

Les caractéristiques du cancer

Reconstituer les paires:

- a) Indépendance vis à vis des facteurs de croissance
 - b) Stimulation de l'angiogenèse
 - c) Potentiel répliatif illimité
 - d) Immunotolérance acquise
 - e) Capacité de métastatisation
-
1. Récepteurs membranaires de type tyrosine kinase (e.g. EGFR)
 2. Expression ectopique de la télomérase
 3. Facteur de croissance VEGF
 4. Cadhérines et intégrines
 5. Expression de PDL1

Réponse: 1a, 2c, 3b, 4e, 5d

Feedback:

Les caractéristiques des cellules cancéreuses ont été définies par Hanahan & Weinberg, qui listent 8 caractéristiques et 2 facteurs favorisants:

1. Indépendance vis-à-vis des facteurs de croissance. Souvent par une mutation activatrice d'un récepteur membranaire, d'un facteur de transcription ou d'un facteur impliqué dans la transmission du signal entre les deux.
2. Insensibilité aux facteurs anti-croissance. Dans ce cas il s'agira plutôt de mutations inactivatrices.
3. Potentiel répliatif illimité. Typiquement, allongement des télomères grâce à une expression anormale (ectopique) de la télomérase.
4. Capacité d'échapper à l'apoptose. Par altération de la balance pro- et anti- apoptose.
5. Capacité de stimuler l'angiogenèse (nécessaire pour oxygéner le centre d'une masse tumorale). Par exemple en sécrétant du *Vascular Endothelial Growth Factor*.
6. Capacités d'invasion tissulaire et de métastatisation. Qui impliquent de rompre les liaisons avec les cellules voisines et la matrice extracellulaire (assurées par les intégrines et cadhérines) et de digérer la matrice pour s'y faire un passage (rôle des métalloprotéases).
7. Capacité d'échapper au système immunitaire. Par exemple en envoyant des signaux inhibiteurs aux cellules immunitaires (exemple: interaction PD1-PDL1).
8. Changements métaboliques: passage du cycle de Krebs (métabolisme aérobie) à la production de lactate (anaérobie).

Les facteurs aggravants sont:

- L'inflammation, qui favorise la dégradation de la matrice extracellulaire, promeut l'angiogenèse et déclenche la production de nombreux facteurs de croissance.
- L'instabilité génomique (par inactivation de la réparation de l'ADN), qui favorise l'accumulation de mutations.

Les caractéristiques du cancer

Quelle mutation perte-de-fonction favoriserait la métastatisation d'un carcinome ? (plusieurs réponses possibles)

1. Mutation dans une cadhérine
2. Mutation dans une intégrine
3. Mutation dans une métalloprotéase
4. Mutation dans un "gatekeeper"
5. Mutation dans un "caretaker"
6. Mutation dans un "landscaper"

Réponses correctes: 1 2 4 6

Feedback:

Pour métastaser, une cellule épithéliale doit rompre ses attachements aux cellules voisines (cadhérines) et à la matrice extracellulaire (intégrines). Inactiver ces protéines favorise la métastatisation.

Puis elle doit se frayer un passage à travers la matrice extracellulaire, en la digérant avec des métalloprotéases. Une inactivation de ces enzymes ne favorisera donc pas la métastatisation.

Une cellule épithéliale meurt par apoptose en absence de contact avec les cellules voisines, un phénomène appelé "*anoikis*". Inhiber l'apoptose (en inactivant un *gatekeeper*) va donc favoriser sa survie. Ce qu'on observe aussi lors de l'activation de certains oncogènes (AKT par exemple). Mais inactiver la réparation de l'ADN (mutation dans un *caretaker*) n'affecte en principe pas la métastatisation.

Enfin la cellule métastatique doit survivre et proliférer dans le tissu où elle s'est implantée. Des mutations dans des gènes *landscapers*, qui contrôlent le microenvironnement tumoral, peuvent faciliter ce phénomène.

Les caractéristiques du cancer

Toutes les cellules exposent à leur surface un échantillon des protéines qu'elles produisent, sous forme de peptides liés au MHC classe I. Ceci permet au système immunitaire de détruire les cellules qui produisent des protéines anormales (protéine virales, néoantigènes de protéines mutées en cas de cancer).

Qu'est-ce qui permet à une tumeur d'échapper à ce mécanisme de surveillance ?

