

Chapitre 4: Cycle cellulaire et génétique du cancer

Dekkiche. S

Chapitre 4: Cycle cellulaire et génétique du cancer

Plan du cour

I- Cycle cellulaire

- 1- Les différentes phases du cycle cellulaire
- 2- Régulation du cycle cellulaire

II- Génétique du cancer

- 1- Cancer et caractéristiques
- 2- Gènes favorisant le cancer
- 3- Mécanismes d'oncogenèse
- 4- Cancer et hérédité
- 5- Profilage moléculaire du cancer

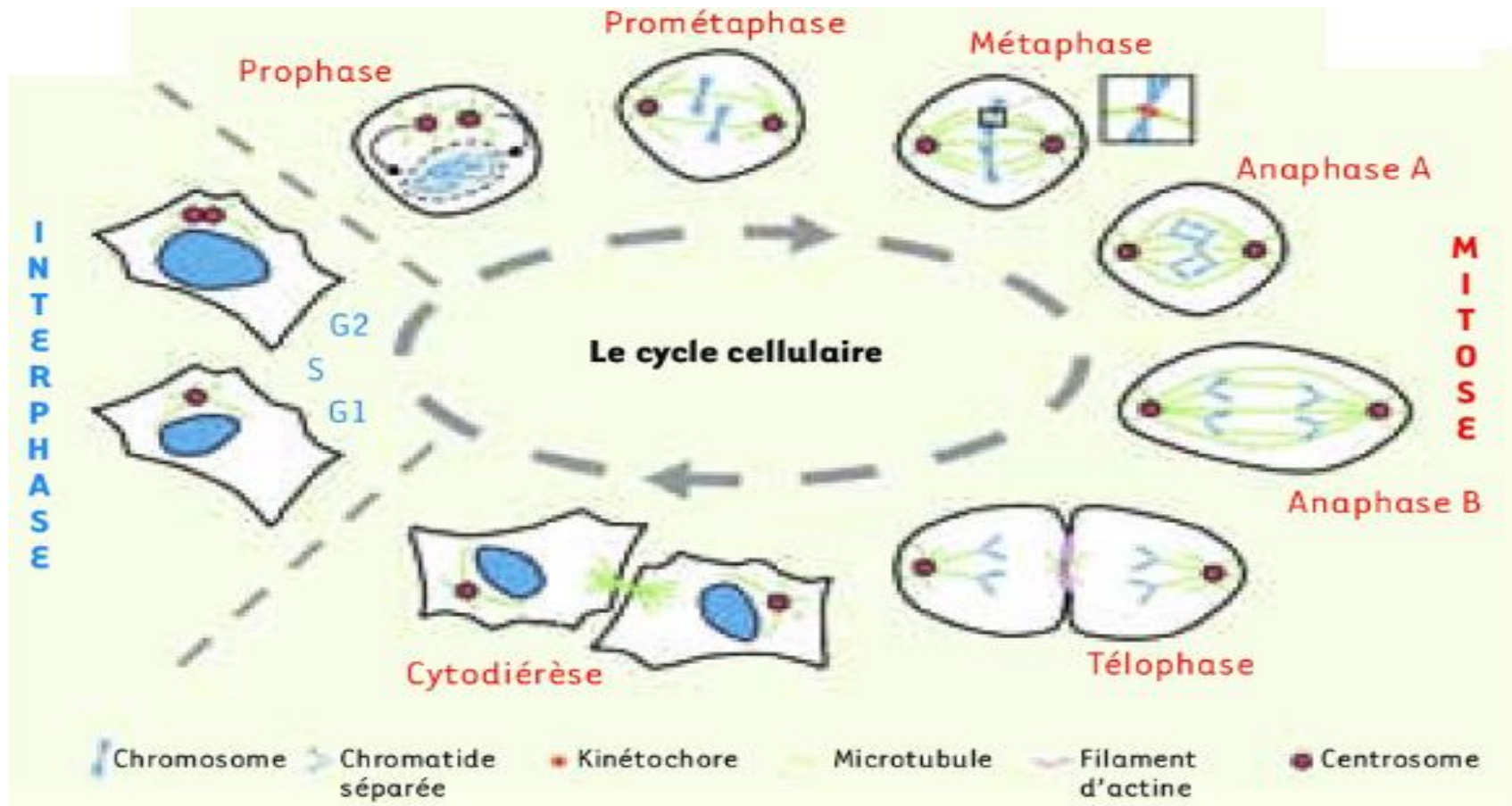
Dekkiche. S

I- Cycle cellulaire

I- Cycle cellulaire

C'est l'ensemble de modifications qu'une cellule subit pour aboutir à deux cellules filles identiques

4 phases successives = 3 phases dans l'interphase (G1, S, G2) + M (division cellulaire)



1-Les différentes phases du cycle cellulaire

- phases S et M exécutent les deux événements fondamentaux du cycle cellulaire
- phases G1 et G2 représentent les deux intervalles (Gap)

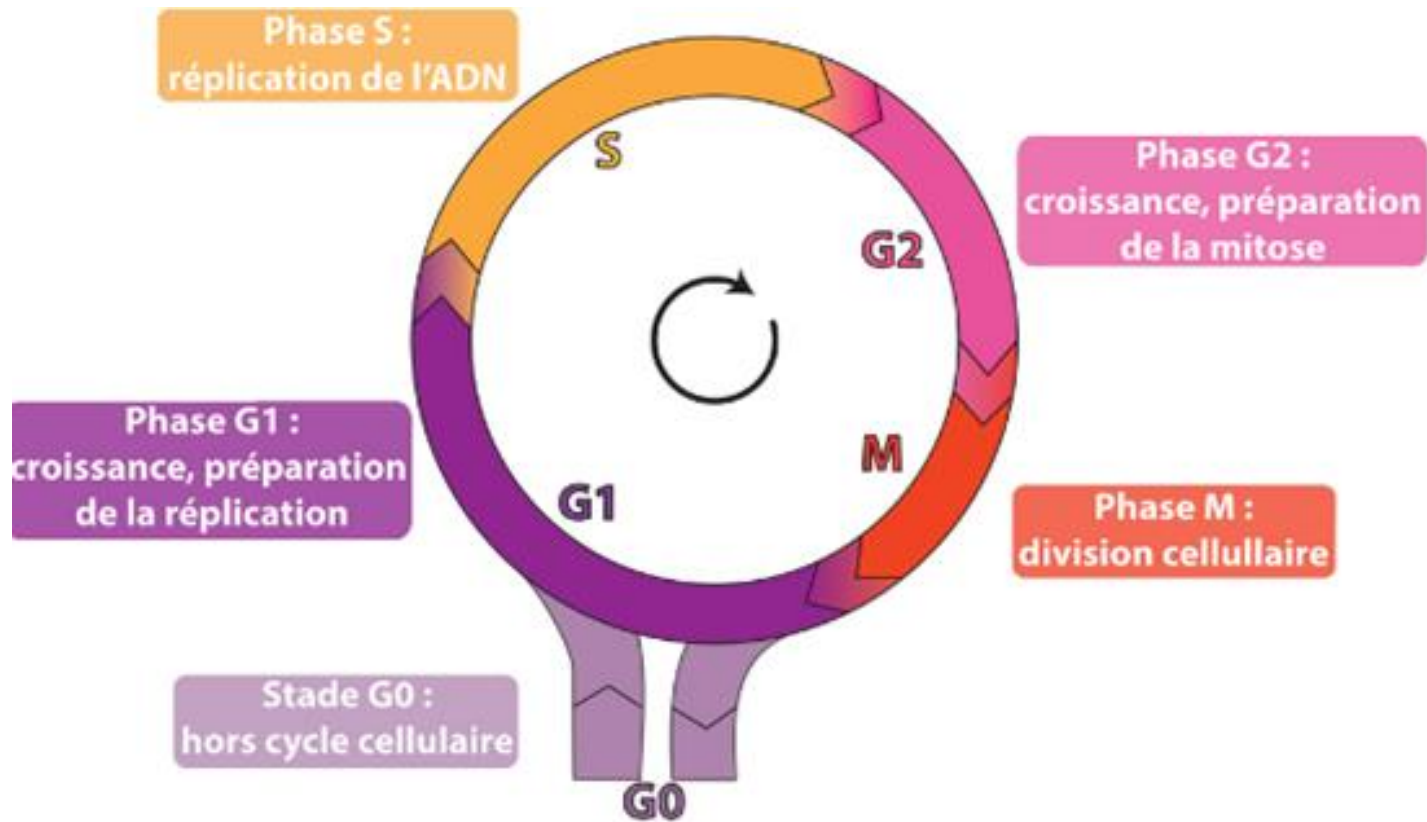


phase	Evénement	durée
<u>Phase S</u>	phase de la réplication de l'ADN	6 à 20 heures
<u>Phase M :</u> (pour mitose ou méiose)	partage égal des chromosomes et du cytoplasme entre les deux cellules filles grâce aux microtubules du fuseau.	1 à 2 heures (moyen d'une heure)
<u>Phase G1</u> (Gap ou Growth phase 1)	La cellule effectue sa croissance et se prépare pour la phase S	quelques heures à plusieurs années.
<u>Phase G2</u> (Gap ou Growth phase 2),	La cellule se prépare pour la phase M	2 à 6 heures.

I- Cycle cellulaire

Stade G0

Le G0 représente le stade où aucune division cellulaire ne se déroulera après la phase M (l'état de repos des cellules qui ne se divisent pas)



Les cellules « post-mitotiques »

Phase G1

Continuer le cycle

beaucoup de cellules n'entrent jamais en phase G0, et continuent plutôt de se diviser tout au long de la vie de l'organisme (les cellules épithéliales).

Phase G0

Cas de quiescence

les cellules pleinement différenciées et les cellules non-prolifératives chez les eucaryotes multicellulaires qui peuvent rester quiescentes pendant très longtemps, voire indéfiniment (les neurones).

Remarque: certaines cellules qui entrent en phase G0 pour une durée semi-permanente, (certaines cellules du foie, du rein, et de l'estomac).

Cas de sénescence

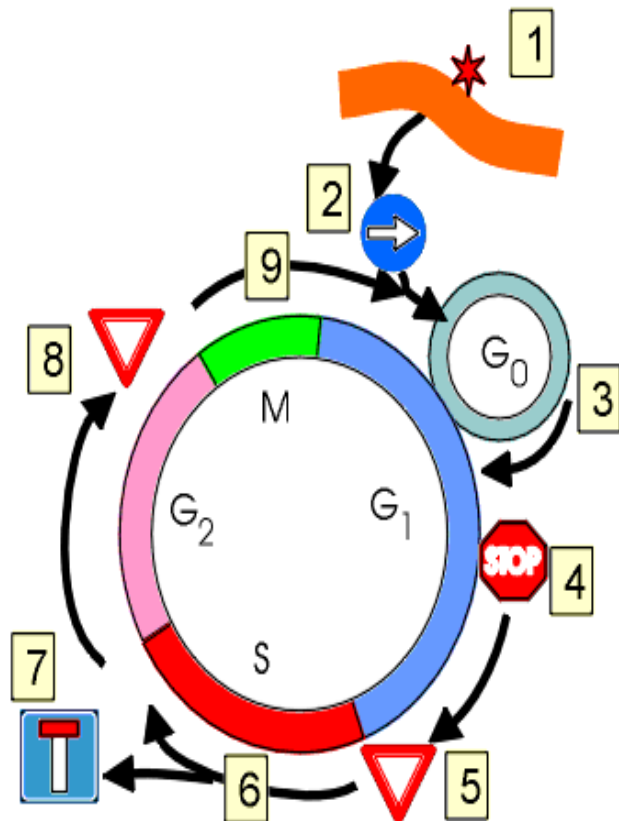
suite à des dégradations ou dommages subis par l'ADN, dommages qui auraient pour conséquence la non-viabilité de la progéniture cellulaire (cancérogenèse, etc.)

I- Cycle cellulaire

2- La régulation du cycle cellulaire

-Chacune des étapes du cycle cellulaire est sous la dépendance de mécanismes régulateurs avec des rétro contrôles (ou feed back), en rapport avec des protéines ou des glycoprotéines dont l'existence, la structure et le rôle sont toujours en train d'être découverts ou mieux définis.

- les mécanismes ne sont pas tous connus et impliquent les voies de transmission du signal entre le milieu extra-cellulaire, la membrane cellulaire, le cytoplasme et les molécules du noyau.



Le contrôle du cycle cellulaire.

En [1], sous l'influence de facteurs de croissance, la cellule reçoit le signal de se diviser.

En [2], transmission du signal.

En [3], les cellules sortent de G₀ et progressent au delà d'un point de restriction [4] si elles reçoivent à un stimulus constant.

En [5], il existe un point de contrôle ne laissant se diviser que le DNA normal.

En [6], la cellule double sa quantité de DNA. En cas d'anomalie non réparable du DNA, elle évolue vers la mort [7] (apoptose).

En [8], il existe un nouveau point de contrôle avant la séparation du matériel génétique vers deux cellules filles.

En [9], la mitose s'accomplit. Les cellules filles se séparent et retournent en G₀, sauf si un stimulus entretient le processus de division.

2- La régulation du cycle cellulaire

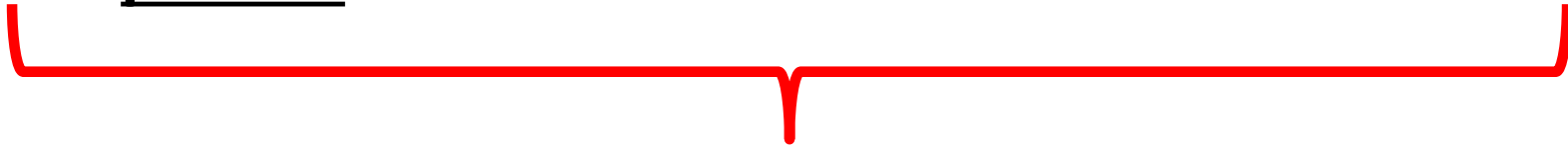
Mécanismes de régulation

en rapport avec la situation de la cellule normale (multiplication réactionnelle, cicatrisation, contrôle de l'homéostasie, etc.)



positifs

négatifs



Activation ou désactivation des CDK



CDK ?

