

An abstract graphic of a molecular structure, composed of numerous blue and grey spheres of varying sizes connected by thin lines, resembling a network or a complex molecule. The structure is positioned on the right side of the page, extending from the top to the bottom.

Génétique et thérapie d'orientation

Dépistage génétique du cancer en vue d'améliorer la thérapie

Meilleure compréhension du lien entre les mutations génétiques et la formation du cancer

Veillez noter : On trouvera dans le Glossaire les définitions des termes en caractères gras du texte, de même que d'autres termes.

Le dépistage génétique peut grandement aider au diagnostic et au traitement du cancer. La détection de la composition génétique des tumeurs peut aider à déterminer lesquelles sont détruites plus efficacement par l'entremise de certaines thérapies que d'autres et, par conséquent, quels patients sont le plus susceptibles d'en bénéficier. On sait maintenant que des cancers peuvent se développer à cause de changements génétiques et épigénétiques dans des cellules normales. Il peut se développer des mutations dans presque tout organe du corps, soit spontanément, soit sous des influences environnementales telles que celle la cigarette. Certaines de ces mutations s'appliquent à des gènes qui règlent la division cellulaire; d'autres stimulent la division cellulaire et par conséquent la croissance tissulaire; d'autres, enfin, suppriment ou désactivent le mécanisme responsable de la division cellulaire.

Savoir quelles mutations affectent une croissance tissulaire normale peut mener à des thérapies axées sur le cancer

On apprend à connaître les gènes qui mutent habituellement le plus durant l'évolution d'un cancer en détectant la constitution génétique de différentes variétés de cancer et en étudiant quelles voies de communication normales mènent au contrôle de la division cellulaire et de la croissance tissulaire sont affectées. Une fois que ces mutations génétiques sont identifiées et qu'on a compris leur effet sur la division cellulaire, on peut élaborer des thérapies axées sur ces mutations et en développer les effets pour tâcher de ralentir ou d'arrêter la croissance de la tumeur.

Ce genre de thérapie ciblée peut être particulièrement utile de deux façons.

- 1) La thérapie conventionnelle traite les cellules cancéreuses qui sont à se diviser, mais beaucoup de cellules normales se divisent aussi chaque jour pour remplacer des cellules vieilles et usées. Cette thérapie conventionnelle ne peut pas distinguer entre les « mauvaises » cellules en mitose (cellules cancéreuses) et les « bonnes » cellules en mitose (cellules normales). Si une tumeur particulière a une mutation contre laquelle on a institué un traitement, la personne présentant cette tumeur est beaucoup plus susceptible de bénéficier de ce traitement ciblé que quelqu'un dont la tumeur n'a pas la mutation.

- 2) De même, la chimiothérapie conventionnelle peut se révéler très toxique, tuant des cellules responsables de la poussée des cheveux et de la paroi du tube digestif en même temps que les cellules cancéreuses. En revanche, la toxicité associée à de telles thérapies ciblées tend à être de beaucoup moindre, car ces thérapies tuent, non pas les cellules normales, mais seulement les cellules tumorales qui ont la mutation contre laquelle on a institué la thérapie.

En recherchant des tumeurs pour déceler des mutations particulières à la suite de leur ablation chirurgicale, on peut maintenant choisir les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement, tout en épargnant ceux qui n'en profiteraient vraisemblablement pas. Des guides de pratique internationalement reconnus commencent à recommander le dépistage génétique préalablement au traitement d'échantillon de tumeurs, dans le but de discerner quels patients seraient le plus susceptibles d'en bénéficier.

Détection d'une importante mutation dans le cancer du sein : HER2/neu et Herceptin

On retrouve, parmi les exemples de la détection génétique à des fins d'orientation thérapeutique, celui d'une mutation connue sous le nom de mutation HER2/neu, qu'on retrouve dans 20 % à 25 % des cas de cancer du sein. Cette mutation s'accompagne d'une croissance plus agressive et de l'augmentation de tumeurs résistantes à la chimiothérapie. Les patientes dont les tumeurs ont cette mutation bénéficieront très probablement d'un traitement ciblé connu sous le nom de trastuzumab (la marque déposée s'appelle du nom, plus prononçable, d'Herceptin), tandis que celles qui n'ont pas la mutation n'en bénéficieront pas. L'Herceptin est un anticorps fabriqué qui bloque la protéine du gène muté contribuant à la croissance incontrôlée de la tumeur. L'Herceptin est en outre généralement bien toléré, surtout parce qu'il ne touche que les cellules cancéreuses, et non les cellules normales de l'organisme. Cette coûteuse thérapie est donc très efficace; on peut l'appliquer exclusivement aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier, tandis que son administration comporte très peu de risques.

Dépistage génétique des personnes atteintes de cancer (plutôt que de leurs tumeurs) pour réduire la toxicité liée au traitement

Sélection des patients présentant un plus grand risque de toxicité liée à la thérapie



Le dépistage des cellules normales des cancéreux (plutôt que de leurs cellules tumorales) peut aussi aider à déterminer quels patients s'exposent à subir la toxicité reliée à la thérapie, en se fondant sur la présence de différents allèles fixés sur les chromosomes du patient. Les patients atteints de cancer côlorectal, par exemple, sont souvent traités par une combinaison d'agents chimiothérapeutiques qui inclut un médicament nommé irinotecan. On

a d'abord établi des doses sécuritaires du médicament, se basant sur un niveau acceptable d'effets toxiques, sans égard à la connaissance de la constitution génétique des patients. On sait maintenant, cependant, que les patients homozygotes pour un certain allèle génétique (connu sous le nom d'UGT 1A1 *28) sont prédisposés à un risque plus élevé d'infection dû au nombre extrêmement faible de globules blancs constaté d'une à deux semaines après l'administration du médicament. Cela paraît une conséquence de la réduction de la transformation métabolique et de la réduction de la disposition d'irinotecan dans l'organisme, associées à la présence de l'allèle sur les deux chromosomes.

Cette information génétique permet maintenant d'identifier les patients qui risquent moins une infection due à l'usage de doses conventionnelles d'irinotecan (c'est-à-dire ceux qui ne sont **hétérozygotes** que pour l'allèle ou qui n'en sont aucunement porteurs). Il se poursuit actuellement des études visant à évaluer l'efficacité de traitements du cancer chez des patients génétiquement choisis de façon à ce que la dose et la fréquence du traitement soit fonction de la présence ou de l'absence de l'allèle prédictif de la toxicité.