

## **L'instabilité chromosomique et l'aneuploïdie dans le cancer ovarien**

Chénou Francine, Capo-chichi D. Callinice

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

### **Résumé**

La plupart des cancers sont aneuploïdes. L'aneuploïdie est le résultat d'une instabilité chromosomique numérique due à la perte de fonction des protéines de l'enveloppe nucléaire ou de la lamina nucléaire. Elle intervient dans l'initiation et la progression du cancer ovarien en cas d'inactivation de la voie de régulation de p53. Les mutations des gènes des lamines A/C, émérine et BANF1 autrefois appelé BAF1 (Barrier to Autointegration Factor 1) seraient responsables de la formation des cellules aneuploïdes et de la survenue du cancer ovarien.

**Mots clés:** Les lamines A et B, l'émérine, instabilité chromosomique, aneuploïdie, cancer ovarien.

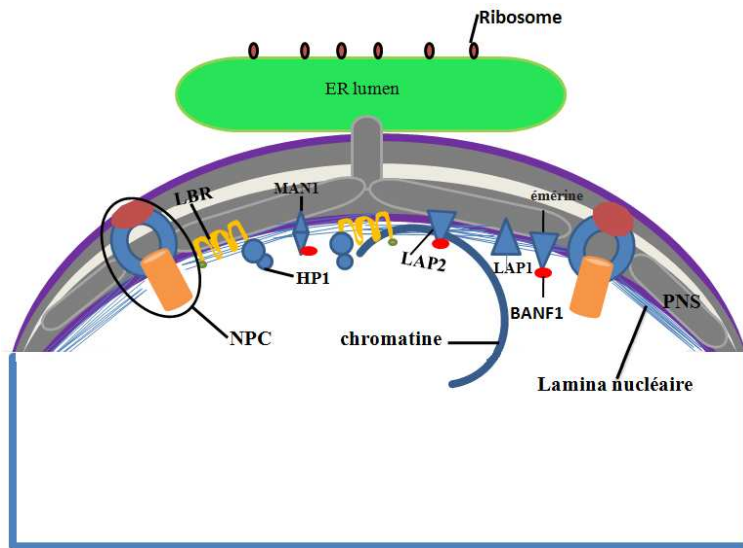
### **Introduction**

Le cancer est une maladie caractérisée par l'envahissement progressif d'un organe et/ou de l'organisme entier, par des cellules devenues insensibles aux mécanismes de régulation de l'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (1). Le noyau des cellules cancéreuses perd sa forme arrondie; cette observation permet de poser le diagnostic d'un cancer. Le cancer ovarien a un taux de mortalité plus élevé que tous les cancers gynécologiques (2). Dans le cancer ovarien, la taille et la morphologie du noyau sont corrélées avec le degré de modifications génétiques (3). Les Changements moléculaires de la matrice et de l'enveloppe nucléaire (EN) entraînent une déformation de la morphologie du noyau, associée à la signalisation des oncogènes (3). Theodor Boveri fût le premier à démontrer qu'il existe un lien entre l'aneuploïdie et la formation de tumeur (4). La majorité des cancers ovariens sont aneuploïdes et possèdent une hyper-diploïdie [ $>46$  chromosomes] à une hypo-tétraploïdie [ $<96$  chromosomes]. L'aneuploïdie fait suite un défaut dans la ségrégation des chromosomes causée par une mitose anormale. Elle contribue à l'initiation et à la progression de la majorité des cancers humains (5,6). Le changement morphologique nucléaire est dû à la perte de fonction des protéines structurales de l'EN telles que les lamines, l'émérine et BANF1 (7). Il y a deux types de lamines: les lamines de type A (lamine A/C) et les lamines de type B (lamines B1 et B2), qui sont codées respectivement par les gènes LMNA, LMNB1 et LMNB2 (8). Cette revue fera une synthèse des travaux réalisés sur l'aneuploïdie due à une instabilité numérique des chromosomes, ainsi que son implication dans la survenue du cancer ovarien.

