

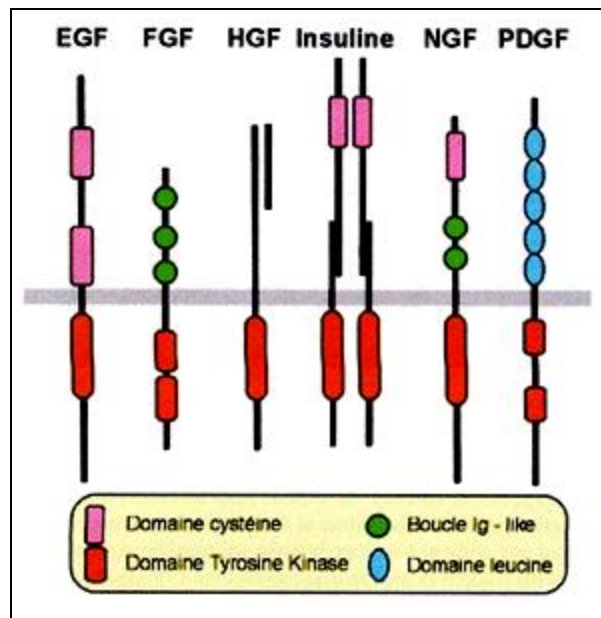
Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

I) Facteurs de croissance

- Ce sont de petits polypeptides qui régulent les fonctions de la cellule par l'intermédiaire de récepteurs.
- Les principales familles : PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ; EGF (Epidermal Growth Factor) ; FGF (Fibroblast Growth factor) ; IGF (Insulin Like growth Factor) ; NGF (Nervous Growth factor) ; TGF β (Transforming Growth factor).

I.1) Récepteurs des facteurs de croissance

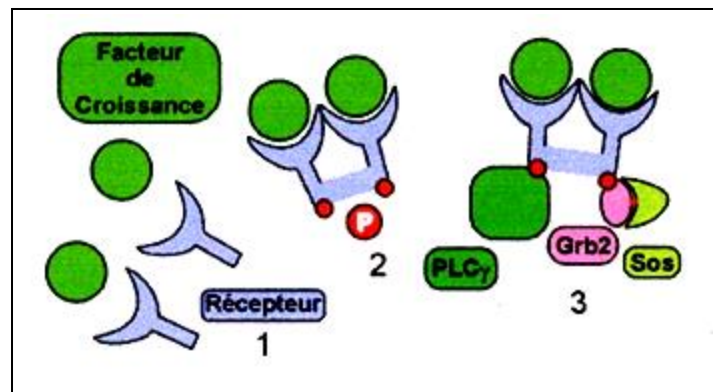
- Ce sont des glycoprotéines de membrane possédant deux domaines :
 - Domaine de liaison extra cellulaire avec le facteur de croissance
 - Domaine d'action intracellulaire contenant une tyrosine kinase, première étape d'une voie de transduction vers le noyau.



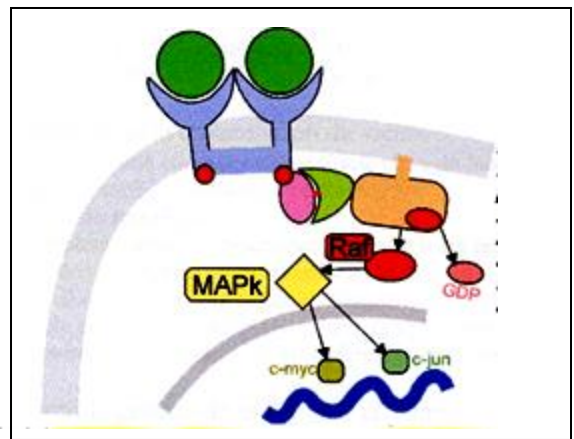
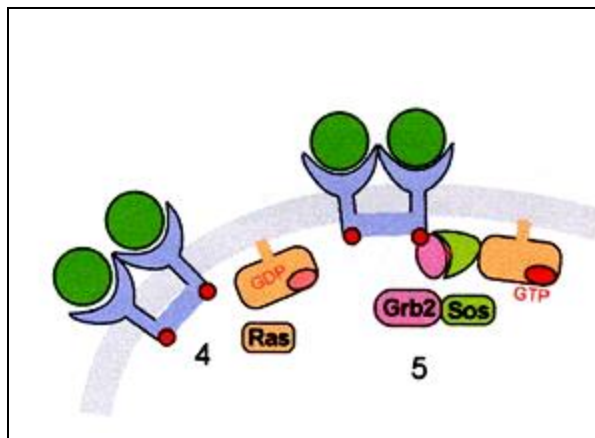
- La fixation du facteur de croissance entraîne la dimérisation du récepteur. Après la transmission du signal, le récepteur et son ligand sont internalisés.

