

# Oncogène 2:

## **Types d'altérations génétiques associées aux cancers**

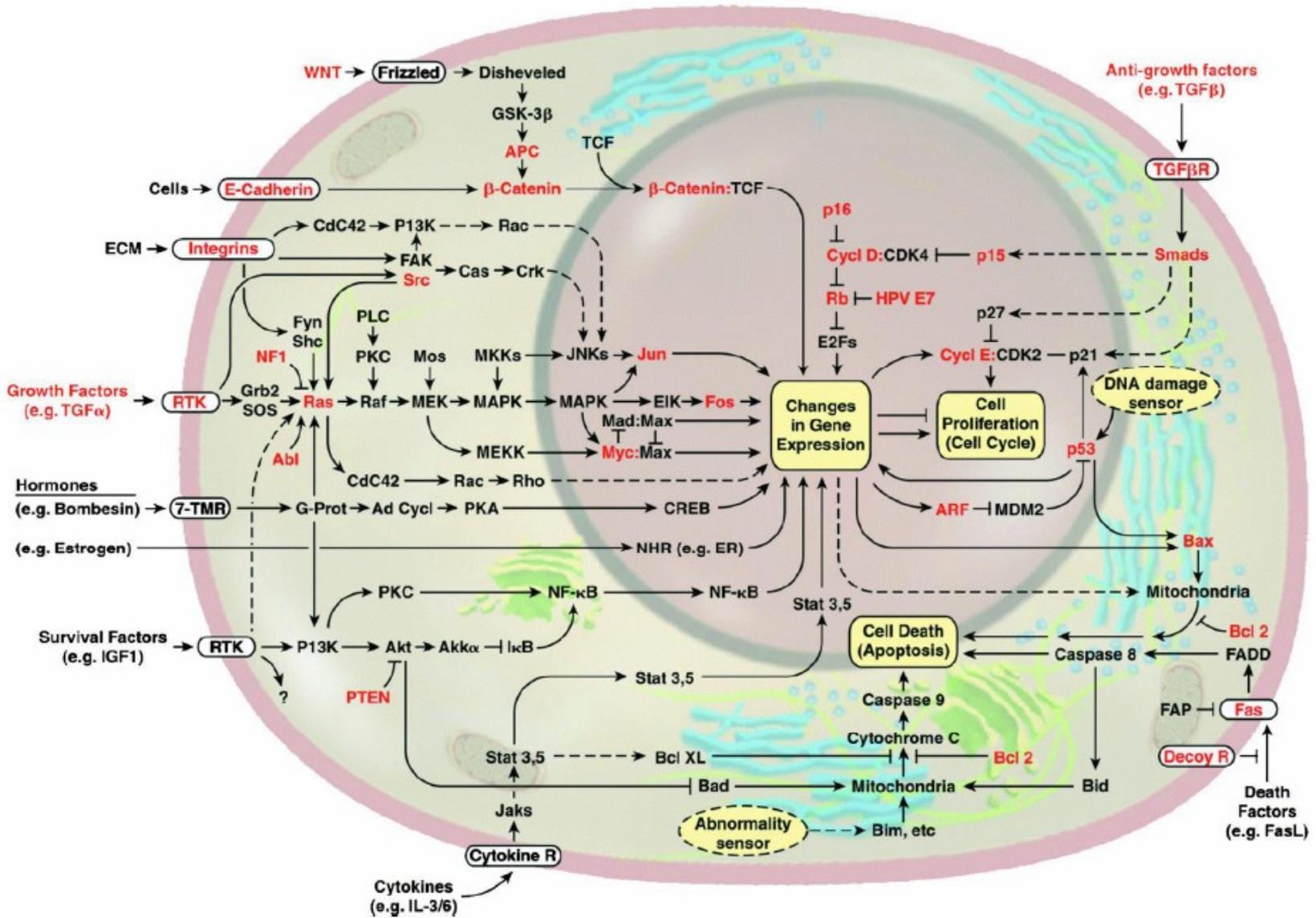
### Partie 1

- **Oncogènes dominants,**
- **'Oncogènes' récessifs, suppresseurs de tumeur**
- **Convergence et ciblage des fonctions**

# Oncogènes

- **physiologiquement effet positif sur la prolifération cellulaire**, protéines sécrétées, transmembranaires, cytoplasmiques ou nucléaires des voies de transduction de signal.
- **mutation dominante, gain de fonction**, un seul allèle muté suffit pour avoir une prolifération non contrôlée.
- Facteur de croissance : Sis (PDGFb), **Wnt1**....
- Récepteur facteur de croissance: **ErbB2**, kit ....
- Protéine G: **ras** ....
- Tyrosine kinase intracellulaire: Src, **Abl** ....
- Serine/thréonine kinase: raf ....
- Facteur de transcription: **myc**, fos, jun ....

# CIRCUIT INTEGRE DES VOIES DE SIGNALISATION CELLULAIRES



# Suppresseur de tumeur (anti-oncogène)

- **Physiologiquement contrôle de la prolifération**
  - soit par inhibition de la progression par blocage du cycle cellulaire
  - soit par promotion de l'apoptose
- **Mutation récessive (généralement), perte de fonction, les deux allèles doivent être inactivés (généralement)**
- **Expérience de fusion cellulaire**
  - hétérocaryon humain/souris

- **RETINOBLASTOME (tumeur de la rétine)**

## **Forme familiale**

**Survient très tôt**

**Souvent bilatéral / multifocal**

**Transmission dominante  
pénétrance 95%**

**Associé au développement  
d'autres cancers**

## **Forme sporadique**

**Survient moins tôt**

**Toujours unilatéral / unifocal**

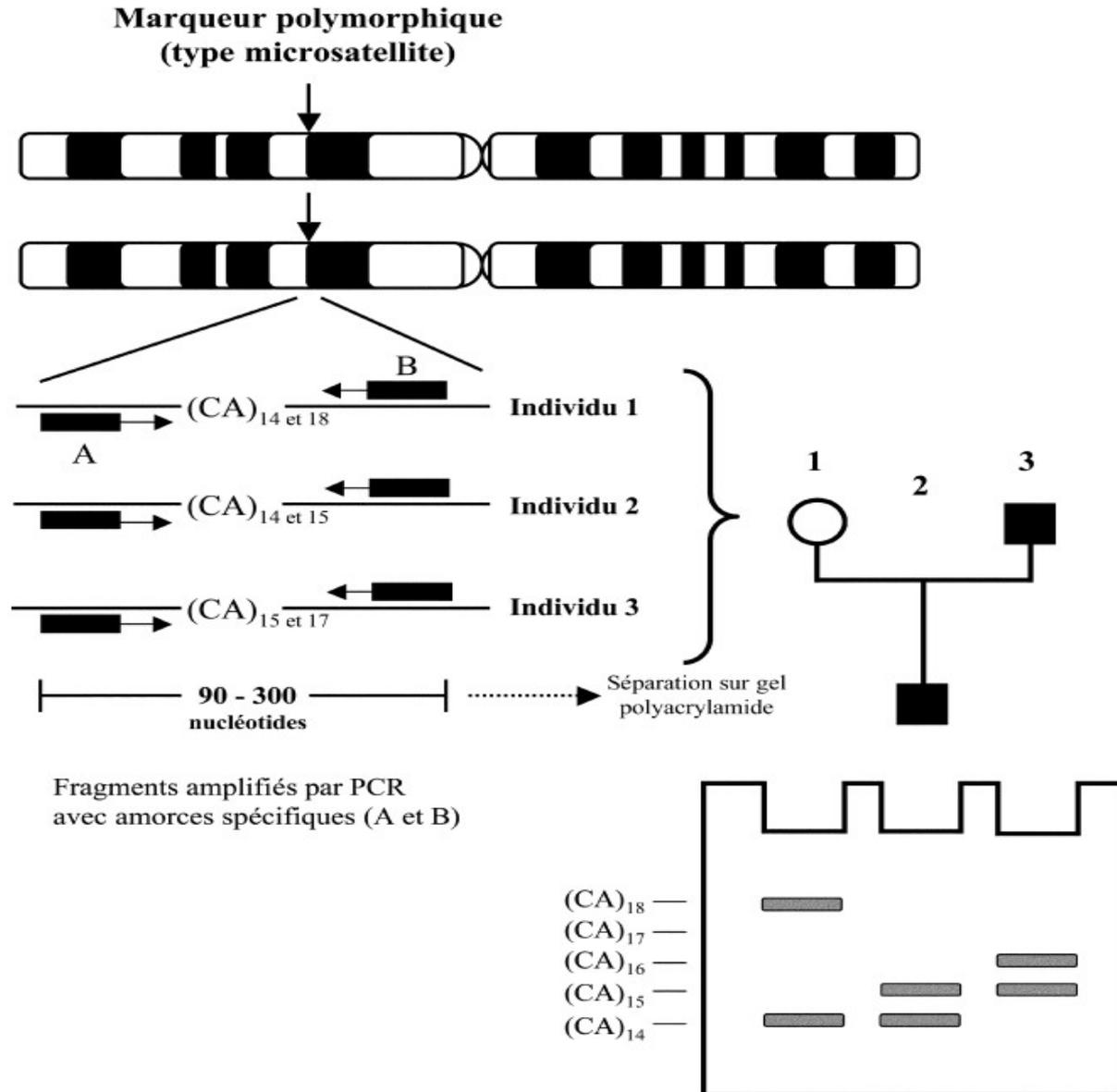
**Non héréditaire**

**Jamais associé au  
développement d'autres  
cancers**

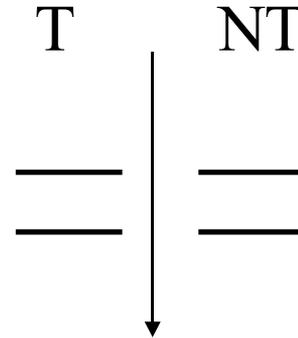
**2,5 – 4% des cancers de l'enfant, 90% survenus avant l'âge de 5 ans**

- **Knudson (1971) « two-hit-hypothesis » étude épidémiologique**
- **2 événements mutationnels  $\Rightarrow$  le développement tumoral nécessite la perte de fonction des 2 allèles**
  - 1 allèle muté soit transmission germinale soit mutation somatique
  - 2<sup>nd</sup> allèle perdu , événement somatique, perte d'hétérozygotie (LOH)
- **Gène *RB1*, (13q14)**
- **1<sup>er</sup> gène suppresseur de tumeur cloné (1986)**

