

ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

PLAN

INTRODUCTION

LES ONCOGENES

I- Définition

II- Fonction des oncogènes

III- Rôle dans la genèse tumorale

IV- Les mécanismes d'activation des proto-oncogènes

V- Les conséquences : les effets acquis

LES GENES SUPPRESSEURS

I- Fonctions des gènes suppresseurs

II- Rôle dans la genèse tumorale

III- Mode d'action

IV- Mécanisme d'inactivation du gène suppresseur

V- Conséquences : effets perdus

CONCLUSION

ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

INTRODUCTION :

- Le développement d'une Tm résulte de la multiplication anormale d'un clone particulier de la cellule qui dérive d'une seule cellule fondatrice.

- L'analyse moléculaire des Tm a montré que le Kc est principalement une maladie qui fait intervenir deux catégories de gènes :

→ Les proto oncogènes et les gènes suppresseurs, et que l'apparition d'un Kc nécessite la production de plusieurs accidents génétiques dans une même cellule qui entraînent :

- * L'Activation des proto oncogènes pour devenir des oncogènes et ou
- * L'inhibition des gènes suppresseurs.

LES ONCOGENES :

I- Définition :

- Tout gène cellulaire appelé proto- oncogène (c-onc) est susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, un oncogène, c, à, d un gène capable de conférer le phénotype cancéreux à une cellule normale eucaryote.

II- Fonction des oncogènes :

- L'activité des oncogènes est normalement régulée de façon à ce que ces oncogènes se limitent à un rôle d'activateurs du cycle cellulaire dans un tissu donné et à un moment précis de la différenciation ou du développement.

- Ces séquences normales ont reçu le nom de proto-oncogènes cellulaires « c-onc » ils sont capables de devenir oncogènes s'ils subissent des altérations génétiques.

III- Rôle dans la genèse tumorale :

- L'altération d'un allèle est suffisant pour entraîner une activation anormale du proto- oncogène, le mode d'action dominant permet d'expliquer l'absence à ce jour de mutation germinale au niveau des proto- oncogènes → létale pour le fœtus.

- Les produits des proto-oncogènes ou oncoprotéines font partie intégrante de la signalisation de la cellule depuis le signal extra cellulaire délivré par les facteurs de croissance jusqu'à la commande intra nucléaire de la réplication.

- On peut ainsi distinguer plusieurs classes d'oncoprotéines en suivant l'ordre logique de la signalisation cellulaire.

- L'altération d'un proto- oncogène est responsable d'une modification de la fonction exercée par l'oncoprotéine ou de la régulation de son expression.

IV- Les mécanismes d'activation des proto- oncogènes :

- Ils sont de quatre ordres :

A- Mutation ponctuelle :

- L'exemple typique est la mutation faux sens des gènes de la famille RAS.

B- Amplification génique :

- Le nombre de copies du proto- oncogène sont fortement augmentées provoquant la sur expression de l'oncoprotéine, elle touche surtout les gènes de la famille MYC souvent amplifiés dans les Tm solides.

- * ADK gastrique × 20 c- myc
- * Carcinome à petites cellules du poumon × 20 c- myc
- * Rétinoblastome × 20-75 n- myc.

C- L'insertion virale :

- Un virus s'insère dans ou à proximité d'un proto- oncogène activant son expression ou formant une protéine hybride exp : Virus de l'hépatite B dans l'hépatocarcinome.

D- Remaniement chromosomique :

- Les délétions aboutissent le plus souvent à une perte de fonction et peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice exp. Activation du proto- oncogène erb B qui code pour le récepteur d l'EGF.

- Translocation et formation de gène hybride par fusion de deux régions codants exp :

→ LMC :

- * chromosome philadelphie.
- * t (9,22)
- *Fusion entre : proto oncogène c-abl du 9 et le gène Bcr du ch. 22.
- * Formation du gène chimère bcr-c-abl qui est un oncogène.

→ Lymphome de Burkitt t (8,14), (8,22) et fusion entre proto- oncogène c- myc et le gène d'une immunoglobuline IgH.

E- Les conséquences : effet acquis :

- * stimulation de la prolifération
- * ↑ de la synthèse du facteur de croissance (PDGF)
- * ↑ de la synthèse du récepteur du facteur de croissance.
- * ↑ de la synthèse des protéines transductrices.
- * ↑ de la synthèse du facteur de transcription.