I.2) Actions physiologiques

- Les réponses à la fixation d'un facteur de croissance sont très variées ; leur mutation entraînera un dérèglement du cycle cellulaire.
- Il existe deux voies de transduction : la voie des protéines G et la voie de la PLC.

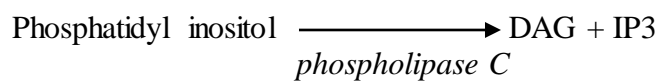


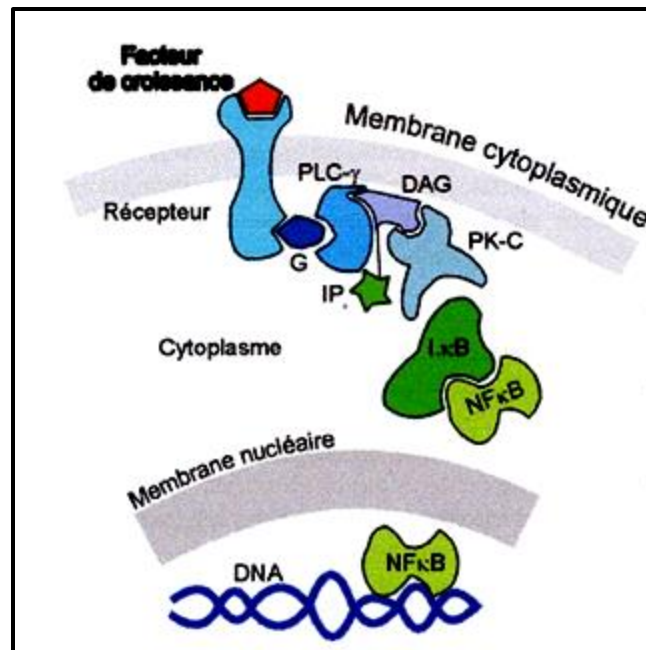
I.2.1) Voies des G protéines



C'est la voie de Ras qui est la plus étudiée ; elle mène à l'activation de Raf et à la cascade d'activation des MAP kinases.

I.2.2) Voie de la phospholipase C





Les facteurs de croissance sont assez spécifiques de leurs récepteurs, mais ensuite, il existe de nombreuses voies communes et l'activation de récepteurs différents peut aboutir à un effecteur unique.

II) Cycle cellulaire et contrôle du cycle

Les cellules cancéreuses ont la capacité de pousser en culture indéfiniment ; elles ont perdu l'inhibition de contact et ont la faculté de pouvoir pousser dans un organisme différent de celui qui les a générées.

II.1) Différentes phases et durée du cycle cellulaire

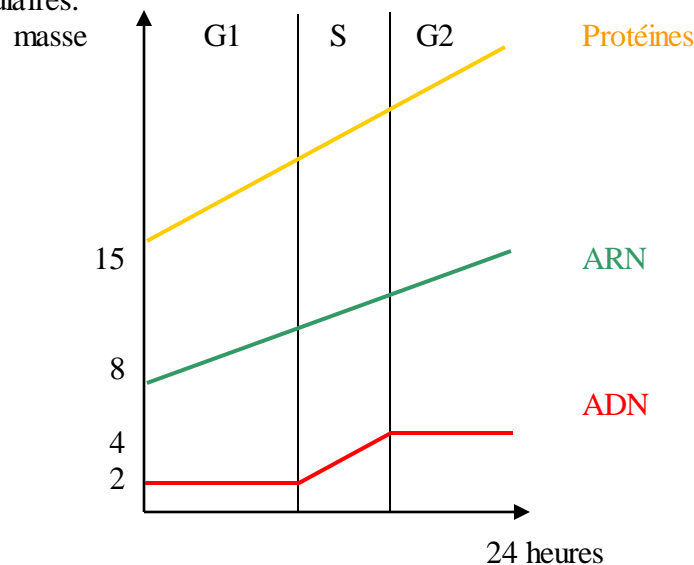
Phase G1 : phase de croissance et de différenciation.

Phase S : phase de réplication de l'ADN.

Phase G2 : poursuite des synthèses en vue de la mitose.

Phase M : phase de division cellulaire.

