

ONCOGENESE ET CANCEROGENESE

1- La prolifération cellulaire normale

- 1.1 Le cycle cellulaire
- 1.2 Contrôle du cycle cellulaire

2 Les gènes régulateurs de croissance

- 2.1 oncogènes/ proto-oncogènes
- 2.2 Gènes suppresseurs de tumeur

3 Mode d'activation des proto-oncogènes et/ou d'inactivation des anti-oncogènes

4 Facteurs favorisant l'activation des proto-oncogènes et/ou l'inactivation des anti-oncogènes

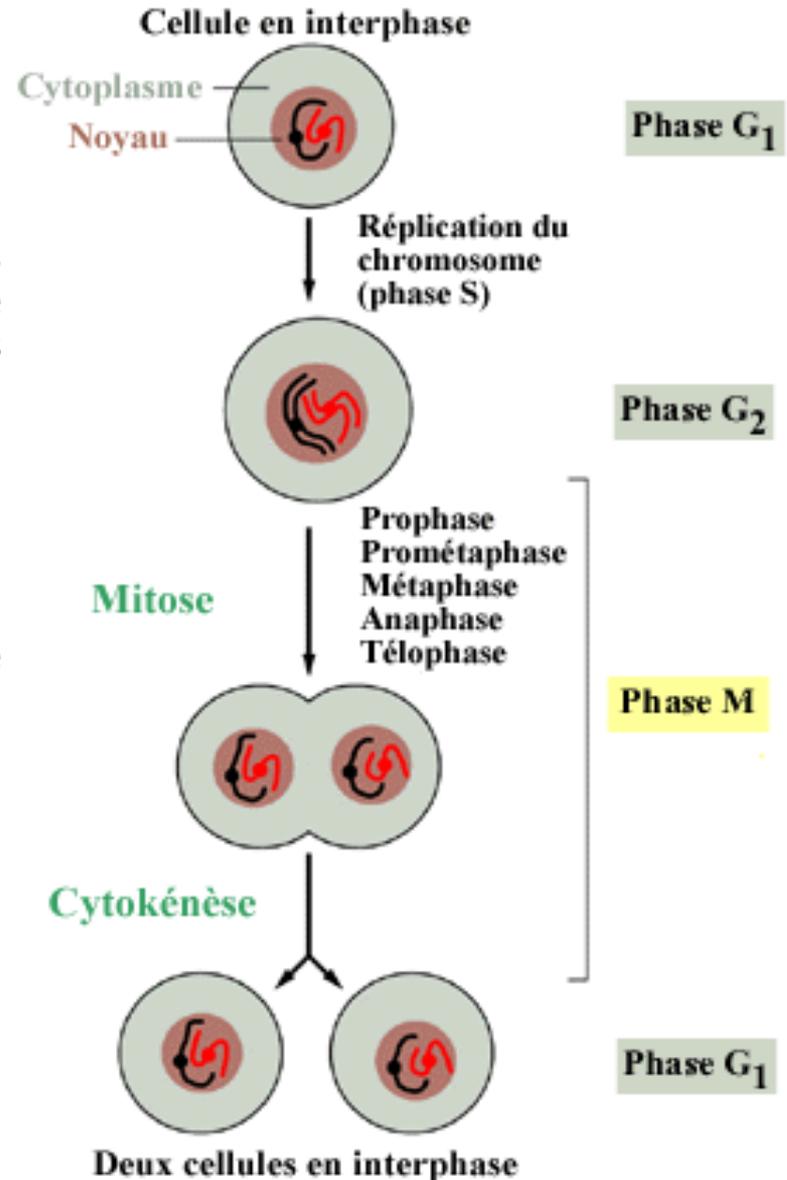
1.1. Le cycle cellulaire

G₁ : phase où la cellule exerce ses fonctions physiologiques. La cellule se prépare aussi à la division : des enzymes vérifient l'intégrité du génome.

S : réplication de l'ADN.

