

L3 / UE Cancérologie

- Enseignement transversal des bases de la cancérologie
- Adresse web du site de l'enseignement <https://sites.google.com/site/uecancerologie13/> incluant:
 - le programme
 - lien vers l'ED d'anatomie pathologique
 - les modalités de l'examen

Aspects pratiques des enseignements

- **Cours et Enseignements dirigés**

- ➤ 14 cours magistraux, dont certains pluridisciplinaires
- ➤ 2 ED obligatoires :
 - ED d'anatomie pathologique (à préparer en ligne+++ avant la restitution en ED en salle du 9/10 et 10/10); est au programme de l'examen (possible photo à légender...)
 - ED de sémiologie

- **Modalités d'examen :**

- **Durée : 1h30**

- ➤ **Composition :**
 - **2 questions rédactionnelles** de 30mn chacune, avec déroulé d'une observation impliquant plusieurs disciplines (2/3 de la note totale de l'UE)
 - **30 QCM** pendant 30 minutes (1/3 de la note totale de l'UE)

Objectifs de l'enseignement

- Principes de bases de la *biologie* des tumeurs
 - *Sémiologie* des tumeurs
 - Principes du *diagnostic anatomo-pathologique* et *radiologique* en cancérologie
 - Bases fondamentales des *traitements* non chirurgicaux des cancers (radiothérapie, chimiothérapie, traitements ciblés)
 - *Synthèse* et préparation à l'examen



Le cancer par le gène

Jacqueline Lehmann-Che

UF de transfert en oncologie

Service de Biochimie Hôpital St Louis

INSERMU944/CNRS UMR 7212 /Université Paris 7 équipe sein

Plan

I/ Qu'est ce que le cancer ?

II/ Les anomalies moléculaires des cancers

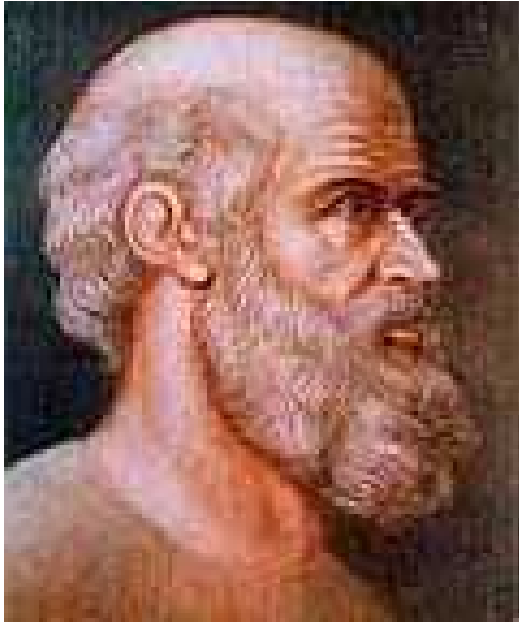
Principaux gènes altérés

Types d'altérations

III/ Quelques exemples clés d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs

IV/ Quel est l'impact de ces altérations?

I/ Qu'est ce que le cancer ?



Hippocrate

tumeurs comparables à un crabe
« karkinos » et « karkinoma ».

Maladie longtemps incurable....

Dont nombreux sont guéris ou vécus
comme maladies chroniques à
présent...

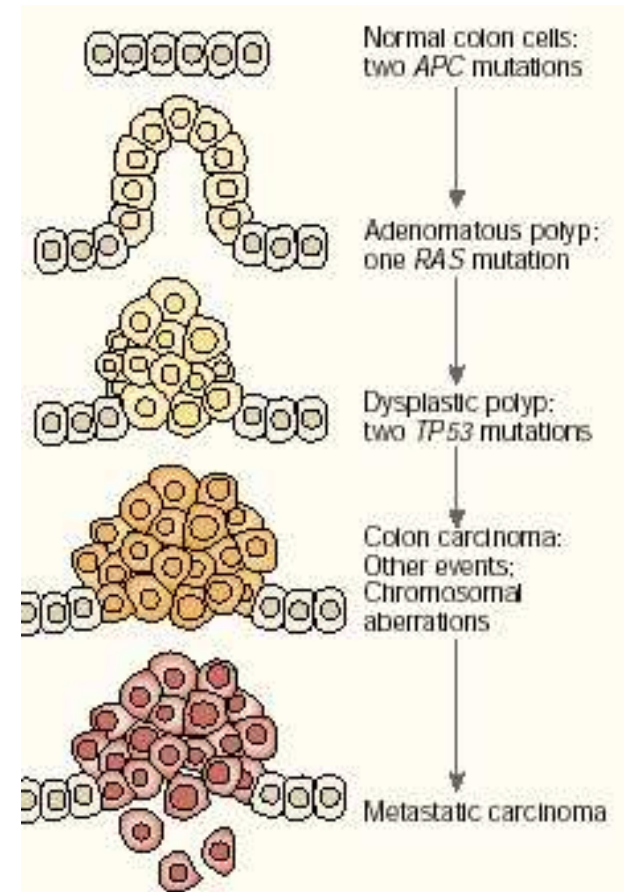


I/ Qu'est ce que le cancer ?

maladie génétique acquise :

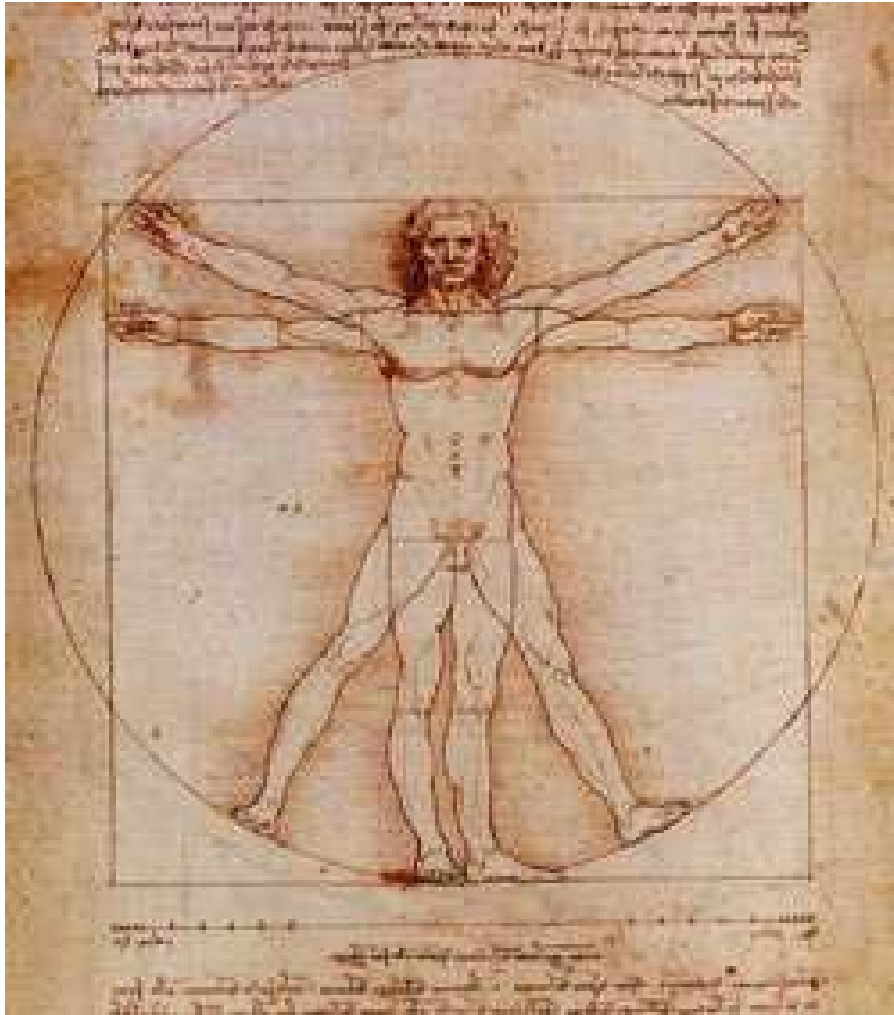
- modifications dynamiques du génome
- fruit d'une évolution cellulaire clonale
- accumulations successives d'anomalies génétiques

Carcinogenèse multi étape



I/ Qu'est ce que le cancer: une prolifération incontrôlée

-Un organisme: 10^{18} cellules en renouvellement perpétuel



☞ **processus étroitement contrôlé**

- ordre de se diviser :
« facteurs de croissance »
- ordre de se suicider :
mort programmée ou
« apoptose ».