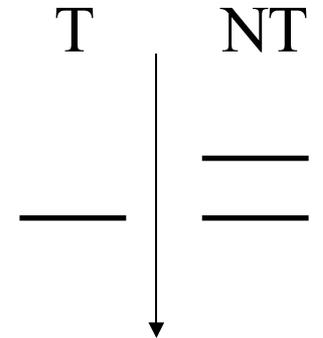
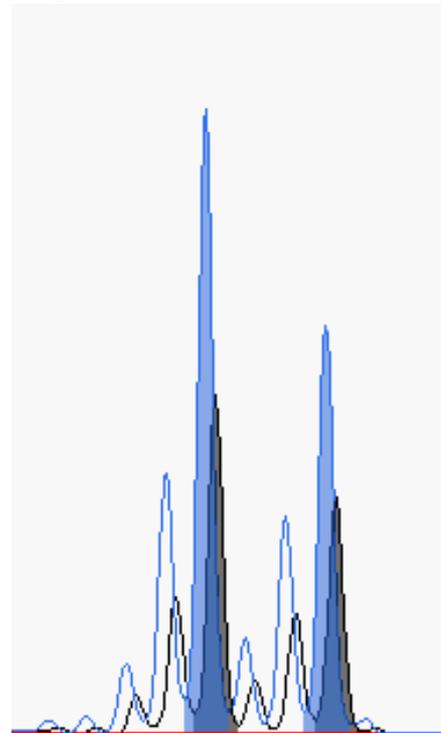
# Mise en évidence de LOH par PCR de microsatellites



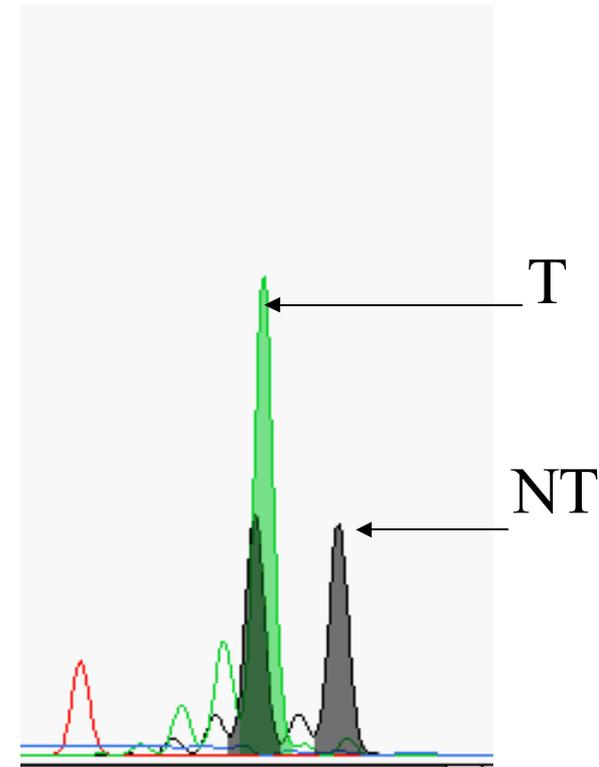
# Mise en évidence de LOH par PCR de microsatellites



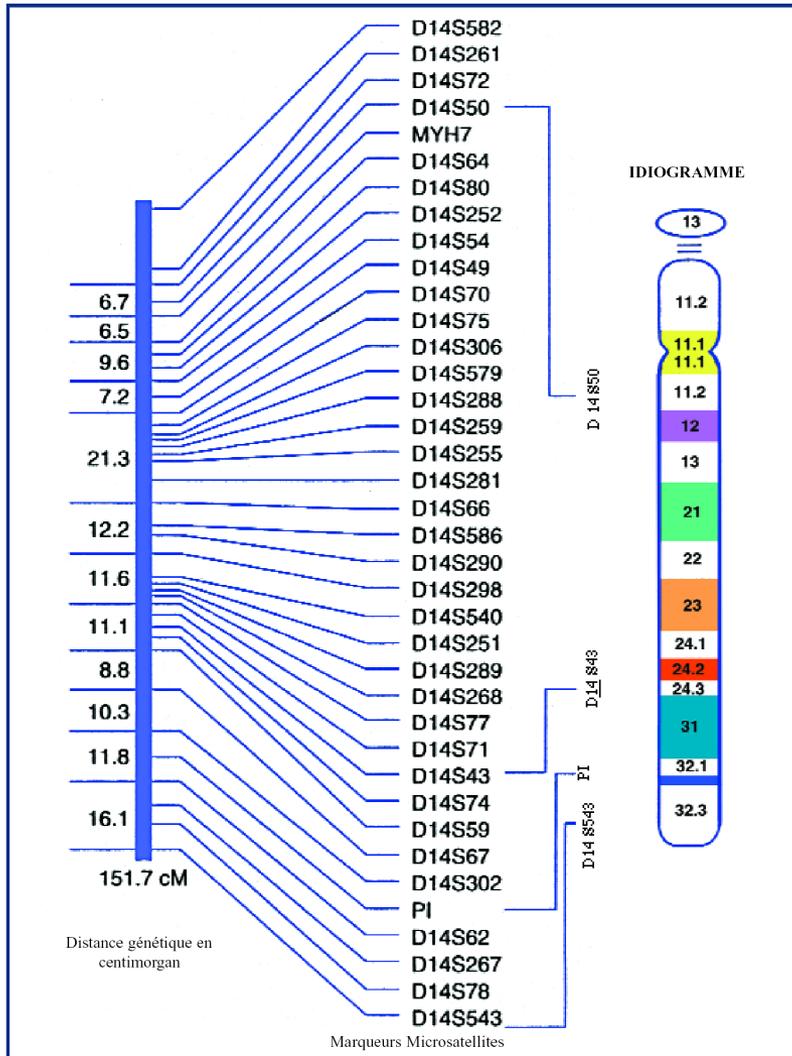
**Conservation  
d'hétérozygotie**



**LOH = Loss of  
heterozygosity**



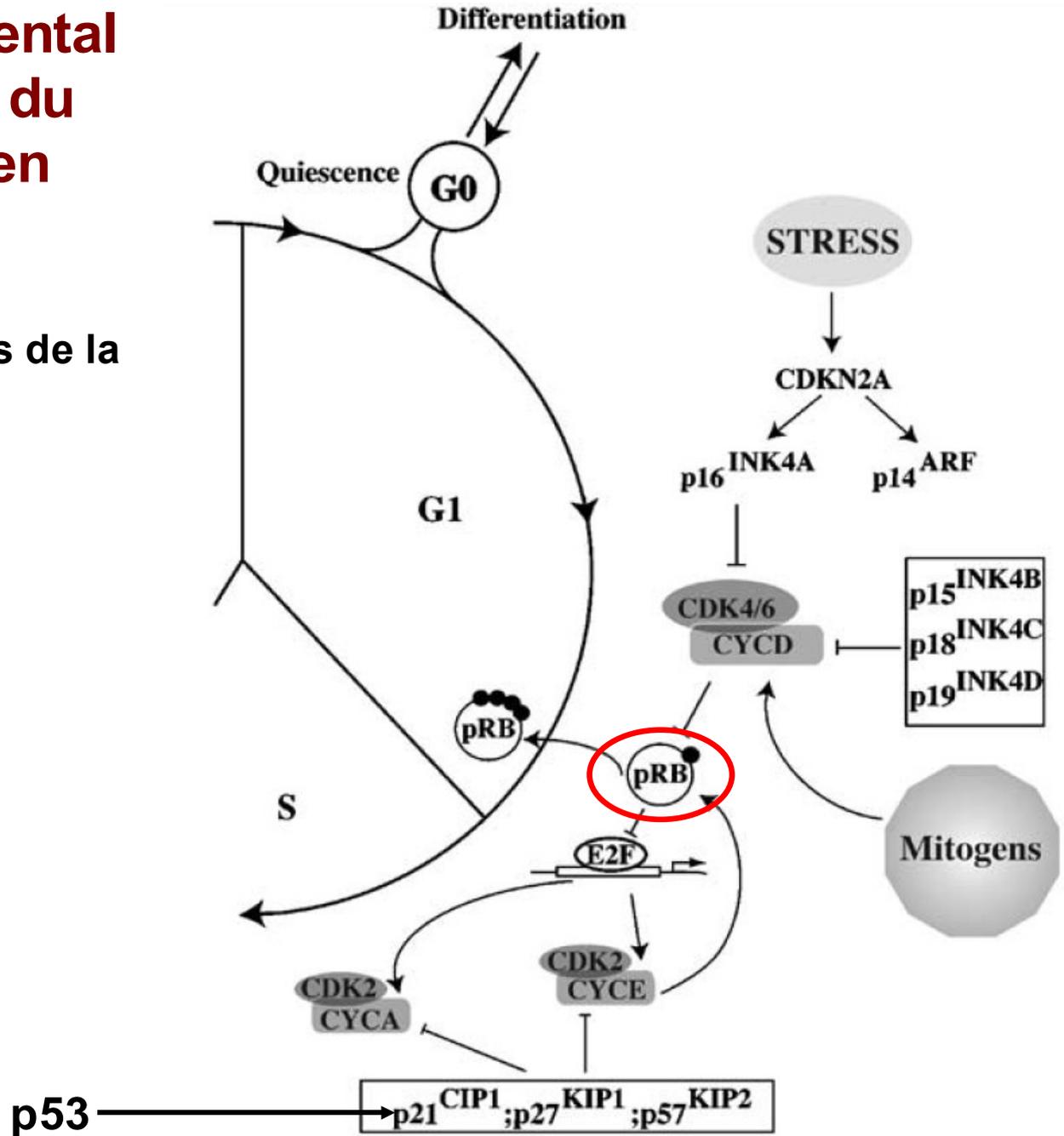
# Carte de microsatellites sur le chromosome 14



La constitution de cartes de LOH dans les cancers à permis de localiser des suppresseurs de tumeurs

