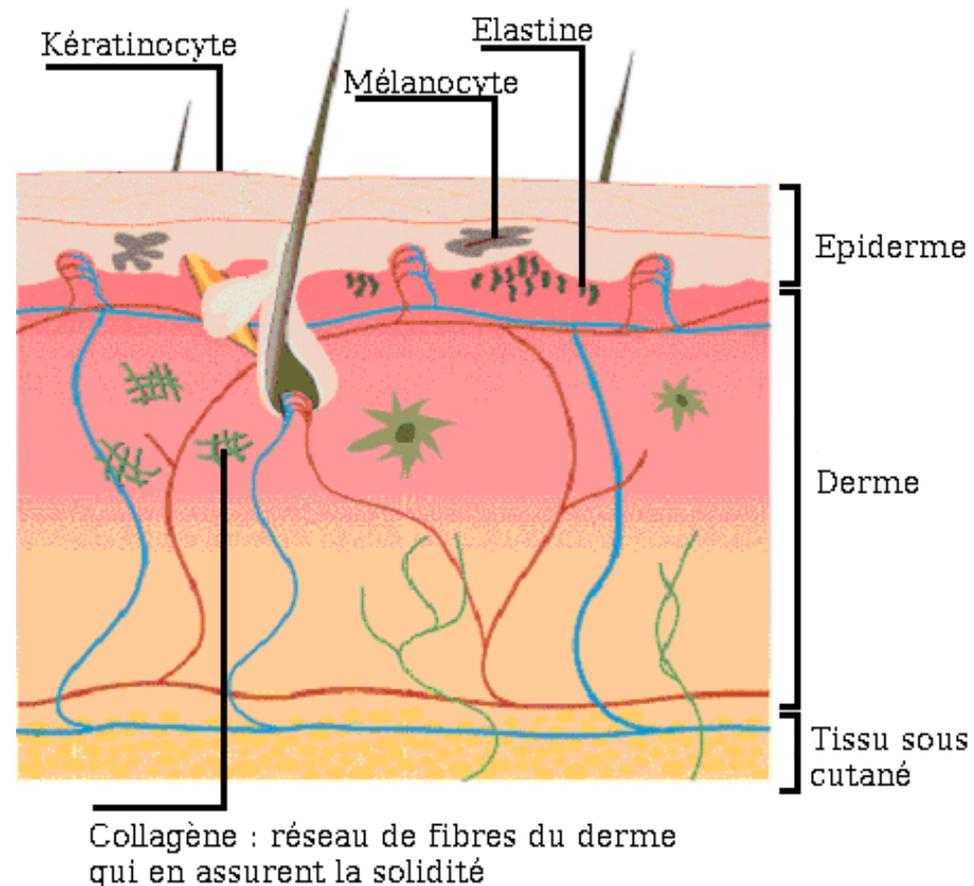
## II-1) Prévention



### Mélanine:

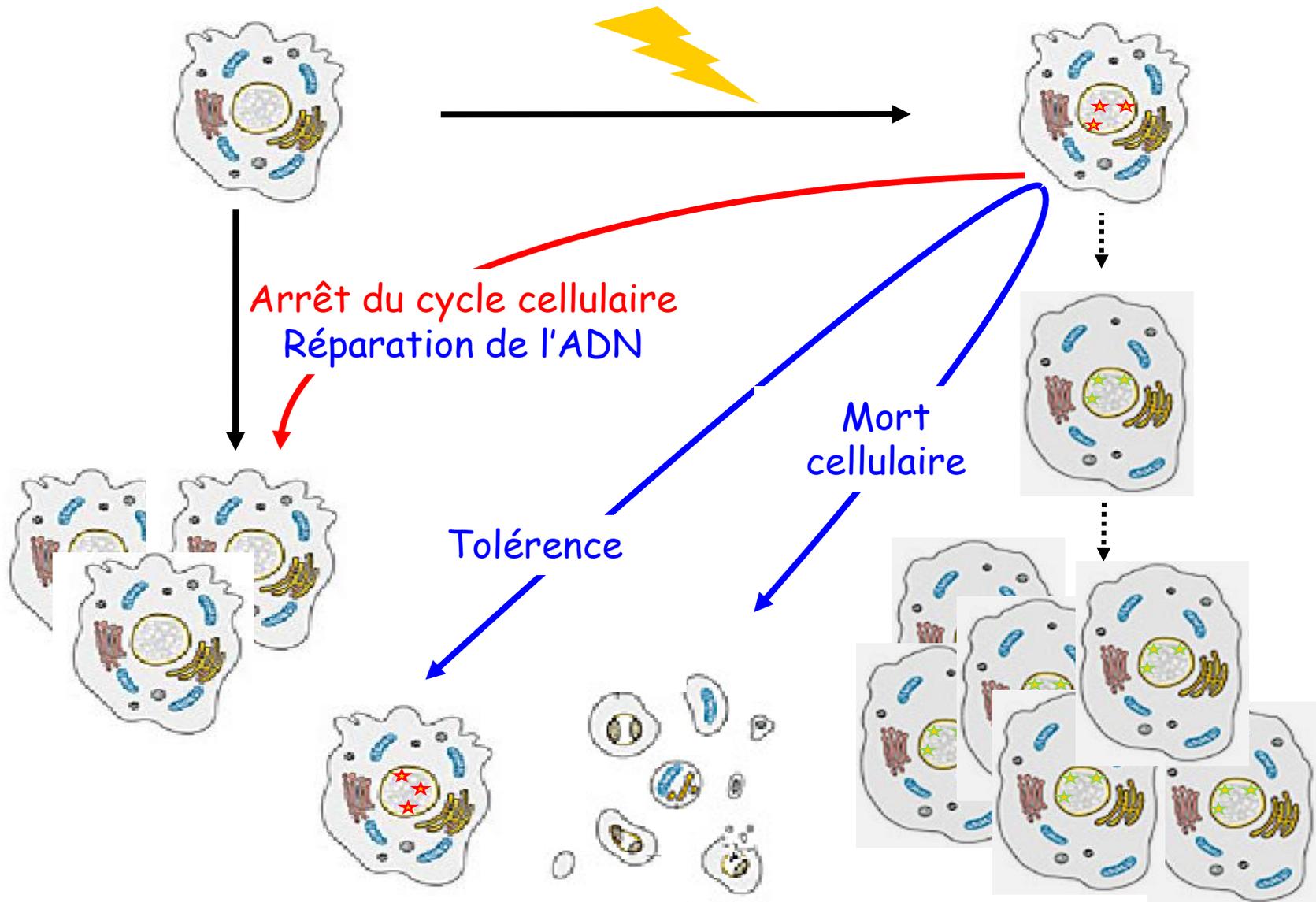
- Pigment secrété par les mélanocytes
- => protection / UV-B

...



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-a) Arrêt du cycle cellulaire



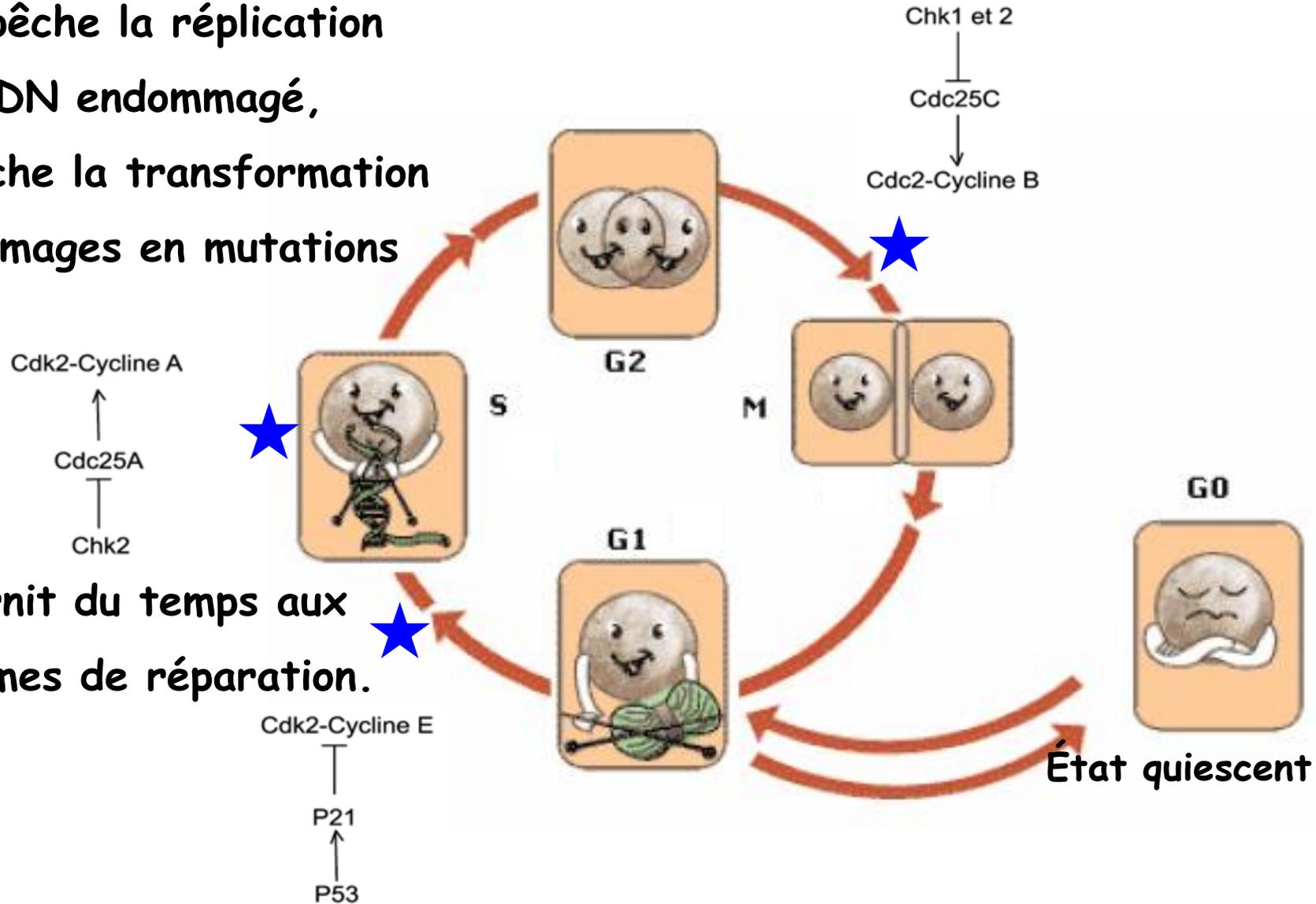
# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-a) Arrêt du cycle cellulaire

⇒ empêche la réplication  
d'ADN endommagé,

⇒ empêche la transformation  
de dommages en mutations

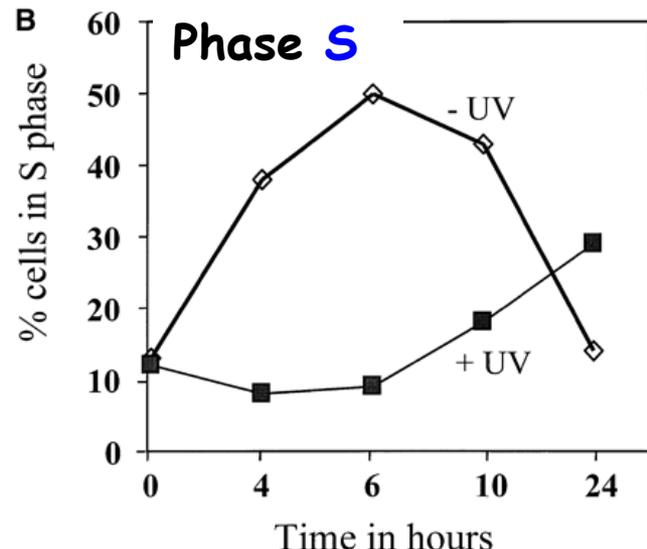
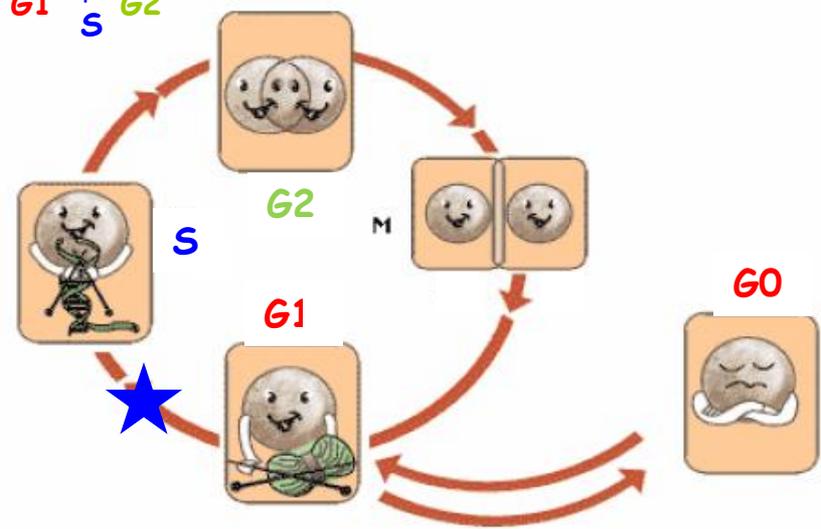
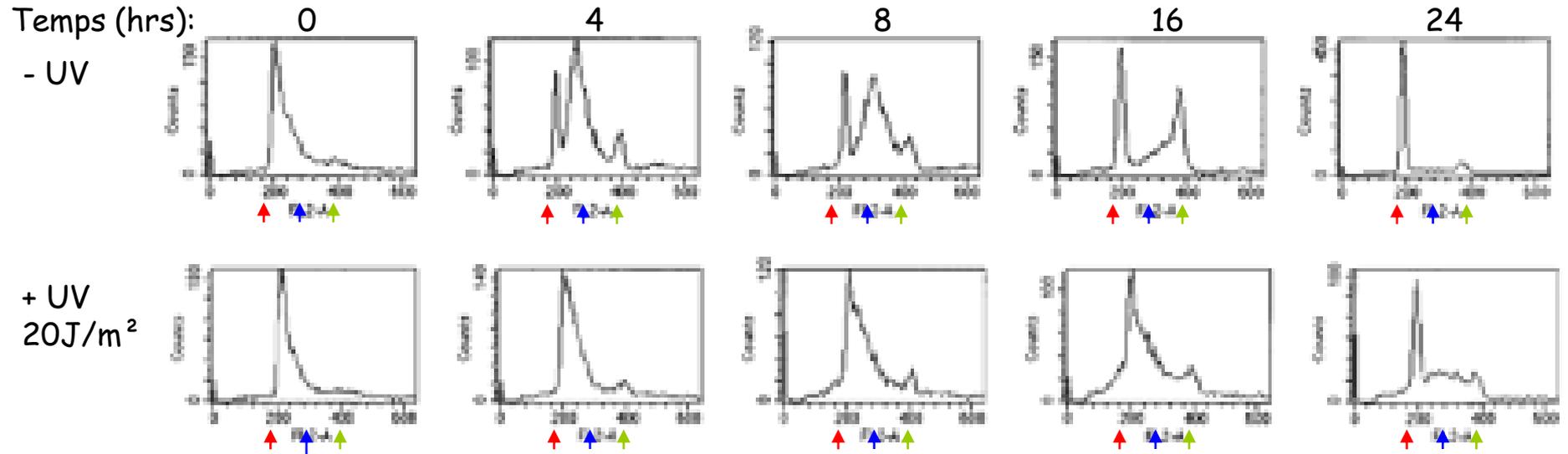
⇒ fournit du temps aux  
mécanismes de réparation.



