

IMPLICATION DE CERTAINES MUTATIONS DANS LES GÈNES BRCA1 ET BRCA2 SUR LA PRÉDISPOSITION AU CANCER DU SEIN ET AU CANCER OVARIEN

LUCIAN NEGURĂ^{1*}, ANCA-MIHAELA HUMĂ¹,
VLAD ARTENIE¹, EUGEN CARASEVICI²

Mots-cléf : gènes BRCA, cancer mammaire, cancer ovarien, hérédité.

Résumé : Le cancer du sein, ainsi que celui ovarien, est une maladie fréquente chez les femmes, ayant un traitement assez difficile et, malheureusement, de sérieuses répercussions sur le physique ; c'est pourquoi il s'avère essentiel que la maladie soit dépistée dès les phases précoces. La prédisposition génétique est responsable de 5% des cancers et de 25% des cas apparus avant l'âge de 30 ans [Breast Cancer Linkage Consortium, 1997]. Nous présentons ici l'implication des gènes suppresseurs des tumeurs BRCA1 et BRCA2 sur cette prédisposition.

INTRODUCTION

Les causes générales du cancer du sein et de l'ovaire restent, pour la plupart du temps, inconnues. Cependant, environ 5 % des cas sont causés par les mutations génétiques, qui sont héréditaires [Lynch, 1985]. La notion de formes héréditaires de cancer était connue dès le XIX^e siècle, sur la notion de formes familiales. Les études épidémiologiques sont venues conforter cette impression et ont conclu à un risque augmenté lorsqu'il existait une histoire familiale, de l'ordre de 3 ou 4 fois selon les antécédents. Les analyses d'épidémiologie génétique ont apporté la preuve d'une hérédité autosomique dominante, liée à la transmission d'un gène majeur de fréquence allélique rare et de forte pénétrance. Il a donc été estimé que 5 à 10 % des cancers survenaient dans un tel contexte [Lynch, 1985]. L'hérédité dans la survenue des cancers est un problème qui n'a été abordé que de façon récente, depuis une vingtaine d'années. Grâce aux progrès de la génétique, les chercheurs ont pu localiser des gènes permettant de cibler des familles à risque de cancer du sein et ovarien. Ces découvertes sont très importantes quand on connaît la fréquence du cancer du sein, qui reste source d'une mortalité importante. Si une majorité de cas est sporadique, survenant en dehors de tout contexte familial, on retrouve dans 25 % une concentration familiale [Anderson, 1985]. Le risque génétique concernerait des milliers de femmes dans chaque pays.

LES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Le cancer du sein est une des plus communes et importantes maladies qui affectent la femme. Les estimations actuelles indiquent le fait qu'une femme sur huit qui atteignant l'âge de 95 ans développera le cancer mammaire [American Cancer Society, 1994]. Le traitement du cancer du sein en stade avancé est souvent inefficace et défigurant, ce qui rend la détection précoce une importante priorité dans le management médical de cette maladie. Le cancer de l'ovaire, quoique moins fréquent que celui du sein, s'avère souvent rapidement fatal, étant la quatrième la plus commune cause de mortalité due au cancer chez les femmes occidentales.

Les facteurs génétiques contribuent à une certaine proportion de l'incidence du cancer mammaire, estimée à environ 5% de tous les cas, mais à approximativement 25% des cas apparus avant l'âge de 30 ans [Lynch, 1985]. Suivant l'inflexion de la courbe de l'incidence fonction de l'âge environ l'âge de 50 ans, le cancer du sein a été sous divisé en deux types : à développement précoce (early-onset) et à développement tardif (late-onset). Les mutations d'un seul gène, BRCA1, sont considérées [Rosen, 2003] à y être responsables pour environ 45% des familles ayant une très haute incidence du cancer du sein, et pour au moins 80% des familles ayant une incidence élevée pour les deux cancers, mammaire et ovarien. Des efforts intenses pour isoler le