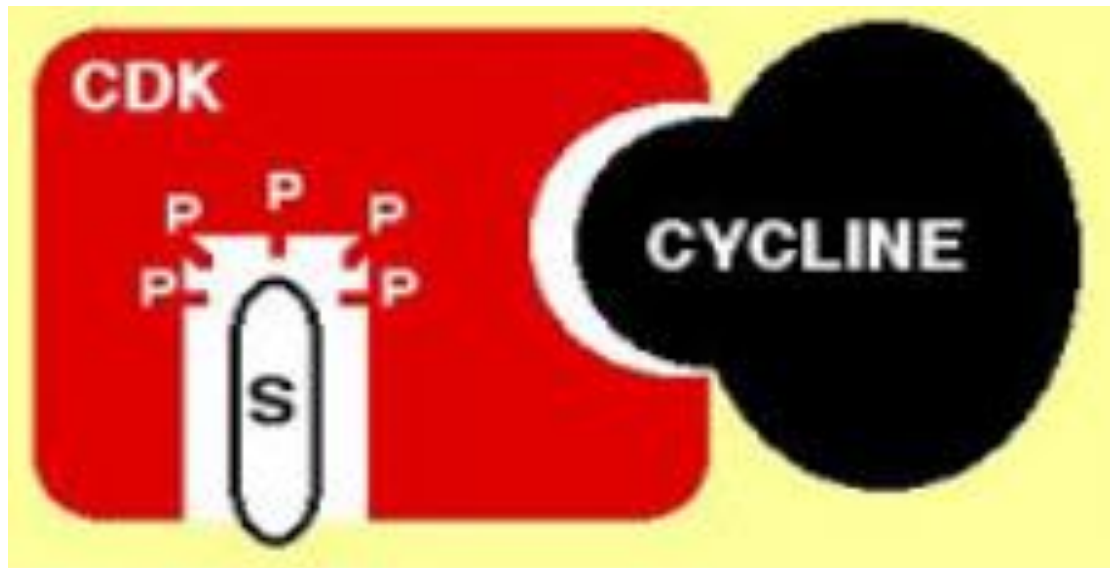
2- La régulation du cycle cellulaire

Les CDK (Kinases - cycline - dépendantes)

-serine-thrénine-kinases qui (phosphorylation les protéines cibles, en transformant le groupement α - phosphate de l'ATP sur une serine ou une thrénine présentes sur la protéine cible.

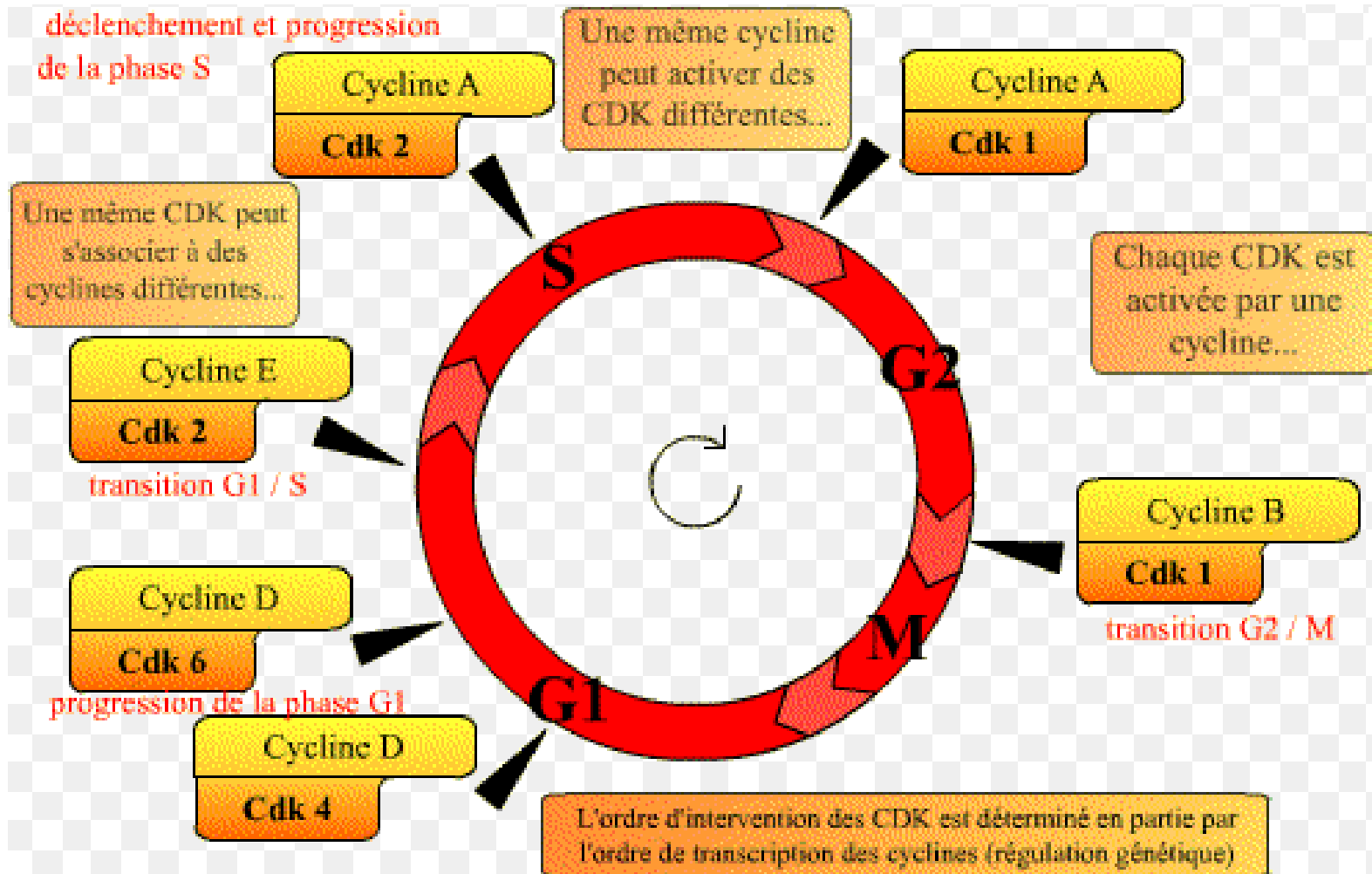
-sans cyclines ces kinases ne sont pas fonctionnelles

- Les cyclines n'ont pas une activité enzymatique, ce sont des protéines régulatrices nécessaires aux CDK pour qu'elles soient enzymatiquement actives.



2- La régulation du cycle cellulaire

Différents complexes CDK /Cyclines



2- La régulation du cycle cellulaire

Activité régulatrice des CDK

-Les CDK jouent un rôle majeur dans la prolifération, la sénescence et la quiescence cellulaire

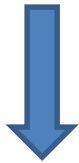
-L'activité des CDK est contrôlée:

* par un cycle de synthèse/ dégradation de leur cyclines associées,

* multiples protéines et autres complexes cyclines/CDK régulateurs

Activateurs des CDK

(CDKA)



Division et prolifération cellulaire

Inhibiteurs des CDK

(CDKI)

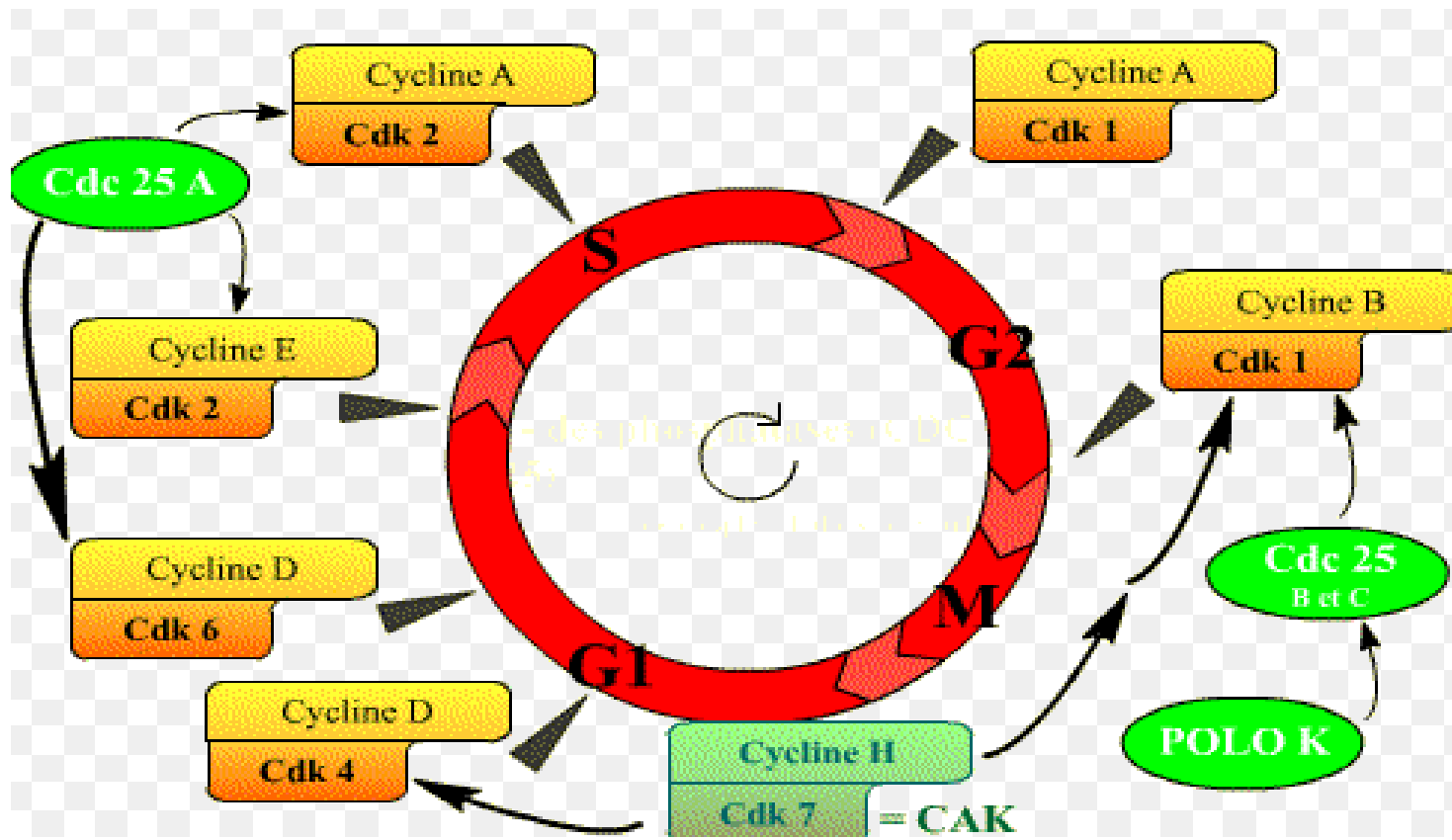


Inhibition et arrêt de la division cellulaire

Exemples de quelques modulateurs des CDK

Activateurs (CDKA)

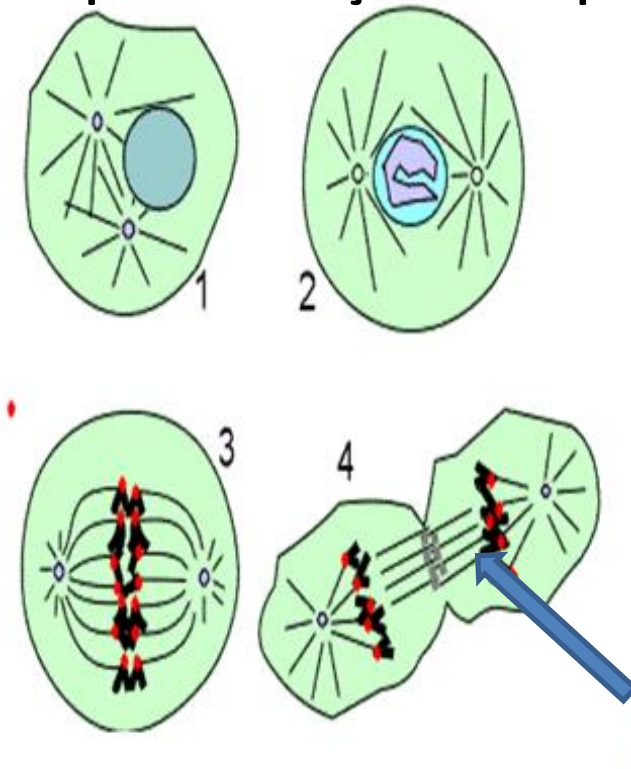
- 1- des phosphatases (les **Cdc25** qui sont responsables de la déphosphorylation activatrices
- 2- des kinases : **la protéine polo K** qui sont responsables d'une phosphorylation activatrice
- le complexe protéique **Cycline/CDK7**



Exemples de quelques modulateurs des CDK Activateurs (CDKA)



Important rôle dans le déroulement de la phase M et la division cellulaire par leur contribution au développement des microtubules du fuseau chromatique d'une façon très équilibrée



Les différentes étapes de la mitose (phase M)

En [1] et [2] Prophase : condensation des chromosomes et séparation des centrosomes.

En [3], les chromatides se séparent et migrent vers les pôles du fuseau.

En [4], la division cellulaire est accomplie (télophase).

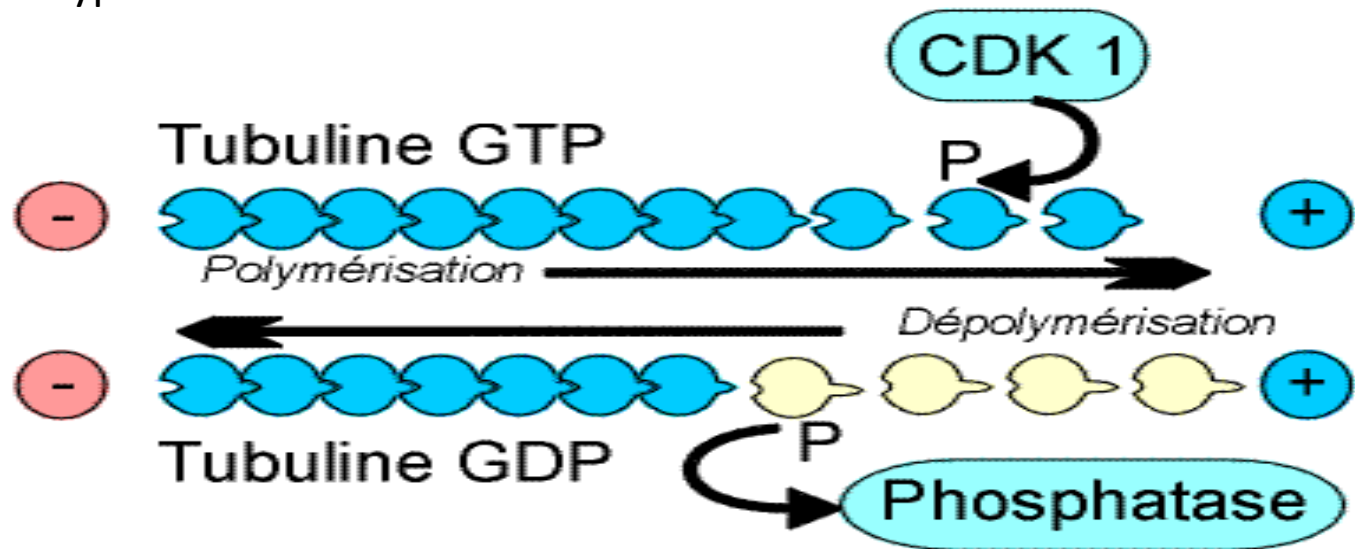
microtubules
(tubuline)

Les microtubules sont des tubes creux composés de protofilaments (en général 13) formés par l'assemblage d'hétérodimères de chaînes a et b de tubuline.