# RB, rôle fondamental dans le contrôle du cycle cellulaire en G1/S

P107 et p130 protéines de la même famille

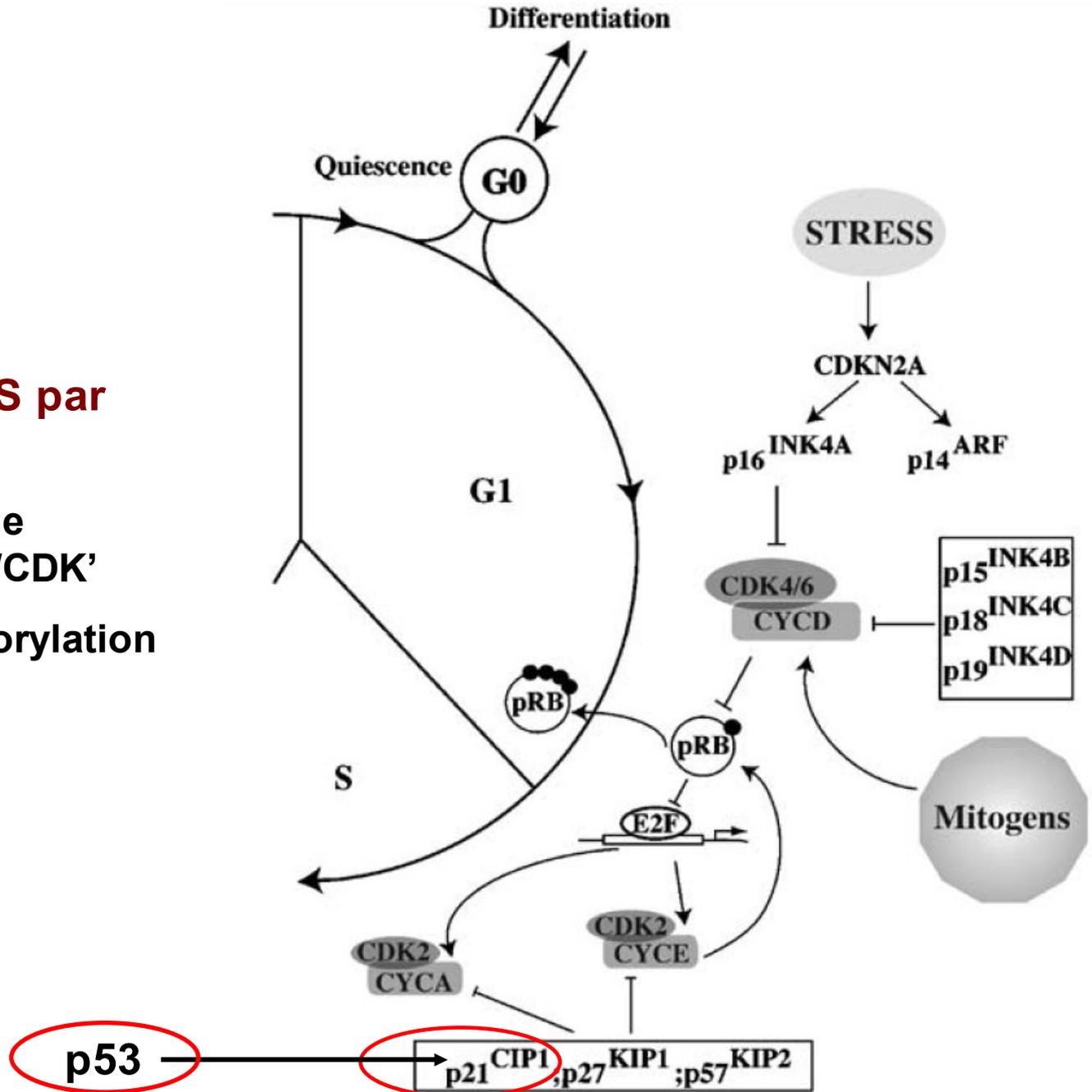


- **TP53 Gène suppresseur de tumeur, 17p13.1**
  - muté dans la moitié des cancers sporadiques
  - Mutation germinale: syndrome de Li-Fraumeni (cancers multiples)
    - Généralement 1 allèle muté, 2nd allèle délétion (LOH)
  - **Protéine p53, facteur de transcription**
  - D'abord décrite dans des cellules transformées par le virus SV40 (AgT)
  - Nombreux gènes cibles impliqués dans les fonctions de p53
    - Contrôle du cycle cellulaire en réponse au stress: **p21**
    - Induction de la mort cellulaire programmée (apoptose): **BAX**
    - Rétrocontrôle: **MDM2**
- Liste non exhaustive
- Contrôle G2/M, sénescence, télomère...

## Contrôle de G1/S par p53

p21<sup>CIP1</sup> inhibiteur de complexe 'cycline/CDK'