1. Cesser d'exprimer les protéines mutées les plus immunogènes
2. Cesser d'exprimer les MHC de classe I
3. Exprimer des antigènes de surface inhibant le système immunitaire
4. Sécréter des cytokines inhibant le système immunitaire
5. Se dissimuler dans une capsule de stroma

Réponses correctes: 1 3 4 5

Feedback:

En principe toutes les réponses devraient être correctes. Cependant la stratégie consistant à réprimer le MHC classe I ne fonctionne pas, car des lymphocytes spécialisés (les NK) reconnaissent et détruisent les cellules qui ne portent pas de MHC classe I.

Le système immunitaire détruisant les cellules qui exposent les peptides les plus immunogènes, il cause une sélection négative à l'intérieur de la tumeur (*immunoediting*). Une cellule cancéreuse peut contenir des centaines de mutations, mais seulement 6 ou 7 sont responsables de la cancérogénèse (mutations *drivers*). Les autres mutations (*passengers*) peuvent être plus ou moins immunogènes, et une cellule ayant peu de néoantigènes immunogènes échappera plus facilement au système immunitaire.

Certaines cellules expriment naturellement des antigènes de surface qui inhibent le système immunitaire: par exemple PDL1 qui interagit avec PD1, un récepteur de surface inhibiteur des lymphocytes T. Cette immunotolérance est utile dans certaines situations (par exemple la grossesse, pour que la mère ne rejette pas le placenta), mais peut être utilisée par les cellules cancéreuses pour échapper au système immunitaire. Des anticorps anti-PDL1 et anti-PD1 sont à l'étude comme traitement du cancer (immunothérapie).

De même les cellules cancéreuses peuvent sécréter des cytokines immunosuppressives (TGF-beta, IL10) qui agissent sur les Treg, une sous-population de lymphocytes T qui répriment le système immunitaire (importants pour éviter l'auto-immunité).

La tumeur module son microenvironnement à son avantage, par exemple en induisant l'angiogenèse (apport d'oxygène et de nutriments) ou la formation d'une capsule de stroma (fibroblastes, cellules épithéliales) qui barre le passage aux cellules immunitaires.

Mécanismes de l'oncogénèse

Initiateur ou promoteur ? (cocher la ou les cases appropriées)

	Initiateur	Promoteur
Dépurination spontanée:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Défaut d'arrêt du cycle cellulaire:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Rayons UV:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erreur pendant la réplication:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Facteur de croissance:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Activation constitutive du récepteur EGFR:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Radicaux libres:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponse: I, P, I, I+P, P, P, I

Feedback:

Pour causer une mutation il faut en général:

- Une lésion de l'ADN susceptible de causer une erreur lors de la réplication,
- La réplication de l'ADN, lors de la division cellulaire (phase S).

Les événements initiateurs sont ceux qui causent des lésions de l'ADN. Ils sont soit endogènes (dépurination spontanées, lésions oxydatives par les radicaux libres issus de la chaîne respiratoire mitochondriale, etc.), soit exogènes (les UV sont un des principaux).

Les événements promoteurs sont ceux qui favorisent la division cellulaire ou empêchent son arrêt.

Les erreurs qui se produisent spontanément lors de la réplication de l'ADN (mésappariements) peuvent être considérées à la fois comme des événements initiateurs et promoteurs.

Mécanismes de l'oncogénèse

Réponses possibles:

- a) Initiation
- b) Promotion
- c) Progression

Est impliqué dans quelle étape de l'oncogénèse ?

Lésion de l'ADN: a

Métalloprotéases: c

Défaut de réparation de l'ADN: a

Stimulation du cycle cellulaire: b

Métastatisation: c

Insensibilité aux facteurs anti-croissance: b

Angiogenèse: c

Télomérase: b

Métabolisme oxydatif: a

Immunoediting: c

Feedback:

Les grandes étapes de l'oncogénèse sont:

1. Initiation : dommage à l'ADN, pas réparé à temps.
2. Promotion: réplication de l'ADN, introduisant une mutation en face du dommage.
3. Progression: accumulation de mutations conduisant à l'acquisition d'autres caractéristiques du cancer.

Les événements initiateurs sont ceux qui causent des lésions de l'ADN ou qui empêchent leur réparation.