Exemples de quelques modulateurs des CDK

Activateurs (CDKA)

Le dimère de tubuline possède à ses extrémités des sites de liaison avec le GTP asymétriques, une extrémité positive (+) et une extrémité négative (-), alors que le corps de la tubuline est de type GDP



Rôle des phosphatases et des kinases pour le développement harmonieux des microtubules.

Les kinases apportent de l'énergie qui permettent la polymérisation de la tubuline en présence de GTP, les phosphatases dépolymérisent la tubuline. Il s'agit en fait d'un équilibre dynamique permanent.

La molécule de tubuline est, par nature, instable (instabilité dynamique) :

- en présence de protéine kinase, sa taille s'accroît (polymérisation GTP dépendante) ;
- en présence de phosphatase, elle décroît (dépolymérisation par phosphorylation).

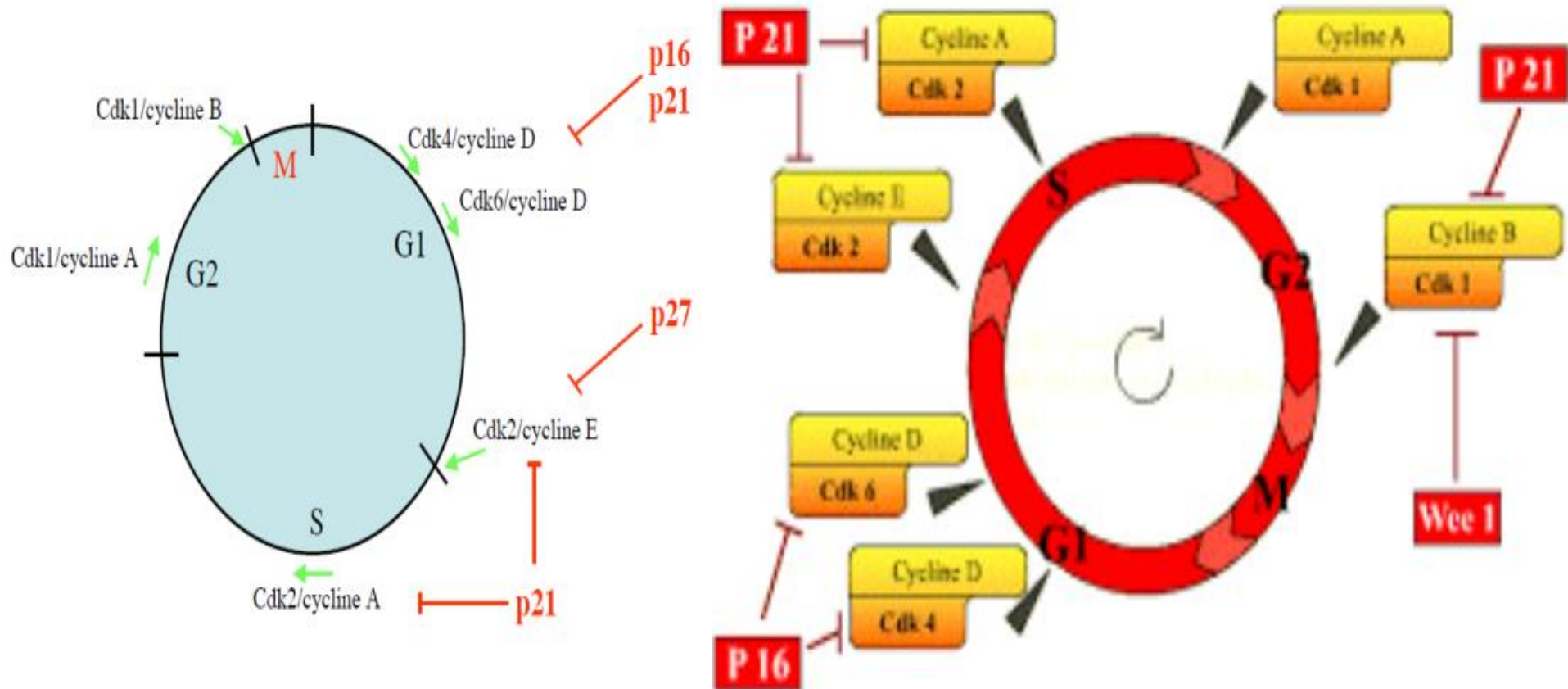
I- Cycle cellulaire: – 2 - La régulation du cycle cellulaire

Exemples de quelques modulateurs des CDK

Inhibiteurs des CDK (CDKI)

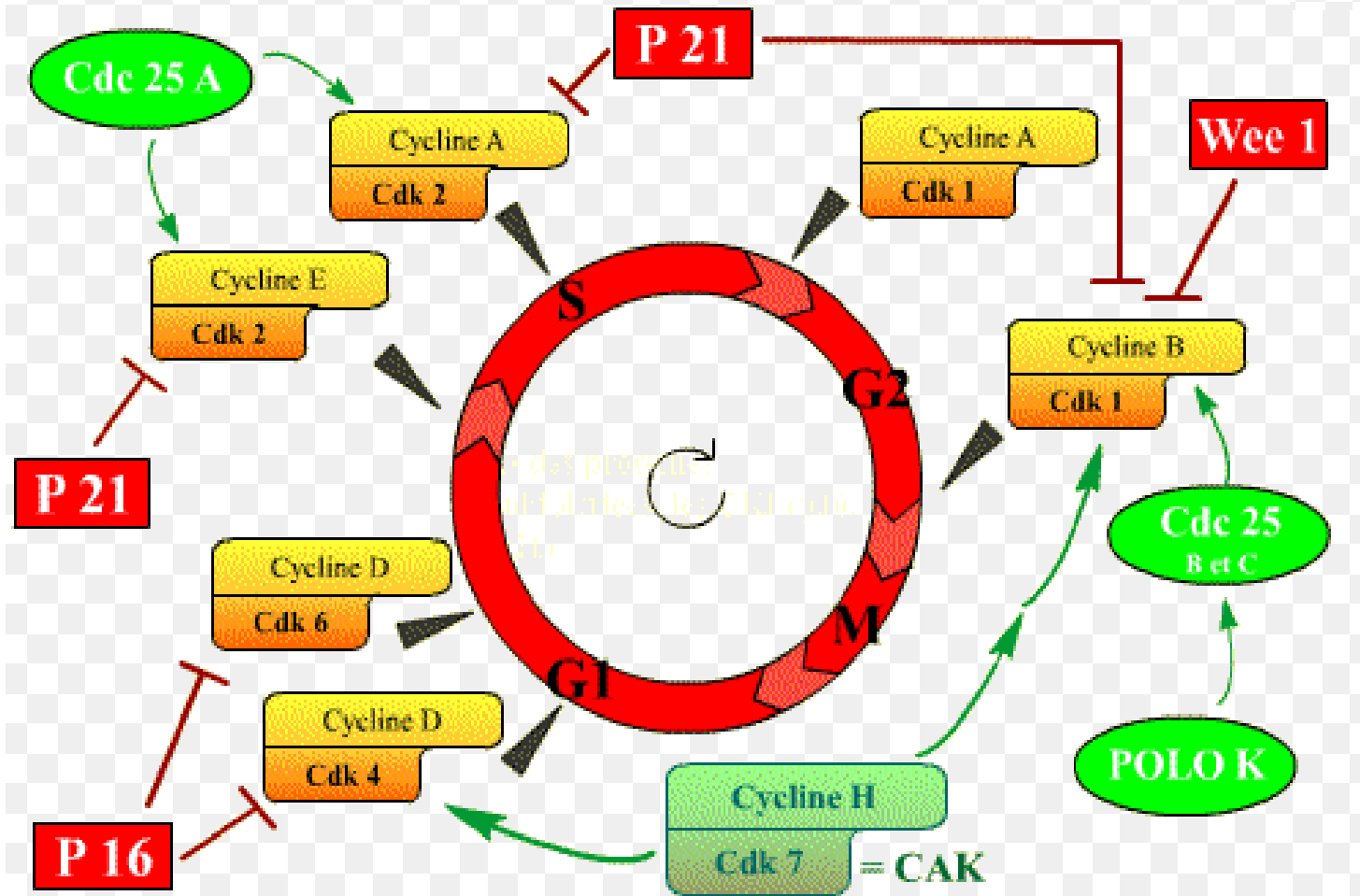
1-protéines inhibitrices : p16, p21, qui agissent sur plusieurs différents complexes CDK/cyclines

2- kinases : Wee1 qui est responsable de la phosphorylation inhibitrice en agissant sur le CDK1 en phosphorylant les sites tyrosine15 et thréonine14



Régulation de l'activité des Cdk par des activateurs et des Inhibiteurs

Régulation de l'activité des Cdk : **inhibitions** et **activations**



Mode d'action des CDK

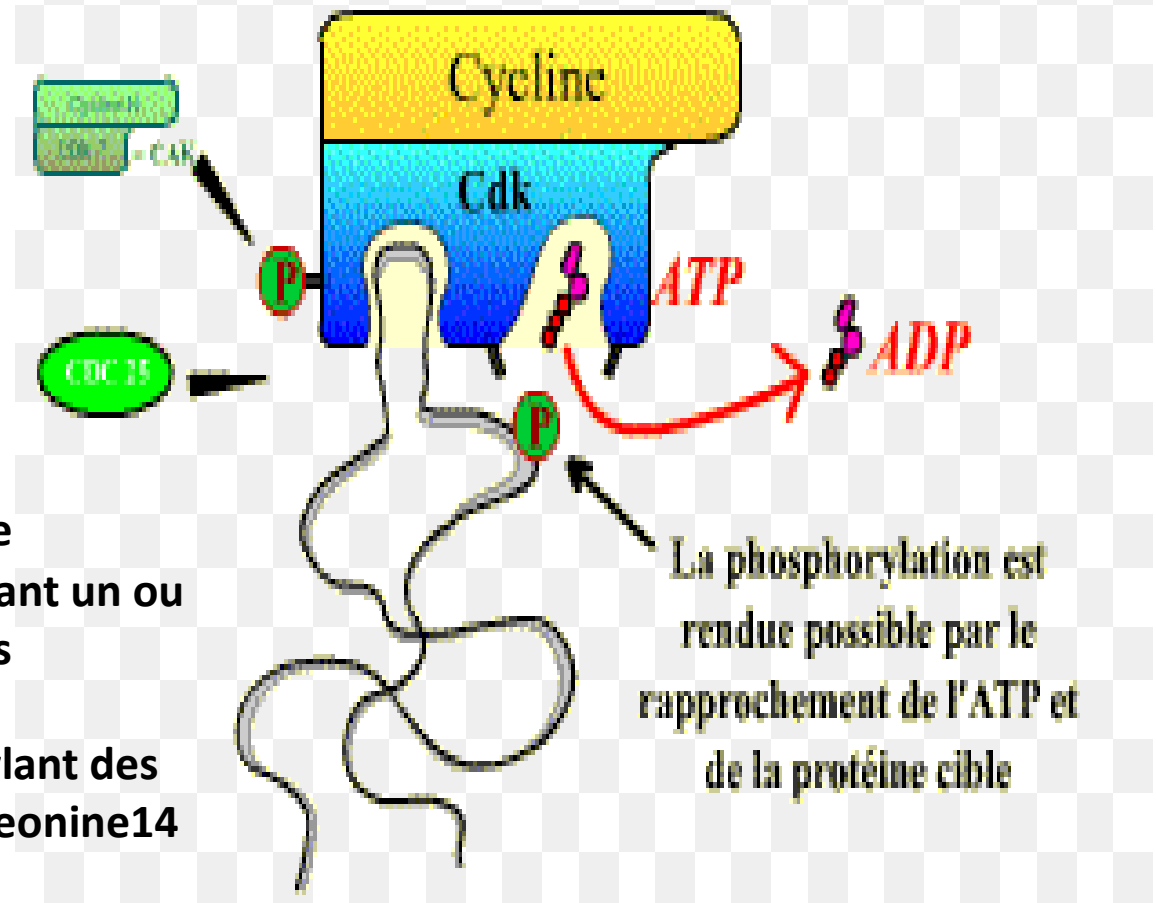
Dépendant de leur conformation structurale

Chaque CDK présente deux sites :

- un pour l'ATP (poche T ou porte T ou boucle T) et
- un pour la protéine cible (substrat), (poche p, ou porte p ou boucle p)

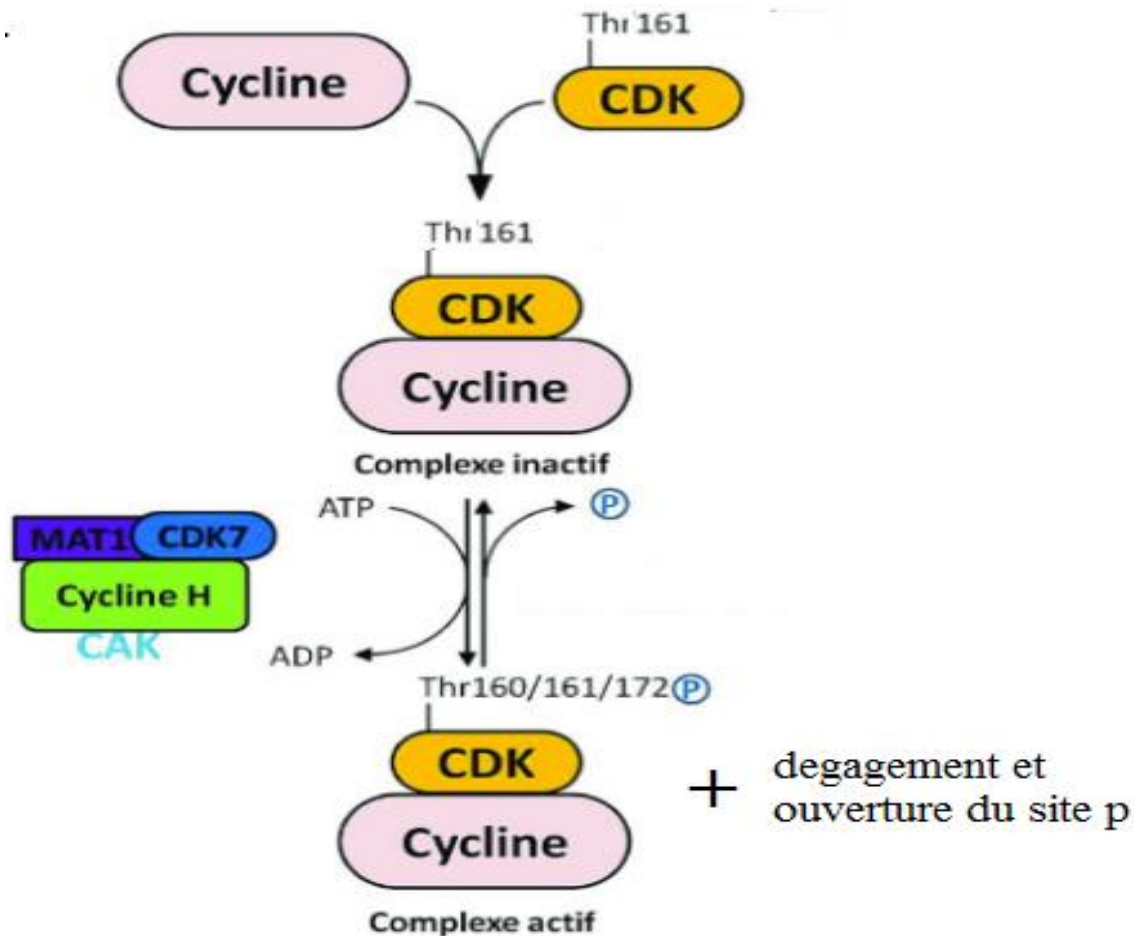


Remarque: les CDK changent de conformation (en ouvrant ou fermant un ou les deux sites), par les modulateurs (activateurs et inhibiteurs) en phosphorylant ou en déphosphorylant des AA spécifiques (threonine 161, threonine 14 et la tyrosine 15),