LES GÈNES SUPPRESEURS :

I- Fonction des gènes suppresseurs :

- Ces gènes sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leur altération peut contribuer au processus tumorigène.

- Ces gènes ont la capacité d'induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

- L'action cellulaire récessive : une altération des deux allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

II- Rôle dans la genèse tumorale :

- Deux étapes sont nécessaires :

- * la 1^{ère} étape, somatique (Kc sporadique) ou germinale : Kc héréditaire présence de facteurs de prédisposition.
- * la 2^{ème} étape : somatique : atteinte du second allèle aboutit à l'émergence d'un clone de cellule transformées qui pourra donner naissance à une Tm.

- L'apparition de deux mutations somatiques dans une même cellule, au niveau d'un même gène, ne peut être qu'un événement rarissime, ce qui rend compte du caractère familial de ces Tm.

III- Mode d'action :

- Les antioncogènes agissent principalement en phase G1/S
- Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression des gènes indispensables à la phase S de synthèse d'ADN.
- Les protéines de la famille E2F existent sous deux formes :
 - * Forme libre active.
 - * Forme complexée à la protéine RB, inactive.
- La protéine RB ne fixe les facteurs de transcription E2F que lorsqu'elle n'est pas phosphorylée et donc blocage de la transition G1/S.
- La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexe protéique composé de :
 - * Unité régulatrice : les cyclines.
 - * Unité catalytique : kinases dépendants de cyclines ou CDK.L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.
- Les complexes cyclines /CDK sont eux mêmes régulés par des protéines inhibitrices (P16, P15, P21, P57...) qui agissent en se fixant sur le CDK empêchant la constitution du complexe actif.
- Le gène P21, inhibiteur universel de CDK est régulé par la protéine P53 au niveau transcriptionnel c'est un mode d'action complexe faisant intervenir des facteurs de transcription de la famille E2F, la protéine RB, complexe protéique cyclines/ CDK et des protéines inhibitrices P21.

IV- Mécanisme d'inactivation du gène suppresseur :

- Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les Tm solides sont variées, il peut s'agir de mutation, de délétions, d'insertion, d'anomalie de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.
- La voie biologique contrôlant la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs P53, P16, et RB est la voie la plus fréquemment altérée dans les KC.

A- Les mutations de gènes :

- RB1 : sa mutation entraîne le rétinoblastome si elle touche deux allèles. On distingue deux formes :
 - Rétinoblastome héréditaire, les deux yeux sont touchés avec d'autres Tm (ostéosarcome). Il y'a une prédisposition car le sujet naît avec une délétion 13q14 qui entraîne la perte de RB1.
 - Le rétinoblastome non héréditaire, coïncidence de deux mutations et perte de 2RB1.Chez l'adulte, les mutations du RB sont observées dans les Kc du sein ou du poumon à petite Cellules.
- P53 : il arrête temporairement le cycle de la cellule et stimule la réparation en cas d'altération de l'ADN, sa perte est décrite dans de nombreuses Tm solides : sein, poumon, colon.
- P16 : CDK, mélanome malin familial.

B- Les délétions :

- Entraînent la perte du gène suppresseur. Exp : * p53 localisé en 17p.
 - * DCC : délétion dans le kc colique localisé en 18p.

V- Conséquences : effets perdus

- Freinage de la prolifération. Exp : RB1.
- Sauvegarde du génome. Exp : p53, HNPCC : kc familial colique del 5.

- Différenciation cellulaire WT1 dans les Tm wilms del 11p13.

CONCLUSION :

- La découverte et la compréhension du mode d'action de ces 2 gènes a ouvert la voie pour :

- la prévention : par soustraction de l'exposition à un carcinogène exogène chez les sujets à risque.
- Le dépistage : des sujets à risque + surveillance adaptée en vue d'un diagnostic précoce et meilleur pc
- La prévoyance du pc, Exp l'amplification de proto-oncogène est de mauvais pc.
- Les thérapeutiques et les recherches sont en plein essor pour débrancher sur de nouvelles stratégies thérapeutiques comme la thérapie génique. Exp fabrication de virus qui s'attaquent aux cellules cancéreuses exclusivement.

*

**