### **Enveloppe nucléaire (EN)**

L'EN est composée des membranes nucléaires externe et interne, des complexes de pores nucléaires ou NPC (Nuclear Pores Complexes). Elle forme l'interface entre le noyau et le cytoplasme et est essentielle pour le maintien de l'identité biochimique de chaque compartiment (9). La lamina nucléaire composée principalement des lamines de type A et B, est localisée en dessous de la membrane nucléaire interne (Figure1). Les lamines de type A et B sont des filaments intermédiaires qui interagissent entre elles et avec d'autres protéines de la membrane nucléaire interne ainsi que la chromatine (10). Les changements de l'organisation de l'EN mènent

à une modification mécanique du cytoplasme. L'enveloppe nucléaire joue un rôle dans la physiologie normale des cellules (10).



**Figure1** : Structure de l'enveloppe nucléaire. Cette figure montre quelques protéines de la membrane nucléaire interne (INM) telles que les LAP1 et LAP2 (Lamin A associated Polypeptides 1 et 2), LBR (Lamin B Receptor) et éméline. Ces protéines interagissent avec HP1 (Heterochromatin Protein 1) et BANF1 (Barrier to Autointegration Factor) ce qui permet d'établir des liens avec la chromatine.

### Lamina nucléaire

La lamina nucléaire constituée essentiellement des lamines est importante pour le maintien de la structure, la forme et la stabilité du noyau. Les lamines dans la lamina nucléaire et le nucléoplasme, déterminent la forme et la taille nucléaire, la résistance à la déformation du noyau et l'ancrage des NPCs. Chez les mammifères les lamines de type A comprennent les lamines A et C qui sont codées par un même gène LMNA (11,12). Ces protéines sont obtenues par épissage alternatif du gène LMNA et sont identiques pour les 566 premiers résidus d'acides aminés. Elles sont différentes du côté C-terminal. La lamine A possède 92 acides aminés de plus que la lamine C du côté C-terminal (9,13). Les lamines de type B comprennent les lamines B1 et B2 codées respectivement par les gènes LMNB1 et LMNB2. Les lamines A et B, comportent un motif CAAX du côté C-terminal (où C représente la cystéine, A un acide aminé aliphatique et X habituellement un résidu hydrophobe). Ce motif permet à la protéine d'accepter le groupement farnésyle. La farnésylation est sous le contrôle de la farnésyle transférase et se fait sur la cystéine du motif CAAX de la pré-lamine. La farnésylation est suivie du clivage du motif AAX par une endopeptidase. Ensuite, il y a la carboxyméthylation du C-terminal suivie d'une protéolyse dans le domaine C-terminal par une protéase intégrale de la membrane, qui est le Zmpste24 (13). La farnésylation est nécessaire pour l'assemblage des lamines nouvellement synthétisées dans la lamina nucléaire à la télophase/interphase. Contrairement à la lamine A, la lamine B reste farnésylée de manière permanente (Figure2).