☞ **le cancer est une prolifération incontrôlée**

Un cancer cliniquement décelable 10^8 - 10^9 cellules

I/ Qu'est ce que le cancer: les capacités acquises

Processus analogue à l'évolution selon Darwin....

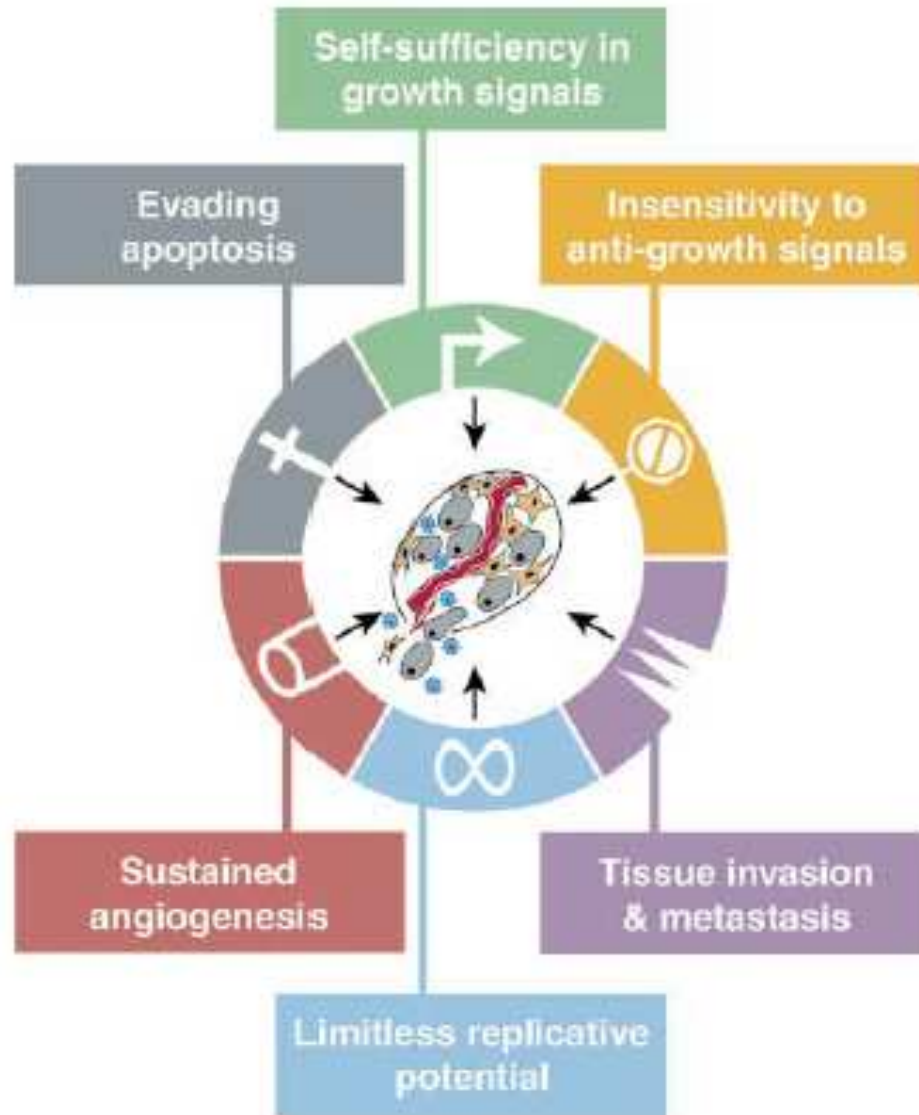
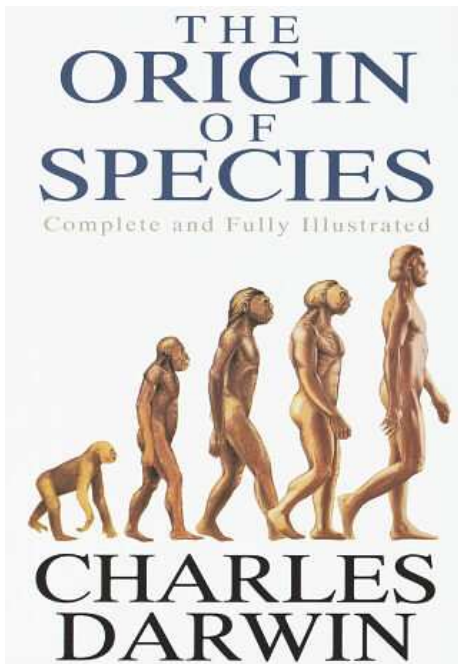


Figure 1. Acquired Capabilities of Cancer

II/ Les principaux gènes altérés

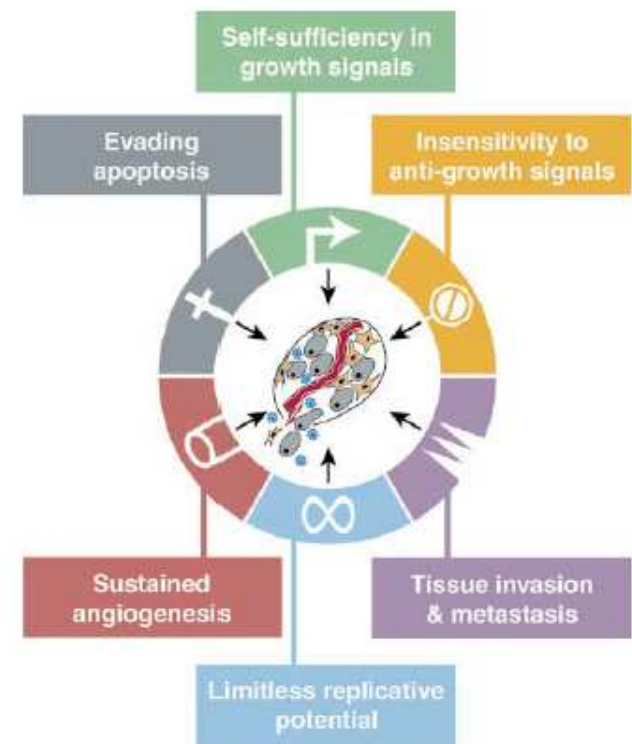
Cancer = maladie génétique acquise

trois grandes familles de gènes altérés :

- **oncogènes**: gènes dont la présence ou le fonctionnement excessif contribue à l'oncogenèse

- **anti oncogènes ou suppresseurs de tumeurs**: gènes dont l'absence ou le mauvais fonctionnement contribue à l'oncogenèse

- **gènes de la réparation de l'ADN**: gènes dont la déficience favorise l'apparition d'anomalies génétiques



II/ Les principaux gènes altérés : les oncogènes

Définition:

Tout gène cellulaire (proto oncogène), susceptible de devenir, par suite d'une modification **qualitative ou quantitative**, *un gène transformant*, capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote.

L'altération d'**1** allèle est suffisante pour
entraîner une activation anormale

Effet dominant

II/ Les principaux gènes altérés : les suppresseurs de tumeurs

Définition:

gènes aptes à inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont introduits par transfection dans les cellules tumorales. Capables de:

- régulation négative du cycle cellulaire
- induction d'apoptose ou mort cellulaire programmée.

