
Nom :

Prénom :

Unité d'enseignement filière Biologie :
Génétique de la progression tumorale

Responsable : **F. DAUTRY**

Durée : 1 heure

16 questions - 22 points

Les questions à choix multiples peuvent avoir plusieurs réponses correctes ; indiquez toutes les réponses positives.

Pour les questions rédactionnelles, quelques lignes doivent suffire pour répondre. La réponse peut-être en français ou en anglais.

I - Progression tumorale : nombre et nature des événements

1/ Le séquençage systématique des régions codantes dans les cellules tumorales permet décrire le « paysage mutationnel » des tumeurs. Dans cette approche combien de gènes mutés sont considérés comme contribuant directement à la progression tumorale ? (1 point)

- A – 7.....
- B – 15
- C – 50.....
- D – 80.....

2/ Parmi les événements génétiques observés dans les tumeurs certains conduisent à un gain de fonction d'autres à une perte de fonction. (1 point)

Une mutation peut-elle conduire à

Une perte de fonction.....

Un gain de fonction.....

Une amplification peut-elle conduire à

Une perte de fonction.....

Un gain de fonction.....

3/ Si l'on considère l'ensemble des événements génétiques survenus dans une tumeur (et en se limitant à ceux qui sont directement impliqués dans la progression tumorale) on arrive à une description des tumeurs qui est (1 point)

Plus simple que celles des données d'anatomo-pathologie

Du même ordre de complexité

Beaucoup plus complexe

4/ L'accès à un nombre croissant de données sur le génome des tumeurs pose des problèmes d'analyse de ces informations. Quels sont les éléments qui limitent cette analyse ?

(1 point)

Le manque de connaissance sur le génome des individus sains

L'absence d'information sur la signification fonctionnelle des variations observées

Le fait que les études se limitent souvent à l'analyse des régions codantes

5/ Les régulations épigénétiques diffèrent des régulations génétiques (1 point)

A – par leur absence de transmission au cours des divisions cellulaires

B – par l'implication de mécanismes qui n'entraînent pas de modifications de l'ADN

C – par leur absence de rôle dans le développement normal

6/ En parallèle des études sur le génome, l'analyse du transcriptome a été beaucoup pratiquée tandis que se développe maintenant l'étude de l'« épigénome ». Quelles informations peut-on obtenir de chacune de ces approches ? (2 points)

II - Cellule souches tumorales et transition épithélium-mésenchyme

7/ Le concept de cellule souche tumorale repose sur (1 point)

- A – une approche expérimentale chez l’animal
- B – des techniques de purification de cellules en fonction des protéines exprimées
- C – a été validé pour tous les types de tumeurs
- D – est insensible à la réponse immunitaire.....

8/ Il est bien connu que les tumeurs sont hétérogènes même si l’on fait abstraction des cellules non tumorales présentes. En quoi le concept de cellule souche tumorale peut-il aider à définir la stratégie thérapeutique ? (1 point)

- A - Les cellules souches tumorales n’ont pas la même sensibilité aux agents de chimiothérapie que les autres cellules de la tumeur
- B – Comme les cellules souches tumorales ne représentent qu’un faible pourcentage des cellules présentes dans la tumeur on peut les ignorer dans le traitement.....
- C – Si le traitement laisse des cellules « non souches » celles-ci ne seront pas capables de régénérer la tumeur

9/ La transition épithélium mésenchyme. (1 point)

- A – La transition épithélium mésenchyme désigne la transformation irréversible d’une cellule épithéliale en cellule mésenchymateuse
- B – Les cellules en bordure des tumeurs épithéliales peuvent exprimer des marqueurs de cellules mésenchymateuses
- C – Certains facteurs de croissance peuvent induire la transition épithélium mésenchyme

10/ Transition épithélium mésenchyme et cellules souches (1 point)

- A – Les cellules qui ont subi une transition épithélium mésenchyme ont des caractéristiques de cellules souches
- B – Les cellules souches épithéliales expriment la cadhérine E
- C – Les cellules souches épithéliales expriment la vimentine

Cellules souches et cancers de l'intestin (adapté de Barker Nature **457**, 608, 2009)

On utilise comme modèle expérimental des lignées de souris chez lesquelles on peut inactiver le gène Apc (ou min chez la souris).