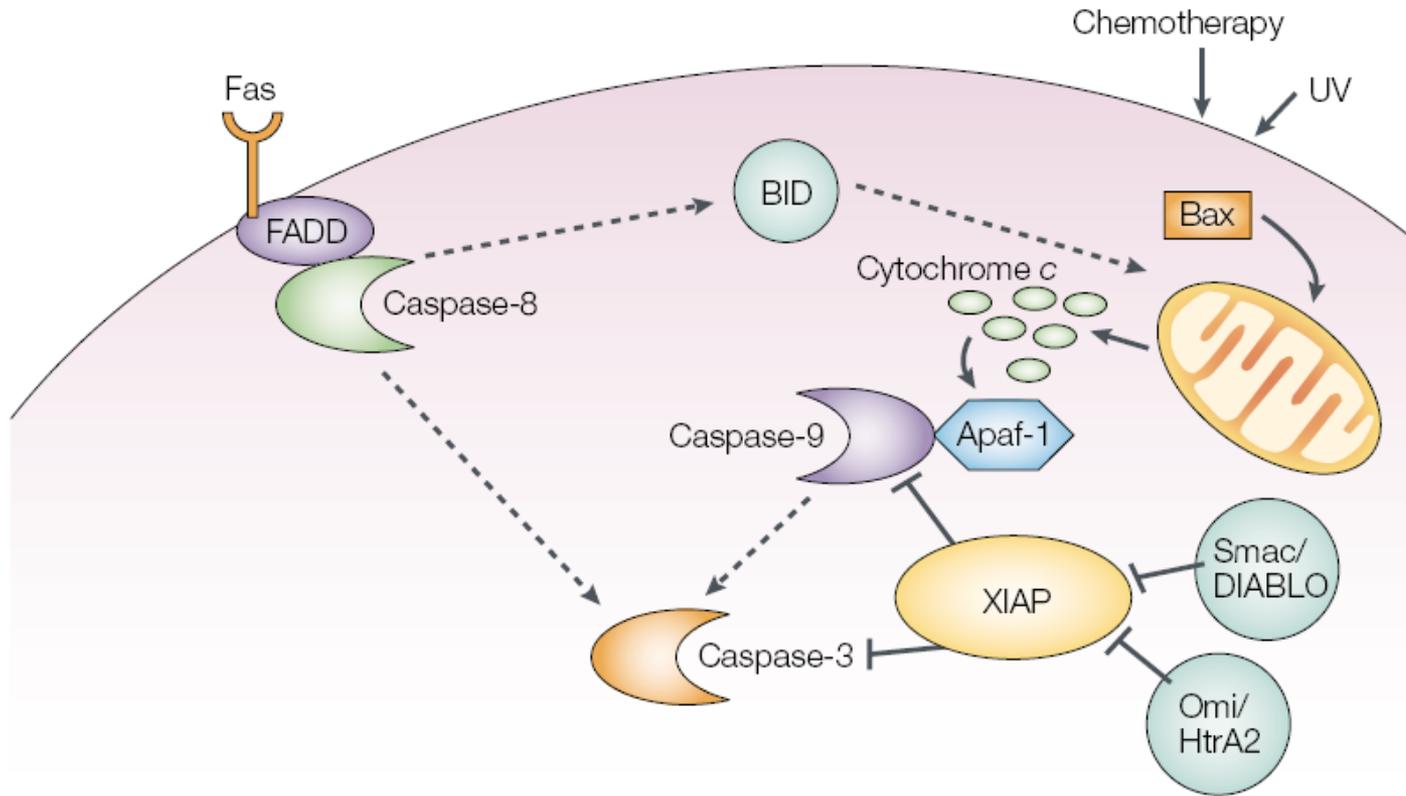
Bloque la phosphorylation de RB



# Apoptose p53 dépendante: activation de BAX

Extrinsic pathway

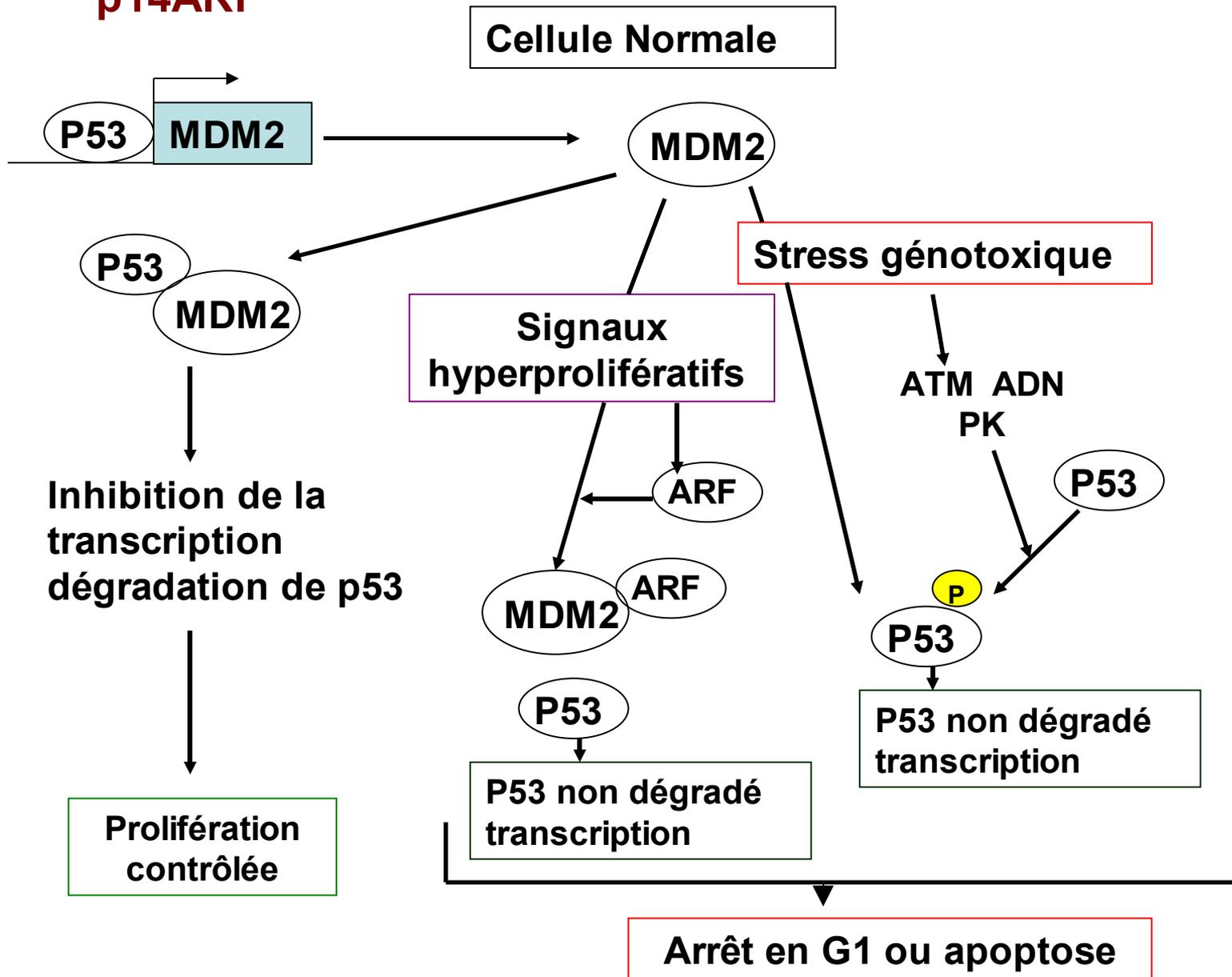
Intrinsic pathway



BAX, famille Bcl2

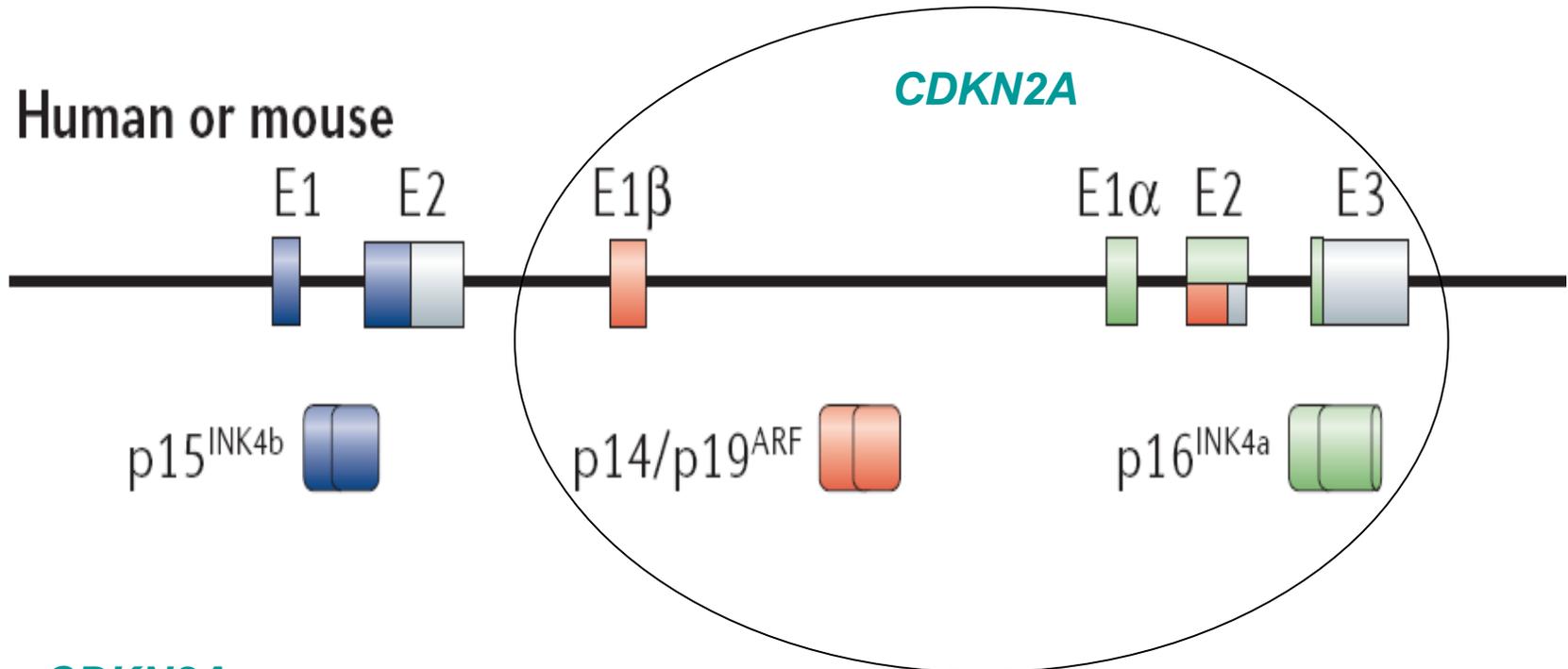
membrane externe de la mitochondrie, sortie du cytochrome c

# Contrôle de p53 par MDM2 ( ubiquitine ligase ) et p14ARF



- **Convergence et ciblage des fonctions**

- ***INK4b-ARF-INK4a* : locus de suppresseurs de tumeur (9p21 humain)**



**Gène *CDKN2A*:**

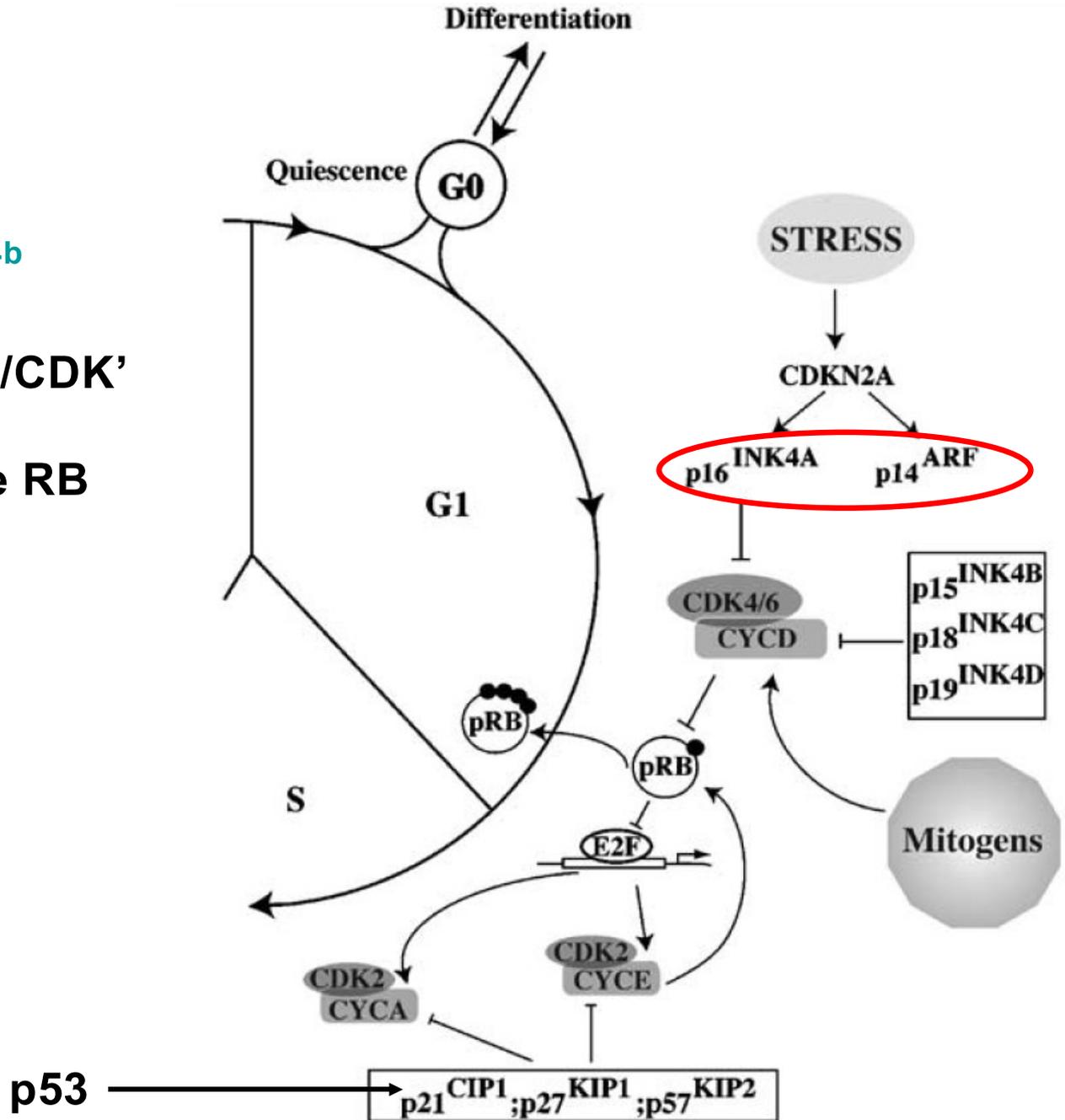
épissage alternatif

E1β/E2 ⇒ p14ARF

E1α/E2-E3 ⇒ p16<sup>INK4a</sup>

p14ARF humain  
p19ARF souris

**p16<sup>INK4a</sup> et p15<sup>INK4b</sup>**  
inhibiteurs de  
complexes 'cycline/CDK'  
Bloquent la  
phosphorylation de RB



