

MUTATIONS ET POLYMORPHISMES DU PROMOTEUR D'*HTERT* DANS LE CANCER DU SEIN

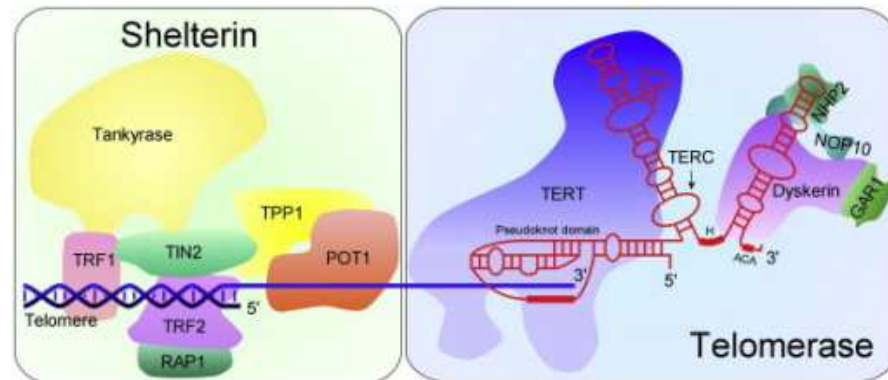
Mathilde GAY-BELLILE

Cytogénétique Médicale

16 Septembre 2014

LA TÉLOMÉRASE

- Complexe ribonucléoprotéique :
 - Reverse transcriptase : TERT
 - Matrice ARN : TERC



- Rôles : ↑ longueur télomères
 - Absente dans les ϕ somatiques
 - Activée dans les ϕ tumorales

→ Immortalisation ϕ R



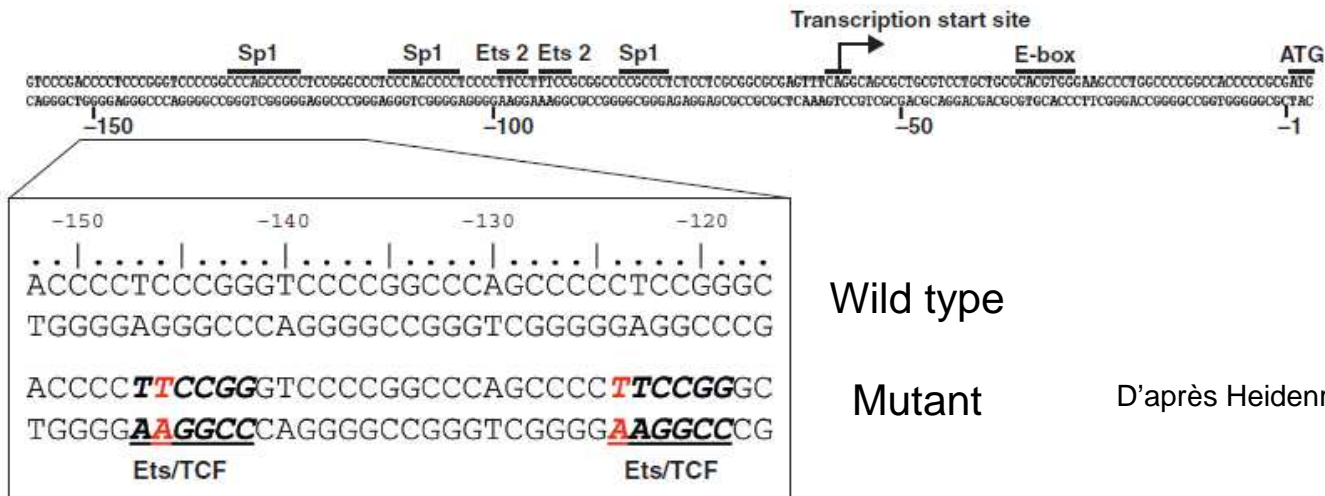
RÉGULATION D'HTERT

- Promoteur = Élément régulateur principal
 - Facteurs de transcription (c-Myc,...)
 - Facteurs de répression (USF1,...)
 - Régulation chromatinienne et épigénétique (méthylation du promoteur, modification des histones,...)
- En oncologie
 - Activation transcriptionnelle
 - Mutations activatrices (création nouveaux sites de liaison pour FT)
 - Surexpression c-myc
 - Perte ou inactivation d'un facteur répresseur
 - dérégulation de la voie de signalisation TGF beta
 - Amplification génique du locus *hTERT*



