

République algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université des Frères Mentouri - Constantine 1

الجمهورية الشعبية الديمقراطية الجزائرية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الأخوة منتوري قسنطينة 1



كلية علوم الطبيعة و الحياة
Faculté des sciences de
la nature et de la vie

Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

La réparation de l'ADN

Dr. DAHMANI .D.I

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	3
II. LES MUTATIONS ET LES LESIONS DE L'ADN.....	3
II.A. ERREURS COMMISES LORS DE LA REPLICATION	3
1. <i>Mutation par substitution</i>	3
2. <i>Mutations par délétion</i>	4
3. <i>Mutations par insertion</i>	4
II.B. ALTERATION DE L'ADN SURVENANT EN DEHORS DE LA REPLICATION	4
1. <i>Les lésions spontanées</i>	4
2. <i>Mutation induites par des agents mutagènes</i>	5
III. CORRECTION DES ERREURS D'APPARIEMENT LORS DE LA REPLICATION.....	7
III.A. CORRECTION IMMEDIATE : FONCTION D'ÉDITION DE ADN POLYMERASES.....	7
III.B. SYSTEME DE REPARATION GUIDEE PAR LES CH ₃ : SYSTEME MMR	8
1. <i>Chez E. Coli</i>	8
2. <i>Chez l'homme</i>	9
IV. CORRECTION DES AUTRES MUTATIONS DE L'ADN	9
IV.A. REPARATION DIRECT PAR RETOUR A L'ÉTAT ANTERIEURE	9
1. <i>Mécanisme faisant intervenir la photolyase</i>	9
2. <i>Mécanisme faisant intervenir les alkyltransférases</i>	9
IV.B. REPARATION PAR EXCISION REPARATION (BER OU NER)	10
1. <i>Réparation par excision-réparation de base (BER)</i>	10
2. <i>Réparation par excision/réparation des plusieurs nucléotides (NER)</i>	10
IV.C. REPARATION DES LESIONS NON REPAREES PAR LES SYSTEMES PRECEDENTS	11
1. <i>Réparation par recombinaison homologue</i>	11
2. <i>Le système SOS</i>	12
V. APPLICATIONS BIOMEDICALES	13
V.A. SYNDROMES HEREDITAIRES DUS A DES ANOMALIES DE REPARATION.....	13
V.B. CANCER DU SEIN BRCA ET BRCA2	13

I. INTRODUCTION

On sait que la survie à court terme d'une cellule dépend de la stabilité génétique. Au niveau cellulaire, la cellule a donc à sa disposition des systèmes de prévention de l'altération de l'ADN. Sur 1 000 modifications, seule une ne sera pas réparée, et entraînera alors une mutation permanente.

Il existe plusieurs mécanismes de réparations, chacun associé à un type de réparation particulier (→ spécialisation de la réparation).

Il est important de différencier les lésions/mutations :

- Dans les **cellules germinales** : les mutations seront **transmises à la descendance**
- Dans les **cellules somatiques** : les mutations ne seront **pas transmises à la descendance**. On retrouvera ces mutations dans certaines cellules seulement (ex : lésions des cellules cancéreuses).

Comment apparaissent ces mutations?

Mutations **pendant** la réplication de l'ADN :

- Altération **non corrigée** par le système de correction d'édition de l'ADN polymérase.
- Ces mutations peuvent conduire soit à une **délétion**, soit à une **substitution**, soit à une **insertion**.

Mutation **en dehors** de la réplication de l'ADN :

- En dehors de la réplication, on peut avoir des lésions **spontanées** ou des altérations de l'ADN, en conséquence à des **agents mutagènes** (physiques ou chimiques).

II. LES MUTATIONS ET LES LESIONS DE L'ADN

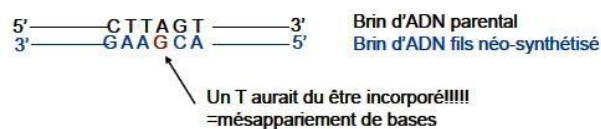
II.A. ERREURS COMMISES LORS DE LA REPLICATION

1. Mutation par substitution

Cela correspond à une mauvaise incorporation de nucléotide sur le brin fils. Une base est alors remplacée par une autre. On distingue deux types de mutation par substitution :

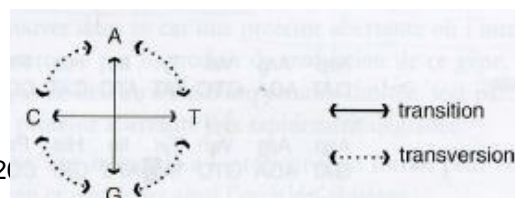
- Substitution par **transition** : base pyrimidique substituée par une base pyrimidique ou base purique substituée par une base purique.
- Substitution par **transversion** : base purique substituée par une base pyrimidique ou base pyrimidique substituée par une base purique.