Les événements promoteurs sont ceux qui favorisent la division cellulaire ou qui inhibent les "checkpoints" du cycle cellulaire (ou inhibent l'apoptose).

Les événements responsables de la progression sont ceux qui favorisent l'angiogenèse, la tolérance immunitaire, l'invasion tissulaire ou la métastatisation.

Les gènes du cancer

Réponses possibles

- a) Oncogène
- b) Suppresseur de tumeur
- c) "Gatekeeper"
- d) "Caretaker"
- e) "Landscapeur"
- f) Détection des dommages

Quelle catégorie correspond le mieux aux gènes ci-dessous ?

- Encode un enzyme de réparation de l'ADN: d
- Encode un facteur pro-apoptotique: c
- Module le microenvironnement tumoral: e
- Encode un récepteur aux facteurs de croissance: a
- TP53: f
- Encode un facteur activant le checkpoint G1/S: c
- Encode un facteur déclenchant la sénescence cellulaire: c
- Comprends " Gatekeepers" , "Caretakers" et "Landscapers": b
- Encode un facteur stimulant le cycle cellulaire: a
- Encode une protéine qui se lie aux cassures double-brin: f

Feedback:

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont classés en 3 sous-catégories:

- *Caretakers*: gènes de réparation de l'ADN.
- *Gatekeepers*: qui inhibent le cycle cellulaire, temporairement ou de manière permanente (sénescence cellulaire), ou qui activent l'apoptose.
- *Landscapers*: qui modifient le microenvironnement tumoral (p. ex. favorisent l'angiogénèse).

Les oncogènes encodent en général des facteurs qui stimulent la division cellulaire.

La détection de dommages dans l'ADN est assurée par des facteurs spécifiques (senseurs) qui déclenchent une cascade de signalisation (transducteurs, médiateurs) aboutissant à des effecteurs (p.ex. *TP53*) qui peuvent:

- stimuler la réparation de l'ADN,
- arrêter temporairement le cycle cellulaire,
- déclencher la sénescence cellulaire,
- ou déclencher l'apoptose.

Les gènes du cancer

Le gène *EGFR* code pour un récepteur membranaire aux facteurs de croissance EGF et TGFalpha. Ce récepteur est une tyrosine kinase qui déclenche deux cascades de signalisation: l'une par la voie PI3-kinase – Akt – mTor, l'autre par la voie Ras – Raf- Mekk – Erk. Les deux voies causent la transcription de facteurs stimulant le cycle cellulaire. Le gène *PTEN* code pour un répresseur d'Akt.

Quelles affirmations sont correctes (plusieurs réponses possible)

1. *PTEN* est un oncogène.
2. *RAS* est un oncogène.
3. Les inhibiteurs des tyrosines kinases constituent un traitement efficace en cas de mutation activatrice d'*EGFR*.
4. Une mutation secondaire dans *RAS* peut causer une résistance à un traitement anti-EGFR.
5. Un hypothétique agent thérapeutique qui inhiberait à la fois Pten et Ras serait efficace en cas de mutation gain-de-fonction d'*EGFR*.

Réponse correcte: 2 3 4

Feedback:

Toute activation constitutive de ces voies de signalisation conduit à une prolifération excessive. Les gènes impliqués sont donc considérés comme des oncogènes: *EGFR*, *RAS*, *AKT*, etc. Par contre *PTEN*, qui inhibe la voie d'Akt, est un suppresseur de tumeur.

Les inhibiteurs des tyrosines kinases (TKI) qui bloquent le site actif d'*EGFR* sont très efficaces en cas de mutation activatrice d'*EGFR*. Par contre, ils sont inutiles si une mutation activatrice se produit en aval dans une voie de signalisation, par exemple dans *RAS*.

Inhiber les deux voies de signalisation serait une bonne stratégie en cas de mutation activatrice d'*EGFR*, mais inhiber *PTEN* stimulerait la voie Akt au lieu de la réprimer.

Les gènes du cancer

Concernant la télomérase:

1. Est une transcriptase inverse
2. Rallonge les extrémités 5' des télomères
3. Est active dans les cellules germinales
4. Est responsable de la limite de Hayflick
5. Un vaccin dirigé contre la télomérase serait un traitement efficace du cancer
6. Un tel vaccin serait létal chez un enfant en période de croissance

Réponses correctes: 1 3 5

Feedback:

La télomérase rallonge les extrémités 3' (et non 5') des télomères en utilisant de manière répétitive un petit ARN comme patron. Il s'agit donc bien d'une transcriptase inverse.