G₂ : prémitotique ; synthèse du fuseau

M : mitose et transformation de la cellule mère en deux cellules filles identiques.

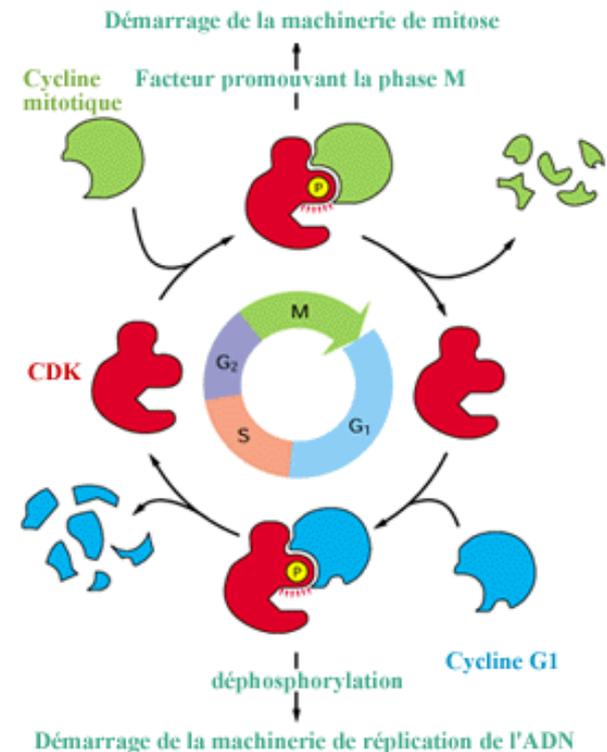


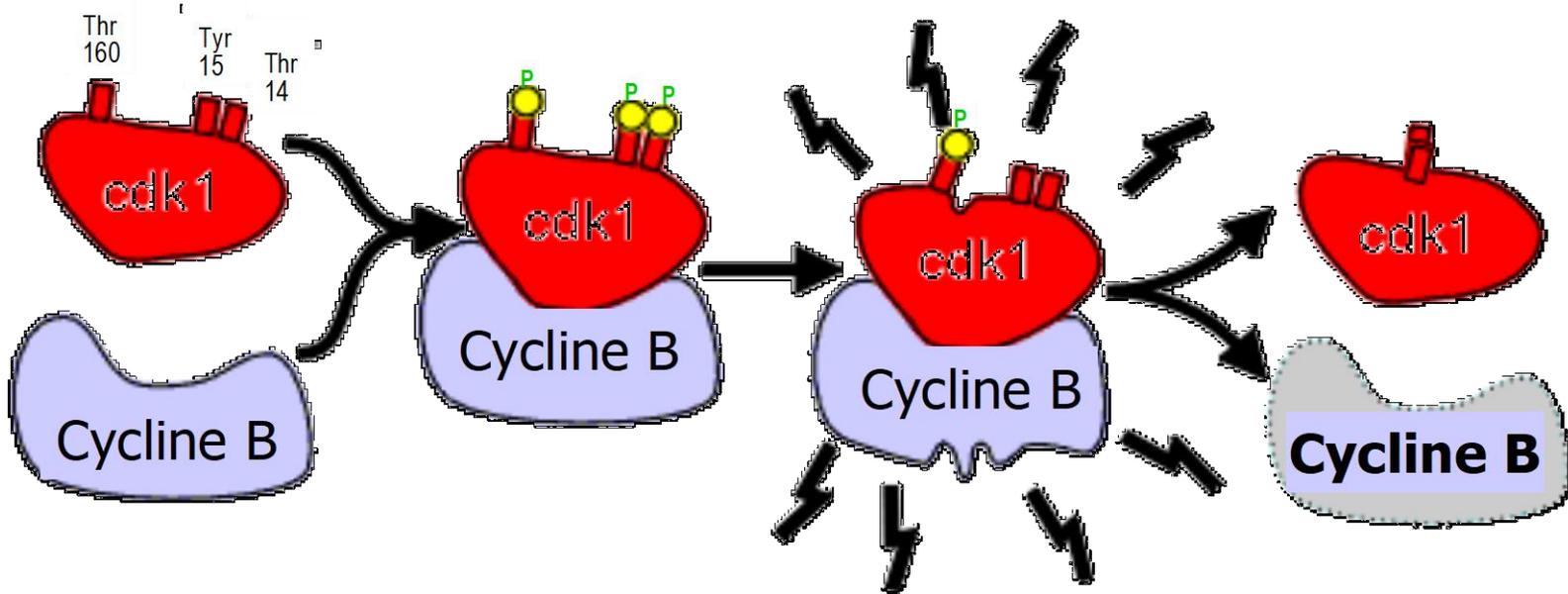
Paul Nurse découvrit chez la levure *Schizosaccharomyces pombe* un gène contrôlant la transition G1/S, mais également la transition G2/M. Il a montré ensuite que ce gène contrôle également d'autres phases du cycle cellulaire. En 1987, il découvre son équivalent humain, qui encode pour une protéine qui est membre de la famille des CDK (Cyclin Dependent Kinase). Paul Nurse montre également que l'activation des CDK est dépendante d'une phosphorylation réversible. Il a depuis été trouvé une douzaine de molécules de CDK différentes chez l'homme. Ceux sont donc les gènes CDK, chez l'homme, qui contrôlent les différents passages du cycle cellulaire, et la concentration des protéines CDK ne varie pas.

