

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES

Option : GENETIQUE

Dont le Thème :

***Etude de la P53 dans les cancers coliques dans la
wilaya de TIPAZA***

Présenté et soutenu publiquement le :

Par :

HAMZA Wafanousra

Membres de jury :

Nom prénom	Grade	lieu	Qualité
Dr.ROUAKI F.	MCA	USDB	Présidente
Dr. CHABANE.D	MCB	USDB	Examinatrice
Dr. MOHAMED SAID R.	MCA	USDB	Promoteur
Pr.SEGHIER F.	Prof	EPH(Sidighiles)	Co- Promotrice

Promotion : 2020/2021

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents qui m'ont soutenue et qui ont fait beaucoup de sacrifices pour me voir arriver à ce jour. Je suis fière d'avoir des parents comme vous.

A mes sœurs lamia, sara et mon frère m'hamedcherif

A mes beaux frèresredha, lyes et ma belle sœurasma

A mes adorables nièces bouchra, manel, hala, mira et mon petit neveu sabri

A mes copine souad et fatma zohra

A tous mes amis(es) et toute la promotion 2ème année Master génétique.

Aujourd'hui ma joie est immense d'être arrivée au bout du tunnel qui était si long avec pleins d'embuches et de difficultés.

Dédicaces aux patient(e)s et aux familles des patient(e)s

Permettez-moi à travers ce travail de mémoire de vous remercier.

Sachez que vous n'êtes pas seul dans votre combat contre le cancer.

Partagez votre douleur et votre peine avec vos proches ;

Vous trouverez un regain de courage dans leur force et de l'espoir dans leur amour.

Sachez que vous êtes toujours la personne unique et formidable que vous étiez avant le diagnostic du cancer.

Vous allez «Inchallah» surmonter toutes ces épreuves.

Remerciements

Ce travail a été effectué au service d'Oncologie Médicale à l'EPH de Sidi Ghiles et au laboratoire BioMarker Solutions Ltd london où le test oncogénétique a été réalisé.

Je remercie Allah, le tout puissant pour sa bonté, pour sa miséricorde et pour sa clémence qui m'a donné l'honneur d'être parmi les êtres qui ont eu la chance de savoir lire et écrire et donne aboutissement à ce modeste mémoire.

Je tiens à remercier vivement tous ceux qui ont participé à la rédaction de ce document. Il s'agit plus précisément de :

*- Professeur **SEGHER Fatma** Chef de service d'Oncologie Médicale à l'EPH de Sidi Ghiles, qui m'a proposé le sujet de ce mémoire de PFE et m'a guidé avec ses précieux conseils, suggestions, disponibilité, encouragements et beaucoup d'aide, ainsi que la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de ce travail.*

*-Monsieur le chef d'option de génétique qui est aussi mon promoteur **MOHAMED SAID RAMDANE**.*

Mes remerciements les plus sincères aux membres de jury :

*-Dr **ROUAKI.f** présidente de jury merci d'avoir accepté de présider ce jury.*

*- Dr **CHABANE.D** d'avoir accepté d'examiner mon travail.*

Nous tenons à remercier vivement :

- Tout le personnel du service d'oncologie de l'EPH de Sidi Ghiles pour leur accueil chaleureux.

*-Mes remerciements a **KABAZ selma** et **MOUSSAOUI roufeida** de m'avoir guidée avec ses précieux conseils, suggestions, disponibilité, encouragements et beaucoup d'aide.*

-Mes remerciements vont également à mes enseignants

Remerciements les plus sincères à tous les malades, le symbole de la patience, du courage et de persévérance dans la foi. Qu'une guérison définitive vous soit accordée, ne laissant derrière elle aucun mal.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I- Généralité

I.1 Définition.2

I.2 anatomie du colon.....2

I.3 Histologie du colon.....2

III- Facteurs de risque.....4

IV- Symptômes et signes cliniques

IV.1 signes cliniques.....7

IV.2 Anatomie pathologique.....7

V- Biologie moléculaire

V .1 Syndromes de prédisposition génétique8

V .2 Méthylation de l'ADN9

V .3 mutations histo-pronostiques.....10

V .4 Troubles génétiques rares.....12

V .5 RAS.....13

V .6 BRAF.....14

VI- TP53

VI.1 définition du p53.....14

VI.2 fonction du p53.....16

VI.3 Régulateurs de l'activité p53 et leurs implications en CRC17

VI.4 Mutation p53 en CRC19

VI.5 Réactivation pharmacologique du p53 comme traitement du cancer21

VII- le dépistage du cancer colorectal.....24

Chapitre II: Matériels et Méthodes

II.1 Cadre d'étude27

II.2 Test.....27

II.3Protocole utilisé.....27

Chapitre III: Résultat et Discussion

III.1 Evaluation	31
III.2 Résultat	31
III. 3 Discussion	32

Conclusion	34
-------------------------	----

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures

Figure 1 : Schéma anatomique du colon et du rectum(, 2014).....	2
Figure 2 : Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros Intestin.....	3
Figure 3 : Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques.....	8
Figure 4 : Deux mécanismes de carcinogenèse colique. La perte d'hétérozygotie et L'instabilité microsatellite.....	10
Figure 5 : Représentation schématique des miARN régulant la voie p53 et la tumorigenèse Ulérieure.....	19
Figure 6 : Arbre généalogique de la patiente concernée par l'étude (GenoPro 2020).....	32

Liste des tableaux

Tableau 1 : facteurs de risque de cancer du côlon (travail personnel)	6
--	---

Tableau 2: Fréquence élevée et fréquente d'altérations faux-sens de p53 dans le cancer colorectal Données sélectionnées dans la base de données de mutations UMD TP53.....20

Tableau 3: Résumé des principales conclusions sur l'importance de p53 dans le développement du cancer colorectal.....21

Liste des abreviations

CCR: Cancer**Co**lo**Re**ctal

LOH: **L**oss of **H**eterozygosity

BER: Base Excision Repair

Le syndrome HNPCC: Hereditary Non Polyposis Colon Cancer

MSI: Micro Satellite Instability

DCC: Deleted in Colorectal Cancer

BAX : Bcl-2 Associated Xprotein

TAD : Domaine de TransActivation

MDM2 : Murin / humain Double Minute 2

ATF3 : L'Activation du Facteur de Transcription 3

l'EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor)

Ub: Ubiquitine

PD: Domaine Poly-proline

SUMO : Small Ubiquitin-like Modifier (petit modificateur lié à l'ubiquitine)

les îlots CpG : régions riches en dinucléotides CG (Cytosine-Guanine)

OD: Domaine d'homo-Oligomérisation

NESD: Domaine de Signalisation d'Exportation Nucléaire

NLSD: Domaine de Signalisation de Localisation Nucléaire.

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TRAIL : Ligand Inducteur d'Apoptose lié au facteur de nécrose Tumorale

EMT : gènes Wnt et de Transition Epithélio-Mésenchymateuse

KRAS: Kirsten Ras

LRP: Low density lipoprotein related Receptor Protein

MAPK: Mitogen-Activated Protein kinase

MEC: Matrice Extracellulaire

MMR: MisMatchRepair

APC: Adenomatous Polyposis Coli

STK11: Sérine Thréonine Kinase 11

DBD: Domaine central de liaison à l'ADN

Résumé :

Le développement des connaissances en génétique a permis de caractériser des gènes majeurs de prédisposition aux cancers du côlon parmi eux le gène TP53 ; gène suppresseur de

tumeur situé en 17p est invalidé à la fois par des perte alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer

Les mutations de p53 ont tendance à se trouver là où la protéine se lie à l'ADN. Lorsque p53 est mutée, il existe un risque que la cellule se transforme en cellule cancéreuse. De telles mutations sont retrouvées dans plus de 50 % des cancers parmi eux le cancer du côlon.

Une recherche de mutation de ce gène est réalisée chez une patiente présentant une histoire personnelle de cancer colique et une histoire familiale de cancer du sein, de la prostate et/ou de poumons, évocatrice d'une prédisposition génétique, étayée par la construction de l'arbre généalogique sur trois générations.

Après l'analyse de biologie moléculaire en vue de la recherche des mutations au niveau des gènes nous avons trouvé la présence du variant c.35G >T, p.Gly12Val(G12V), avec fréquence allélique 23 % (NM_004985) du gène KRAS et la présence du variant c.844C>T, p.Arg282Trp(R282W), avec 30% (NM_000314) du gène TP53.

Mots clés : Cancer du côlon, gène suppresseur de tumeur TP53, mutation, histoire familiale.

Abstract:

The development of genetic knowledge has made it possible to characterize major genes predisposition to colon cancers among them the gene TP53; tumor suppressor gene located in

17p is invalidated by both allelic loss and point mutations. These abnormalities occur late in the adenoma-cancer sequence. The p53 mutations tend to be where the protein binds to the DNA. When p53 is mutated, there is a risk that the cell will transform into a cancer cell. Such mutations are found in more than 50% of cancers among them colon cancer.

A mutation of this gene is performed in a patient with a personal history of colic cancer and a family history of breast, prostate and/or lung, evocative of a genetic predisposition, supported by the construction of the family tree over three generations.

After molecular biology analysis for gene mutation testing we found the presence of the variant c.35G >T, p.Gly12Val (G12V), with allelic frequency 23% (NM_004985) of the KRAS gene and the presence of the variant c.844C>T, p.Arg282Trp (R282W), with 30% (NM_000314) of the TP53 gene.

ملخص:

لقد أتاح تطور المعرفة الوراثية توصيف الجينات الرئيسية المؤهلة للإصابة بسرطان القولون، ومن بينها جين TP53. يتم إبطاء الجين الكابت للورم الموجود عند 17 بواسطة كلاً من فقدان الأليلين والطفرة النقطية. تحدث هاتان المشورتان في وقت متأخر من تسلسل الورم الحميد

تميل الطفرة في p53 إلى العثور عليها حيث يرتبط البروتين بالحمض النووي. عندما يتم تحوير p53، يكون هناك خطر من أن الخلية ستتحوّل إلى خلية سرطانية. تم العثور على مثل هذه الطفرة اتفياً أكثر من 50% من السرطانات من بينها سرطان القولون

يتم إجراء البحث عن طفرات في هذا الجين لدى مريض بصلديته تار يخ شخصياً للإصابة بسرطان القولون وتاريخياً للإصابة بسرطان الثدي والبروستاتا / أو الرئة، مما يوحي باستعداد وراثي، مدعومًا ببناء شجرة العائلة الممتدة لثلاثة أجيال بعد تحليل الـ DNA الجزيئي للبحث عن الطفرات المعروفة بالجينات وجدنا وجود المتغير

T >c.35G> p.Gly12Val (G12V) بتردد أليلي 23% (NM_004985) من جين KRAS ووجود متغير TP53. T >c.844C> p.Arg282Trp (R282W) مع 30% (NM_000314) من جين TP53.



Introduction



Introduction :

Le cancer colorectal représente un problème majeur en termes de santé publique, puisqu'il est au troisième rang (1.4 millions de cas) parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués, après le cancer du poumon (avec 1.8 millions de cas) et le cancer du sein (1.7 millions de cas). En termes de mortalité, il représente la troisième cause de décès par cancer avec 774 000 décès, toujours après celui du poumon (1,69 millions de décès) et du foie (788 000 décès) (**Ferlay et al, 2013**).

IL est plus fréquent dans les pays industrialisés : Amérique du nord, Europe de l'ouest, avec faible fréquence dans les pays sous-développés : Afrique, Asie et Amérique du sud. Ce qui suggère l'existence de facteurs favorisants propres à ces pays (**OMS, 2019**).

Le côlon, aussi appelé "gros intestin", est depuis le cæcum jusqu'au rectum une partie topographique de l'intestin, appartenant à l'appareil digestif. Il fait suite à l'iléon, partie terminale de l'intestin grêle. Il se dispose en cadre dans la cavité abdominale et mesure de 1m à 1,5m avec un diamètre de 8cm (caecum) à 4cm (rectum).

L'objectif de cette étude était d'identifier parmi les familles à haut risque de développer un cancer du colon (forte histoire familiale de cancer), dans le but de rechercher des mutations constitutionnelles

Les nouveaux et rapides progrès réalisés dans la connaissance du génome humain ont permis meilleure compréhension de l'origine génétique des cancers. Certes que le cancer est une maladie de l'ADN et qui résulte de l'accumulation d'altérations génétiques et plus particulièrement, de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire (**GUENNOUNI.N, 2014**).

Notre étude porte sur deux parties :

-La première partie traitera la partie bibliographique notamment des rappels anatomique-histologiques, de la cancérogenèse, du dépistage, du diagnostic, du traitement et de la mutation du gène TP53 dans ce genre de cancer.

-La seconde partie traitera le matériel et méthodes utilisés pour détecter la mutation et l'étude de cas.



Chapitre I :
Synthèse bibliographique.



I- Généralité :

I.1 Définition.

Le cancer du colon est le plus souvent un adénocarcinome, développé aux dépens de l'épithélium des glandes de Lieberkühn. Ces adénocarcinomes surviennent généralement après la transformation maligne d'un polype adénomateux préexistant (**Abid,2012**).

I.2 anatomie du colon.

