

Corrigé-type du contrôle continu d'oncogénèse et développement tumoral (REZGOUN Mohamed Larbi)

Partie I : À propos de la régulation de l'apoptose (sur 04,50 pts / 01,50 pts pour chacune).

Une cellule en apoptose active une série d'évènements moléculaires et biochimiques conduisant à des altérations morphologiques spécifiques . <u>Citez, dans l'ordre, puis expliquez</u> ces changements.	
La réduction du volume cellulaire	La cellule se déshydrate suite à une perte de l'eau intracellulaire . Cette déshydratation conduit à la condensation du cytoplasme modifiant ainsi la forme et la taille cellulaire. Au cours de cette étape, la cellule perd le contact avec les cellules avoisinantes . Malgré cette rétraction, les organites intracellulaires restent intacts et fonctionnel jusqu'à la phase terminale de l'apoptose .
Modifications du noyau	Une condensation de la chromatine qui début e à la périphérie de la membrane nucléaire. Puis, cette enveloppe nucléaire se désintègre et la chromatine se fragmente et génère des multiples de 180 pb, profil de dégradation spécifique de l'apoptose qui résulte de l'activation d'une endonucléase spécifique.
Formation de corps apoptotiques	La cellule présente à sa surface des vésicules renfermant des amas de chromatine et des fragments cytoplasmiques entourés de membranes plasmiques . Ces vésicules vont se détacher de la cellule pour former les corps apoptotiques, qui sont libérés dans le milieu. Ces corps apoptotiques facilitent la phagocytose par les macrophages, sans provoquer de processus inflammatoire .

Partie II : À propos des agressions génotoxiques (sur 03,50 pts / 0,50 pts pour chacune).

Les radiations ionisantes occasionnent plusieurs types de dommages, extrêmement variés, à l'ADN. <u>Citez, les dans l'ordre.</u>
<ol style="list-style-type: none">1- Des cassures simples brin et double brin au niveau du squelette phospho-carboné de l'ADN,2- Des altérations ou pertes de bases,3- La formation de cross links ADN-ADN ou de ponts entre ADN et protéine chromosomique,4- La génération par radiolyse de l'eau de la formation de radicaux oxygénés.
À l'échelon cellulaire, trois types d'effets peuvent être observés au niveau des cellules irradiées <i>in vitro</i> . <u>Citez ces trois effets possibles.</u>
<ol style="list-style-type: none">1- La mutation d'un ou plusieurs gènes autres que ceux impliqués dans la transformation cancéreuse,2- La mort cellulaire,3- L'apparition de clones cellulaires transformés, de phénotype malin.

Partie III : À propos de caractéristiques générales de la cellule cancéreuse (06 points).

La transformation cancéreuse résulte de l'accumulation dans une cellule normale de plusieurs altérations qui lui fait acquérir des capacités particulières et lui confère un avantage sélectif. **Citez, dans l'ordre, puis expliquez** ces capacités acquises par la cellule cancéreuse en donnant de brefs éclaircissements surtout sur les mécanismes par lesquelles la cellule cancéreuse les acquiert.

1- La capacité de croissance exagérée, conséquence d'un dérèglement dans les mécanismes de régulation positive du cycle cellulaire	Stimulée de façon non physiologique par plusieurs mécanismes : production autocrine de facteurs de croissance ; induction de la production de ces facteurs par le stroma tumoral ; surexpression des récepteurs pour les facteurs de croissance ; mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs ; activation par mutation, ou hyper expression, d'un ou plusieurs maillons des chaînes de transduction des signaux mitogènes.
2 - L'insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire qui se traduit par des dysfonctionnements dans les mécanismes de régulation négative du cycle cellulaire	La perte du contrôle de la prolifération cellulaire peut mettre en jeu : l'inactivation des mécanismes de contrôle physiologique du cycle cellulaire; l'inactivation du récepteur ou de la chaîne de transduction de signaux antiprolifératifs tels que le TGF β ; l'échappement à la différenciation cellulaire.
3 - L'échappement à l'apoptose	La cellule dispose de plusieurs systèmes capables de détecter les anomalies de prolifération cellulaire, les dommages de l'ADN, les anomalies de ségrégation chromosomique et de déclencher l'apoptose : les cellules tumorales sont capables d'échapper à l'apoptose par : la sécrétion autocrine de facteurs de survie cellulaire (IGF1, IGF2, IL-3), l'inactivation d'activateurs physiologiques de l'apoptose et en particulier l'hyper-expression d'inhibiteurs physiologiques de l'apoptose tels que bcl-2.
4 - La capacité de se diviser de façon illimitée et d'échapper à la mort par sénescence	Immortalisation par dérépression du gène de la télomérase , ou activation de mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères.
5 - La capacité d'induire une néo-angiogenèse	Nécessaire au soutien de la croissance tumorale (Apport de nutriments et d'oxygène) , par modification de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse.
6 - Les capacités d'invasion et de métastases	Les cellules cancéreuses migrent pour coloniser d'autres tissus dans les tumeurs dites malignes.

Partie IV : À propos de la régulation du cycle cellulaire (sur 04pts / 01 pts pour chacune).

<p>La découverte des mécanismes régulant la division cellulaire a été suivie par la recherche et la mise au point de molécules aux propriétés antiprolifératives : les inhibiteurs pharmacologiques du cycle cellulaire. Elles sont classées en quatre grandes catégories. Citez-les, puis expliquez les mécanismes par lesquelles ces molécules bloquent le cycle cellulaire.</p>	
Les agents alkylants	Ces substances bloquent la réplication (nitrouées et moutardes à l'azote).
Les antimétabolites	Ces substances se substituent aux précurseurs de la synthèse d'acides nucléiques et bloquent la réplication de l'ADN (hydroxyurée, 5-fluoro-uracile).
Les inhibiteurs des topoisomérases	Ils bloquent des topoisomérases I (camptothécine) et II (doxorubicine, mitoxanthrone).
Les "poisons" du fuseau mitotique	Ils inhibent la dépolymérisation (colchicine, taxol et taxotère) ou la polymérisation de la tubuline (vinblastine et vincristine).

Partie V : À propos des cultures cellulaires (sur 02 pts).

<p>Parmi les statuts physiologiques des cellules <i>in vitro</i> il y'a le statut très particulier de ce qu'on appelle : cellules non transformées. Expliquez brièvement tous ce qui caractérise les cellules non transformées.</p>
<p>Il s'agit de cellules qui présentent des propriétés intermédiaires entre cellules normales et cellules transformées. Cela suggère que la transformation cancéreuse est un processus multi-étape dans lequel le statu « non transformée » est une étape intermédiaire avant la transformation. Ce terme s'applique aux cellules aneuploïdes et immortelles qui se multiplient indéfiniment en culture : caractéristiques des cellules transformées, mais elles ont une multiplication dépendante de l'ancrage et présentent le phénomène d'inhibition de contact : caractéristiques des cellules normales. Ces cellules acquièrent plus facilement des propriétés de cellules transformées après exposition à des cancérogènes. Elles ne provoquent pas de tumeurs même lorsqu'on les greffe à des souris « nude » avec une déficience congénitale du thymus.</p>

Bonne chance

بالتوفيق إن شاء الله