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

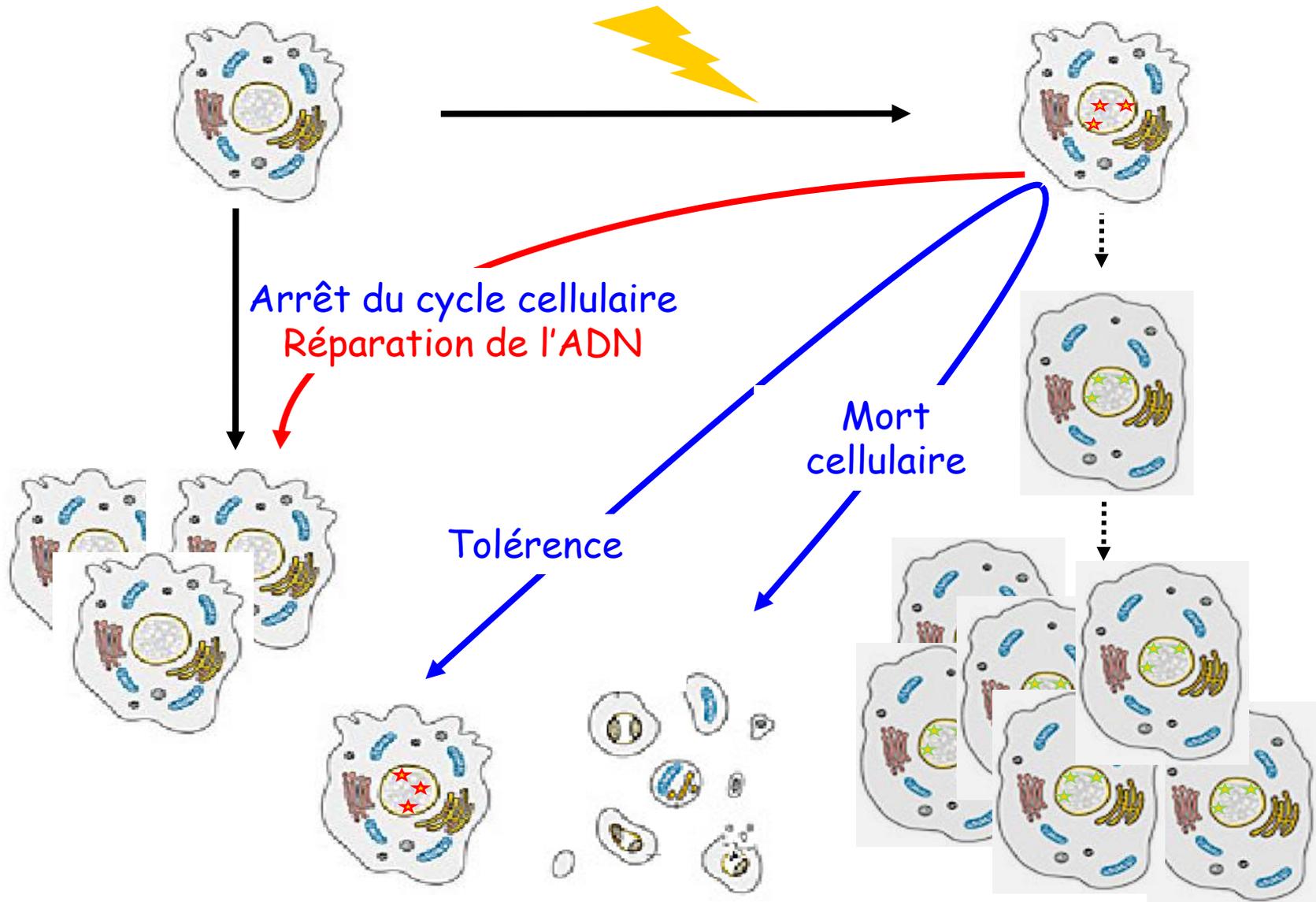
## II-2-a) Arrêt du cycle cellulaire

### Exemple: Influence des UV sur le cycle cellulaire



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-b) Réparation de l'ADN

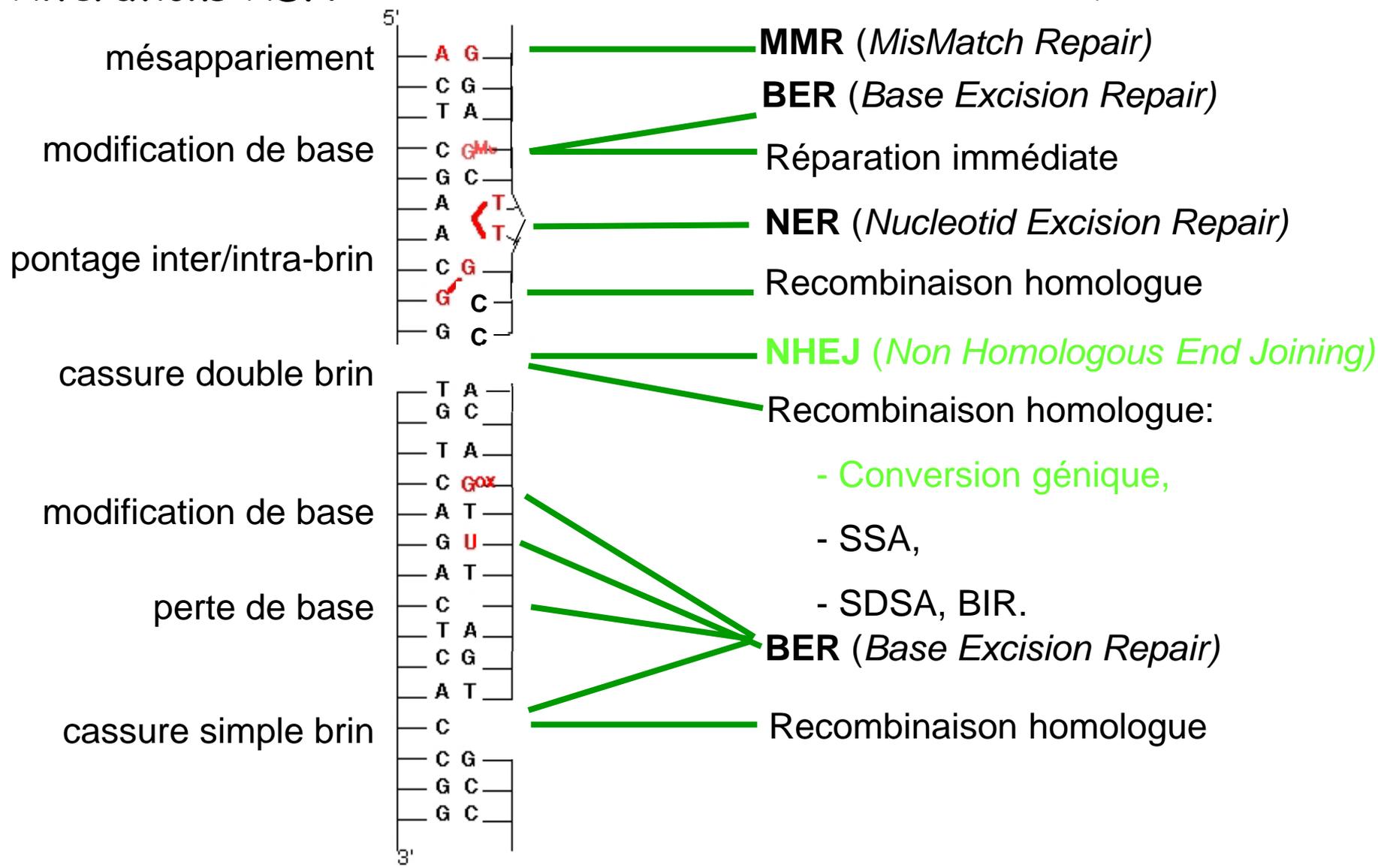


# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-b) Réparation de l'ADN

### Altérations ADN:

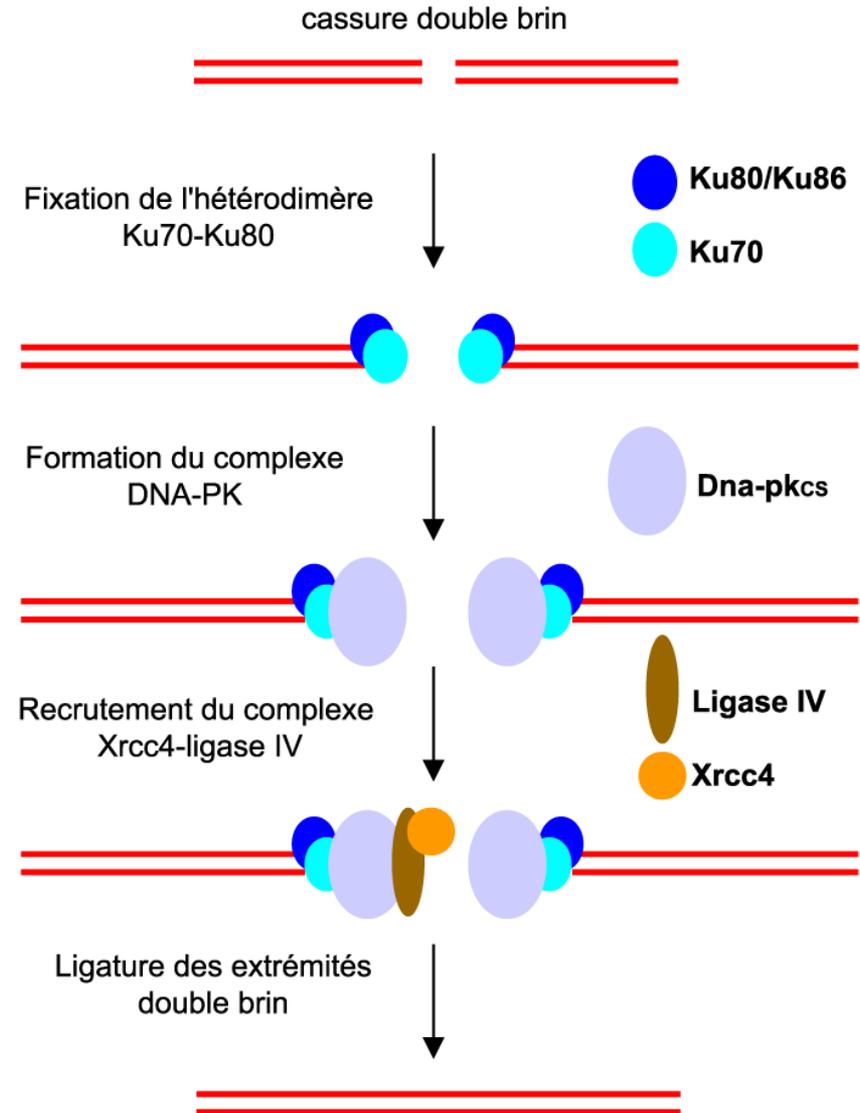
### Mécanismes de réparation:



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-b) Réparation de l'ADN

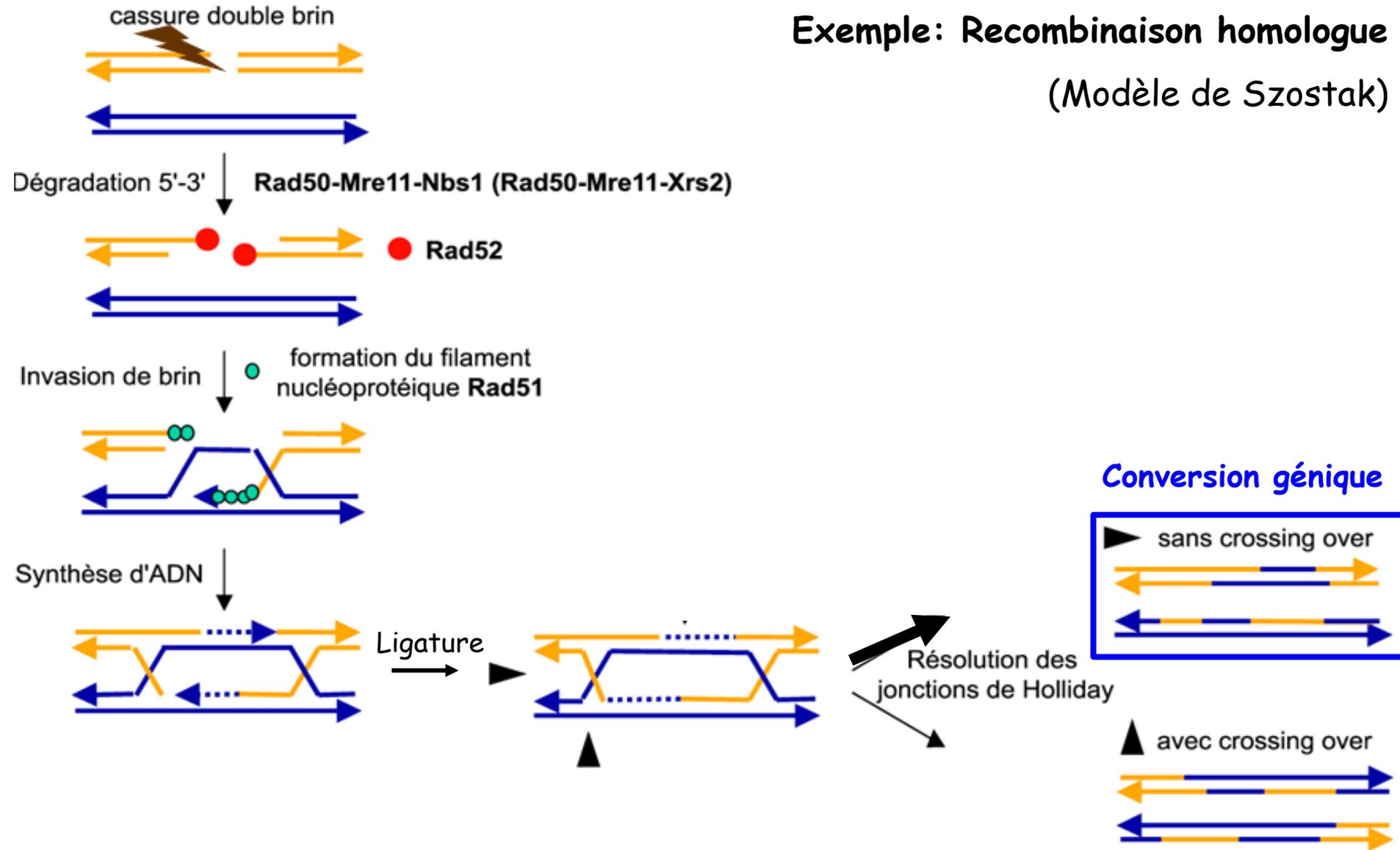
### Exemple: NHEJ (*Non Homologous End Joining*)