Le colon correspond à la partie tube digestif comprise entre l'intestin grêle et le rectum. De façon plus précise il commence à la jonction iléo-cæcal et se termine au niveau de la charnière recto-sigmoïdienne.

Au plan anatomique le colon se dispose en cadre dans la cavité péritonéale.

Il se divise en 8 segments successifs. Le caecum, le colon ascendant, l'angle colique droit, le colon transverse, l'angle colique gauche, le colon descendant, le colon iliaque et le colon pelvien ou sigmoïde (**Elsevier Masson, 2014**)

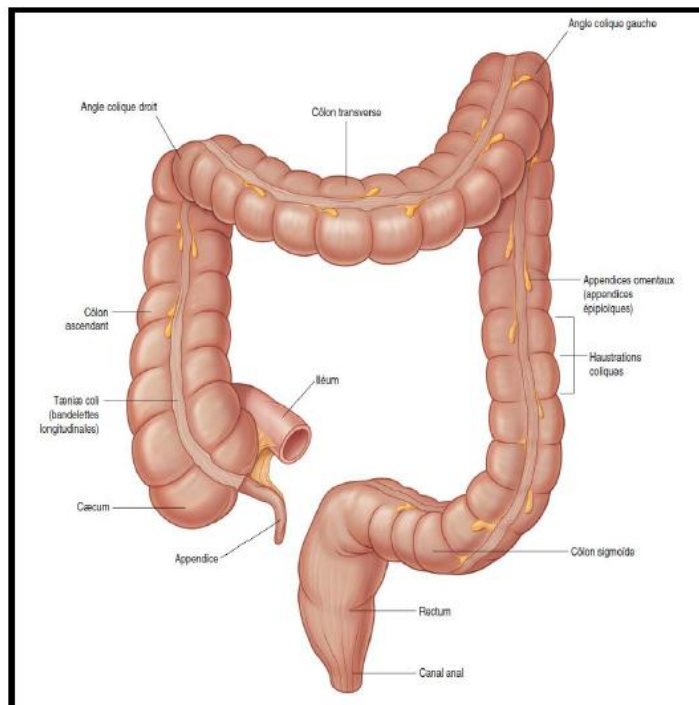


Figure 1. Schéma anatomique du colon et du rectum(Elsevier Masson, 2014)

I.3 Histologie du colon :

Chapitre I :synthèse bibliographique.

Les parois du colon et du rectum sont composées de 4 couches de tissus (Fig.2) : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse sont reliées entre elles par le tissu conjonctif. La muqueuse est composée d'un épithélium et d'un tissu conjonctif (appelé chorion), tous deux séparés par une lame basale. C'est à partir de cet épithélium naissent les carcinomes du colon et du rectum (Guillemot, 2013).

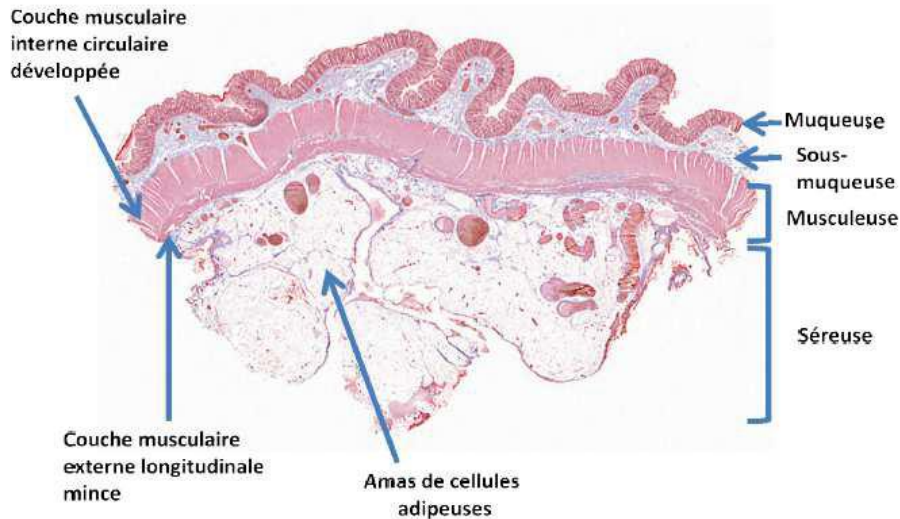


Figure 2. Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi colorectale (Guillemot, 2013)

III- Facteurs de risque :

a. **Facteurs alimentaires :** les régimes riches en graisses animales et en cholestérol et pauvres en fibres végétales favoriseraient le cancer colique.

Cette alimentation augmenterait la concentration intra colique en stérols et en acides biliaires secondaires. Ceux-ci stimuleraient la prolifération de l'épithélium colique. La consommation de légumes, de fibres, d'huile d'olive, de calcium et de vitamines **diminuerait le risque de cancer colique**(Conseils du Doc Vol. 10: Cancer du colon Jantchou , 2019).

b. **Tabagisme :** Fumer du tabac accroît le risque de cancer colorectal.

Il semble que le risque augmente selon la durée de la période pendant laquelle vous fumez et la quantité fumée(**Guides patients institut du cancer de France ,2020**)

c. **Alcool :** Différentes études ont établi un lien entre la consommation d'alcool et le cancer du côlon. Il est indiqué de prendre des suppléments d'acide folique; en effet il est noté que les méfaits de l'alcool seraient partiellement contrés par cette mesure(**Agathe Chagnon,2018**)

d. **Manque de fer :** L'anémie résultant d'une déficience en fer accroît les risques de développer ce type de cancer. (**Guides patients institut du cancer de France ,2020**)

e. **Manque de lumière naturelle :** Il semble que les risques de contracter un cancer du côlon soient plus élevés dans les régions du monde où les gens sont moins exposés à la lumière naturelle. Une exposition régulière au soleil empêche la croissance de cellules cancéreuses dans le côlon et réduit substantiellement la mortalité associée au cancer du côlon. On croit que l'effet protecteur serait dû au mécanisme par lequel le soleil entraîne la production de vitamine D. Il faut, évidemment, protéger la peau avec un écran solaire adéquat. (**Guides patients institut du cancer de France ,2020**)

f. **Sédentarité :** 13 % des cancers du côlon pourraient être attribués à un mode de vie sédentaire. Une activité physique régulière divise par 3 le risque de développer un cancer colique (**WCRF, 2017**)

g. **Sucre :** Selon des études préliminaires, la consommation de sucre et d'aliments qui en contiennent augmente le risque du cancer du côlon. Il ne faut pas négliger la grande quantité de sucre caché que contiennent les aliments industriels, que l'on retrouve sous les appellations dextrose, lactose, fructose, sirop de malt, sirop de maïs, etc. (**WCRF, 2017**)

Tableau 1:facteurs de risque de cancer du colon :

Chapitre I :synthèse bibliographique.

Le tableau suivant représente autres facteurs de risque qui sont habituellement classés du plus important au moins important mais dans la plupart des cas, il est impossible de les classer avec une certitude absolue.

Facteurs de risque connus :	Facteurs de risque possibles :
<ul style="list-style-type: none">✓ Antécédents familiaux de cancer colique✓ Antécédents personnels de cancer colorectal✓ Polypose adénomateuse familiale (PAF)✓ Syndrome de Lynch✓ Polypes dans le côlon et le rectum✓ Troubles génétiques rares✓ Inactivité physique✓ Obésité✓ Alcool✓ Fumer du tabac✓ Alimentation riche en viande rouge✓ Viandes transformées✓ Alimentation faible en fibres✓ Comportement sédentaire✓ Maladie inflammatoire de l'intestin (MII)✓ Diabète✓ Cuisson des viandes à température élevée	<ul style="list-style-type: none">✓ Antécédents personnels de cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus✓ Grande taille à l'âge adulte✓ Exposition aux rayonnements ionisants

IV- Symptômes et signes cliniques :

IV.1 signes cliniques.

- diarrhée
- constipation
- selles qui semblent plus étroites que d'habitude
- sensation que le rectum n'est pas complètement vide après être allé à la selle
- sang rouge clair ou très foncé dans les selles
- saignement du rectum
- gaz, crampes abdominales et ballonnements
- douleur ou inconfort au rectum
- masse dans l'abdomen ou le rectum
- fatigue et faiblesse
- anémie, qui peut causer de la fatigue et un essoufflement
- nausées et vomissements
- perte d'appétit
- perte de poids
- blocage dans l'intestin (occlusion intestinale)
- ganglions lymphatiques enflés
- foie enflé
- jaunisse
- accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite)
- douleur à l'abdomen, au dos, aux fesses ou aux jambes
- troubles respiratoires

IV.2 Anatomie pathologique

La division du cadre colique se fait en deux portions définies par leur vascularisation. Le côlon droit (cæcum, côlon ascendant, angle colique droit et deux tiers droits du côlon transverse) dépend des vaisseaux mésentériques supérieurs, et le côlon gauche (tiers gauche du côlon transverse, angle colique gauche, côlons descendant, iliaque et sigmoïde) dépend des vaisseaux mésentériques inférieurs. Les branches coliques issues des artères mésentériques se divisent à proximité du côlon, et s'anastomosent pour former l'arcade artérielle paracolique de Riouan. La vascularisation veineuse est presque superposable à la vascularisation artérielle. Le drainage lymphatique concerne les ganglions épicoliques (paroi colique), paracoliques

Chapitre I :synthèse bibliographique.

(arcadebordante), intermédiaires (artères coliques), centraux (pédicules) et enfin principaux (originedes vaisseaux).



Figure 3 :Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques (Pr. Guyétant, 2012)

V- Biologie moléculaire :

V.1 Syndromes de prédisposition génétique :

Ces syndromes sont au nombre de deux. Environ 3 % des cancers colorectaux surviennentdansle cadre d'une prédisposition génétique.

➤ Polypose adénomateuse familiale (PAF) :

Il s'agit de mutations germinales du gène APC de transmission autosomique dominante à Pénétrance élevée. Il existe de très nombreux sites de mutation possibles et une corrélation entre le niveau de la mutation sur le gène et le phénotype de la maladie. Généralement, la maladie se caractérise par la présence de plusieurs centaines d'adénomes coliques qui se transformeront en cancers avant l'âge de 40 ans. Ces cancers sont tous de phénotype LOH+,ils représentent moins de 1 % des cancers du côlon. D'autres tumeurs peuvent apparaître aucours de l'évolution comme des adénomes duodénaux pouvant dégénérer ou des tumeursdesmoïdes de la paroi abdominale. Une mutation germinale bi-allélique du gène MYH a étémise en évidence chez des patients ayant un phénotype de PAF mais pas de mutation APC.

Le gène MYH est un gène appartenant au système de réparation BER (base excision repair)de l'ADN. La transmission de cette anomalie se fait sous un mode autosomique récessif(**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer,2021**)

➤ Syndrome HNPCC (syndrome de Lynch) :

Le syndrome HNPCC (**hereditary non polyposis colon cancer**) est lié à la présence d'une mutation constitutionnelle sur l'un des gènes MMR, généralement hMSH2 ou hMLH1 et plus rarement hMSH6, la seconde copie du gène étant inactivée par perte allélique ou par hyper méthylation de la région promotrice ou mutation ponctuelle. La fréquence d'une de ces altérations constitutionnelles est estimée entre 2/1 000 et 1/1 000 dans la population, ce qui en fait une anomalie fréquente de transmission autosomale dominante. Les patients ont un risque cumulé de 80 % pour les hommes et de 50% pour les femmes de développer un cancer du côlon avant l'âge de 80 ans. Ces tumeurs sont toujours de phénotype MSI+, elles représentent environ 3 % de l'ensemble des cancers du côlon. D'autres tumeurs épithéliales, notamment endométriales, ovariennes ou gastriques, peuvent survenir chez le cas index ou un de ses apparentés atteints.

Environ 3% des cancers colorectaux sont liés à une prédisposition génétique. Moins de 1% des cancers sont liés à une mutation germinale du gène APC dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale. Moins de 3% des cancers sont liés à une mutation germinale d'un des gènes de réparation de l'ADN dans le cadre d'un syndrome HNPCC (**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2021**)

On distingue 2 types de syndrome de Lynch :

- Le type A (syndrome de Lynch de type 1) accroît seulement le risque de cancer colorectal.
- Le type B (syndrome de Lynch de type 2) accroît le risque de cancer colorectal ainsi que des cancers de l'estomac, de l'intestin grêle, du pancréas, du rein, de l'uretère, de l'ovaire, de l'utérus, du sein, de la vessie, des canaux biliaires et de la peau.

V.2 Méthylation de l'ADN :

Parallèlement aux altérations structurales de l'ADN, des mécanismes épigénétiques peuvent jouer un rôle important dans la carcinogenèse. La méthylation des cytosines contenues dans les îlots CpG - régions riches en dinucléotides CG (cytosine-guanine) situées au niveau de promoteurs de certains gènes - est capable d'inhiber leur expression. L'hyper méthylation du gène hMLH1 responsable de son inactivation est fréquemment retrouvée dans les cancers colorectaux de phénotype MSI+ (**Bretthauer, M., Kalager, M., & Weinberg, DS (2020)**)

V.3 mutations histo-pronostiques

Ces dernières années, de grands progrès ont été faits dans la connaissance de la biologie des cellules cancéreuses intestinales et deux mécanismes d'instabilité indépendants ont été identifiés dans le cancer colorectal.