Tim Hunt découvre au début des années 80 les premières molécules de cyclines. Les cyclines sont des protéines formées et dégradées au cours du cycle cellulaire. Elles ont été appelées cycline car leur concentration varie périodiquement au cours du cycle cellulaire. Les cyclines se fixent sur les molécules de CDK, régulant l'activité des CDK en phosphorylant les protéines. La dégradation périodique de ces protéines est un mécanisme important du contrôle du cycle cellulaire. Les cyclines, comme les CDK, ont été conservées chez toutes les espèces au cours de l'évolution. On dénombre aujourd'hui 10 cyclines différentes chez l'homme.

Cycline contrôlant
phase G1: cycline D

Cycline contrôlant la
phase M: cycline M

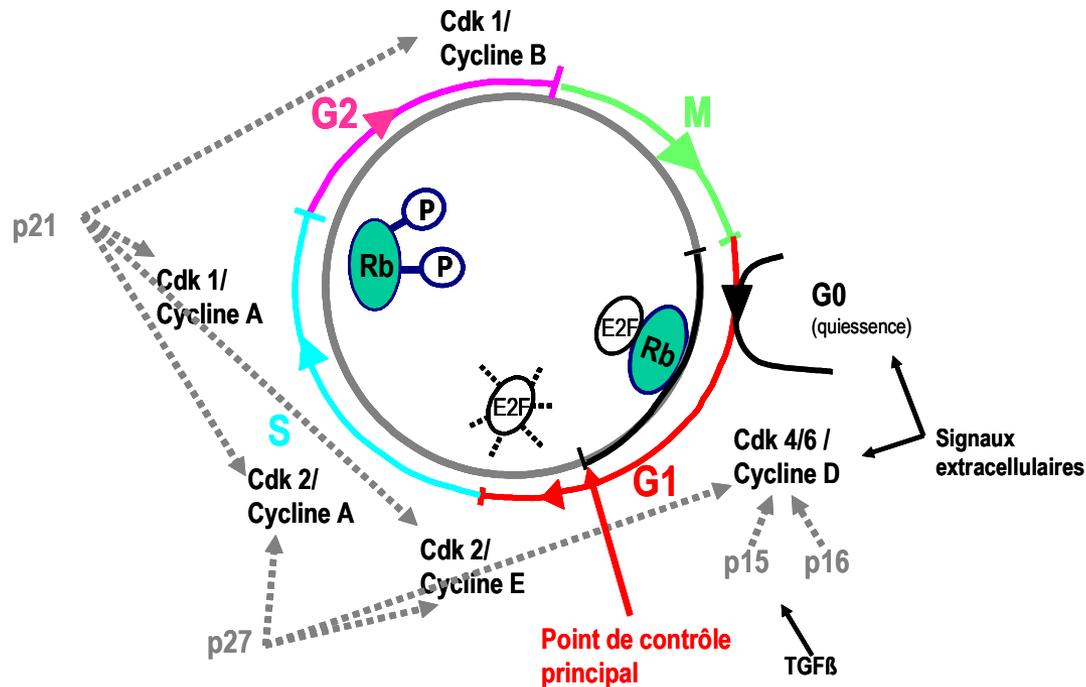




Fonctionnement du complexe cdk1-cycline B.

