

Cours n°14 de BIOCHIMIE
Par M. Hugues de Thé
le lundi 19/11/07 à 10h30
ronéotypeuse : Chloé Arrignon

Oncogènes 3

Plan du cours

Introduction

I) Anomalies des systèmes de réparation

- 1) Les différents systèmes de réparation
 - A) Les mécanismes de réparation propres de l'ADN
 - B) Les mécanismes de réparation des macrolésions
 - C) Le contrôle de la stabilité génomique par les télomères
- 2) La mise en évidence de ces systèmes de réparation
 - A) Une approche chez l'homme
 - B) Une approche chez la souris
- 3) Etude approfondie des mécanismes de réparation propres de l'ADN
 - A) Modification d'une base
 - B) Les mésappariements

II) Le contrôle de la transition G1/S

- 1) Les mécanismes biochimiques de la transition G1/S
- 2) La mise en évidence de ces mécanismes biochimiques
- 3) Thérapeutique

III) La régulation de la transcription

- 4) Les modifications épigénétiques
- 5) Les anomalies de facteurs de transcription

(seront traités dans le cours suivant :

IV) la réponse aux facteurs de croissance

V) les problèmes de contacts entre cellules)

Oncogènes 3

Introduction

Rappel du 1^{er} cours sur les oncogènes : l'incidence des cancers était une courbe du nombre d'événements génétiques par rapport au temps avec t^n où n est compris entre 4 et 6. L'interprétation de cette constatation biologique était qu'il fallait avoir dans une même cellule, entre **4 et 6 événements génétiques différents** (mutations, pertes de fonction ...) **pour aboutir à un cancer**. La **théorie de la clonalité** a ensuite permis de montrer qu'effectivement chaque événement génétique donnait une suite de clones de plus en plus anormaux, et que c'est l'évolution finale de ces clones modifiés qui était à l'origine des cancers.

- Mais un simple calcul permet de comprendre que pour aboutir à ces 4-6 événements génétiques, il faut nécessairement dans les tumeurs, que les systèmes maintenant l'intégrité de l'ADN soient ciblés.

→ En effet, dans une cellule normale, le taux de mutation est d'environ 10^{-6} , c'est-à-dire qu'un gène va être inactivé à peu près une fois sur un million de mitoses normales. Et des calculs ont permis de montrer que durant l'intégralité de la vie de l'individu (de la fécondation à la mort), il survenait environ 10^{16} mitoses.

Un rapide calcul de probabilité montre que la probabilité qu'il survienne 4 événements génétiques dans la même lignée de cellules, avec un taux de mutation de 10^{-6} , est de 10^{-24} . C'est-à-dire qu'un cancer pourrait survenir au mieux toutes les 10^{24} mitoses ... En comparant aux 10^{16} mitoses de la vie d'un individu, on comprend que cette hypothèse est incompatible avec la formation de cancers requérant au moins 4 événements génétiques.

- Le calcul précédent est faux car il présuppose que le taux de mutation reste constant au cours de l'évolution de la maladie, c'est-à-dire que les cellules clones mutées conservent le même taux de mutation de 10^{-6} que leur cellule mère normale.

Or il a été montré qu'au cours de l'évolution des clones va apparaître de manière quasi constante une **instabilité génomique**. Cette instabilité génomique est un composant majeur du développement des cancers car elle va se manifester dans les cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses par la capacité à perdre ou dupliquer des chromosomes, amplifier des régions chromosomiques, de générer des mutations ponctuelles, etc ...

- On peut comparer cette instabilité génomique dans les cellules normales et cancéreuses, par des technologies de comparaison dont le CGH (hybridation génomique comparative). Le CGH est une technique faisant partie des « omiques » comme la transcriptomique, la génomique, la protéomique. C'est une exploration des cellules par des techniques à haut débit, qui vont permettre de regarder la stabilité d'un génome, et notamment des génomes de cellules cancéreuses (pour voir s'il y a des régions perdues ou amplifiées ...)

Il est également possible depuis quelques années, de faire de la séquence à haut débit, c'est-à-dire séquencer des génomes de cellules cancéreuses et les comparer aux génomes de cellules normales. On s'aperçoit alors que le taux de mutations dans les cellules cancéreuses ou pré-cancéreuses est très supérieur à 10^{-6} . Cela peut aussi être montré par des techniques d'hybridation chromosomique.

I) Anomalies des systèmes de réparations

1) Les différents mécanismes de réparation de l'ADN

Les événements génétiques peuvent toucher plusieurs systèmes de réparation pour conduire à l'instabilité génomique.

A) les mécanismes de réparation propres de l'ADN

- Ils comprennent deux mécanismes selon le type d'anomalies ponctuelles:
 - la réparation des mutations. Par exemple quand dans un ADN double brin, deux bases ne sont pas appariées selon la complémentarité C/G et A/T.
 - la réparation des mésappariements. Quand les deux brins de l'ADN ne collent pas l'un à l'autre, non pas à cause de la nature des bases mais à cause de leur longueur (c'est-à-dire quand il y a addition ou délétion de nucléotides sur l'un des brins). Les mésappariements se produisent typiquement du fait du dérapage de l'ADN polymérase dans les séquences répétées (séquences profondément mutagènes)

B) les mécanismes de réparation des macrolésions

- Ces macrolésions sont en général des pertes de grands fragments chromosomiques, ou des erreurs majeures de ségrégation des chromosomes au moment de la mitose. Au moment de la mitose, il y a un mécanisme de contrôle qui vérifie que tous les chromosomes ont bien été répliqués et que lors de la ségrégation mitotique, chaque cellule fille récupère le bon nombre de chromosomes. Cette machinerie génomique qui permet la conservation de la diploïdie est un mécanisme fondamental, qui est assuré entre autres par la **protéine p53**, qui est le « check point mitotique » ou « check point G2/M »

- Explication du mécanisme de réparation des lésions

Face à une erreur de réplication de l'ADN, plusieurs protéines et notamment p53 vont donner deux types de réponses :

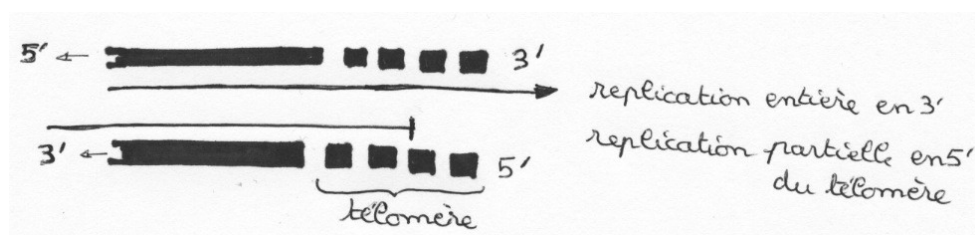
- l'**arrêt du cycle cellulaire**, c'est-à-dire l'arrêt du processus de réplication et de la croissance, le temps que la cellule répare la lésion.
- l'**apoptose**. Il est prévu que pour maintenir la stabilité du génome au sein de l'organisme, face à des désordres génomiques trop importants (risquant de donner naissance à une cellule fille génétiquement modifiée), des facteurs de transcription (en particulier p53) ordonnent à la cellule de disparaître. C'est un véritable suicide cellulaire.