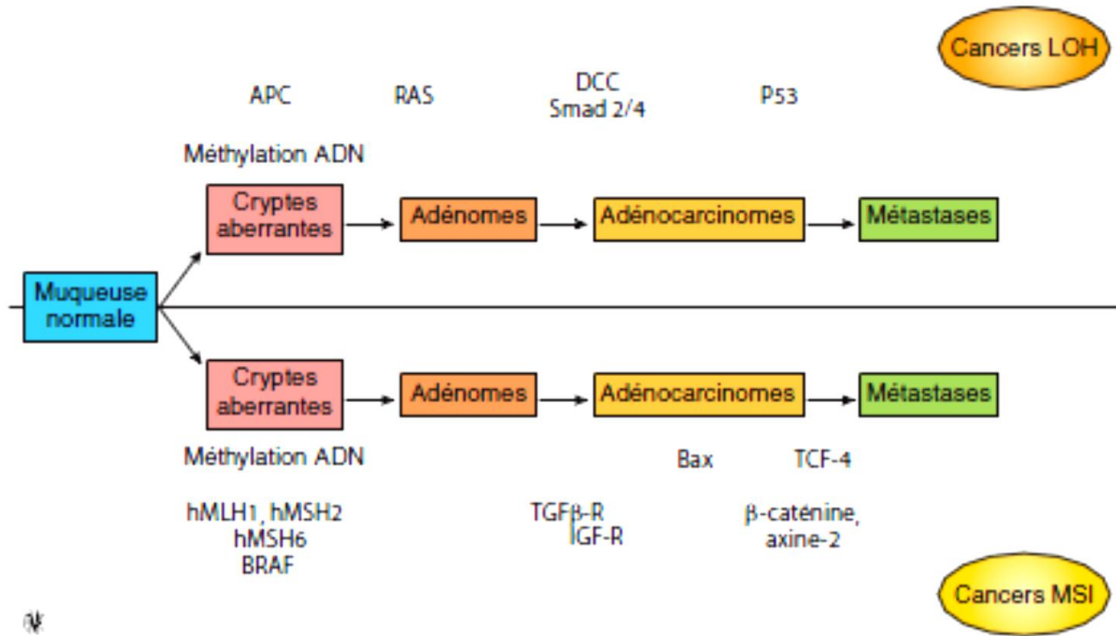


Figure 4 Deux mécanismes de carcinogénèse colique. La perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite (SAMOWITZ WS et al.2011).

APC: adenomatous polyposis coli; DCC: deleted in colorectal cancer ; LOH : loss of heterozygosity; MSI : microsatellite instability

Deux grands groupes de carcinomes colorectaux ont été individualisé : les carcinomes avec perte d'hétérozygotie (LOH pour loss of heterozygosity) et les carcinomes avec instabilité des microsatellites (MSI pour micro-satellite instability).

A côté de ces deux groupes classiques, un troisième groupe, encore insuffisamment étudié, appelé **tumeurs avec phénotype méthylateur (CIMP+)** est apparu à l'issue de récents travaux (SAMOWITZ WS et al.2011).

➤ **Carcinome avec perte d'hétérozygotie**

Ces cancers représentent 80% des carcinomes colorectaux et se situent dans 2/3 des cas au niveau du colon distal. Ils sont plus fréquents chez l'homme et surviennent plus tardivement avec une incidence maximale entre 65 et 70 ans.

Chapitre I :synthèse bibliographique.

Ce groupe est caractérisé par une aneuploïdie et par des pertes alléliques. Dans ce groupe, 20% des chromosomes ont subi une délétion. Ces délétions peuvent se situer sur le bras court du chromosome 17(17p), et le bras long du chromosome 18 (18q), le bras long du chromosome 5, le bras court du chromosome 8 et enfin le bras long du chromosome 22

Du point de vue histologique ces tumeurs sont volontiers infiltrantes et issues de la transformation d'un polype adénomateux préexistant. Ces polypes adénomateux dériveraient de lésions histologiques appelées les foyers de cryptes aberrantes, constituées d'un épithélium glandulaire irrégulier mais sans foyers de dysplasie (**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2021**)

En étudiant les altérations moléculaires de tumeurs colorectales Vogelstein *et al*, 2018 ont montré que la progression tumorale se faisait par étapes successives, du stade d'adénome jusqu'au carcinome invasif par l'acquisition de différentes altérations génétiques.

➤ Carcinomes avec instabilité des microsatellites (MSI)

Ce groupe correspond aux cancers diploïdes montrant peu de pertes alléliques est caractérisé par une instabilité des séquences microsatellites MSI. Ces cancers représentent seulement 10 à 15% des cancers sporadiques.

En revanche, 50 à 70 % des cancers survenant dans le cadre du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) présentent cette anomalie.

Les microsatellites sont des séquences répétées mono- à tétra-nucléotidales largement répandues dans le génome, particulièrement sujettes à des erreurs d'appariement (mésappariements) survenant lors de la réplication.

Ces erreurs qui surviennent de manière physiologique sont normalement réparées grâce au système de réparation DNA mismatch repair ou MMR.

L'instabilité des microsatellites est due à l'inactivation d'un des gènes impliqués dans la réparation de ces mésappariements. Cette instabilité est un événement précoce dans la carcinogenèse colorectale puisqu'elle est observée dans les polypes adénomateux des patients HNPCC et dans 30% des polypes festonnés associés à une tumeur sporadique avec instabilité des microsatellites.

Sur le plan clinique les tumeurs MSI du syndrome HNPCC sont caractérisées par la survenue précoce d'un cancer colorectal (âge moyen 45 ans), une localisation préférentielle sur le colon proximal, une fréquence accrue de tumeurs colorectales synchrones et

Chapitre I :synthèse bibliographique.

métachrones et par un risque accru de tumeurs extra coliques (estomac, endomètre, ovaires, cancers urothéliaux du haut appareil urinaire, adénocarcinome de l'intestin grêle...).

Par comparaison les tumeurs MSI sporadiques surviennent plus tardivement (âge moyen 74ans vs 44ans) et sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Sur le plan histologique ils sont souvent peu différenciés, avec une mucosécrétion abondante et un stroma riche en lymphocytes.

Par ailleurs les tumeurs MSI, ont un meilleur pronostic que les tumeurs sans instabilité génomique (Ada Collura *et al*, 2019)

V.4 Troubles génétiques rares

Les troubles génétiques rares décrits ci-dessous peuvent accroître le risque d'être un jour atteint d'un cancer colorectal.

a) Le **syndrome de Turcot** est une variante du syndrome de Lynch et de la PAF. Le syndrome de Turcot est caractérisé par la présence de nombreux polypes dans le côlon, qui peuvent devenir cancéreux (A. GUIRAT *ET al*, 2019).

b) La **polypose associée au MYH** est causée par une mutation du gène de réparation de l'ADN appelé MUTYH. Les personnes atteintes de la polypose associée au MYH présentent de nombreux polypes adénomateux sur le revêtement interne (muqueuse) du côlon (Bruno Buecher, 2007).

c) Le **syndrome de polypose juvénile** est une affection héréditaire qui engendre la formation de polypes appelés hamartomes. Les hamartomes sont habituellement non cancéreux, mais ils peuvent le devenir. (Joy Larsen Haidle, MS, CGC et James R Howe, MD, 2017)

d) Le **syndrome de Peutz-Jeghers** est une affection héréditaire qui implique la mutation du gène STK11. Les personnes atteintes du syndrome de Peutz-Jeghers ont souvent des hamartomes dans leur tube digestif. Ce syndrome est également associé à un risque plus élevé que la moyenne d'avoir d'autres types de cancer, dont les cancers du sein, du pancréas, de l'estomac, de l'ovaire, du poumon et de l'intestin grêle (Minhhuyen Nguyen, 2019)

e) Le **syndrome de polypose mixte héréditaire** est une affection héréditaire qui entraîne la croissance de nombreux types différents de polypes. L'hamartome est le type de polype qui se manifeste le plus couramment (Minhhuyen Nguyen, 2019).

Chapitre I :synthèse bibliographique.

f) Le **syndrome de Cowden** et le **syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba** font partie d'un groupe d'affections qui présentent une mutation du gène PTEN, lequel est habituellement un gène suppresseur de tumeur. Les personnes porteuses de la mutation PTEN risquent davantage d'être atteintes de tumeurs non cancéreuses et cancéreuses, dont le cancer colorectal(KL Lachlan ,et al,2007).

V. 5 RAS

Les protéines RAS sont des enzymes localisées sur la face interne de la membrane plasmique des cellules. Elles sont une composante essentielle de la voie de signalisation en aval du récepteur membranaire à l'EGF (l'*EGFR* de l'anglais *Epidermal Growth Factor Receptor*). Cette voie de signalisation consiste à envoyer un signal de croissance au noyau de la cellule, et sa dérégulation est associée à une croissance tumorale incontrôlée.

Le développement des anticorps monoclonaux anti-EGFR a constitué une avancée importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Cependant, plusieurs études ont montré que seules les personnes dont la tumeur ne présentait pas de mutations du gène RAS étaient susceptibles de bénéficier de ces traitements. La détermination du statut mutationnel RAS aidera donc les médecins à déterminer les traitements auxquels vous serez le plus susceptible de répondre

(Dr. Catherine Shaffer,2018)

✓ mutation du RAS

Les mutations du gène *RAS* sont fréquemment retrouvées dans les cancers colorectaux et elles conduisent généralement à une activation de la voie de signalisation de l'*EGFR*.

Il existe deux principaux types de mutations du gène *RAS* :

- Les mutations *KRAS*, retrouvées chez 39,2 % des patients atteints de cancer colorectal en 2013 ;

- Les mutations *NRAS*, retrouvées chez 7,4 % des patients.

Les protéines *KRAS* et *NRAS* étant situées en aval de la voie de signalisation *EGFR*, leurs mutations sont associées à une inefficacité des traitements anti-*EGFR* (**Dr. Catherine Shaffer,2018**).

V.6 Les mutations de BRAF

Une autre mutation est retrouvée chez 10 % des tumeurs colorectales, il s'agit de la mutation du gène *BRAF*, qui code pour la protéine BRAF faisant aussi partie de la voie de signalisation de l'*EGFR*.

Ainsi, la liste des tests de biologie moléculaire accompagnant le diagnostic du cancer colorectal métastatique concerne les mutations de *KRAS*, *NRAS* et *BRAF*(**Dr. Catherine Shaffer,2018**)

VI- TP53

VI-1 définition

Le gène suppresseur de tumeur TP53 situé en 17p est invalidé à la fois par des pertes alléliques et des mutations ponctuelles. Ces anomalies surviennent tardivement dans la séquence adénome-cancer(**Naoum Salamé ,2017**)

La protéine p53 a plusieurs rôles :

- D'une part, elle bloque le cycle cellulaire en phase G1/S en cas de lésions de l'ADN en induisant la transcription du gène inhibiteur de cycle cellulaire CIP/WAF1 pour permettre les réparations de l'ADN avant la division cellulaire.
- D'autre part, elle induit l'apoptose en induisant la transcription du gène pro-apoptotique BAX (Bcl-2 associated X protein) si les altérations sont trop importantes pour être réparées.

La p53 joue ainsi un rôle de « gardien du génome » et son inefficacité autorise la survenue d'altérations génétiques multiples.

Le gène TP53 est muté dans environ la moitié des cancers colorectaux LOH+. La mutation de TP53 est un facteur de mauvais pronostic et peut-être de chimiorésistance.

- D'autre part, le gène BAX est le siège d'altérations dans près de 50 % des tumeurs MSI.

La caractérisation de ces différentes altérations génétiques a permis la reconnaissance de deux groupes de cancers colorectaux mettant en jeu des processus de carcinogénèse différents alors que les données morphologiques et histologiques ne permettaient pas de laisser supposer. Ces altérations ouvrent la voie à la définition de nouveaux marqueurs pronostiques

Chapitre I :synthèse bibliographique.

qui permettront aux cliniciens de mieux prendre en charge lesmalades atteints par ces affections.

Le statut de la mutation p53 est étroitement lié à la progression et à l'issue du CCR sporadique. Ces dernières années, certains composés de petites molécules ont été intensivement étudiés pour la réactivation et la restauration de p53 viadifférents mécanismes. Ces composés prometteurs sont actuellement testés dans des essais cliniques et pourraient être approuvés pour le traitement des patients atteints de CCR dans un proche avenir.(**Farnebo M et al ,2010**).

