



*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Les formes familiales de cancers bronchiques

MP O. Bylicki

Service de Pneumologie
HIA PERCY, Clamart



*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Conflits d'intérêt

Contrat Expert : MSD

Congrès : MSD, Lilly, BMS

Mais aucun avec le sujet d'aujourd'hui



Votre vie,
notre combat



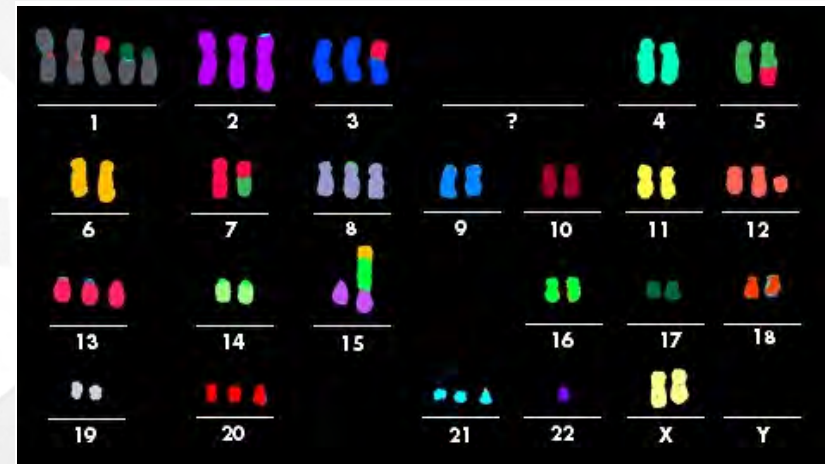
MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Introduction

Le cancer est une maladie génétique

- Remaniements chromosomiques (translocation, polysomie)
- Mutations (EGFR, PTEN, P53,...)

T-->C	transition		
TTT-->TTC	Phe --> Phe	synonyme	
TTT-->CTT	Phe-->Leu	faux-sens	
TTT-->TCT	Phe --> Ser	faux-sens	
A-->T	transversion		
AAA-->AAT	Lys --> Asn	faux-sens	
AAA-->ATA	Lys --> Ile	faux-sens	
AAA-->TAA	Lys --> STOP	non-sens	





Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Introduction

Les anomalies peuvent être:

→ **Acquise (somatique)**

N'était pas présente initialement dans le génome de la cellule

Peut être à l'origine d'un clone cellulaire porteur de cette mutation

N'est pas transmissible à la descendance

→ **Constitutionnelle (germinale)**

présente dans toutes les cellules somatiques de l'individu et dans ses cellules germinales

est transmissible à la descendance

Environ **5-10% des cancers** se développent dans un contexte de prédisposition génétique

**Sobol et Al. NEJM 1989, Stoppa Lyonnet et Al. Med Sci 2005*



*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

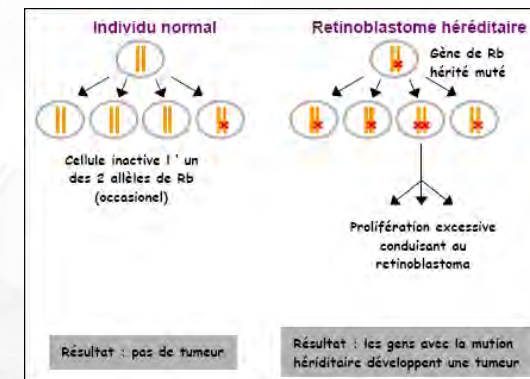
Prédisposition génétique au cancer

- Un facteur héréditaire est soupçonné devant une agrégation familiale de cancers :
 - le plus souvent d'apparition précoce,
 - multifocale,
 - une bilatéralité des atteintes
 - ou l'existence de tumeurs primitives multiples chez un même sujet de manière synchrone
 - ou successive sur une période plus ou moins grande.
- Cette situation clinique ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien (dominant ou récessif).

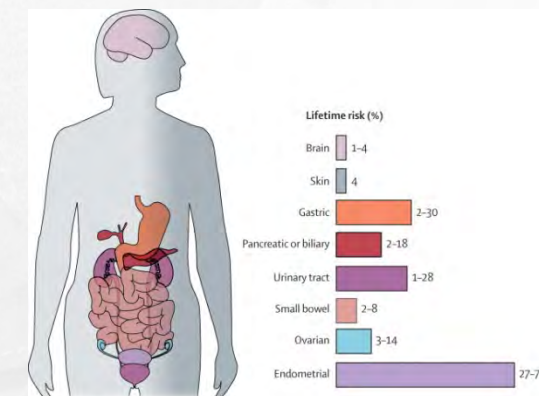


Prédisposition génétique au cancer

- *Cancers rares et syndromes héréditaires* se transmettant selon les lois de Mendel (ex : Rétinoblastome et gène Rb1)



- *Agrégations familiales de tumeurs communes* (Ex : Syndrome HNPCC)





*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Prédisposition génétique au cancer

- *Syndromes avec anomalies de structure ou de nombre de chromosomes (ex: le cancer du sein et le syndrome de Klinefelter)*
- *Susceptibilité génétique au cancer en l'absence d'agrégation familiale évidente*



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Tableau INCA des principales prédispositions et des gènes associés.

Tableau 1. Principales prédispositions génétiques et principaux gènes associés (source INCA [11]).	
Prédispositions génétiques	Principaux gènes associés
Syndrome seins-ovaires	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51</i>
Syndrome de lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>
Adénomes hypophysaires familiaux	<i>AIP</i>
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM, MRE11A</i>
Cancer gastrique diffus familial	<i>CDH1</i>
Carcinome papillaire rénal héréditaire	<i>FH, MET</i>
Hyperparathyroïdisme	<i>CDC73, CASR</i>
Maladie de cowden	<i>PTEN, PIK3CA</i>
Maladie de fanconi	<i>FANC</i>
Maladie de von hippel-lindau	<i>VHL</i>
Mélanome malin familial	<i>CDKN2A, MITF, BAP1, CDK4</i>
Néoplasies endocriniennes	<i>MEN1, RET, CDKN1B</i>
Neurofibromatoses	<i>NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1</i>
Phéochromocytome-parangliome héréditaire	<i>SDH, TMEM127, MAX, EPAS1</i>
Polyposes adénomateuses familiales	<i>APC, MUTYH</i>
Rétinoblastome	<i>RB1</i>
Syndrome de birt-hogg-dubé	<i>FLCN</i>
Syndrome de bloom	<i>BLM</i>
Syndrome de carney	<i>PRKAR1A</i>
Syndrome de gorlin	<i>PTCH1</i>
Syndrome de li-fraumeni	<i>TP53, CHEK2</i>
Syndrome de nijmegen	<i>NBN</i>
Syndrome de peutz-jeghers	<i>STK11</i>
Syndrome de polypose juvénile	<i>BMPR1A, SMAD4</i>
Xeroderma pigmentosum	<i>XP</i>