Exemple de substitution par transversion :



Liaison A/T changée en liaison A/G
T substitué par G

Nomenclature des substitutions de base :



Chaque base de l'ADN peut exister sous différentes formes alternatives : les formes tautomères. La plus fréquente est la **forme céto** (présente à pH physiologique), mais les bases peuvent aussi adopter aussi une **forme éno**l (C=O pour G et T) ou **imino** rare (N=H pour A et C), qui établissent des liaisons particulières en dehors de AT et GC, ce qui crée un mésappariement après deux réplifications :

- La forme imino de la cytosine réagit avec l'adénine
- La forme imino de l'adénine réagit avec la cytosine
- La forme énol de la thymine réagit avec la guanine
- La forme énol de la guanine réagit avec la thymine

→ Le nombre de liaisons hydrogène entre les mauvaises bases appariées est différent du nombre normal.

Conséquences : lors du processus de réplication, il y aura des mésappariements. On obtient donc deux patrimoines : un identique et un avec un mésappariement. Après deux cycles réplicatifs, l'ADN possède 25% de phénotype mutant.

Les mauvais nucléotides ne sont pas détectés par la fonction de correction.

2. Mutations par délétion

Il s'agit d'un **oubli d'incorporation d'un nucléotide** par l'ADN polymérase. Au bout de deux cycles successifs, une séquence est totalement différente par rapport aux séquences parentales (25% ADN mutant). Lorsque le brin fils va servir d'ADN matrice, cela entraîne un **décalage du cadre de lecture**.

3. Mutations par insertion

Il s'agit d'une **introduction d'un nucléotide en trop** par l'ADN polymérase. Cela entraîne également un **décalage de cadre de lecture**.

II.B. ALTERATION DE L'ADN SURVENANT EN DEHORS DE LA REPLICATION

1. Les lésions spontanées

Les **mutations spontanées** sont des événements à **grande fréquence** qui aboutissent à des lésions majeures de l'ADN s'il n'y a pas de réparation.

- **La dépurination spontanée**

Interruption d'une liaison N-Glycosidique entre la base purique (A ou G) et le désoxyribose, donc perte d'un résidu guanine ou adénine de l'ADN.

→ Création d'un **site apurique** (ou apurinique).

La dépurination est un **phénomène très fréquent** : de l'ordre de 5 à 10 000 dépurinations par jour par cellule chez les mammifères. Il est donc nécessaire d'avoir un système de réparation efficace pour réparer ce type de mutation.

Les sites apyrimidiques (clivage entre base pyrimidique et un désoxyribose) sont beaucoup **moins fréquents** et beaucoup plus lents.

Tous ces sites apuriques ou apyrimidiques sont dits abasiques ou site AP.

- **La désamination spontanée des bases naturelles**

Aussi appelées désaminations oxydatives (cf cours *Biologie Moléculaire Pr Rodriguez*), elles donnent naissance à des bases modifiées (bases désaminées), qui établissent des liaisons particulières avec les autres bases et entraînent donc des mésappariements.

- La désamination la plus fréquente est celle de la **cytosine en uracile**, environ 100 bases par jour et par cellule subissent cette désamination. **L'uracile est ensuite capable de s'apparier à une adénine**, donc sur le brin fils, il y aura incorporation d'une guanine. Après deux cycles cellulaires, il y aura 25% de mutation.
- La **désamination spontanée de l'adénine donne de l'hypoxanthine** (remplacement d'un AT en GC après deux réplifications s'il n'y a pas de réparation)
- La **désamination de la guanine donne de la Xanthine** qui reste apparié à une cytosine.
- La **thymine** est la seule base qui ne subit **pas de désamination**.

Une mutation apparaît de manière stable après 2 réplifications.

- **Bases altérées pour oxydation**

La production de molécules chimiques très réactives entraîne l'oxydation des bases de l'ADN. Ce sont les **radicaux superoxydés** ($O_2\cdot^-$), les **radicaux hydroxylés** ($OH\cdot$) et les **peroxyde d'hydrogène** ($H_2O_2\cdot^-$) qui sont créés normalement par le système aérobie (il y en a beaucoup dans la mitochondrie où l'on retrouve la chaîne respiratoire.)