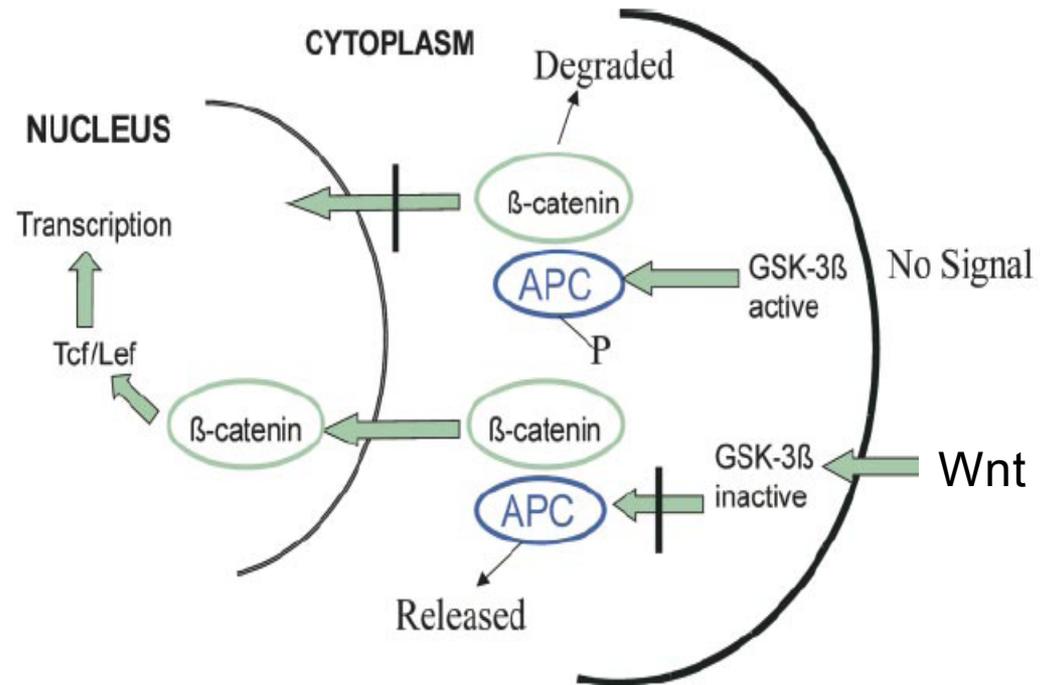
# Convergence et ciblage des fonctions

## APC : adenomatous polyposis coli (5q21)

- Gène muté dans la polypose cholique familiale  
suppresseur de tumeur

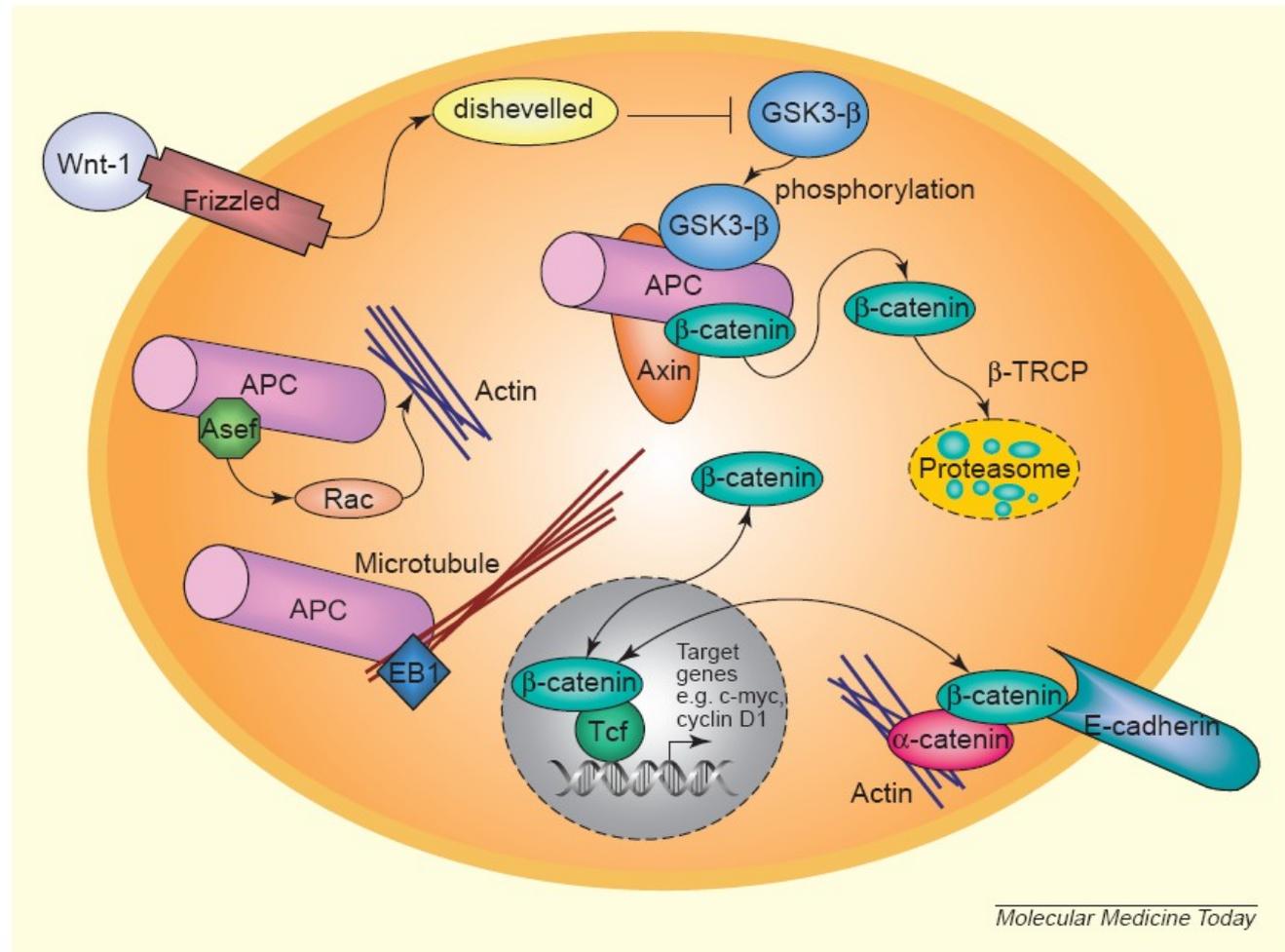
• Régulateur négatif de la voie  
Wnt /  $\beta$ -caténine ,

• constitutivement active si AP  
muté



•APC, aussi rôle dans l'organisation du cytosquelette par son association aux microtubules

$\beta$ -caténine, aussi rôle dans le système d'adhésion cellulaire (E-cadhérine)



# Oncogène 2:

## Types d'altérations génétiques associées aux cancers

### Partie 2: types de lésions génétiques

1- Mutation ponctuelle: p53 , RAS

2- Délétion

3- Amplification

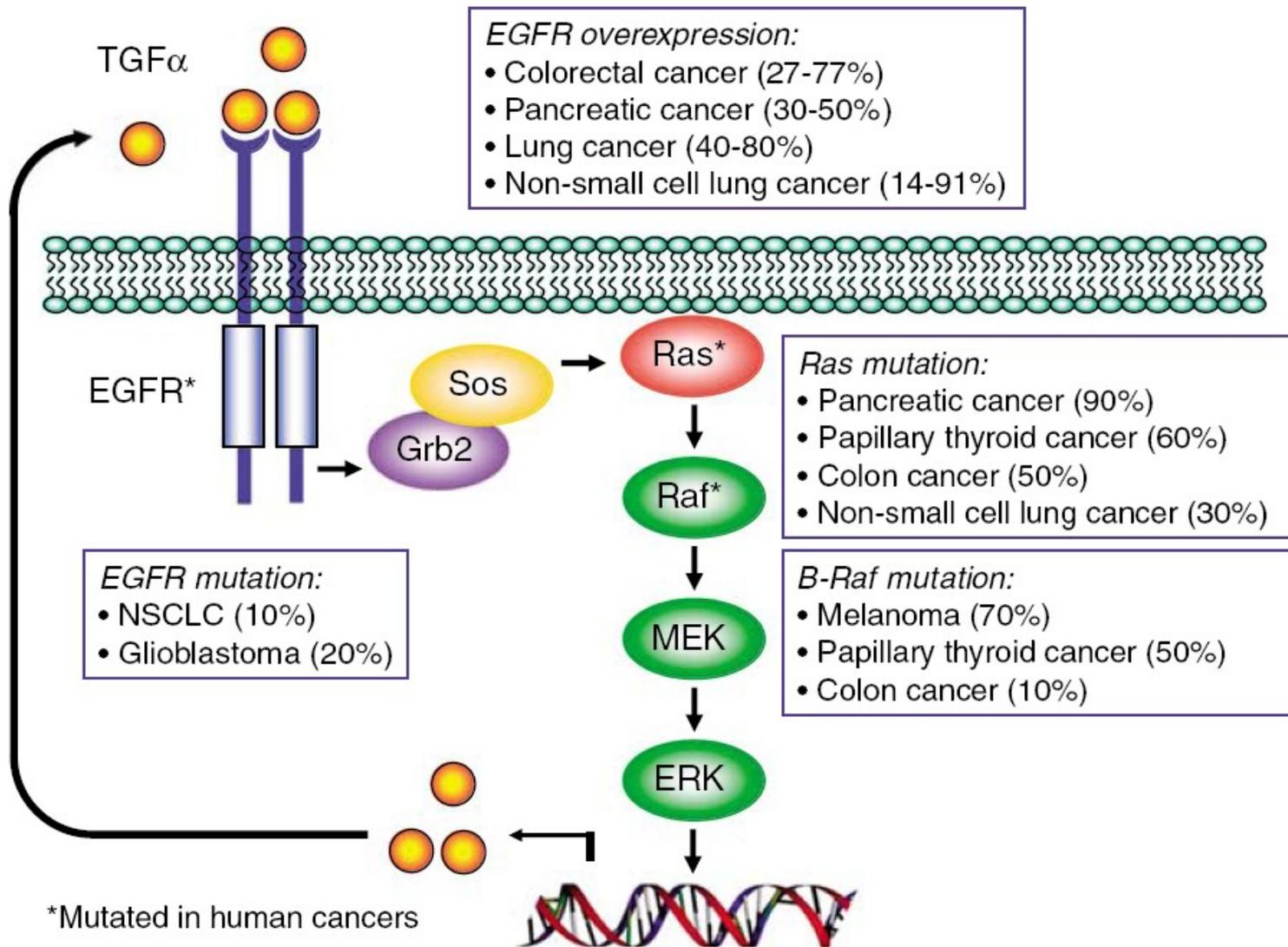
4- Translocation

5- Gain de gène extérieur

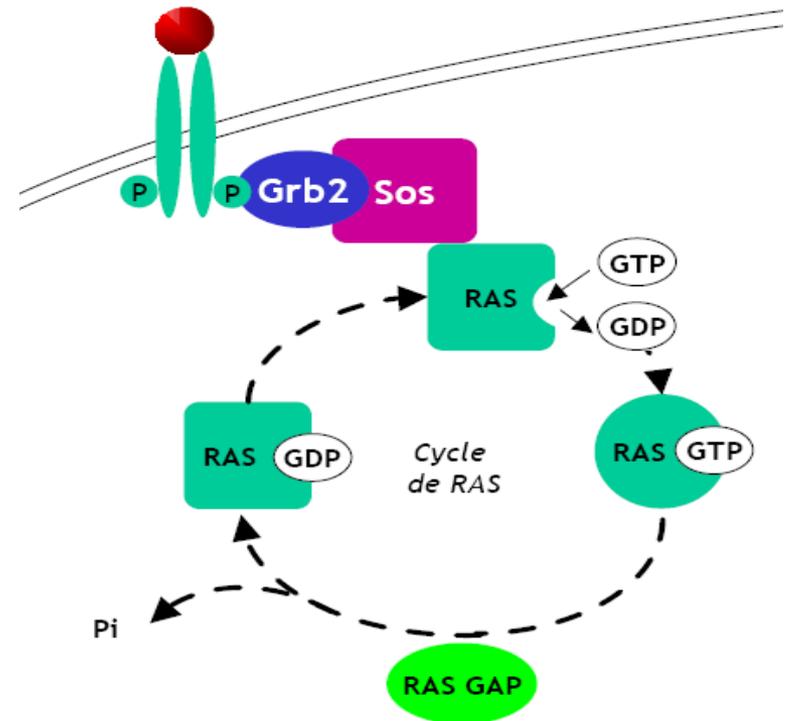
6- Epigénétique

## Targeting the Raf-MEK-ERK MAPK cascade

PJ Roberts and CJ Der



- **RAS:**
- oncogène, petite G protéine active sous la forme ras-GTP.
- Codon 12 le plus fréquemment muté, G12V, forme constitutionnellement active, l'hydrolyse du GTP en GDP est impossible.
- Activation constitutive, prolifération de la cellule
- tube digestif, poumon, peau.