gène BRCA1 ont été menés depuis que celui-ci a été cartographié [Hall, 1990] pour la première fois en 1990 sur le bras court du chromosome 17 (17q). Un deuxième locus susceptible, BRCA2, cartographié [Wooster, 1994] sur le bras chromosomique 13q, apparaît être responsable d'une proportion de cancer mammaire à développement précoce proche de celle trouvée pour BRCA1. À cette différence près, BRCA2 ne semble pas lui influencer le risque de cancer ovarien. La susceptibilité restante pour le cancer mammaire à développement précoce semble à toute évidence attribuable à d'autres gènes du cancer familial pas encore cartographiés, ainsi qu'à certaines mutations germinales dans des gènes comme TP53, qui code pour la protéine suppresseur de tumeurs p53. Il a également été suggéré [Swift, 1976 et 1991] que les porteurs hétérozygotes des formes défectives du gène prédisposant à l'ataxie téléangiectasie présentent un risque élevé de développer le cancer du sein. Le cancer mammaire à développement tardif est lui aussi familial à l'origine, même si le risque pour les membres d'une famille sont moins élevés que ceux pour le cancer mammaire à développement précoce.

Semblable à d'autres gènes impliqués dans le cancer familial, BRCA1 semble coder pour un suppresseur de tumeurs, une protéine qui agit comme régulateur négatif de la croissance tumorale [Scully, 1999]. Les allèles qui prédisposent au cancer portent d'une manière typique des mutations provoquant la perte ou la diminution de la fonction du gène. La prédisposition au cancer s'hérite comme un caractère génétique dominant, alors que l'allèle de prédisposition se comporte généralement dans les cellules somatiques comme une allèle récessive [Hall, 1990]. Pour cette raison, une seule copie héritée de l'allèle mutante cause la prédisposition et c'est la perte ou l'inactivation de l'allèle sauvage qui complète une des étapes dans l'évolution vers la malignité. Lorsqu'une perte chromosomique est observée dans les tumeurs mammaires ou ovariennes chez les patients porteurs des allèles BRCA1 de prédisposition, la copie sauvage de BRCA1 est invariablement perdue alors que l'allèle présumé mutant sera retenu. Ces arguments supportent l'hypothèse que BRCA1 serait un suppresseur tumoral et suggèrent le fait que la protéine fonctionnelle BRCA1 serait présente dans le tissu épithélial mammaire et ovarien normal et serait altérée, réduite ou absente au sein des tumeurs des mêmes tissus.

Une fois que le gène BRCA1 a été localisé et cartographié, une collection de clones cDNA a été réalisée afin d'identifier la séquence, la structure et l'éventuelle fonction des différentes régions du gène [Miki, 1994].

La traduction conceptuelle des cDNA a révélé une seule et longue phase ouverte de lecture (ORF), possédant un présomptif codon d'initiation flanqué de ce que ressemble fort à des séquences de Kozak consensus. Cette ORF (Open Reading Frame) code pour une protéine de 1863 acides aminés. Des recherches bioinformatiques ont identifié près de l'extrémité N-terminale de cette protéine une région considérablement similaire aux domaines protéiques en doigt de zinc. Cette séquence contient des résidus cystéine et histidine présents dans le motif doigt de zinc consensus (C_3HC_4), ainsi que d'autres résidus communs avec d'autres protéines des bases de données contenant ce même motif. Le gène BRCA1 est composé de 22 exons codants éparpillés sur environ 100 kilo bases de l'ADN génomique. Même si des expériences de Northern Blot effectuées sur les fragments cDNA de BRCA1 ont montré l'existence d'un seul ARNm de 7,8 kilo bases, plusieurs possibilités d'épissage alternatif ont également été trouvées, ainsi qu'une grande hétérogénéité dans l'usage de la jonction d'épissage située près de l'extrémité 5' des ARN pré messagers de BRCA1. Ceci nous amène devant une grande variabilité de maturation des ARN pré messagers, avec l'existence de plus d'une douzaine de variants ARNm maturés possibles.

Plus de 500 mutations ou variations de séquence ont déjà été décrites sur BRCA1, et le plus souvent une mutation semble unique pour chaque famille [Hacia, 1996]. Près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission dominante autosomique présentent une anomalie chromosomique de cette région. Pour les familles n'ayant que des cancers du sein, on retrouve l'anomalie dans environ 45% des cas. Certaines familles n'ayant que des cancers de l'ovaire ont aussi une anomalie de BRCA1. Les hommes porteurs d'une anomalie BRCA1 ne semblent pas avoir un risque accru de cancer.