C) le contrôle de la stabilité génomique par les télomères

Rappel : Les télomères comptent le nombre de divisions dans une cellule. Dans les cellules, et en particulier dans les cellules souches, il y a à l'extrémité des chromosomes, des séquences répétées, qui constituent le **télomère**.

- Ces séquences répétées vont permettre un véritable comptage du nombre de division, car la réplication semi-symétrique et semi-conservatrice de l'ADN va permettre de répliquer entièrement une extrémité chromosomique mais pas l'autre. En effet, la réplication peut s'étendre jusqu'à l'extrémité 3', mais elle ne commence pas exactement à l'extrémité 5'. Chaque réplication « omet » un morceau du télomère, jusqu'à ce que ce dernier soit usé. Il va donc y avoir un mécanisme d'horlogerie moléculaire qui permet de dire à une cellule qu'elle ne peut se diviser qu'un certain nombre de fois.

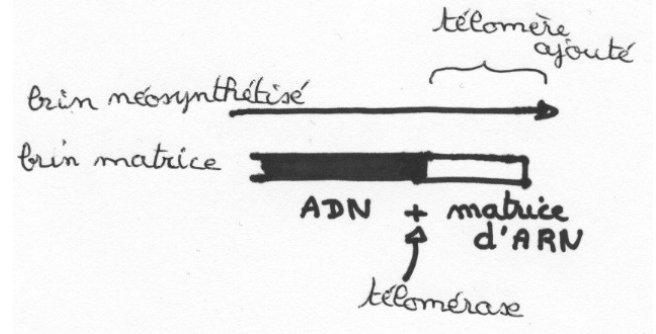
Le mécanisme de contrôle biochimique est complexe, mais commence à être élucidé. On n'a notamment fait des expériences pour savoir combien de fois une cellule souche pouvait se multiplier.



Or, dans les cancers à l'évidence, il faut contrecarrer ce système. Il existe ainsi un système qui va

permettre de rallonger l'extrémité des télomères, et donc de maintenir les télomères dans un état de perpétuelle jeunesse. Ceci est assuré par une enzyme appelée la **télomérase**, qui ressemble à la reverse transcriptase des rétro-virus, en ce qu'elle s'appuie sur une matrice d'ARN pour synthétiser de l'ADN.

Remarque : Hors cas pathologique, ce système est bien sûr activé au niveau des gonades pour permettre d'avoir des cellules germinales avec un équipement télomérique complet (c'est la moindre des choses pour des cellules qui vont donner naissance à un nouvel individu ...).



- Les télomères représentent donc une protection importante vis-à-vis d'altérations acquises de l'ADN.

En effet, les télomères vont permettre de mettre une barrière, en empêchant les cellules de dépasser un certain nombre de divisions, et donc en empêchant un chromosome de servir de matrice à la réplication plus d'un certain nombre de fois (ce qui réduit les probabilités des mutations). C'est un contrôle de qualité.

- Dans les cancers, ce système est perdu de 2 manières :

- un certain nombre de cancers vont réexprimer de manière anormale la télomérase, ce qui n'est normalement le cas que dans les cellules germinales. Ils vont ainsi pouvoir rallonger à loisir les télomères, et passer outre la barrière du nombre de réplifications.

- l'autre moyen consiste à ne pas tenir compte du système d'alarme, déclenché quand le chromosome a complètement usé à son extrémité, et intimant à la cellule l'arrêt des divisions. C'est le **phénomène de sénescence** (un des phénomènes majeurs impliqués dans le vieillissement physiologique). Lors de la sénescence, la cellule ne meurt pas, mais elle s'arrête de croître. Ce signal n'est pas encore entièrement connu, mais il est là encore partiellement sous le contrôle de la **protéine p53**.

Rappel : p53 est un des gènes les plus fréquemment mutés dans les cancers humains. En moyenne, près de 50% des cancers humains possèdent des mutations de p53. Les chiffres dépendent des sous-types de cancers : dans certains p53 est muté à 100% et dans d'autres seulement à 25%. De même, dans certains, p53 est probablement un événement initiateur, tandis que dans d'autres sous-types, la mutation de p53 ne représente que la progression des tumeurs.

2) La mise en évidence de ces systèmes de réparation

La compréhension de ces systèmes de réparation et de leur atteinte dans les cancers s'est faite essentiellement à travers deux types d'approches.

A) Une approche chez l'homme

L'approche chez l'homme s'est faite via l'étude de maladies étant des prédispositions héréditaires au développement des tumeurs. Tous les cancers ne sont pas héréditaires et tous les cancers ne sont pas infectieux. Mais l'histoire des sciences a fait que les cancers qu'on a le mieux compris sont justement le tout petit nombre de cancers qui ont des bases héréditaires ou infectieuses.

- On connaît plusieurs de ces cancers à mode héréditaire, et de très nombreux d'entre eux proviennent d'une mutation hétérozygote d'un gène impliqué dans la réparation de l'ADN. Le type le plus connu est probablement le syndrome de Li-Fraumeni, qui touche p53.

Les médecins américains Li et Fraumeni avaient suivi des familles tout à fait étonnantes, par les « épidémies de cancers » qui les frappaient. Les patients par exemple, développaient un sarcome à 15 ans,

puis un cancer du sein si l'on arrivait à les guérir de leur sarcome, avant d'enchaîner sur un 3^e cancer s'ils survivaient aussi du 2^e cancer, jusqu'à ce qu'ils meurent d'un cancer ... La transmission de ces anomalies retrouvées chez les grands-parents, parents, et enfants était clairement familiale. Ils avaient donc conclu qu'il y avait dans cette maladie une prédisposition génétique extrêmement forte au développement des cancers.

Remarque : Le syndrome de Li-Fraumeni est le prototype de la maladie répondant au modèle de Knutson. C'est-à-dire, qu'il y a deux allèles de p53 (un paternel et un maternel), dont l'un est inactivé et les cellules dans lesquelles le 2^e allèle est perdu, vont quasiment immédiatement développer une tumeur. D'où les multiples tumeurs survenant jeune, et touchant des organes différents.

- On connaît également d'autres cancers du même type :
 - le Xeroderma Pigmentosum
 - les syndromes HNPCC, de cancer du côlon héréditaire sans polypose
 - les cancers du sein héréditaires (qui représente 5 à 10% des cancers du sein). Parmi eux, on a déjà identifié 2 gènes, BRCA1 et BRCA2, impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN.
- Ce sont donc des preuves expérimentales extrêmement fortes, puisque ces maladies avec susceptibilité de développement de tumeur sont pour plus de la moitié des maladies de la réparation.

B) Une approche chez la souris

Il est possible de nos jours de créer des souris génétiquement modifiées (en enlevant des gènes, en les mutant, en changeant l'expression etc), et quasiment la moitié de la biologie moderne fait appel à ce genre de technique d'ajout et de suppression de gènes chez des modèles animaux.