Exemple : l'oxydation de la guanine en **oxoguanine** permet un appariement avec l'adénine (GC devient TA après deux réplifications).

Cette oxydation est souvent à l'origine de maladies génétiques.

2. Mutation induites par des agents mutagènes

- **Incorporation d'analogues de bases dans la molécule d'ADN**

Les analogues de bases sont des composés chimiques qui ressemblent suffisamment aux bases azotées normales pour parfois être incorporées à la place de celle-ci lors de la réplification au niveau du brin fils. Ces analogues ont des propriétés d'appariement différentes, ce qui entraîne des mutations après réplification.

Exemples :

- Le 5-Bromo-uracile (5BU) : analogue de la thymine
- Le 2-Amino-purine (2AP) : analogue de l'adénine

- **Modification de bases par les agents alkylants**

Ces agents altèrent les bases en ajoutant des groupes éthyle ou méthyle sur l'atome d'oxygène de la guanine ou de la thymine. Les bases modifiées ont des propriétés d'appariement différentes : par exemple, la 6-O-méthylguanosine s'apparie avec T (GC → AT).

Exemples d'agents alkylants :

- Ethylméthane sulfate
- Nitrosoguanidine
- Diméthylsulfate

- **Insertions ou délétions de bases par les agents intercalants**

Les agents intercalants sont des structures planes à 3 cycles s'apparentant à des paires de bases et qui vont ainsi s'insérer entre les paires de bases de la double hélice. Elles induisent une distorsion causant à la réplication suivante une insertion de bases (fréquente) ou une délétion.

Exemples d'agents intercalants :

- L'acridine orange
- La proflavine

- **Lésions de bases par des agents mutagènes**

Ce sont des lésions très importantes, qui entraînent en l'absence de réparation un blocage de la réplication, donc de la division cellulaire.

Lésions par la lumière UV :

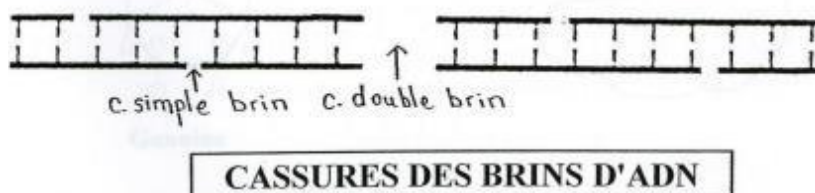
Cela aboutit à la création de liaisons covalentes sur deux pyrimidines adjacentes appartenant au même brin d'ADN : formation de **dimère de pyrimidine**.

Ces liaisons covalentes s'établissent **souvent entre deux thymines** adjacentes ce qui aboutit à la création d'un **dimère de thymines**. Cela entraîne une distorsion de la molécule ADN ce qui bloque la réplication, s'il n'y a pas de réparation.

Les UV solaires sont capables d'induire ce types de lésions, au niveau des cellules de la peau, et s'il n'y a pas de réparation, comme chez certaines personnes prédisposées, il y aura le développement de cancer de la peau : les mélanomes.

Lésions par radiations ionisantes :

Certains agents mutagènes (comme les radiations ionisantes) peuvent aboutir à des **cassures de brins**, qui touchent soit un brin (cassure simple brin), soit les deux brins (cassure double brin).



Les radiations ionisantes capables d'induire ce type de lésions sont les rayons cosmiques, la radioactivité et les rayons X (utilisés à fin thérapeutique). Les mécanismes d'action de lésions par ces radiations sont multiples :

- Action directe : cassure de brins puis **création de sites AP**,
- Action indirecte : met en jeu la création de **réactifs oxydatifs** qui vont créer les lésions oxydantes.

Les systèmes de réparations sont normalement capables de réparer ces lésions.

La radiothérapie des cancers utilise ce principe : les radiations sont localisées et entraînent des cassures non réparables, ce qui aboutit à la mort des cellules irradiées : elles rentrent en apoptose.

Aflatoxine B1 :

Il s'agit d'une mycotoxine, élaborée par les champignons, qui est capable de créer des **sites AP** au niveau de la molécule d'ADN exposée.

Pontage de brin :

Il s'agit de la distorsion de la molécule d'ADN, à cause de la formation d'une liaison covalente entre les deux bases appartenant à deux brins différents.



