

## PALB2/FANCN, acteur dans la prédisposition au cancer du sein ?

Nancy Hamel, Marc Tischkowitz, William D. Foulkes

> Moins de 30 % des cancers du sein héréditaires sont dus à des mutations dans des gènes connus dont la plupart participent aux processus de réparation de l'ADN (par exemple, *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *CHK2*) [1]. D'autres gènes participant à ce processus constituent donc des cibles potentielles pour des mutations prédisposant au développement du cancer du sein. Le gène *PALB2*, situé dans la région 16p12.1, a été récemment identifié en tant que partenaire du gène *BRCA2* et est nécessaire à l'ancrage de *BRCA2* aux structures nucléaires, permettant ainsi à *BRCA2* de jouer son rôle dans le processus de réparation de l'ADN double-brin par recombinaison homologue [2]. Par ailleurs, des études récentes montrent que les mutations bialléliques dans *PALB2*, également appelé *FANCN*, causent l'anémie de Fanconi et produisent un phénotype très similaire à celui résultant des mutations bialléliques dans *BRCA2* [3, 4]. Ces observations suggèrent que des mutations monoalléliques dans *PALB2* pourraient prédisposer au cancer du sein comme celles qui surgissent dans *BRCA2*. Récemment, Rahman *et al.* ont identifié cinq mutations troncatrices monoalléliques dans *PALB2* chez 10 femmes provenant d'une cohorte de 923 individus comptant une histoire familiale de cancer du sein. Les auteurs ont estimé que ces mutations augmentent le risque de cancer du sein d'un facteur 2,3 [5]. Parallèlement, une mutation fondatrice dans *PALB2* a été décelée dans la population finlandaise et associée à une augmentation de risque d'un facteur 4 chez les individus porteurs [6]; ces études pointent *PALB2* comme un élément

important dans la prédisposition au cancer du sein.

Nous avons séquencé *PALB2* chez 119 probants issus de familles dont certains membres ont été victimes, soit de cancer du sein, soit de cancer de la prostate; sur ces 119 personnes, 84 proviennent d'une population fondatrice, soit canadienne-française, soit juive ashkénaze [7]. Notre analyse n'a identifié qu'une seule nouvelle mutation, 299delT (position 299 dans la séquence formée de nucléotides), chez une patiente d'ethnicité mixte atteinte d'un cancer du sein. Aucune mutation n'a été observée chez les Canadiens français ou les Juifs ashkénazes. La mutation 229delT et la délétion 2521delA, décrites par Reid *et al.* [3], ont été introduites dans la séquence du gène *PALB2* par mutagenèse ponctuelle dirigée et transfectées dans des cellules où les protéines mutantes ont été exprimées sous forme de protéines de fusion pour évaluer leur fonctionnalité (Figure 1). Les résultats montrent clairement que les deux protéines de fusion *PALB2* mutées sont incapables, non seulement de s'attacher à *BRCA2* comme le fait la protéine sauvage, mais également d'effectuer la réparation de l'ADN double-brin par recombinaison homologue.

Cependant, nous ignorons toujours si la présence de ces mutations à l'état hétérozygote affecte réellement les fonctions de réparation d'ADN chez les porteurs lorsqu'une copie non mutée demeure présente dans leurs cellules. Pour répondre à cette question, nous avons directement analysé les tumeurs des patients porteurs de ces deux muta-

M. Tischkowitz, W.D. Foulkes : Programme en Génétique du cancer, Départements d'oncologie et de génétique humaine, Centre du cancer Ségal, Sir M.B. Davis, Hôpital Général Juif, Montréal, Québec, Canada.

N. Hamel, W.D. Foulkes : Programme en Génétique du cancer, Départements d'oncologie et de génétique humaine, Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill, 1625, avenue des Pins, bureau L3-401, Montréal (Québec), H3G 1A4 Canada. [nancy.hamel@mcgill.ca](mailto:nancy.hamel@mcgill.ca)

tions. Comme dans le cas de *BRCA2*, les tumeurs *PALB2* expriment les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone sous forme de protéine. L'hybridation comparative sur puces à ADN génomique total (CGH-*array*) démontre que le profil du nombre de copies chromosomiques est généralement semblable pour les tumeurs liées à *PALB2* et à *BRCA2*. En revanche, quelques différences existent. La perte chromosomique d'une partie de la région 18q a été observée dans les 4 tumeurs malignes où *PALB2* est muté mais pas dans les tumeurs où *BRCA2* est muté. De plus, une région couramment perdue sur 8p dans les tumeurs *BRCA1/2*, ainsi que dans les tumeurs de cancer du sein sporadiques n'ayant pas de mutations germinales, est préservée dans les tumeurs *PALB2*.

La perte d'hétérozygotie est un événement fréquemment observé dans la progression tumorale. C'est un phénomène par lequel l'allèle « normal » d'une tumeur hétérozygote pour une mutation est perdu ou inactivé, laissant l'allèle muté comme seule source d'expression pour la protéine, contribuant ainsi à la progression tumorale. Toutefois, notre analyse CGH-*array* n'a permis de détecter aucune perte chromosomique dans la région 16p dans les tumeurs *PALB2*, et la comparaison de séquences incluant



chacune de nos mutations démontre que l'allèle normal et l'allèle muté sont tous deux présents en quantité comparable dans les tumeurs *PALB2*. La perte d'hétérozygotie ne semble donc pas être un mécanisme lié à la progression de ces tumeurs ; il n'est toutefois pas exclu que la copie « normale » de *PALB2* dans ces tumeurs soit inactivée par une mutation ponctuelle située ailleurs dans la séquence du gène.