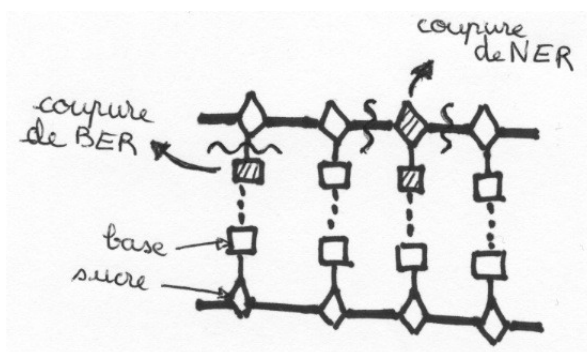
Lorsque les mécanismes moléculaires de réparation de l'ADN ont commencé à être connus, les chercheurs ont donc tenter d'enlever ces gènes de la souris, de la drosophile, etc. Le résultat a été que dans tous les cas où l'on avait enlevé les gènes de réparation, les souris génétiquement modifiées se sont mises à développer des tumeurs avec une très grande fréquence.

→ Ceci constitue la 2^e preuve du lien fondamental qu'il y a entre la défaillance des systèmes de réparation de l'ADN et le développement des tumeurs.

3) Etude approfondie des mécanismes de réparation propres de l'ADN

A) Modification d'une base

- On peut obtenir la modification d'une base à partir d'un certain nombre d'agents qui ciblent directement l'intégrité des bases. Le plus connu est le rayonnement ultra-violet, qui crée des photo-dimérisations de la thymidine. C'est-à-dire des liaisons covalentes entre deux thymidines adjacentes, qui vont gêner la réplication et la transcription de l'ADN.



- Il existe 2 systèmes de réparation des modifications de base :

- **le BER ou « base excision repair »**

C'est le système de réparation par excision des bases. Ce système coupe uniquement les bases et non les nucléotides. Comme son nom l'indique, il va exciser les bases et en recoller une nouvelle. C'est un système qui existe mais dont on ne sait presque rien, contrairement au suivant.

- **le NER ou « nucléotid excision repair »**

Pour exciser le nucléotide en entier, ce système doit couper la chaîne d'ADN, enlever la séquence erronée, et la resynthétiser.

→ *Remarque* : La connaissance de ce système a débuté dans la fin des années 60 avec des travaux sur des

levures. Ces travaux ont montré, que le taux de mutations était beaucoup plus élevé sur le brin non transcrit que sur le brin transcrit. En effet, dans l'ADN double brin, l'un va servir de matrice à l'ARN et l'autre non, et des considérations et calculs compliqués ont permis de montrer qu'il y avait une énorme différence de taux de mutations entre le brin transcrit et le brin non transcrit (de l'ordre d'un facteur 50%). Ces résultats étaient très surprenants car ils laissaient entendre qu'il y avait un système de réparation couplé au système de transcription et donc à l'ARN polymérase.

Par la suite des chercheurs français ont purifié des ARN polymérases actives, et ont trouvé un complexe (d'au moins une quinzaine de protéines), appelé **complexe TFII H**. Ce complexe comprenait un certain nombre de protéines capables reconnaître des nucléotides mal formés au moment de la transcription de l'ARN. Ce complexe agit comme un capteur/senseur, fixé devant l'ARN polymérase, vérifiant l'ADN. Quand ce capteur détecte une anomalie, il arrête la transcription et il recrute un autre complexe, comprenant des exonucléases (qui vont couper un fragment d'environ 30 paires de bases, dans lequel se trouve l'anomalie), puis recruter une ADN polymérase qui va resynthétiser l'ADN en prenant l'autre brin comme matrice. Il faut bien se souvenir que ce système est lié à la transcription.

- Après la mise en évidence biochimique de ce système, on s'est aperçu qu'il contenait des gènes d'une maladie qui est le **Xeroderma Pigmentosum**. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, qui se traduit par une extrême sensibilité à la lumière. La maladie est souvent détectée dans l'enfance par l'aspect cutané : la peau dans les régions couvertes par les vêtements est parfaitement normale, tandis que celle exposée au rayon du soleil est couverte de lésions pré-cancéreuses dès 5 ans.

On a aussi trouvé dans ce complexe THII H, les produits d'autres gènes impliqués dans des maladies non pas caractérisées par des tumeurs, mais par des défauts du développement, et en particulier de celui de la peau, des ongles et des cheveux.

Remarque : la plupart des maladies touchant la réparation de l'ADN vont donner des phénotypes sur les cheveux et sur les ongles, pour des raisons que l'on n'explique pas, si ce n'est peut-être par le fait que ce sont des tissus qui prolifèrent énormément.

- On connaît maintenant tous les membres de ce complexe THII H, et tous lorsqu'ils sont anormaux vont avoir des caractéristiques cliniques (la plus forte étant le Xeroderma Pigmentosum). Dans le Xeroderma Pigmentosum, on comprend relativement bien pourquoi la peau est le principal tissu cible. L'agent mutagène est le rayonnement solaire et celui-ci est majoritairement dirigé sur la peau. S'il n'y avait pas cette première barrière, il y aurait des conséquences sur les autres tissus.

B) Les mésappariements

- Il y a dans l'organisme, en particulier dans les **microsatellites**, des régions avec des répétitions nucléotidiques (trentaine de répétitions de 2-3 nucléotides). Quand l'ARN polymérase arrive sur ces séquences, il arrive qu'elle se détache. Ce détachement est normalement anodin et elle se raccroche immédiatement au bon endroit. Mais lorsqu'elle se détache dans une région à séquence répétée, la transcription n'est pas forcément reprise au bon endroit, et les ARN polymérases vont ainsi rajouter ou supprimer 1 à 2 répétitions.

- Le système de réparation de ces mésappariements est ancien et a été complètement décortiqué chez la levure, avant de l'être chez l'homme.

Il comprend un complexe enzymatique (MSH2, MLH1, MSP1, MSP2, *les noms ne sont pas à savoir*), qui reconnaît grâce à MSH2 les « bulles » sur l'ADN (séquences d'ADN n'ayant pas de bases complémentaires pour s'apparier). Puis il recrute des protéines, qui comme vu précédemment vont couper le brin atteint (par leur activité exonucléase), le décrocher (par leur activité hélicase), puis faire venir une ADN polymérase pour resynthétiser la séquence ôtée.

Mais il se pose le problème de savoir comment différencier le brin muté du brin normal. On peut en effet supposer que la polymérase a ajouté des nucléotides à un brin, ou en a retranché à l'autre. Et selon

l'hypothèse, on choisit un brin plutôt que l'autre comme matrice de resynthèse.

→ La solution majeure trouvée à ce problème topologique est la **méthylation**. Le brin muté est le brin néosynthétisé. On peut distinguer le brin matrice non muté car il possède les modifications post-synthèse, dont la plus courante est la méthylation. Donc par définition, le brin correct est celui qui est méthylé, et le brin erroné à cliver et resynthétisé est le brin non méthylé.

• **1^{er} exemple : Le syndrome HNPCC** (hereditary non polyposis colon cancer) ou **syndrome de Lynch**

On s'est beaucoup intéressé à ce système, lorsque l'on a découvert, que des anomalies de ce système, sont à l'origine de certaines formes héréditaires du cancer du côlon. En effet, un petit nombre de cancers du côlon ont une transmission héréditaire autosomique dominante, et répondent exactement au modèle de Knutson (c'est-à-dire qu'il y a un allèle atteint et lorsque le 2^e allèle sain va être perdu à un moment ou à un autre, la fonction du gène est perdue et l'individu va développer un cancer du côlon).