L'altération des **2** allèles est nécessaire pour entraîner une perte d'activité

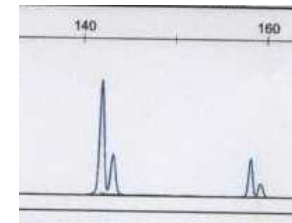
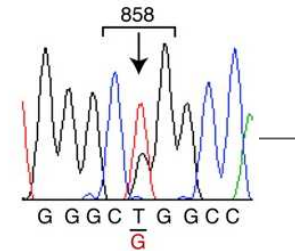
Effet récessif

III/ Les types d'altérations

Cancer = maladie génétique acquise

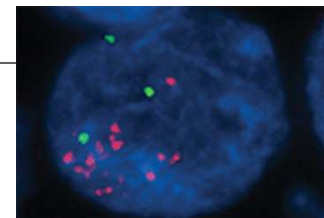
-Qualitatives:

- mutations → activation d'oncogènes/ altération de gènes suppresseurs de tumeur
- délétions → activation d'oncogènes/ altération de gènes suppresseurs de tumeur,
- translocations → créations d'oncogènes nouveaux...
- gain de gènes exogènes (viraux)



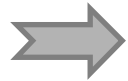
-Quantitatives:

- amplifications activation d'oncogènes
- surexpressions activation d'oncogènes
- épigénétique pertes d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs



III/ Quelques exemples

Oncogènes



miment un signal de prolifération

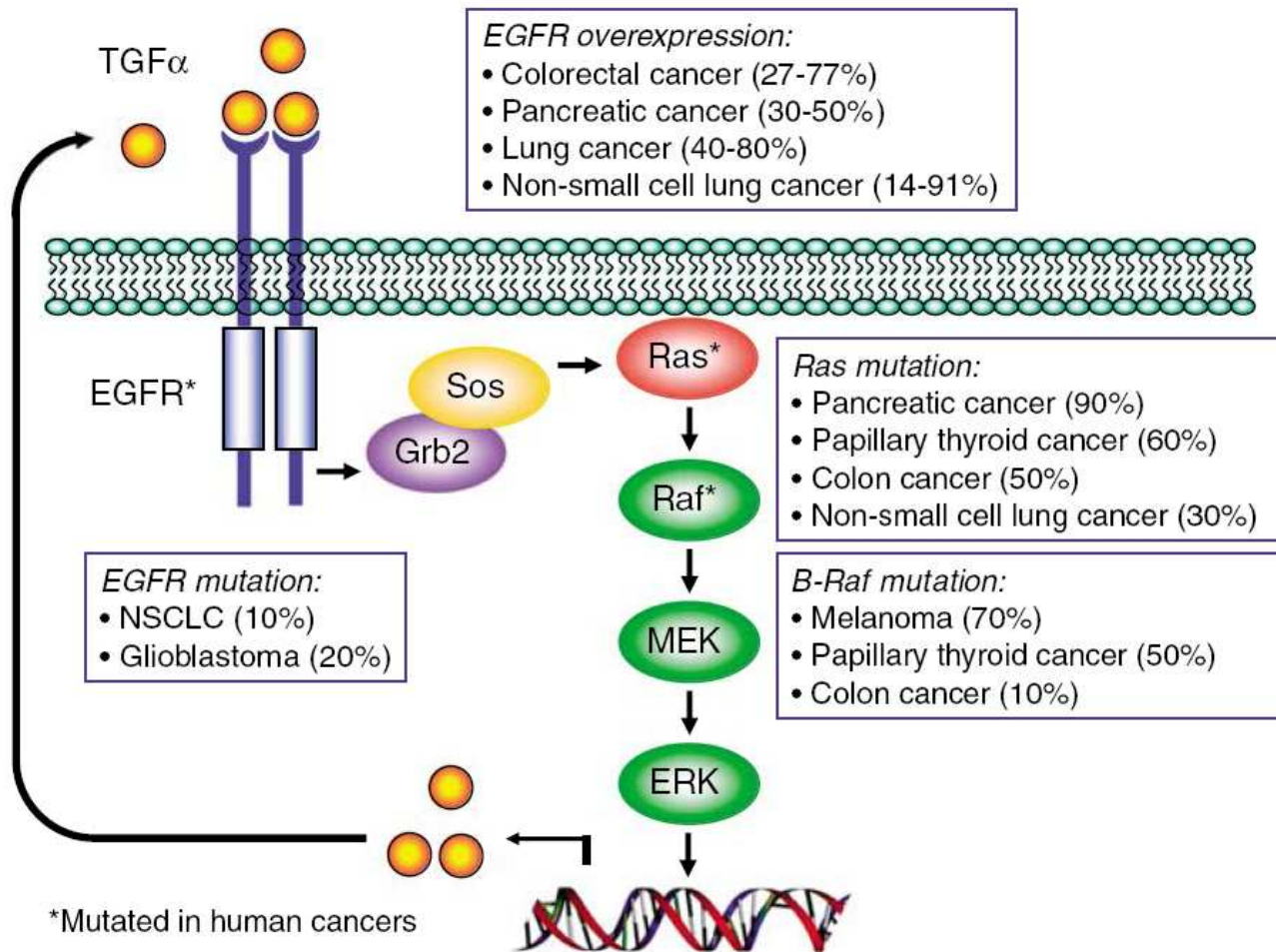
- **les facteurs de croissance FC** (TGF α ..)
- **les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance**
Exemple : EGFR (epidermal growth factor receptor)
- **les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP**
Exemple : RAS
- **les tyrosines kinases membranaires**
- **les protéine-kinases cytosoliques**
Exemple : ABL1
- **les facteurs de transcription :**
Exemple : c-myc

III/ Quelques exemples

Oncogènes: EGFR

Targeting the Raf-MEK-ERK MAPK cascade

PJ Roberts and CJ Der

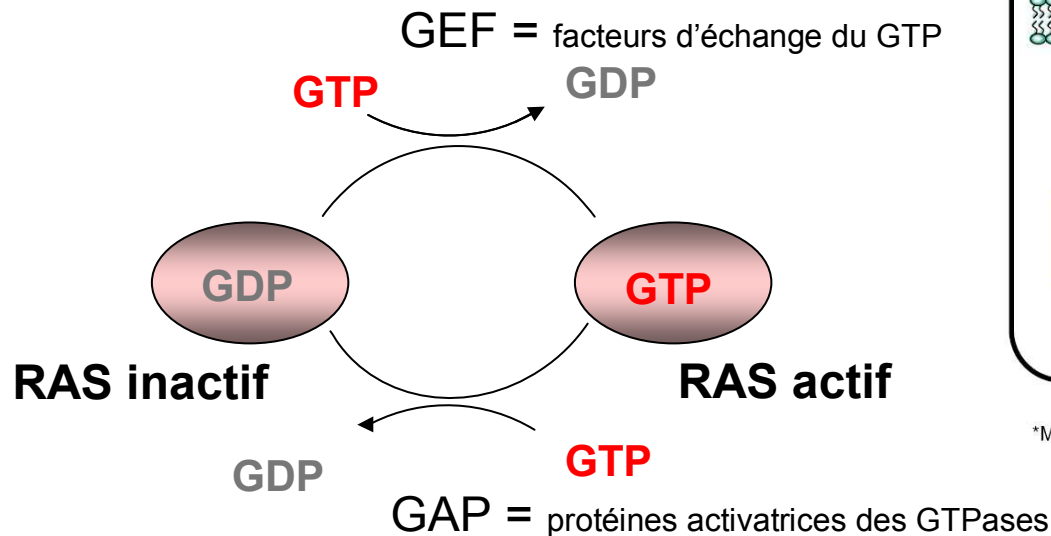


III/ Quelques exemples

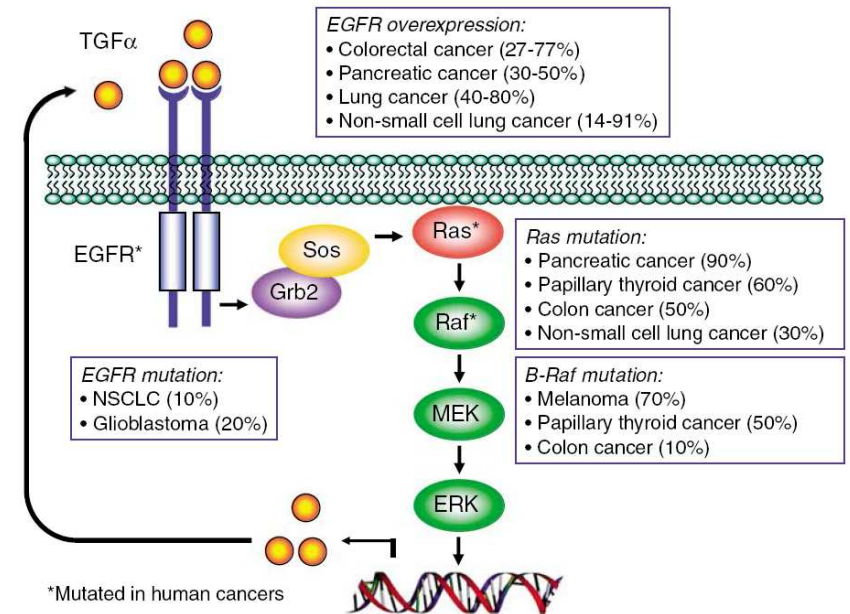
Oncogènes: RAS....