Chez les cellules cancéreuses la durée du cycle est constante et il existe une résistance aux contrôles cellulaires.



II.2) Points de contrôle du cycle cellulaire

- Il existe deux points de contrôle du cycle dans la cellule :
 - Un point au passage G1 / S qui précède l'entrée en phase S et regroupe tous les mécanismes qui assurent l'intégrité du patrimoine génétique.
 - Un point au passage S / G2 qui contrôle les mécanismes mis en jeu durant la phase G2.

II.2.1) Les facteurs de croissance : FGF et PDGF

Ces facteurs de croissance agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires :

Récepteur – protéine de transduction – cascade de kinase – facteurs de transcription

II.2.2) Les facteurs cytosoliques

- Les facteurs cytosoliques sont responsables de :
 - l'induction de la synthèse d'ADN
 - la formation de l'appareil mitotique et la condensation chromatinienne.
- => C'est ainsi qu'on a mis en évidence les protéines kinases dont l'activité est modulée par les cyclines.

III) Etude des cancers

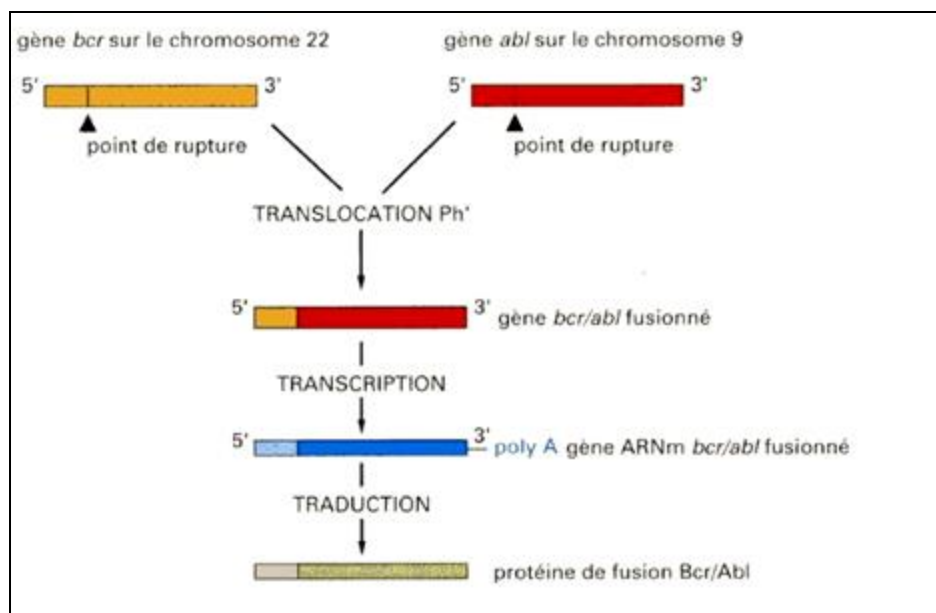
III.1) Différences bénin / malin

- La croissance bénigne : les cellules sont modifiées mais restent groupées dans une masse circonscrite.
- La croissance maligne : les cellules ont des capacités prolifératives et elles auront la possibilité de migrer et de former des métastases.

III.2) Origine clonale des cancers

2.1) Preuves de l'origine clonale

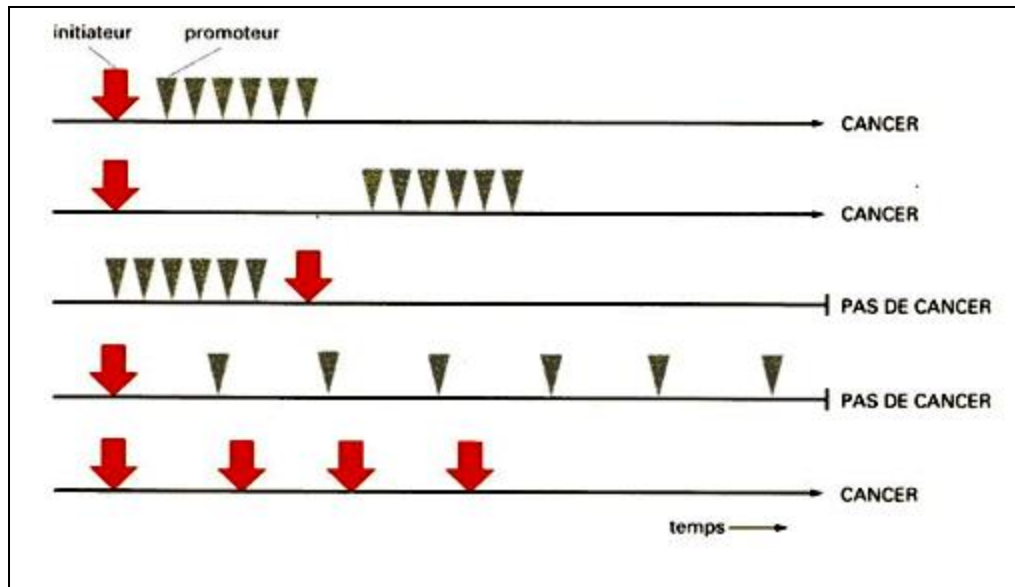
- Les cellules cancéreuses dérivent toutes d'une même cellule contenant une modification de son patrimoine génétique.
- Exemple de la leucémie myéloïde chronique (LMC) :