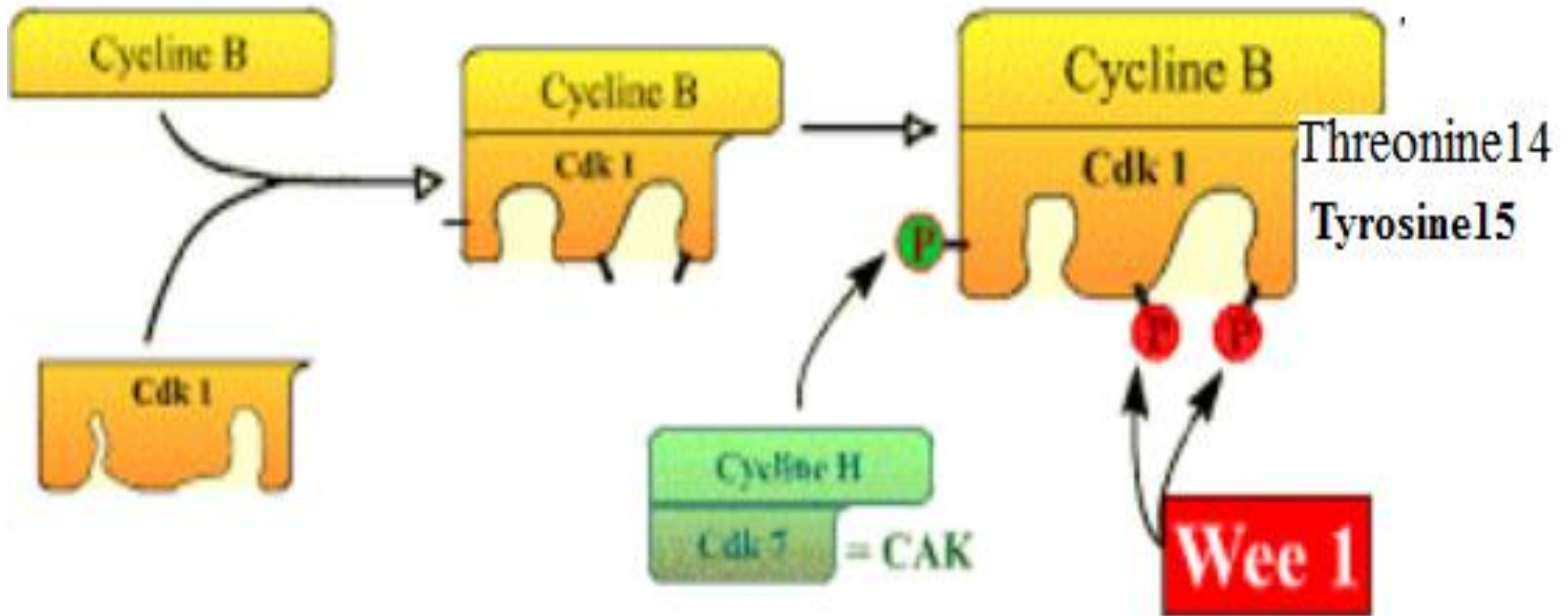
Exemples du Mode d'action des CDK

Exemple 1: Cas de phosphorylation de la thréonine 161 (qui se situe au sommet de la boucle T), par les CAK conduit à dégager l'entrée dans le site p et permet ainsi la fixation du substrat.



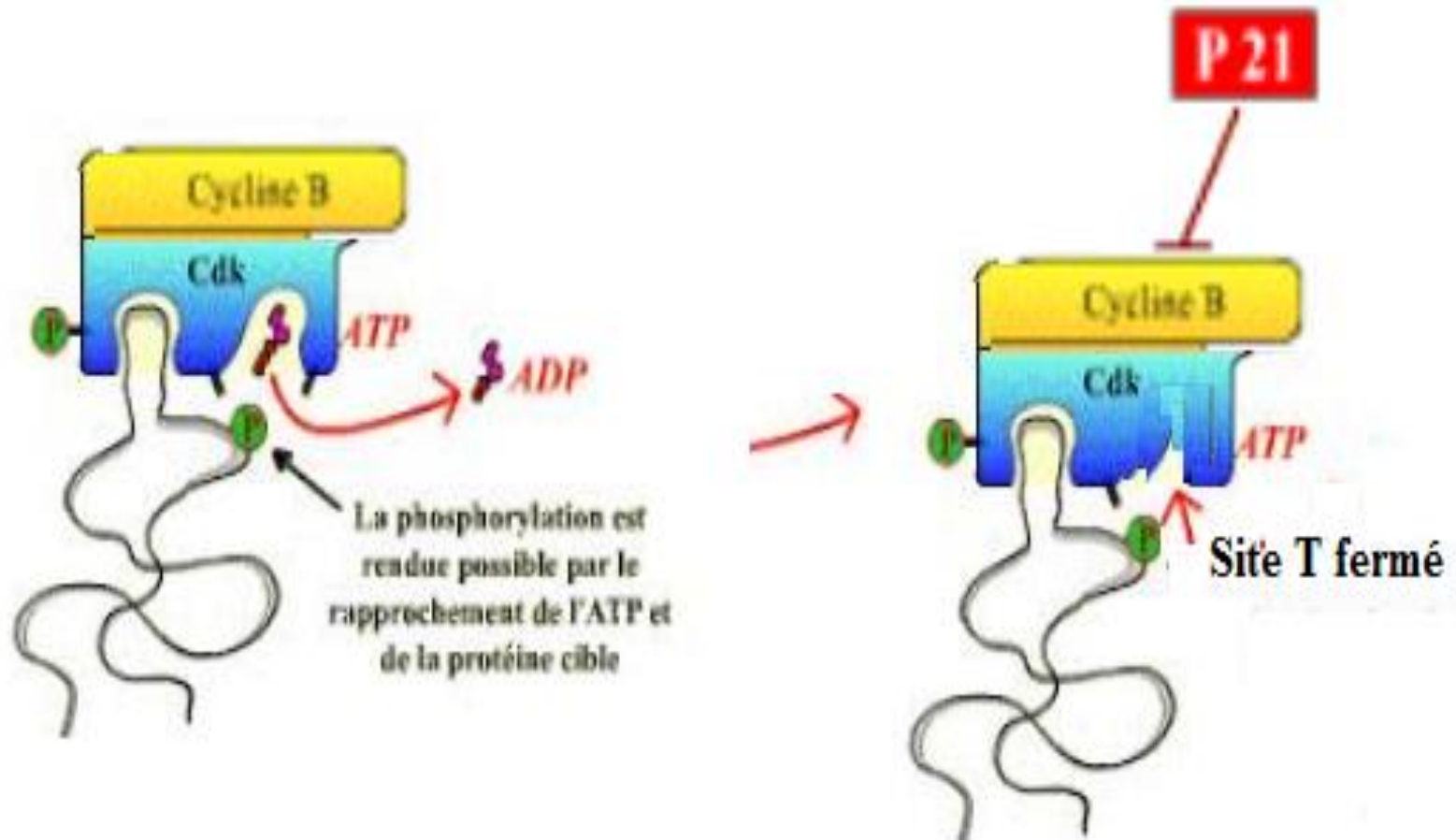
Exemples du Mode d'action des CDK

Exemple2 : la phosphorylation de la thréonine 14 et la tyrosine15 par la Wee1, interdit l'entrée de l'ATP dans le site T(phosphorylation a action inhibitrice)



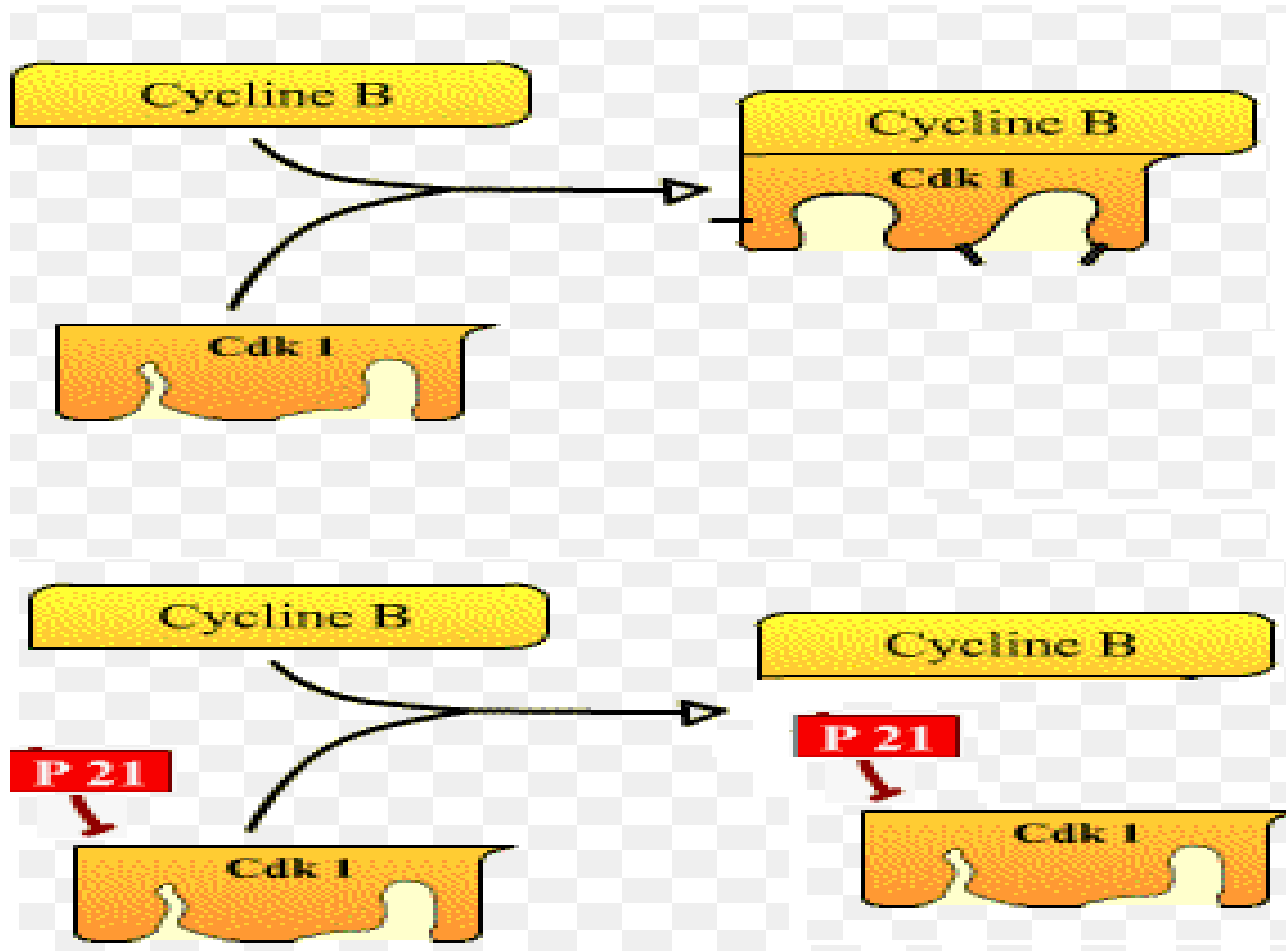
Exemples du Mode d'action des CDK

Exemple 3 : la protéine p21, une fois liée à la cycline, bloque la poche de l'ATP



Exemples du Mode d'action des CDK

Exemple4 : la protéine 21, une fois liée a la CDK empêche la fixation de la cycline



Points essentiels de surveillance et de contrôle du cycle cellulaire et mécanisme d'action

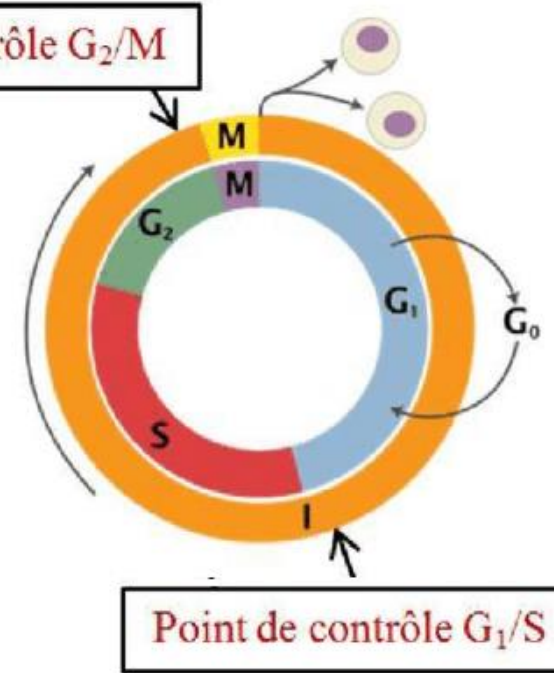


Entre les différentes étapes de cycle cellulaires, situent des points de contrôle ou '**check-point**', ont pour but de vérifier l'intégrité de la transmission du DNA de la cellule mère vers les cellules filles.