*Source INCA



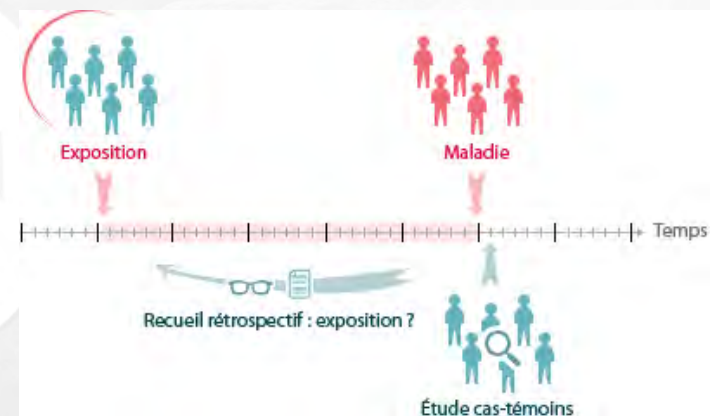
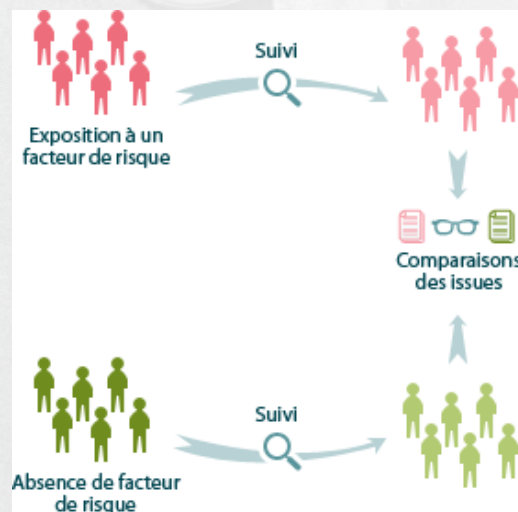
Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Quels arguments pour une susceptibilité génétique aux cancers bronchiques

- D'un point de vue épidémiologique, 2 type d'études peuvent répondre à cette questions.
- Un antécédent familial de cancer bronchique (parents au 1 degré) augmente le risque de cancer du poumon indépendamment du statut tabagique



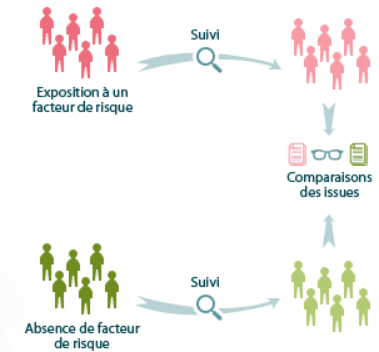


Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Etudes de cohorte



- Etude de Nitadori et Al. HR de 1.95 (CI95% 1.31-2.88)
- Cohorte de 102 255 personnes d'origine japonaise suivi pendant 13 ans

Table 2—Prevalence of Lung Cancer According to Family History of Lung Cancer and Overall Cancer in First-Degree Relatives (Parents and Siblings)*

Variables	Family History of Lung Cancer						Family History of All Cancers					
	Parents or Siblings		Parents		Siblings		Parents or Siblings		Parents		Siblings	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Person-years	1,094,533	22,199	1,099,152	17,580	1,111,918	4,814	880,040	236,691	926,973	189,759	1,047,294	69,438
No. of cases	765	26	774	7	781	10	607	184	658	133	719	72
HR	1.00	1.95	1.00	1.79	1.00	2.37	1.00	1.12	1.00	1.08	1.00	1.16
95% CI	(Ref)	1.31–2.88	(Ref)	1.10–2.89	(Ref)	1.27–4.43	(Ref)	0.95–1.33	(Ref)	0.89–1.30	(Ref)	0.91–1.48
Gender												
Men												
No. of cases	568	16	572	12	579	5	447	137	483	101	533	51
HR	1.00	1.69	1.00	1.79	1.00	1.64	1.00	1.13	1.00	1.11	1.00	1.10
95% CI	(Ref)	1.03–2.78	(Ref)	1.01–3.17	(Ref)	0.68–3.96	(Ref)	0.93–1.37	(Ref)	0.89–1.38	(Ref)	0.82–1.47
Women												
No. of cases	197	10	202	5	202	5	160	47	175	32	186	21
HR	1.00	2.65	1.00	1.82	1.00	4.40	1.00	1.10	1.00	0.99	1.00	1.32
95% CI	(Ref)	1.40–5.01	(Ref)	0.75–4.43	(Ref)	1.81–10.7	(Ref)	0.79–1.54	(Ref)	0.67–1.45	(Ref)	0.84–2.09

Nitadori et Al. Chest 2006

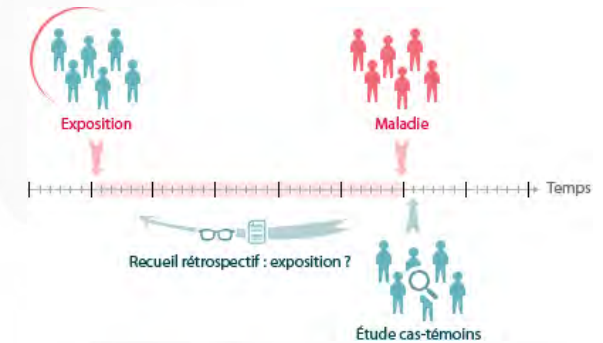


Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Etudes cas/témoins



Etude de Cote et Al. HR à 1.51 (IC95% : 1.39 – 1.63)

Analyse de 24 études de l'*International Lung Consortium*

24380 cas

23399 temoins



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Etudes cas/témoins

Table 3
The association between family history of lung cancer and lung cancer, by relative type.

	Family history of lung cancer in 1st degree relative	Family history of lung cancer in father	Family history of lung cancer in mother	Family history of lung cancer in sibling
Overall	OR (95% confidence interval) 1.51 (1.39, 1.63)	OR (95% CI) 1.25 (1.13, 1.39)	OR (95% CI) 1.37 (1.17, 1.61)	OR (95% CI) 1.82 (1.62, 2.05)
<i>Proband gender</i>				
Male	1.53 (1.37, 1.70)	1.23 (1.06, 1.43)	1.32 (1.05, 1.66)	2.07 (1.76, 2.45)
Female	1.48 (1.33, 1.65)	1.27 (1.09, 1.48)	1.43 (1.15, 1.77)	1.59 (1.35, 1.87)
<i>Proband ethnicity</i>				
White	1.46 (1.34, 1.58)	1.19 (1.07, 1.34)	1.37 (1.16, 1.62)	1.77 (1.56, 2.00)
Black/African	1.67 (1.16, 2.40)	1.48 (0.87, 2.54)	1.13 (0.55, 2.30)	2.07 (1.19, 3.60)
American				
Asian	2.38(1.50, 3.82)	2.82(1.54, 5.70)	0.97(0.39, 2.38)	4.35(1.83, 10.34)
<i>Proband histology</i>				
Small cell carcinoma	1.51 (1.33, 1.70)	1.33 (1.13, 1.57)	1.31 (1.00, 1.73)	1.63 (1.36, 1.95)
Non-small cell carcinoma	1.58 (1.44, 1.73)	1.40 (1.23, 1.59)	1.28 (1.07, 1.54)	1.77 (1.55, 2.02)
Squamous cell carcinoma	1.54 (1.39, 1.72)	1.32 (1.14, 1.53)	1.16 (0.91, 1.49)	1.85 (1.59, 2.16)
Large cell carcinoma	1.81(1.60, 2.06)	1.55(1.30, 1.92)	1.58(1.25, 2.10)	1.23(1.78, 2.56)
Adenocarcinoma	1.59 (1.45, 1.74)	1.25 (1.10, 1.43)	1.61 (1.34, 1.93)	1.85 (1.61, 2.12)
BAC	1.56(1.45, 1.69)	1.09(0.90, 1.35)	1.68(1.24, 2.12)	1.93(1.64, 2.70)
Non-small cell carcinoma, nos				
Carcinoma	1.78 (1.58, 2.01)	1.48 (1.24, 1.75)	2.24 (1.78, 2.83)	1.73 (1.44, 2.08)
Carcinoid	1.28(1.13, 1.45)	0.92(0.69, 1.10)	1.48(1.16, 1.92)	1.78(1.48, 2.42)
Others/missing	1.30(1.17, 1.48)	1.10(0.96, 1.35)	1.20(0.95, 1.62)	1.85(1.55, 2.30)
<i>Proband smoking status</i>				
Never smokers	1.25 (1.03, 1.52)	1.09 (0.82, 1.45)	1.10 (0.74, 1.66)	1.44 (1.07, 1.93)
Ever smokers	1.55 (1.42, 1.68)	1.27 (1.13, 1.43)	1.40 (1.17, 1.66)	1.91 (1.68, 2.17)
Former smokers	1.46 (1.29, 1.65)	1.23 (1.03, 1.47)	1.26 (0.97, 1.62)	1.83 (1.53, 2.18)
Current smokers	1.57 (1.37, 1.79)	1.33 (1.11, 1.59)	1.51 (1.15, 1.99)	1.85 (1.48, 2.32)
<i>Proband age at onset</i>				
<50	1.83 (1.47, 2.28)	1.68 (1.28, 2.20)	1.51 (1.04, 2.20)	3.72 (2.00, 6.90)
50+	1.45 (1.33, 1.57)	1.10 (0.97, 1.24)	1.27 (1.06, 1.52)	1.86 (1.65, 2.09)