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

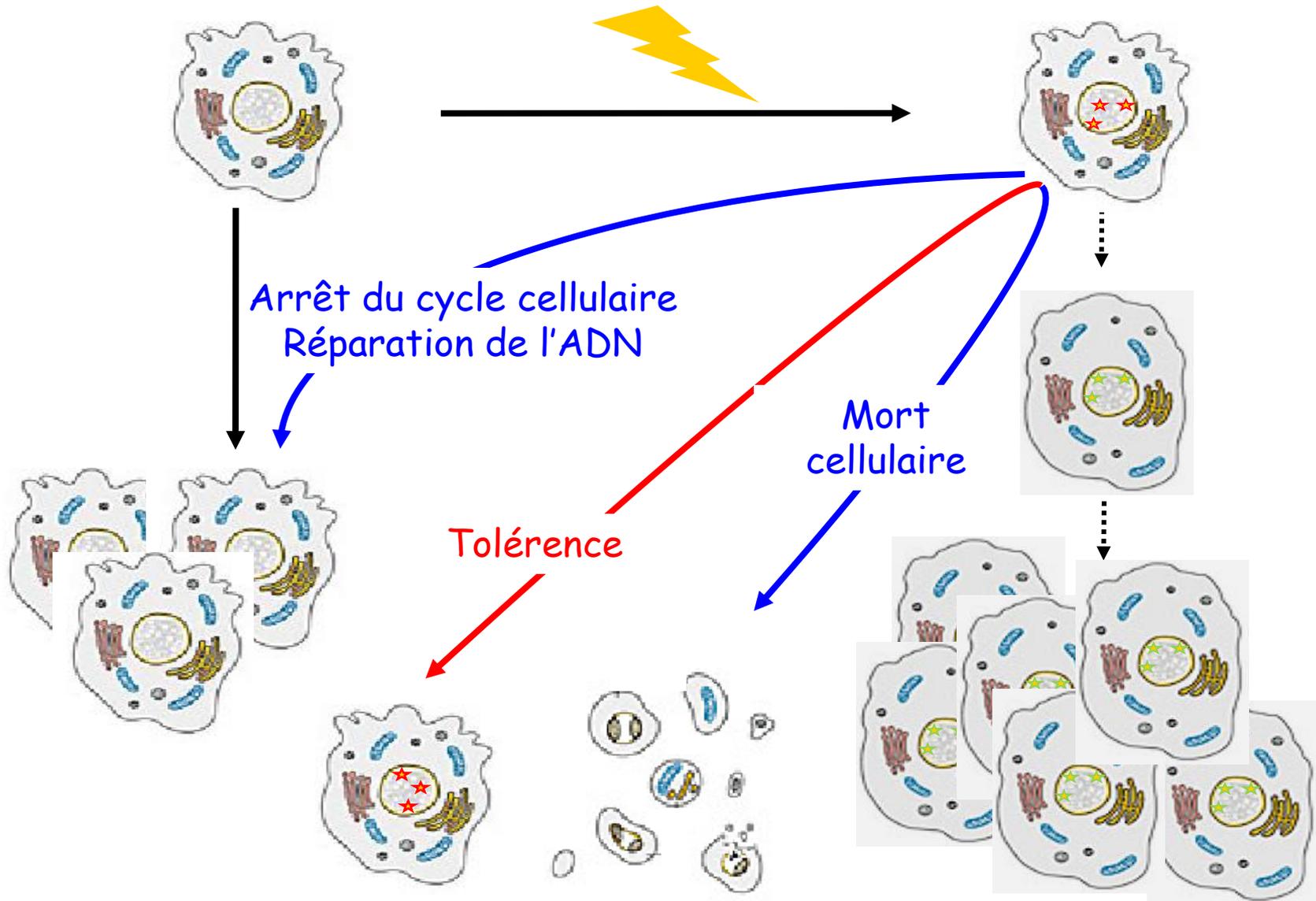
## II-2-b) Réparation de l'ADN

Exemple: Recombinaison homologue  
(Modèle de Szostak)



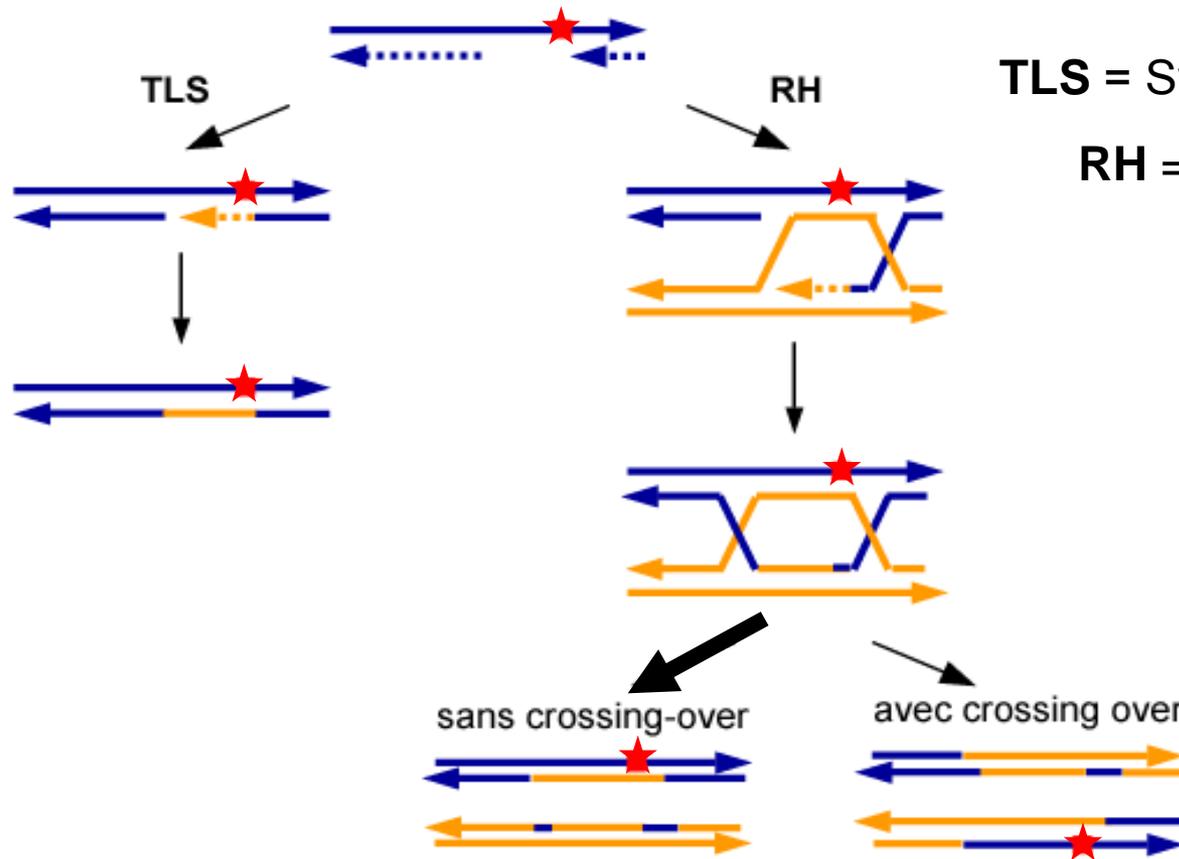
# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-c) Tolérance



# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-c) Tolérance



TLS = Synthèse d'ADN translésionnelle

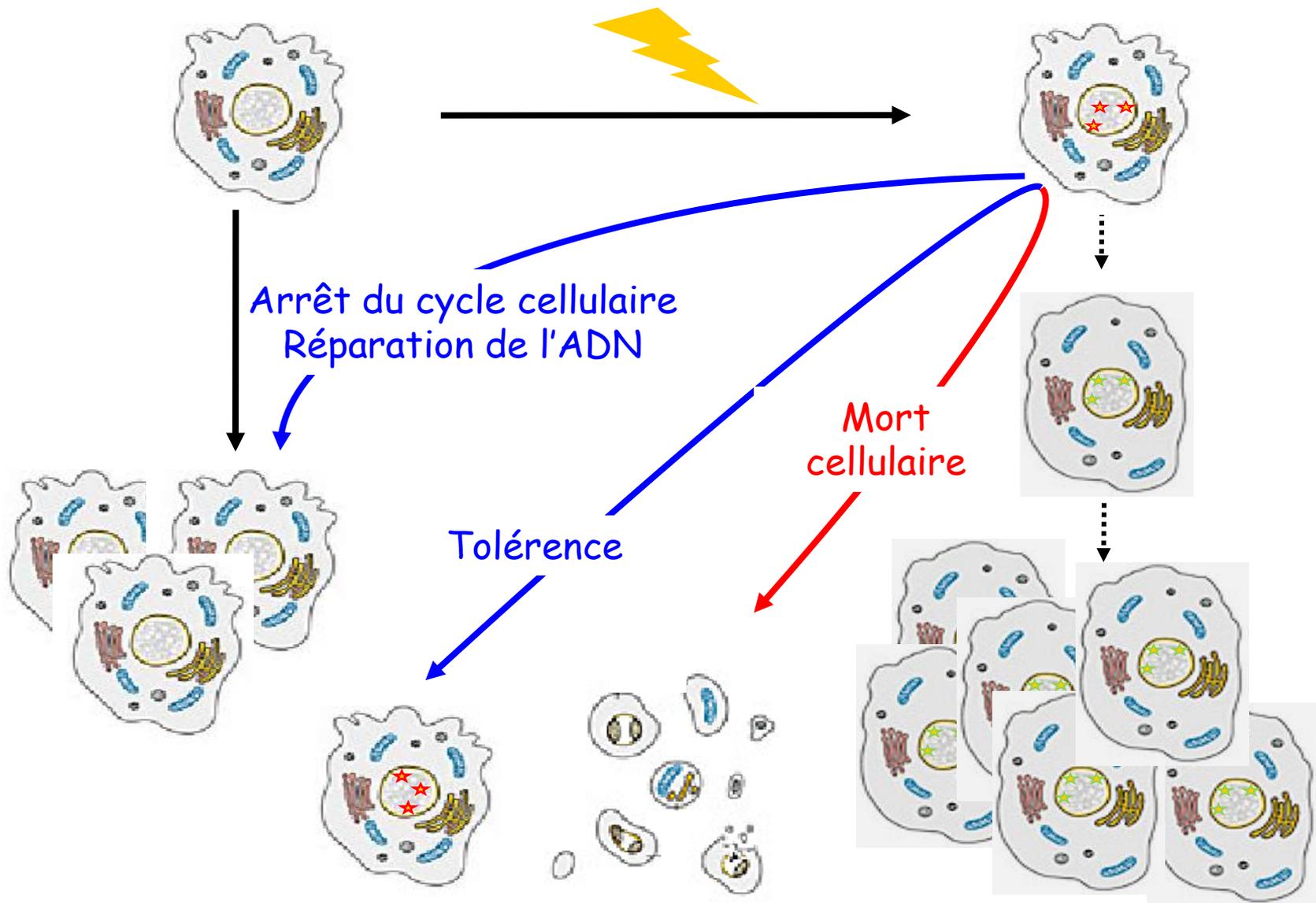
RH = recombinaison homologue

TLS => intervention d'une famille d'ADN polymérases spécifiques du type de dommage (ex: pol eta / dommages UV)

=> Termine réplication => 2<sup>nd</sup> chance

# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-d) Mort cellulaire

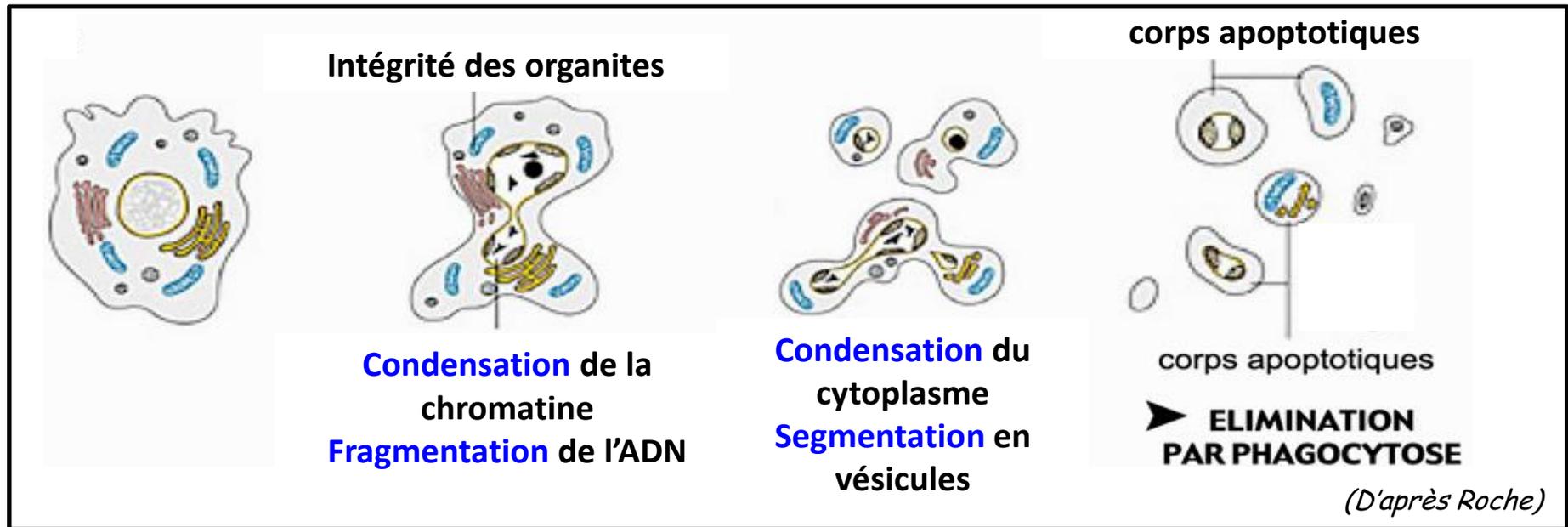


# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

## II-2-d) Mort cellulaire

**Apoptose:** mort cellulaire **programmée** (volontaire)

- condensation, fragmentation de la chromatine
- modification de la composition lipidique de la membrane plasmique, bourgeonnement
- démantèlement de la cellule sous forme de corps apoptotiques