Plusieurs espèces chimiques sont capables d'introduire ce type de lésions. Par exemple, la **mitomycine** est un antibiotique responsable de pontages de brins.

III. CORRECTION DES ERREURS D'APPARIEMENT LORS DE LA REPLICATION

Les premières fonctions de correction sont celles qui s'exercent pendant la réplication :

- La **fonction exonucléasique** de l'ADN polymérase, en cas de reconnaissance d'un mésappariement.
- Le **système MMR**

III.A. CORRECTION IMMEDIATE : FONCTION D'EDITION DE ADN POLYMERASES

Elle corrige les mésappariement et diminue le taux d'erreurs de $2 \log (10^5 \text{ à } 10^7)$.

III.B. SYSTEME DE REPARATION GUIDEE PAR LES CH₃ : SYSTEME MMR

Comment le retard de méthylation du brin fils joue-t-il un rôle sur la correction ?

Le **système MMR** (Methyl Mismatch Repair) est un système de réparation permettant la correction d'un mésappariement oublié par la fonction d'édition. Grâce à ce système, on aboutit à un taux d'erreur de 1 pour 10⁹ bases.

Lorsque le système détecte un mésappariement, il détecte aussi le brin qui doit être corrigé. Pour pouvoir savoir quel est le brin avec le mésappariement, il se base sur le temps où il n'y a pas encore eu méthylation du brin fils. Le nucléotide du mésappariement du brin non méthylié est celui qui doit être corrigé.

Ce système existe aussi bien chez les cellules eucaryotes et que chez les cellules procaryotes.

- Chez les **procaryotes**, le système de réparation repère la méthylation des **adénines des séquences GATC** et fait intervenir les **enzymes MUT**.
- Chez les **eucaryotes**, le système repère la méthylation des **cytosines des séquences CG** et fait intervenir les **enzymes hMSH, hMLH, hPMS**.

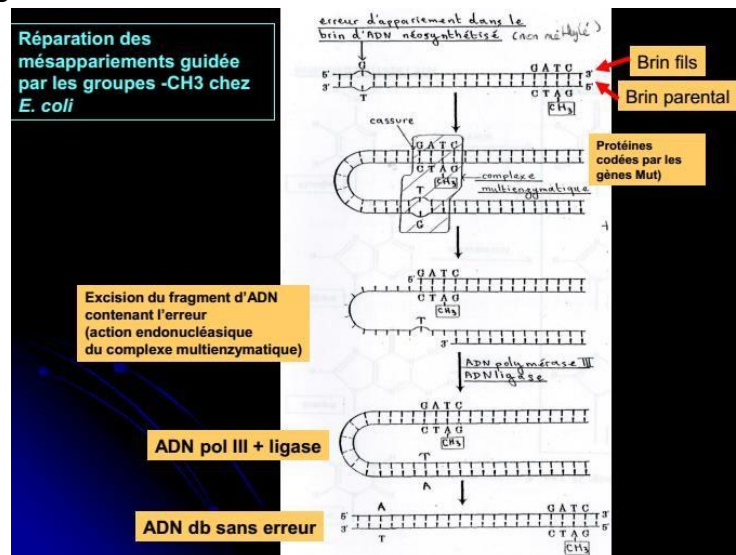
1. Chez *E. Coli*

Le système enzymatique de réparation est **multi-protéique**. Il est capable de reconnaître un mésappariement et une séquence GATC située dans l'environnement du mésappariement (jusqu'à 1000 pb), afin de vérifier le brin méthylié.

Ce complexe multienzymatique est **codé par les gènes MUT** et constitué des **enzymes MUT**.

Il peut se positionner sur le mésappariement et détecter le brin méthylié. Il a une **activité endonucléasique** : il peut cliver les liaisons phosphodiester à l'intérieur d'une chaîne.

Ce complexe excise le fragment d'ADN simple brin qui contient le mésappariement (donc sur le brin non méthylié). Cela entraîne la formation d'une lacune qui doit être comblée. **L'ADN POL III** se positionne alors en 3'OH en synthétise l'ADN complémentaire et antiparallèle. La dernière liaison phosphodiester est effectuée par l'**ADN ligase**.



Ce système doit agir dans le laps de temps où la méthylation du brin fils n'est pas encore effectuée. Une fois ce laps de temps écoulé, les ADN méthylase rentrent en jeu et méthylient en miroir le brin fils. Le complexe ne peut alors plus reconnaître le brin fils.