All ORs are adjusted for age, gender, ethnicity, education, smoker type, pack years and study site, where appropriate.



Votre vie,
notre combat



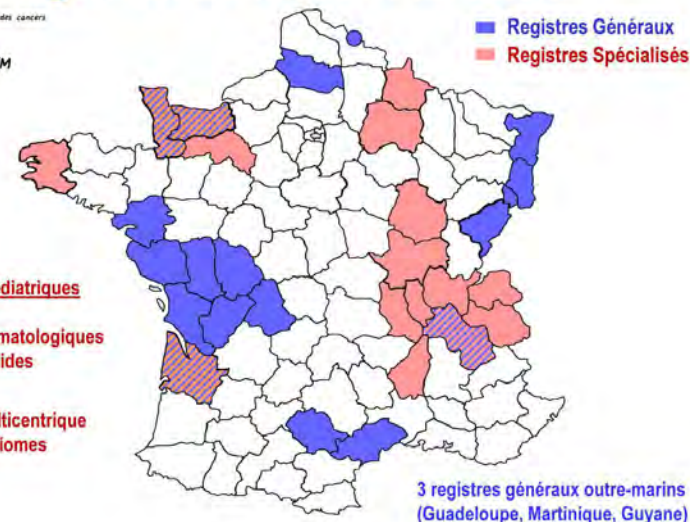
MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Etude Cas/Témoins

Registre Epidémiologie

- Registre SUEDOIS des cancers
 - 89000 cas de cancers survenues de 1958-1997
 - HR de 1.9 de cancers bronchiques chez un parents de 1^{er} degré
- Registre de l'ETAT de UTAH (US)
 - HR de 2.55

Les Registres de cancers en 2016





*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Quelles anomalies génétiques associés à un risque de cancers bronchiques

- Littérature très abondante
- Anomalies multiples souvent associées
- On abordera quelques exemples :
 - Polymorphisme du Cytochrome CYP1A1
 - Glutathione S transféras M1 (GSMT1)
 - Variant I572 du Gène CHEK2
 - SNP



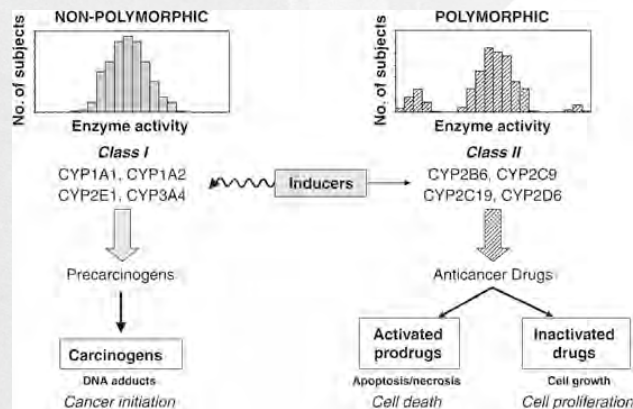
Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Polymorphisme Cytochrome CYP1A1

- Le cytochrome CYP1A1 joue un rôle important dans la bio activation de nombreux pro-carcinogènes.
- Bartsch et Al. a regroupé les résultats de plusieurs études cas-témoins publiées depuis 1990 sur les effets des variantes génétiques de CYP1A1, 1A2, 1B1,
- Les résultats ont montré qu'un certain nombre de variant CYP sont associés à un risque accru de cancer du poumon



Bartsch et Al. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2000



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Glutathione S transférase M1 (GSMT1)

- La GSMT₁ est une enzyme qui joue un rôle dans la désintoxication des composés électrophiles:
 - les médicaments,
 - les toxines environnementales
 - les agents cancérologènes
- Des variations génétiques de la GSMT₁ peuvent modifier la susceptibilité d'un individu
- Par Ex : le polymorphisme de GSMT1 augmente le risque de cancer bronchique avec un HR à 1.17 (IC95% 1.07-1.27)



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Variant I157 du gène CHEK2

- Le gène CHEK2 est impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire.
- Le variant I157T augmente le risque de plusieurs cancers (colon, sein, prostate) et est présent à une fréquence relativement élevée dans les populations du nord et de l'Europe centrale
- Les porteurs du variant rare (I157) ont une incidence de cancer du poumon significativement plus faible que les individus avec le génotype homozygote commun (HR=0.44, $p < 0,00001$).
- Ce résultat a été également retrouvé dans une étude en Pologne (HR= 0.3)
- Cependant la base physiopathologique de cet effet n'est pas claire.



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Analyse des SNP par « genome whole association study » (GWAS)

L'apport du « whole-exome sequencing » et du « whole-genome sequencing » ont permis l'étude des polymorphismes d'un nombre considérable de gènes (SNP).

→ Identification de plusieurs loci de susceptibilité au cancer bronchique:

Locus 15q25 (gènes *CHRNA3*, *CHRNA5*, *CHRNA4*)

Locus 5p15 (gène *TERT*)

Locus 6p,...