Cliniquement, ces cancers du côlon avaient une présentation très particulière. Lorsqu'ils sont liés, ils sont en général situés dans le côlon droit et ne sont pas associés à une polypose (petites tumeurs bénignes poussant un peu partout dans le côlon et qui sont en fait à l'origine de d'autres formes de cancers familiaux, appelés « polypose colique héréditaire »). Ces cancers du côlon étaient également extrêmement particuliers au niveau biologiques, car ils étaient en général :

- diploïdes, ce qui veut dire que le nombre de chromosomes était stable
- localisés
- avec une instabilité des microsatellites.

L'instabilité des microsatellites est visualisable en prenant une région de microsatellites du génome, et deux amplimères, situés de part et d'autre des microsatellites, pour réaliser une PCR :

- dans un tissu normal, on va avoir 2 espèces moléculaires pour ce gène, car ces microsatellites sont hyper variables et donc diffèrent par leur nombre de répétition, dans l'allèle paternel et l'allèle maternel.
- tandis que dans les tumeurs du côlon, on observe plein d'autres espèces moléculaires pour ce gène, qui traduisent ce défaut de réparation des mésappariements.

Ceci s'interprète par le fait qu'au sein de la tumeur, il y a eu un très grand nombre d'erreurs de réparation des mésappariements au niveau des séquences répétées. Or on sait maintenant que ce sont ces erreurs qui vont être à l'origine du développement de la tumeur, puisque l'on connaît un certain nombre d'anti-oncogènes, qui contiennent dans leur région codante des répétitions de di- ou tri-nucléotides.

→ *Exemple* : Dans les cibles connues dans le cancer du côlon, il y a le gène pro-apoptotique majeur appelé **BAX**, et le **récepteur au TGFβ**, qui sont tous les deux des anti-oncogènes majeurs. Leur mutation dans les séquences répétées est à l'origine du développement de tumeurs.

• 2 commentaires importants :

1- Paradoxalement ces tumeurs ont un pronostic relativement bon. Elles étaient déjà bien connues des anatomopathologistes bien avant l'avènement de la biologie moléculaire, parce qu'ils avaient remarqués qu'un certain nombre d'entre elles avaient un stroma lymphoïde extrêmement important. C'est-à-dire que l'environnement de la tumeur était infiltré par des lymphocytes T.

On peut expliquer leur mécanisme de survenue (à condition que l'unité de répétition ne soit pas un multiple de 3) par le décalage la phase de lecture et la création de **néo-antigènes tumoraux**, c'est-à-dire de nouvelles protéines qui ne sont pas reconnues par l'organisme. Un peu comme dans le cadre d'une tumeur d'origine virale, la tumeur va avoir une signature immunologique différente.

Une hypothèse expliquant le meilleur pronostic de ces tumeurs, pourrait venir de la réaction immunitaire déclenchée contre ces néo-antigènes. Cette théorie du développement d'une immunité anti-tumorale (dans les cancers viraux-induits ou dus à des anomalies de réplication et mésappariements), limitant l'expansion de la tumeur, est très en vogue en ce moment.

2- On s'est aperçu ensuite que ce mécanisme était beaucoup plus large que le cas très restreint des

cancers héréditaires (comme les HNPCC, hereditary non polyposis colon cancer). Il existe un mécanisme identique acquis. C'est-à-dire qu'on peut avoir la même maladie, avec la même pathogénie sans nécessairement entrer dans le contexte d'une prédisposition héréditaire, tout simplement par l'inactivation des gènes impliqués (MSH2, MLH1, MSP).

Donc à côté des mutations germinales de ces gènes, il existe des mutations et anomalies acquises, qui sont en général la conséquence d'une **méthylation du promoteur**. Le gène est toujours présent et normal, mais il ne s'exprime plus et leur fonction de réparation des mésappariements est donc perdue.

Ainsi il existe dans le colon de sujets parfaitement normaux après 50-60 ans, sur la muqueuse normale des plages de régions où ces protéines ne s'expriment plus parce que le promoteur est méthylé. Et ces régions, bien que morphologiquement normales, doivent être considérées comme des régions pré-cancéreuses.

• *Remarque* : Il y a cependant dans ces expériences une aberration apparente. Ce mécanisme est général (les mutations germinales sont présentes dans tous les tissus de l'organisme), et pourtant quelqu'un ayant une mutation de SH2 développera spécifiquement un cancer dans le côlon.

→ Il faut comprendre qu'en fait, que le côlon n'est pas le seul organe touché, mais simplement le 1^{er}. Ce système est également essentiel dans d'autres tissus, comme l'estomac, ovaires, foie, etc dans le syndrome HNPCC, et ces tissus vont pouvoir se Cancériser.

Peut-être que ça traduit simplement la facilité avec laquelle l'autre allèle va disparaître (puisque dans le modèle de Knutson, il faut perdre les deux allèles pour être malade). Et il est probable que l'organisation de la chromatine fait qu'il est plus facile de perdre le 2e allèle dans certains tissus. La 2^e possibilité est que les gènes contenant des microsatellites dans leur région codante, sont des gènes qui facilitent plutôt des tumeurs épithéliales que des leucémies ou des sarcomes, c'est-à-dire qu'il y a une sensibilité différente des cellules à la perte de différents gènes.

Ainsi des maladies par perte du 2^e allèle, qui théoriquement seraient capables de toucher n'importe quelle cellule de l'organisme, ont en fait un spectre très restreint de tissus cibles.

• 2^e exemple : le rétinoblastome

La protéine impliquée dans le rétinoblastome est la **protéine Rb**. Elle agit comme un système de frein absolument fondamental dans tous les tissus, mais son altération ne donne apparemment que des tumeurs dans la rétine. En réalité sa mutation ne donne pas que des tumeurs de la rétine. Les enfants que l'on a réussi à guérir de leur rétinoblastome font souvent 5 à 10 ans après, des cancers d'autres tissus (en particulier du foie et de l'os).

Résumé de la 1^{ère} partie :

- l'instabilité acquise de l'ADN est quelque chose d'essentiel au développement des tumeurs
- 3 grands systèmes :
 - les réparations de micro-lésions (mutations et mésappariements)
 - le maintien de l'équilibre du nombre de chromosomes et la réparation des macro-lésions par le contrôle G2/M
 - et la limitation du nombre de réplifications d'un chromosome donné par le contrôle télomérique

Ces systèmes ayant certaines protéines en commun, comme c'est le cas de p53, qui intervient à la fois dans le contrôle télomérique et dans le contrôle de qualité G2/M.

II) La transition G1/S

La transition G1/S est un paramètre important, puisque les tumeurs sont associées à un nombre supérieur de cellules, qui peut s'expliquer par une multiplication trop rapide.

Remarque : l'excès de cellule peut résulter, soit par une multiplication trop intensive, soit par une sous-mortalité. On connaît ainsi des cancers résultant d'anomalie de l'apoptose. Le plus connu étant sans doute

le **lymphome folliculaire**, cancer des lymphocytes B, se traduisant par des gros ganglions. Le lymphome folliculaire est lié à des troubles de la mort, dus à une translocation chromosomique qui touche le gène des immunoglobulines et le **gène bcl2** (gène anti-apoptotique majeur, qui va bloquer la mort cellulaire). Morphologiquement, l'aspect des lymphocytes B est complètement normal des cellules, leur seule lésion génétique était la translocation de bcl2, qui empêche leur mort ou leur élimination. Cette maladie ne traduit donc absolument pas un défaut de la prolifération, mais bien par un défaut de l'élimination.