VI-2Fonction p53:

VI-2-1Induction de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose

Le gène TP53 humain est situé sur le chromosome 17p et se compose de 11 exons et 10 introns (**Saha MN et al .2013**)

La protéine p53 de type sauvage se compose de 393 résidus d'acides aminés et de plusieurs domaines fonctionnels. Dans l'ordre de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, ils sont: domaine de transactivation (TAD), domaine riche en proline, domaine de tétramérisation et domaine de base

Une fois activé, p53 régule à la hausse son régulateur négatif, MDM2 (murin / humain double minute 2). MDM2 fonctionne comme une ubiquitine-ligase E3, pour réguler l'ubiquitination de p53 qui conduit à sa dégradation (**Li Q. et al , 2013**)

Cela forme une boucle de rétroaction négative qui maintient de faibles niveaux de p53 dans les cellules normales (**Zandi R . et al, 2011**)

En fonction du contexte spécifique, p53 peut induire l' arrêt du cycle cellulaire, ou l' apoptose, ou sénescence, en présence de stress cellulaire, tels que les dommages de l' ADN, l' hypoxie, l' activation des oncogènes, etc

VI-3 Régulateurs de l'activité p53 et leurs implications en CRC :

L'activation du facteur de transcription 3 (ATF3) est l'un des gènes cibles de p53 et est impliqué dans le processus compliqué de la réponse cellulaire au stress (**Zhang C. et al.2002**)(**Kannan K . et al,2001**)

Chapitre I :synthèse bibliographique.

En outre, ATF3 agit également comme un facteur de co-transcription pour p53 atteignant l'induction maximale de l'expression de DR5 lors de dommages à l'ADN dans le CRC (**Taketani K. , 2002**)

DR5 est un récepteur trans-membranaire du TNF (facteur de nécrose tumorale) contenant un domaine de mort, qui se lie au ligand TRAIL (ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale), et déclenche la mort cellulaire en activant la voie apoptotique extrinsèque (**MacFarlane M. et al,1997**)

L'expression ectopique d'ATF3 supprime la croissance tumorale du côlon et les métastases dans les xénogreffes (**Hackl .C et al,2010**)

La modification post-traductionnelle de l'ATF3 par SUMO (petit modificateur lié à l'ubiquitine) joue un rôle négatif dans la régulation de l'activité de p53 (**Wang. CM et al,2013**)

L'ATF3 s'est également révélé lié au mutant p53, inactivant son potentiel oncogène (**Wei. S et al,2014**)

À noter, SUMO-1, un membre de la famille des protéines SUMO, implique une variété de fonctions biologiquement distinctes par l'attachement SUMO de protéines cibles (**Barry J,2011**)

La surexpression de SUMO-1 provoque l'accumulation de protéines p53 sumoylées dans les cellules cancéreuses du côlon, ce qui conduit à des métastases plus fréquentes (**Zhang. H et al ,2013**)

MicroARN Les microARN (miRs) sont de petites molécules d'ARN non codantes constituées de 19 à 25 nucléotides, avec des fonctions de régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle de l'expression génique (**Bi CL et Chng WJ, 2011**)

lesmiR sont des facteurs importants pour la prolifération cellulaire, l'apoptose, la sénescence et le métabolisme, qui jouent tous un rôle crucial dans le processus cancérigène (**Ye JJ et Cao J, 2014**)

Par exemple, la forte expression de miR-125b qui cible directement le 3'UTR de TP53, réprime le niveau endogène des protéines p53, favorisant ainsi la croissance et l'invasion

Chapitre I :synthèse bibliographique.

tumorales. Ainsi, miR-125 agit comme oncogène et est associé au mauvais pronostic chez les patients atteints de CCR (Nishida N *et al.*2011)

Il a également été démontré que miR-125b réprime à la fois l'arrêt du cycle cellulaire et les régulateurs apoptotiques dans le réseau p53, ce qui implique son rôle dans l'oncogénèse(Shyh-Chang N *et al* ,2011)

À l'inverse, la famille miR-34 (miR-34a / b / c) sont des ciblestranscriptionnelles de p53 (Stanchina E *et al*,2007), et supprime directement une gamme de gènes Wnt et de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)(Kim NH *et al*,2011). Ainsi, une partie de la fonction de suppresseur de tumeur p53 est due à son inhibition de la voie Wnt et de la transition EMT par miR-34 et la perte de cette inhibition pourrait déclencher la prolifération et l'invasion tissulaire des cellules CRC(Kim NH *et al*,2013).

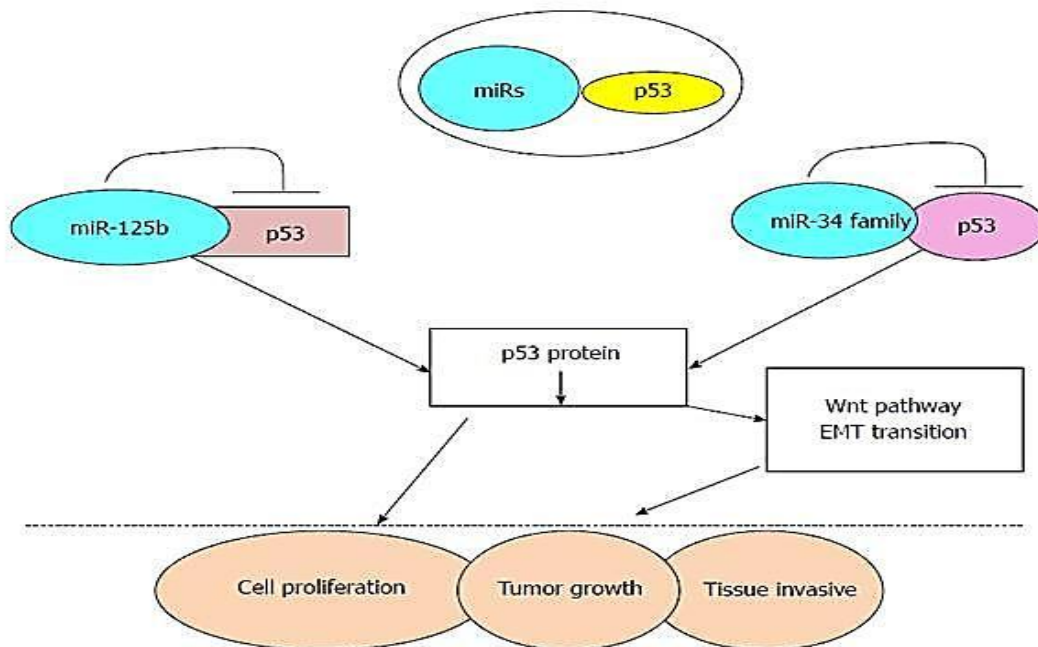


Figure 5 :Représentation schématique des miARN régulant la voie p53 et la tumorigénèse ultérieure (KumarM , *et al*,2011)

VI-4 MUTATION P53 EN CRC

Le développement du CRC est un processus multifactoriel et en plusieurs étapes impliquant l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

Chapitre I :synthèse bibliographique.

Confirmé par de nombreuses études, p53 est un gène suppresseur de tumeur clé et est l'un des éléments les plus importants de la défense anticancéreuse de notre corps(**Levine AJ et al,2009**).

Il est généralement connu que la progression du CRC suit des mutations des gènes APC, K-Ras et p53, ce dernier est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains (**Kandoth et al,2013**)

On pense que les mutations p53 jouent un rôle critique dans la transition adénome-carcinome au cours du processus pathologique tumoral(**López .I et al.2012**)

p53 et la mutation du CCR se produit dans 34% des tumeurs proximales du côlon et dans 45% des tumeurs colorectales distales .La majorité de ces mutations se produisent dans l'exon 5 à 8 (doman de liaison à l'ADN), et principalement dans certains codons hotspot, tels que 175, 245, 248, 273 et 282, comprenant de G à A, une transition C à T et conduisant à la substitution d'un seul acide aminé dans la protéine p53 (tableau 2). Ces substitutions se regroupent le plus souvent dans le domaine de liaison à l'ADN, provoquant la perturbation de la liaison à l'ADN spécifique et une transactivation séquentielle (**Russo A et al,2005**)

Tableau 2 : Fréquence élevée et fréquente d'altérations faux-sens de p53 dans le cancer colorectal Données sélectionnées dans la base de données de mutations UMD TP53 (**Human mutation,2014**)

Exon	Codon	Changement de codon	Changement nucléotidique	Changement d'acide aminé
5	175	CGC → CAC	G → A	Arg → Son
7	245	GGC → AGC	G → A	Gly → Ser
7	245	GGC → GAC	G → A	Gly → Asp
7	248	CGG → TGG	C → T	Arg → Trp
7	248	CGG → CAG	G → A	Arg → Gln
8	273	CGT → TGT	C → T	Arg → Cys
8	273	CGT → CAT	G → A	Arg → Son
8	282	CGG → TGG	C → T	Arg → Trp

Différents types de mutations p53 jouent un rôle central dans la détermination du comportement biologique du CCR, comme la profondeur invasive, le site métastatique et même le pronostic des patients. Les mutations p53 sont associées à l'invasion lymphatique

Chapitre I :synthèse bibliographique.

dans le cancer du côlon proximal, et montrent une corrélation significative avec l'invasion lymphatique et vasculaire dans le CCR (**Iacopetta B ,2003**).

Les patients atteints de CCR avec p53 mutant semblent plus résistants à la chimio et ont un pronostic plus sombre que ceux avec p53 de type sauvage . Dans une étude collaborative internationale sur le cancer colorectal TP53, il a été observé que les patients atteints du mutant p53 dans l'exon 5 avaient des résultats moins bons pour le cancer du côlon proximal et la mutation inactivante de p53 étaient plus fréquentes dans les tumeurs de stade avancé et étaient négativement associées à la survie (**Iacopetta B et al.2006**) (tableau 2).

Tableau 3 : Résumé des principales conclusions sur l'importance de p53 dans le développement du cancer colorectal.

Réf.	Principales conclusions
Taketani <i>et coll.</i>	p53 s'associe à ATF3 dans l'induction maximale de DR5 lors
	Domages à l'ADN
Wei <i>et coll.</i>	ATF3 se lie au mutant p53 et inhibe sa fonction oncogène
Nishida <i>et coll.</i>	Une expression élevée de miARN-125b prédit une faible survie dans le CRC. miRNA-125 diminue l'expression de p53
Kim <i>et coll.</i>	La perte de p53 supprime la voie Wnt et la transition EMT via miARN-34
López <i>et coll.</i>	Des mutations p53 surviennent dans 54% des CRC sporadiques
Russo <i>et coll.</i>	Les mutations p53 sont en corrélation avec le site, le comportement biologique et le résultat du CCR
Iacopetta <i>et coll.</i>	Les mutations p53 qui perdent leur capacité transactivationnelle sont plus fréquentes dans les CRC avancés et associées à une faible survie

EMT: transition épithéliale-mésenchymateuse; CRC: cancer colorectal.

VI-5 Réactivation pharmacologique du p53 en tant que traitement du cancer

Chapitre I :synthèse bibliographique.

Les résultats d'un grand nombre d'études ont démontré sans équivoque que le mutant p53 joue non seulement un rôle central dans la transformation du CCR, mais contribue également à l'agressivité et au caractère invasif du CCR. Il n'est pas surprenant que la manipulation de la voie p53 ait suscité un intérêt peu après la découverte du gène p53. Bien que la réintroduction de p53 de type sauvage par thérapie génique semble un choix simple et logique, cette approche est entravée par le défi technique de la délivrance efficace de gènes et les problèmes de sécurité inhérents à l'utilisation de vecteurs viraux .Ces dernières années, mise en évidence l'élaboration d'un réseau d'inhibiteurs de petites molécules modulant la voie p53 (Figure 10). Certains de ces composés ont été testés comme agents thérapeutiques potentiels dans le CCR (**LaneDPet *al.*2010**).

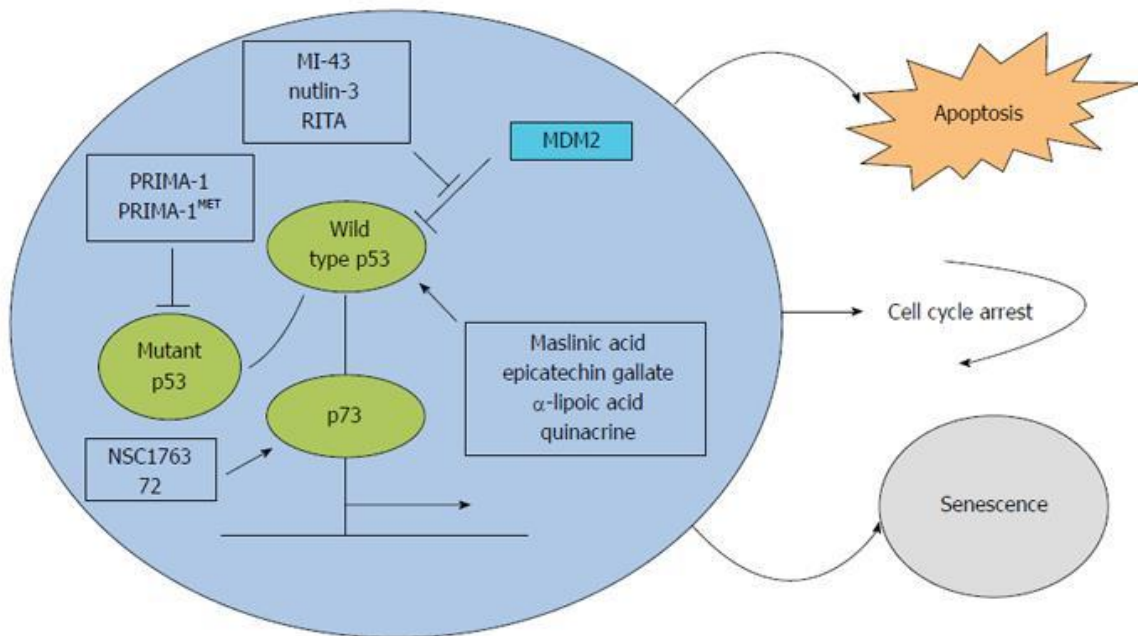


Figure 6 : Composés à petites molécules réactivant pharmacologiquement la fonction p53.(**Monde J Gastroentérol, 7 janvier 2015**)

MI43 et Nutlin-3 liés à MDM2 bloquant l'interaction MDM2-p53. RITA lié à l'interaction MDM2-p53 interférant avec p53. L'acide α-lipoïque a augmenté la stabilité de la

Chapitre I :synthèse bibliographique.

protéine p53 et son effet apoptotique. La quinacrine a induit la mort cellulaire associée à l'autophagie d'une manière dépendante de p53. Activité de type p53 activée par NSC17632 en fonction de p73. PRIMA-1 / PRIMA-1 MET a restauré le mutant p53 pour exercer un effet apoptotique. L'acide maslinique et le gallate d'épicatéchine en tant qu'extraction végétale ont modulé l'expression de p53 et de ses gènes cibles dans la voie d'arrêt du cycle apoptotique et cellulaire dépendant de p53(Lane DP et al.2010).