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Locus 15q25

ORIGINAL ARTICLE



Focused Analysis of Exome Sequencing Data for Rare Germline Mutations in Familial and Sporadic Lung Cancer

Yanhong Liu, PhD,^a Farrah Kheradmand, MD,^a Caleb F. Davis, PhD,^a Michael E. Scheurer, PhD,^a David Wheeler, PhD,^a Spiridon Tsavachidis, MS,^a Georgina Armstrong, MPH,^a Claire Simpson, PhD,^b Diptasri Mandal, PhD,^c Elena Kupert, MS,^d Marshall Anderson, PhD,^e Ming You, MD, PhD,^e Donghai Xiong, PhD,^e Claudio Pikielny, PhD,^f Ann G. Schwartz, PhD,^g Joan Bailey-Wilson, PhD,^h Colette Gaba, MPH,ⁱ Mariza De Andrade, PhD,^j Ping Yang, MD, PhD,^j Susan M. Pinney, PhD,^d The Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium, Christopher I. Amos, PhD,^f Margaret R. Spitz, MD^{3,*}

Table 1. Demographic and histologic characteristics of patients with familial and sporadic lung cancer

Characteristics	Familial LC (n = 54)	Sporadic LC ^a (n = 48)
Age of diagnosis		
Mean (SD)	56.0 (10.1)	60.9 (4.7)
Range	30-70	48-65
Sex		
Male (%)	22 (40.0)	44 (91.7)
Female (%)	32 (60.0)	4 (8.3)
Smoking history		
Ever-smoker (%)	46 (85.2)	48 (100)
Nonsmoker (%)	8 (14.8)	0 (0)
Cigarette pack-years		
Mean (SD)	52.3 (30.8)	60.3 (30.9)
Range	0-165	14-150
Histologic characteristics^b		
NSCLC	37 (86.0)	37 (90.5)
Adenocarcinoma	13 (30.2)	17 (40.5)
Squamous cell carcinoma	17 (39.5)	16 (38.1)
Large cell carcinoma	7 (16.3)	5 (11.9)
SCLC	6 (14.0)	4 (9.5)

^aOf the patients in the 48 sporadic cases of LC, 37 also had severe COPD.
^bNumbers do not add up because of missing data.
LC, lung cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer.

Table 2. List of 30 candidate deleterious germline mutations in familial and sporadic cases of lung cancer

Region	Disease association	Gene	Marker ^a	SNV/Indels	Ref./Alt.	RS ID	MAF in TG/ESP	CADD C-score ^b	N mutated familial vs. sporadic	Total N mutated LC cases
10q25.1	LC+SM+PF	CCDC147	10:106163533-SNV	p.Arg696Cys	C/T	rs41291850	0.0026/0.0072	16.2	2 : 1	3
9q34.2	SM	DBH	9:136501569-SNV	p.Val26Met	G/A	rs76856960	0.0034/0.0045	17.3	0 : 2 ^c	3
15q25.1	LC+SM+PF+COPD	IREB2	15:78783019-SNV	p.Gly747Glu	G/A	rs139092247	0.0014/0.0034	35	1 : 0	3
		CHRNA5	15:78880766-SNV	g. splice donor	G/A	rs200616965	NA	22.7	0 : 1 ^{c,d}	
		CHRNB4	15:78921343-SNV	p.Ala435Val	G/A	rs56317523	0.0008/0.0028	27.2	1 : 0	
16q22.1	PF	KARS	16:75665288-SNV	p.Arg421Cys	C/T	rs149772470	0.0002/0.0018	26.1	0 : 1 ^c	2
			16:75665146-SNV	p.Arg448Cys	G/A	rs77573084	0.0006/0.0030	19.6	0 : 1 ^{c,d}	
		WWOX	16:78466521-SNV	p.Arg310Cys	C/T	rs193001955	0.0006/0.0006	24.1	0 : 1 ^c	



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Locus 15q25

- La région de sensibilité 15q25 contient six régions codantes identifiées, dont trois gènes codant pour des récepteurs cholinergiques de la nicotine (CHRNA3, CHRNA5 et CHRNB4).
- L'équipe de Amos et Al. a publié une étude dans Nat Gen.
 - 2 populations cas/témoin
 - Texas 711 cancers/632 témoins
 - UK 2013 cancers/3062 témoins

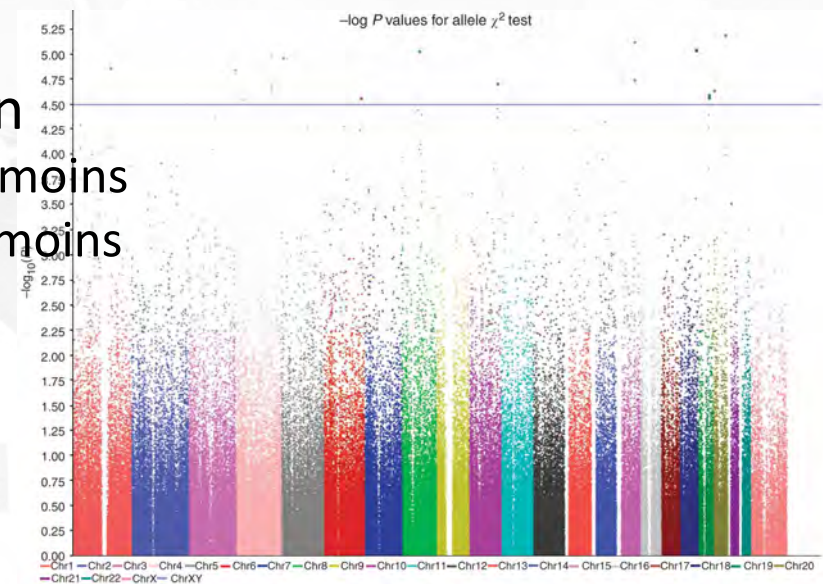


Figure 1.
Results from genome-wide association analysis of directly tested SNPs in the Texas discovery set using Illumina 300K HumanHap v1.1 Beadchips.



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Summary of ten fast-track SNPs analyzed in discovery and replication studies