2 principaux points

contrôle entre les phases G₁ - S,
autorise ou non la poursuite de la duplication du DNA (le régulateur majeur est la protéine p53)

contrôle entre les phases G₂ - M,
autorise la division cellulaire, mais dont on connaît moins bien les protéines régulatrices

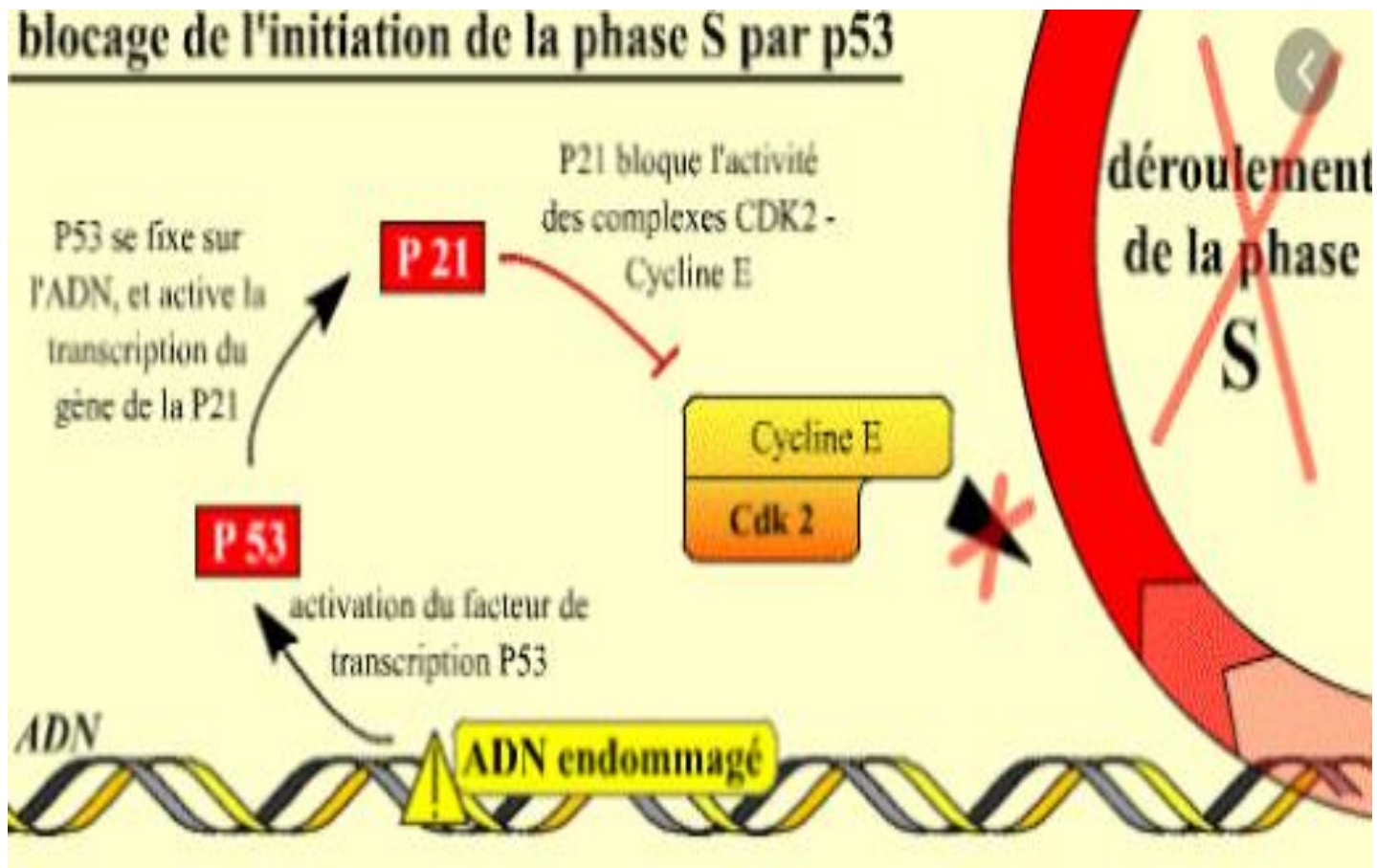


Les 2 points sont activés ou désactivés grâce à des complexes de régulation qui interviennent directement sur chacune des 2 phases ou indirectement.

Point de contrôle G1-S

2- Blocage du passage G1-S

Cas d'une lésion d'ADN



Point de contrôle G1-S

2- Blocage du passage G1-S

Cas l'apoptose



mort programmée de la cellule, (par autodestruction de tout le matériel cellulaire, initiée par un ensemble de stimuli commençant par blocage de l'étape **G1-S**)

cytochrome C
(dans le cytoplasme)



signal inducteur = signal apoptotique



procaspases initiatrices (inactives) → auto activation → caspases initiatrices (actives)



procaspases effectrices (inactives) → caspases effectrices (actives)

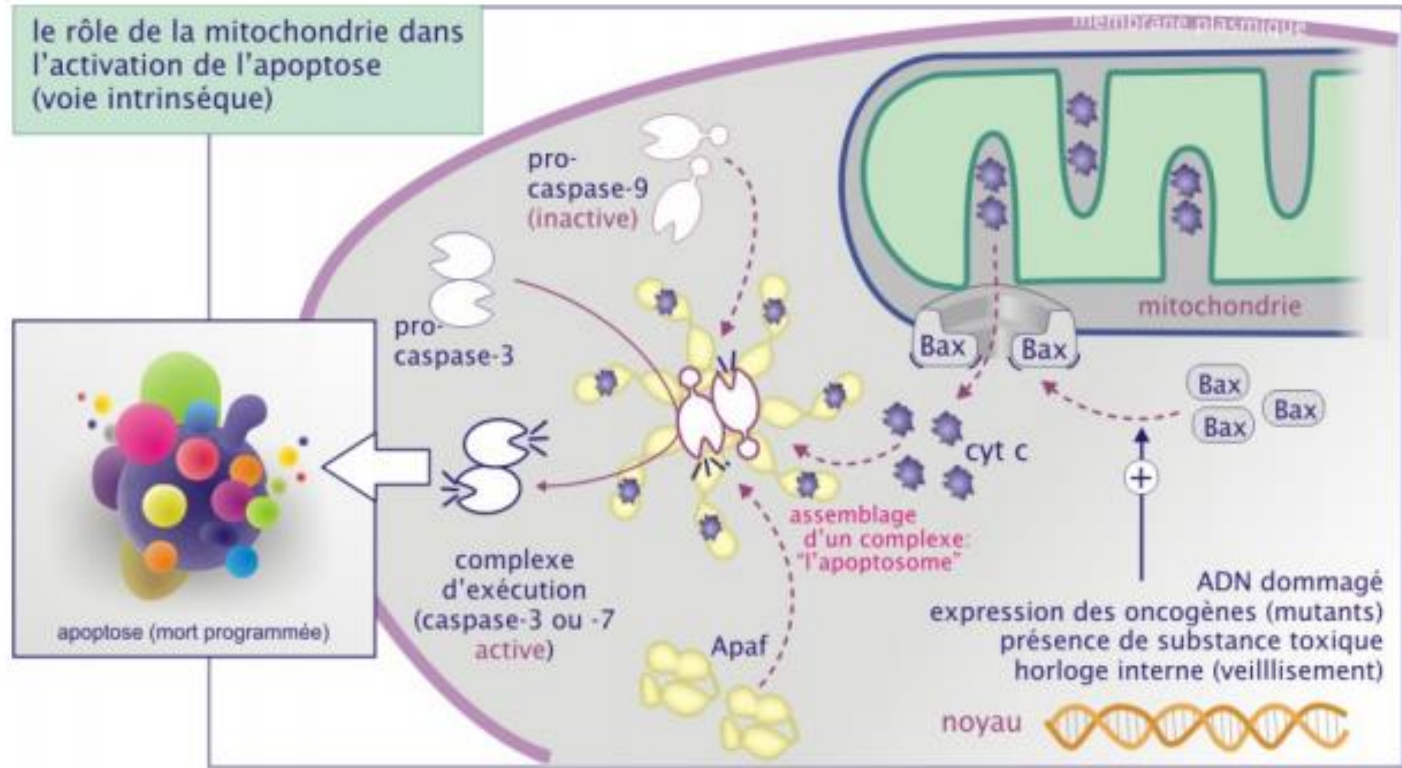


Protéolyse de substrats (nucléaires, cytoplasmiques)

Point de contrôle G1-S

2- Blocage du passage G1-S

Cas l'apoptose



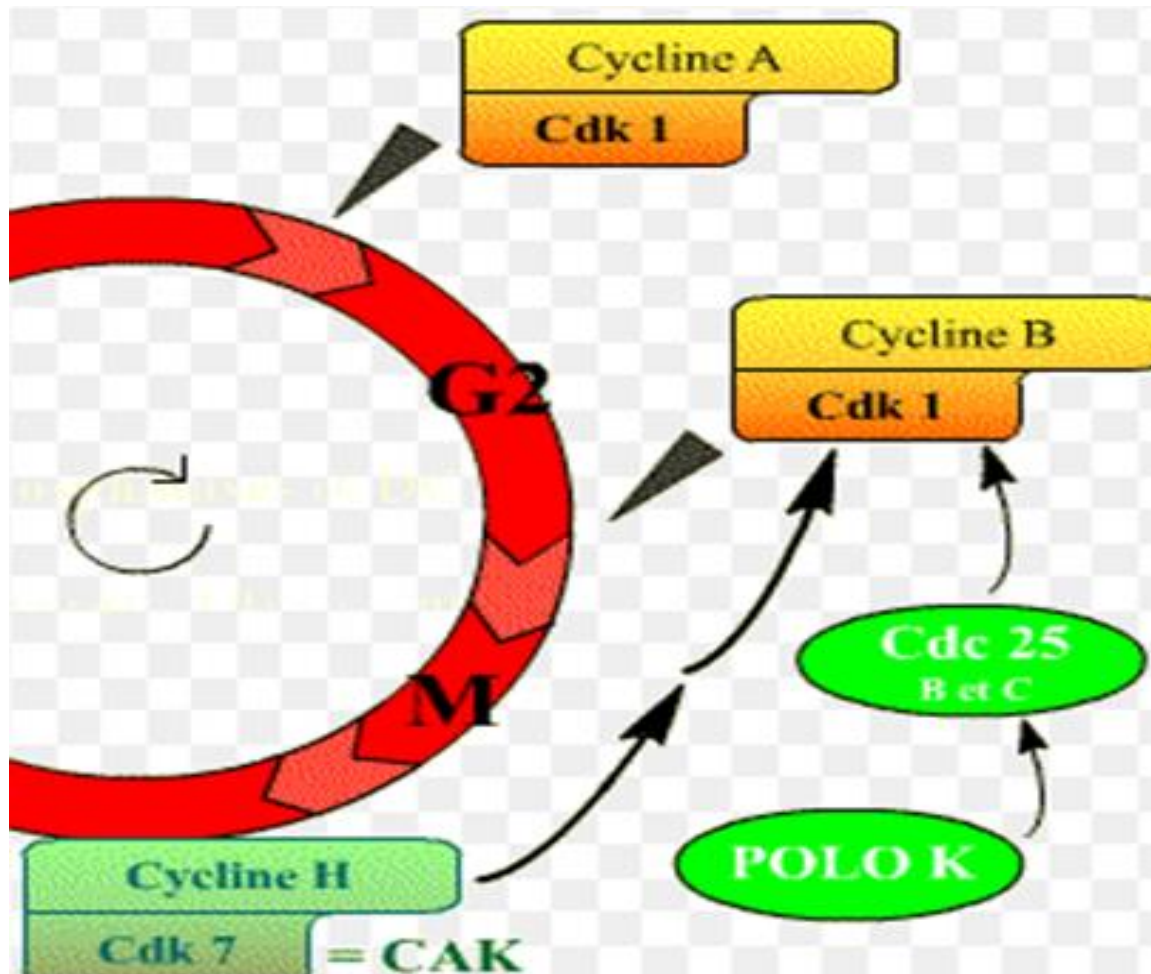
Remarque

- La sortie du cytochrome de la mitochondrie vers le cytoplasme est empêchée par le gène Bcl2, qui est un proto-oncogène qui règle positivement la survie cellulaire en inhibant l'apoptose
- l'altération de la séquence du proto-oncogène Bcl2, pourra se traduire par une modification qualitative ou quantitative de son expression le transformant alors a un oncogène.

Point de contrôle G2 – M

Progression G2-M

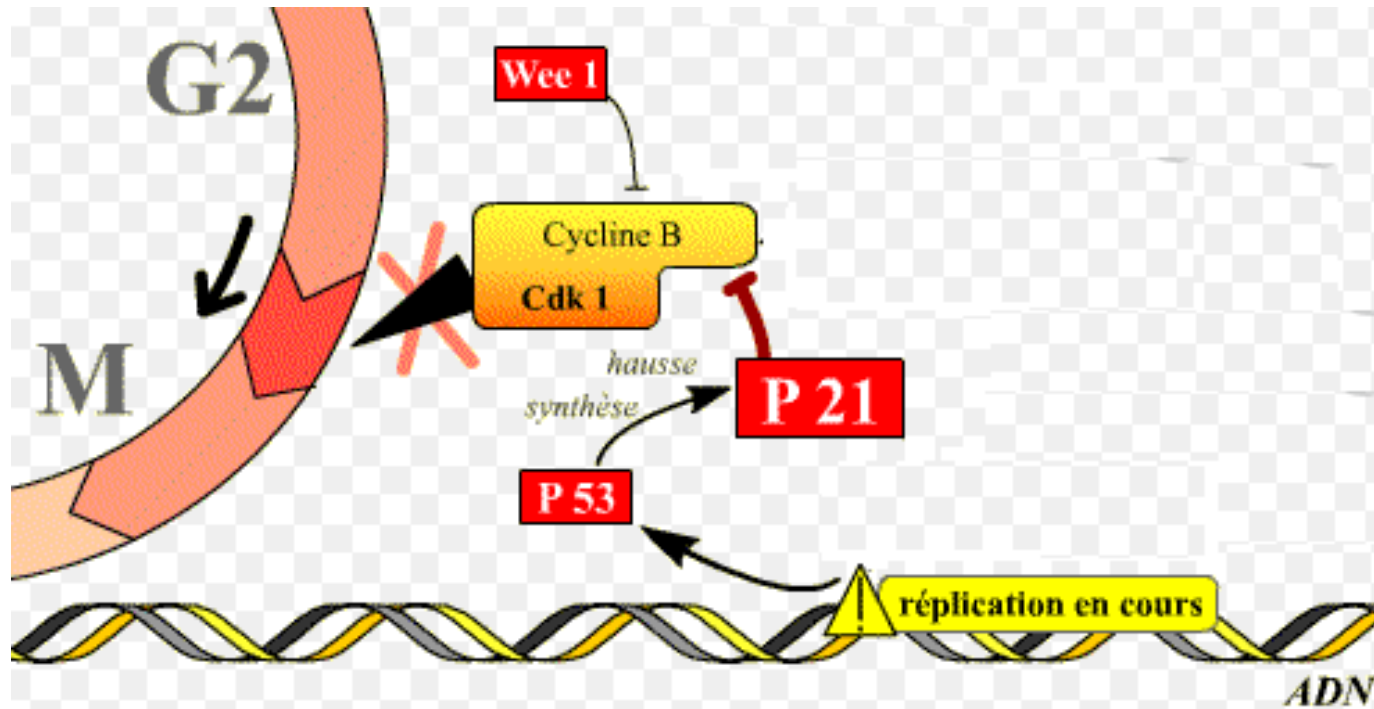
Le complexe CyclineB/Cdk1 sera activé d'une part par le complexe CyclineH/Cdk7 et d'une autre part par les Cdc25 (influencées par des protéines POLO kinases (POLO k))