KRAS: 6 exons, 21kDa

- petite protéine G (GTPase), second messenger dans la voie de l'EGF



Targeting the Raf-MEK-ERK MAPK cascade
PJ Roberts and CJ Der



-KRAS muté = oncogène

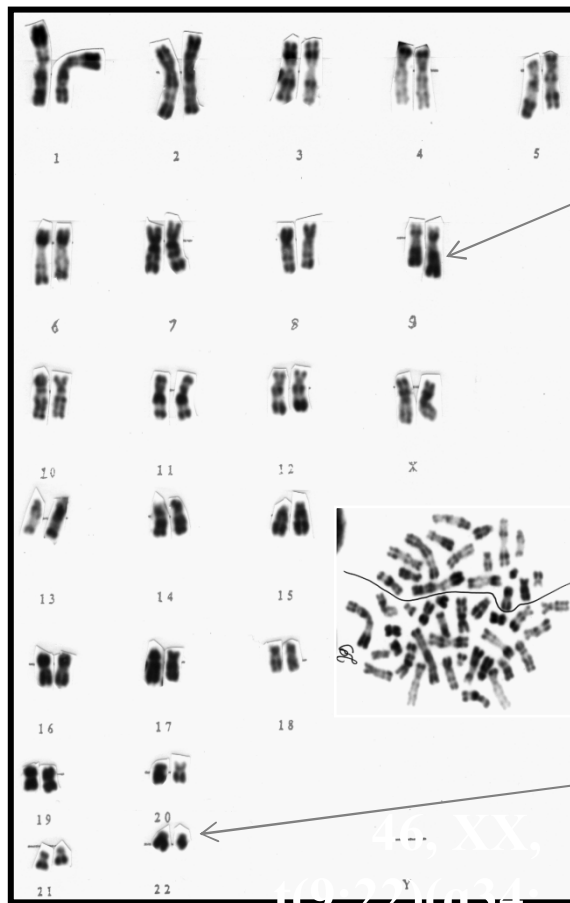
- altération fréquente (40%)

- maintien KRAS sous forme active (Bos, Can Research 1989)

III/ Quelques exemples

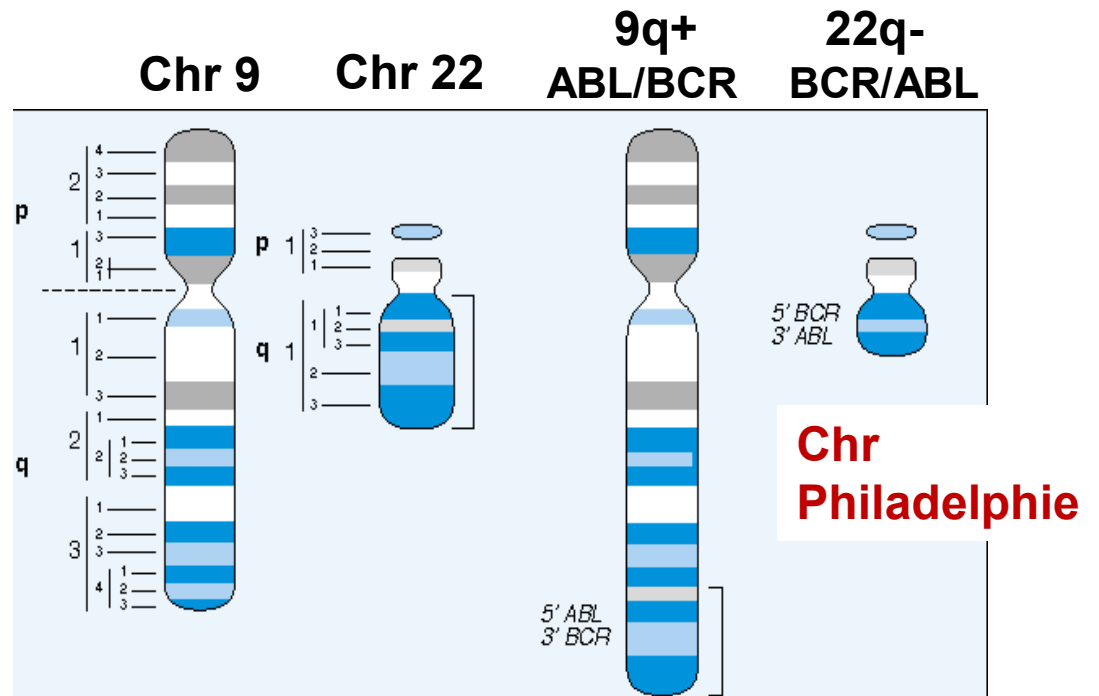
Oncogènes: BCR/ABL

Leucémie myéloïde chronique: translocation (9-22)



9q+

22q-



Chr 9

Chr 22

9q+
ABL/BCR

22q-
BCR/ABL

**Chr
Philadelphie**

transcrit de fusion BCR/ABL

Activité tyrosine kinase de ABL fortement augmentée

III/ Quelques exemples

Oncogènes: c-myc

Oncogène impliqué dans un grand nombre de cancers par surexpression
c-myc = facteur de transcription ,
régule l'expression d'un grand nombre de gènes

Mécanismes de surexpression

- translocation juxtaposant c-myc et un gène des Ig fortement exprimé dans les LB → lymphome de Burkitt
- amplification génique → neuroblastome (n-myc)

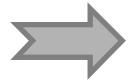
Conséquences sur:

le cycle cellulaire, instabilité génétique
apoptose, immortalisation
métabolisme

Régulateur transcriptionnel oncogénique central

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs



freinent le cycle cellulaire ou induisent l'apoptose

-les protéines de contrôle du cycle cellulaire:

Exemple : Rb, p53, p16

- les protéines de régulation de l'apoptose:

Exemple : p53

- les protéines de contrôle de la signalisation cellulaire

Exemple : PTEN

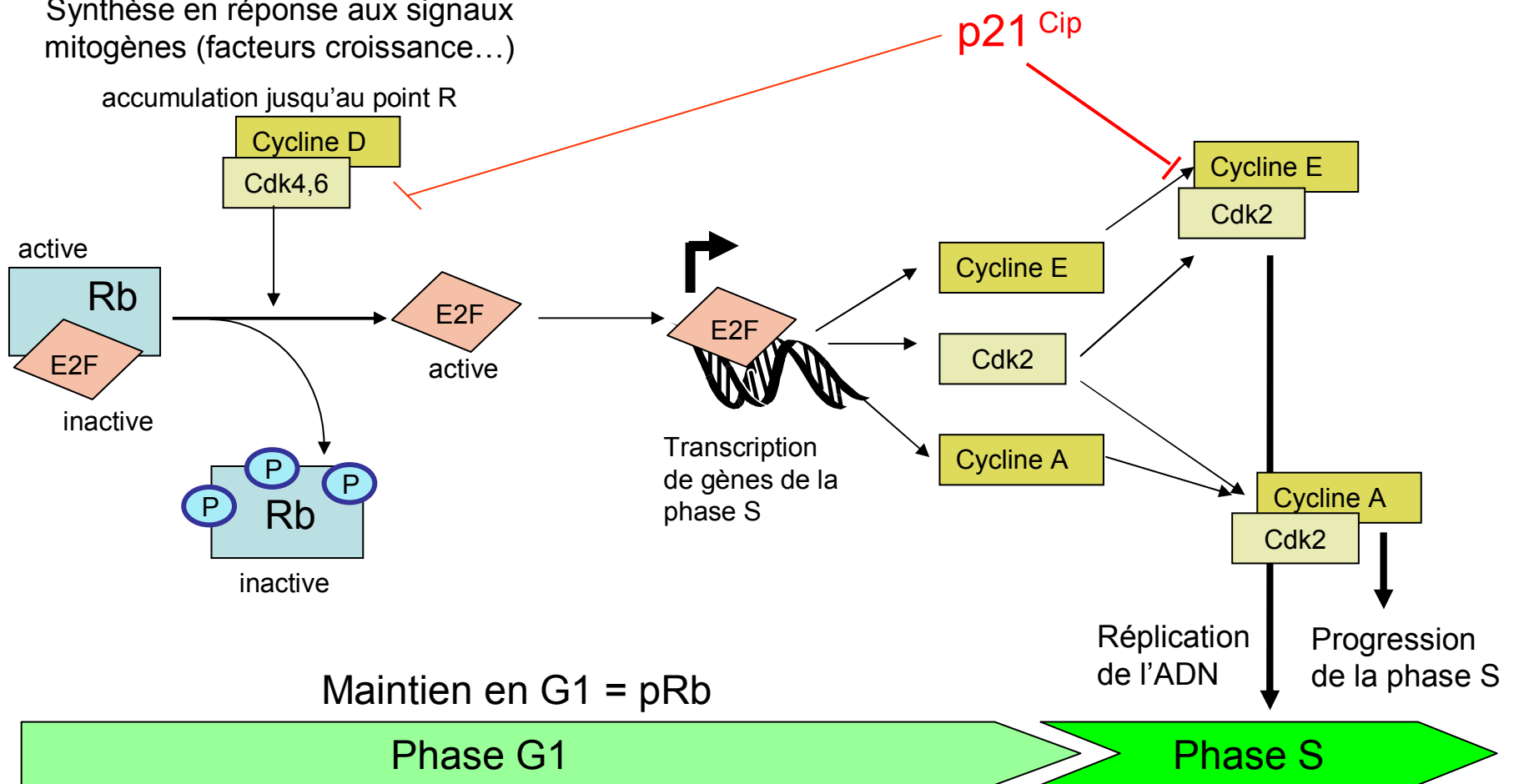
III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : RB