→ Donc dans les cancers naturels chez l'homme, on connaît 2 grandes familles :

- des familles de tumeurs qui prolifèrent peu (certains cancers du côlon et du sein), dont le problème est plutôt l'élimination ou la survie anormale de ces cellules
- et au contraire d'autres cancers, dont la prolifération est trop importante (dans ces cas-là, les cellules tumorales meurent beaucoup, mais pas assez pour maintenir l'homéostasie cellulaire).

1) Les mécanismes biochimiques de la transition G1/S

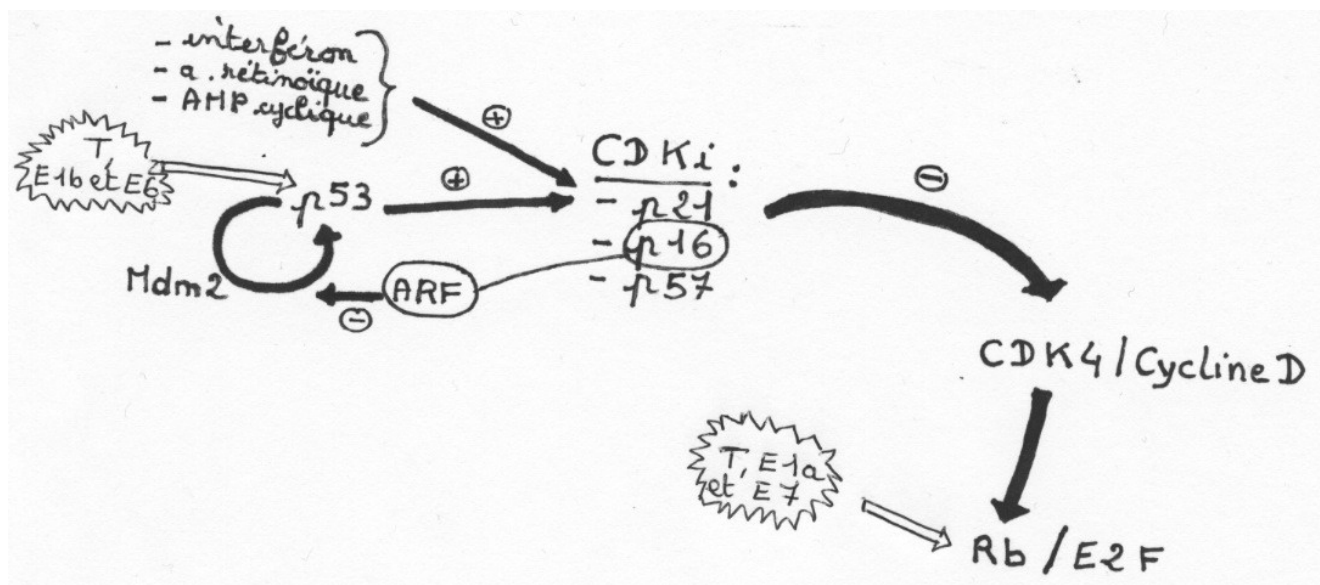
• Le contrôle G1/S a été découvert et décortiqué par des études de virologie. Ce qui explique que pendant longtemps la biologie du cancer ait été abordée par l'étude des virus transformants, subdivisés en 2 familles : les virus à ARN qui portaient des oncogènes et les virus à ADN qui portaient des protéines virales transformantes. Nous allons nous intéresser aux **protéines virales transformantes**.

Rappel : beaucoup de virus ont besoin pour se répliquer que la cellule soit en cycle. D'un point de stratégies évolutives, il n'y a que deux solutions :

- soit le virus doit trouver une astuce pour n'infecter que des cellules qui sont en cycle (difficile)
- soit il fabrique des gènes viraux spécifiques qui vont forcer les cellules à entrer en cycle.

La plupart des virus à ADN ont opté pour la 2^e solution, et ont trouvé des gènes viraux spécifiques induisant l'entrée des cellules en cycle.

• L'étude du cycle qui a donné naissance à ce qu'on appelle en biologie le « check point » ou « point de contrôle ». Le point de contrôle G1/S est quelque chose de tout à fait extraordinaire pour un biologiste, car il signifie qu'une information a été transmise. Une cellule qui vient de passer le point de contrôle G1/S ressemble énormément à une cellule quiescente, et pourtant il n'y a plus moyen de l'arrêter, elle s'est engagé dans la synthèse d'ADN, etc. Les bases biochimiques de ce check-point sont relativement simples.



• Explications du schéma

→ **E2F** est un facteur de transcription, qui a été découvert dans des études sur la réplication de l'adénovirus, car ce dernier possédait une protéine virale, qui allait protéger E2F et lui permettre d'agir. E2F est le prototype de ce que l'on appelle un gène maître. Si l'on prend des cellules complètement quiescentes, et si on les transfecte avec un vecteur d'expression exprimant E2F, et bien toutes les cellules transfectées vont entrer en cycle, synthétiser leur ADN et aller jusqu'en mitose. Ce gène maître E2F est nécessaire et suffisant pour que la cellule rentre en cycle. C'est un facteur de transcription, il va donc induire la synthèse de tout ce qu'il faut pour dupliquer l'ADN (des ADN polymérases, les enzymes de synthèse de nucléotides, des ribosomes etc ...).

→ Un facteur tel que E2F peut devenir dangereux, il faut donc qu'il soit régulé. Sa régulation est assurée par la **protéine Rb**, qui est une protéine extrêmement abondante dans le noyau. Elle va avoir un rôle d'éponge, qui va pomper E2F, pour réguler la fraction libre de E2F. La régulation de Rb va se faire par la phosphorylation. Rb est une protéine massivement déphosphorylée :

- quand elle est phosphorylée, elle ne lie plus E2F
- et quand elle est sous-phosphorylée, elle va très bien lier E2F, le rendant inactif.

Pour que le cycle cellulaire soit actif, il faut que la protéine Rb soit phosphorylée. On comprend naturellement que quand Rb est perdu, plus rien ne freine E2F.

Remarque/exemple de spécificité de ces anomalies : dans le cas du rétinoblastome, on pense savoir pourquoi les tumeurs ne se produisent que dans la rétine. Pour des fonctions aussi importantes, on va bien sûr avoir des familles multigéniques. C'est-à-dire, qu'il y a un certain nombre de protéines qui ressemblent à Rb, et un certain nombre de protéines qui ressemblent à E2F. Les protéines qui ressemblent à Rb ont toutes la capacité à pomper E2F. Il se trouve que ces autres protéines (que l'on appelle en anglais les « **pocket proteins** » = les « protéines à poche ») vont avoir des patrons d'expression différents les uns des autres. C'est-à-dire qu'elles vont s'exprimer un peu partout. Il se trouve que chez l'homme, il y a un tissu où elles ne s'expriment pas, et il s'agit de la rétine. Il y a un frein de secours dans tous les autres tissus sauf dans la rétine. C'est pour ça que lorsque l'on a qu'une copie de Rb et qu'on la perd dans la rétine, la rétine se met à proliférer sans frein.