Les résultats à ce jour indiquent que *PALB2* peut être responsable d'une proportion modeste de cas héréditaires de cancer du sein (environ 1,5 %) [5-7]. De plus, la présence de mutations fondatrices fréquentes dans *PALB2* chez les Canadiens français ou les Juifs ashké-

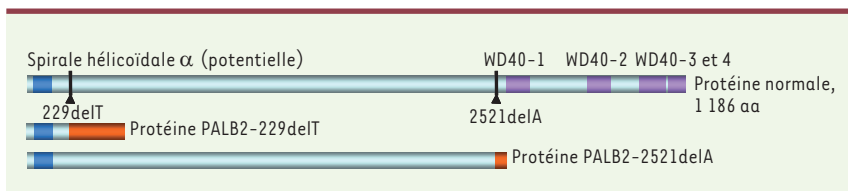
nazes, deux populations où de telles mutations dans *BRCA2* sont présentes et bien caractérisées, ne semble pas probable. En revanche, la très forte histoire familiale de cancer du sein associée à la mutation 299delT, la mutation la plus rapprochée de la position 5' du gène observée jusqu'à maintenant, suggère la possibilité d'une corrélation génotype-phénotype et l'existence de mutations conférant un risque plus élevé que celui précédemment décrit [5]. L'analyse CGH-array révèle que malgré de nombreuses similarités, il existe tout de même des différences moléculaires entre les tumeurs *PALB2* et les tumeurs *BRCA2* qui pourraient se traduire par différents mécanismes de

progression tumorale chez les porteurs respectifs. Le processus exact par lequel une mutation monoallélique dans *PALB2* peut induire la formation d'un cancer du sein demeure inconnu ; cependant une perte de fonction totale ou un effet dominant négatif inhibant la réparation d'ADN sont peu probables. Une autre possibilité serait que *PALB2* soit un gène suppresseur de tumeur haploinsuffisant ; l'étroite relation entre les fonctions de *PALB2* et de *BRCA2* pourrait être particulièrement sensible aux effets de dosage. La détection et la caractérisation de mutations additionnelles dans le gène *PALB2*, ainsi que des analyses biochimiques de cette protéine seront des facteurs clés pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires en cause dans la progression de ces tumeurs. ♦

### A role for PALB2/FANCN in breast cancer predisposition?

#### RÉFÉRENCES

1. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2339-47.
2. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell* 2006 ; 22 : 719-29.
3. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 162-4.
4. Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 159-61.
5. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 165-7.
6. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature* 2007 ; 446 : 316-9.
7. Tischkowitz M, Xia B, Sabbaghian N, et al. Analysis of PALB2/FANCN-associated breast cancer families. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 6788-93.



**Figure 1. Conséquences des mutations 229delT et 2521delA sur la structure de PALB2.** Les zones grises représentent les régions formées des acides aminés normaux de la protéine. La position des mutations respectives, à partir desquelles le code de lecture est changé, est indiquée sur la protéine sauvage, et les régions constituées de nouveaux acides aminés créés par le changement au code de lecture sont représentées en orange pour chaque protéine mutante. On peut voir que la protéine mutée dérivée de la mutation 229delT, en particulier, possède une longue série de 99 nouveaux acides aminés non présents dans la protéine sauvage. Les 4 motifs WD40 (en mauve sur la protéine sauvage) servant aux interactions protéine-protéine sont manquants, ce qui signifie que si ces protéines sont produites dans les cellules des porteurs, elles ont sans doute perdu la capacité d'interagir avec bon nombre des partenaires normaux de PALB2. Il est à noter qu'un motif spirale hélicoïdale de type alpha est potentiellement situé dans la partie amino-terminale de la protéine sauvage (en bleu) et est conservé dans les deux protéines de fusion et pourrait également favoriser ce type d'interaction. Cependant, l'observation expérimentale qui établit que ces protéines mutantes de fusion ne sont plus capables de s'attacher à BRCA2 suggère que ce sont les motifs WD40 qui sont nécessaires pour cette interaction.

**ILLUSTRATION DES ARTICLES (VIGNETTES) :** p. 117 : mise en évidence *in vitro* des différents stades de développement de cellules nerveuses (photo Corinne Demerens - © Photothèque Inserm) - p. 157 : réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et endosomes (© photo Thierry Galli) - p. 163 : mise en évidence d'un gène codant pour un canal ionique (photo Nicolette Farman - © Photothèque Inserm). - p. 169 : marquage immunohistochimique d'une coupe de lésion d'athérosclérose chez la souris (© photo Antonino Nicoletti) - p. 177 : œuf humain âgé de deux jours après fécondation *in vitro* (photo Jacques Testart - © Photothèque Inserm) - p. 185 : neurone du tronc cérébral (photo Alain Sans - © Photothèque Inserm) - p. 191 : oocystes de *Toxoplasma gondii* (© photo Dominique Buzoni-Gatel) - p. 197 : la première division méiotique de l'ovocyte de souris, image confocale d'un ovocyte de souris en prométaphase de première division de méiose, le fuseau de division est en vert, les chromosomes en rouge (© photo Katja Wassmann) - p. 205 : séquences d'ADN (photo Bertrand Jordan - © Photothèque Inserm) - p. 213 : cellules nerveuses (photo Pascal Dournaud - © Photothèque Inserm).