La transition G1/S= Rb pathway

Synthèse en réponse aux signaux mitogènes (facteurs croissance...)

accumulation jusqu'au point R

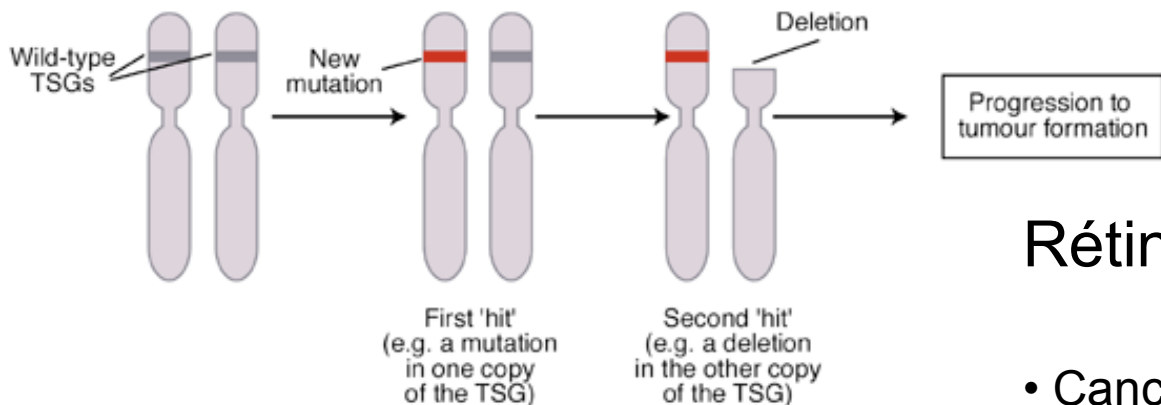


III/ Quelques exemples

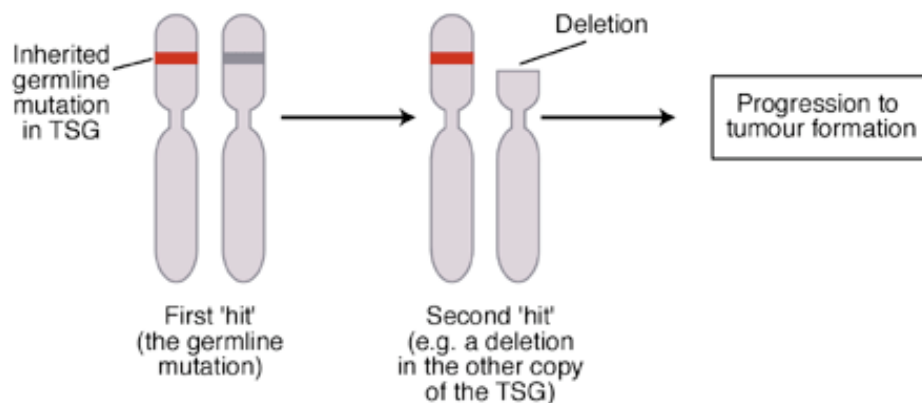
Gènes suppresseurs de tumeurs : RB

RB1: 1er gène suppresseur de tumeur cloné (1986)

a TSG mutation in a normal cell, leading to sporadic cancer



b TSG mutation in a cell with a germline mutation, leading to familial cancer



Rétinoblastome

- Cancer de la rétine
- chez l'enfant <5 ans

• Forme héréditaire : formes bilatérales et certaines unilatérales
altération préexistante d'un allèle RB

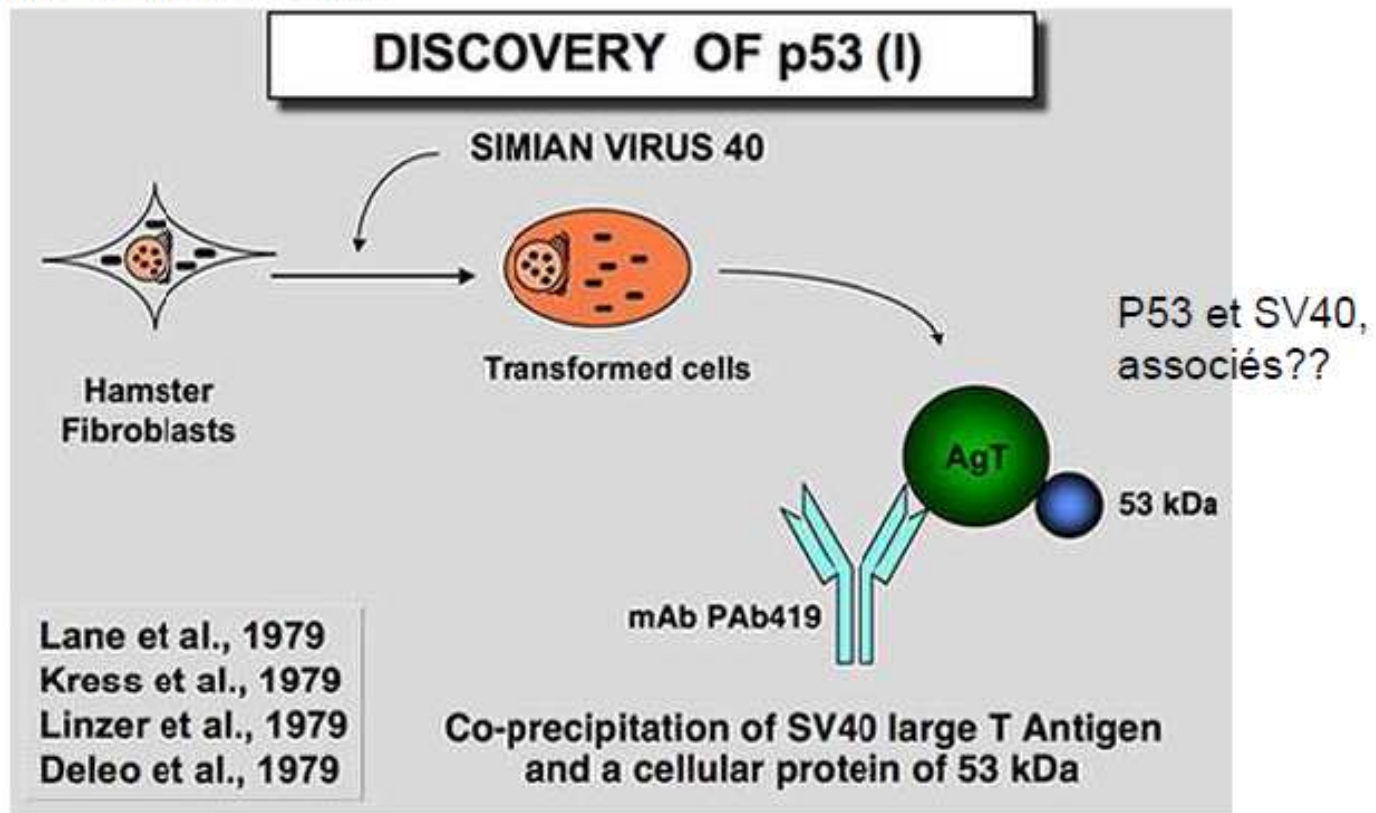
Forme sporadique: nécessité d'altération des 2 allèles

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : p53

Focus sur les cancers induits par les virus dans les années 1979....