2. Chez l'homme

Le **complexe multienzymatique** a les mêmes fonctions, mais il est basé sur les méthylations des cytosines des séquences répétées GC. Les enzymes qui interviennent ne sont pas les enzymes MUT mais **les enzymes hMSH, hMLH et hPMS** (h pour humain).

Pathologie :

Dans certaines formes familiales du **cancer du colon**, comme le syndrome du cancer colique familial (ou HNPCC ou syndrome de Lynch), il y a une inactivation ou altération de ce système au niveau génique.

Dans ces cancers héréditaires du colon, il y a une **mutation constitutionnelle au niveau des gènes MSH1 et 2**. C'est un syndrome à transmission autosomique dominant, qui aboutit à un défaut de réparation de l'ADN. Cela représente environ **4% des cancers colorectaux** diagnostiqués.

IV. CORRECTION DES AUTRES MUTATIONS DE L'ADN

Il existe d'autres altérations de l'ADN qui peuvent conduire à l'arrêt du cycle cellulaire, afin de laisser le temps à la cellule de réparer les dommages, par souci de transmettre aux cellules filles un patrimoine le plus intègre possible.

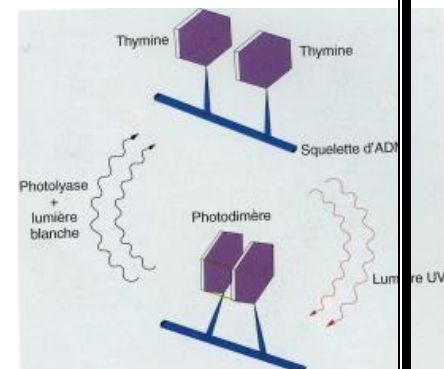
IV.A. REPARATION DIRECTE PAR RETOUR A L'ETAT ANTERIEURE

Ce mécanisme est associé à des altérations spécifiques où l'objectif général est d'« inverser » le mécanisme qui a conduit à l'altération de l'ADN. Voici les deux exemples les plus courants :

1. Mécanisme faisant intervenir la photolyase

La **photolyase** permet de réparer la **lésion induite par la lumière UV** (les dimères de thymine ou photodimères). Elle est **activée par la lumière visible**. Quand elle est activée, elle se lie aux dimères de thymine pour les scinder afin de faire disparaître la liaison et revenir à deux thymine adjacentes.

La photolyase n'existe que chez certains organismes : elle est présente chez les bactéries, ou chez certains eucaryotes inférieurs (ex : la drosophile, les végétaux...). **Elle n'est pas présente chez l'Homme.**



2. Mécanisme faisant intervenir les alkyltransférases

Les alkyltransférases vont avoir pour rôle de réparer les **liaisons induites par les agents alkylants**.

La formation de la O⁶-méthylguanine est une mutation qui peut se transmettre. La réparation se fait grâce à l'enzyme **O⁶-méthylguanine méthyltransférase**. Elle se lie et transporte le groupement méthyle au niveau

d'une cystéine interne à cette enzyme, où est localisé le site actif de l'enzyme. On a donc un retour à la guanine, et une dégradation du groupement méthyle.

IV.B. REPARATION PAR EXCISION REPARATION (BER OU NER)

C'est un mécanisme de réparation **simple brin**.

On peut distinguer deux types de mécanismes (NER ou BER) en fonction de l'excision de la partie altérée.

Ce mécanisme agit sur les lésions présentes sur un seul brin. C'est un mécanisme multi-étapes :

- 1- **Reconnaissance** de la lésion
- 2- **Excision** de la partie altérée : soit sur une base (BER) soit sur plusieurs nucléotides (NER).
- 3- **Réparation** par réplication pour combler la lacune (ADN POL et ligase).

1. Réparation par excision-réparation de base (BER)

L'excision réparation de bases (BER), est aussi appelé mécanisme de correction courte. Ce système de réparation est capable de réparer par exemple les **désaminations**, les **dépurinations** ou les **dépyrimidations spontanées**. Cette réparation aboutit à la **réparation d'un site AP** (dans le cas des désaminations spontanées, il y aura au préalable création du site AP).