HTERT

- En 5p15
- Promoteur
- 2 mutations somatiques fréquentes :



D'après Heidenreich *et al.*, 2014

C250T
-146

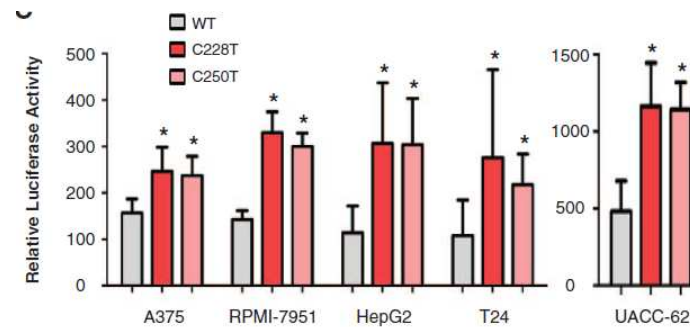
C228T
-124



**Création site de fixation
pour facteur de
transcription Ets/TCF**

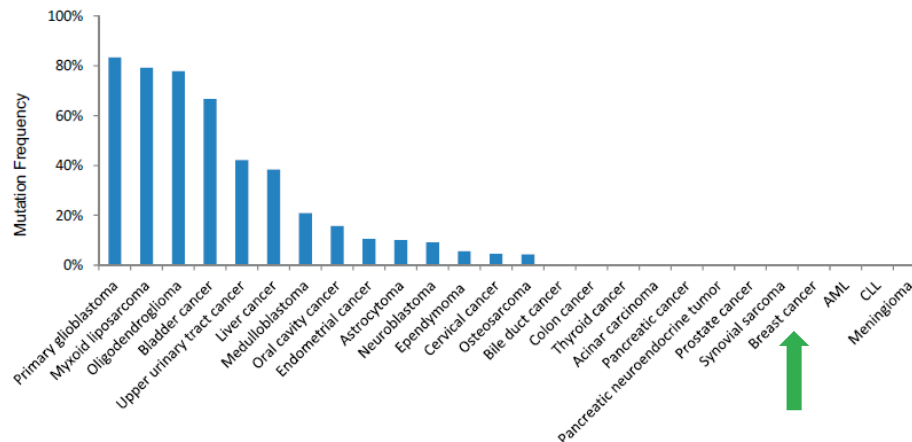
MUTATIONS SOMATIQUES D' HTERT

- Responsables d'une surexpression de la télomérase (lignées cellulaires mélanomes, cancer de la vessie, hépatocarcinome)



Huang *et al.*, 2013

- Non retrouvées à ce jour dans le cancer du sein (n=88)



Killela *et al.*, 2013



OBJECTIF

- Rechercher des mutations du promoteur d'*hTERT*
Séquençage Sanger des 273 pb en amont du site start ATG
- Corrélations ?
 - Expression de la télomérase
 - Réponse aux chimiothérapies néo-adjuvantes
 - Survie sans rechute