VI-5 -1 Réactivation du mutant p53

Il est reconnu depuis longtemps que la protéine p53 mutante non seulement abroge la fonction de suppresseur de tumeur, mais acquiert également une nouvelle fonction oncogène, qui favorise un phénotype de cancer métastatique plus agressif. Cependant, c'est jusqu'à récemment que des composés prometteurs ciblant spécifiquement ce type de protéines p53 oncogènes mutantes ont été développés.

Dans le but de cribler des composés ciblant spécifiquement le mutant p53 ont découvert un composé 2,2-bis (hydroxyméthyl) -1-azabicyclo octan -3-one, qui inhibait la croissance de Saos Cellules -2-His-273, une lignée cellulaire p53 mutante Tet-off. Ce composé a été nommé PRIMA-1 (p53-réactivation et induction de l'apoptose massive-1, APR-017) (Bykov et al,2002)

Tardive, sa forme méthylée, RRIMA-1 MET(APR-246) qui est plus efficace, a été développé par le même groupe .PRIMA-1 restaure la région de liaison à l'ADN spécifique à la séquence en formant des adduits avec des thiols dans le mutant p53 et en activant plusieurs gènes cibles p53, favorisant l'apoptose dans les cellules cancéreuses humaines avec le mutant p53 (Lambert JM et al ,2009)

La considération initiale était que ces deux composés avaient des effets puissants sur les cellules mutantes p53, par rapport aux cellules avec p53 de type sauvage. Cependant, des preuves émergentes ont démontré que le mutant déplié p53 et le p53 de type sauvage déplié pouvaient également être repliés par PRIMA-1 et PRIMA-1 MET(Rieber M et al.2012) ; Donc PRIMA-1 et PRIMA-1 MET peut induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses portant soit p53 de type sauvage, soit le mutant p53. Parmi la classe des petites molécules pouvant induire sélectivement l'apoptose dans les cellules cancéreuses avec le mutant p53, PRIMA-1 MET est le premier médicament déjà avancé dans un essai clinique de phase I / II pour les hémopathies malignes et le cancer de la prostate (Cheok CF et al,2011) .

Chapitre I :synthèse bibliographique.

Cependant, il y a peu d'études sur la capacité de PRIMA-1 MET à induire l'apoptose et à inhiber la croissance tumorale dans différentes lignées cellulaires CRC avec un statut p53 différent, par conséquent, plus d'études sont nécessaires pour explorer de manière intensive RRIMA-1 MET en tant que nouvelle stratégie thérapeutique dans CRC (**Lehmann S et al,2012**)

VI-5 -2 Agents naturels extraits de plantes

Récemment, la fonction anticancéreuse des agents extraits de plantes naturelles attire une certaine attention. Les mécanismes impliqués ont été constamment découverts.

VI-5 -2-1 Acide maslinique:

L'acide maslinique (MA) est un triterpène naturel d'Oleaeuropaea, et possède une puissante propriété anticancéreuse contre les cellules CRC. L'exposition à MA induit l'expression de JNK (c-Jun NH2-terminal kinase), p53, et augmente les molécules de signalisation apoptotiques mitochondriales, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose(**Rufino-Palomares EE et al,2013**),(**Reyes-Zurita FJ et al,2011**).Dans les cellules CRC déficientes en p53, l'apoptose pourrait également être induite par MA sans nécessiter la voie mitochondriale (**Reyes-Zurita FJ et al,2013**)

VI-5 -2-2 Epicatéchine gallate:

Des preuves expérimentales et épidémiologiques révèlent que les composés végétaux polyphénoliques alimentaires ont une activité anti-proliférative et anti-invasive dans les cancers du tractus gastro-intestinal, du poumon, de la peau, de la prostate et du sein(**Baek SJ et al,2004**).Le gallate d'épicatéchine (ECG) est l'un des composés les plus importants de polyphénols trouvés dans le thé vert, qui a stimulé l'expression de p53, p21 et MAPK (protéines kinases activées par des mitogènes) dans les cellules CRC, conduisant à l'arrêt du cycle cellulaire à G0 / G1 -S phase d'une manière dépendante du temps .De plus, l'ECG pourrait inhiber la dégradation de la protéine p53 et de l'ARN qui ont contribué à la stabilisation de p53 (**Cordero-Herrera I et al,2013**)

VI-5 -2-3 Autres composés :

Les protéines p53 peuvent être ciblées pour la dégradation protéasomale dans les cellules normales et cancéreuses. L'acide α -lipoïque (α -LA) est le médicament le plus

Chapitre I :synthèse bibliographique.

couramment utilisé dans le monde pour traiter la polyneuropathie diabétique. Yoo et ses collègues avaient montré que l' α -LA inhibait la prolifération et induisait l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon en empêchant la dégradation de p53. Plus précisément, le traitement par α -LA a régulé à la baisse la protéine ribosomale p90S6K (RPS6KA4) qui a été confirmée comme inhibant la fonction p53. De plus, l' α -LA a exercé un effet inhibiteur sur la translocation nucléaire du facteur nucléaire- κ B (NF- κ B), qui a joué un rôle important dans la régulation de l'expression du gène RPS6KA4 (Yoo TH et al,2013)

VII- le dépistage du cancer colorectal

Plusieurs tests sont utilisés pour dépister le cancer colorectal. Bien que la coloscopie soit la plus recommandée, d'autres options sont disponibles. Voici les tests de dépistage les plus courants:

- **Test immunochimique fécal (FIT):** Ce test recherche du sang dans les selles qui n'est pas facilement visible visuellement. Ce test peut être fait à la maison en collectant les selles dans des tubes. Les selles collectées seront testées dans un laboratoire pour tout sang.

- **Test de sang occulte fécal à base de gaïac (gFOBT):** Semblable au test FIT, le test de sang occulte fécal à base de gaïac recherche également du sang caché dans les selles. L'échantillon (selles) pour ce test est également collecté à la maison et envoyé à un laboratoire. Dans ce test, une réaction chimique est utilisée pour dépister tout sang caché. Cependant, le gFOBT est incapable de déterminer d'où vient le sang dans le tube digestif. Des tests supplémentaires seront nécessaires pour déterminer l'emplacement exact du sang.

- **Test d'ADN fécal :** Le test d'ADN fécal fonctionne en détectant les mutations génétiques et les produits sanguins dans les selles. Le matériel génétique, appelé ADN, est présent dans chaque cellule du corps, y compris les cellules tapissant le côlon. Les cellules normales du côlon et leur matériel génétique sont transmis avec les selles tous les jours. Lorsqu'un cancer colorectal ou un gros polype se développe, des anomalies (ou mutations) se produisent dans le matériel génétique des cellules. Certaines mutations présentes dans le polype ou le cancer peuvent être détectées par analyse en laboratoire des selles.

- **Sigmoïdoscopie flexible:** Une sigmoïdoscopie flexible utilise un appareil appelé sigmoïdoscope pour voir l'intérieur du rectum et le bas du côlon. Contrairement à l'outil utilisé

Chapitre I :synthèse bibliographique.

lors d'une coloscopie, cet appareil n'est pas aussi long, limitant la quantité de côlon visible. Au cours de cette procédure, le sigmoïdoscope est inséré dans l'anus et à travers le rectum et le côlon sigmoïde (partie en forme de S). Du gaz est pompé pendant la procédure pour permettre au soignant la meilleure vue possible. Il s'agit d'une brève procédure ambulatoire, souvent réalisée sans sédation. L'intestin doit être vide pour cette procédure, généralement réalisée à l'aide d'un laxatif et / ou d'un lavement avant le test. Les petits polypes trouvés au cours de la procédure peuvent être retirés et testés pour le cancer. Si ces tests reviennent positifs, une coloscopie sera effectuée.

- **Coloscopie:** La coloscopie est la meilleure procédure pour vérifier les polypes colorectaux et le cancer. La coloscopie est une procédure ambulatoire dans laquelle un médecin utilise une longue portée flexible (appelée coloscope) pour visualiser le rectum et l'ensemble du côlon. Pendant la procédure, les polypes peuvent être retirés et testés pour des signes de cancer. L'intestin doit être nettoyé - fait à l'aide d'un laxatif («préparation intestinale») - avant le début de la procédure. Le patient reçoit généralement un sédatif pour cette procédure et aura besoin d'aide pour rentrer chez lui par la suite à mesure que le sédatif disparaît. Une coloscopie est considérée comme une procédure sûre avec peu de risques.

- **Lavement baryté à double contraste:** Il s'agit d'un examen aux rayons X du côlon et du rectum dans lequel le baryum est administré sous forme de lavement (par le rectum). De l'air est ensuite insufflé dans le rectum pour dilater le côlon, produisant un contour du côlon sur une radiographie. Le lavement baryté n'est pas la méthode la plus précise et ne devrait pas être la procédure de choix pour le dépistage du cancer colorectal. Il nécessite également une préparation intestinale.

- **CT colonographie (coloscopie virtuelle):** dans cette procédure, également appelée coloscopie CT ou coloscopie virtuelle, une tomographie par ordinateur (imagerie créée à l'aide de rayons X) de l'abdomen et du bassin est effectuée après avoir bu un colorant de contraste et gonfler le contraste et l'air dans le rectum. Aucune sédation n'est nécessaire pour ce test. Comme la coloscopie et le lavement baryté, le côlon doit être nettoyé avant l'examen. Dans le cas où un polype est trouvé, une coloscopie doit être effectuée.



Chapitre II:

Matériels et Méthodes



II-1 cadre d'étude

Dans ce travail nous allons présenter une étude d'oncogénétique (prédisposition génétique au cancer) sur une patiente présentant un cancer colique avec antécédents familiaux suivie à l'EPH de Sidi Ghiles au niveau de la Wilaya de Tipaza. Le diagnostic et la recherche des mutations fait intervenir des techniques de biologie moléculaire. L'étude a été faite avec la collaboration du laboratoire bioMarker solutions Ltd london, sur des échantillons tumoraux prélevés lors d'une biopsie l'analyse a été faite par séquençage du gène cible qui permet de déterminer la présence ou l'absence d'une mutation recherchée afin de cibler une mutation dans le gène TP53.

II-2 Test :

L'ADN a été extrait de l'échantillon et l'étude a été faite à l'aide du kit de tissus Qiagen QIAamp DNA FFPE. une bibliothèque ciblée a été générée à l'aide du kit Ion AmpliSeq cancer Hotspot panel v2, et analysé par séquençage de nouvelle génération basé sur des semi-conducteurs sur un PGM torrenctionique ciblant 25 exons dans les gènes BRAF, NRAS, KRAS, EGFR, PIK3CA, P53 et PTEN.

La méthode ne détecte pas les grandes insertions \ suppressions ou réarrangements et ne couvre que les régions spécifiées. Couverture à 500 lectures par exon.

L'analyse a une spécificité de 98 % et une sensibilité de 5 %; détecter toutes les mutations possibles dans les codons ciblés.

Les échantillons sont évalués pour le contenu des cellules néoplasiques par examen pathologique (**van kriecken JH, et al. VirchosArch 2013 ;462 :27-37**)

II-3 Protocole utilisé :

II-3-1 Kit de tissus Qiagen QIAamp DNA FFPE

Le kit QIAamp DNA FFPE Tissue est spécialement conçu pour purifier l'ADN à partir de coupes de tissus fixées au formol et incluses en paraffine. Le kit utilise des conditions de lyse spéciales pour libérer l'ADN des coupes de tissus et pour surmonter les effets inhibiteurs causés par la réticulation au formol des acides nucléiques. Le kit utilise des colonnes de centrifugation QIAamp MinElute pour la purification d'ADN de

Chapitre II: Matériels et Méthodes

haute qualité dans de petits volumes. La purification de l'ADN à l'aide du kit QIAamp DNA FFPE Tissue peut être automatisée sur le QIAcubeConnect .