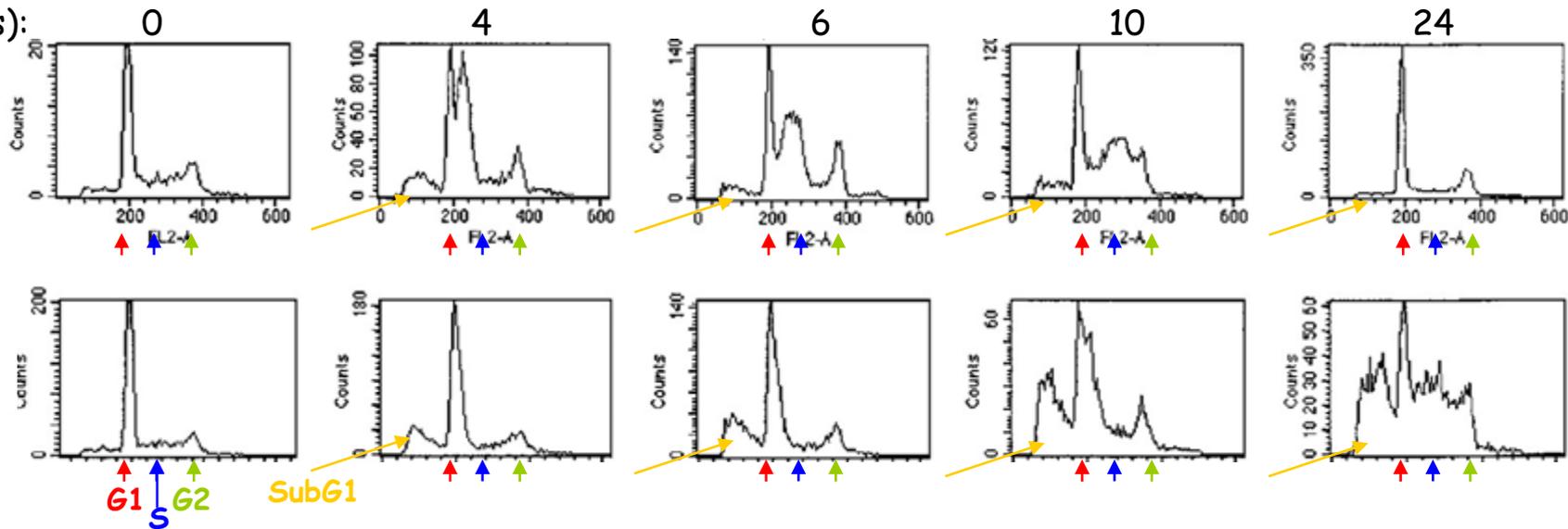
⇒ **Elimination de cellules potentiellement dangereuses pour l'organisme**

# II- REPONSE CELLULAIRE A UN STRESS GENOTOXIQUE

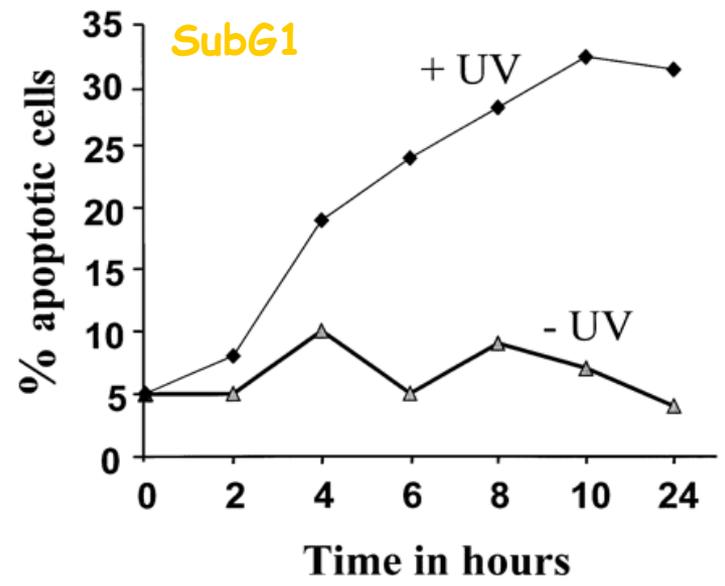
## II-2-d) Mort cellulaire

Exemple: Influence des UV l'apoptose

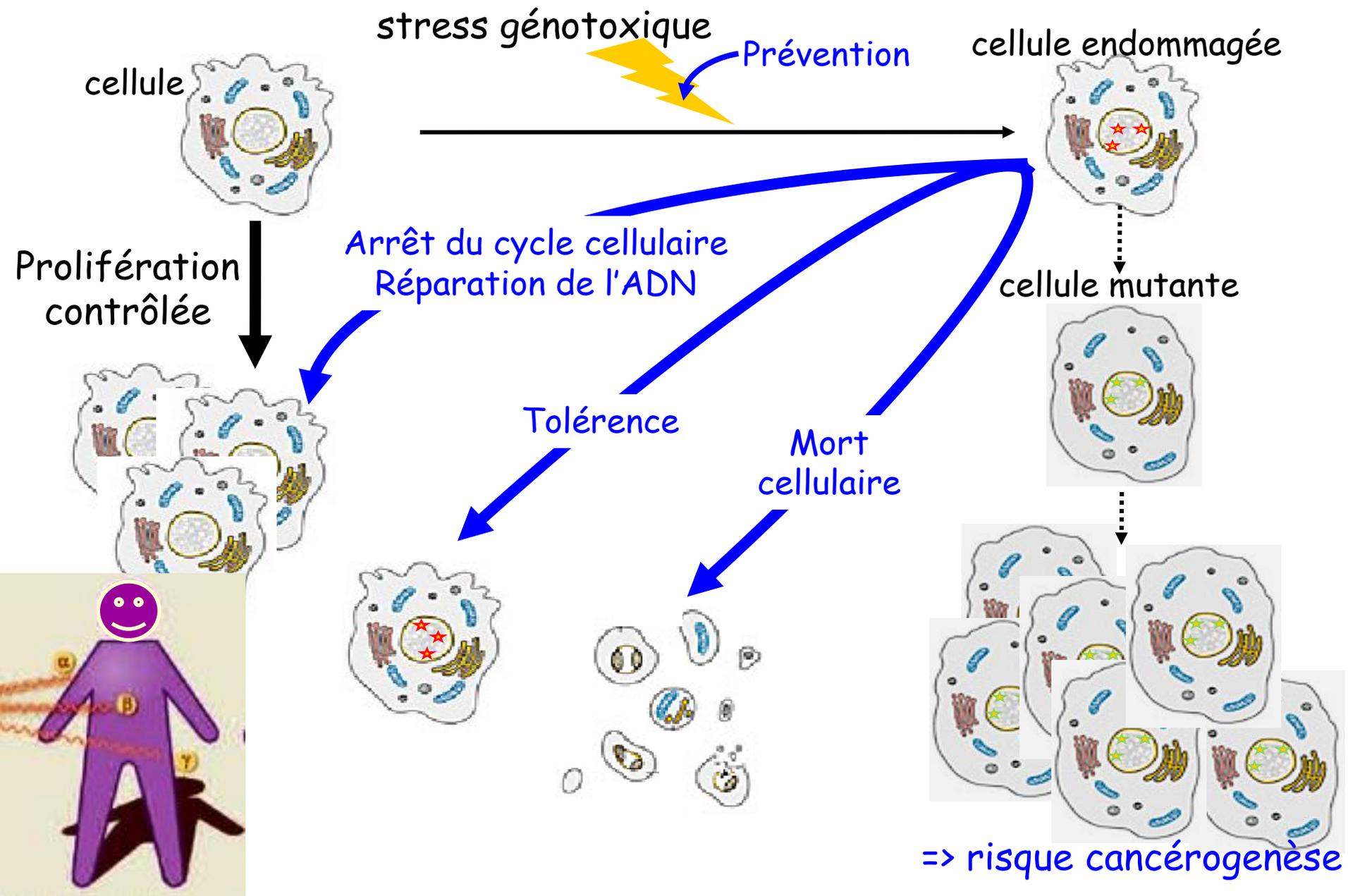
Temps (hrs):



SubG1

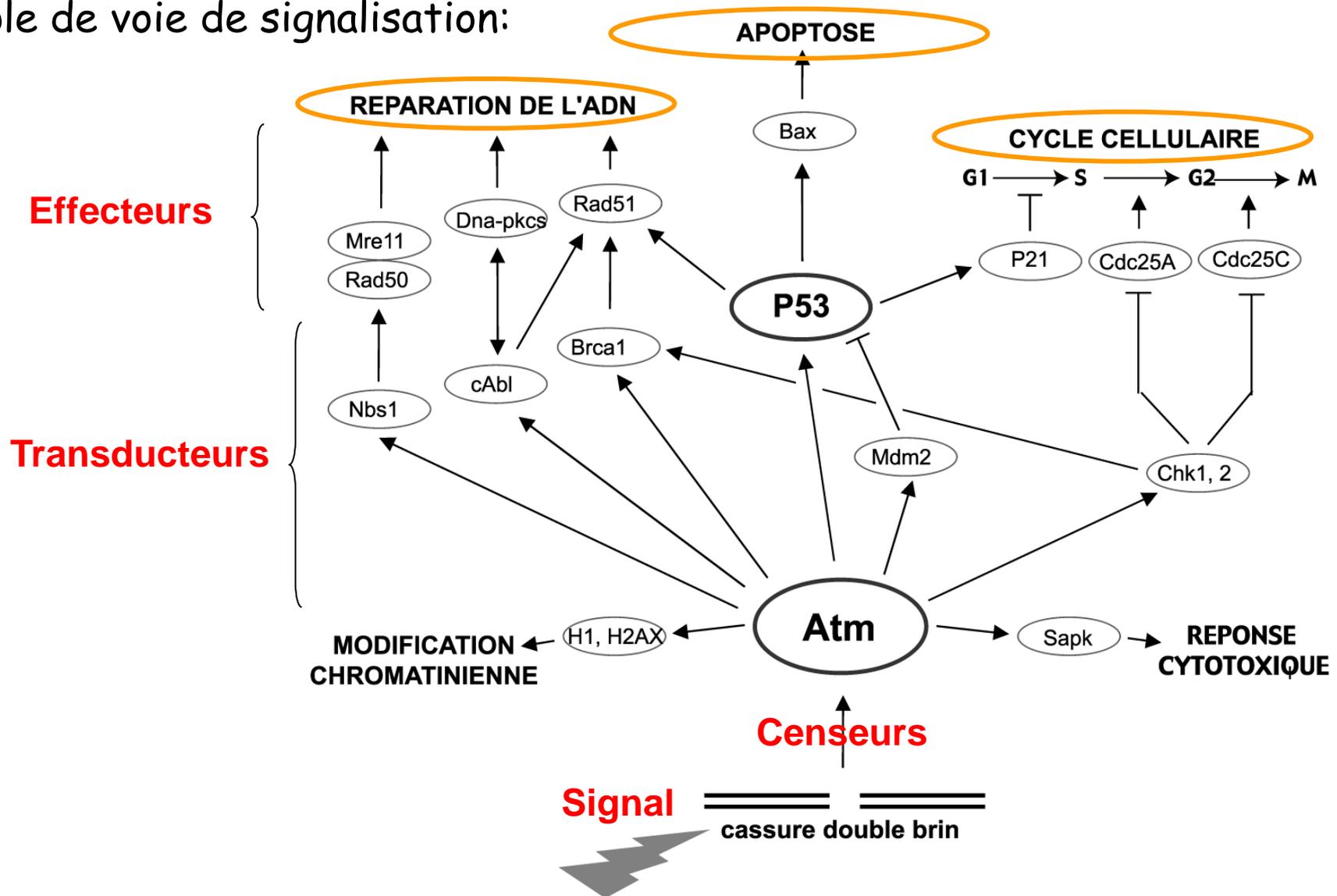


# CONCLUSION II



# CONCLUSION II

Exemple de voie de signalisation:

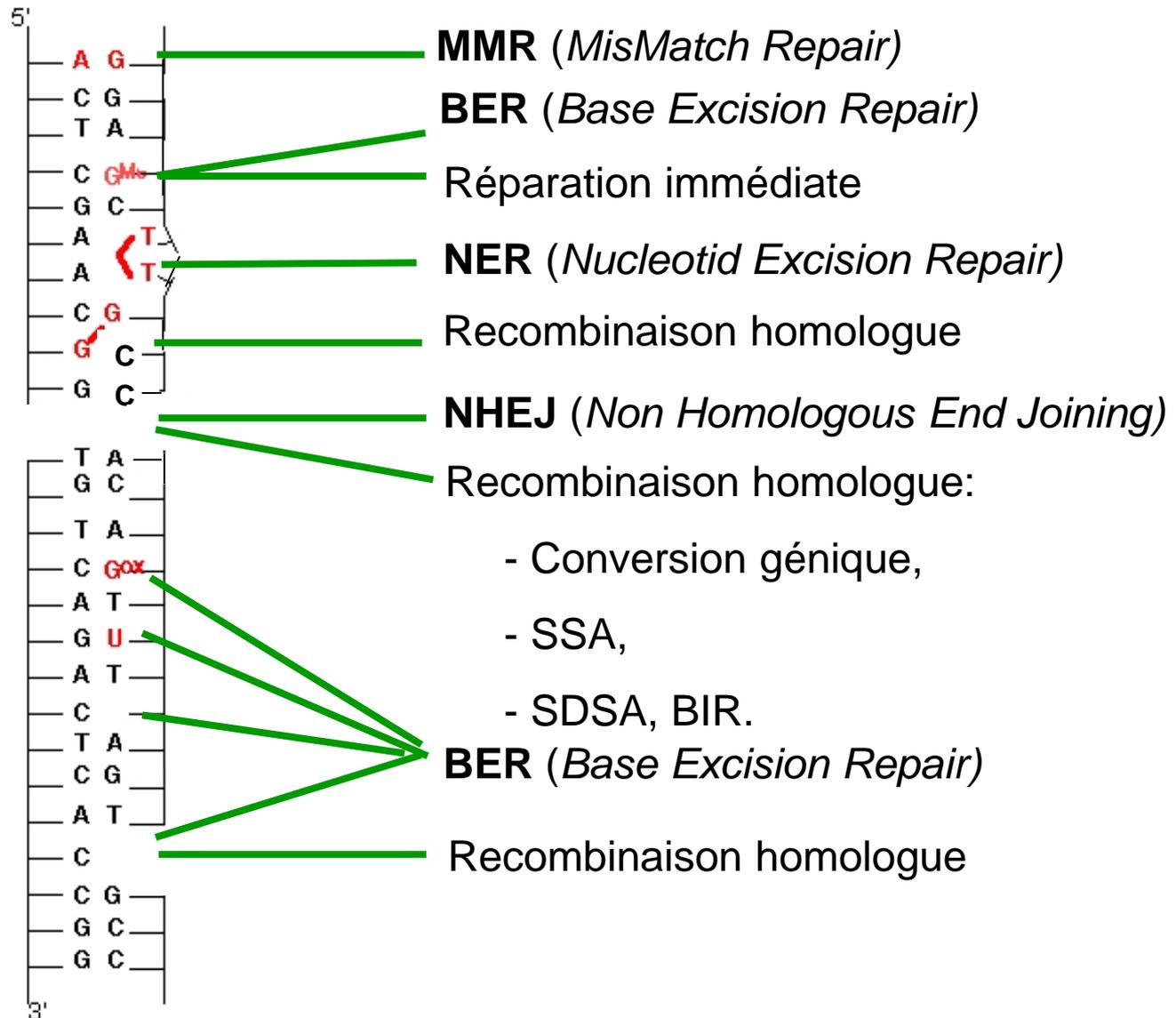


⇒ Différents mécanismes de réponse, action concertée

# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

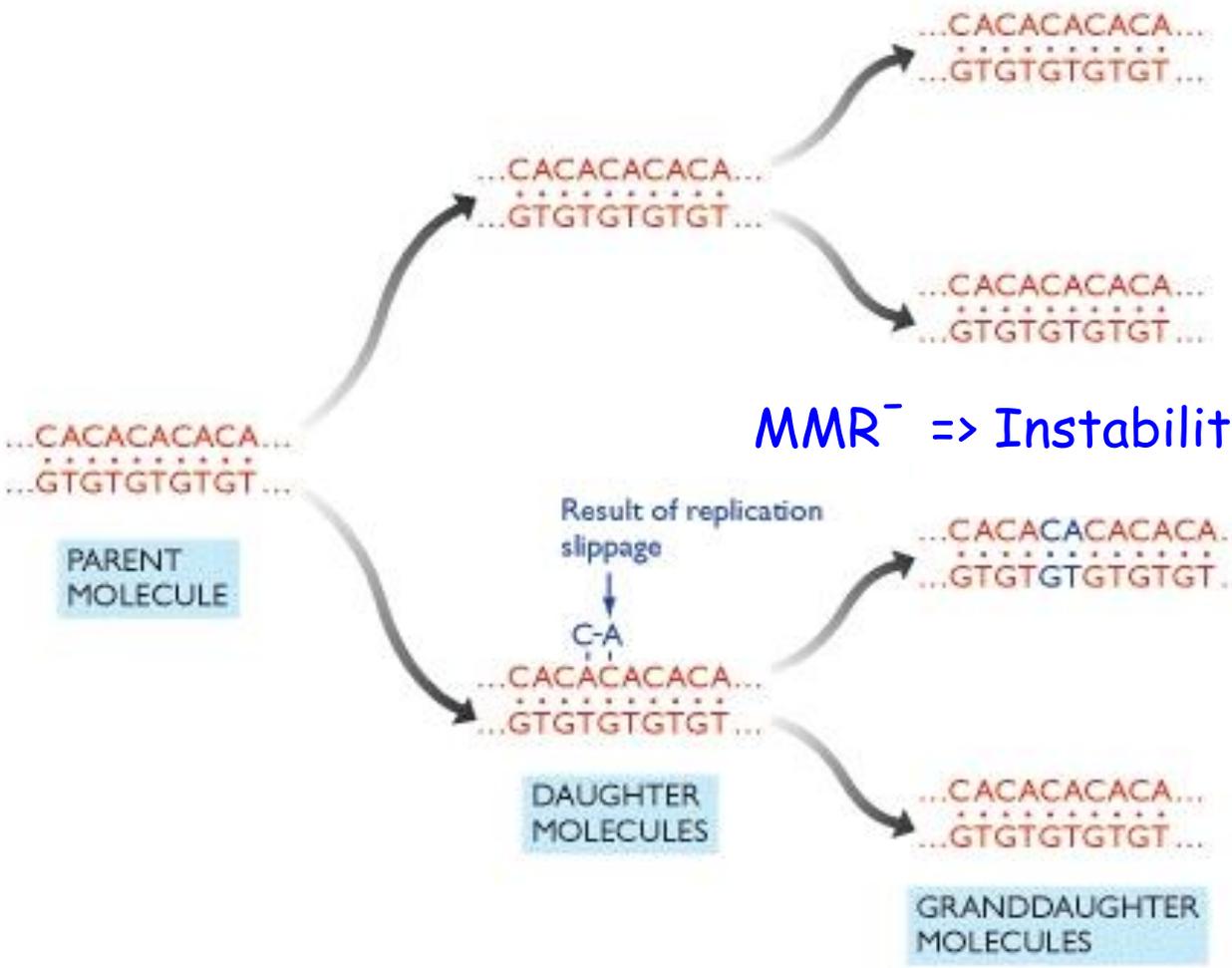
- Syndrome de Lynch
- Xeroderma pigmentosum,
- Syndrome de Cockayne,
- Trichothiodystrophie
- Anémie de Fanconi
- Syndrome de Werner
- Syndrome de Bloom
- Syndrome de Rothmund-Thomson
- RS-SCID
- Lymphome folliculaire
- Syndrome de Nimègue
- Cancer du sein héréditaire
- Li-Fraumeni
- Syndrome de Louis-Bar

## Mécanismes de réparation:



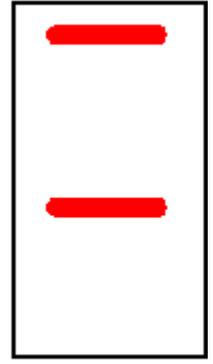
# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-1) Syndrome de Lynch

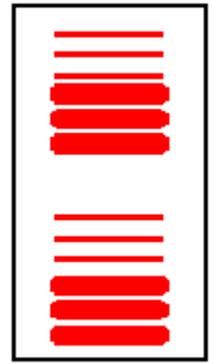


$MMR^- \Rightarrow$  Instabilité microsatellites

$MMR^+$



$MMR^-$



# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-1) Syndrome de Lynch

HNPC = Hereditary non-polyposis colon cancer

**Cause:** Mutation dans gènes **MSH2**, **MLH1**, **MSH6**, **PMS2** ou **PMS1**.

Produits de ces gènes impliqués dans le **MMR** (*MisMatch repair*)

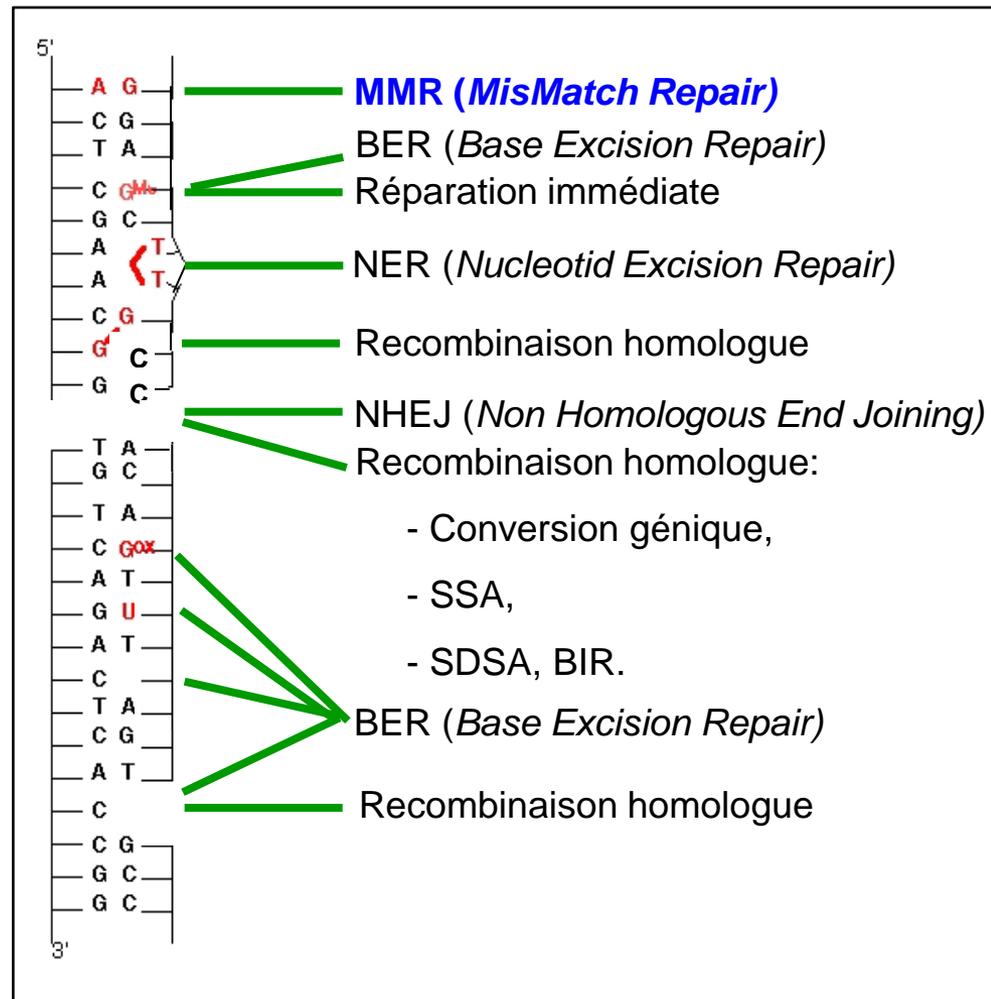
⇒ **déficiences MMR**

⇒ **instabilité génétique**

⇒ **cancer**

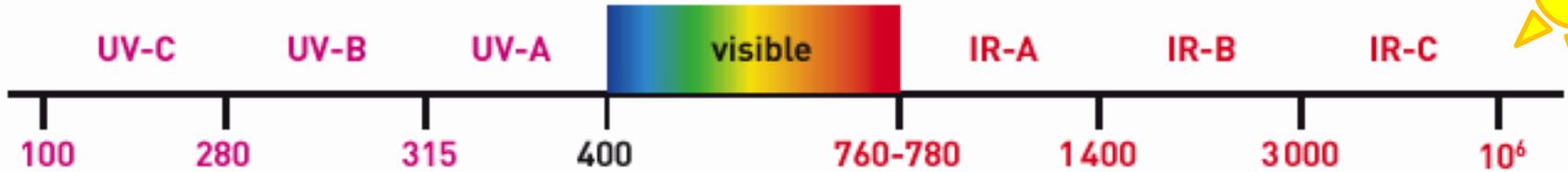
⇒ **déficiences MMR**

⇒ **Instabilité microsatellites**



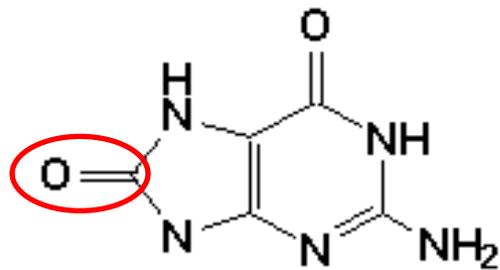
# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-2) Xeroderma pigmentosum



**UVA** (320-400nm)

=> Dommage majoritaire:

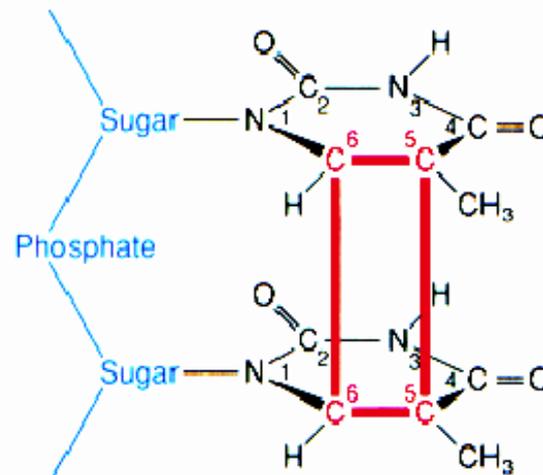


**8-Oxoguanine**

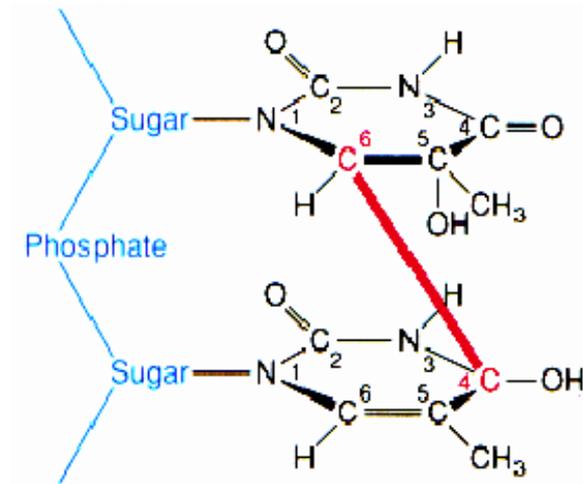
=> risque transition *CG-AT*

**UVB** (280-320nm), **UVC** (200-280nm)

=> majoritairement dimères de pyrimidines:

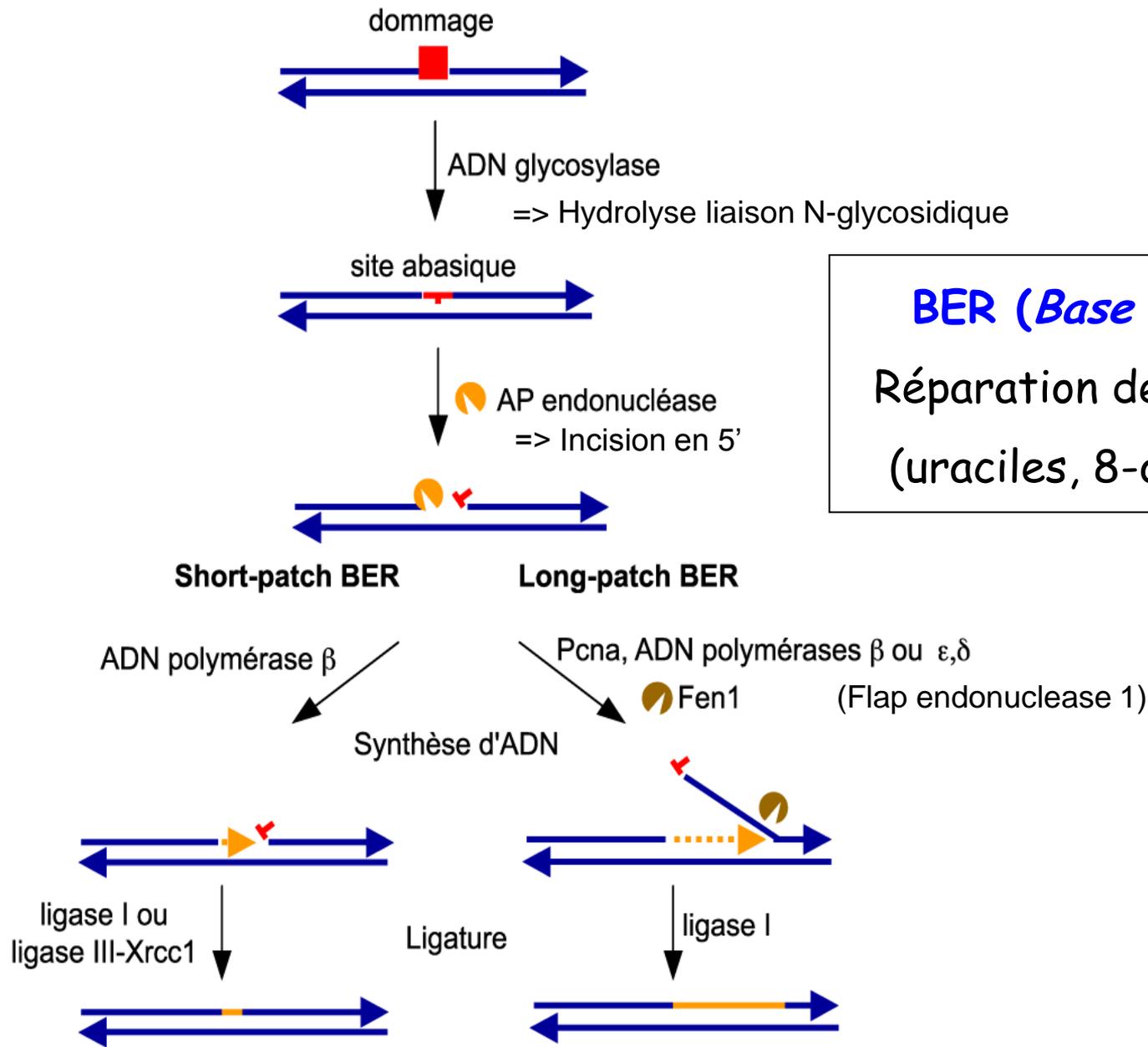


Cyclobutanes pyrimidines  
(plus fréquents: T-T)



6-4 photoproduits  
(plus fréquents: T-C)

# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

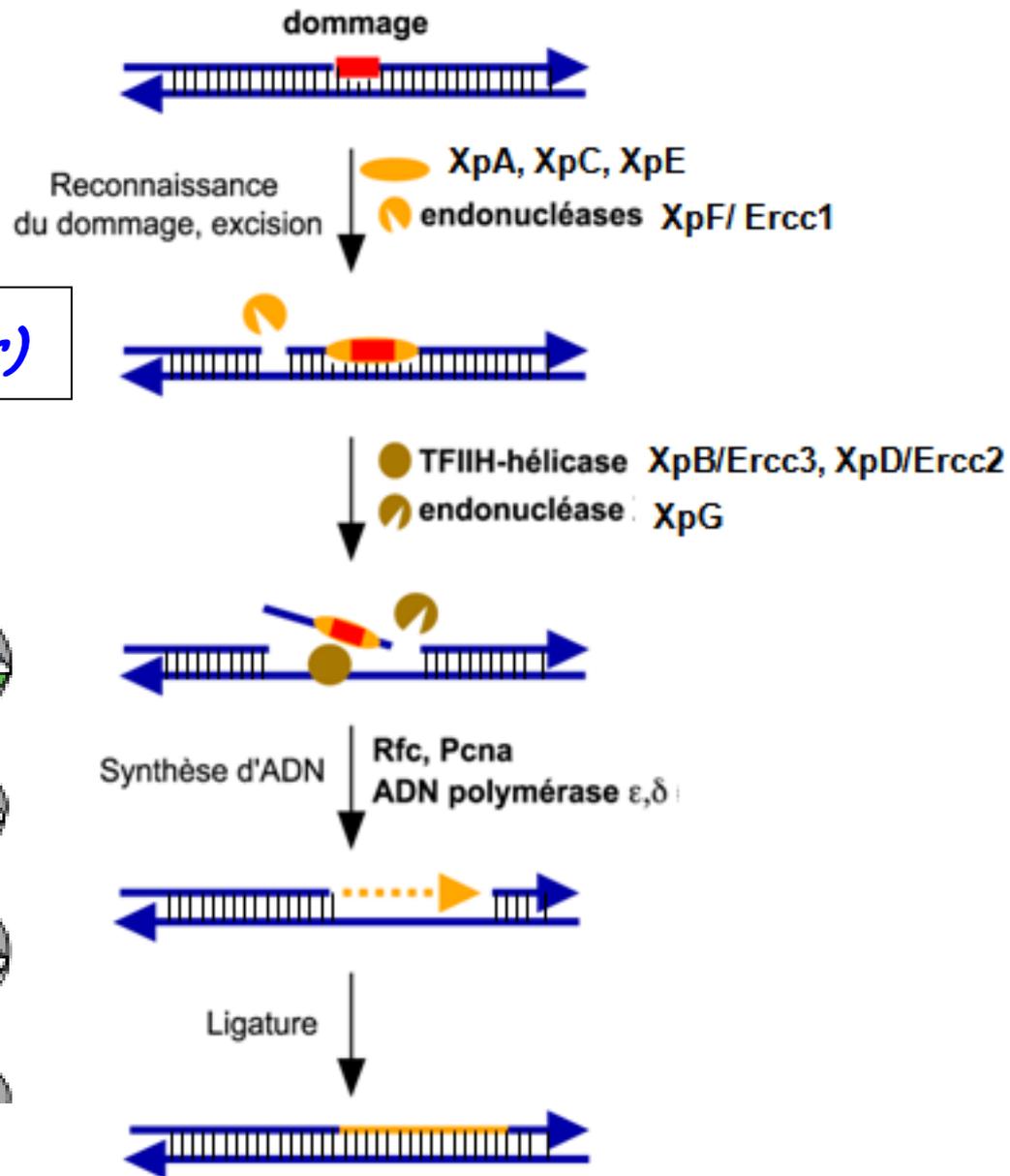


**BER (*Base Excision Repair*)**  
Réparation des bases modifiées  
(uraciles, 8-oxoG, 3méthylA...)

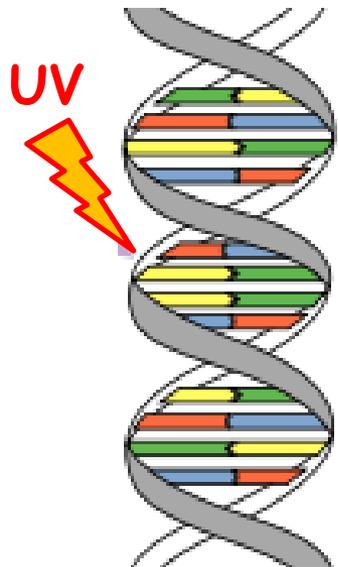
# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-2) Xeroderma pigmentosum

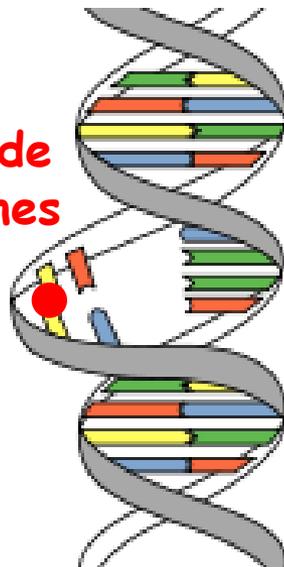
### NER (Nucleotid Excision Repair)



UV



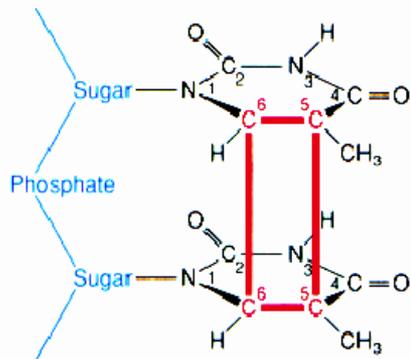
Dimère de pyrimidines



# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

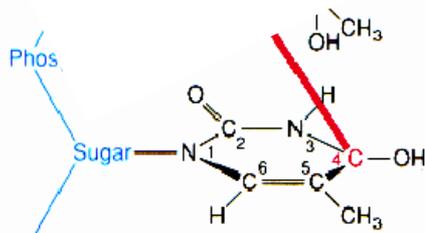
## III-2) Xeroderma pigmentosum

Quantification des dommages après irradiation UVB 1000J/m<sup>2</sup>

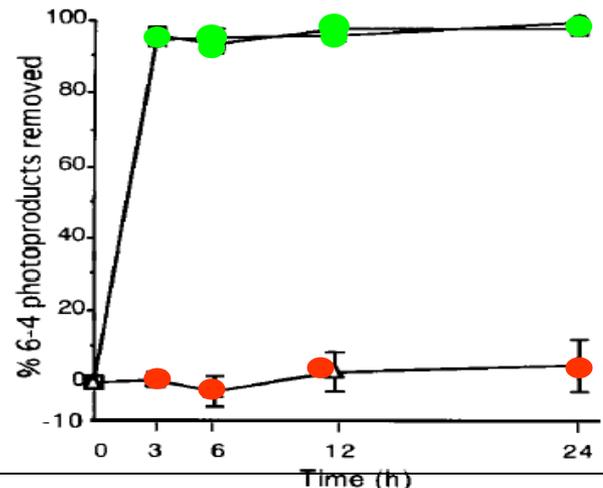
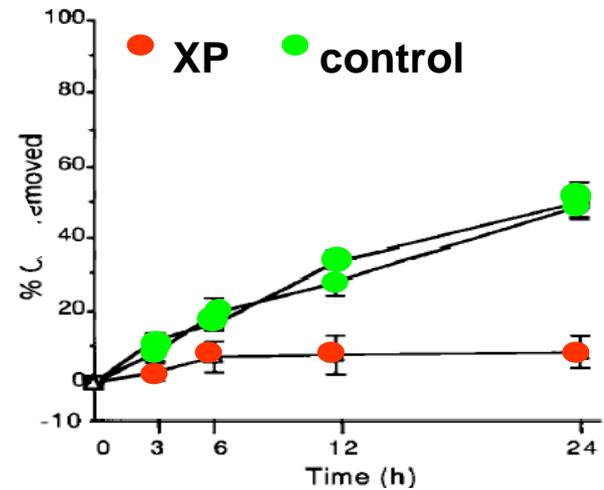


Cyclobutane thymine

Défaut de réparation des dommages UV  
(6-4PP et CPD)



6-4 photoproduct



# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-2) Xeroderma pigmentosum

Cause XP: mutation gène **XP** (pour *Xeroderma Pigmentosum*) ou **ERCC** (pour *Excision Repair Cross Complement*) : *XpA*, *XpB* (ou *ERCC3*), *XpC*, *XpD* (ou *ERCC2*), *XpE*, *XpF* (*ERCC4*), *XpG* (*ERCC5*)