COHORTE

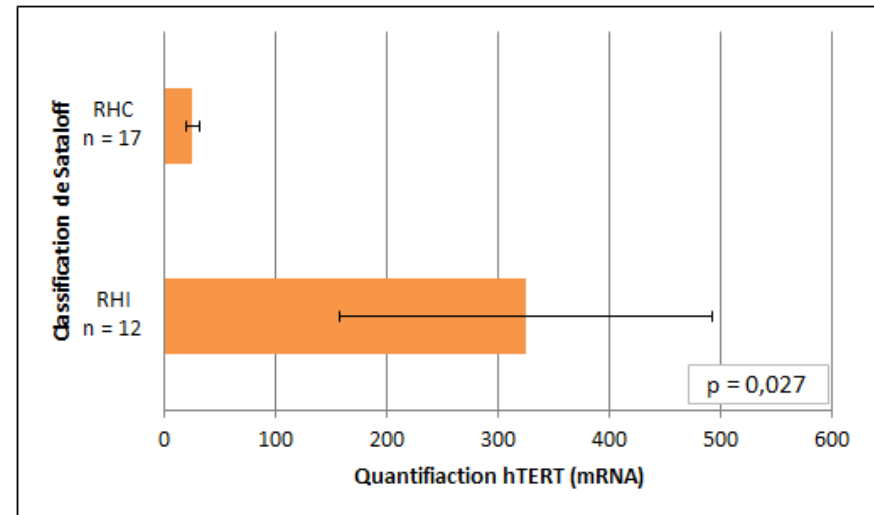
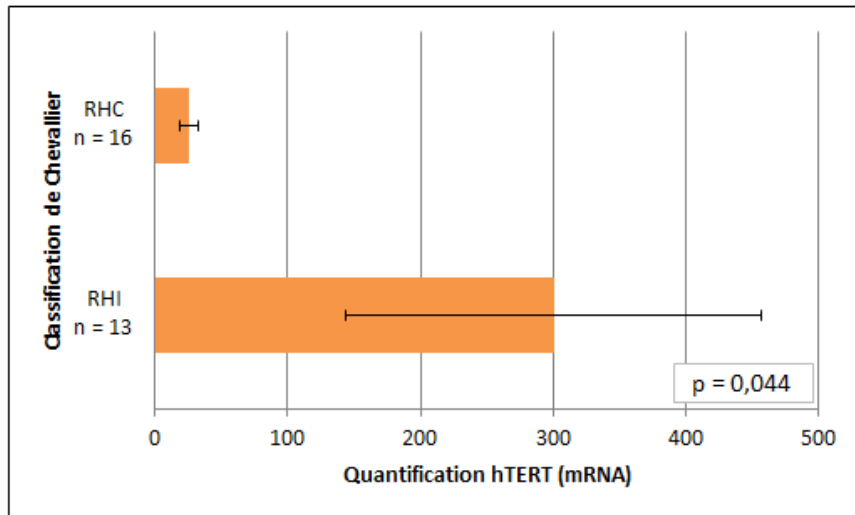
- 52 patientes du protocole TVA
 - Cancer du sein triple négatif
 - Biopsie avant chimiothérapie néoadjuvante
 - Réponse thérapeutique

- 52 patientes de l'étude CNA (Chimiothérapie Néoadjuvante)
 - Cancer du sein invasif
 - Reliquat tumoral post chimiothérapie
 - Survie



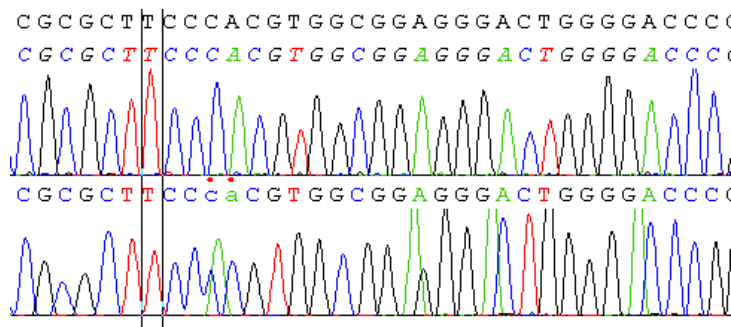
EXPRESSION *hTERT*

- Surexpression d'*hTERT* corrélée à Résistance thérapeutique (Cohorte TVA)

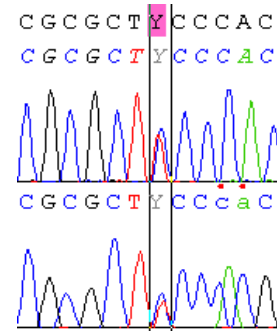


MUTATIONS DU PROMOTEUR D'*HTERT*

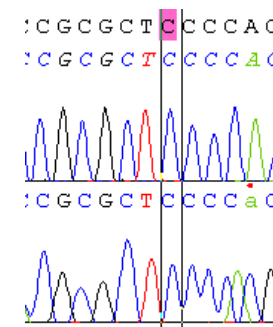
- Absence de mutation C228T et C250T sur les 104 cancers du sein étudiés...
- Mais ! En position -245 du site start ATG : SNP rs2853669