11/ L'inactivation de APC dans les cancers humains est (1 point) :

- A – Un événement tardif de la progression tumorale colique chez l'homme.....
- B – Une cause de prédisposition aux cancers coliques
- C – Un événement fréquent dans les tumeurs sporadiques.....

On utilise une technique génétique pour inactiver le gène Apc dans les cellules intestinales chez la souris adulte (croisement entre des souris qui ont le gène Apc flanqué de deux sites de recombinaison lox et des souris qui expriment la recombinaison spécifique cre sous une forme inductible chez l'adulte, ce qui permet d'inactiver les deux allèles au moment choisi par l'expérimentateur).

12/ Lorsque l'on inactive les deux allèles Apc dans toutes les cellules intestinales on observe une hyperplasie généralisée de l'intestin dans les jours qui suivent l'inactivation. Si l'on inactive les deux allèles uniquement dans une petite fraction des cellules intestinales, alors des adénomes sont détectables au bout de 3 semaines.

Comment interprétez-vous ces résultats ? (1 point)

13/ Les cellules souches intestinales sont situées au fond des cryptes, tandis que le long des cryptes sont situées les cellules qui constituent le compartiment d'amplification (les précurseurs), les cellules matures occupant les villosités. Lorsque l'on diminue encore plus la fréquence d'inactivation des deux allèles Apc on n'observe plus d'adénome mais des foyers de cellules dans lesquelles la voie β -caténine est activée. Lorsqu'ils sont situés au niveau des villosités ils disparaissent en quelques jours tandis qu'ils persistent quelques mois, sans s'accroître au-delà du développement initial, lorsqu'ils sont situés le long des cryptes. Comment interprétez-vous ces résultats (avec ceux de la question précédente) ? (2 points)

14/ Si l'on utilise une lignée de souris qui exprime la recombinaison uniquement dans les cellules souches intestinales on peut alors induire l'inactivation des deux allèles spécifiquement dans les cellules souches. Dans ce cas, on observe d'abord des foyers de cellules avec une β -caténine activée au fond des cryptes, puis le long des cryptes ou ces cellules prolifèrent activement, et au bout d'une semaine des microadénomes se forment au niveau des villosités. En quelques semaines, les microadénomes évoluent vers une masse tumorale. Le nombre d'adénomes est du même ordre que celui des cellules activées que l'on peut détecter au fond des cryptes après 3 jours. Comment interprétez-vous l'ensemble de ces résultats (12, 13, 14) et quel rôle peut-on attribuer aux cellules souches intestinales dans la formation des tumeurs (3 points) ?

Transition épithélium mésenchyme et sénescence (adapté de Ansieau Cancer Cell 14, 79, 2008)

L'activation permanente de certaines voies de transduction des signaux de croissance peut induire une sénescence de la cellule ; c'est par exemple le cas de d'un gène ras muté dans des cellules qui n'ont pas été établies en culture (cultures primaires). Twist 1 et 2 sont des gènes du développement impliqués dans la transition épithélium mésenchyme. La β -galactosidase acide est un marqueur de la sénescence.

Des cellules épithéliales mammaires humaines sont infectées avec des vecteurs rétroviraux qui expriment Twist ou ErbB2 (un récepteur de facteur de croissance constitutivement activé). On observe les résultats suivants :

Cellules infectées par	contrôle	Twist1	Twist2	ErbB2 +		
				contrôle	Twist1	Twist2
Cellules positives pour la β -gal acide	< 1 %	<1 %	<1 %	95 \pm 3 %	4 \pm 2 %	3 \pm 1 %
Morphologie de cellules en sénescence	0 %	3 \pm 2 %	1 \pm 1 %	~ 100 %	90 \pm 10 %	92 \pm 8 %
Expression cadhérine E	+++	++	++	ND	-	-
Expression vimentine	-	++	+	ND	+++	+++

15/ Quelles sont les interactions entre Twist, ErbB2, la transition épithélium mésenchyme et la sénescence ? (2 points)

L'un des modèles historiques de la progression tumorale est celui de la transformation des fibroblastes embryonnaires de souris par la combinaison de deux gènes activés comme myc et ras.

On procède à des expériences du même type dans des fibroblastes embryonnaires avec des vecteurs rétroviraux pour exprimer ras (val12) et Twist.

Les résultats sont les suivants :