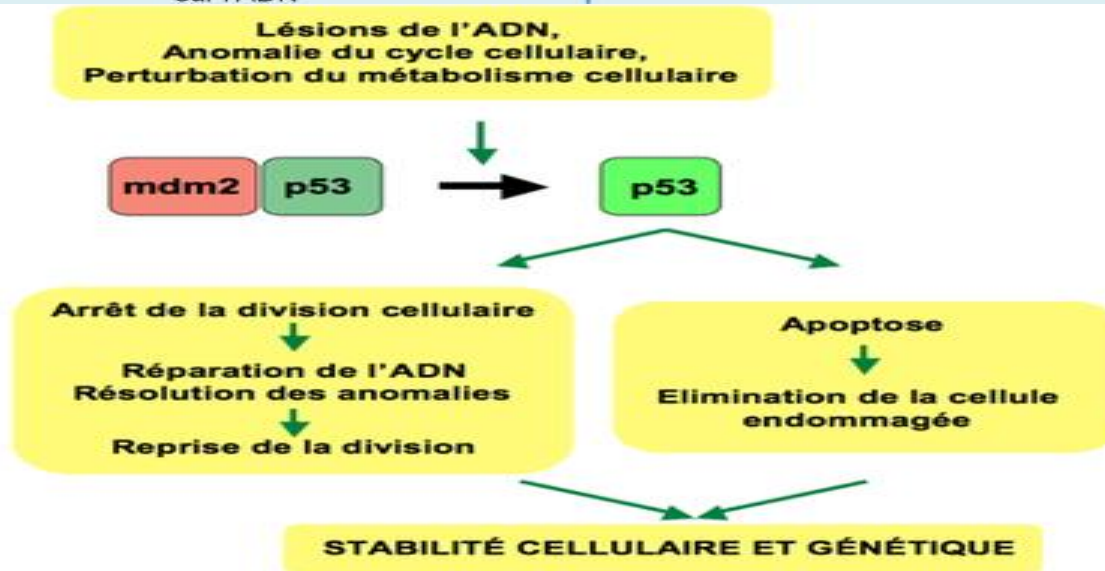
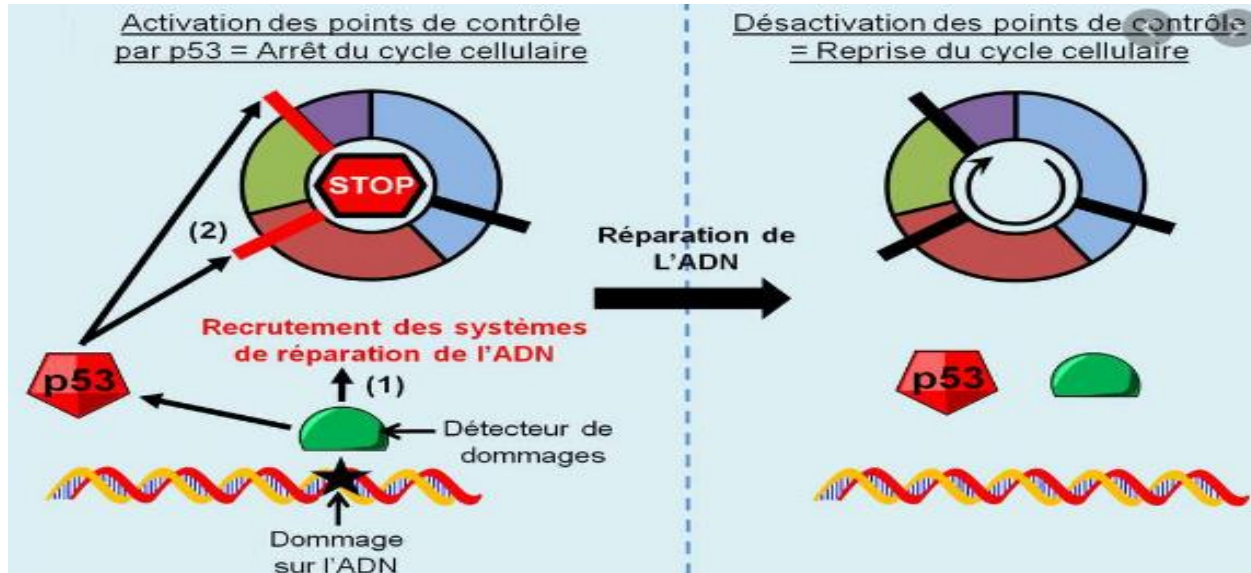
Point de contrôle G2 – M

Blocage du passage G2-M

Le complexe Cycline B/Cdk1 est désactivée d'une part par les protéines Wee1 et d'autre part par la protéine p21 activée par la protéine p53



Régulation des points de contrôle par la protéine 53



II-Génétique du cancer

1- Cancer et caractéristiques

Le cancer?



La conséquence d'une prolifération anarchique de cellules anormales causée par des altérations génétiques (moléculaires) transmises d'un parent à un enfant (héréditaires) ou survenant au cours de la vie (acquises).



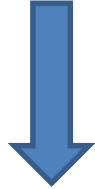
Les anomalies de l'ADN conduisant au cancer peuvent être d'origine génétique ou épigénétique et sont transmissibles aux cellules filles lors des divisions cellulaires.

Elles surviennent dans 90% des cas dans les cellules somatiques (altérations acquises).

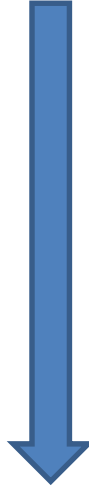
Dans 10% des cas, elles surviennent dans les cellules germinales donnant lieu à des prédispositions héréditaires aux cancers.

II-Génétique du cancer: 1- Cancer et caractéristiques

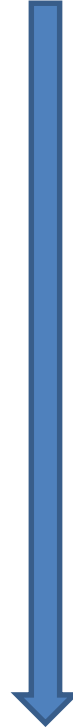
Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse



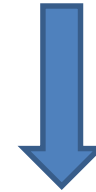
immortelles : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur



n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale



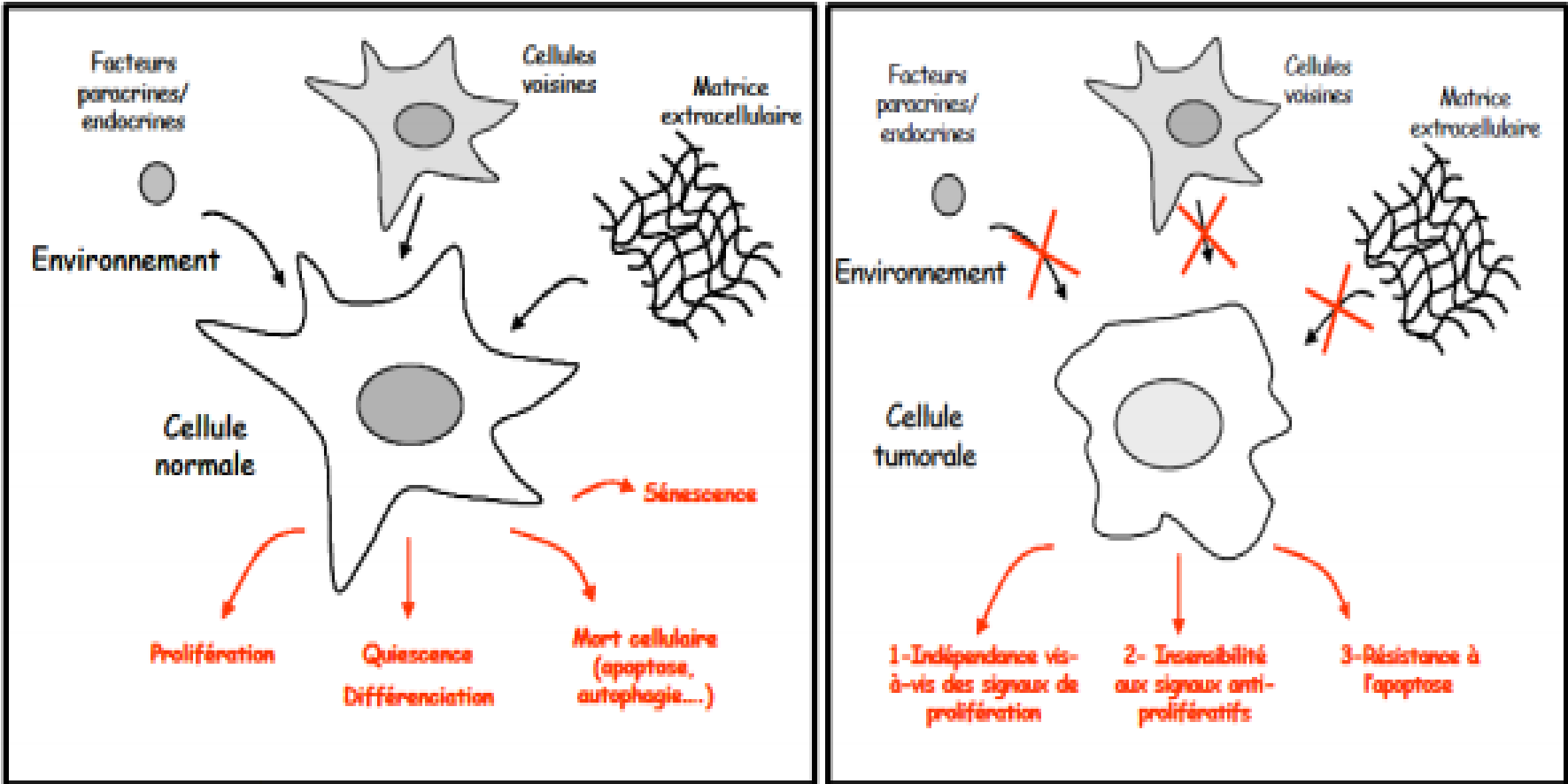
capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance (néoangiogenèse)



capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer.

II-Génétique du cancer: 1- Cancer et caractéristiques

Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

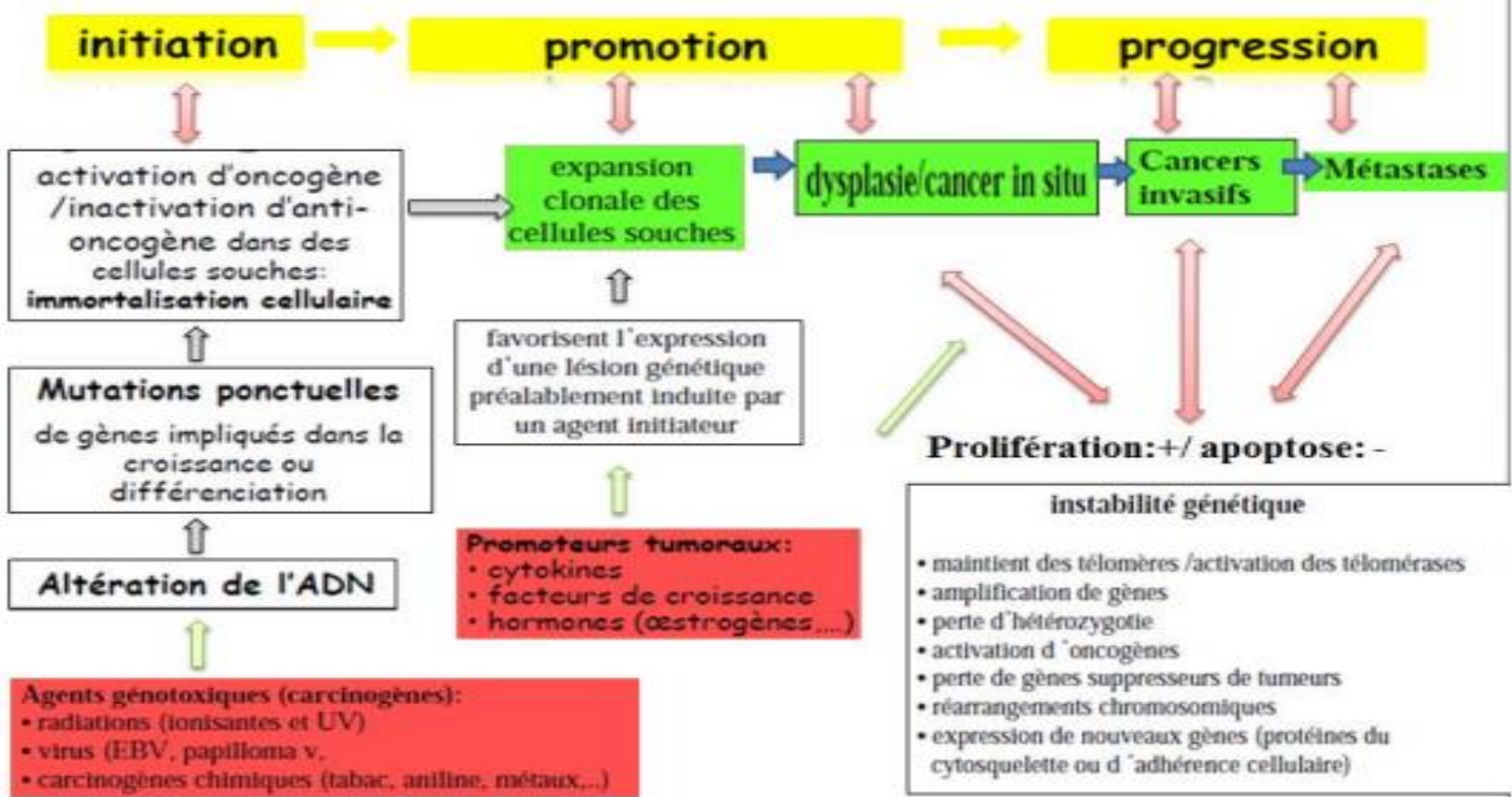


Etapas principales de la cancérogenèse

A. Initiation : une cellule devient « immortelle ».

B. Promotion : un clone de cellules acquiert les caractéristiques qui vont lui permettre de créer un cancer → **Formation d'une tumeur maligne**

C. Progression : invasion locale et métastases



Les étapes principales de la cancérogenèse.

Etapes principales de la cancérogenèse

Formation d'une tumeur maligne

La **tumeur** se définit comme une « masse » ou un « œdème de tout type » ou « augmentation de volume d'une partie de corps », souvent souvent sans inflammation, causée par une croissance anormale des tissus,
La **tumeur peut être** « bénigne ou maligne »

Comparaison entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Bien limitée Encapsulée	Mal limitée Non Encapsulée
Semblable au tissu d'origine Pas de destruction des tissus voisins Cellules régulières	+/- semblable au tissu d'origine Envahissement des tissus voisins Cellules atypiques
Croissance lente Pas/peu de récurrence locale Pas de métastase	Croissance rapide Récurrence possible Métastase possible

2- Gènes favorisant le cancer

plus de 400 gènes pour lesquels des mutations peuvent induire un risque de cancer² (trois catégories)



• Les proto-oncogènes

gènes qui **stimulent la multiplication des cellules**, une fois mutés, ils deviennent hyperactifs et sont alors appelés **oncogènes**.