- **Types de lésions génétiques associées aux cancers**
- **2- Délétions:** grand mode d'activation des suppresseurs de tumeur
- **RB:** LOH précédemment décrit
- **BRCA1:** gène de susceptibilité au cancer du sein , souvent délétion (ou insertion) de 1 ou 2 bases, (1er événement mutationnel) , décalage de phase de lecture, protéine tronquée

# Types de lésions génétiques associées aux cancers

**3- Amplification:** duplication d'une région chromosomique d'assez grande taille, plusieurs centaines de bases) réplication en tandem des gènes.

**-MDM2** (murine double minute 2) Sarcome (cancer du tissu conjonctif)

**-HER2/neu = ErbB2**, cancer du sein

**-NMYC**, neuroblastome

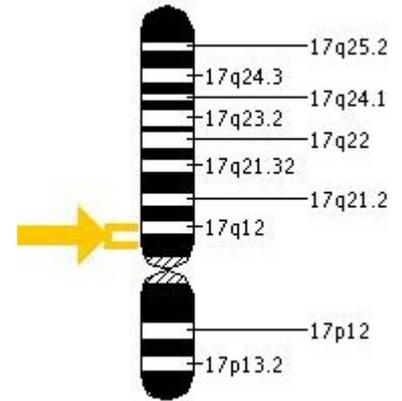
# (Human epidermal growth factor receptor 2 ) ERBB2

## Gène:

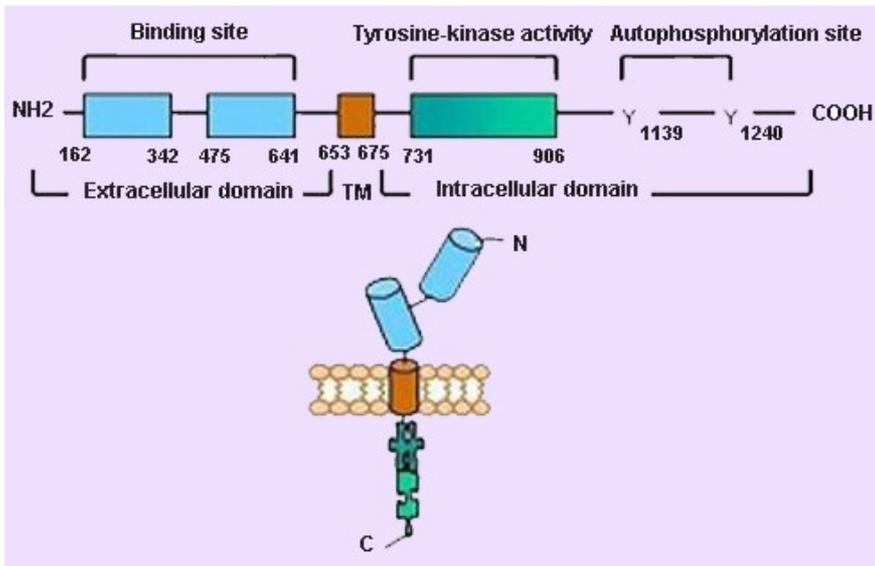
Localisation chromosomique : 17q11.2-q12

Taille de la séquence génomique: 30528 bp

Structure du gène: 27 exons, 4477 bp



## Protéine



# L'amplification du gène ERBB2 produit une hyper expression de la protéine à la membrane des cellules

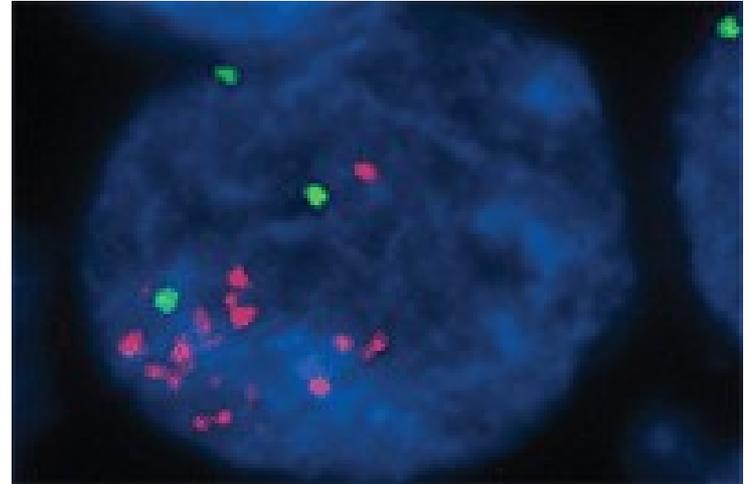
**FISH** : Fluorescent in situ hybridization

Détection à l'aide de sondes  
marquées:

HER2 rouge

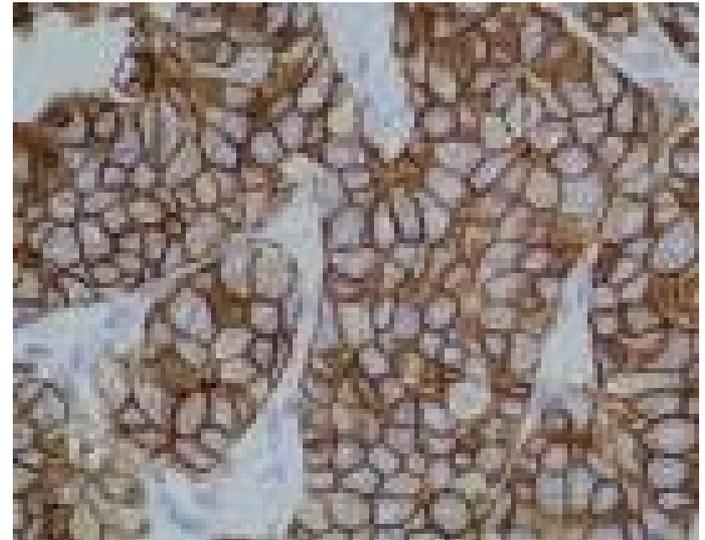
CEP17 (centromère chr17) vert

DAPI (ADN) bleu



**IHC**: Immunohistochimie

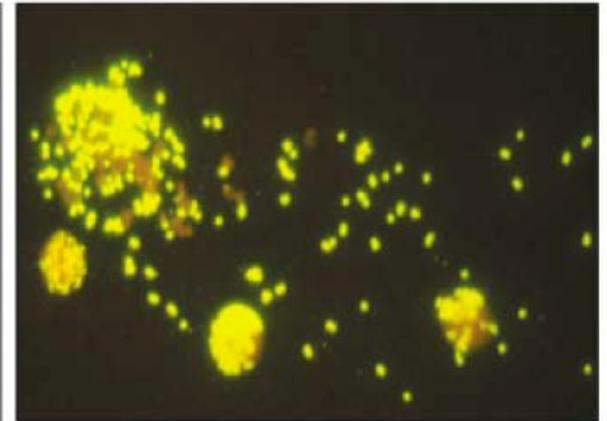
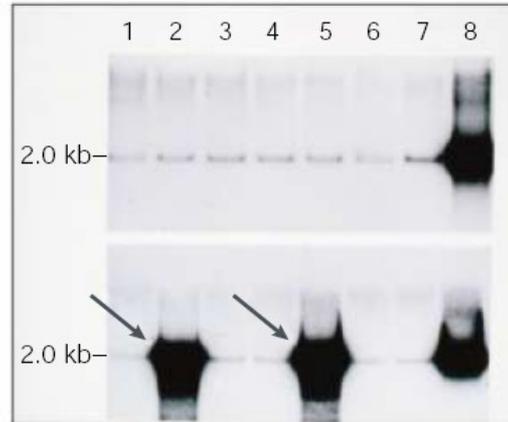
Détection par un anticorps,  
marquage membranaire