L'anomalie génétique de BRCA1 est transmise de façon dominante, autosomique mais avec une pénétrance incomplète. Environ 50% des enfants portent ce trait. Les femmes porteuses du trait ont un risque de développer un cancer du sein pendant leur vie dans 55 à 85% des cas et un cancer de l'ovaire dans 15 à 45% des cas.

Tableau I. Comparaison entre les deux gènes BRCA1 et BRCA2
[http://www.thedoctorsdoctor.com/labtests/brca_genes]

<i>Caractéristique</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Chromosome	17q21	13q12
Gène	100 kb	70 kb
Protéine	1863 acides aminés	3418 acides aminés
Fonction	Suppresseur de tumeurs. Interagit avec les protéines nucléaires Rôle possible dans la réparation de l'ADN.	Suppresseur de tumeurs. Interagit avec les protéines nucléaires Rôle possible dans la réparation de l'ADN.
Mutations	>500 identifiées	>200 identifiées
Risque de cancer du sein	>70% jusqu'à l'âge de 80 ans	>60% jusqu'à l'âge de 70 ans
Age lors du développement	40-50 ans	50 ans et plus
Risque d'autres tumeurs	30-60% de cancer ovarien jusqu'à l'âge de 70 ans. Cancer de prostate et de colon.	Cancer du sein chez l'homme. Cancer ovarien, de vessie, de prostate, de pancréas.
Mutations dans les cancers de sein non-familiaux	< 5%	< 5%
Epidémiologie	Des mutations spécifiques sont plus communes dans certains groupes ethniques.	Des mutations spécifiques sont plus communes dans certains groupes ethniques.
Pathologie du cancer de sein	Plus grande incidence du cancer médullaire (13%) et tumeurs de grade plus élevé. DCIS moins fréquent.	Variable, peut être spécifique de la mutation

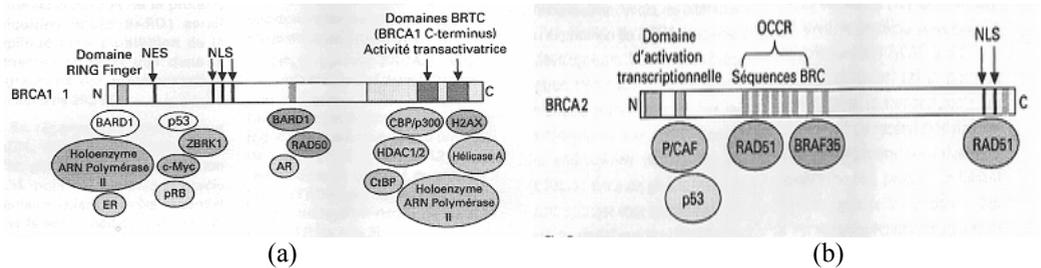


Figure 1. Les principaux domaines fonctionnels de BRCA1 (a) et de BRCA2 (b) [Uhrhammer, 2005]

LE GÈNE BRCA2

Dans le tableau I et la figure 1 (a et b) sont présentées quelques points essentiels qui différencient BRCA1 de son « cousin » plus jeune, BRCA2. Isolé en 1995, le gène BRCA2 est situé sur le chromosome 13q12-13 et n'a en apparence aucune homologie avec le gène BRCA1. Plus de 100 mutations différentes ont été dénombrées avec peu de mutations communes aux différentes familles. Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une anomalie de BRCA2 est d'environ 55 à 85% et de cancer ovarien de 10 à 20% [Easton, 1997]. A la différence de BRCA1, les hommes porteurs d'une anomalie de ce trait ont un risque de 6% de cancer du sein durant leur vie (soit 100 fois plus que la population masculine standard), et il semble exister un excès de cancers de la prostate et peut-être du larynx.