Ref. allele ^a	Chromosome	Position (bp)	Nearest gene or RNA ^b	Discovery		Texas replication		UK replication		Combined	
				OR (95% CI)	P value ^c (trend P)	OR (95% CI)	P value ^c (trend P)	OR (95% CI)	P value ^c (trend P)	OR (95% CI)	P value (ind. d) (P value rep.) ^e
G	1	156493941	<i>CRP</i>	0.76 (0.67–0.86)	2.05×10^{-5} (1.60×10^{-5})	0.93 (0.79–1.10)	0.426 (0.421)	Not done		0.82 (0.74–0.91)	7.40×10^{-6} (0.426)
G	3	191833163	<i>ILIRAP</i>	1.46 (1.23–1.74)	2.12×10^{-5} (1.94×10^{-5})	1.05 (0.83–1.32)	0.709 (0.708)	1.05 (0.891–1.20)	0.512 (0.512)	1.16 (1.05–1.28)	7.80×10^{-6} (0.451)
C	4	145615286	<i>GYP A</i>	1.30 (1.16–1.46)	8.49×10^{-6} (8.67×10^{-6})	0.92 (0.79–1.06)	0.267 (0.262)	1.00 (0.91–1.09)	0.970 (0.970)	1.06 (1.00–1.14)	$>1 \times 10^{-5}$ (0.556)
G	4	148991033	<i>ARHGAP10</i>	0.65 (0.53–0.80)	4.90×10^{-5} (4.45×10^{-5})	0.82 (0.64–1.07)	0.143 (0.144)	1.03 (0.89–1.21)	0.667 (0.664)	0.86 (0.78–0.97)	$>1 \times 10^{-5}$ (0.704)
A	8	72944049	<i>MSC</i>	1.30 (1.16–1.47)	1.04×10^{-5} (1.21×10^{-5})	1.12 (0.96–1.31)	0.144 (0.142)	0.98 (0.89–1.07)	0.613 (0.620)	1.09 (1.02–1.16)	1.25×10^{-5} (0.770)
C	10	119436858	<i>EMX2</i>	0.74 (0.65–0.85)	1.42×10^{-5} (1.37×10^{-5})	1.02 (0.85–1.21)	0.849 (0.848)	1.00 (0.91–1.11)	0.948 (0.948)	0.92 (0.85–0.99)	$>1 \times 10^{-5}$ (0.880)
A	15	76593078	<i>LOC123688</i>	1.30 (1.15–1.47)	1.76×10^{-5} (1.94×10^{-5})	1.34 (1.14–1.57)	0.00036 (0.00047)	1.33 (1.22–1.44)	1.94×10^{-11} (3.61×10^{-11})	1.32 (1.24–1.41)	3.15×10^{-18} (2.88×10^{-14})
G	15	76681394	<i>CHRNA3</i>	1.31 (1.16–1.48)	9.84×10^{-6} (1.14×10^{-5})	1.33 (1.13–1.55)	0.00042 (0.00052)	1.32 (1.20–1.43)	2.33×10^{-10} (3.53×10^{-10})	1.32 (1.23–1.39)	7.00×10^{-18} (3.91×10^{-13})
G	18	68265455	<i>CBLN2</i>	0.59 (0.47–0.75)	1.09×10^{-5} (1.12×10^{-5})	0.84 (0.62–1.12)	0.252 (0.226)	1.04 (0.88–1.23)	0.655 (0.636)	0.85 (0.76–0.96)	$>1 \times 10^{-5}$ (0.859)
C	20	52949270	<i>DOK5</i>	0.75 (0.66–0.85)	6.24×10^{-6} (8.60×10^{-6})	0.91 (0.77–1.07)	0.243 (0.240)	1.05 (0.96–1.16)	0.266 (0.264)	0.93 (0.87–0.99)	$>1 \times 10^{-5}$ (0.704)

ature was set according to definitions for top SNPs provided for Illumina Hap300 v1.1 platform.

transcribed sequence, as reported by Illumina.

lue from χ^2 test for alleles, bottom line is P value from Armitage-Doll trend test.



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Locus 15q25

- Gènes de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine
 - Impliqués dans la vulnérabilité à la dépendance à la nicotine
 - Associés au cancer bronchique mais aussi à BPCO et cancers ORL
- Majoration du risque de cancer bronchique par majoration de l'addiction au tabac ??
- Chez les non fumeurs : Plusieurs variants de ce locus ont été associés au cancer bronchique



Récepteurs nicotiques de l'acétylcholine:

- Récepteurs transmembranaires ubiquitaires
 - Exprimés dans l'épithélium bronchique (2 isoformes : $\alpha 7$ et $\alpha 3$)
 - Rôle dans la réparation des lésions de l'épithélium :
 - $\alpha 3$ surexprimé dans les cellules migrantes sur les berges d'un épithélium lésé

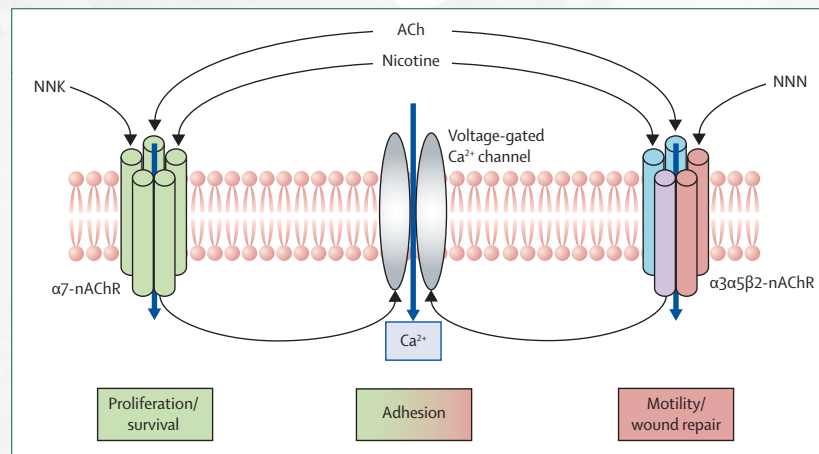


Figure 3: Nicotine cholinergic signalling system in bronchial mucosal cells

The two main categories of nAChRs are shown in green ($\alpha 7$ -nAChR) or pink ($\alpha 3\alpha 5\beta 3$ -nAChR). The same colours show the participation of these receptors in downstream effects. nAChR=nicotinic acetylcholine receptor. NNK=4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. ACh=acetylcholine. NNN=N-nitrosornornicotine. Ca=calcium.



Locus 15p25

- Le polymorphisme des gènes *CHRNA* prédispose au cancer bronchique par la modulation :
 - Capacités de migration
 - Réparation des lésions tissulaires
 - Potentiel invasif et de métastases

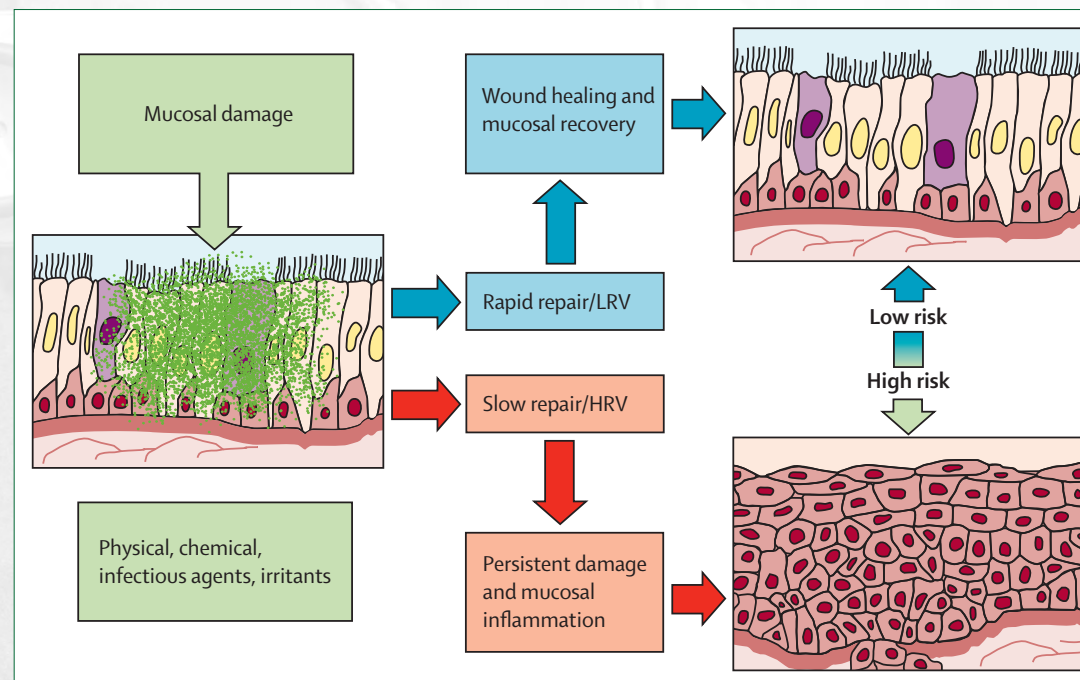
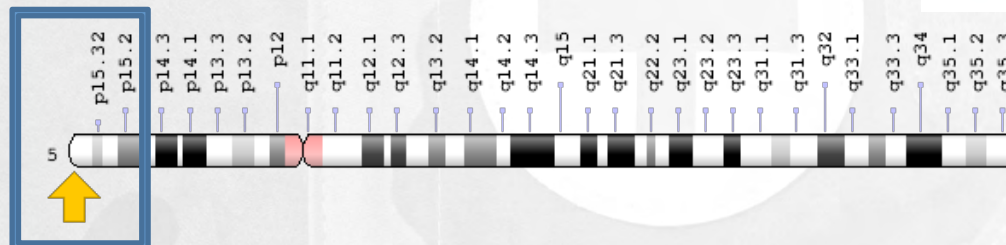
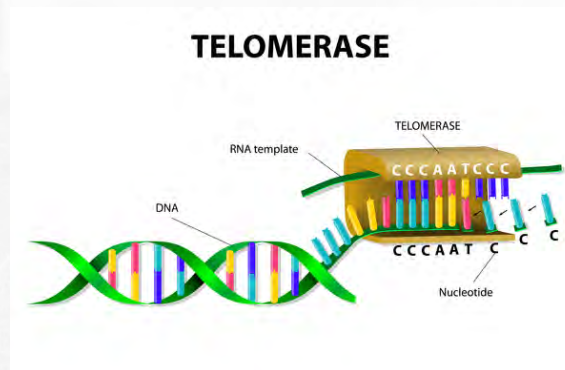