L'utilisation des kits avancés QIAamp DNA FFPE de nouvelle génération pour une récupération efficace de l'ADN et l'élimination facultative des artefacts.

II-3-1-1 Principe

Le kit QIAamp DNA FFPE Tissue utilise la technologie QIAampMinElute bien établie pour la purification de l'ADN génomique et mitochondrial à partir de petits volumes ou tailles d'échantillons. Le kit combine les propriétés de liaison sélective d'une membrane à base de silice avec des volumes d'élution flexibles compris entre 20 et 100 µl.

Des conditions de lyse spécialement optimisées permettent à l'ADN génomique d'être efficacement purifié à partir de coupes de tissus FFPE sans avoir besoin d'une incubation d'une nuit. L'incubation à une température élevée après la digestion par la protéinase K élimine partiellement la réticulation au formol de l'ADN libéré, améliorant ainsi le rendement ainsi que les performances de l'ADN dans les dosages en aval. Notez que l'ADN isolé à partir d'échantillons FFPE est généralement de poids moléculaire inférieur à l'ADN d'échantillons frais ou congelés. Le degré de fragmentation dépend du type et de l'âge de l'échantillon et des conditions utilisées pour la fixation.

II-3-1 -2 Performance

Le kit QIAamp DNA FFPE Tissue purifie l'ADN qui peut être utilisé dans un large éventail d'applications en aval, telles que le génotypage de polymorphisme nucléotidique simple (SNP) et de répétition en tandem court (STR) et la recherche pharmacogénomique.

L'ADN purifié avec le kit QIAamp DNA FFPE Tissue peut également être utilisé en PCR (voir figure " Analyse par PCR d'ADN purifié à partir d'échantillons de tissus FFPE ").

II-3-1-3 Procédure

La procédure QIAamp DNA FFPE Tissue comprend 6 étapes : éliminer la paraffine, lyser, chauffer, lier, laver et éluer. Après la lyse de l'échantillon, la procédure simple QIAamp DNA FFPE Tissue, qui est parfaitement adaptée au traitement simultané de plusieurs échantillons, produit de l'ADN pur en moins de 30 minutes.

II-3-1-4 Applications

Le kit QIAamp DNA FFPE Tissue est spécialement conçu pour purifier l'ADN à partir de tissus inclus en paraffine fixés au formol.

II-3-1-5 Détails du produit

Le kit QIAamp DNA FFPE Tissue est spécialement conçu pour purifier l'ADN à partir de coupes de tissus fixées au formol et incluses en paraffine. Le kit utilise des conditions de lyse spéciales pour libérer l'ADN des coupes de tissus et pour surmonter les effets inhibiteurs causés par la réticulation au formol des acides nucléiques. Le kit utilise des colonnes de centrifugation QIAampMinElute pour la purification d'ADN de haute qualité dans de petits volumes. La purification de l'ADN à l'aide du kit QIAamp DNA FFPE Tissue peut être automatisée sur le QIAcubeConnect .

Essayez les kits avancés QIAamp DNA FFPE de nouvelle génération pour une récupération efficace de l'ADN et l'élimination facultative des artefacts.

II-3-2 Séquençage Ion Torrent nouvelle génération

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) utilise un séquençage massivement parallèle pour générer des milliers de mégabases d'informations de séquence par jour, ouvrant ainsi la porte à de nouvelles études de recherche qui étaient autrefois difficiles à réaliser de manière pratique. Alimentée par des puces semi-conductrices, la technologie de séquençage de nouvelle génération Ion Torrent vous aide à mettre en œuvre un flux de travail simple et rapide qui s'adapte à vos besoins de recherche dans de multiples applications, notamment les maladies héréditaires, l'oncologie, les maladies infectieuses, la génomique de la reproduction, l'identification humaine, l'agrigenomique et plus encore.

✓ Utilité pour la Recherche contre le cancer

Permettant l'analyse NGS et la découverte de types multi-biomarqueurs (fusions, insertion/suppressions (indels), variantes de nucléotide unique et variations du nombre de copies), les tests Oncomine font partie d'un flux de travail de bout en bout qui comprend un séquençage simple et évolutif avec bioinformatique et rapports—conçus pour la recherche sur le cancer.

- Développement de médicaments et de diagnostics compagnons
- Solutions du répertoire immunitaire

- Solutions d'immuno-oncologie
- Recherche clinique en biopsie liquide
- Séquençage ciblé pour la recherche en oncologie

II-3-3 Séquençage ciblé de l'ADN

Le séquençage ciblé est une alternative rapide et économique au séquençage du génome entier. La technologie Ion AmpliSeq transforme cette application en permettant aux chercheurs d'amplifier rapidement et simplement des milliers de cibles en utilisant aussi peu que 1 ng d'ADN.



CHAPITRE III

Résultats et discussion



III.1 Evaluation clinique :

La patiente prise dans cette étude âgée de 36 ans atteinte d'un cancer colique a l'âge de 31 ans présente une histoire personnelle ou familiale de cancer colique ce qui augmente la susceptibilité d'avoir une mutation de gène TP53.

Nous avons constaté qu'elle avait une histoire familiale du côté paternel ainsi que du côté maternel.

Nous avons choisi une patiente présentant un cancer au niveau du colon pour faire le test oncogénétique originaire de la région au niveau de la « wilaya de Tipaza ».

III.2 Résultat oncogénétique :

Après l'analyse de biologie moléculaire en vue de la recherche des mutations au niveau des gènes nous avons trouvé la présence du variant c.35G >T, p.Gly12Val(G12V), avec fréquence allélique 23 % (NM_004985) du gène KRAS et la présence du variant c.844C>T ,p.Arg282Trp(R282W), avec 30% (NM_000314) du gène TP53 .

III.3 Commentaire :

En l'absence de mutation somatique au niveau des codons 12,13,59,61,117 ou 146 des gènes KRAS anti-EGFR (MoAb's) il a été démontré une efficacité clinique thérapeutique contrairement aux patients présentant des mutations somatiques au niveau de ces codons qui obtiennent une efficacité clinique limitée.

les mutations de l'oncogène BRAF sont associées à un mauvais pronostic dans les cancers colorectaux.

aucune signification clinique n'a été attribuée à une mutation somatique dans les gènes EGFR , PIK3CA , PTEN ou TP53.

III.4 DISCUSSION :

La prédisposition génétique au(x) cancers(s) correspond à une augmentation du risque de cancers ou d'un cancer donné d'une personne mesuré par rapport au risque moyen de la population générale ou plus précisément par rapport aux personnes non porteuses d'un marqueur génétique donné. Il s'agit de la mesure d'un risque relatif.

La transformation d'une cellule normale en cellule maligne est liée à l'accumulation d'altération chromosomiques et géniques, conduisant progressivement la cellule à acquérir un état dédifférencié et des capacités de prolifération locale et métastatique.

Ces altérations, ou mutations, sont acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'ADN lors de la division cellulaire ou sont induite par des agents mutagènes. Ces mutations acquises sont des mutations somatiques. On oppose ces mutations aux mutations constitutionnelles ou germinales présentes dès la conception et dans l'ensemble des cellules de l'organisme.

La présentation clinique de la maladie tumorale est d'un apport essentiel pour dépister une prédisposition génétique sous-jacente. Le premier argument qui conduit à évoquer une prédisposition génétique au cancer c'est l'existence de plusieurs histoires familiales.

L'histoire familiale de notre patiente testée est présentée dans l'arbre généalogique ci-dessous :

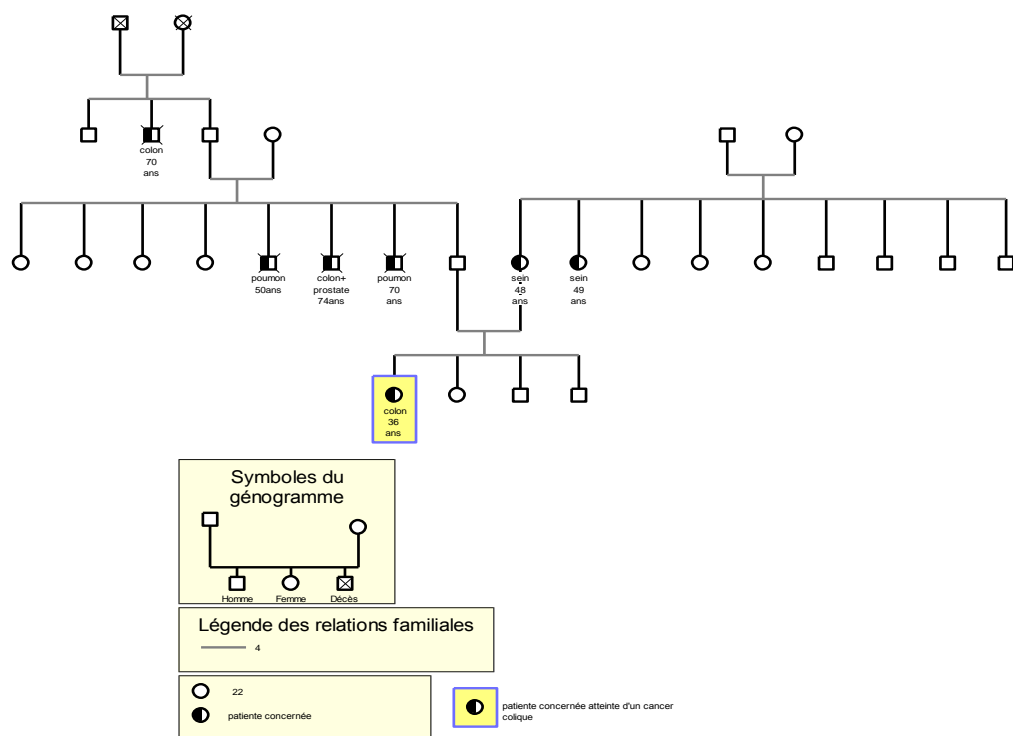


Figure 7: Arbre généalogique de la patiente sur laquelle a été faite l'étude.

Cette patiente présente une forte histoire familiale, nous remarquons plusieurs cas de cancer :

CHAPITRE III : Résultats et discussion

- Coté maternelle :

-Maman de la patiente toujours vivante atteinte d'un cancer du sein a l'âge de 48ans .

- Tante maternelle toujours vivante atteinte d'un cancer du sein a l'âge de 49ans .

- Coté paternelle :

-oncle paternelle de son père décédé avec un cancer du colon a l'âge de 70 ans.

-oncle de la patiente décédé avec un cancer du colon + cancer de prostate a l'âge de 74ans.

- oncle de la patiente décédé avec un cancer des poumons a l'âge de 50 ans.

- oncle de la patiente décédé avec un cancer des poumons a l'âge de 70ans.



Conclusion



Conclusion :

Il ne fait aucun doute que la réactivation et la restauration de la fonction p53 ont un grand potentiel en tant que nouvelle stratégie thérapeutique dans le CCR. Ainsi qu'il est clair que le mutant p53 favorise divers événements oncogènes. Néanmoins, les mécanismes critiques ne sont pas encore complètement compris. Le problème selon lequel différentes mutations pourraient affecter la fonction de p53 différemment rend les inhibiteurs de petites molécules ciblant le mutant p53 plus compliqué à évaluer dans un essai clinique. Ce thème doit être approfondi. Surtout, la résistance aux traitements et le mauvais pronostic pour les patients atteints de CCR avec de nouvelles mutations p53 nécessiteront le développement continu d'un nouvel agent ciblant ces nouvelles mutations. S'appuyant sur les 30 dernières années de recherche intensive dans le domaine de la p53, il est maintenant temps de récolter les fruits de cet ensemble de travaux et de traduire nos connaissances sur p53 en pratique clinique pour les patients atteints de CCR.



ANNEXE



BioMarker Solutions Ltd



BioMarker Solutions Ltd

Suite 840, Kemp House
152 City Road,
EC1V 2NX, London, UK
Northern Europe: Tel. +44 (020) 32901259
Fax. +44 (0845) 5281259
Email: info@biomarkersolutions.com
www.biomarkersolutions.com

Somatic Colon Panel Analysis

Sample Details

Name: [REDACTED]
Surname: [REDACTED]
DOB: 20/03/1984
Gender:
Patient ID: NR
Date Received: 19/02/2021
Sample: Paraffin Block
Sample ID #: 30GESIV
Laboratory ID #: BMS133260619
Date Reported: 27/02/2021
%NCC
Physician: Dr F Seghier
Reason for request: Treatment decision for mCRC

Result

KRAS G12V Mutation Was Detected

Somatic mutations in codon 12, c.35G>T, p.Gly12Val of the *KRAS*; and codon 282, c.844C>T, p.Arg282Trp of the *TP53* oncogenes were detected in the assayed sample.

Gene	Result	Allelic Frequency	Exons	Reference	Interpretation
<i>KRAS</i>	c.35G>T, p.Gly12Val (G12V)	23%	2, 3, 4	NM_004985	Unlikely clinical efficacy of anti-EGFR MoAb's in CRC.[1-4]
<i>NRAS</i>	No mutation detected.	NR	2, 3, 4	NM_002524	
<i>BRAF</i>	No mutation detected.	NR	11, 15	NM_004333	No clinical significance offered.
<i>EGFR</i>	No mutation detected.	NR	12, 18-21	NM_005228	No clinical significance offered.
<i>PIK3CA</i>	No mutation detected.	NR	10, 14, 21	NM_006218	No clinical significance offered.
<i>TP53</i>	c.844C>T, p.Arg282Trp (R282W)	30%	2, 4-8, 10	NM_000314	No clinical significance offered.
<i>PTEN</i>	No mutation detected.	NR	1, 3, 6, 7, 8	NM_000546	No clinical significance offered.