- Ils entraînent une multiplication incontrôlée des cellules, favorisant ainsi l'apparition **d'une tumeur**.
- sont rarement en cause dans les prédispositions héréditaires aux cancers (ex : le gène **RET** dans les cancers de la thyroïde)



• suppresseurs de tumeurs

(appelés parfois anti-oncogènes) sont des gènes

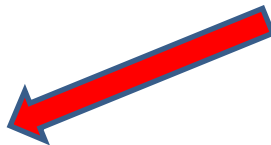
- contrôlent la prolifération cellulaire**.
- une fois, ils perdent leur fonction et la prolifération cellulaire devient alors anarchique (ex : **le gène Rb** impliqué dans le rétinoblastome, une tumeur de la rétine)
- **impliqués aussi dans la réparation des autres gènes (gènes de réparation)**.
- (ex : le gène **BRCA1** impliqué dans les cancers du sein, les gènes **MMR** dans les cancers du côlon)

Oncogènes ou proto-oncogènes



Tout gène cellulaire, susceptible de devenir, (par suite d'une modification qualitative ou quantitative touchant **un ou ses deux allèles**), *un gène transformant*, (capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote).
exp: gène RET (récepteur à activité tyrosine kinase) muté, Her2, BcrAbl, N-Myc,

6 grandes classes



les facteurs de croissance

(petits peptides qui agissent sur des cellules voisines)

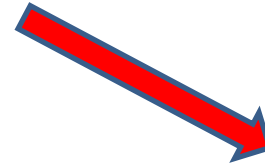
Exemple :- proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor)

-protogènes C-sis (gene de la chaîne β du PDGF (plated-derived -Growth-Factor) produit par des cellules précurseurs des plaquettes dans la moelle osseuse (Mégacaryocytes)



les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance

Exemple : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)



les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP

Exemple : proto-oncogènes de la famille *ras* (*p21ras* muté dans 90% de certains cancer)

Oncogènes ou proto-oncogènes



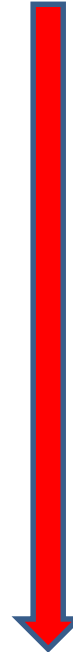
les tyrosines protéine-kinases membranaires

Exemple: protéine Sre (sacrome de souris), dont la mutaion de la tyrosine (lieu de phosphorylation) en phénylalanine, transforme la protéine normale en protéine oncogène et entraine la prolifération cellulaire



les protéines à activité nucléaire :

contrôlent la transcription de gènes
Exemple : proto-oncogène erbA codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, les proto-oncogènes *fos*, *jun* et *c-myc*



les protéine-kinases cytosoliques

Exmple les proteines RAF avec 3 isoformes (A-RAF, B-RAF, C-RAF) partagent trois régions conservées (les *conserved regions* CR1, CR2 et CR3).
-les kinases RAF sont ainsi organisées en deux parties fonctionnelles : un domaine aminoterminal régulateur, incluant CR1 et CR2, et un domaine carboxy-terminal catalytique.

Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur



-gènes qui ont la capacité à réguler négativement le cycle cellulaire et à induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée.



-Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la perte de fonction est impliquée dans la progression tumorale.



Les gènes suppresseurs de tumeurs constituent, lorsqu'ils sont actifs, de véritables "verrous" protecteurs empêchant la transformation tumorale de la cellule



Ces gènes sont aptes à inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont introduits par transfection dans les cellules tumorales

NB: les 2 allèles du gène devant être altérés pour observer l'effet oncogénique.

II-Génétique du cancer : 2-Gènes favorisant le cancer

familles de gènes suppresseurs de tumeur



Les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire (gate keepers en anglais).

- chez les eucaryotes pluricellulaires
- Les principaux : **sont pRb (protéine du rétinoblastome) et p53.**



Les gènes du maintien de l'intégrité du génome (care takers en anglais)

- Ces gènes contrôlent la stabilité et l'intégrité du génome cellulaire (réparation).
- dans tous les organismes vivants, des procaryotes aux humains.
- exemples: gènes BRCA1, ATM...**

Quelques exemples de certains cancers héréditaires.

Syndrome	Mécanisme de réparation affecté	Prédisposition
Xéroderma pigmentosum	Excision /réparation des nucléotides	Cancer de la peau induit par les UV
HNPCC (human non polyposic colon cancer)	Réparation des misappariements (gènes MSH-2; MSH-6, MLH1)	Cancer du colon
BRCA1, BRCA2	Réparation par recombinaison homologue	Cancer du sein, de l'ovaire
Ataxie-telangiectasie	Détection des cassures double brin de l'ADN (protéine ATM)	Leucémies, lymphomes, sensibilité aux rayons γ

3-Mécanismes d'oncogenèse

(Transformation d'un proto-oncogène en un oncogène actif)



intégration virale

Le génome viral peut s'intégrer près d'un gène régulateur de la cellule hôte et aboutir à un gène et à une protéine hybride.

Par exemple, le virus à ADN de l'hépatite B



Mutation ponctuelle

-Les mutations faux-sens (site catalytique)

Exp: activation de la famille *ras* aboutissant à un blocage en conformation active, liée au GTP.



Réarrangement structural

(translocations, inversions...)

un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques non fonctionnelles.

Exp: Les translocations

t(2 ; 13)(q35 ; q14) et t(1 ; 13)(p36 ; q14) sont constamment observées dans les **rhabdomyosarcomes alvéolaires**.

3-Mécanismes d'oncogenèse

Délétion

peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.
Exemple : l'activation du proto-oncogène erb B (qui code pour le récepteur à l'EGF) peut résulter de la délétion de la partie extra-membranaire ainsi le domaine kinase intracytoplasmique est alors actif de façon constitutive.

Amplification génique

les entraîne généralement une augmentation du niveau de l'expression du gène.
Exemple : Les proto-oncogènes *c-myc* et *N-myc* sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

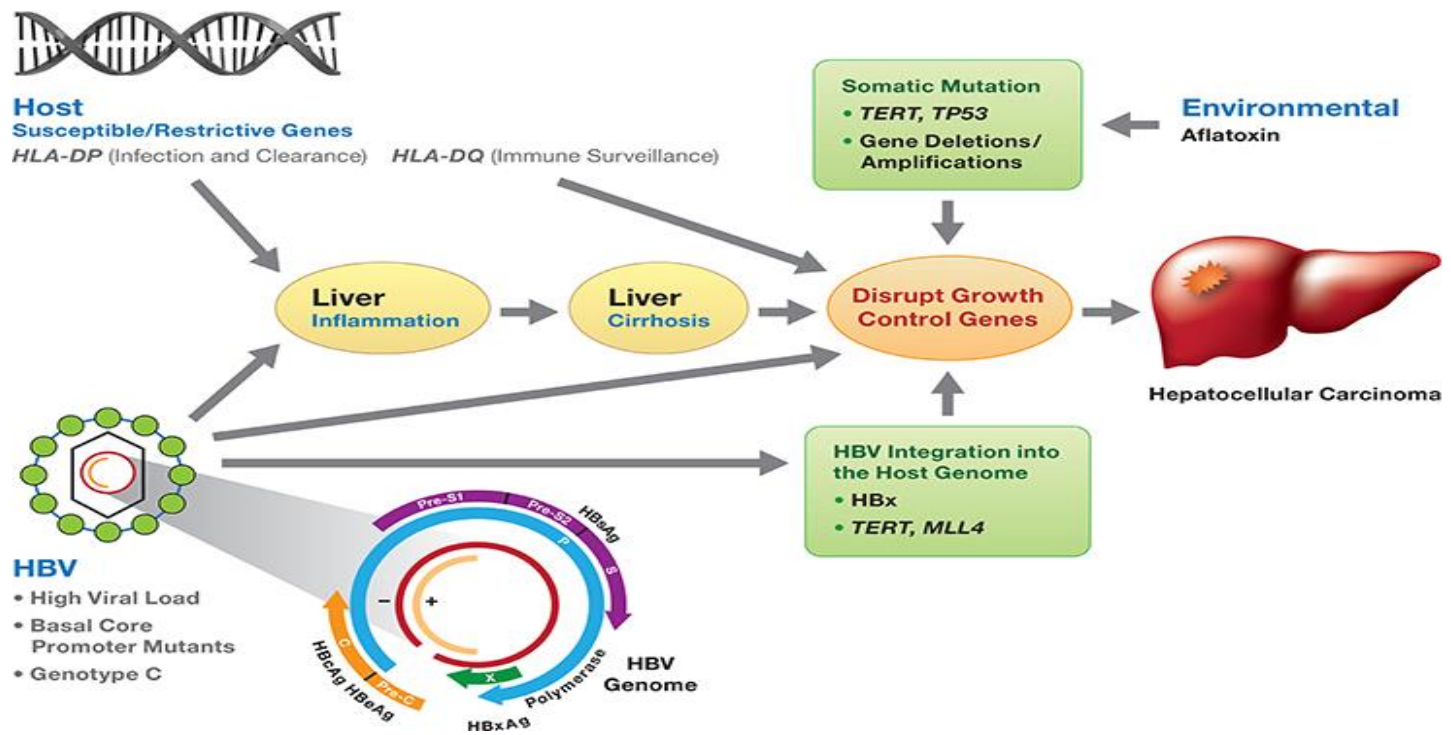
Autres modifications

II-Génétique du cancer

3-Mécanismes d'oncogenèse

Cas d'intégration du virus à ADN de l'hépatite B p

le virus à ADN de l'hépatite B peut s'intégrer près du récepteur à l'acide rétinoïque (facteur de transcription RAR) et altère son activité, aboutissant à un cancer du foie ou hépatocarcinome.



NB: Le virus peut également s'intégrer au hasard dans le génome de la cellule hôte mais exprimer des protéines régulatrices modifiant l'activité des gènes de la cellule hôte. C'est le cas du rétrovirus HTLV1 portant le gène Tax, qui peut induire des lymphomes ou certains types de leucémies

4- Cancer et hérédité

Prédisposition génétique au cancer et hérédité

facteurs favorisant les altérations génétiques



Facteurs non génétiques

- l'âge,
- les radiations,
- certains agents chimiques (comme l'alcool ou le benzène)
- ou biologiques (comme les papillomavirus humains),
- une alimentation déséquilibrée,
- la fumée du tabac, etc.



Facteurs génétiques (hérédité)

L'altération génétique peut également être héritée de l'un et/ou l'autre des parents.
-la personne présente cette anomalie dans toutes les cellules de son corps, dès sa naissance (elle est constitutionnelle et non acquise)



prédisposition génétique au cancer

NB: une prédisposition génétique familiale au cancer est suspectée lorsqu'un même type de tumeur est retrouvé chez plusieurs membres de la famille (fratrie, ascendance et descendance directe, parents germains), souvent à un âge précoce (40-50 ans)

4- Cancer et hérédité

Mise en évidence de la prédisposition a un cancer ?



Le test génétique

- envisagé lorsque le risque de cancer d'origine génétique est particulièrement élevé.
- est conduit à partir d'une simple prise de sang
- il existe des tests pour 70 gènes de prédisposition



Le principe du test consiste à rechercher chez un individu les gènes dont les mutations sont connues pour augmenter le risque de cancer

Remarque:- La recherche des mutations suspectées est un processus long et méticuleux : (l'analyse nécessite un travail 6 mois en moyenne).

-Cette mutation peut être recherchée chez les autres membres de la famille (Cet examen est plus simple à réaliser et donc plus rapide ,généralement que quelques semaines).

-- Si aucune mutation n'a pu être détectée, le résultat du test est dit « indéterminé » car on ne peut pas pour autant en déduire l'absence d'un risque héréditaire

II-Génétique du cancer: 4- Cancer et hérédité

Les formes familiales de cancers fréquents



• Le mélanome.

- 10 % des cas de prédisposition pour le mélanome cutané.
- Les gènes qui ont été identifiés sont les gènes CDKN2A et CDK4.

• Les cancers du sein et/ou de l'ovaire

- 5 à 10 % de ces tumeurs seraient liés à une prédisposition génétique
- BRCA1 et BRCA2 sont les deux gènes le plus souvent impliqués.
- Lorsqu'une personne est porteuse d'une mutation sur un des deux gènes, le risque de développer un cancer du sein avant 70 ans est de 40 à 85 %, alors qu'il n'est que de 10 % dans la population générale.

• Le cancer de la prostate

- 10 % des cancers de la prostate surviennent dans un contexte familial. les gènes responsables sont multiples et encore assez peu connus.

• Le cancer colorectal.

- Environ 3 % des tumeurs du côlon et du rectum seraient liés à une prédisposition génétique.
- Il s'agit des cancers colorectaux héréditaires sans polypose (HNPCC) ou syndrome de Lynch.
- Souvent, les gènes impliqués sont de la famille **MMR (MSH2, MLH1, MSH6)**.
- Les personnes présentant une mutation de l'un de ces gènes ont 40 à 70 % de risque de développer un cancer colorectal avant l'âge de 70 ans.

Les formes familiales de cancers rares

Le rétinoblastome,

cancer de la rétine (maladie est généralement héréditaire)

- survient chez un enfant sur 20 000, avant l'âge de 5 ans
- dû à la mutation du gène RB1.

cancers du rein (tumeur de Wilms)

- dû à la mutation du gène WT-1

syndrome de Li-Fraumeni

- dû à la mutation du gène P53

néoplasies endocriniennes

- NEM1 ou RET

Les maladies héréditaires à risque d'évolution cancéreuse

La polypose colique familiale

-mutation du gène APC, responsable de la prolifération de polypes dans les intestins.
-(Les polypes sont des excroissances sans gravité mais qui peuvent évoluer vers un cancer s'ils ne sont pas retirés par chirurgie).

la trisomie 21

-qui peut être associée à des leucémies)

Aataxie télangiectasie

-troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements.
-mutation du gène ATM,
-elle est associée à un risque accru de cancers (leucémies, cancers du cerveau...)

5- Profilage moléculaire du cancer



Analyse moléculaire se basant sur la détection des **bio marqueurs du cancer** et qui fait appel à diverses technologies pour déterminer la probabilité de réponse ou de résistance à un traitement contre un cancer donné.

Les bio marqueurs du cancer?