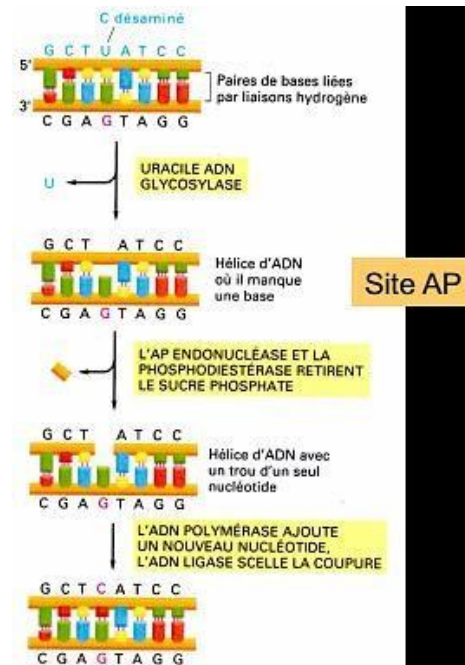
Ce mécanisme met en jeu une **ADN-glycosylase** (cette protéine existe en plusieurs types). Cette ADN-glycosylase va reconnaître et exciser spécifiquement une base modifiée, par clivage de la liaison N-Glycosidique (entre la base et le désoxyribose).

Lorsque ces ADN-glycosylases agissent, elles aboutissent à la **formation d'un site AP**. L'ADN-glycosylase qui rentre en jeu est celle qui est spécifique de la base qui est endommagée (ex : *Uracile ADN-glycosylase*).

Il faut ensuite réparer le site AP. Cette réparation est faite avec deux autres enzymes. Tout d'abord l'**AP-endonucléase** qui a pour rôle de couper le squelette désoxyribose phosphate contenant le site AP, et donc d'enlever le sucre. Il y a donc clivage de la liaison phosphodiester, et retrait du site AP.

Le trou sur la chaîne d'ADN est alors complété par l'**ADN polymérase** qui se positionne en 3'OH pour ajouter par polymérisation le nucléotide complémentaire.

La dernière liaison phosphodiester est faite par l'**ADN ligase**.



2. Réparation par excision/réparation des plusieurs nucléotides (NER)

Ce deuxième mécanisme est basé sur le même principe, mais il correspond à des lésions plus volumineuses, où il faut exciser plusieurs nucléotides. Ce mécanisme s'adresse donc à des lésions ou des modifications structurales importantes (ex : dimères de thymines ou pyrimidines).

Chez E. Coli :

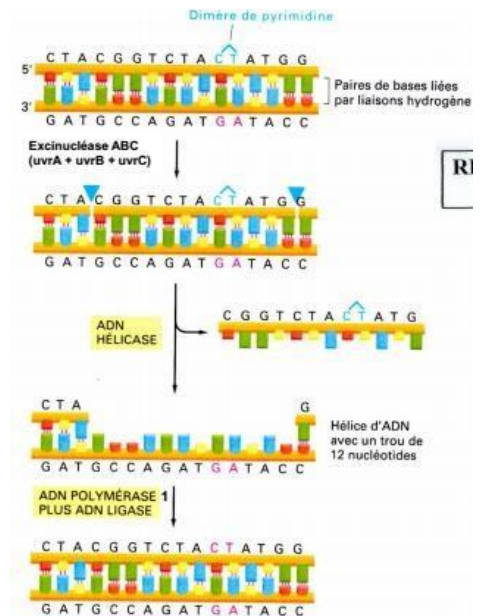
La réparation est assurée par un complexe multienzymatique : **l'exonucléase ABC**. Les constituants de ce complexe sont des protéines codées par *uvrA*, *uvrB* et *uvrC*.

Ce complexe se positionne sur la lésion et reconnaît la modification. Après s'être fixé, il induit une **distorsion de la double hélice**.

L'ADN hélicase permet de séparer les deux brins et de les dissocier, ce qui permet à l'exonucléase de cliver un fragment de 13 nt, contenant les lésions.

L'ADN POL I se fixe sur l'extrémité 3'OH libre pour synthétiser l'ADN complémentaire et anti parallèle.

La dernière liaison phosphodiester est réalisée par **l'ADN ligase**.

**Chez l'Homme :**

Ce sont les **protéines ERCC1** et les **protéines XP** (A, B, C, ...) (xeroderma pigmentosum) qui réalisent la NER dans les cellules.

La protéine **XPC** reconnaît la lésion. Certaines XP possèdent l'activité hélicase (XPB et XPD). L'excision est réalisée par **XPF**, **ERCC1** et **XPG**. La synthèse d'ADN se fait par **l'ADN POL δ** et **l'ADN POL ε** et la dernière liaison phosphodiester est réalisée par **l'ADN ligase**.