Génotype T/T
53/104



Génotype T/C
45/104

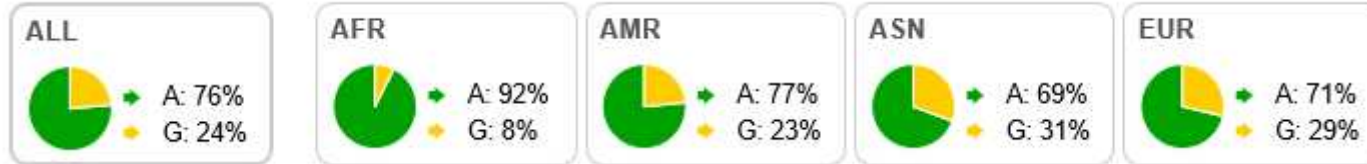


Génotype C/C
6/104



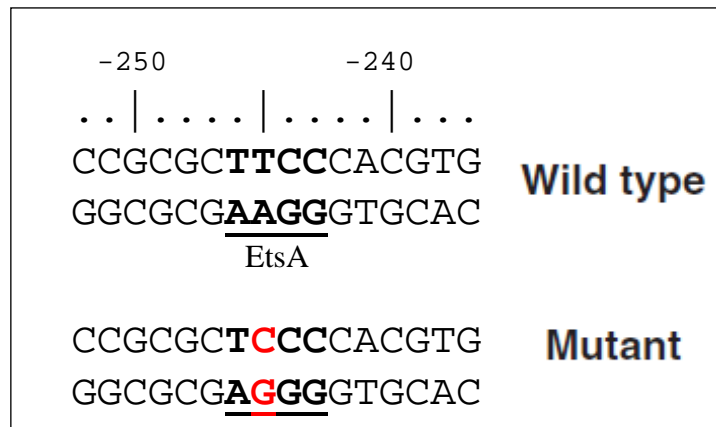
SNP RS2853669

- Fréquence (1000 Genome project)



Génotypes : T/T : 52.2 % 51 %
 T/C : 38.3 % 43 %
 C/C : 9.5 % 6 %

- Conséquence fonctionnelle :



T349C
-245 →

**Interruption site de fixation
du facteur de transcription
Ets2**

D'après Xu *et al.*, 2008

SNP RS2853669

- SNP et facteur de risque de cancer du sein :

Gene	rs no.	Genotype	Cases, <i>n</i> (%)	Controls, <i>n</i> (%)	OR (95% CI)*	<i>P</i>
Recessive model [†]						
<i>TERT</i>	rs2853669	TT/TC	948 (91.7)	954 (88.2)	1.00 (reference)	0.01
		CC	86 (8.3)	128 (11.8)	0.69 (0.52-0.93)	

Shen *et al.*, 2010

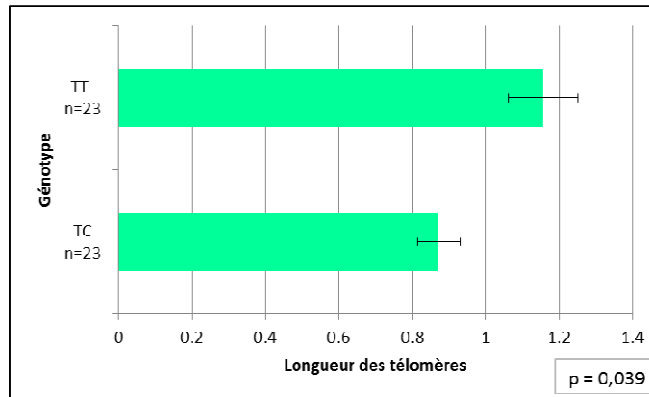
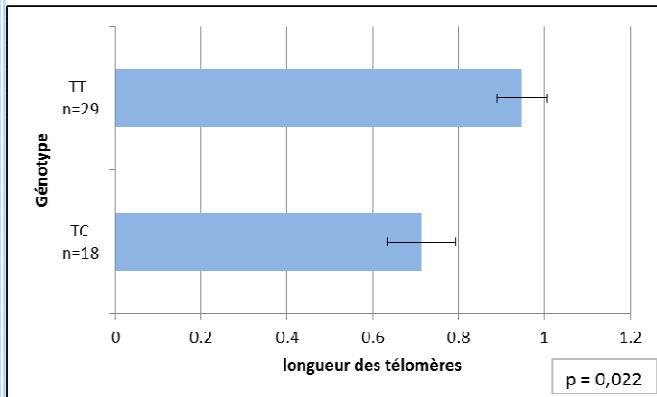
Génotype C/C