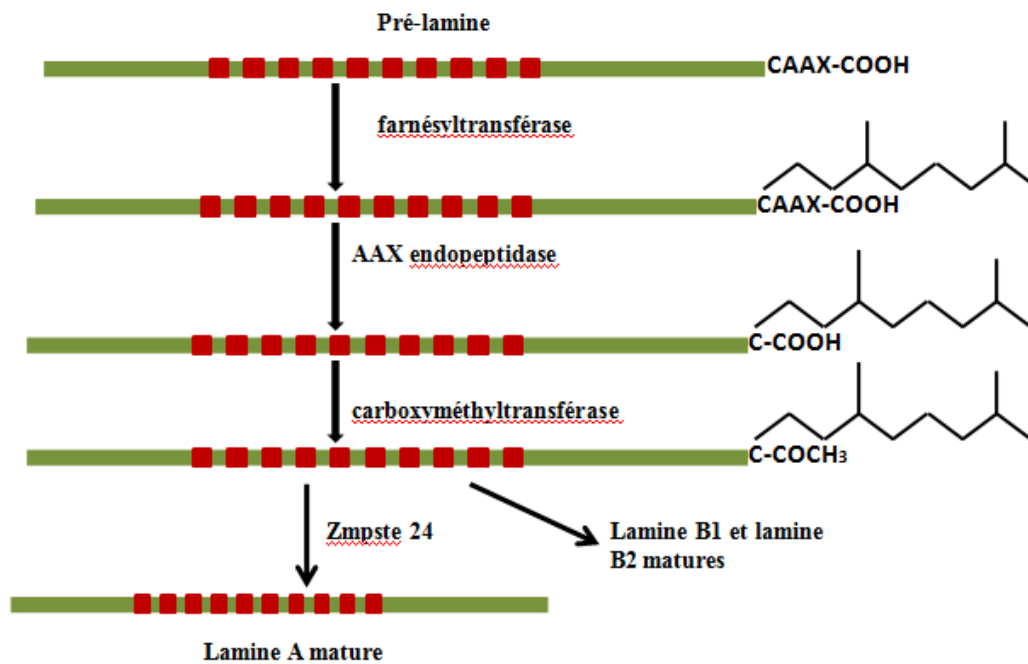


Figure 2 : Mécanisme de maturation des lamines

### Les causes de l'aneuploïdie.

Les instabilités chromosomiques à la suite de la suppression de la lamine A peuvent conduire les cellules diploïdes à avoir une anomalie de la mitose qui provoquerait la formation de cellules polyploïdes (figure 3). Ces dernières donneront plus tard des cellules aneuploïdes caractéristiques des cellules cancéreuses (7). Ainsi donc, les changements numériques du caryotype d'une espèce peuvent être classifiés soit en aneuploïdie ou en polyploïdie. L'aneuploïdie est définie comme un changement du nombre de chromosomes qui n'est pas un multiple exact du caryotype haploïde (4). L'aneuploïdie est due à plusieurs phénomènes tels que la perte de fonction des protéines de l'EN (7).

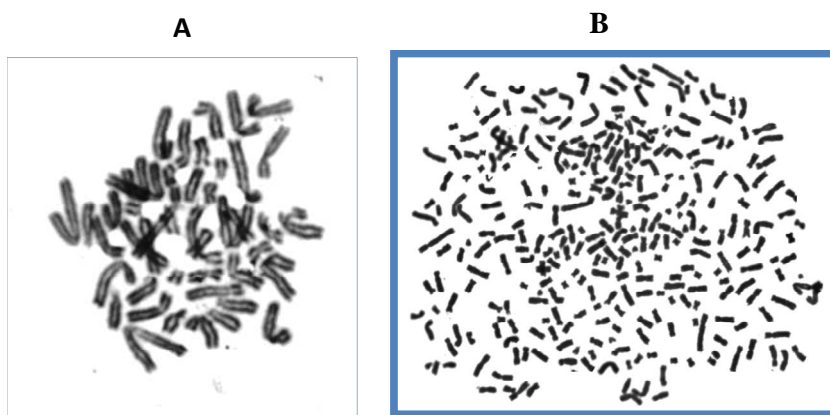
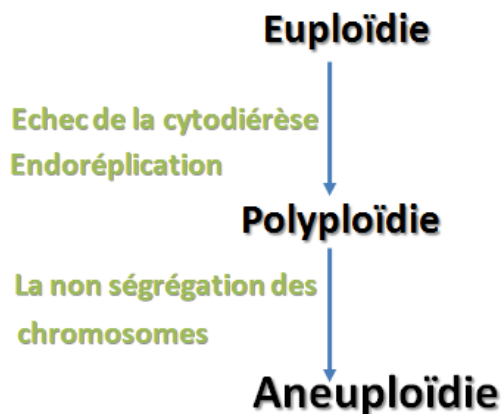


Figure 3 : (A) Caryotype diploïde (n=46 chromosomes) d'une cellule normale de l'ovaire. (B) Caryotype polyploïde/aneuploïde d'une cellule du cancer de l'ovaire OVCAR3