# Amplification de NMYC dans des Neuroblastomes

## Southern Blot et FISH

amplification 150 fois

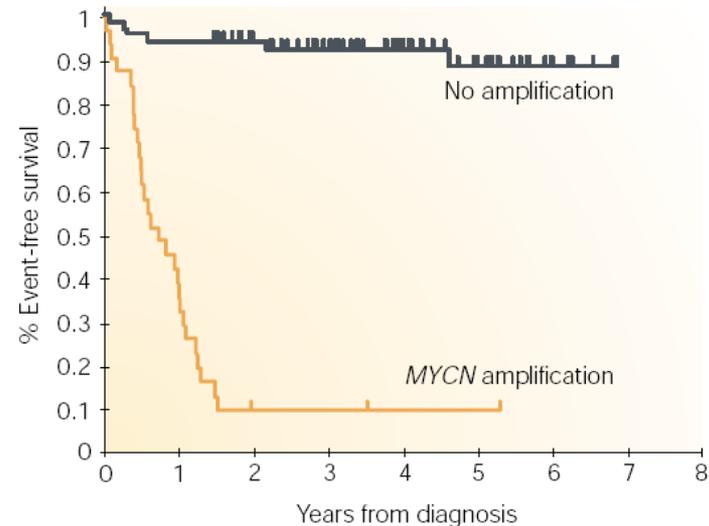


## Courbes de survie Kaplan-Meier

La survie à 3 ans sans événements des  
enfants avec neuroblastome

-sans amplification de NMYC est de 93%

-avec amplification de NMYC est de 10%



# Types de lésions génétiques associées aux cancers

## 4-translocation:

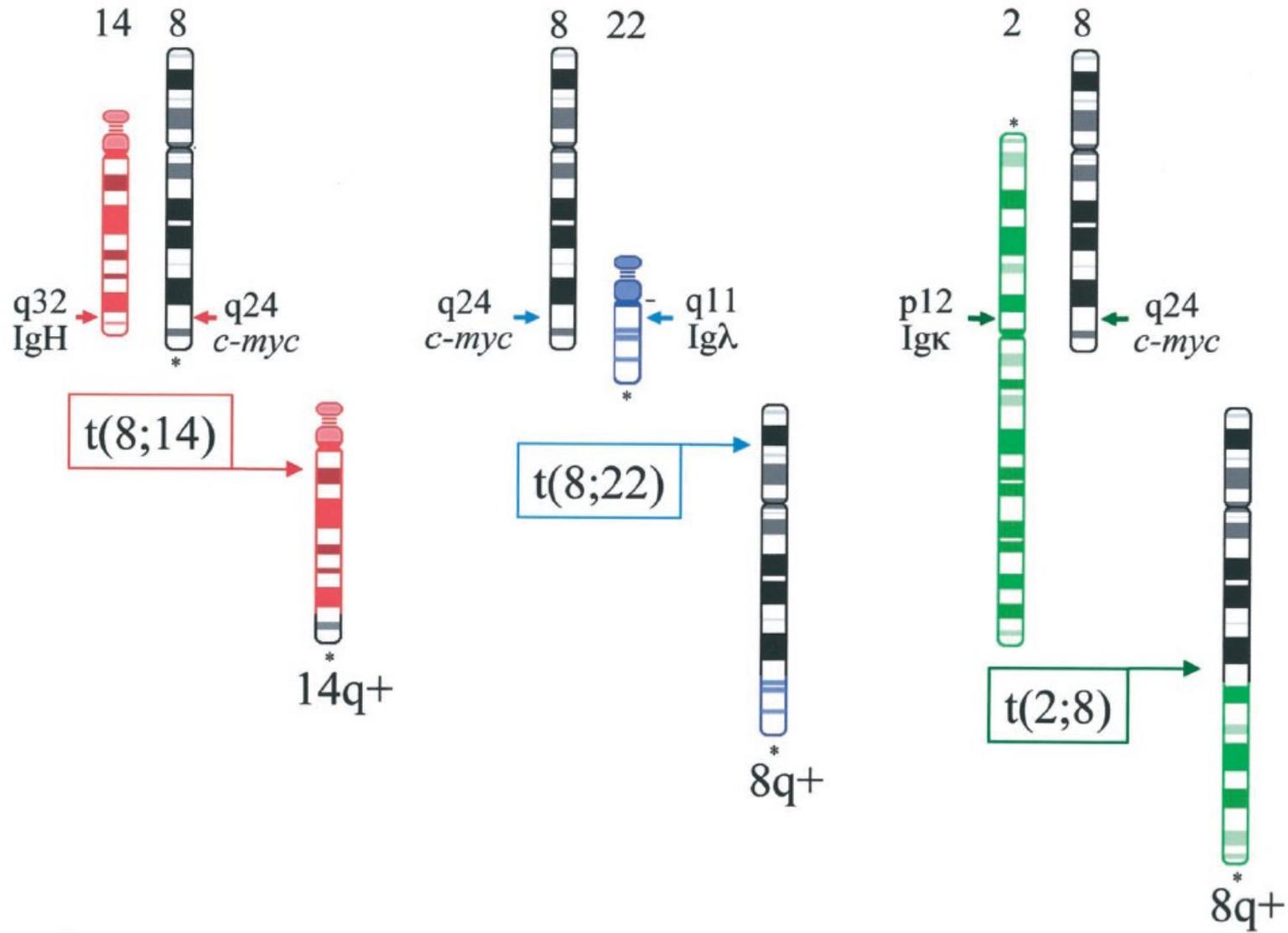
cassure et échange entre deux chromosomes normaux qui produisent deux chromosomes hybrides

peu fréquent sauf dans les leucémies où chaque translocation est associée à un type de leucémie

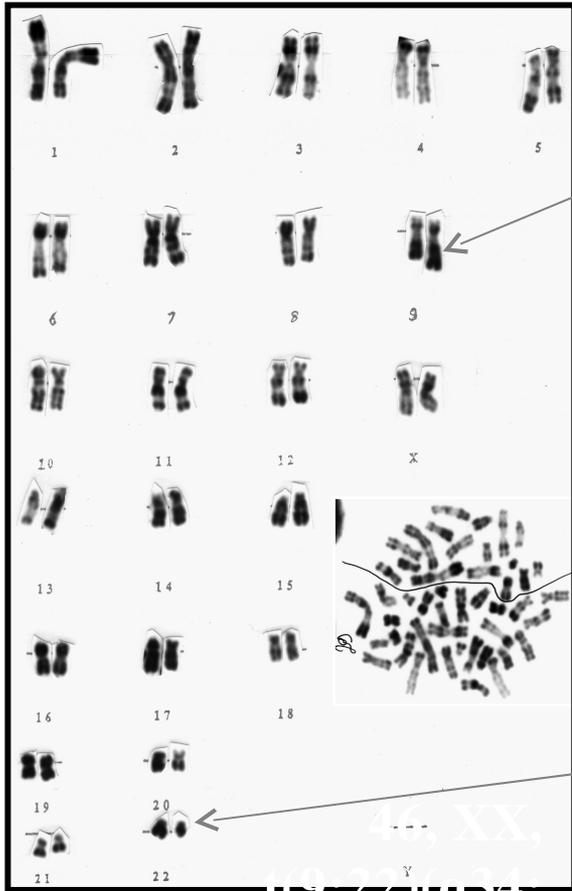
-**lymphome de Burkitt** (cancer des ganglions): **c-myc** / gènes des immunoglobulines région VDJ (promoteur fort)