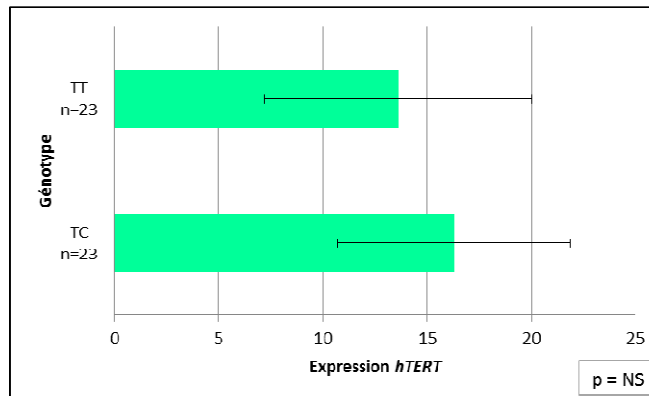
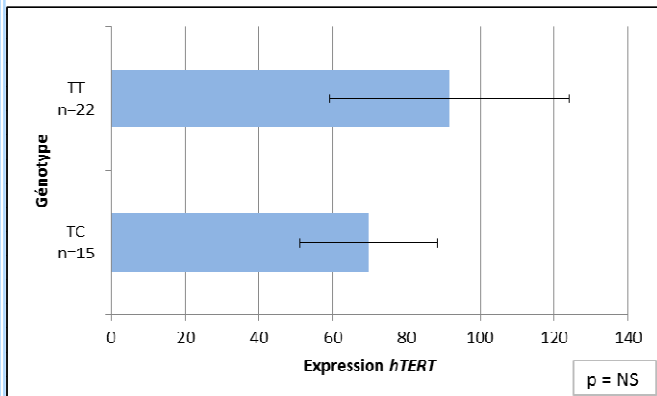
Diminution du risque



GÉNOTYPE ET PARAMÈTRES TÉLOMÉRIQUES



Association
significative entre
génotype T/C et
télomères courts

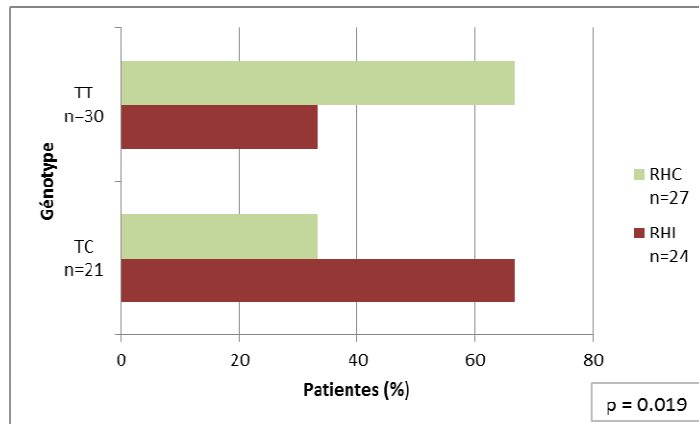


Pas de corrélation
avec l'expression
d'hTERT

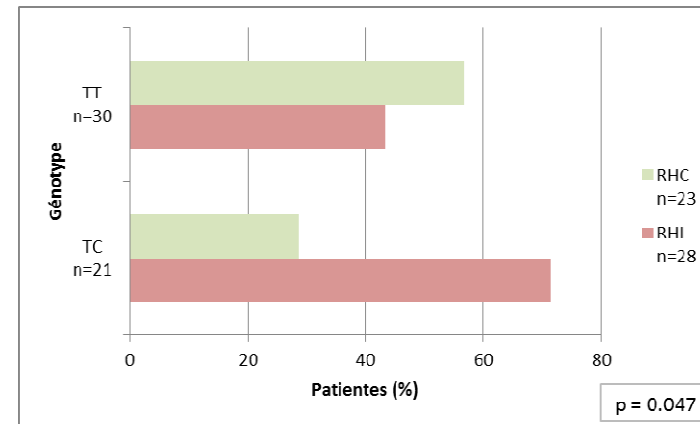


GÉNOTYPE ET RÉSISTANCE TUMORALE

○ Réponse thérapeutique (Cohorte TVA)