- Autre exemple : liaison de l'anomalie avec un marqueur d'inactivation de l'X

III.2.2) Modifications de la séquence d'ADN des cellules tumorales

- L'anomalie est transmise à la descendance et au cours du temps d'autres anomalies vont s'accumuler.



- A partir des événements initiaux d'autres événements indépendants ou non vont survenir : l'incidence des cancers a tendance à augmenter avec l'âge.
- Les cancers ont tous une origine commune – anomalie moléculaire – mais évoluent différemment.

IV) Biologie moléculaire des cancers : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs

- Les cellules tumorales sont le siège d'accidents génétiques aléatoires qui sont soumis à la pression de sélection naturelle. La plupart du temps, les cellules cancéreuses meurent avant de proliférer.
- Les gènes de la régulation de la prolifération cellulaire peuvent être regroupés en deux catégories, les gènes de stimulation et les gènes d'inhibition.

IV.1) Oncogènes

IV.1.1) Généralités

- Ils ont un effet stimulateur et fonctionnent sur le mode dominant.
- L'oncogène est un gène altéré et son homologue normal est un proto-oncogène

Onco-gènes	Fonction du proto-oncogène	Source du virus	Tumeur induite par le virus
<i>abl</i>	protéine kinase (tyrosine)	souris ; chat	leucémie pré-B ; sarcome
<i>erb-B</i>	protéine kinase (tyrosine) : récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF)	poulet	érythroleucémie, fibrosarcome
<i>fes</i>	protéine kinase (tyrosine)	chat/poulet	sarcome
<i>fms</i>	protéine kinase (tyrosine) : récepteur du facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF)	chat	sarcome
<i>fos</i> } <i>jun</i> }	produits associés pour former la protéine régulatrice AP1	souris poulet	ostéosarcome fibrosarcome
<i>kit</i>	protéine kinase (tyrosine) récepteur du facteur de Steel	chat	sarcome
<i>raf</i>	protéine kinase (sérine/ thréonine) activée par Ras	poulet/souris	sarcome
<i>myc</i>	protéine régulatrice de la famille HLH	poulet	sarcome ; myélocytome, carcinome
<i>H-ras</i>	protéine liant le GTP	rat	sarcome ; érythroleucémie
<i>K-ras</i>	protéine liant le GTP	rat	sarcome ; érythroleucémie
<i>rel</i>	protéine régulatrice parente de NFκB	dinde	réticuloendothéliose
<i>sis</i>	facteur dérivé des plaquettes, chaîne B	singe	sarcome
<i>src</i>	protéine kinase (tyrosine)	poulet	sarcome

IV.1.2) Rétrovirus

- Les rétro virus peuvent transférer des oncogènes par l'intermédiaire de séquences répétées, les LTR.

IV.1.2.1) Virus du sarcome de Rous

- *v-src* est le premier oncogène décrit et provient de *c-src*, le gène normal.
- Il code pour une tyrosine kinase intervenant dans la transduction de signaux mitotiques.
- Il n'est plus contrôlé par les systèmes normaux de régulation du cycle cellulaire.
- Ce mécanisme est un mécanisme général et un certain nombre d'oncogène a été identifié comme provenant de gènes cellulaires et transmis par des virus :
- *c-sis* (code pour PDGF β) ; *c-erb B1* (code pour EGRF) ; *c-ras* ; *c-Hras* ; *c-jun* ; *c-Kras* ; *c-myc*.