Interpretation

In the absence of a somatic mutation at codons 12, 13, 59, 61, 117 or 146 of the *KRAS* or *NRAS* genes, anti-EGFR therapeutic (MoAb's) demonstrate clinical efficacy, patients harboring somatic mutations at these codons obtain limited clinical efficacy with such agents [1-3]. Mutations in the *BRAF* oncogene are associated with poor prognosis in colorectal cancers. No clinical significance has been attributed to somatic mutations in the *EGFR*, *PIK3CA*, *PTEN* or *TP53* genes [2,3]. This result should be considered in conjunction with all other parameters of the individual in consultation with their treating physician.

Panel Analysis

DNA was extracted from the sample under investigation using the Qiagen QIAmp DNA FFPE tissue kit. A targeted library was generated using the Ion AmpliSeq™ Cancer Hotspot Panel V2 kit, and analysed by semiconductor-based next generation sequencing on an Ion Torrent PGM, targeting 25 exons within the genes *BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *EGFR*, *PIK3CA*, *P53*, and *PTEN*. [4] The method does not detect large insertions/deletions or rearrangements, and only covers the regions specified. Coverage at ≥ 500 reads per ex. The analysis has a specificity of $\geq 98\%$, and a sensitivity of $< 5\%$ anylate; detecting all possible mutations in the targeted codons. Samples are assessed for neoplastic cell content by pathological review [5].

Panel Testing: Participation to EMQN - External Quality Assessment Service [5].

[1] Lmadou H, et al. Lancet Oncology 2008; 9: 962-972. [2] <http://www.mycancergenome.org/content/disease/colorectal-cancer/kras>

[3] <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVivoDiagnostics/ucm301431.htm>

[4] <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/thermo-fisher-scientific-receives-ce-igd-mark-ngs-oncogene-fusion-panel>

[5] van Krieken JH, et al. Virchows Arch 2013; 462: 27-37. Note: Each molecular analysis has a performance error probability of $< 1\%$.

Dr Samuel Murray, BSc, MSc, Hons, PhD
Molecular Biologist - Cytogeneticist
CSO BioMarker Solutions Ltd

BioMarker Solutions Ltd: info@biomarkersolutions.com

Trade Office: Kemp House, 152 City Rd, EC1V 2NX, London, UK
Tel: +44 (020) 32901259; Fax: +44 (845) 5281259; Email: info@biomarkersolutions.com; www.biomarkersolutions.com
Business No.: 8249204 [Companies House, UK]



Références bibliographiques



Références bibliographiques :

ABID Mourad. Cancers des colons Conférence pour résidents de 4eme année de chirurgie générale Clinique Debussy Centre Pierre et Marie Curie ; 2012

Ada Collura, Jérémie H. Lefevre , Magali Svrcek, David Tougeron, Aziz Zaanani et Alex Duval.M, Instabilité des microsatellites et cancer,2019

Azmi AS , Banerjee S, Ali S, Wang Z, Bao B, Beck FW, Maitah M, Choi M, Shields TF, Philip PA. La modélisation en réseau de la combinaison inhibiteur MDM2-oxaliplatine révèle une synergie biologique dans les tumeurs solides wt-p53. *Oncotarget* . 2011; 2 : 378-392. [PubMed]

Baek SJ , Kim JS, Jackson FR, Eling TE, McEntee MF, Lee SH. L'expression de NAG-1 induite par le gallate d'épicatéchine est associée à l'inhibition de la croissance et à l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon. *Carcinogénèse* .2004; 25 : 2425-2432. [PubMed] [DOI]

Barry J , éluse RB. Petit modificateur-1 lié à l'ubiquitine: Lutte avec la régulation des protéines. *Int J Biochem Cell Biol* . 2011; 43 : 37-40. [PubMed] [DOI]

Bi CL ,Chng WJ. Dérégulation des miARN dans le myélome multiple. *Chin Med J (anglais)* .2011; 124 : 3164-3169. [PubMed]

Brethauer, M., Kalager, M., & Weinberg, DS .Dépistage du cancer colorectal chez les jeunes adultes : à propos des tumeurs carcinoïdes et du cancer. *Annales de médecine interne* ;2020doi: 10.7326/m20-7244

BykovVJ ,Issaeva N, Shilov A, Hultcrantz M, Pugacheva E, Chumakov P, Bergman J, Wiman KG, Selivanova G. *Nat Med* . 2002; 8 : 282-288. [PubMed] [DOI]

BykovVJ ,Zache N, Stridh H, Westman J, Bergman J, Selivanova G, Wiman KG. PRIMA-1 (MET) synergise avec le cisplatine pour induire l'apoptose des cellules tumorales. *Oncogène* . 2005; 24 : 3484-3491. [PubMed] [DOI]

Cha YH , Kim NH, Park C, Lee I, Kim HS, Yook JI. MiRNA-34 lie intrinsèquement le suppresseur de tumeur p53 et la signalisation Wnt. *Cycle cellulaire* .2012; 11 : 1273-1281. [PubMed] [DOI]

Chagnon Agathe. Cancer colorectal métastatique ,2018(Dernière mise à jour le 22/02/2021)

Chen F , Wang W, El-Deiry WS. Stratégies actuelles pour cibler la p53 dans le cancer. *BiochemPharmacol* .2010; 80 : 724-730. [PubMed] [DOI]

Références bibliographiques

CheokCF ,Verma CS, Baselga J, Lane DP. Traduire p53 dans la clinique. *Nat Rev Clin Oncol* .2011; 8 : 25-37. [PubMed] [DOI]

Cordero-Herrera I , Martín MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Le gallate d'épicatéchine induit la mort cellulaire via l'activation de p53 et la stimulation de p38 et JNK dans les cellules SW480 du cancer du côlon humain. *NutrCancer* .2013; 65 : 718-728. [PubMed] [DOI]

DamiaG ,Broggini M. Protéines de point de contrôle du cycle cellulaire et réponse cellulaire au traitement par des agents anticancéreux. *Cycle cellulaire* .2004; 3 : 46-50. [PubMed]

Di MarzoD , Forte IM, Indovina P, Di Gennaro E, Rizzo V, Giorgi F, Mattioli E, Iannuzzi CA, Budillon A, Giordano A. Le ciblage pharmacologique de p53 via RITA est une stratégie antitumorale efficace pour le mésothéliome pleural malin. *Cycle cellulaire* .2014; 13 : 652-665. [PubMed] [DOI]

EssmannF , Schulze-Osthoff K. Approches translationnelles ciblant la voie p53 pour la thérapie anticancéreuse. *Br J Pharmacol* .2012; 165 : 328-344. [PubMed] [DOI]

FarneboM ,Bykov VJ, Wiman KG. Le suppresseur de tumeur p53: un maître régulateur de divers processus cellulaires et une cible thérapeutique dans le cancer. *BiochemBiophysResCommun* .2010; 396 : 85-89. [PubMed] [DOI]

Ferlay J. , E Steliarova-Foucher , J Lortet-Tieulent , S Rosso , JWW Coebergh , H Comber , D Forman , F BrayIncidence et mortalité du cancer en Europe : estimations pour 40 pays en 2012 ,2013 PMID : 23485231 DOI : 10.1016/j.ejca.2012.12.027

GUENNOUNI Najoua cancer colorectal et utilité clinique des marqueurs biologiques, mémoire du doctorat en pharmacie universitemohammed v – souissifaculte de medecine et de pharmacie – rabat,2014

GUIRAT.A , ABID.M, BEM AMAR.M, MZALIR, BOUJELBEN.S, FRIKHA.F, GHORBEL.A, BEN AMEUR.H , BEYROUTI.I.M ,2019

HackC , Lang SA, Moser C, Mori A, Fichtner-Feigl S, Hellerbrand C, Dietmeier W, Schlitt HJ, Geissler EK, Stoeltzing O. Activating transcription factor-3 (ATF3) fonctionne comme un suppresseur de tumeur dans le cancer du côlon et est régulé à la hausse lors de l'inhibition de la protéine de choc thermique 90 (Hsp90). *Cancer BMC* .2010; 10 : 668. [PubMed] [DOI]

He L , He X, Lim LP, de Stanchina E, Xuan Z, Liang Y, Xue W, Zender L, Magnus J, Ridzon D. Un composant microARN du réseau suppresseur de tumeur p53. *La nature* . 2007; 447 : 1130-1134. [PubMed] [DOI]

Références bibliographiques

Hong B , Prabhu VV, Zhang S, van den Heuvel AP, Dicker DT, Kopelovich L, El-Deiry WS. La prodigiosine sauve la signalisation de p53 déficiente et les effets antitumoraux via une régulation positive de p73 et en interrompant son interaction avec le mutant p53. *Cancer Res* .2014; 74 : 1153-1165. [PubMed] [DOI]

Hori T , Kondo T, Kanamori M, Tabuchi Y, Ogawa R, Zhao QL, Ahmed K, Yasuda T, Seki S, Suzuki K. Nutlin-3 améliore l'apoptose induite par le ligand inducteur de l'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TRAIL) par régulation positive du récepteur de mort 5 (DR5) dans les cellules HOS de sarcome humain et les cellules HCT116 du cancer du côlon humain. *Cancer Lett* .2010; 287 : 98-108. [PubMed] [DOI]

Iacopetta B , Russo A, Bazan V, Dardanoni G, Gebbia N, Soussi T, Kerr D, Elsaleh H, Soong R, Kandioler D. Catégories fonctionnelles de la mutation TP53 dans le cancer colorectal: résultats d'une étude collaborative internationale. *Ann Oncol* .2006; 17 : 842-847. [PubMed] [DOI]

Iacopetta B . Mutation TP53 dans le cancer colorectal. *Hum Mutat* .2003; 21 : 271-276. [PubMed] [DOI]

Issaeva N , Bozko P, Enge M, Protopopova M, Verhoef LG, Masucci M, Pramanik A, Selivanova G. La petite molécule RITA se lie à p53, bloque l'interaction p53-HDM-2 et active la fonction p53 dans les tumeurs. *Nat Med* .2004; 10 : 1321-1328. [PubMed] [DOI]

Janouskova H , Ray AM, Noulet F, Lelong-Rebel I, Choulier L, Schaffner F, Lehmann M, Martin S, Teisinger J, Dontenwill M. L'activation de la voie p53 par Nutlin-3a inhibe l'expression de la cible thérapeutique de l'intégrine $\alpha 5$ dans cellules cancéreuses du côlon. *Cancer Lett* .2013; 336 : 307-318. [PubMed] [DOI]

Kandoth C , McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, Zhang Q, McMichael JF, Wyczalkowski MA. Paysage mutationnel et signification de 12 principaux types de cancer. *La nature* .2013; 502 : 333-339. [PubMed] [DOI]

Kannan K , Amariglio N, Rechavi G, Jakob-Hirsch J, Kela I, Kaminski N, Getz G, Domany E, Givol D. Identification des puces à ADN des gènes cibles primaires et secondaires régulés par p53. *Oncogène* .2001; 20 : 2225-2234. [PubMed] [DOI]

Kim NH , Cha YH, Kang SE, Lee Y, Lee I, Cha SY, Ryu JK, Na JM, Park C, Yoon HG. p53 régule les niveaux nucléaires de GSK-3 par suppression d'Axin2 médiée par miR-34 dans les cellules cancéreuses colorectales. *Cycle cellulaire* .2013; 12 : 1578-1587. [PubMed] [DOI]

Références bibliographiques

Kim NH , Kim HS, Kim NG, Lee I, Choi HS, Li XY, Kang SE, Cha SY, Ryu JK, Na JM. p53 et microARN-34 sont des suppresseurs de la signalisation Wnt canonique. *Signal Sci* .2011; 4 : ra71. [PubMed] [DOI]

KumarM , Lu Z, Takwi AA, Chen W, Callander NS, Ramos KS, Young KH, Li Y. Régulation négative du gène suppresseur de tumeur p53 par les microARN. *Oncogène* .2011; 30 : 843-853. [PubMed] [DOI]

Lambert JM ,Gorzov P, Veprintsev DB, Söderqvist M, Segerbäck D, Bergman J, Fersht AR, Hainaut P, Wiman KG, Bykov VJ. PRIMA-1 réactive le mutant p53 par liaison covalente au domaine central. *Cellule cancéreuse* .2009; 15 : 376-388. [PubMed] [DOI]

LaneDP ,Cheok CF, traitement du cancer à base de Lain S. p53. *Cold SpringHarbPerspectBiol* .2010; 2 : a001222. [PubMed] [DOI]