Figure 4: Role of *CHRNA* variants as determinants of rapid or slow repair of the bronchial mucosa after damage
LRV=low-risk variants. HRV=high-risk variants.



Locus 5p15

- **Gene *TERT*** : human telomerase reverse transcriptase gène
 - > 90% des tumeurs expriment la télomérase
 - Régénération des télomères permet la prolifération des cellules cancéreuses
- 2 variants associés à un risque augmenté de cancer bronchique
 - rs402710 (OR = 1.14)
 - rs2736100 (OR = 1.15)





Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Données chez les non fumeurs

European Journal of Cancer (2012) 48, 1299–1311



Available at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.ejconline.com



Review

Lung cancer in never smokers – A review

Sébastien Couraud^{a,b,*}, Gérard Zalcman^{b,c}, Bernard Milleron^{b,d}, Franck Morin^b, Pierre-Jean Souquet^{a,b}

Table 2
Principal genomic polymorphisms associated with a risk of lung cancer in never smokers.

Pathway	Gene	Protein	Studied polymorphism	OR (95% confidence interval)	Comments	Ref.
Carcinogenic metabolism (polycyclic aromatic hydrocarbons, nitroaromatics, arylamines)	<i>CYP1A1</i>	Enzyme involved in early (phase 1) metabolism steps	T3801C (MspI) A2455G (Ile462Val)	NS 2.21 [1.12–4.37]	Role in hormone-dependent cancers?	95 95
	<i>GSTM1</i>	Enzyme involved in late (phase 2) metabolism steps (conjugation)	Null genotype	NS	If associated with the Ile462Val polymorphism of <i>CYP1A1</i> , OR= 4.67 [2.00–10.9]. Role in cancers before the age of 50?	95 148
DNA repair	<i>NQO1</i>	Phase 1 and 2 enzyme	Pro187Ser	NS	Protective factor in 'heavy' smokers (relation dose / odds ratio) Expression differential increased in the presence of <i>ERCC2</i> Asp312Asn and Lys751Gln polymorphisms	149
	<i>XRCC1</i>	DNA base repair enzyme	Arg399Gln	2.4 [1.2–5.0]		98
	<i>ERCC2 (XPD)</i> <i>MLH1</i>	Nucleotide repair enzyme Mismatch repair enzyme	Lys751Gln and Asp312Asn GG Genotype	NS 1.64 [1.10–2.44]		101 103 150
Inflammation pathways	<i>IL10</i>	Inflammation mediator	TT genotype of rs1800871	2.5 [1.3–5.1]	If associated with atopy, asthma, chronic cough	107
	<i>TNF</i>		CC genotype of rs1799964	0.36 [0.17–0.77]		107
	<i>IL1-β-31T/C</i> <i>IL1-RN</i>		TT genotype Allele *2 VNTR	2.24 [1.15–4.38] 5.09 [1.39–18.67]		108 108
	<i>IL6</i>		Allele 634 G	1.44 [1.07–1.94]		108

Couraud et Al. ERJ 2012



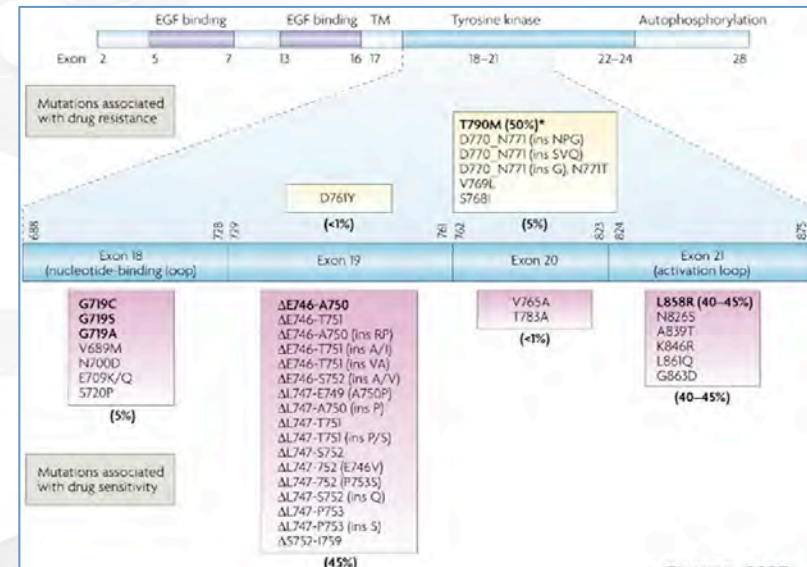
Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Cas Familiaux de cancer du poumon

- Dans la littérature, il existe des rares cas familiaux de cancers bronchiques et notamment par des mutations germinales de l'EGFR, BRCA2, NBN.
- Quatre types de mutations de l'EGFR ont été décrits :
 - Exon 20 : T790M, R776H
 - Exon 21 : V843I et P848L