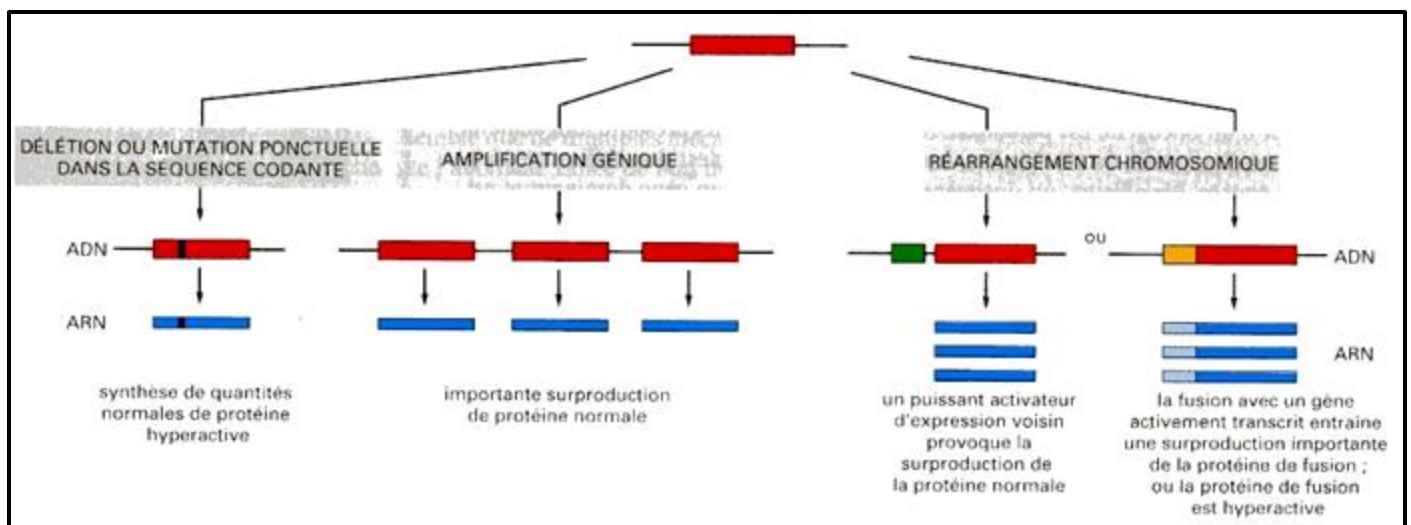
IV.1.2.2) Les rétrovirus humains

- Certains rétrovirus sont directement oncogéniques, comme HTLV1 et HTLV 2, responsables de leucémies et / ou de sarcomes transmissibles. HIV 1 et HIV 2 ne sont qu'indirectement oncogéniques.

Virus	Tumeurs associées	Régions de fréquence élevée
Virus à ADN		
Famille des papovavirus		
Papillomavirus (nombreuses souches différentes)	verrues (bénignes) carcinomes du col de l'utérus	monde entier monde entier
Famille des virus de l'hépatite		
Virus de l'hépatite B	cancer du foie (carcinome hépatocellulaire)	Asie du Sud-Est ; Afrique tropicale
Famille des virus de l'herpès		
Virus d'Epstein-Barr	lymphome de Burkitt (cancer des lymphocytes B) carcinomes nasopharyngiens	Afrique de l'Ouest ; Nouvelle-Guinée (Papouasie) Chine du Sud ; Groënland (Esquimaux)
Virus à ARN		
Famille des rétrovirus		
Leucémies T humaines virus de type I (HTLV-1)	leucémie T chez l'adulte / lymphome	Japon (Kyushu) ; Antilles
Virus d'immunodéficience humaine (VIH-1, le virus du SIDA)	sarcome de Kaposi (cancer des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins [?])	Afrique centrale

IV.1.3) Mécanismes d'activation

Ils peuvent être très variables :