Il existe des interactions entre le cytosquelette et les composants de l'EN primordiales dans la progression mitotique. A l'interphase, la taille, la forme, et la rigidité du noyau sont déterminées par l'EN et la lamina nucléaire. La Mutation ou la perte de fonction des protéines de l'EN telles que l'émérine, le MAN1, le BANF1 et les lamines produit des phénotypes mitotiques nucléaires similaires. Ces phénotypes mitotiques sont : la déformation du noyau, la non ségrégation des chromosomes, et la formation de ponts mitotiques. Cela suggère que l'EN et les protéines associées, jouent des rôles cruciaux dans la cytotdiérèse et la mitose. Chez les mammifères, la perte ou la mutation de l'émérine ou les lamines A/C provoque la déformation du noyau. La protéine BANF1 est nécessaire à la condensation des chromatines et la ségrégation des chromosomes (11). La perte de fonction de l'émérine influence la localisation des centrosomes (7). La mutation du gène de la lamine A/C ou la perte de fonction de ces dernières mène à un échec de la mitose. L'absence de l'une des protéines induirait des changements morphologiques du noyau associés à la formation des cellules polyploïdes (3,4,7,14) qui déboucheront sur des cellules aneuploïdes (Figure 4). L'aneuploïdie interfère avec la croissance et le développement des organismes (4,5). La perte ou le gain de chromosomes entraîne l'instabilité chromosomique numérique.

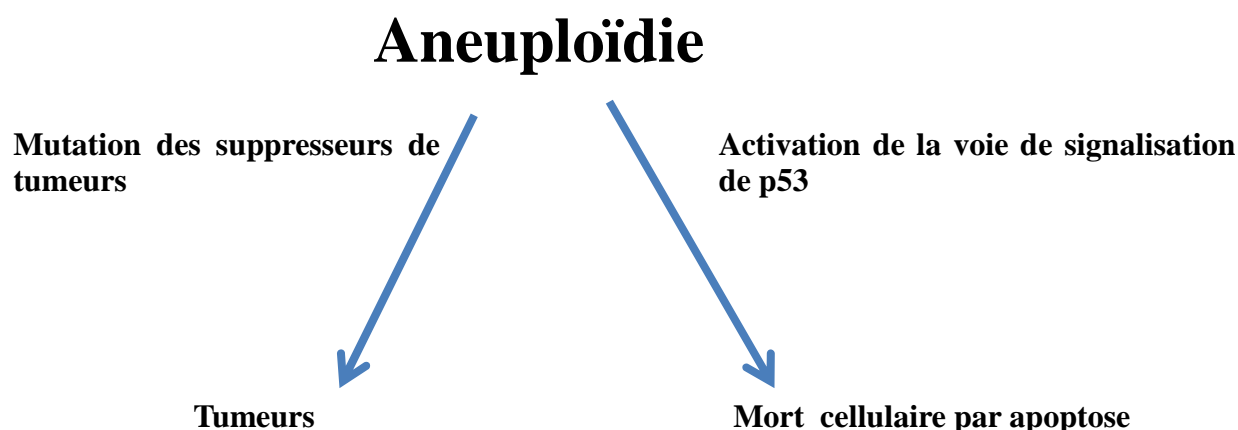


**Figure 4** : Mécanisme de la formation d'une cellule aneuploïde

### **L'aneuploïdie et la survenue du Cancer ovarien**

La surface libre de l'ovaire humain est couverte par une couche unique de cellules épithéliales. Cette couche est l'épithélium extérieur ovarien et occupe environ 1% d'un ovaire normal. Mais dans le cancer ovarien, on observe une prolifération importante des cellules épithéliales devenues anormales (néoplasiques) avec formation d'une couche stratifiée (15). Ces cellules atypiques précancéreuses sont caractérisées par une variété d'anomalies génomiques telles que l'inactivation des gènes de réparation de l'ADN, l'instabilité chromosomique, un nombre anormal de centrosomes, une mitose anormale (16).