RÔLE DE BRCA1 ET BRCA2

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui agissent comme des gardiens du génome. Les mutations germinales sont autosomiques, et la mutation d'un seul allèle est suffisante pour accroître la susceptibilité. Mais, les tumeurs n'apparaissent que lorsque le second allèle est altéré (mutation somatique). La caractérisation des anomalies protéiniques produites par les anomalies des gènes n'est pas toujours facile à démontrer. Certaines anomalies ont été surtout retrouvées chez les femmes juives Ashkénazes [Roa, 1996]. BRCA1 et BRCA2 contrôleraient la régulation du cycle cellulaire et de la réparation du DNA à travers une interaction avec p53. Cependant, les études précises manquent encore.

Les mutations germinales des gènes BRCA1 et BRCA2 rendent compte d'environ la moitié des syndromes familiaux de cancers du sein et de l'ovaire. Ces deux gènes feraient partie d'une famille fonctionnelle de gènes appelés « caretakers », capables d'informer la cellule sur l'existence de lésions dans son ADN et, éventuellement, de participer aux processus de réparation [Feunteun, 2001]. Cette hypothèse repose en particulier sur l'observation d'une association des protéines BRCA1 et BRCA2, dans les cellules somatiques et dans les cellules méiotiques avec de multiples acteurs des processus de réparation de l'ADN, en particulier RAD51 [Sharan, 1997], homologue eucaryote de RecA d'*E. coli* qui participe à l'échange de brins lors de la recombinaison homologue. Cependant, les fonctions biochimiques précises des protéines BRCA1 et BRCA2 dans les processus de réparation restent inconnues. Plusieurs publications récentes [Lee, 2001] identifient ces protéines comme des composants majeurs d'échafaudages de réparation des lésions de l'ADN. L'interaction de BRCA1 avec de multiples partenaires protéiques impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN avait été illustrée

par sa présence dans un complexe nucléaire multiprotéique de plusieurs mégadaltons appelé BASC (pour **BRCA1-associated génome surveillance complex**). De même, la présence de BRCA2 a récemment été décrite dans un complexe multiprotéique de même nature. Les auteurs identifient en outre, dans ce complexe, une protéine (BRAF35 pour **BRCA2-associated factor 35**) capable de se fixer à des structures d'ADN cruciformes comme celles qui sont formées lors de la réplication et de la réparation. Le complexe BRCA2-BRAF35, qui est associé à la chromatine condensée au cours de la mitose, pourrait ainsi participer au processus de ségrégation des chromosomes. Si on sait maintenant que les protéines BRCA sont susceptibles d'interagir avec de nombreux partenaires protéiques, les données fonctionnelles sont encore rares. Elles suggèrent toutefois que ces protéines puissent jouer un rôle dans l'organisation des corps nucléaires. L'ensemble de ces observations n'identifient toujours pas de fonction biochimique spécifique pour BRCA1 ou BRCA2. Néanmoins, elles convergent vers un concept «d'échafaudage» de réparation que ces protéines contribueraient à assembler en réponse aux lésions génotoxiques (figure 2). Ce concept avait déjà été évoqué pour BRCA1 [Scully, 1999] sur la base d'arguments génétiques montrant que la capacité de BRCA1 à compléter le défaut de réparation des cellules déficientes en BRCA1 était abolie par un ensemble hétérogène de mutations affectant divers domaines de la protéine, dont les effets étaient vraisemblablement plus structuraux que fonctionnels. Les cartes des mutations les plus fréquentes sur BRCA1 et BRCA2 sont présentées dans la figure 3 (a et b).

On peut souligner que l'implication de BRCA1 et BRCA2 dans des processus aussi différents que la réparation des cassures double brin ou la réparation, couplée à la transcription, des lésions oxydatives, suggère que leur rôle n'est peut-être pas de participer *stricto sensu* à la réparation des lésions de l'ADN mais plutôt de reconnaître leur existence grâce aux altérations structurales qui leur sont associées. De même, alors que BRCA1 et BRCA2 sont présents dans les régions axiales des complexes synaptonémaux (hors des synapses) au cours de la méiose mâle, il est peu probable qu'ils soient directement impliqués dans les événements de recombinaison méiotique qui se produisent dans les synapses. Il est plus vraisemblable qu'ils participent à la reconnaissance des cassures et/ou à la recherche d'homologies en préparation de la recombinaison méiotique.