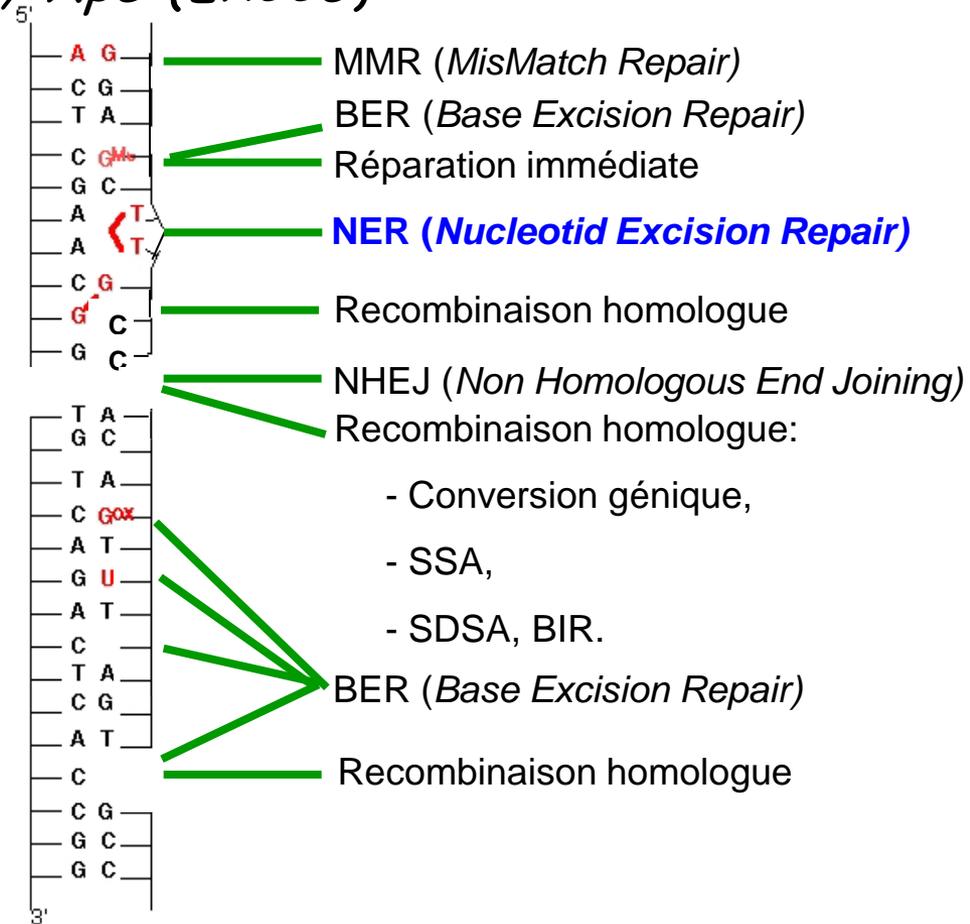
=> **Déficiences NER.**



=> **Sensibilité accrue aux UV**

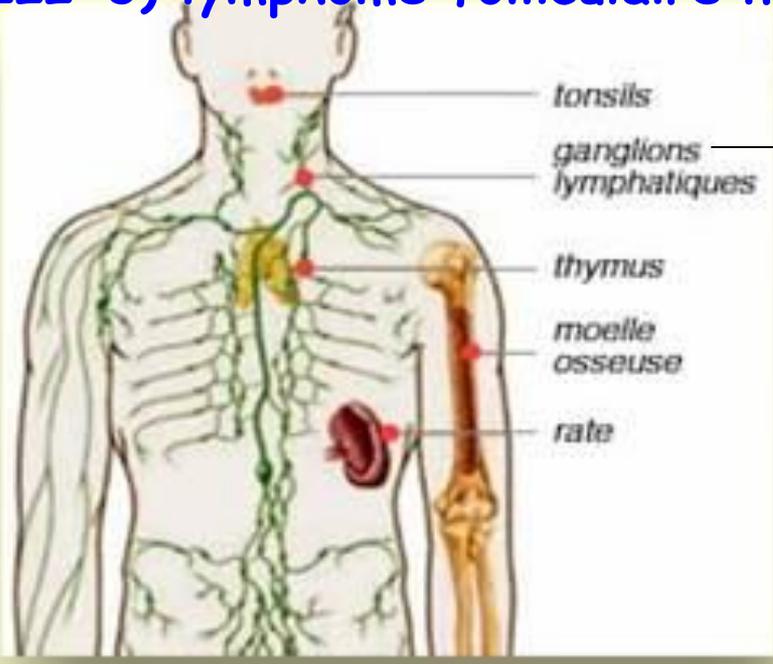
=> **instabilité génétique**

=> **cancer de la peau.**

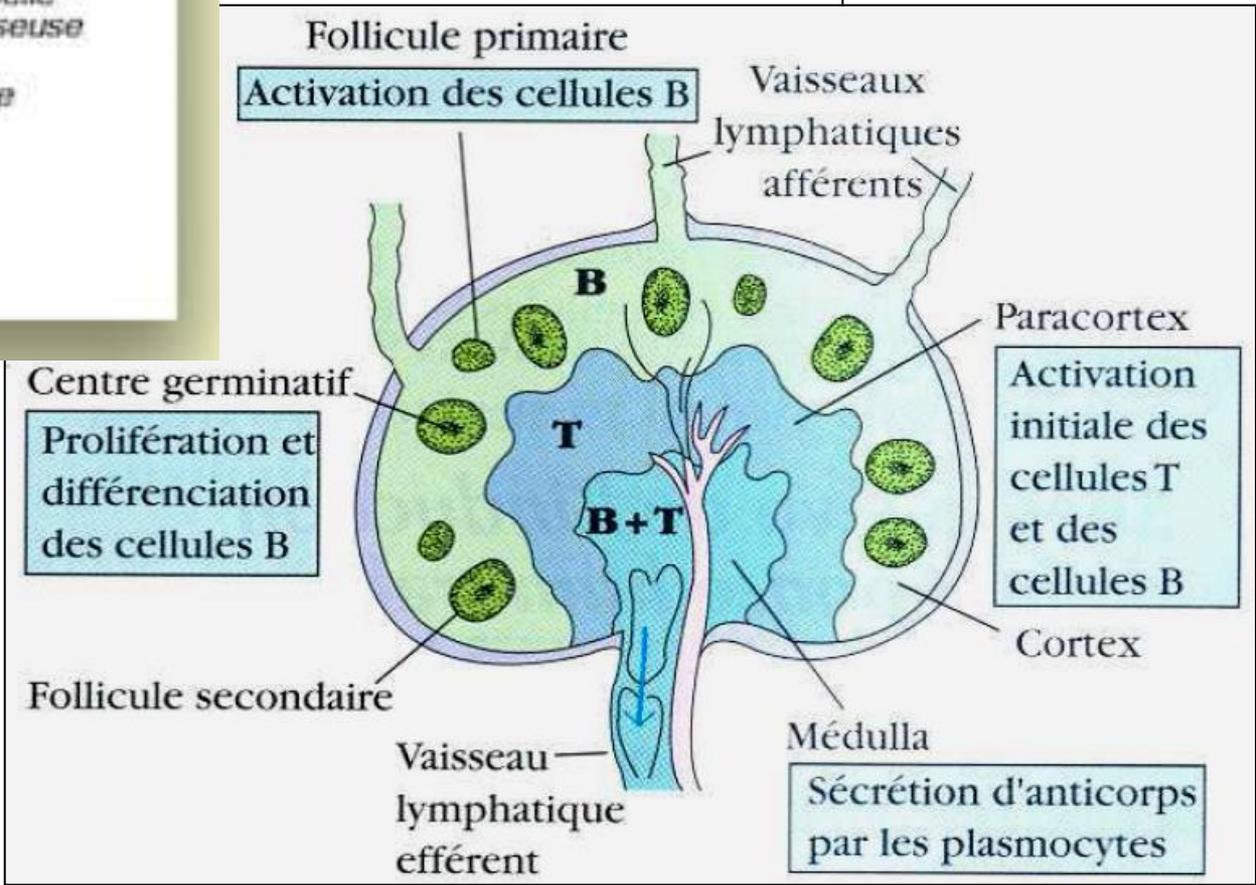


# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-3) lymphome folliculaire non Hodgkinien



Ganglion lymphatique

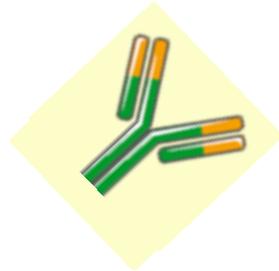
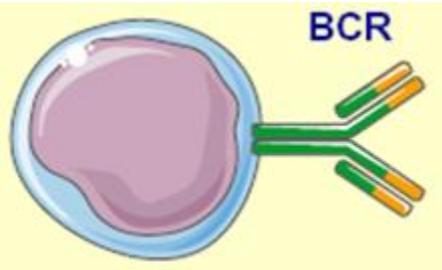


# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-3) lymphome folliculaire non Hodgkinien

Lymphocytes B

anticorps



- BCR (B Cell Receptor) = immunoglobuline membranaire
  - anticorps = immunoglobulines secrétées
- => Détection antigène natif et aide à la destruction

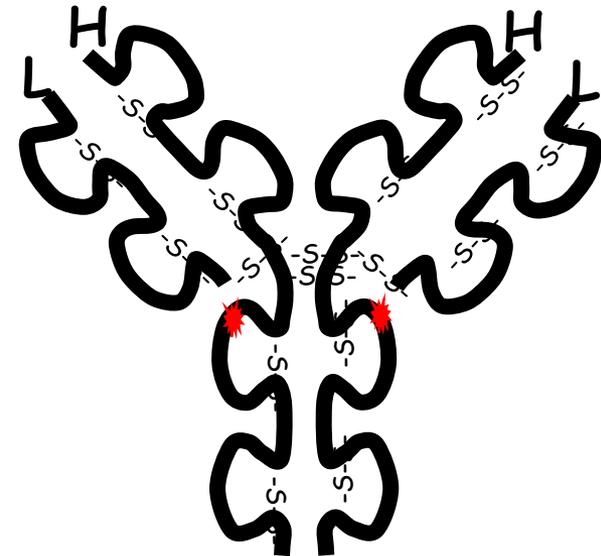
### Répertoire de clones de lymphocytes

$10^8$  clones différents

=>  $10^8$  gènes d'immunoglobulines ?

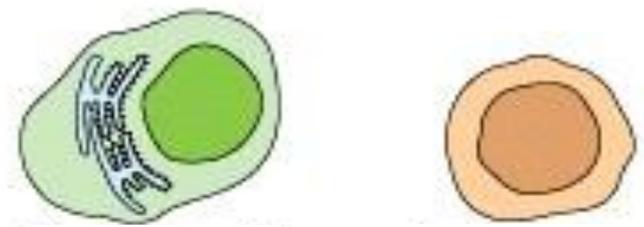
Réunion de 2 chaînes différentes

=>  $10^8 = 10^4 \times 10^4$  gènes ?



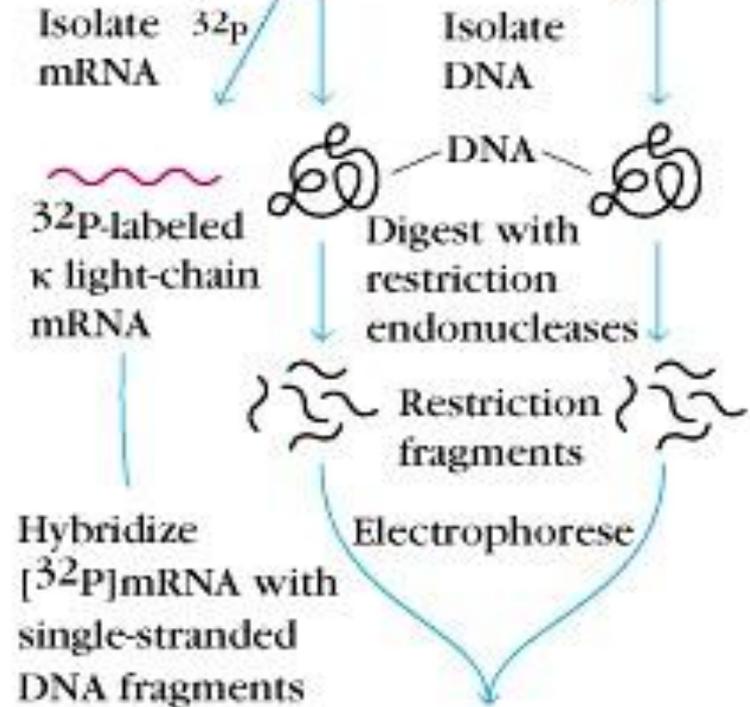
# III-MECANISME DE REPARATION (a)

## III-3) lymphome folliculaire non Hodgkinien



lymphocyte

Stem cell



Lymphocyte DNA	Stem cell DNA

=> formation des gènes codant pour les récepteurs BCR ou TCR par recombinaison illégitime : recombinaison **V(D)J** (Variable Diversity Joining)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1987

"for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity"