Les cellules néoplasiques acquièrent des modifications morphologiques significatives, y compris la taille, la forme, et la perte des domaines nucléaires. Lorsqu'il y a la formation d'une cellule aneuploïde par la perte de fonction des protéines de l'EN, la voie de signalisation de p53 est activée et la cellule meurt par apoptose. Mais en cas de perte de la fonction de p53, une cellule épithéliale ovarienne aneuploïde prolifère indéfiniment et il y a la formation d'une tumeur. L'aneuploïdie intervient ainsi dans la tumorigenèse lorsqu'il y a inactivation de la voie de p53.



**Figure 5:** Implication de l'aneuploïdie dans le cancer

### Conclusion

Les lamines et l'émérine sont des protéines importantes pour le maintien de la morphologie nucléaire et sont nécessaires pour une bonne division cellulaire. On observe la perte de fonction des protéines de l'EN dans le cancer ovarien. Ces modifications entraînent la formation des cellules aneuploïdes et les déformations nucléaires observées dans les cancers ovariens. Ces caractéristiques peuvent servir de biomarqueurs pour le diagnostic du cancer ovarien.

### Références

1. Costes V, Chatelet F.P. La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux, 2005.
2. Swisher EM, Taniguchi T, Karlan BY. Molecular scores to predict ovarian cancer outcomes: A Worthy Goal, but not ready for prime time. *JNCI*, 104: 642–5, 2012.
3. Capo-chichi CD, Cai KQ, Simpkins F, Ganjei-Azar P, Godwin AK, Xu XX: Nuclear envelope structural defects cause chromosomal numerical instability and aneuploidy in ovarian cancer. *BMC Medicine*, 9:28-39, 2011.
4. Torres EM, Williams BR et Amon A. Aneuploidy: Cells losing their balance. *Genetics*, 179: 737–46, 2008.
5. Storchova Z et Kuffer C. The consequences of tetraploidy and aneuploidy. *Journal of Cell Science*, 121: 3859-66, 2008.
6. Margolis RL. Tetraploidy and tumor development. *Cancer cell*, 353-54, 2005.
7. Capo-chichi CD, Cai KQ, Testa JR, Godwin AK, Xu XX. Loss of GATA6 leads to nuclear deformation and aneuploidy in ovarian cancer. *Molecular and Cellular Biology*, 29: 4766–77, 2009.
8. Goldberg MW, Huttenlauch I, Hutchison CJ, Stick R. Filaments made from A and B type lamins differ in structure and organization. *Journal of Cell Science*, 121: 215-25, 2008.
9. Holaska JM, Wilson KL et Mansharamani M. The nuclear envelope, lamins and nuclear assembly. *Cell Biology*, 14: 357–364, 2002.
10. Stewart CL, Roux KJ et Burke B. Blurring the Boundary: The nuclear envelope extends its reach. *Science*, 318: 1408-12, 2007.

11. Wilson KL et Foisner R. Lamin-binding Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biology, 2009.
12. Lammerding J, Fong LG, Ji JY, Reue K, Stewart CL, Young SG et Lee RT. Lamins A and C but not Lamin B1 regulate nuclear mechanics. The Journal of Biological Chemistry, 281: 25768–80, 2006.
13. Crisp M et Biurke B. The nuclear envelope as an integrator of nuclear and cytoplasmic architecture. Febs Letters, 582: 2023–32, 2008.
14. Broers JL, Kuijpers HJ, Ostlund C, Worman HJ, Endert J, Ramaekers FC. Both lamin A and lamin C mutations cause lamina instability as well as loss of internal nuclear lamin organization. Experimental Cell Research, 304:582-92, 2005.
15. Okamura H, Katabuchi H, Nitta M, Ohtake H. Structural changes and cell properties of human ovarian surface epithelium in ovarian pathophysiology. Microscopy Research and Technique, 69:469-81, 2006
16. Nguyen HG et Ravid K. Tetraploidy/Aneuploidy and stem cells in cancer promotion: The role of chromosome passenger proteins. Journal of Cellular Physiology, 208: 12–22, 2006.