Elle est active dans les cellules germinales, ce qui explique que la longueur des télomères ne diminue pas d'une génération à l'autre.

La longueur des télomères diminue à chaque division dans les cellules qui n'expriment pas la télomérase. La division cellulaire s'arrête quand les télomères deviennent trop courts (limite de Hayflick). La télomérase ne cause donc pas la limite de Hayflick, elle l'empêche dans certaines cellules.

Des vaccins dirigés contre la télomérase existent: ils permettent au système immunitaire de détruire les cellules exprimant la télomérase, ce qui est le cas de nombreuses cellules cancéreuses. Ils n'ont pas d'effet létal pendant la croissance car la télomérase n'est normalement exprimée (à des taux significatifs) que pour la formation des gamètes.

Lésions de l'ADN

Réponses possibles (non exclusives)

- a) Altération d'un seul nucléotide
- b) Altération de plusieurs bases sur le même brin d'ADN
- c) Altération touchant les 2 brins de l'ADN

Quel type d'altération est causée dans les cas suivants:

- | | |
|--|--------|
| 1. Lésions dues aux rayons UV | b |
| 2. Crosslinks chimique (e.g. cisplatine) | a,b,c, |
| 3. Alkylations | a |
| 4. Dépurinations spontanées | a |

Feedback:

Les UV causent des liaisons covalentes entre deux pyrimidines situées côte à côte sur le même brin d'ADN (dimères de pyrimidine).

Les agents causant des crosslinks ont 2 sites actifs (dans le cas du cisplatine, deux atomes de chlore). Chaque site peut former une liaison covalente avec une base. Si un seul le fait, on a une atteinte d'un seul nucléotide. Si le deuxième site réagit avec une base sur le même brin, ou sur le brin opposé, il se forme un "crosslink" impliquant 1 brin (*intrastrand crosslink*) ou les 2 brins (*interstrand crosslink*). Le deuxième site actif peut aussi réagir avec une autre molécule, par exemple une protéine, formant alors un adduit massif (*bulky adduct*) qui ne touche qu'un seul nucléotide.

Les agents alkylants causent des altérations ponctuelles d'une base: méthylation, éthylation, etc.

La dépurination spontanée est la perte d'une base (purine) qui se détache du désoxyribose. Elle ne touche donc qu'un nucléotide.

Catégories de mutations

Quel type de gène est le plus affecté par les évènements suivants ?

Oncogène ou Suppresseur de tumeur (cocher la ou les cases appropriées)

	Oncogène	Suppresseur de tumeurs
- Translocation:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Grande délétion:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Anomalie de la méthylation:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Mutation ponctuelle:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Amplification (copies multiples d'un gène):	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Deux mutations récessives (en <i>trans</i>):	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Mutation dans un promoteur:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
- Mutation gain-de-fonction:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Mutation perte-de-fonction:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Réponse: O, S, S, O+S, O, S, O+S, O, S

Feedback:

Les oncogènes sont souvent dormants dans le génome (proto-oncogènes) et sont activés par une mutation gain-de-fonction:

- remaniement chromosomique (p.ex. translocation) amenant un promoteur puissant à proximité de l'oncogène,
- amplification focale générant de multiples copies de l'oncogène,
- mutation ponctuelle activatrice dans le promoteur du gène ou dans une région régulatrice de la protéine (qui devient hyperactive).

Les suppresseurs de tumeurs sont la cible de mutations inactivatrices (perte-de-fonction):

- grande délétion (mécanisme fréquent de perte d'hétérozygotie),
- mutations ponctuelle inactivant ou déstabilisant la protéine,
- inactivation du promoteur par une mutation ponctuelle, ou par méthylation des ilots CpG.

En général, il faut deux mutations en *trans* (une sur chaque allèle) pour inactiver complètement un suppresseur de tumeur. Cependant, il existe des mutations à effet de "dominant négatif", où la protéine mutée empêche la protéine normale de remplir son rôle. Dans ce cas, une seule mutation suffit à inactiver un suppresseur de tumeur (exemple: quelques rares mutations de *TP53*).