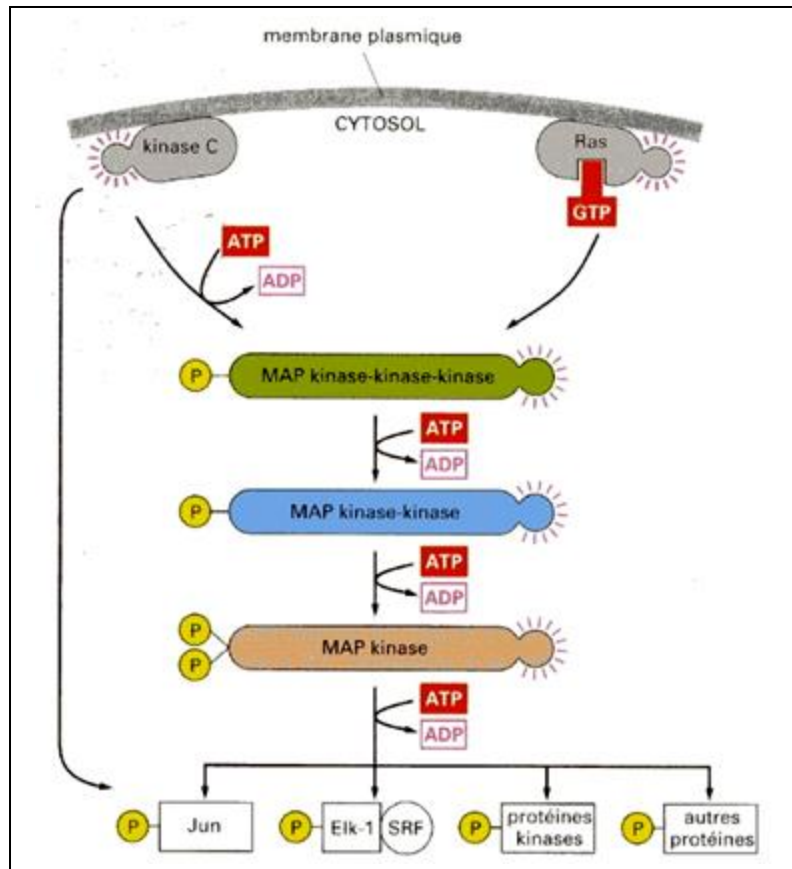


IV.1.4) Autres oncogènes

- Ras :

- Les protéines codées par les gènes *ras* sont des G protéines comprenant une sous unité α liant le GTP.
- Ras GTP est ancrée à la membrane plasmique par l'intermédiaire de farnésyl, sous l'action d'une farnésyl transférase.
- Cette interaction est nécessaire à l'activation de Raf, la première kinase de la cascade des MAPK qui active les Cdk.

- L'hydrolyse de GTP, par une activité intrinsèque, désactive Ras. L'activité ATPasique est stimulée par la protéine GAP.



- Les mutations des gènes *ras* sont responsables de différentes modifications des mécanismes : inactivation de l'activité ATPasique, diminution de l'interaction GAP / Ras par mutation du domaine d'interaction.
- Le cycle cellulaire va progresser de G1 en phase S. Le point de contrôle G1 / S est levé.

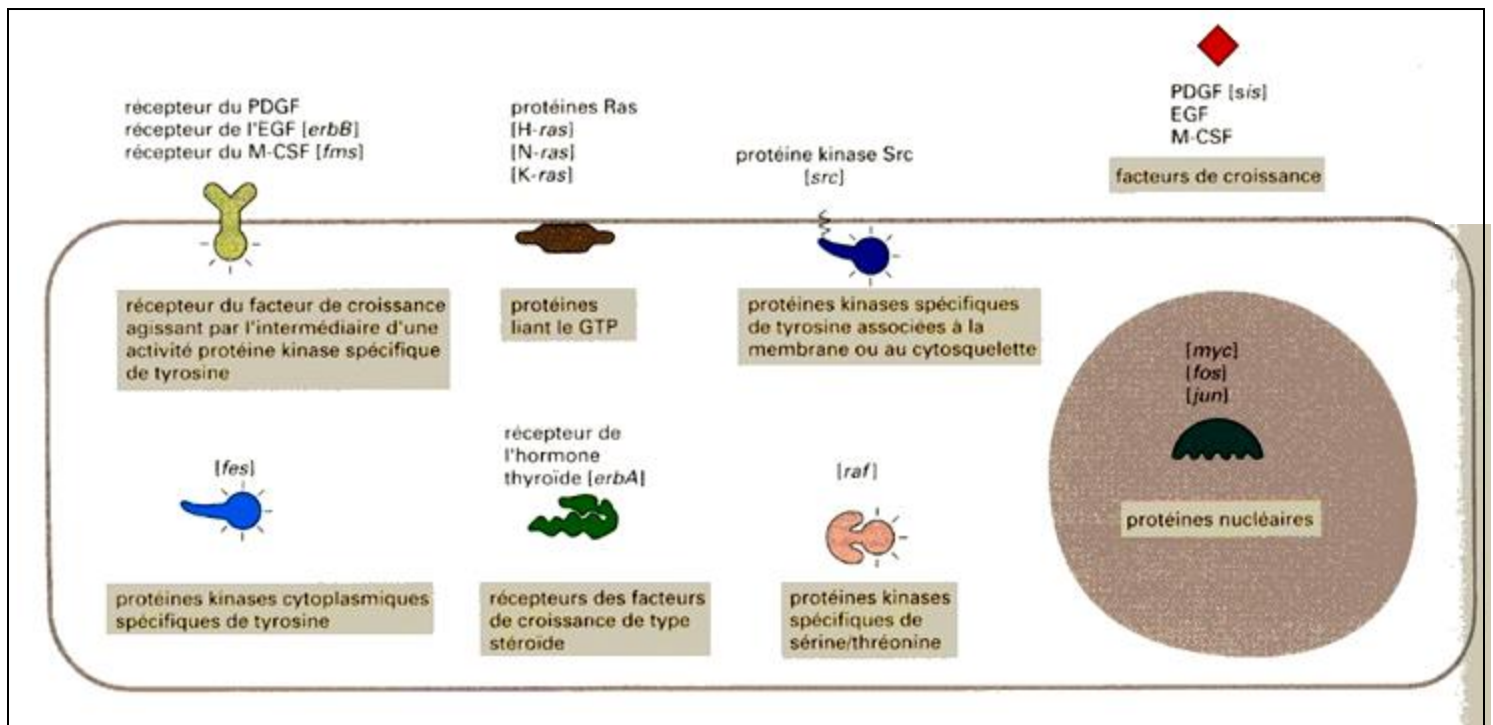
c-Myc :