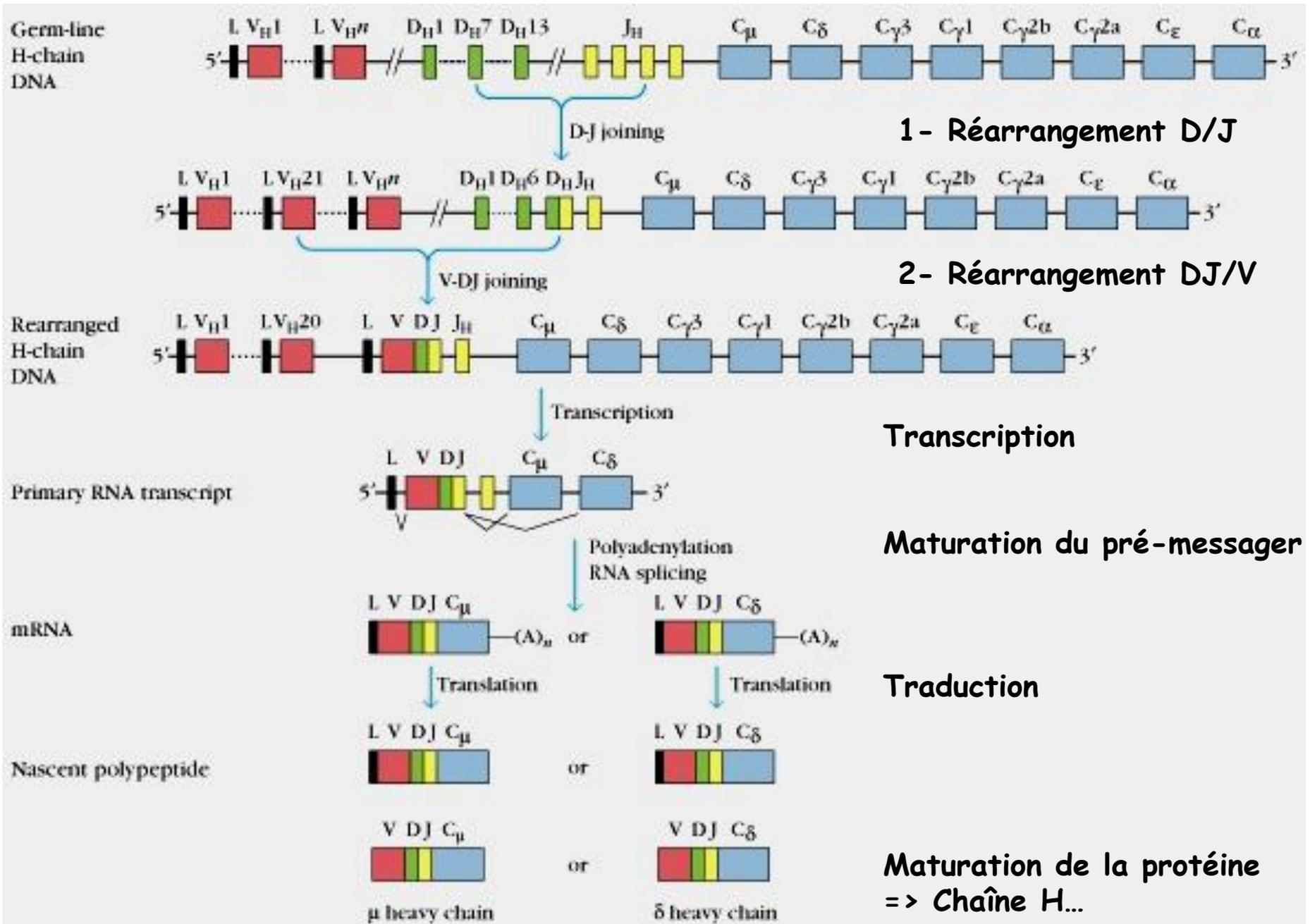
Susumu Tonegawa

Japan

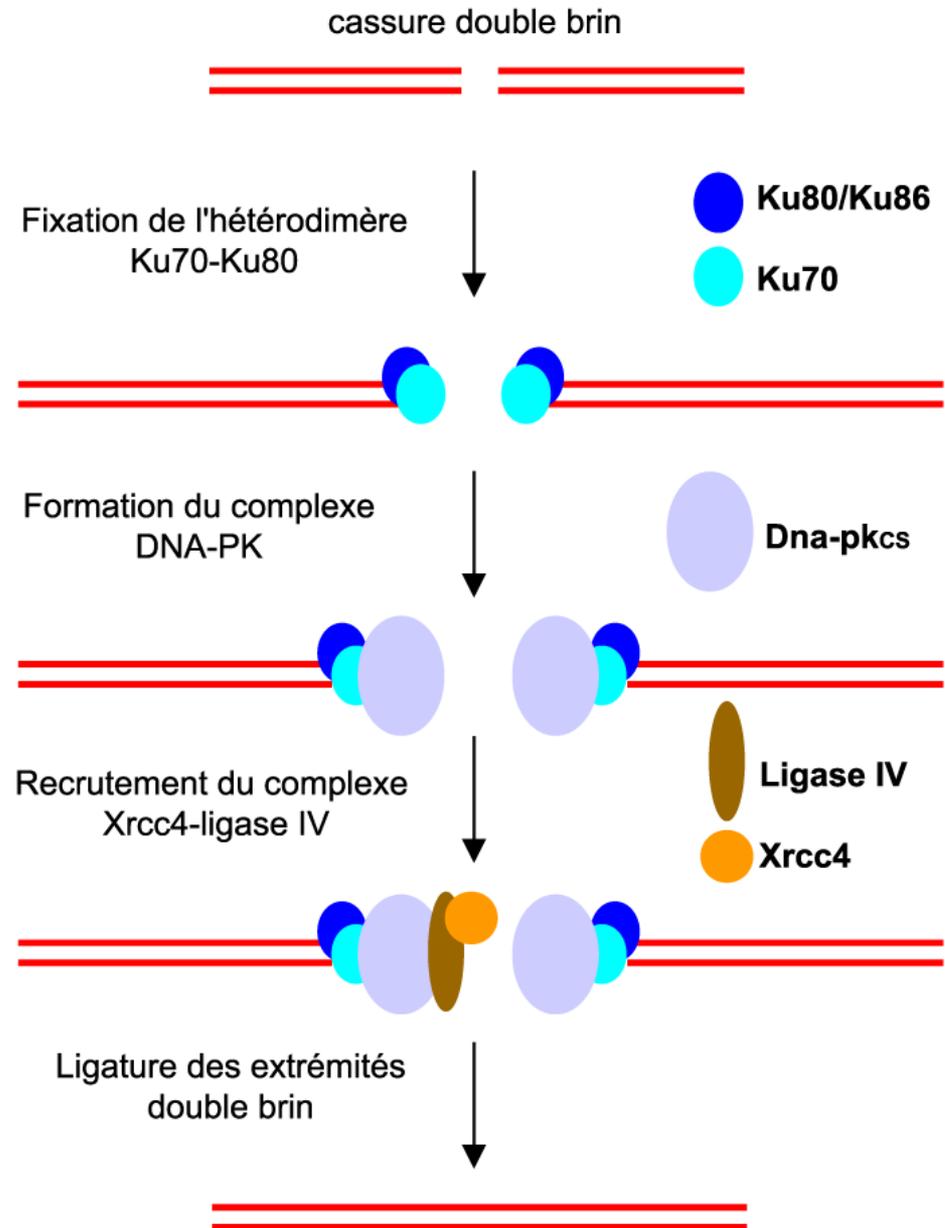
Massachusetts Institute of Technology (MIT)  
Cambridge, MA, USA

b. 1939

# Principe:

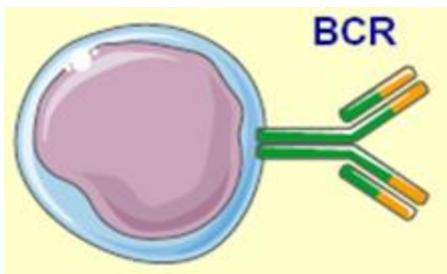


# Similitudes avec mécanisme de réparation NHEJ (Non Homologous End-joining)



# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-3) lymphome folliculaire non Hodgkinien



### Recombinaison V(D)J:

- chaîne H: 51 segments V x 27 D x 6 J

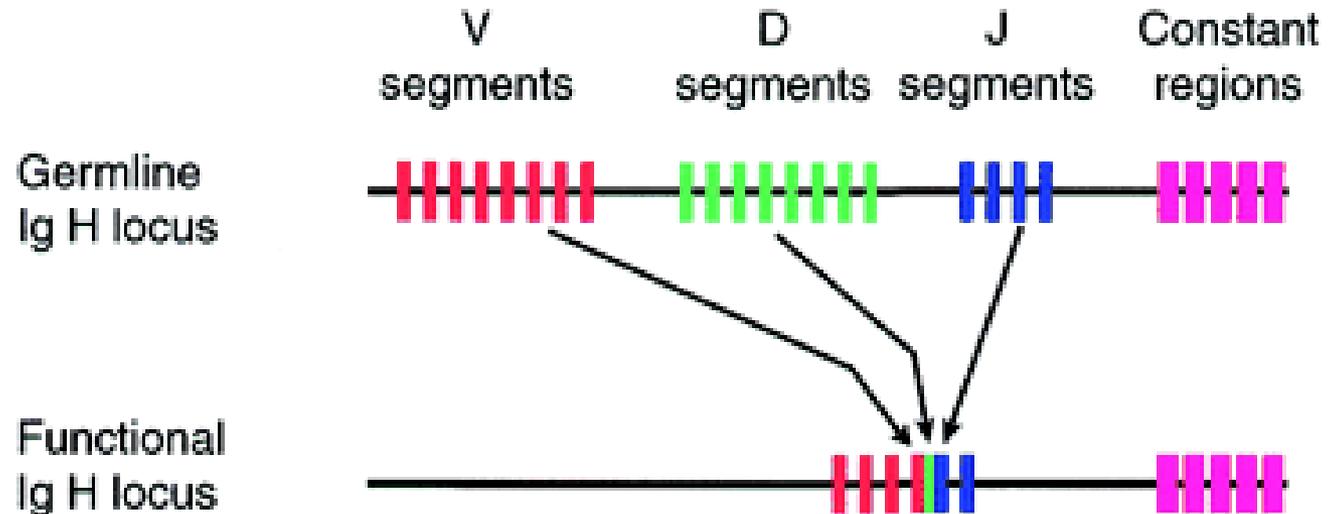
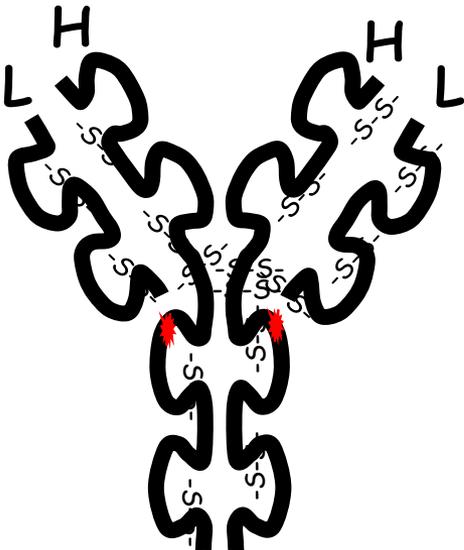
=> 8 262 possibilités

- chaîne L:  $\kappa$  => 40 V x 5 J, ou  $\lambda$  => 30 V x 4 J

=> 320 chaînes possibilités.

### Appariement des chaînes lourdes et légères:

8 262 x 320 => au moins  $2.10^6$  Ig différentes.

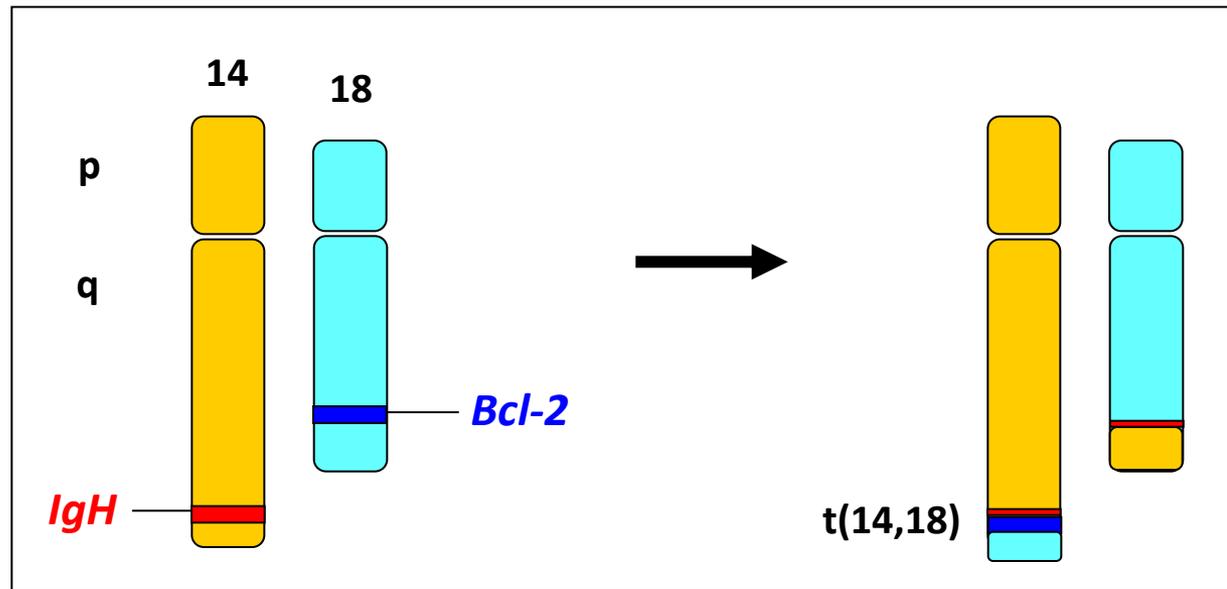


# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

## III-3) lymphome folliculaire non Hodgkinien

Défaut réarrangement V(D)J

=> Translocation chromosomique t(14;18)



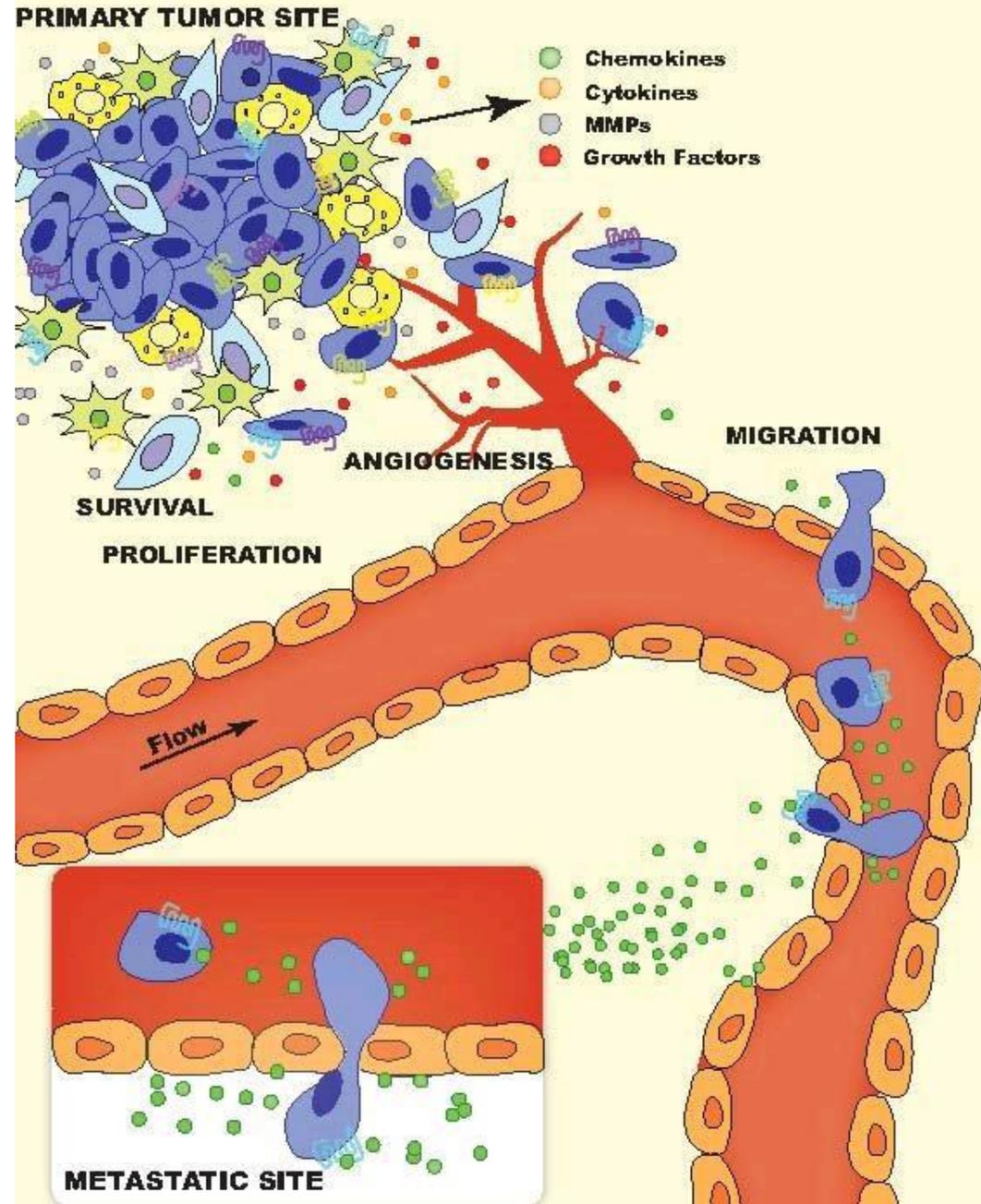
- ⇒ région codante de *Bcl-2* (ch18q21) sous contrôle d'un enhancer d'*IgH* (ch14q32)
- ⇒ surexpression de *Bcl-2*
- ⇒ protection accrue vis à vis de l'apoptose, survie incontrôlée de LB
- ⇒ lymphome

# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

**Cancer** = maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu puis de l'organisme entier.

**Propriétés acquises:**

- immortalité
- division cellulaire incontrôlée
- perte d'homéostasie tissulaire
- capacité de susciter l'angiogénèse
- pouvoir d'invasion, de migration



# III-MECANISME DE REPARATION DE L'ADN ET CANCER

Hormonothérapie

Anticorps  
monoclonaux

Inhibiteur de la mitose  
(poison fuseau...)

Agents alkylants

Intercalants  
de l'ADN

Inhibiteur  
topoisomérases

Radiothérapie  
(rayons)