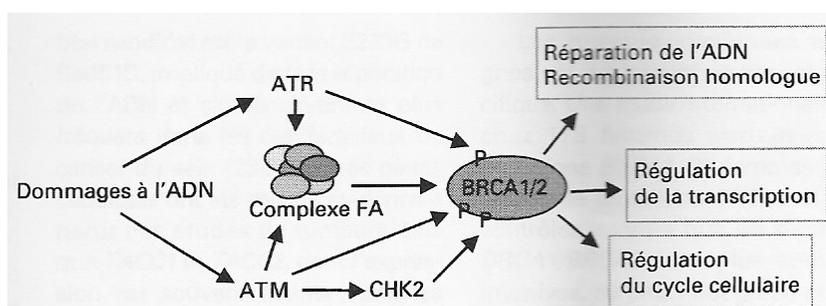
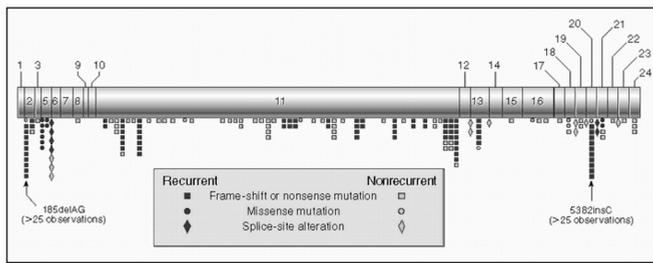
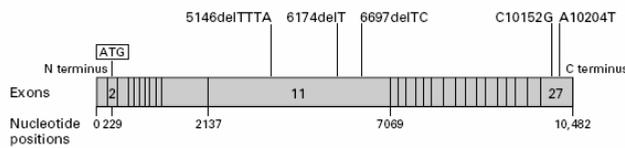


Figure 2. Les fonctions de BRCA1 et BRCA2 impliquées dans la réponse aux dommages de l'ADN. En réponse aux lésions ADN, BRCA1/2 sont phosphorylés par les protéines kinases ATR, ATM ou CHK2 et vont exercer leurs fonctions de réparation de l'ADN, de régulation de la transcription et du cycle cellulaire. [Uhrhammer, 2005]



a



b

Figure 3. Les mutations les plus fréquentes sur BRCA1 (a) et sur BRCA2 (b) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>]

L'étude de la transmission des anomalies génétiques est importante. Le cancer du sein survenant après la période de reproduction, les anomalies germinales peuvent ainsi être transmises de génération en génération. Cependant, la pénétrance est variable [Risch, 2001]. La proportion des familles à cancer du sein qui ont l'anomalie sur BRCA1 varie entre 7% (cancers du sein uniquement) à 40% (familles ayant les deux types de cancers). On retrouve l'anomalie chez 6 à 13% des femmes jeunes ayant un cancer du sein. Ces chiffres sont inférieurs à ce que l'on pensait initialement. Au total, moins de 1% de la population féminine semble porteuse d'une anomalie de BRCA1 et environ 3 à 5% des cancers du sein. Les atteintes du BRCA2 semblent plus nettement démontrées chez les cancers du sein de l'homme avec des antécédents familiaux fréquents de cancers de l'ovaire ou du sein. Chez des populations très consanguines (juifs Ashkénazes ou en Islande), on retrouve une même altération du gène BRCA2 évoquant une transmission à partir d'un fondateur (fondatrice) [Giusti, 2003].

Concernant le cancer ovarien [Uhrhammer, 2005], les études basées sur les familles donnent toujours une estimation de risque associé aux mutations BRCA plus haute que les études basées sur les populations (44-63 vs 15% pour BRCA1 et 16-63 vs 4,5% pour BRCA2). Ce biais est dû à l'accumulation dans les familles d'autres facteurs de risque génétiques et environnementaux. Le risque relatif associé aux mutations BRCA semble de plus augmenter chez les générations plus récentes, suggérant que les changements dans la vie moderne, surtout dans les aspects reproductifs, modifient l'effet des gènes de prédisposition.