- c – Myc est un facteur de transcription.
- Il peut être activé par amplification ou par translocation entraînant une surexpression du gène. La protéine n'est pas anormale, mais est en quantité très élevée.
- L'activation de *c – myc* n'est pas suffisante pour entraîner une transformation cancéreuse ; il faut au moins deux événements.

Le lymphome de Burkitt est dû à deux événements :

- Une translocation 8 ; 14, au niveau d'un domaine de régulation de l'expression des chaînes lourdes des IgG entraînant une surexpression.
- La présence d'un oncogène viral, *LMP1*, apporté par Epstein Barr

Résumé sur les différents produits des proto-oncogènes :

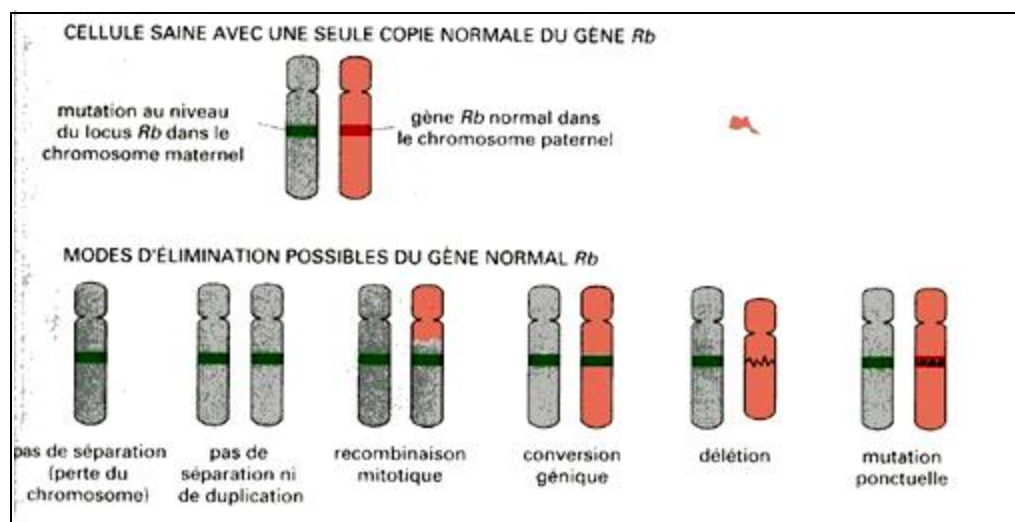


IV.2) Gènes suppresseurs de tumeurs

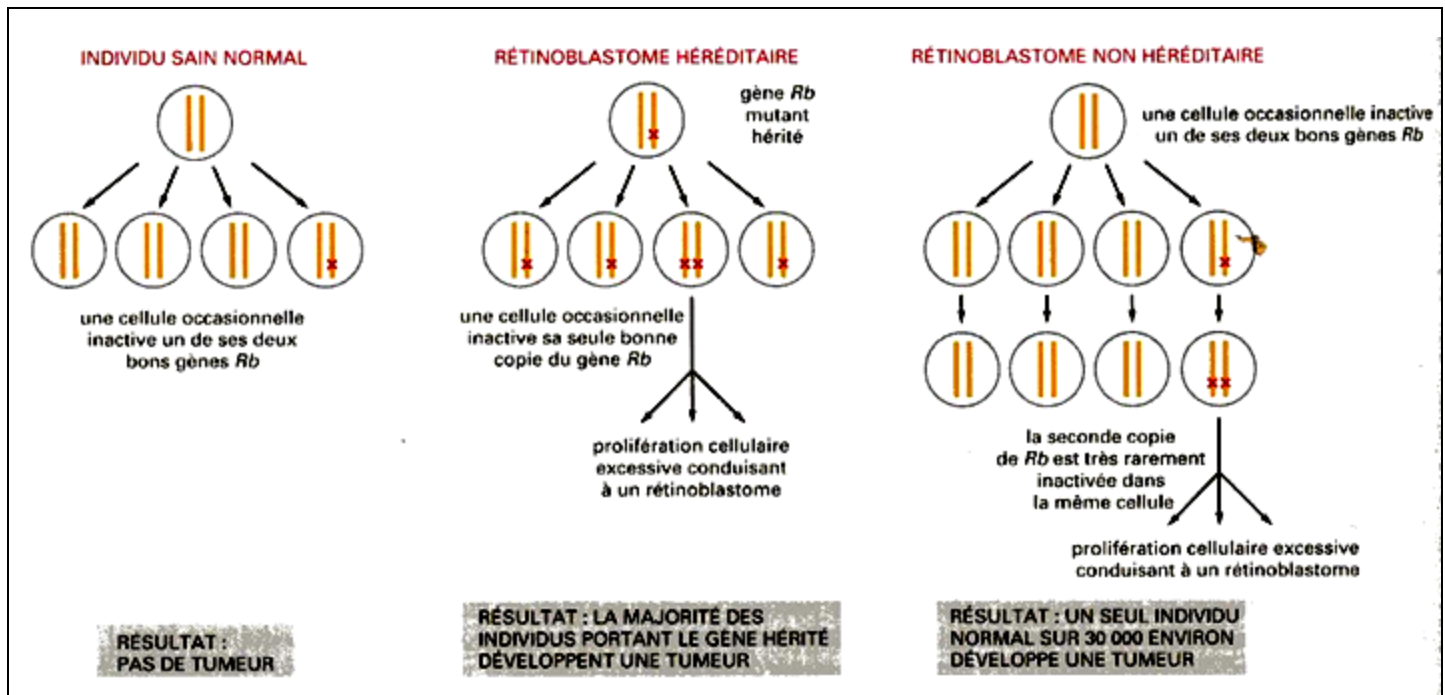
- Contrairement aux proto oncogènes, c'est l'inactivation de ces gènes qui est responsable de la survenue de cancers.
- Ce sont des gènes qui inhibent la prolifération cellulaire ; ils agissent sur un mode récessif.
- Un tel gène normal, réintroduit dans une cellule cancéreuse, rétablit le phénotype normal (exemple avec P 53).

IV.2.1) Rb : gène du rétinoblastome