La protéine kinase possède trois acides aminés essentiels pour la fonction : la thréonine 160 ou 161, la tyrosine 15 et la thréonine 14. La molécule de cycline B s'associe à la kinase, qui est activée sur les trois sites. La déphosphorylation des Y 15 et T 14 active l'ensemble qui va activer la division cellulaire, par l'intermédiaire des facteurs de transcription. Une fois la transmission faite, la T 160 est déphosphorylée, l'ensemble cdk1-cycline B est inactivé, les deux molécules se séparent : la cdk1 peut être à nouveau utilisée, la cycline B est dégradée par le système de l'ubiquitine.

Progression tumorale et cycle cellulaire (rappels)



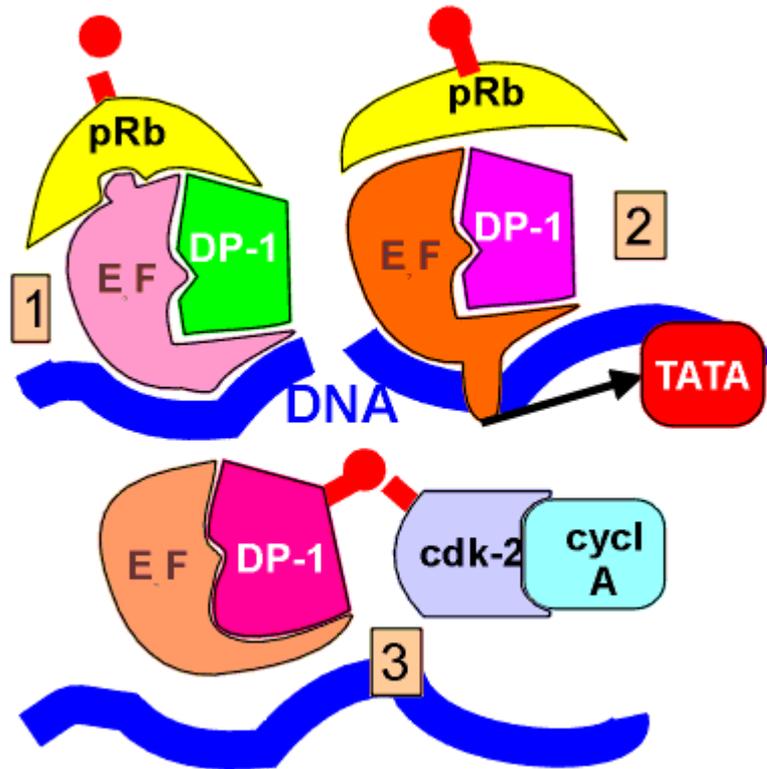
Un des rôles importants de ces complexes cycline / cdk est la phosphorylation et donc l'**inactivation** de la protéine **pRB** qui représente le "**verrou**" du cycle cellulaire, point de convergence des signaux anti-prolifératifs. pRB actif bloque le cycle cellulaire en séquestrant le facteur E2F, impliqué dans le passage de la phase G1 vers la phase S.