Recherche d'oncogènes....



Est ce un acteur de la transformation? p53 ressemble à un oncogène...

III/ Quelques exemples

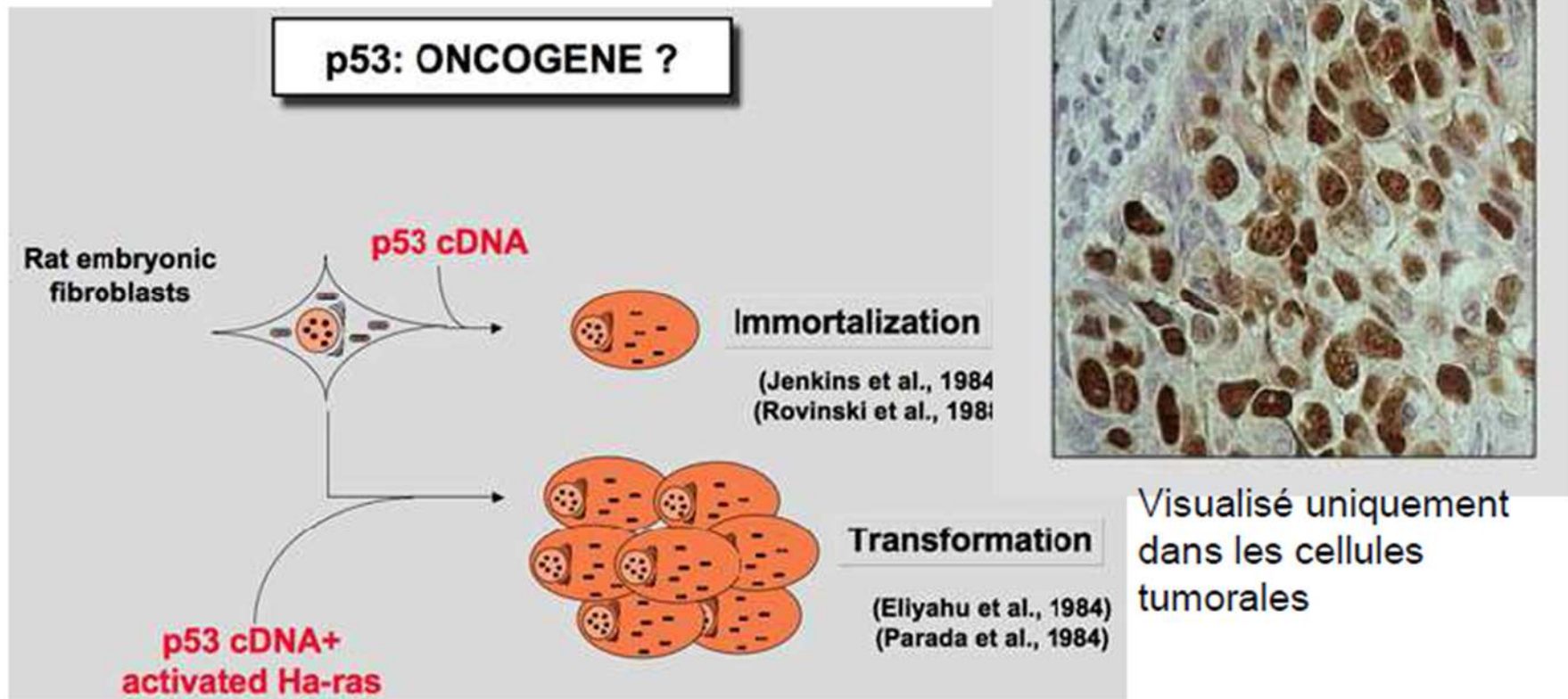
Gènes suppresseurs de tumeurs : p53

proto-oncogènes →

régulateurs positifs de la prolifération cellulaire

leur modification (en oncogène) est dominante (mutation, translocation, amplification)

Les plus connus: gènes Ha-ras, myc, ou abl.

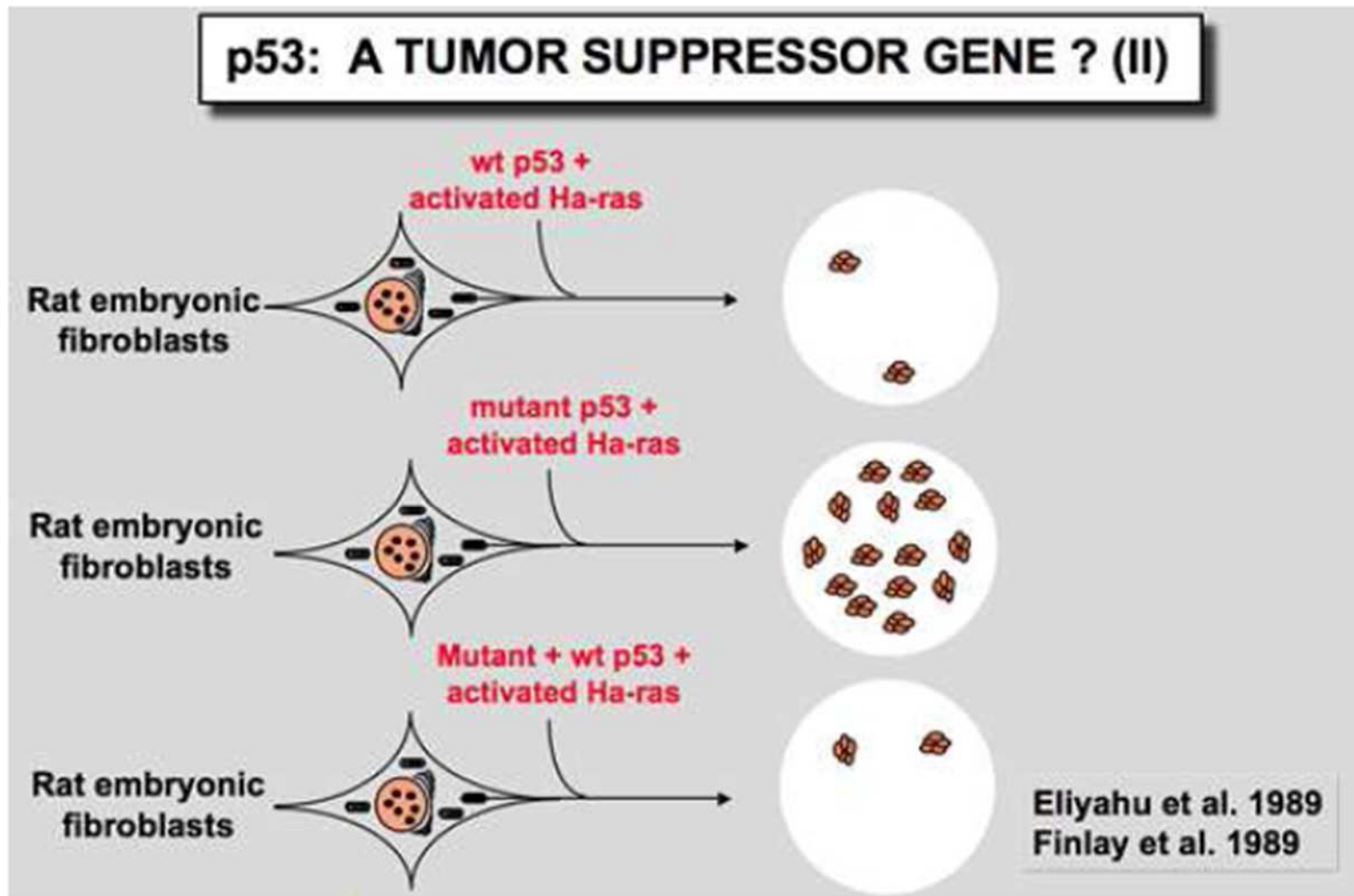


p53 = oncogène....