Les cancers en rapport avec des anomalies de BRCA1 ou BRCA2 semblent avoir de moins bons facteurs pronostiques : grade histologique élevé, augmentation de l'aneuploïdie et du nombre de phase S en cytométrie de flux. Cependant, la survie sans récïdive paraît équivalente à celle des autres malades jeunes porteuses d'un cancer du sein.

De nombreuses études ont été publiées sur le rôle de la parité, de l'âge à la puberté [Hall, 1990], de l'utilisation d'oestrogènes (sous forme de pilule contraceptive contenant aussi un progestatif) aussi bien pour les cancers du sein habituels que pour les malades ayant des antécédents familiaux en rapport avec une altération du gène BRCA1 ou BRCA2 [Eisen, 2001]. Ces études n'apportent pas une conclusion uniforme, de nombreux facteurs exogènes ou endogènes non ou mal connus intervenant sans doute dans la cancérogenèse mammaire. Les contraceptifs oraux semblent avoir un rôle protecteur dans les cancers ovariens dans les familles avec altération du gène BRCA1 BRCA2 (étude du groupe d'étude clinique du cancer ovarien héréditaire). L'étude de l'utilisation du tamoxifène pour réduire l'incidence du cancer du sein (cf. prévention chimique) ne comportait pas suffisamment de sujets porteurs d'une anomalie sur les gènes BRCA1 ou BRCA2 pour permettre des conclusions sur le rôle éventuel d'une telle prévention chimique.

Certains auteurs [Kauff, 2002] [Rebbeck, 2002] préconisent des interventions à titre préventif. Ainsi, des mastectomies préventives ont été effectuées aux États Unis. Pour avoir une chance d'être efficaces, elles nécessitent d'être totales pour enlever tout le tissu mammaire. Il en résulte une altération de la sensibilité du mamelon et de la peau environnante, la nécessité d'une reconstruction esthétique. Cette chirurgie mutilante semble réduire le risque de cancer du sein de près de 90 % (ce qui n'est guère étonnant et prouve le caractère incomplet de la mastectomie dans les 10% restants). Cependant, aucune preuve n'est apportée sur la nécessité de pratiquer une telle mutilation qui est très souvent mal tolérée psychologiquement par les patientes et constitue une altération profonde de l'image corporelle. Une surveillance rapprochée par mammographie et peut-être à l'avenir une prévention chimique (tamoxifène) pourrait être aussi utile. Pour les cancers de l'ovaire, on ne dispose de méthode de détection précoce et le diagnostic est le plus souvent tardif. Cependant, l'ablation des ovaires ne réduit pas totalement le risque de cancers péritonéaux qui surviennent après l'intervention (élément métastatique non constaté lors de l'intervention ? métaplasie au niveau du revêtement péritonéal ?).

Devant le caractère imprévisible du cancer ovarien, le Collège Américain de Gynécologie recommande chez les femmes porteuses d'anomalie des gènes BRCA1 ou BRCA2 une ovariectomie prophylactique une fois le désir d'enfant satisfait ou après la ménopause. L'hormonothérapie substitutive apparaît possible sous couvert d'une surveillance mammaire rapprochée. Cette ovariectomie bilatérale est en général mieux tolérée psychologiquement par les patientes du fait de l'absence d'effet cosmétique. Il n'y a pas d'études probantes sur l'intérêt d'un traitement hormonal mixte (oestro-progestatif).

Les gènes BRCA ne pouvant à eux deux constituer la seule explication pour les prédispositions au cancer du sein et ovarien, il est très probable que d'autres gènes, connus ou encore ignorés, y soient impliqués. Les altérations de ces gènes mineurs pourraient être associées à un moindre risque tumoral, alors que les risques associés à BRCA1/2 sont considérés des risques majeurs. Parmi les autres gènes identifiés à l'heure actuelle on rappelle le PTEN, le TP 53 et l'ATM, responsables de syndromes plutôt rares.

Et le BRCA 3 ? Il est probable qu'il existe un troisième gène de susceptibilité, mais il n'a pas encore été cloné et les difficultés pour le découvrir laissent supposer qu'il relève probablement de modèles génétiques plus complexes, combinant l'effet de plusieurs gènes, traduisant l'effet multiplicatif de plusieurs gènes à faible pénétrance [Thompson, 2002].