Le cycle cellulaire est également régulé par les **inhibiteurs des complexes cyclines / Cdk** tels que p15, p16, p21 et p27. L'inhibiteur p21 est particulièrement important, d'une part parce que son spectre d'inhibition est large (il inhibe plusieurs complexes cyclines / cdk) et d'autre part parce qu'il est induit par la **protéine p 53**, elle-même activée par les lésions de l'ADN.

Le facteur de transcription E2F

Il se lie à la molécule pRb cytoplasmique et au DNA.

Pendant la phase G_0 , la molécule pRb entoure le complexe E2F-1/DP-1 (d'où le nom de protéine poche : pocket protein). Sous l'effet de la phosphorylation de pRb, au moment du passage G_1/S , le complexe E2F-1/DP-1 est libéré de la poche pRb et son secteur E2F-1 se fixe sur le DNA, promouvant la transcription des protéines nécessaires à la progression du site cellulaire.



Explication schématique du fonctionnement du facteur de transcription E2F – DP1.

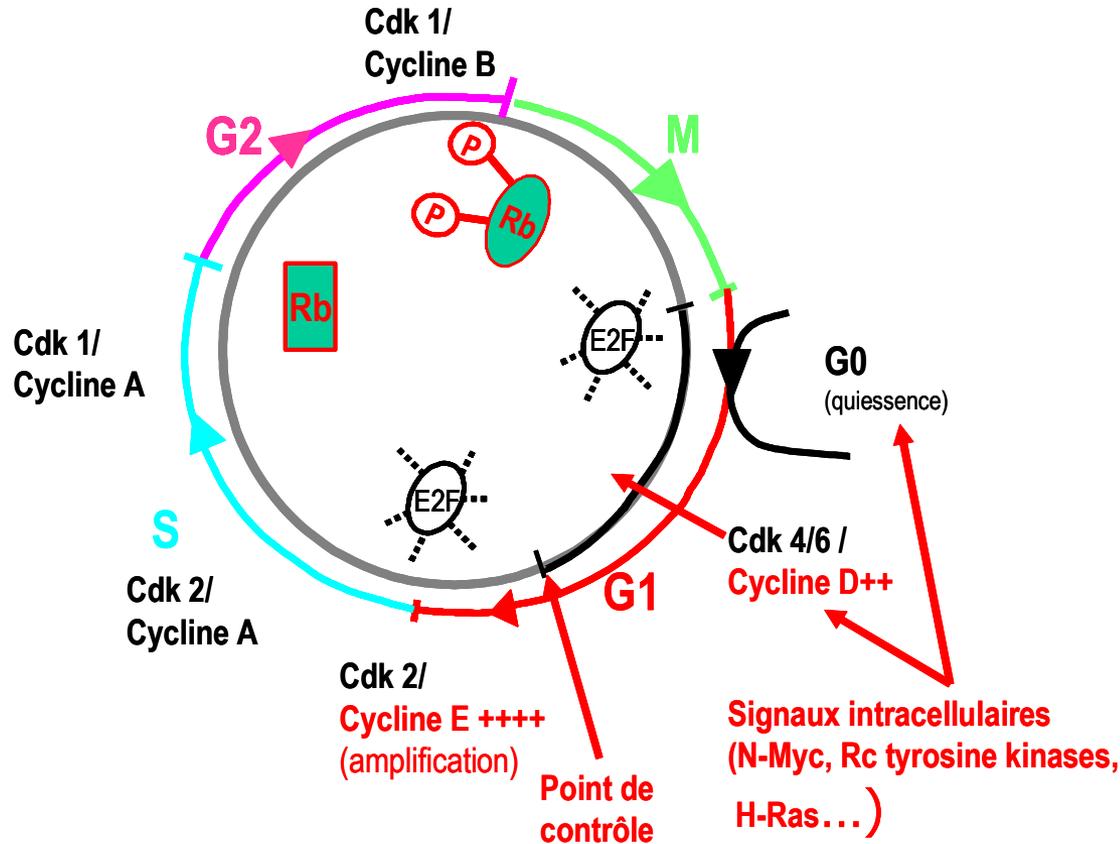
En [1], la protéine pRb joue son rôle de protéine chapeau, et empêche le facteur de transcrire.