Maladie Xeroderma pigmentosum (enfant de la lune) :

Les sujets sensibles à la lumière UV sont souvent porteurs de modifications des gènes XP, c'est-à-dire qu'ils ont un système de réparation altéré, ce qui aboutit à une incapacité de réparer les paires de thymines.

IV.C. REPARATION DES LESIONS NON REPAREES PAR LES SYSTEMES PRECEDENTS**1. Réparation par recombinaison homologue**

C'est un système de réparation **constitutif**, basé sur la recombinaison homologue, qui intervient quand les systèmes précédents n'ont pas pu réparer les lésions, soit car ils étaient défectueux, soit parce qu'ils étaient débordés.

Il agit contre les **lésions majeures de l'ADN**, lorsque le système NER est débordé ou défectueux.

S'il n'y a pas de réparation avant répllication, une lacune (ou brèche post-répllicative) est laissée par l'ADN polymérase, lorsqu'elle rencontre une lésion. Cette lacune va être réparée par recombinaison homologue.

Ce mécanisme agit surtout contre les dommages induits par les radiations ionisantes ou les agents oxydants.

Mécanisme chez les procaryotes :

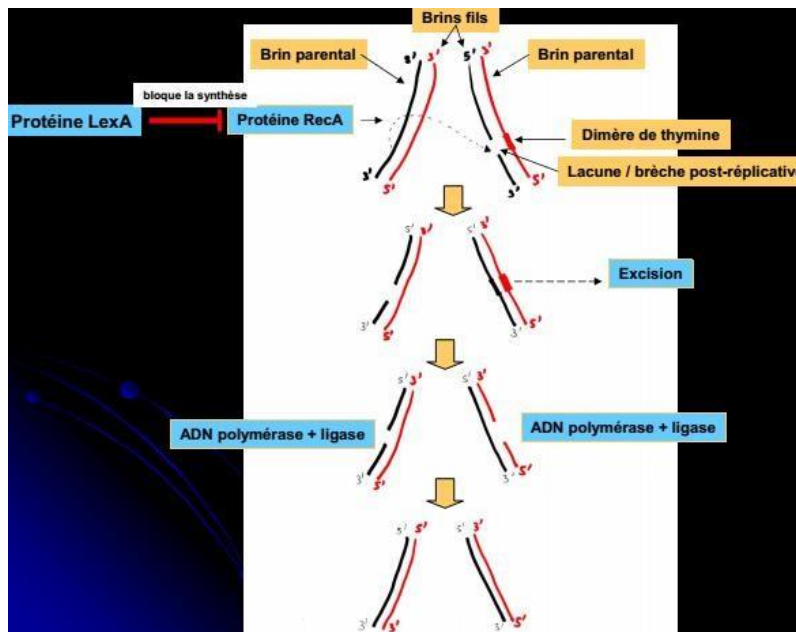
Lors de la réplication, une lacune est laissée sur le brin fils en face du dimère. Cette lacune est remplie par la séquence du brin parental opposé identique à ce brin fils, qui est prélevée par la **protéine REC A**. Cela va fournir la séquence correcte et créer une deuxième lacune sur le brin parental opposé.

Puis le dimère est excisé par des enzymes d'excision.

Les deux lacunes (à la place du dimère de thymines et sur le brin parental opposé) sont ensuite corrigées grâce à l'**ADN polymérase** qui synthétise la séquence complémentaire et antiparallèle de chaque brin parental.

La bactérie possède près de 1 milliard de protéines REC A, qui sont normalement présentes en quantité suffisante pour effectuer les recombinaisons.

Le pool des protéines REC A présentes dans la cellule est contrôlé par un **inhibiteur LEX A** qui est le répresseur de REC A. Cet inhibiteur bloque la synthèse de protéines REC A et régule donc le nombre de protéines présentes dans la cellule.



Chez l'Homme :

Le système est équivalent mais il fait intervenir chez l'Homme la **protéine RAD 51** (homologue eucaryote de REC A), associée aux protéines **BRCA1** et **BRCA2**.

2. Le système SOS

Si les dommages dans l'ADN sont trop importants : le **système SOS** se met en place. C'est le dernier système pour tenter de réparer les dommages de l'ADN. C'est un système de réparation par recombinaison homologue, sauf qu'il est **inductible**.