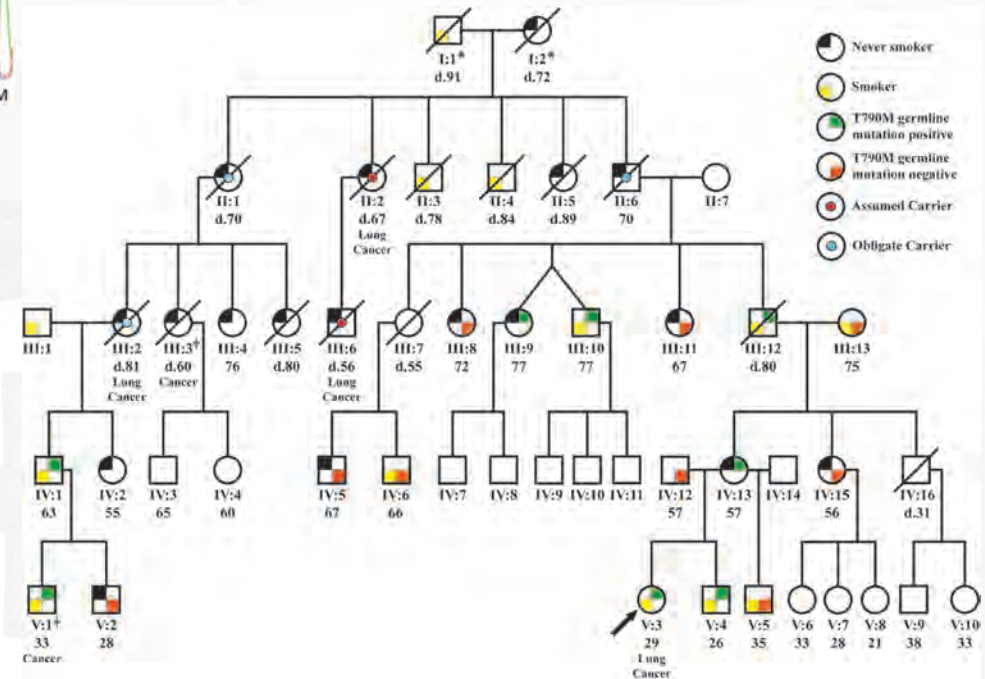
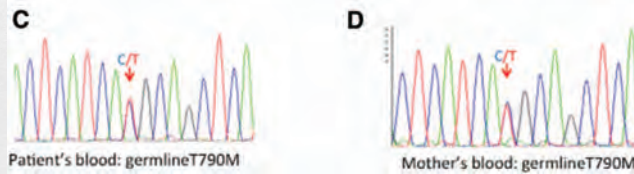
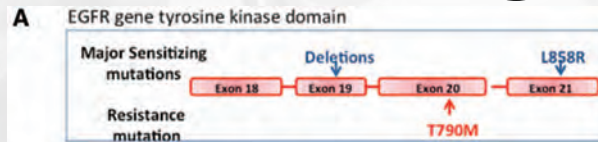


Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Mutation germinale T790M





Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Hereditary Lung Cancer Syndrome Targets Never Smokers with Germline *EGFR* Gene T790M Mutations

Adi Gazdar, MD,*† Linda Robinson, MS,‡ Dwight Oliver, MD,† Chao Xing, PhD,§ William D. Travis, MD,||
Junichi Soh, MD,¶ Shinichi Toyooka, MD,¶¶ Lori Watumull, MD,# Yang Xie, PhD,**
Kemp Kernstine, MD,†† and Joan H. Schiller, MD,‡‡

TABLE 1. Summary of Literature Regarding Lung Cancer Patients with Germline T790M Mutations and Family Member with Lung Cancer (Mutation Status Known and Assumed)

Reference	Case	Family	Other Family Members with Lung Cancer/ Relationship to Proband	Ethnicity	Age	Sex	Smoker	Tumor	T790M Germline Mutation	Second <i>EGFR</i> Gene Mutation	Comment
Bell et al. ²¹	1	1	Proband	White	50	M	S	5 ADCs	Yes	5 tumors L858R in 2 of 5 delL747-T751 in 1 of 5	Multiple bilateral nodules
Bell et al. ²¹	2	1	Yes, brother	White	55	M	?	ADC	Yes	G719A	Widespread metastases
Bell et al. ²¹	3	1	Yes, mother	White	62	F	?	ADC	Mutation assumed	NA	
Bell et al. ²¹	4	1	Yes, grandfather	White	72	M	?	ADC	Mutation assumed	NA	
Girard et al. ¹⁸	5	2	Proband	East Indian	66	F	NS	ADC	Yes	L858R	Multiple bilateral nodules
Girard et al. ¹⁸	6	2	Yes, father	East Indian	41	F	NS	NA	Mutation assumed	NA	
Girard et al. ¹⁸	7	3	Proband	White	56	M	NS	ADC	Yes	L858R	Widespread metastases
Girard et al. ¹⁸	8	3	Yes, either father or mother	White	72/80	M/F	S	N/A	Mutation assumed	NA	
Prudkin et al. ¹⁹	9	4	Proband	?	72	F	NS	2 ADCs 1 LCNEC	Yes	None in 3 tumors	
Prudkin et al. ¹⁹	10	4	Yes, sister	?	?	F	?	ADC	Mutation unknown	NA	
Oxnard et al. ¹⁴	11–12	5, 6	One case had a sibling with cancer	?	44/73	F/M	NS/S	ADC	Yes	Both had exon 19 deletions	
Oxnard et al. ¹⁴	13	7	No	?	44–73	F	NS	ADC	Yes	6 Nodules—4 had L858R, 2 exon 19 deletions	
Tibaldi et al. ²⁰	14	8	Proband	White	72	F	NS	ADC	Yes	Del; E746-A750 in exon 19	Bilateral pulmonary lesions
Tibaldi et al. ²⁰	15	8	Yes, sister	White	74	F	NS	NSCLC	Yes	None	
UTSW V-3	16	9	Proband	White	29	F	S	ADC	Yes	L858R	
UTSW II-2	17	9	Yes, great-great-aunt of proband	White	67	F	NS	NA	Mutation assumed	Unknown	
UTSW III-6	18	9	Yes, son of case 17	White	56	M	NS	NA	Mutation assumed	Unknown	
UTSW III-2	19	9	Yes, distant aunt of proband	White	81	F	NS	NA	Obligate carrier	Unknown	