Une méprise de la science!!

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : p53



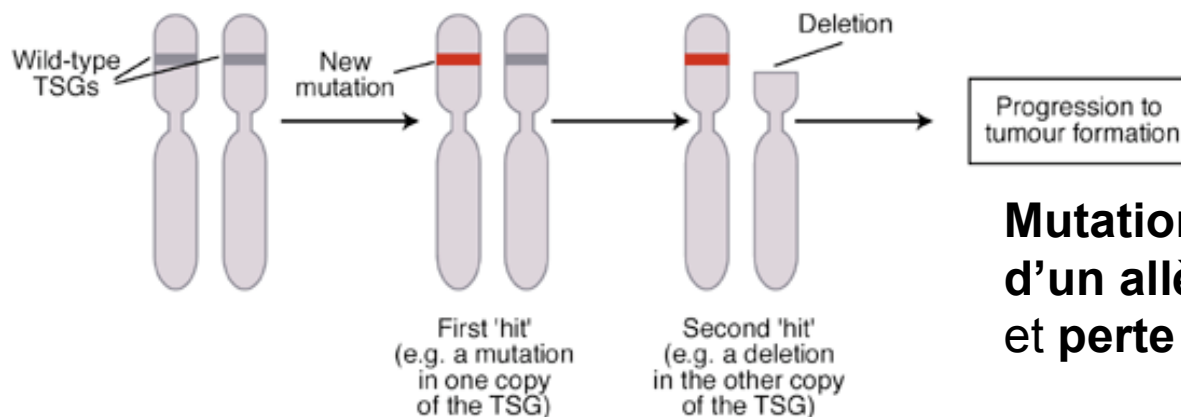
Suppresseurs de tumeurs: régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : p53

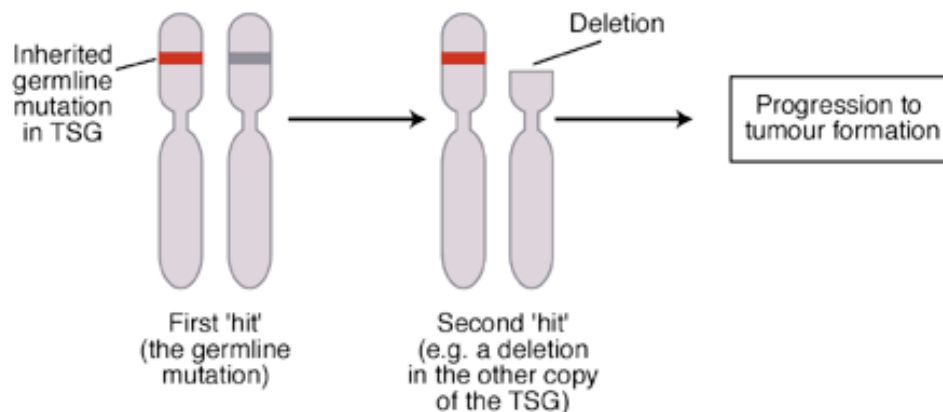
hypothèse de Knudson: principe des « 2 hits »

a TSG mutation in a normal cell, leading to sporadic cancer



**Mutation somatique
d'un allèle (> 50% des cancers)
et perte de l'autre allèle (LOH)**

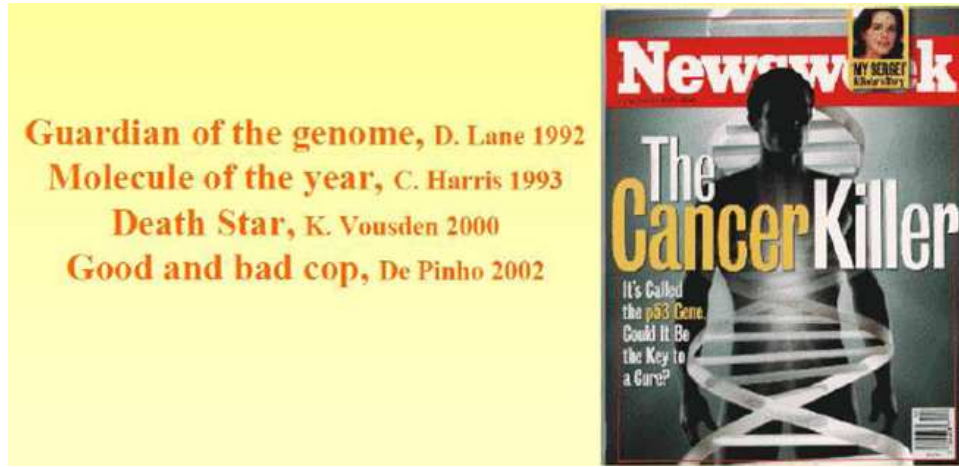
b TSG mutation in a cell with a germline mutation, leading to familial cancer



**Mutation germinale de TP53
syndrome de Li Fraumeni,
maladie autosomique dominante,
predisposition aux cancers**

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : p53



Modulateur clé d'un grand nombre de stress de la cellule

Facteur de transcription qui régule > 150 gènes cibles

réparation

Modulation rad51 ,
hélicases XpB,XpD

arrêt cycle

p21 est un gène
cible de p53

apoptose

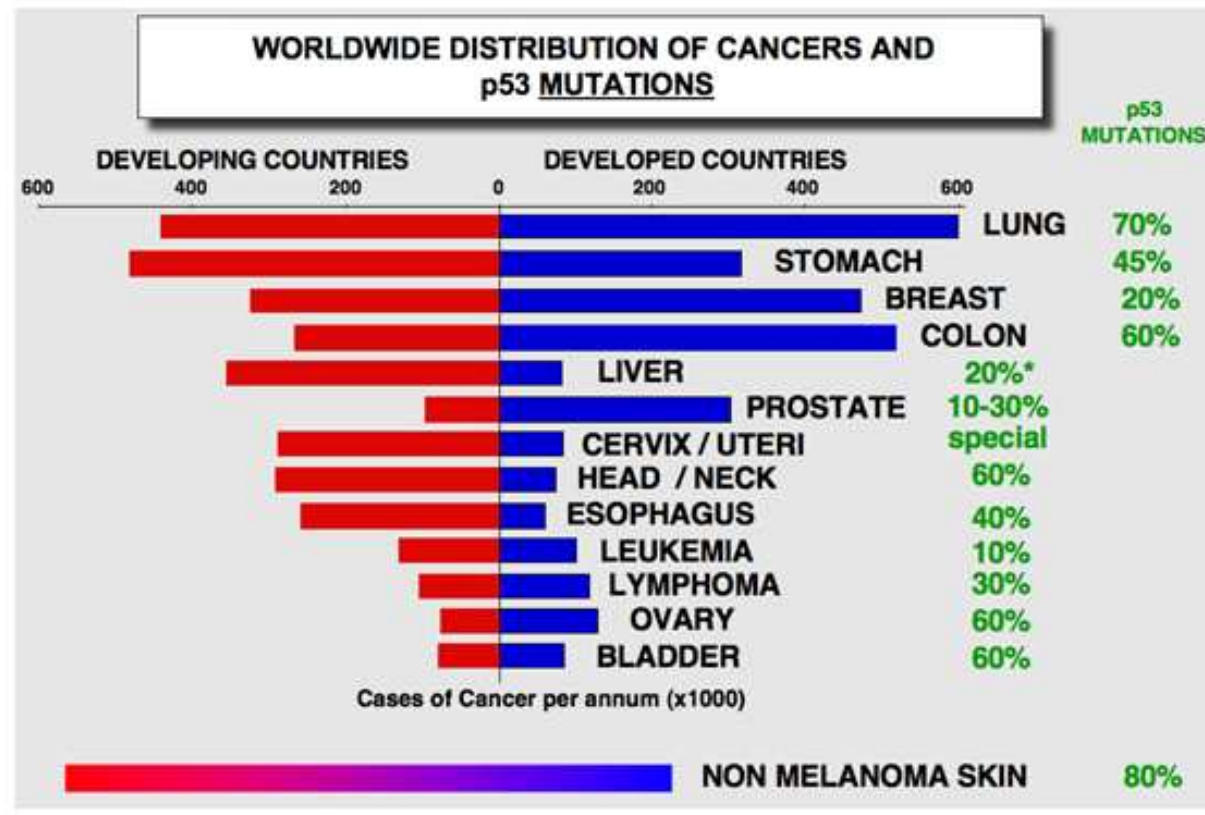
Bax est un gène
cible de p53

Rhéostat: voie p53 déclenchée dépend , notamment, de la nature du stress et de son intensité