Catégories de mutations

Réponses possibles.

- a) 1 mutation gain-de-fonction constitutive
- b) 1 mutation perte-de-fonction constitutive
- c) 2 mutations perte-de-fonction constitutives
- d) 1 mutation perte-de-fonction constitutive + 1 somatique
- e) 1 mutation gain-de-fonction somatique
- f) 1 mutation perte-de-fonction somatique
- g) 2 mutations perte-de-fonction somatiques

Quel mécanisme explique le mieux les atteintes suivantes ?

- Maladie héréditaire à transmission dominante: a
- Maladie héréditaire à transmission récessive: c
- Cancer familial lié à un oncogène: a
- Cancer familial lié à un suppresseur de tumeur: d
- Cancer sporadique avec atteinte d'un oncogène: e
- Cancer sporadique avec atteinte d'un suppresseur de tumeur: g
- Mucoviscidose (gène *CFTR*): c
- Nanisme achondroplasique (gène *FGFR3*): a
- Syndrome de Li-Fraumeni (atteinte familiale de *TP53*): d

Feedback:

Une seule mutation gain-de-fonction constitutive peut causer une maladie à transmission dominante car la présence d'une protéine toxique ou hyperactive suffit à perturber la cellule, même si la protéine normale est produite aussi.

Les maladies à transmission récessive nécessitent en général deux mutations perte-de-fonction constitutives en *trans* (une sur chaque allèle), résultant en absence complète de protéine normale.

Cependant, il peut arriver qu'une demi-dose de protéine normale ne soit pas suffisante pour maintenir la fonction (haploinsuffisance). Il est aussi possible que la protéine mutée empêche la protéine normale de remplir son rôle (dominant négatif). Dans ces deux cas la transmission sera dominante avec une seule mutation perte-de-fonction constitutive.

Une seule mutation gain-de-fonction somatique dans un oncogène suffit à l'activer, ce qui peut contribuer à l'apparition d'un cancer sporadique.

Les mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs sont en général des pertes de fonction et il faut donc 2 mutations en *trans* pour inactiver le suppresseur de tumeur. On les trouve dans de rares syndromes de prédisposition au cancer à transmission récessive (inactivation d'un système de réparation de l'ADN par 2 mutations constitutives) et surtout dans les cancers sporadiques (2 mutations somatiques).

Dans les prédispositions familiales à transmission dominante, la première mutation est héritée (constitutive) et la seconde acquise (somatique), causant une perte d'hétérozygotie et l'inactivation complète du suppresseur de tumeur, uniquement dans les cellules tumorales.

Catégories de mutations

Quels mécanismes expliquent qu'une mutation perte-de-fonction puisse causer une maladie à transmission dominante ? (Plusieurs réponses possibles).

1. Effet de dominant négatif
2. Perte d'hétérozygotie
3. Hypothèse de Knudson
4. Amplification focale
5. Haploinsuffisance

Réponses correctes: 1, 2, 3, 5

Feedback:

Une mutation perte-de-fonction n'inactivant qu'une seule copie d'un gène, elle devrait causer une maladie à transmission récessive puisque l'autre copie du gène peut assurer la fonction normale. Les exceptions sont:

- L'haploinsuffisance: une seule copie ne suffit pas à produire assez de protéine normale pour maintenir la fonction.
- Les dominants négatifs: la protéine mutée empêche la protéine normale de fonctionner. Soit par compétition pour la liaison à des partenaires, substrats, etc. Soit parce que la protéine agit sous forme de multimères et qu'il faut que toutes les sous-unités soient normales pour que le multimère soit fonctionnel.
- La perte d'hétérozygotie, c'est-à-dire la perte de l'allèle normal, suite à une mutation somatique. C'est l'hypothèse du "double hit" proposée par Knudson. Elle ne s'applique qu'au cancer, car la deuxième mutation ne se produit que très rarement: dans une cellule sur des millions. Ceci n'a normalement pas de conséquences fonctionnelles, au pire, la perte d'une cellule. Mais si le gène touché est un suppresseur de tumeur, cette cellule acquiert un avantage prolifératif, ce qui peut conduire au cancer.

Les amplifications focales causent l'apparition de multiples copies d'un gène dans le génome. Il s'agit d'un mécanisme de gain-de-fonction qui peut être responsable de l'activation d'un oncogène.