Ceci explique aussi pourquoi, les chercheurs qui ont essayé de reproduire le rétinoblastome chez la souris, ont eu de grosses surprises. Ils se sont dit naïvement qu'il suffisait de retirer le gène du rétinoblastome chez la souris, pour que celles-ci développent des tumeurs de la rétine. Mais ils ont eu beau surveiller leurs souris pendant des mois, elles n'ont pas développé de rétinoblastome. Par contre ils se sont aperçus que leurs souris faisaient toutes des tumeurs de l'hypophyse au bout de 6 mois. On s'est rendu compte alors, que les patrons d'expression des freins de secours n'étaient pas les mêmes chez la souris et chez l'homme. Chez l'homme, l'endroit où il n'y a aucune autre pocket protéine est la rétine, tandis que chez la souris, les autres pocket protéines sont exprimées dans la rétine, mais pas dans l'hypophyse.

→ Rb est phosphorylé par un complexe de deux protéines : la **CDK4** (= cycline dépendant kinase) et la **cycline D**.

[la découverte des cyclines s'est faite dans des études sur la fécondation des étoiles de mer. Au moment de la fécondation de l'étoile de mer, l'œuf se met à rentrer en cycle et à se diviser très activement. Ces chercheurs ont simplement fait des analyses de protéines toutes les demi-heures, et ce sont aperçus qu'il y avait des protéines dont l'apparition était oscillante, et que les cycles d'apparition et de disparition de ces protéines concordaient parfaitement avec la division cellulaire. Ils les ont appelées « cycline » du fait de leur apparition cyclique et en ont déduit :

- que ces protéines étaient extrêmement abondantes puisqu'on pouvait simplement les voir avec des colorations bleues, sans anticorps,
- et que d'autre part, elles jouaient probablement un rôle dans la mise en place de la mitose et la réplication de l'ADN d'une manière générale.]

Ces cyclines sont en quelque sorte les chefs d'orchestre de la mitose. Elles vont se lier à des CDK (kinases qui sont dépendantes des cyclines comme l'indique leur nom) et vont être présentes dans une fenêtre de temps très étroite, au moment de G1/S, de G2/M, etc, pour délivrer des signaux. Et une fois

qu'elles ont donné le signal, elles vont être dégradées par un processus de protéolyse. En terme biochimique, on peut dire que la CDK est la sous-unité catalytique du complexe et la cycline est la sous-unité régulatrice.

→ Le complexe cycline/CDK est lui-même sous la dépendance d'inhibiteurs, appelés **CDKi**. Ces CDKi vont contrôler le complexe en bloquant son activité. On compte parmi ces CDKi : **p21, p16 et p57**.

- P21 est une cible de **p53** (mécanisme par lequel p53 arrête le cycle). Si par exemple, on casse l'ADN, ou si les télomères sont usés, la cellule va activer p53, qui va activer p21, ce qui va bloquer le complexe CDK-cycline. Tout s'arrête, et la cellule rentre soit en arrêt de cycle transitoire, sans en arrêt de cycle définitif.
- De nombreux facteurs de transcription ou de conditions, vont contrôler l'expression de ces CDKi. Par exemple l'interféron, l'acide rétinoïque, l'AMP cyclique, qui sont tous 3 des facteurs connus pour arrêter le cycle cellulaire, peuvent le faire en induisant l'expression de p21.

→ **Mdm2** est une cible de p53 et en même temps dégrade p53. Cette interaction est bloquée par une protéine qui s'appelle ARF. **ARF** est une protéine unique dans l'espèce humaine, car elle est issue d'un gène va donner deux protéines (son ARN messager qui peut être lu dans deux phases différentes), ce qui est chose courante chez les virus, et chez les bactéries mais pas chez l'homme. Il se trouve que l'autre protéine sur le même endroit que ARF est p16. Et donc la perte génomique ou la méthylation du gène codant pour p16 et ARF, est (avec celle de p53) le 1^{er} événement par sa fréquence dans le cancer humain (au moins 50% des cancers humains vont perdre l'expression du couple **ARF-p16**).

Cela traduit un phénomène très intéressant, qui est la **convergence des fonctions essentielles**. C'est le modèle le mieux connu chez l'homme, où deux gènes essentiels sont venus se mettre au même endroit, probablement dans une mesure de protection. (l'idée étant que si l'on touche à cette région si importante, il vaut mieux que la cellule meure et le moyen le plus sûr pour que la cellule meure étant de mettre deux gènes essentiels au même endroit).

Ceci est essentiel parce que ça va contrôler l'interaction Mdm2/p53, qui est déstabilisé par ARF, et le même gène va contrôler le cycle cellulaire via p16.

- Donc tous les événements de l'oncogénèse peuvent se résumer dans ce schéma :
 - **E2F** est un oncogène, qui est surexprimé/amplifié dans un certain nombre de tumeur
 - **Rb** par contre est un anti-oncogène. Rb va être perdu dans beaucoup plus de maladies que le simple rétinoblastome (fréquent dans les tumeurs sporadiques)
 - **CDK4** qui est sous-unité catalytique, ne peut pas être perdue, car sinon le cycle cellulaire est bloqué. Par contre la sous-unité régulatrice, la cycline D va être amplifiée. Elle va être contrôlée positivement par des facteurs de croissance et l'induction de l'expression de la cycline D est l'une des réponses les plus banales à un facteur de croissance (contrôle transcriptionnel). Et puis la cycline D va aussi la cible de translocation chromosomique qui augmente son expression.
 - Les **CDKi** vont être la cible d'agents qui bloquent la prolifération. Ce sont des anti-oncogènes. Ils vont donc être perdus, par la perte ou la méthylation du couple p16-ARF.
 - **p53**, anti-oncogène, va être perdu dans la moitié des cancers humains.
 - A l'inverse, **Mdm2** va être amplifié dans un certain nombre de tumeur (en particulier les sarcomes, tumeurs des parties molles).

Bien sûr, si l'on a une amplification de Mdm2 ce n'est pas la peine de perdre ARF à côté. On va ensuite avoir des règles d'exclusion mutuelle entre les différentes mutations.

2) La mise en évidence de ces mécanismes biochimiques

- Tout ce système a été décortiqué grâce à l'étude de quelques virus oncogènes, et en particulier :
 - grâce à un virus à ADN, du nom d'**SV40**
 - aux **virus HPV** (papilloma virus, qui donnent des verrues sur l'épiderme mais aussi des lésions

prolifératives sur le col de l'utérus à l'origine du développement des cancers du col utérin)

- et puis grâce aux **adénovirus**, qui sont des virus qui lorsqu'ils infectent leur hôte naturels sont des virus anodins. Ce sont par exemple, les virus qui donne les bronchites. Ils sont anodins car ils vont mettre la cellule en cycle, se répliquer puis détruire la cellule. Donc le fait que la cellule ait été mise en cycle n'est pas très grave. Sauf que lorsque l'on change ces virus d'hôte (par exemple infection de cellules de souris par un adénovirus humain), on va dissocier les deux fonctions. Donc on va induire le cycle, mais comme on induit pas la production du virus, on ne détruit pas la cellule. Donc la cellule va se mettre à proliférer.