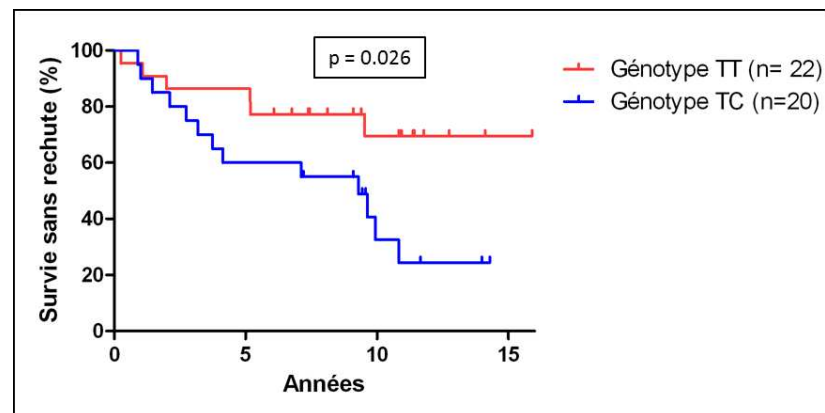


Classification de Chevallier



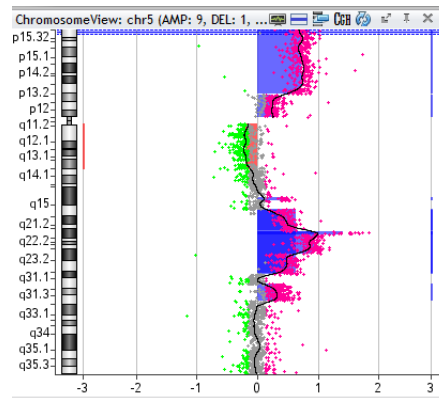
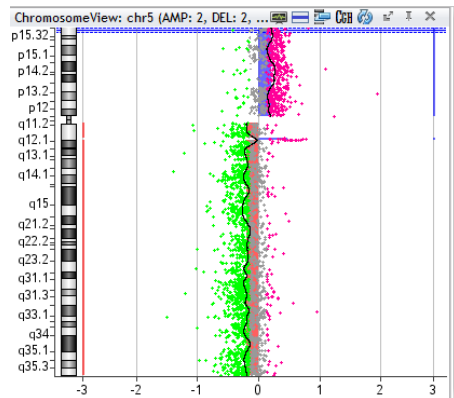
Classification de Sataloff

○ Survie sans rechute (Cohorte CNA)



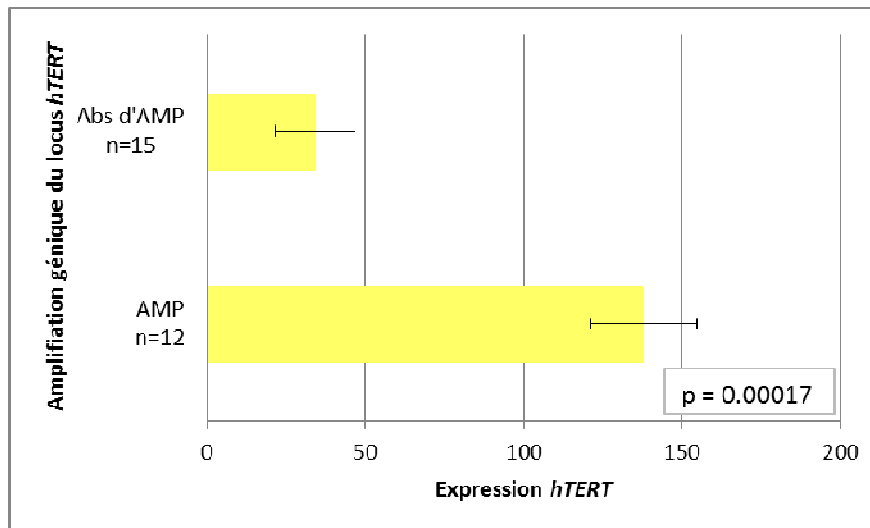
AMPLIFICATION GÉNIQUE DU LOCUS *HTERT*

- CGH-array sur cohorte TVA (n=27)