- Éléments associés à la présence du cancer dans l'organisme
- Un bio marqueur peut être produit par la tumeur même ou découler de la réponse spécifique de l'organisme à la présence du cancer.

diverses technologies

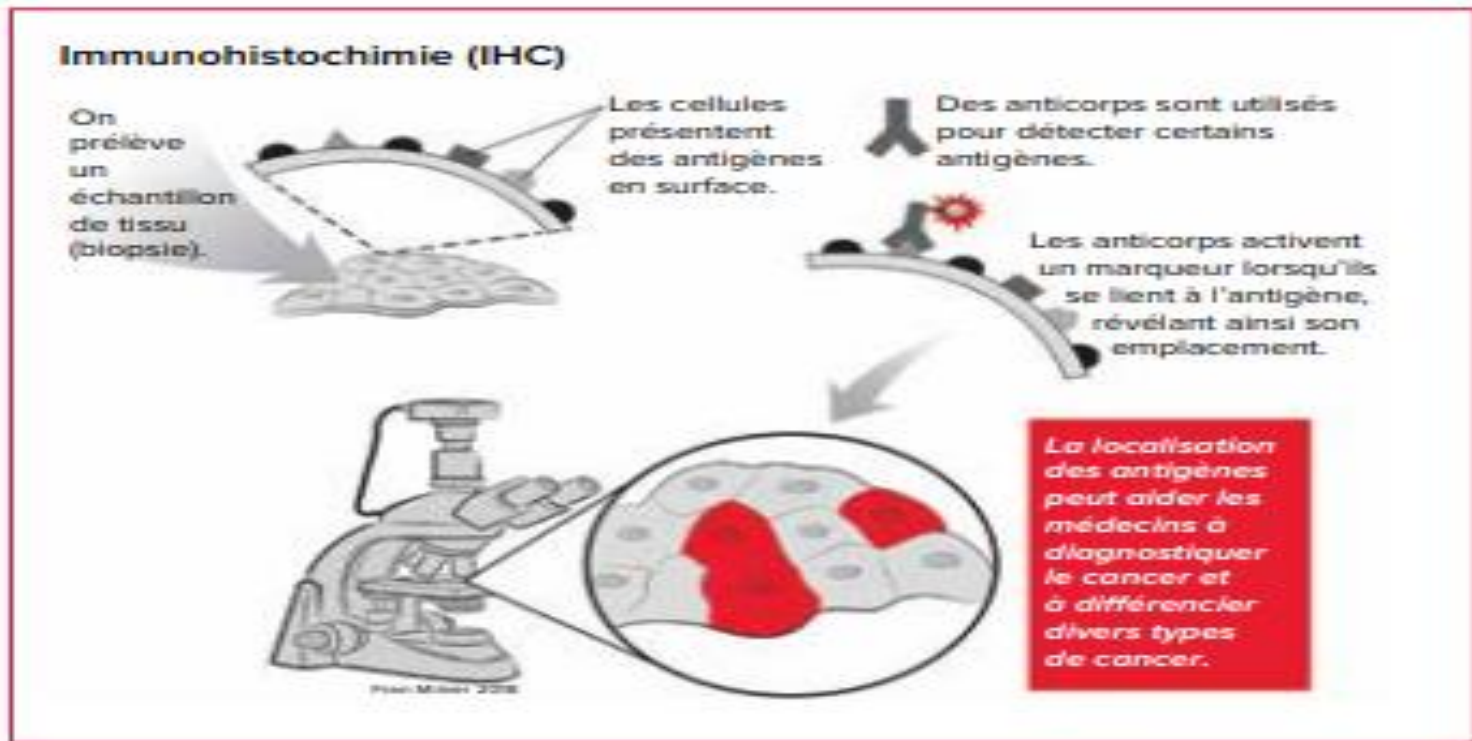
- l'immunohistochimie (IHC)**
- 'hybridation in situ en fluorescence (FISH)
- le séquençage de nouvelle génération (NGS,)
- la réaction en chaîne de polymérase quantitative (qPCR)

Remarque: « en médecine personnalisée », les médecins recueillent des renseignements sur les habitudes de vie, l'environnement et la biologie du patient pour prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies

5-profilage moléculaire du cancer

Immunohistochimie (IHC)

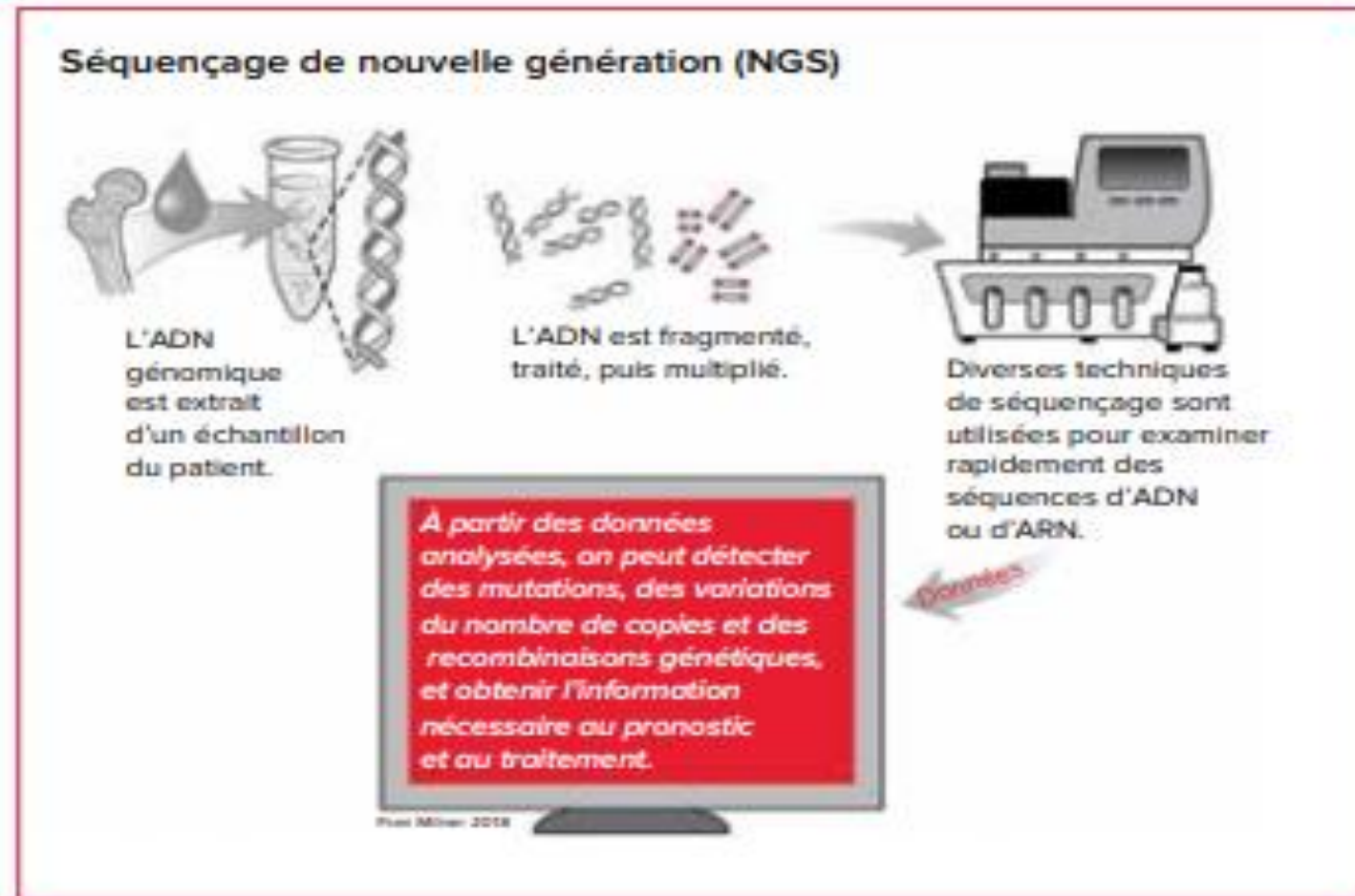
- on utilise des anticorps pour détecter certains antigènes (marqueurs) dans un échantillon de tissu obtenu par biopsie
- détection d'un colorant fluorescent ou une enzyme conjuguée aux anticorps s'active si il ya liaison antigène-anticorps
- permet de différencier diverses formes de cancer.



5-profilage moléculaire du cancer

Séquençage de nouvelle génération (NGS)

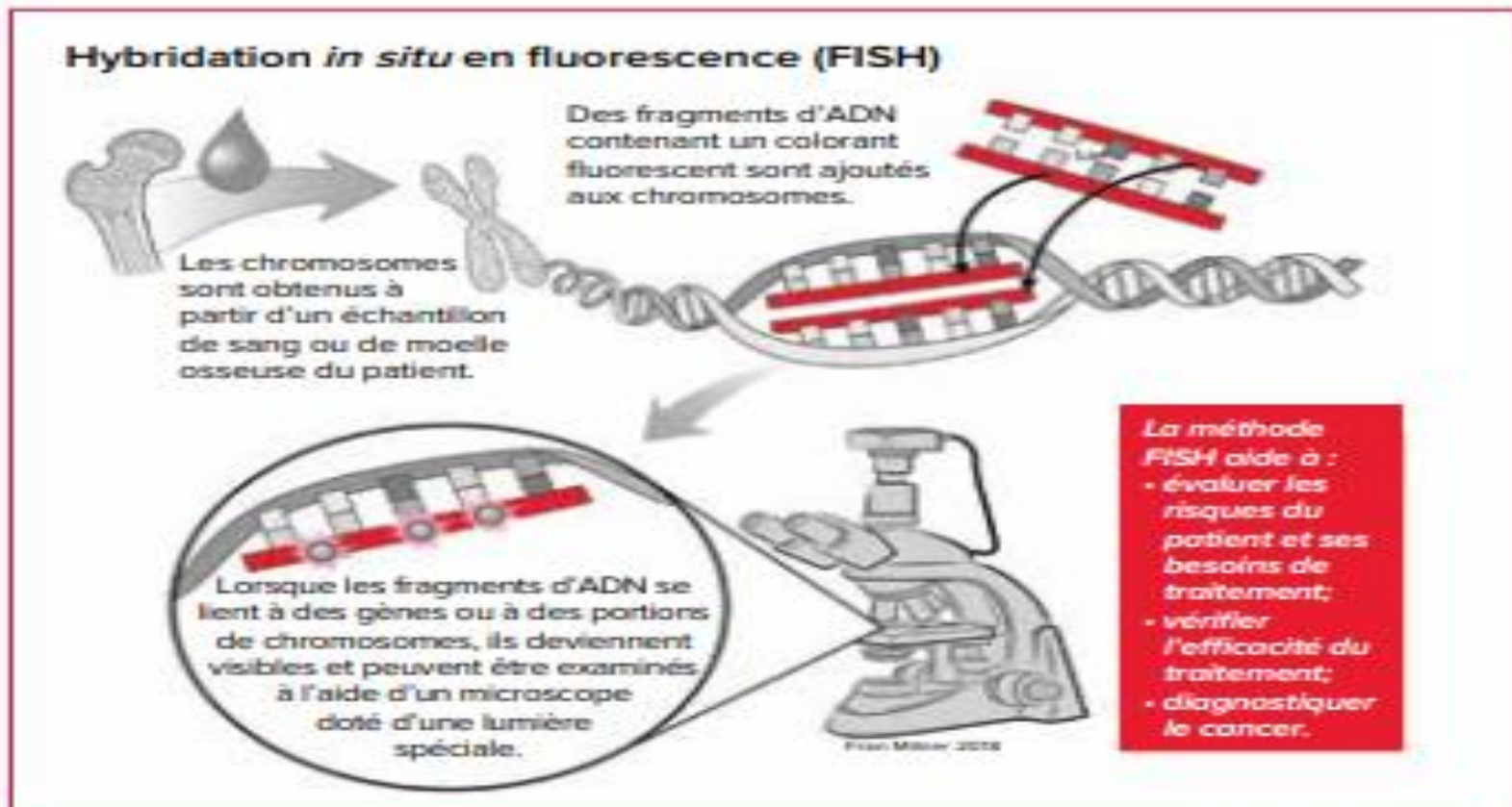
permettent de détecter des mutations de l'ADN, des variations du nombre de copies et des fusions de gènes dans le génome complet.



5-profilage moléculaire du cancer

Hybridation in situ en fluorescence (FISH).

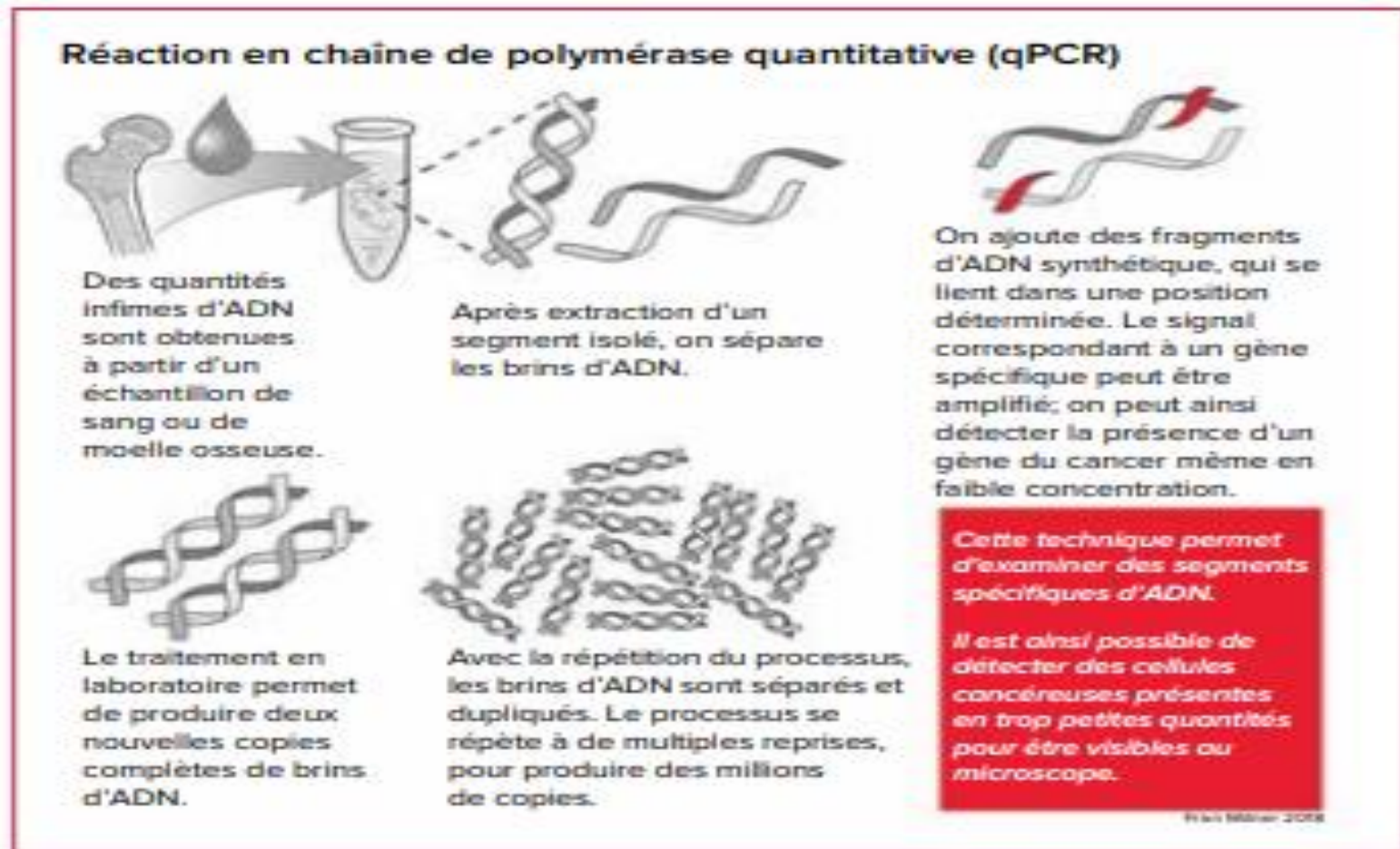
- permet d'évaluer des gènes ou des séquences d'ADN sur des chromosomes
- Permet de détecter des variations du nombre de chromosomes ou un remaniement des chromosomes dans la région examinée
- utile pour diagnostiquer la maladie, pour évaluer les risques du patient et le traitement nécessaire, de même que pour vérifier l'efficacité du traitement.



6-profilage moléculaire du cancer

Réaction en chaîne de polymérase quantitative (qPCR).

Avec le test de qPCR, il est possible de déceler la présence d'une seule cellule cancéreuse parmi 100 000 ou même 1 000 000 de cellules sanguines saines.



Fin du chapitre 4

Merci