-**leucémie myéloïde chronique** : **BCR/ABL**

# Translocations CMYC – Ig dans les lymphomes de Burkitt

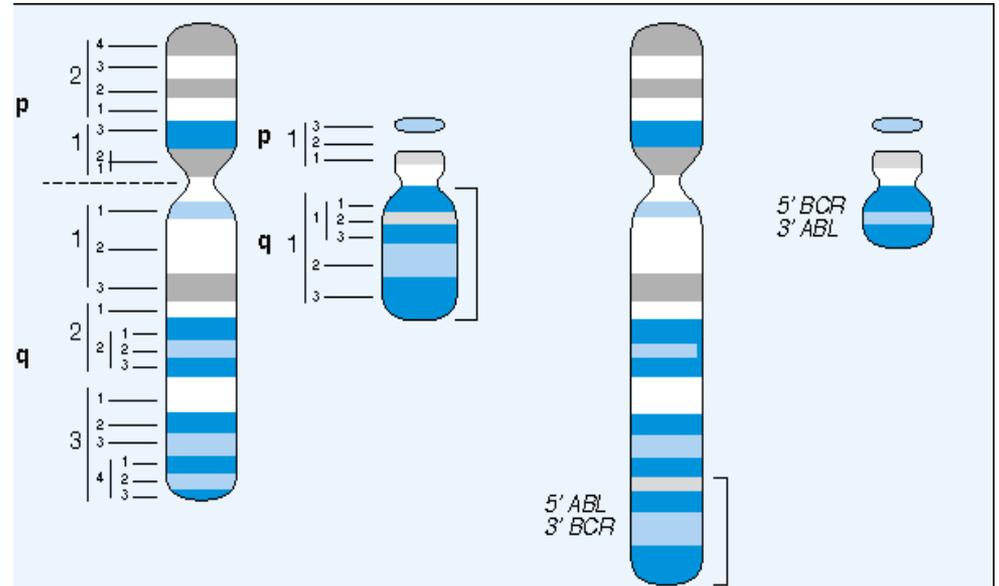


# Leucémie myéloïde chronique: Translocation 9-22 22q-: chromosome Philadelphie



9q+

22q-



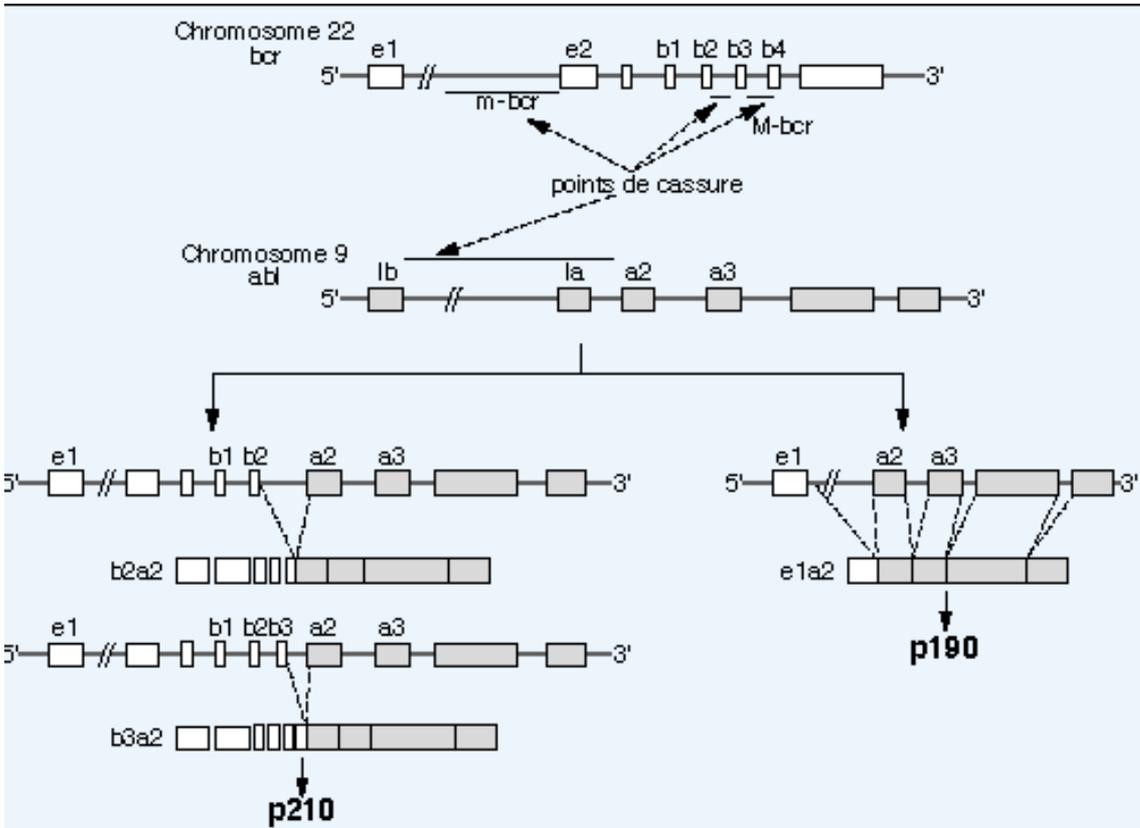
Chr 9

Chr 22

9q+  
ABL/BCR

22q-  
BCR/ABL

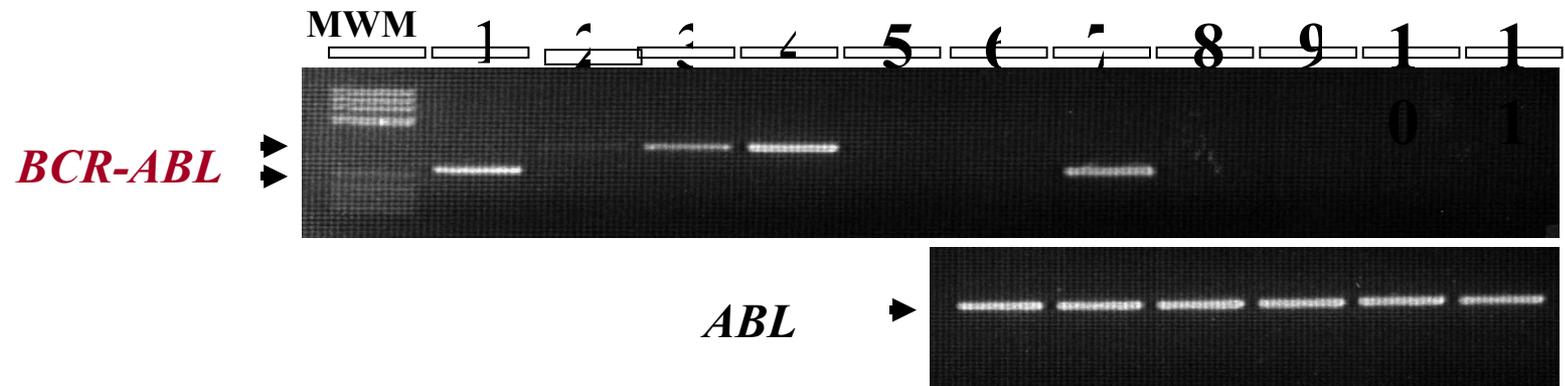
Activité tyrosine kinase de ABL fortement augmentée



**Amplification des transcrits  
BCR-ABL par RT-PCR**

**Amorce sens dans BCR**

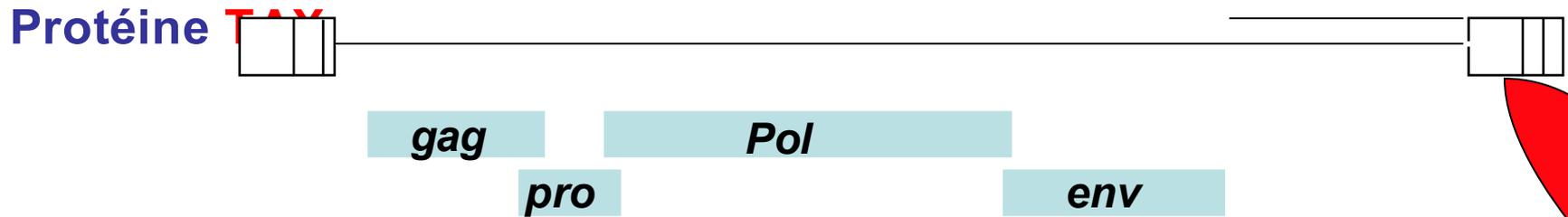
**Amorce anti-sens dans ABL**



# Types d'altérations génétiques associées aux cancers

## 5-gain de gène extérieur: virus

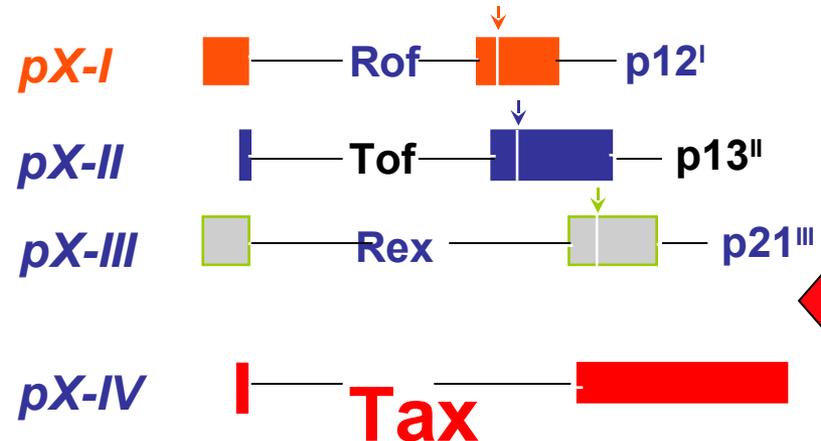
-**HTLV-1** (human T-cell leukemia virus) rétrovirus (2700 cas par an)



### TAX

353 acides aminés

- majoritairement nucléaire
- active la transcription des gènes de l'IL-2 et du récepteur à l'IL-2
- Ainsi que celle de fos et du PDGF
- Inhibe Bax
- Altère les mécanismes de réparation
- Active NFkB
- Inactive p53



**Tax: double fonctionnalité**

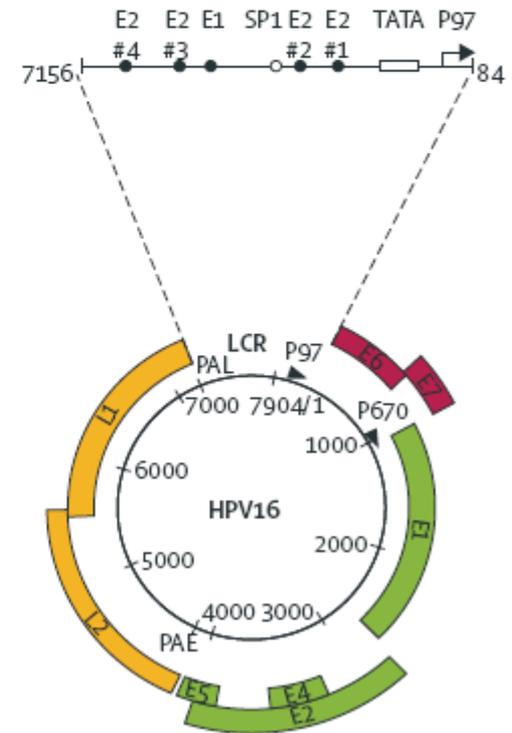
# Types d'altérations génétiques associées aux cancers

## 5-gain de gène extérieur: virus

-**HPV**: human papillomavirus (ADN)

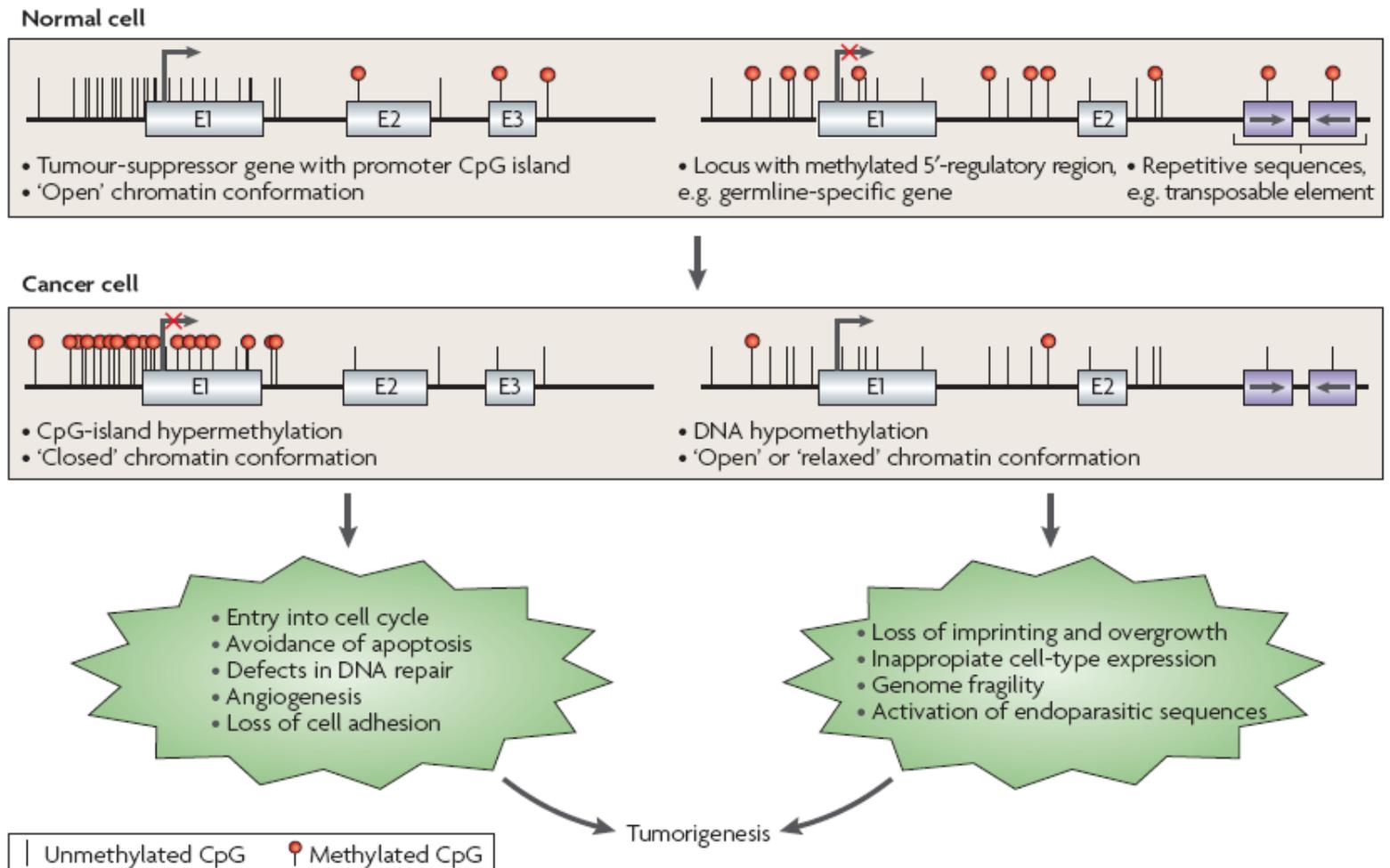
Oncoprotéines E6 et E7 bloquent p53 et RB, respectivement

HPV16 et HPV18, cancérigènes (col de l'utérus)



# Types d'altérations génétiques associées aux cancers

## 6-Epigénétique: méthylation de l'ADN, (CpG)



# Types d'altérations génétiques associées aux cancers

## 6-Epigénétique: modification des histones « code histone »