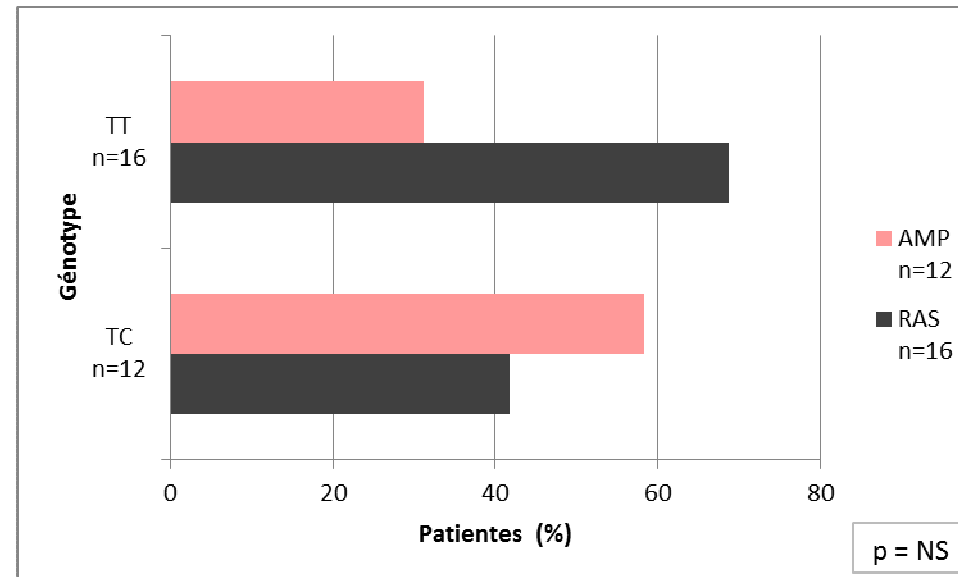


← Locus *hTERT*

- Amplification et Surexpression



GÉNOTYPE ET AMPLIFICATION D'*HTERT*



- Tendance : Génotype T/C présente + d'amplification



DISCUSSION – SNP RS2853669

- SNP et Paramètres télomériques :
- Hsu et al., 2006
- Cancer du poumon non à petites cellules
 - Longueur des télomères : pas de corrélation
 - *hTERT* :

SNP at -245 bp	TA (OD values)
C/C	0.5303 ± 0.2557
T/C	0.8931 ± 0.1751
T/T	1.2219 ± 0.2630
P-values ^a	0.089

p = 0.03

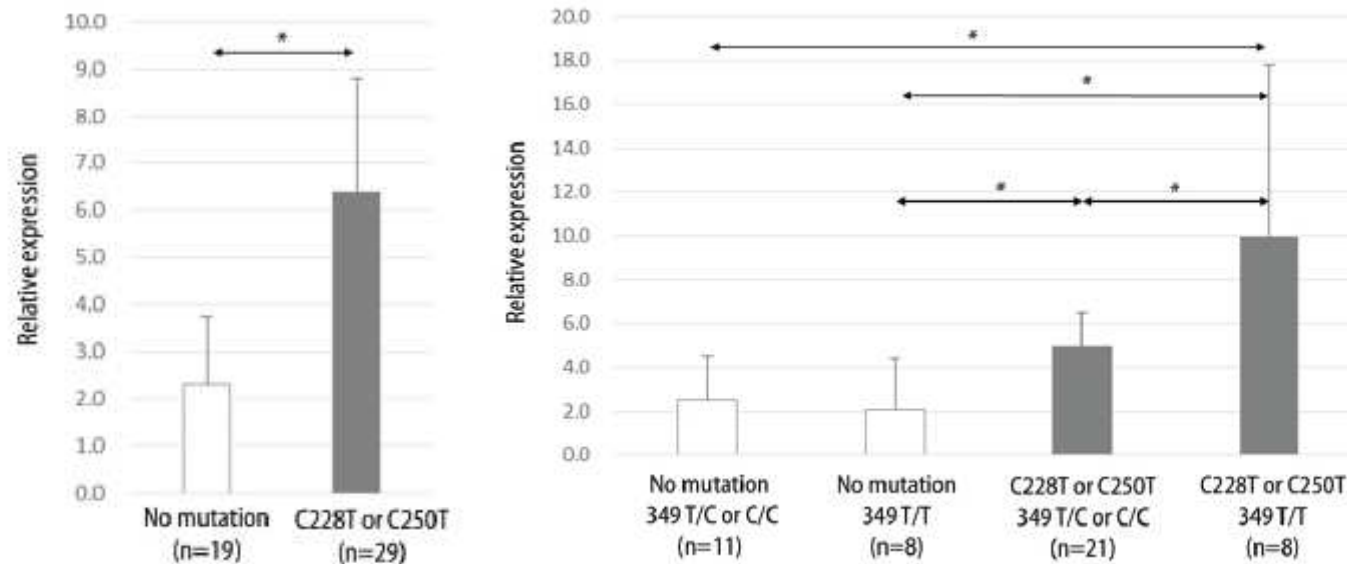


**Génotype T/T :
Sur-expression *hTERT***

**Aucune corrélation avec le génotype T/C :
Modèle récessif ?**

DISCUSSION – SNP RS2853669 ET MUTATIONS

- SNP et Expression de la télomérase :
 - Glioblastome
 - Porteurs des mutations C228T ou C250T