Ces différents gènes vont lier et inactiver différentes protéines virales. Le meilleur d'entre eux, SV40, est capable par la seule activation de la **protéine T**, de bloquer à la fois les protéines Rb et p53. Et donc la protéine T quand on la met dans une cellule quelle qu'elle soit, est encore plus efficace que E2F pour lancer le cycle cellulaire, parce qu'elle inhibe Rb (et donc active E2F) et parce qu'en plus elle induit de l'instabilité génétique en inactivant p53. Et on est capable, chez la souris, en faisant une transgénique T dans n'importe quel tissu, d'immortaliser le tissu en question.

Ce que SV40 arrive à faire à partir d'une seule protéine, les autres virus l'ont fait en deux coups avec 2 protéines :

- le papilloma virus a une **protéine E6** qui dégrade p53, et une **protéine E7**, qui fixe et dégrade Rb
- et l'adéno-virus a une **protéine E1b** qui inactive p53 et une **protéine E1a** qui inactive Rb.

Il est tout à fait remarquable que 3 virus qui n'ont strictement rien à voir, aient utilisé les mêmes stratégies, pour pouvoir lancer la réplication de l'ADN et faire entrer les cellules en cycle.

Remarque : on pourrait avoir l'impression qu'ils en font de trop. Il suffirait de débloquent Rb pour avoir la prolifération.

Mais on a besoin de débloquent Rb et p53 car il y a en fait un couplage. C'est ce qu'on appelle les **situations de conflit**. Les réactions de stress oncogénique (comme la transvection simple de E2F) sont captées par la cellule par des méthodes que l'on ne connaît pas (mais qui dépendent de ARF et p53), et ma cellule va arrêter le cycle pour se donner le temps de réfléchir. C'est pourquoi les virus ont besoin de cibler les 2 fonctions (fonctions de prolifération et de surveillance).

3) Thérapeutique

Tous ces systèmes sont enzymatiques. On a donc pu envisager, pour arrêter la croissance des cancers, de faire des **inhibiteurs spécifiques de CDK, de kinases**, etc. Mais pour l'instant, ça ne marche pas très bien, probablement parce que c'est un rouage tellement central pour le contrôle de la prolifération que l'on a des difficultés à interférer de manière tumeur-spécifique.

L'autre solution essayée, a été de **jouer sur l'interaction p53-Mdm2**. Au fond, si p53 n'est pas activée, on peut essayer de l'activer artificiellement avec des facteurs qui vont bloquer la fixation de Mdm2 sur p53 (puisque mdm2 va dégrader p53). Et la stabilisation de p53 devrait induire une réaction de stress. Mais, les chercheurs n'ont pas encore trouvé le bon système. Sans doute parce que là-aussi, le système n'est pas très spécifique de la tumeur.

Or ce qui marche en thérapie anti-cancéreuse, c'est ce qui est spécifique de la tumeur. Quand on arrive à trouver une fonction enzymatique, une fonction biologique absolument spécifique de la tumeur, à ce moment-là, on sait l'arrêter.

III) La régulation de la transcription

1) Les modifications épigénétiques

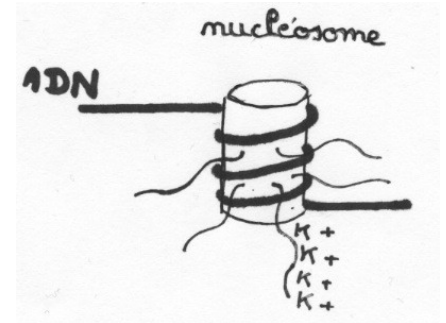
Nous avons vu précédemment les modifications épigénétiques avec l'extinction de l'expression des gènes cibles essentiels par la méthylation de leur promoteur, pouvait conduire au cancers.

L'explication de ses mécanismes s'intéresse au maintien des structures d'hétérochromatine.

Au moment de la fécondation, pratiquement tout le programme génétique est accessible. Dans les cellules souches, aucun gène n'est éteint. Et au fur et à mesure des événements de différenciation, les cellules filles vont progressivement restreindre la partie de leur chromatine accessible à la transcription, en fonction des gènes dont elles ont besoin, et de ceux qui leur sont inutile. Cette **restriction** est **tissu-spécifique**, ce qui explique que le programme d'expression génétique d'un neurone soit complètement différent de celui d'une cellule épithéliale ou d'un lymphocyte. Ces modifications se font à la fois par des modifications chimiques et des modifications spatiales.

Les modifications chimiques et spatiales vont notamment concerner les **modifications des histones**.

Rappel : L'ADN s'enroule autour de « petits tonneaux » pour former le nucléosome. Ces tonneaux sont formés par des protéines histones, dont le rôle est d'empaqueter l'ADN. Ces histones ont une caractéristique particulière : elles ont des grandes queues riches en lysines qui sortent du tonneau. À l'état normal, les chaînes de lysines chargées positivement, vont interagir extrêmement étroitement avec l'ADN chargée négativement, à tel point que l'ADN ne pourra plus être transcrit (il faut retirer transitoirement le nucléosome pour la transcription).



• On s'est aperçu dans ces 10 dernières années, qu'il existait un code, appelé le **code histone**, naissant de modifications post-traductionnelles portant sur ces lysines, dont :

- l'**acétylation**, la **méthylation**, qui sont des groupements chimiques qui vont modifier les charges
- et puis l'**ubiquitination** et la subridation (?), qui sont des groupement peptidiques qui vont modifier la conformation.

→ Ce code extrêmement complexe est lu comme un code barre et va réguler l'accessibilité de l'ADN. Ce code barre est bien sûr spécifique de gènes. C'est ainsi que l'on va pouvoir éteindre spécifiquement les gènes dont on n'a pas besoin selon les tissus (ex : éteindre les gènes du développement épithélial du côlon, dans les lymphocytes). Et c'est grâce à ces modifications que vont progressivement s'étendre et se développer la spécification, le répertoire génique qui fait la différence. Ceci va conduire à ce que l'on a appris en histologie : l'**hétérochromatine** ou l'**euchromatine**. Entre les deux, il y existe un relais qui passe par des modifications du même type de l'ADN

• **L'ADN est méthylé sur les îlots CPG**. La principale cible de méthylation est le C dans une séquence CG. La méthylation du C dans les séquences CG va être un signal d'ouverture-fermeture. Il y a deux cas de figure :

- des régions qui ne sont pas soumises au cycle d'ouverture/fermeture.

Dans ces régions, il n'y aura pas de CG, car un CG qui est toujours méthylé finit par induire des mutations. Un C toujours méthylé finit par ne plus être reconnu comme tel, et donc progressivement dans les régions toujours éteintes le CG disparaît.

Remarque : Ca a été l'une des astuces grâce auxquelles les bio-informaticiens qui se sont lancés dans l'exploration du génome, ont pu trouver des gènes. En effet, on peut faire des statistiques sur les séquences : quand les CG ont été contre-sélectionnés, c'est que l'on se trouve hors région codantes, et quand on voit tout à coup apparaître des CG, c'est qu'à priori, on se trouve dans un promoteur de gène. C'est ce que l'on appelle les îlots CPG. L'îlot CPG est une région où le dinucléotide CG a été maintenu, parce que de temps en temps, il n'est pas méthylé.