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : p53

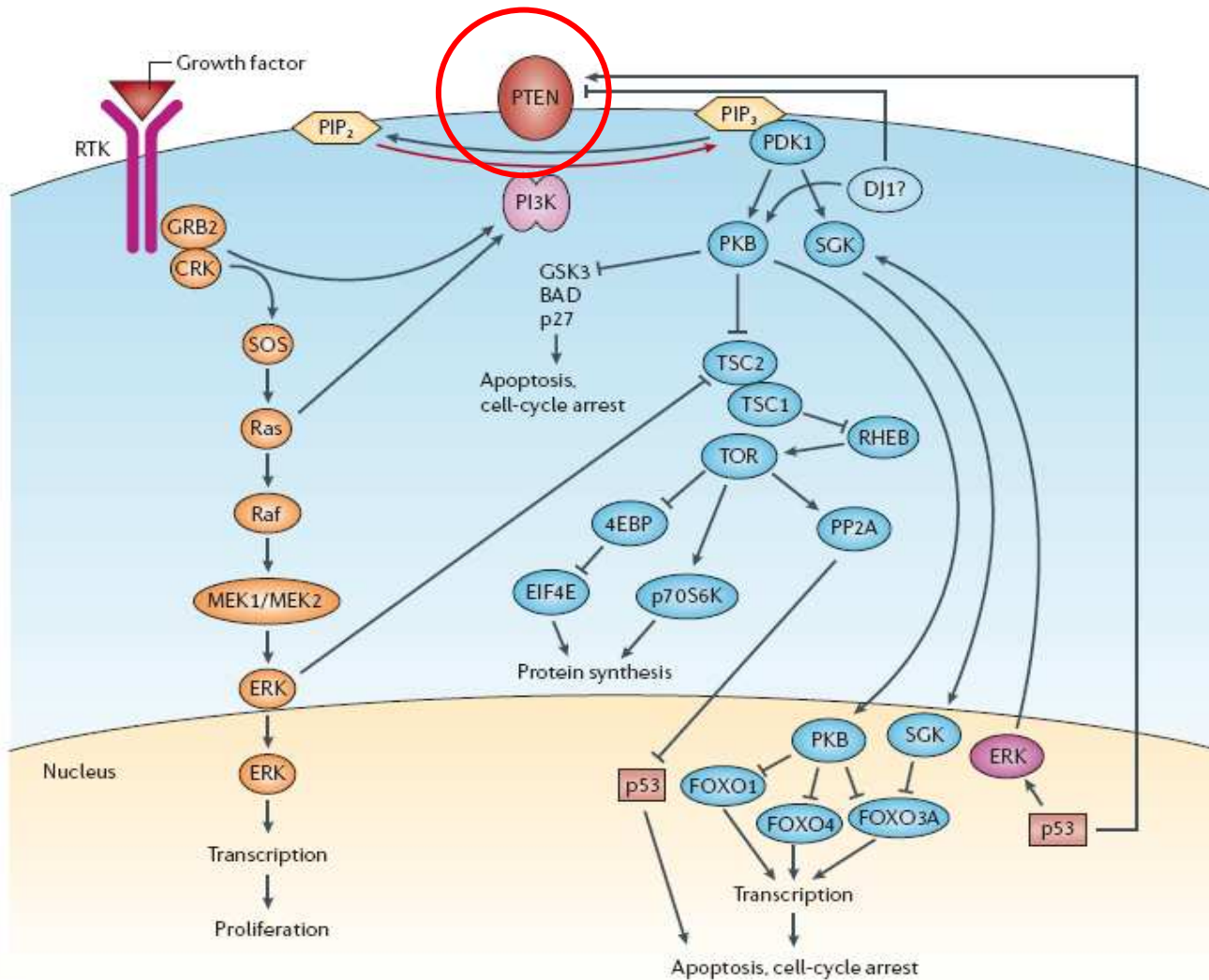
> 50% des cancers sont invalidés pour p53



Inactivation of the p53 gene is essentially due to small mutations (missense and nonsense mutations or insertions/deletions of several nucleotides), which lead to either expression of a mutant protein (90% of cases) or absence of protein (10% of cases)(see the special issue of Human Mutation devoted to p53 published in January 2002 for more information). No inactivation of p53 gene expression by hypermethylation of transcription promoters has been demonstrated at the present time, which supports the hypothesis of a function for p53 mutants.

III/ Quelques exemples

Gènes suppresseurs de tumeurs : PTEN









Perte d'expression
Perte du gène
Mutations inactivatrices

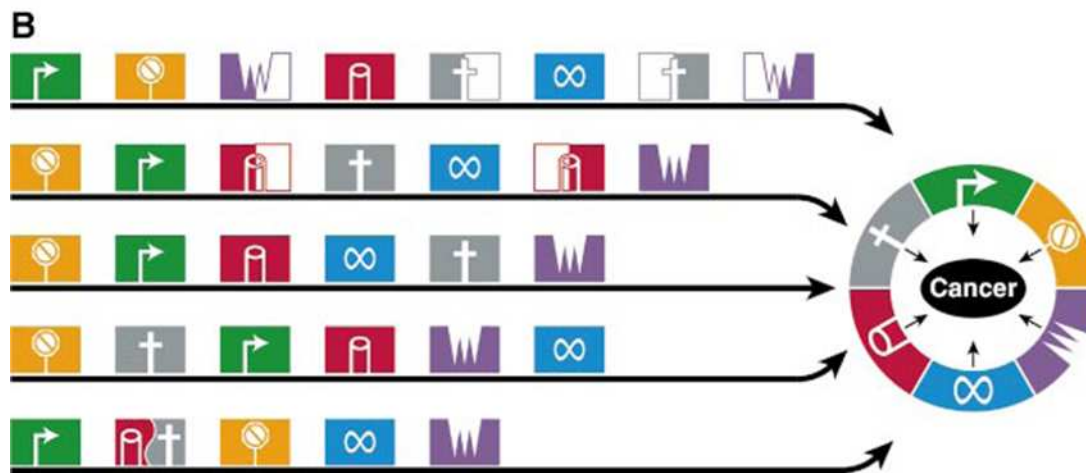
Levée du frein sur
la voie PI3K/AKT

IV/ L'impact de ces altérations

A

Component	Acquired Capability	Example of Mechanism
	Self-sufficiency in growth signals	Activate H-Ras oncogene
	Insensitivity to anti-growth signals	Lose retinoblastoma suppressor
	Evading apoptosis	Produce IGF survival factors
	Limitless replicative potential	Turn on telomerase
	Sustained angiogenesis	Produce VEGF inducer
	Tissue invasion & metastasis	Inactivate E-cadherin

Combinatoire
infinie des
altérations pour
atteindre le but:
**la croissance
incontrôlée**



Grande
hétérogénéité

IV/ L'impact de ces altérations

Mais toutes les altérations ne se « valent » pas:

- altérations fondatrices (drivers)
- altérations passagères (passengers)



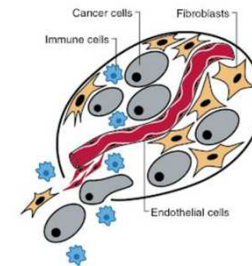
Les voies de signalisation sont convergentes, redondantes

Les modifications du génome tumoral sont dynamiques

La cellule tumorale s'adapte à la pression de sélection

L'environnement de la tumeur joue un rôle important.....

A Heterotypic Cell Biology



Le défi:

identifier les altérations cruciales pour la survie de la cellule cancéreuse et agir dessus.