- L'absence de Rb entraîne la non fixation de E2F et la perte du contrôle du passage G1 / S par les cdk
- Le rétinoblastome est une tumeur de l'enfance qui se développe à partir des cellules immatures de la rétine.
- Mode de survenue de la perte de l'expression normale de Rb :



- Il existe deux formes de rétinoblastome : une forme héréditaire, dans laquelle les deux yeux sont atteints et une forme sporadique, dans laquelle seul un oeil est atteint.



IV.2.2) P53

- Les individus ne possédant qu'une seule copie fonctionnelle de p53, comme de Rb, sont prédisposés aux cancers et peuvent développer des cancers indépendants.
- Contrairement à Rb, p53 est très peu exprimé dans les cellules normales, car p53 n'est pas nécessaire au développement.
- Par contre, l'exposition de cellules à des radiations entraîne une expression de la protéine qui se traduit par un arrêt du cycle cellulaire, en bloquant le passage en phase S (G1 / S).
- L'altération de p53 est retrouvée dans de nombreuses tumeurs (70 % des cancers du poulmon, 50 % des cancers colorectaux).

D'autres gènes suppresseurs de tumeurs sont connus : *BRCA1* / *BRCA2*, pour le cancer du sein et *MLH1* / *MLH2* pour le cancer du côlon.