- des régions de méthylation régulée

Donc dans ces régions pourvues en CG, il va y avoir une méthylation régulée. De fait, quand ce C est méthylé, il va attirer des protéines particulières qu'on appelle des **protéines d'hétérochromatine**, qui vont compacter la région au point qu'elle devienne impossible à transcrire. Ces régions compactées vont

ensuite aller se coller sous la membrane nucléaire, pour former ces amas denses d'hétérochromatine que les microscopistes connaissaient depuis longtemps. L'**hétérochromatine** est donc cette chromatine inaccessible, condensée sous la membrane nucléaire et non transcrite. Inversement, ce que l'on appelle l'**euchromatine** est de la chromatine détendue, où les C ne sont pas méthylés et où les queues d'histone sont dans la bonne conformation pour permettre un relâchement de l'ADN.

→ Il existe donc actuellement des rapports complexes entre 3 choses :

- la présence de facteurs de transcription et l'activité des polymérases
- la modification des histones et la méthylation de l'ADN,
- et la localisation des paquets de chromatine dans la cellule.

• Cancer et thérapeutique

La connaissance de ces systèmes permet, en induisant l'expression d'un facteur de transcription, de changer la conformation des queues des histones et déméthyliser l'ADN. Le gène qui était caché dans l'hétérochromatine, migre, et va se retrouver en quelques minutes dans la forme active ouverte à l'autre bout du noyau, libre d'être transcrit.

→ C'est ça que l'on appelle l'**épigénétique**. C'est absolument fondamental parce que cela sous-tend tous les processus de différenciation. Et comme tout ce qui est fondamental, l'épigénétique va être profondément perturbée dans les cancers. On connaît des anomalies dans les cancers, des facteurs de transcription, des modifications des histones, de la méthylation de l'ADN et de la chromatine.

Exemple précédent : la perte du gène MLH1 par méthylation dans le cancer du côlon, va être probablement la 1^{ère} étape pour assurer la transformation.

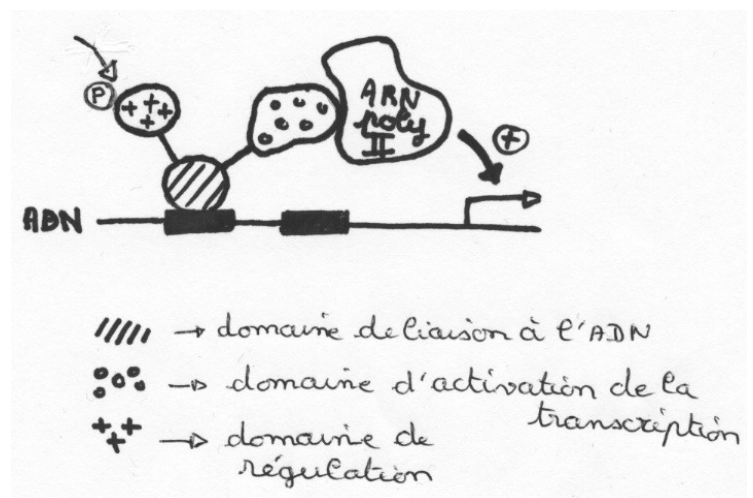
Une nouvelle fois, il est important de relier ces connaissances à l'enzymologie, qui va être capable de faire des inhibiteurs. On commence en effet à connaître les produits capables de déméthyliser l'ADN, et de changer l'acétylation des histones.

Alors que les essais étaient jusqu'à présent peu concluants sur les modèles murins et sur les hommes, on connaît depuis 2 ans, au moins une maladie où l'on est capable réverser ce cycle vicieux. Cette maladie à **syndrome pré-leucémique** est liée à une anomalie de ces systèmes de passage de l'hétérochromatine à l'euchromatine. Et avec des médicaments, qui sont des inhibiteurs d'enzymes bloquant ce processus, on est capable d'induire la disparition de ce clone avec une grande efficacité.

2) Les anomalies de facteurs de transcription

L'amont de la transcription (par la régulation des histones, de la méthylation de l'ADN, la compaction de la chromatine, etc), est gouverné par des **facteurs de transcription**, qui sont très liés au développement des cancers.

Ces facteurs de transcription ont été découverts de nouveau par des virus, mais cette fois ci par des virus à ARN. *Rappel* : parmi les oncogènes qui avaient été « capturés » chez le poulet, on trouve un très grand nombre de facteurs de transcription. Ceci est une preuve que la modification de facteurs de transcription est un événement essentiel au développement des tumeurs.



- Ces facteurs de transcription vont avoir :
 - un **domaine de liaison à l'ADN**

- un **domaine d'activation de la transcription**
- un **domaine de régulation**

→ Le domaine d'activation de la transcription en fait se comporte comme un aimant, qui va attirer l'ARN polymérase, et la forcer à se fixer au voisinage d'un gène dont il active la transcription.

On repère essentiellement les facteurs de transcription grâce à leur domaine de liaison à l'ADN, car l'on ne connaît pour l'heure, qu'un nombre limité de motifs assurant la reconnaissance séquence-spécifique de l'ADN, qui vont définir les différentes familles de facteurs de transcription.

→ Le domaine de régulation, va être en général le siège de modifications post-traductionnelles, dont la plus classique est la phosphorylation qui va permettre de réguler l'activité de ces facteurs de transcription. Evidemment, la capacité qu'a une protéine de pouvoir contrôler de manière extrêmement spécifique l'activation d'un certain nombre de gènes, en fait un oncogène de choix. Et donc les facteurs de transcription ont pris à peu près toutes les méthodes possibles pour devenir des activateurs plus forts. Ils vont notamment pouvoir :

- supprimer les systèmes de réparation
- changer la spécificité de reconnaissance de l'ADN (et en général ce changement est un relâchement de la spécificité, c'est-à-dire que le facteur de transcription, au départ très spécifique, va être muté de façon à activer plus de gènes.)
- le rendre constitutivement actif (donc plus actif).
- jouer sur sa dimérisation (car la plupart des facteurs de transcription agissent en homo- ou hétéro-dimères), en particulier en rendant la dimérisation constitutive

• Le domaine où ce mécanisme d'oncogénèse est probablement le mieux connu et le plus constant, est celui des **leucémies myéloïdes**.

Les cellules myéloïdes sont des cellules qui vont donner naissance aux granulocytes, aux macrophages, aux plaquettes, aux monocytes ... (c'est-à-dire tout ce qui n'est pas lymphocytes dans la lignée sanguine). Les cellules myéloïdes vont se faire grâce à une suite orchestrée de facteurs de transcription qui vont permettre de passer de la cellule souche hématopoïétique jusqu'aux granulés.

On sait que les leucémies myéloïdes résultent souvent d'une seule anomalie génétique, une translocation chromosomique, touchant pratiquement toujours des facteurs de transcription. Ces facteurs de transcription, les translocations vont en faire des **répresseurs constitutifs**. C'est-à-dire que plutôt que d'activer la différenciation en activant les différents gènes, ces facteurs de transcription anormaux vont la bloquer. Et en bloquant à une seule étape la différenciation de la cellule, les cellules vont s'accumuler à un état d'immaturité.

La compréhension de ces modèles a permis de faire des progrès considérables en cancérologie sur les bases de la régulation fine par les facteurs de transcription.