Mutation germinale T790M

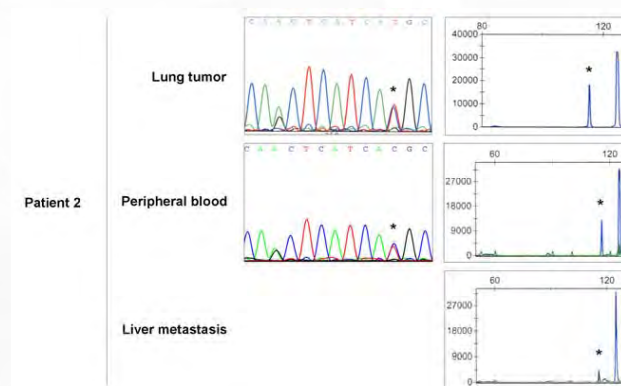
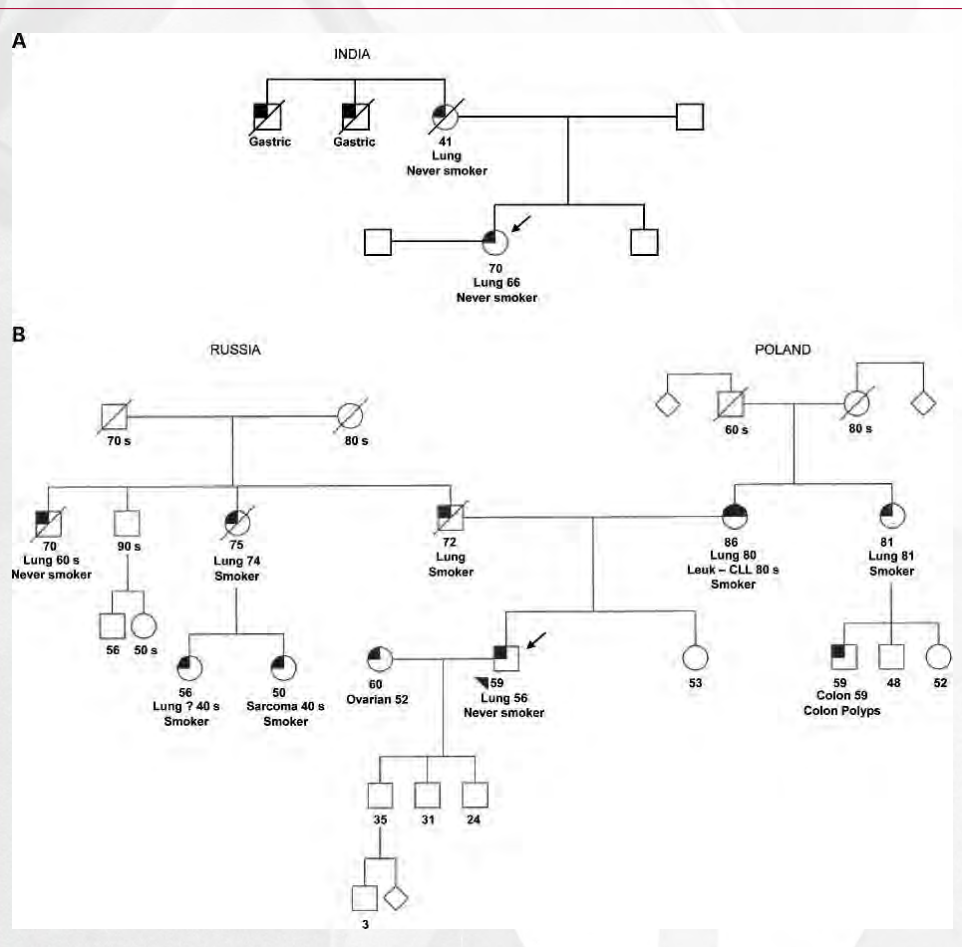


Fig. 3. Pedigrees of patients found to have a germ line *EGFR* T790M mutation. Numbers, ages of family members; arrows, probands; Lung, patients with lung cancer (followed by age at onset); Leuk, leukemia; CLL, chronic lymphoid leukemia; Gastric, gastric cancer.



Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Mutation germinale EGFR

A Strasbourg : détection de mutations germinales de l'EGFR chez 2 patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules

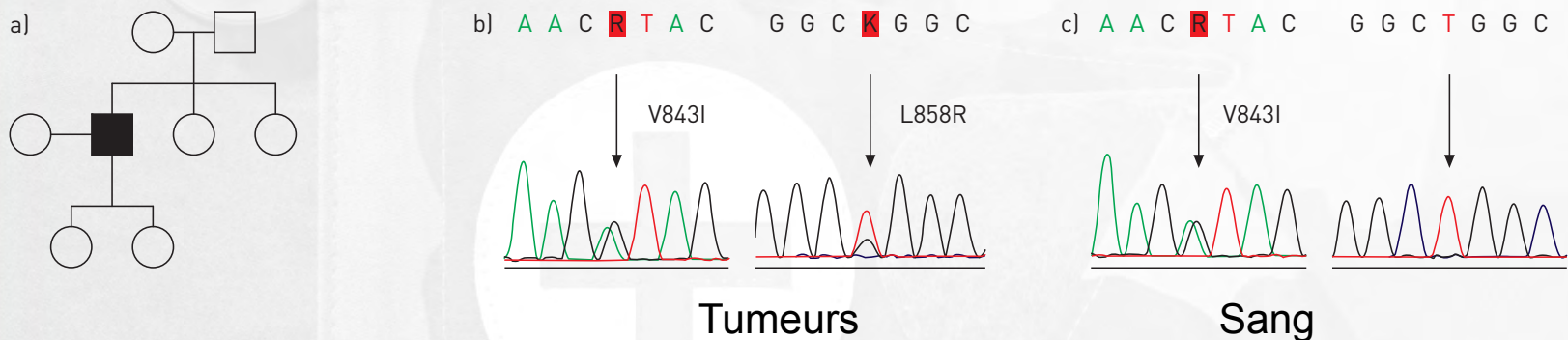
Cas n°1 : Un homme caucasien de 63 ans, non fumeur, adénocarcinome bronchique avec atteinte pleurale

Analyses moléculaires :

sur tissu tumoral : double mutation EGFR : L858R et V834I

sur tissu sain : détection de la mutation V834I

Stabilité sous TKI-EGFR (10 mois de traitement)





Votre vie,
notre combat



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Mutation germinale EGFR

Cas n°2 : Une femme de 31 ans, caucasienne, tabagisme actif, adénocarcinome bronchique avec métastase cérébrale

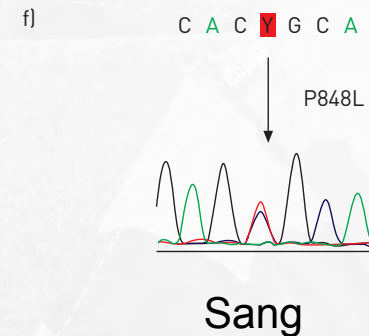
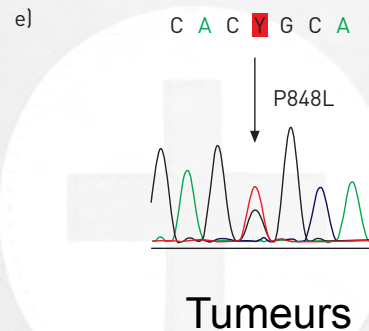
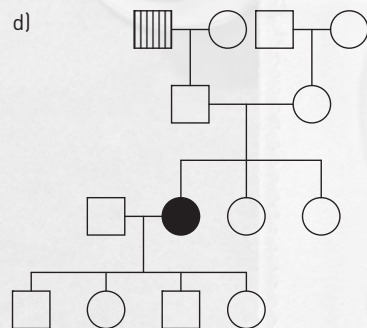
Analyses moléculaires :

sur tissu tumoral : mutation *EGFR* P848L

sur tissu sain : mutation *EGFR* P848L

Progression sous TKI-EGFR

Pas d'histoire familiale de cancer bronchique





*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Conclusion

- Le Cancer Bronchique ne fait pas partie de cancers à risque familiale majeur.
- Mais il existe des déterminants génétiques pouvant favoriser les cancers bronchiques.
- L'identification de ces polymorphismes par exemple a pour intérêt une meilleure compréhension des mécanismes d'oncogenèses et potentiellement cibler des populations à risque



*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE

Conclusion

- Pas de recommandations de dépistage familial de cancers du poumon
- Ni d'indication de consultation oncogénétique systématique
- Il faut néanmoins toujours garder à l'esprit cette possibilité et orienter vers une consultation d'oncogénétique au moindre doute.



Service de santé
des armées

*Votre vie,
notre combat*



MINISTÈRE
DE LA DÉFENSE



Un remerciement tout particulier au Pr MARGERY qui a
quitté notre service pour de plus hautes fonctions