Park et al., 2014

SNP

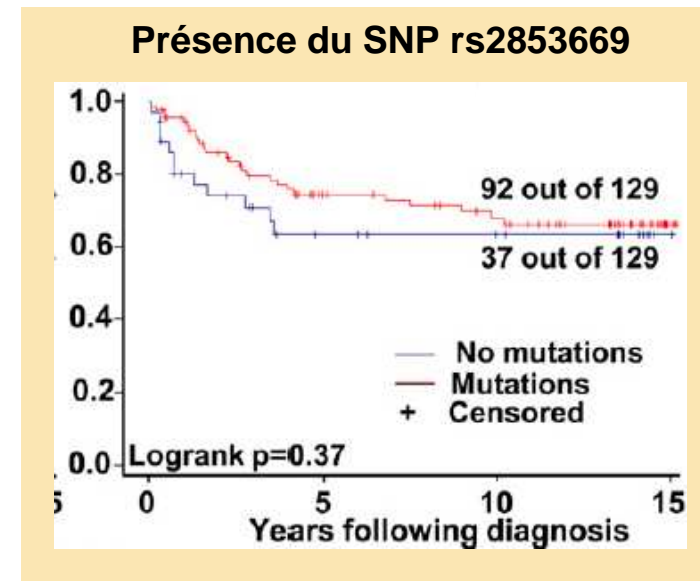
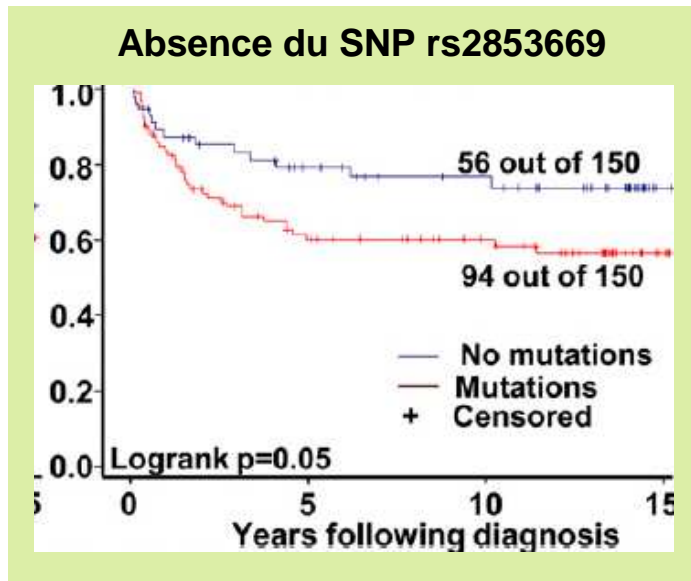


Impact sur l'expression d'*hTERT*

DISCUSSION – SNP RS2853669 ET MUTATIONS

○ SNP et Survie :

- Cancer de la vessie
- Porteurs des mutations C228T ou C250T



Rachakonda *et al.*, 2013

SNP



Impact sur la survie

DISCUSSION – SNP RS2853669

○ Génotype TC =

- Télomères courts
- Réponse histologique incomplète
- Diminution de la survie sans rechute



DISCUSSION

- Surexpression d'hTERT → Amplification du locus *hTERT* ?
- Zhang et al., 2000 :
 - Amplifications d'*hTERT* dans tumeurs du sein (n=14/19)
 - Corrélation avec surexpression protéique d'*hTERT*

Amplification génique participe à la réactivation de la télomérase dans le cancer du sein

- Cependant :
 - Faible degré d'amplification et forte surexpression
 - PAS d'association retrouvée dans 64 cancers colo-rectaux (Palmqvist et al., 2005)

**Evènements additionnels génétiques ou épigénétiques
Réarrangement chromosomiques ?**