Larsen Haidle Joy, MS, CGC et James R Howe , MD, JuvenilePolyposis Syndrome,2017

Le MT ,Shyh-Chang N, Khaw SL, Chin L, Teh C, Tay J, O'Day E, Korzh V, Yang H, Lal A. La régulation conservée du dosage du réseau p53 par le microARN-125b se produit grâce à l'évolution de la cible miARN paires de gènes. *PLoSGenet* .2011; 7 : e1002242. [PubMed] [DOI]

Lehmann S ,Bykov VJ, Ali D, Andréon O, Cherif H, Tidefelt U, Uggla B, Yachnin J, Juliusson G, Moshfegh A. Cibler p53 in vivo: une première étude chez l'homme avec le composé APR-246 ciblant p53 dans les tumeurs malignes hématologiques réfractaires et le cancer de la prostate. *J Clin Oncol* .2012; 30 : 3633-3639. [PubMed] [DOI]

LevineAJ ,Oren M. Les 30 premières années de p53: de plus en plus complexe. *Nat RevCancer* .2009; 9 : 749-758. [PubMed] [DOI]

Li Q ,Lozano G. Voies moléculaires: cibler Mdm2 et Mdm4 dans le traitement du cancer. *Clin Cancer Res* .2013; 19 : 34-41. [PubMed] [DOI]

LópezI , P Oliveira L, Tucci P, Alvarez-Valín F, A Coudry R, Marín M. Différents profils de mutation associés à l'accumulation de P53 dans le cancer colorectal. *Gene* . 2012; 499 : 81-87. [PubMed] [DOI]

Lu C , Wang W, El-Deiry WS. Les effets anti-néoplasiques non génotoxiques du dérivé d'ellipticine NSC176327 dans les cellules de carcinome du côlon humain déficientes en p53 impliquent une stimulation de p73. *Cancer BiolTher* . 2008; 7 : 2039-2046. [PubMed]

Références bibliographiques

MacFarlane M , Ahmad M, Srinivasula SM, Fernandes-Alnemri T, Cohen GM, Alnemri ES. Identification et clonage moléculaire de deux nouveaux récepteurs du ligand cytotoxique TRAIL. *J BiolChem* .1997; 272 : 25417-25420. [PubMed]

MeijerA ,Kruyt FA, van der Zee AG, Hollema H, Le P, tenHoor KA, Groothuis GM, Quax WJ, de Vries EG, de Jong S.Nutlin-3 sensibilise préférentiellement les cellules cancéreuses de type sauvage exprimant p53 à DR5 -Sélectionnez TRAIL sur rhTRAIL. *Br J Cancer* . 2013; 109 : 2685-2695. [PubMed] [DOI]

MicelLN ,Tentler JJ, Smith PG, Eckhardt GS. Rôle des ubiquitine ligases et du protéasome dans l'oncogénèse: nouvelles cibles pour les thérapies anticancéreuses. *J Clin Oncol* .2013; 31 : 1231-1238. [PubMed] [DOI]

Moghimi-DehkordiB ,Safae A. Un aperçu des taux de survie et du pronostic du cancer colorectal en Asie. *World J GastrointestOncol* .2012; 4 : 71-75. [PubMed] [DOI]

Nadler-MilbauerM ,Apter L, Haupt Y, Haupt S, Barenholz Y, Minko T, Rubinstein A. Libération synchronisée de Doxil et Nutlin-3 par dégradation à distance des matrices polysaccharidiques et son utilisation possible dans le traitement local du cancer colorectal. *J Drug Target* .2011; 19 : 859-873. [PubMed] [DOI]

NishidaN ,Yokobori T, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Kuwano H, Mori M. MicroARN miR-125b est un marqueur pronostique du cancer colorectal humain. *Int J Oncol* .2011; 38 : 1437-1443. [PubMed] [DOI]

Patel S , joueur MR. Inhibiteurs à petites molécules de l'interaction p53-HDM2 pour le traitement du cancer. *Expert OpinInvestigDrugs* . 2008; 17 : 1865-1882. [PubMed] [DOI]

Patton JT , Mayo LD, Singhi AD, Gudkov AV, Stark GR, Jackson MW. Les niveaux d'expression de HdmX dictent la sensibilité des cellules normales et transformées à Nutlin-3. *Cancer Res* . 2006; 66 : 3169-3176. [PubMed] [DOI]

Rana S , Gupta K, Gomez J, Matsuyama S, Chakrabarti A, Agarwal ML, Agarwal A, Agarwal MK, Wald DN. La sécurinine induit une apoptose dépendante de p73 de préférence dans les cellules cancéreuses du côlon déficientes en p53. *FASEB J* . 2010; 24 : 2126-2134. [PubMed] [DOI]

Ray RM , Bhattacharya S, Johnson LR. L'inhibition de Mdm2 induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon humaines déficientes en p53 en activant l'expression médiée par p73 et E2F1 de PUMA et Siva-1. *Apoptose* .2011; 16 : 35-44. [PubMed] [DOI]

Références bibliographiques

Reyes-ZuritaFJ ,Pachón-Peña G, Lizárraga D, Rufino-Palomares EE, Cascante M, Lupiáñez JA. L'acide masliniquetriterpène naturel induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du côlon HT29 par un mécanisme dépendant de JNK-p53. *Cancer BMC* .2011; 11 : 154. [PubMed] [DOI]

Reyes-ZuritaFJ , Rufino-Palomares EE, Medina PP, Leticia García-Salguero E, Peragón J, Cascante M, Lupiáñez JA. Activité antitumorale sur les cibles apoptotiques extrinsèques de l'acide masliniquetriterpénoïde dans les cellules d'adénocarcinome Caco-2 déficientes en p53. *Biochimie* .2013; 95 : 2157-2167. [PubMed] [DOI]

RieberM ,Strasberg-Rieber M. Hypoxia, Mn-SOD et H (2) O (2) régulent la réactivation de p53 et la toxicité de PRIMA-1 quel que soit le statut de p53 dans les cellules cancéreuses du sein humaines. *BiochemPharmacol* .2012; 84 : 1563-1570. [PubMed] [DOI]

RigattiMJ ,Verma R, Belinsky GS, Rosenberg DW, Giardina C. L'inhibition pharmacologique de Mdm2 déclenche un arrêt de croissance et favorise la rupture de l'ADN dans les tumeurs du côlon de souris et les cellules cancéreuses du côlon humain. *Mol Carcinog* .2012; 51 : 363-378. [PubMed] [DOI]

Rufino-PalomaresEE , Reyes-Zurita FJ, García-Salguero L, Mokhtari K, Medina PP, Lupiáñez JA, Peragón J. Maslinicacid, un agent anti-tumoral triterpénique, interfère avec l'expression de la protéine du cytosquelette dans les cellules humaines du cancer du côlon HT29. *J Protéomique* .2013; 83 : 15-25. [PubMed] [DOI]

RussoA ,Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N. *J Clin Oncol* . 2005; 23 : 7518-7528. [PubMed] [DOI]

Saha MN, Qiu L, Chang H. Ciblage de p53 par de petites molécules dans les hémopathies malignes. *J HematolOncol* . 2013; 6 : 23. [PubMed] [DOI]

SAMOWITZ WS et al. – Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer EpidemiolBiomarkersPrev* 2001

Sánchez-Tena S, Alcarraz-Vizán G, Marín S, Torres JL, Cascante M. Epicatechin gallate altère la productivité métabolique des cellules cancéreuses du côlon. *J Agric Food Chem* .2013; 61 : 4310-4317. [PubMed] [DOI]

Shangary S, Ding K, Qiu S, Nikolovska-Coleska Z, Bauer JA, Liu M, Wang G, Lu Y, McEachern D, Bernard D.La réactivation de p53 par un antagoniste MDM2 spécifique (MI-43) conduit à la médiation par p21 arrêt du cycle cellulaire et mort cellulaire sélective dans le cancer du côlon. *Mol Cancer Ther* .2008; 7 : 1533-1542. [PubMed] [DOI]

Références bibliographiques

Shen H, Maki CG. Activation pharmacologique de p53 par des antagonistes MDM2 à petites molécules. *CurrPharmDes* .2011; 17 : 560-568. [PubMed]

Siemens H ,Jackstadt R, Hünten S, Kaller M, Menssen A, Götz U, Hermeking H. miR-34 et SNAIL forment une double boucle de rétroaction négative pour réguler les transitions épithéliales-mésenchymateuses. *Cycle cellulaire* .2011; 10 : 4256-4271. [PubMed] [DOI]

Sun SH , Zheng M, Ding K, Wang S, Sun Y. Une petite molécule qui perturbe la liaison Mdm2-p53 active p53, induit l'apoptose et sensibilise les cellules cancéreuses du poumon à la chimiothérapie. *Cancer BiolTher* .2008; 7 : 845-852. [PubMed]

TakayamaT ,Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Cancer colorectal: génétique du développement et des métastases. *J Gastroenterol* .2006; 41 : 185-192. [PubMed] [DOI]

TaketaniK ,Kawauchi J, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Tanaka Y, Sakai T, Miyoshi J, Maehara Y, KitajimaS.Rôle clé de l'ATF3 dans l'induction DR5 dépendante de p53 sur les dommages à l'ADN des cellules cancéreuses du côlon humain. *Oncogène* . 2012; 31 : 2210-2221. [PubMed] [DOI]

Valentine JM ,Kumar S, Moumen A. Un rôle indépendant de p53 pour l'antagoniste MDM2 Nutlin-3 dans l'initiation de la réponse aux dommages à l'ADN. *Cancer BMC* .2011; 11 : 79. [PubMed] [DOI]

VassilevLT , Vu BT, Graves B, Carvajal D, Podlaski F, Filipovic Z, Kong N, Kammlott U, Lukacs C, Klein C. Activation in vivo de la voie p53 par des antagonistes de petites molécules de MDM2. *La science* .2004; 303 : 844-848. [PubMed] [DOI]

VassilevLT . Inhibiteurs MDM2 pour le traitement du cancer. *Trends MolMed* . 2007; 13 : 23-31. [PubMed] [DOI]

Wang CM ,Brennan VC, Gutierrez NM, Wang X, Wang L, Yang WH. La SUMOylation d'ATF3 modifie son activité transcriptionnelle sur la régulation du gène TP53. *J CellBiochem* . 2013; 114 : 589-598. [PubMed] [DOI]

Wei S , Wang H, Lu C, Malmut S, Zhang J, Ren S, Yu G, Wang W, Tang DD, Yan C. La protéine activatrice du facteur de transcription 3 supprime la fonction oncogénique des protéines p53 mutantes. *J BiolChem* .2014; 289 : 8947-8959. [PubMed] [DOI]

Wu GS , Burns TF, McDonald ER, Jiang W, Meng R, Krantz ID, Kao G, Gan DD, Zhou JY, Muschel R. KILLER / DR5 est un gène récepteur de la mort régulé par p53 inductible par des dommages à l'ADN. *Nat Genet* .1997; 17 : 141-143. [PubMed] [DOI]

Références bibliographiques

YeJJ , Cao J. MicroARN dans le cancer colorectal en tant que marqueurs et cibles: Progrès récents. Monde J Gastroenterol . 2014; 20 : 4288-4299. [PubMed] [DOI]

YooTH , Lee JH, Chun HS, Chi SG. L'acide α -lipoïque empêche la dégradation de p53 dans les cellules cancéreuses du côlon en bloquant l'induction de NF- κ B de RPS6KA4. Médicaments anticancéreux .2013; 24: 555-565. [PubMed] [DOI]

ZandiR ,Selivanova G, Christensen CL, Gerds TA, Willumsen BM, Poulsen HS. PRIMA-1Met / APR-246 induit une apoptose et un retard de croissance tumorale dans le cancer du poumon à petites cellules exprimant le mutant p53. Clin Cancer Res .2011; 17 : 2830-2841. [PubMed] [DOI]

Zhang C , Gao C, Kawauchi J, Hashimoto Y, Tsuchida N, Kitajima S. Activation transcriptionnelle du promoteur du gène ATF3 du répresseur transcriptionnel inductible par le stress humain par p53.

BiochemBiophysResCommun .2002; 297 : 1302-1310. [PubMed]

Zhang H , Kuai X, Ji Z, Li Z, Shi R. Surexpression d'un petit modificateur-1 lié à l'ubiquitine et de p53 sumoylé dans le cancer du côlon. CellBiochemBiophys .2013; 67 : 1081-1087. [PubMed] [DOI]

Zhang Y , Zhang Q, Zeng SX, Zhang Y, Mayo LD, Lu H. Inauhzin et Nutlin3 activent en synergie p53 et suppriment la croissance tumorale. Cancer BiolTher .2012; 13 : 915-924. [PubMed] [DOI]

Livre:

Beaugeriel Laurent , Sokol Harry. Rédigé sous l'égide de la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE) Les fondamentaux de la pathologie digestive: Enseignement intégré - Système digestif ;2014

Elsevier Masson .les fondamentaux de la pathologie digestive ,2014

Sites :

Agathe Chagnon. Cancer colorectal métastatique ,2018(Dernière mise à jour le 22/02/2021)

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 2020

Guides patients institut du cancer de France ,2020

JantchouLab, Conseils du Doc Vol. 10: Cancer du colon, Facteurs de risques, 2019
<https://jantchou.com/conseilsdudo>

Organisation mondiale de la santé/ thèmes de santé/Cancer(2019).

World Cancer Research Fund (WCRF)