Lorsque les systèmes de recombinaisons sont débordés, la réplication est stoppée. Le système SOS se met en place. Il active la deuxième fonction de la protéine REC A : son **activité protéolytique** (=dégradation de protéines). Cette activité aboutit à la dégradation de son propre répresseur LEX A. Il y a alors synthèse de protéines REC A et d'une vingtaine d'autres protéines issues des gènes SOS. Cela permet de stimuler le système de recombinaison homologue.

Remarque : Contrairement aux autres systèmes de réparation, le système SOS est **inductif** : il s'adapte, alors que les réparations par excision réparation sont **constitutives**.

V. APPLICATIONS BIOMEDICALES

V.A. SYNDROMES HEREDITAIRES DUS A DES ANOMALIES DE REPARATION

Nom	Phénotype	Enzymes ou processus atteints
MSH2 3, 6 ; MLH1 ; PMS2	Cancer du colon	Correction des mésappariements (MMR)
Xeroderma Pigmentosum (XP) Groupes A à G	Cancer de la peau, hypersensibilité aux UV, anomalies neurologiques	Excision-Réparation des nucléotides
BRCA 1 et 2	Cancer du sein, de l'ovaire et la prostate	Réparation par recombinaison homologue

V.B. CANCER DU SEIN BRCA ET BRCA2

Les cancers du sein BRCA1 et BRCA2 font partis des **cancers du sein héréditaires**, liés à une mutation génétique. BRCA1 et 2 sont non fonctionnels chez ces patientes.

Ces gènes qui se retrouvent mutés (soit l'un soit l'autre) aboutissent à des gènes non fonctionnels, et donc les mécanismes de recombinaison homologue et de réparation de cassure double brin sont altérés.

Ce type de cancer (très médiatisé par Angelina Jolie) est une forme de cancer de sein très agressive, avec un risque de développer un cancer du sein ou des ovaires et avec un pronostic vital largement engagé. Il peut donc aboutir à une mastectomie préventive.

Ce type de cancer représente environ 5 à 10% des cancers du sein héréditaires.

Risque de cancer avant 70 ans :

- Sein : de 40 à 85% contre 10% dans la population générale
- Ovaire : de 10 à 63 % contre 1% dans la population générale

Aujourd'hui des essais cliniques sont réalisés, à la lumière de nos connaissances sur ces deux protéines.

A l'étude actuelle : tolérance, effets secondaires, PD.

Il existe actuellement une thérapie en cours (pas commercialisée), qui vise à réaliser une thérapie personnalisée, c'est-à-dire une stratégie thérapeutique qui cible une certaine population de patients (ici cancer du sein associé à la mutation BRCA 1 ou 2).

On sait que chez ces patientes les cellules BRCA1- ou BRCA2- sont **déficientes pour la recombinaison homologue**. Or, une molécule bloquant la BER induit la mort cellulaire spécifiquement dans les cellules tumorales ou BRCA 1 ou 2 sont non fonctionnels puisque c'est leur seul moyen de réparation.

En effet, si un dommage est induit, alors il ne sera pas réparé par recombinaison, et en présence d'une molécule bloquant le système de réparation, il ne sera pas réparé non plus par BER. Donc c'est la mort de la cellule.

Les **inhibiteurs de PARP** (polyadénosine diphosphate ribose polymerase) jouent un rôle important dans l'initiation de la BER. Test de ces inhibiteurs : in vitro les cellules homozygotes pour BRCA 1 2 sont plus sensibles aux inhibiteurs de PARP que les cellules hétérozygotes pour la mutation ou celles qui ne sont pas mutées.

Molécules en essais cliniques (combinaison ou non avec chimiothérapie), résultat encourageant en terme de survie globale ou sans récurrence : Olaparib, veliparib

Les résultats sont très encourageants. Les essais cliniques réalisés aboutissent tous au même résultat : en combinaison avec une chimiothérapie classique, on remarque une diminution de l'apparition de récurrence de cancer et une augmentation de la survie. (essais cliniques, donc pas encore commercialisé)

++ pour la recherche : (culture G)

5 000 000 mutations ont été explorées dans plus de 7 000 cancers.

Séquençage du génome pour retrouver toutes les mutations.

Les auteurs ont identifiées des signatures de mutations : une vingtaine. Ils se sont aperçus qu'on retrouve certaines signatures dans beaucoup de cancers et d'autres chez un seul cancer.

Certaines signatures ont été rattachées aux facteurs de risque : tel que le tabac par ex.