RÉFÉRENCES

1. Breast Cancer Linkage Consortium, 1997, Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet*, **349**, 1505-1510.
2. Lynch H. T., Katz D. A., Bogard P. J. and Lynch, J. F., 1985, The sarcoma, breast cancer, lung cancer, and adrenocortical carcinoma syndrome revisited. *Am. J. Dis. Child.* **139**, 134-136.
3. Anderson D. E. and Badzioch, M. D., 1985, Risk of familial breast cancer. *Cancer*, **56**, 383-387.
4. American Cancer Society, *Cancer Facts & Figures*, 1994, American Cancer Society, Atlanta, GA, p.13.
5. Miki et al., 1994, A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, **266(5182)**, 66-71.
6. Hall et al., 1990, Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, **250(4988)**, 1684-1689.
7. Wooster et al., 1994, Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science*, **265(5181)**, 2088-2090.
8. Swift M., Sholman L., Perry M. and Chase C., 1976, Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-telangiectasia. *Cancer Res.*, **36**, 209-215.
9. Swift M., Reitnauer J., Morell D. and Chase C., 1991, Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N.Engl.J.Med.*, **325**, 1289-1294.
10. Scully R., Ganesan S., Vlasakova K., Chen J., Socolovsky M. and Livingston D. M., 1999, Genetic analysis of BRCA1 function in a defined tumor cell line. *Molec. Cell*, **4**, 1093-1099.
11. Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., Huey B. and King, M.-C., 1990, Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*, **250**, 1684-1689.
12. Easton D.F. et al., 1997, Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am. J. Hum. Genet.*, **61**, 120-128.
13. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K. and Richards C.S., 1996, Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet.*, **14**, 185-187.
14. Uhrhammer N., Bornes S., Bignon Y.-J., 2005, Quelle place tiennent les gènes BRCA1 et BRCA2 dans les risques héréditaires de cancer de l'ovaire ?. *Oncologie*, **7**, 526-530.
15. Hacia J.G., Brody L.C., Chee M.S., Fodor S.P.A. and Collins F.S., 1996, Detection of heterozygous mutations in BRCA1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis. *Nature Genet.*, **14**, 441-447.
16. Risch H.A. et al., 2001, Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.*, **68**, 700-710.
17. Giusti, R.M. et al., 2003, A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology. *J. Med. Genet.*, **40**, 787-792.
18. Eisen A. and Weber B.L., 2001, Prophylactic mastectomy for women with BRCA1 and BRCA2 mutations--facts and controversy. (Editorial) *New Eng. J. Med.*, **345**, 207-208.
19. Kauff N.D. et al., 2002, Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New Eng. J. Med.*, **346**, 1609-1615.
20. Rebbeck T.R. et al., 2002, Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New Eng. J. Med.*, **346**, 1616-1622.
21. Feunteun J., 2001, BRCA1 et BRCA2 : des échafaudages de réparation des lésions de l'ADN ?. *Médecine/sciences*, **17**, 1070-1071.
22. Sharan S.K. et al., 1997, Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature*, **386**, 804-810.
23. Scully R., Ganesan S., Vlasakova K., Chen J., Socolovsky M., Livingston D.M., 1999, Genetic analysis of BRCA1 function in a defined tumor cell line. *Mol Cell*, **4**, 1093-1099.
24. Thompson et al., 2002, Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *PNAS*, **99(2)**, 827-831.
25. Rosen E.M., Fan S., Pestell R.G. and Goldberg I.D., 2003, BRCA1 Gene in Breast Cancer. *J Cell Phys.*, **196**, 19-41.
26. Lee J.-S., Chung J.H., 2001, Diverse functions of BRCA1 in the DNA damage response. *Expert Rev Mol Med*, **18**, 1-11.
27. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>
28. http://www.thedoctorsdoctor.com/labtests/brca_genes

1 - Université «Alexandru Ioan Cuza», Iași, Roumanie

2 - Université de Médecine et Pharmacie « Gr.T.Popa », Iași, Roumanie

* correspondance à adresser à : luciannegura@yahoo.fr