En [2], en début de phase S, la protéine pRb est phosphorylée, modifie sa forme, libère le facteur de transcription qui se lie aux éléments de la boîte TATA.

En [3], en milieu de phase S, le couple cdk2-cycline A apporte un complexe phosphate à la molécule DP-1, qui inactive le facteur de transcription.

Le facteur de transcription E2F est, en outre, très impliqué dans la voie de l'apoptose ou mort programmée

Progression tumorale et cycle cellulaire (1)



La principale cible du cycle cellulaire, altérée au cours de la progression tumorale, est l'antioncogène pRb . pRb devient inactif soit par altération inactivatrice de son gène (mutation, délétion...), soit par phosphorylation excessive de pRB par les complexes cycline / Cdk (cycline D/ cdk 4,6; cycline E/ cdk 2), principalement au niveau de la phase G1 du cycle cellulaire. Cette phosphorylation excessive peut être liée à une stimulation des complexes cycline / Cdk du fait d'une signalisation excessive (Figure 9) ou d'une amplification du gène de la cycline D (lymphome du manteau par ex.) ou de la cycline E (certains cancers du sein)

Lymphome du manteau

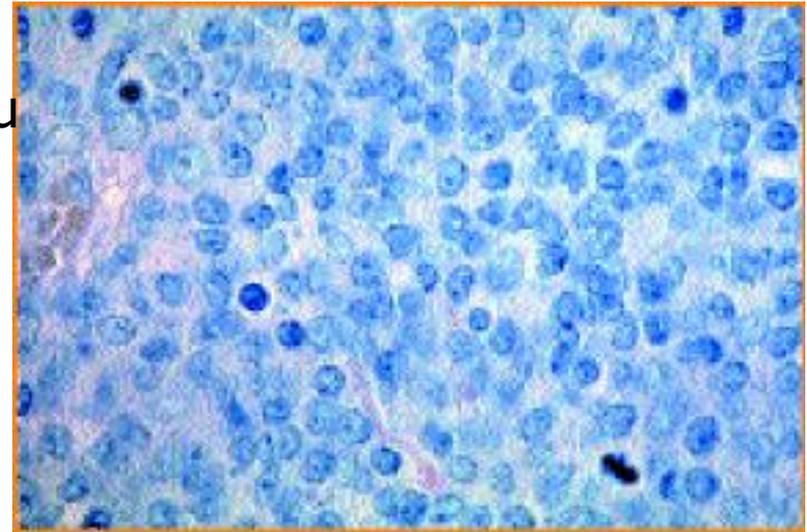
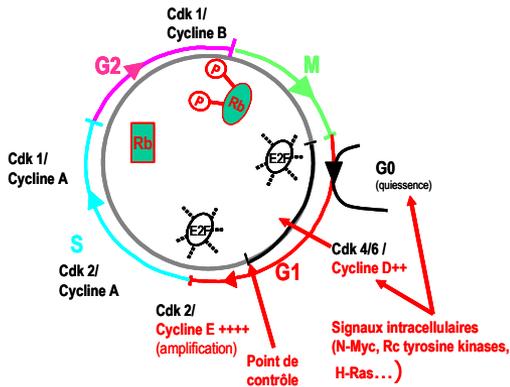


Fig. 1. Fort grossissement d'un lymphome du manteau à la coloration de Giemsa.

Le diagnostic différentiel se pose entre autres avec un lymphome folliculaire et une leucémie lymphatique chronique (LLC). (Illustration aimablement fournie par N.L. Harris de Boston, membre du comité directeur du projet OMS).

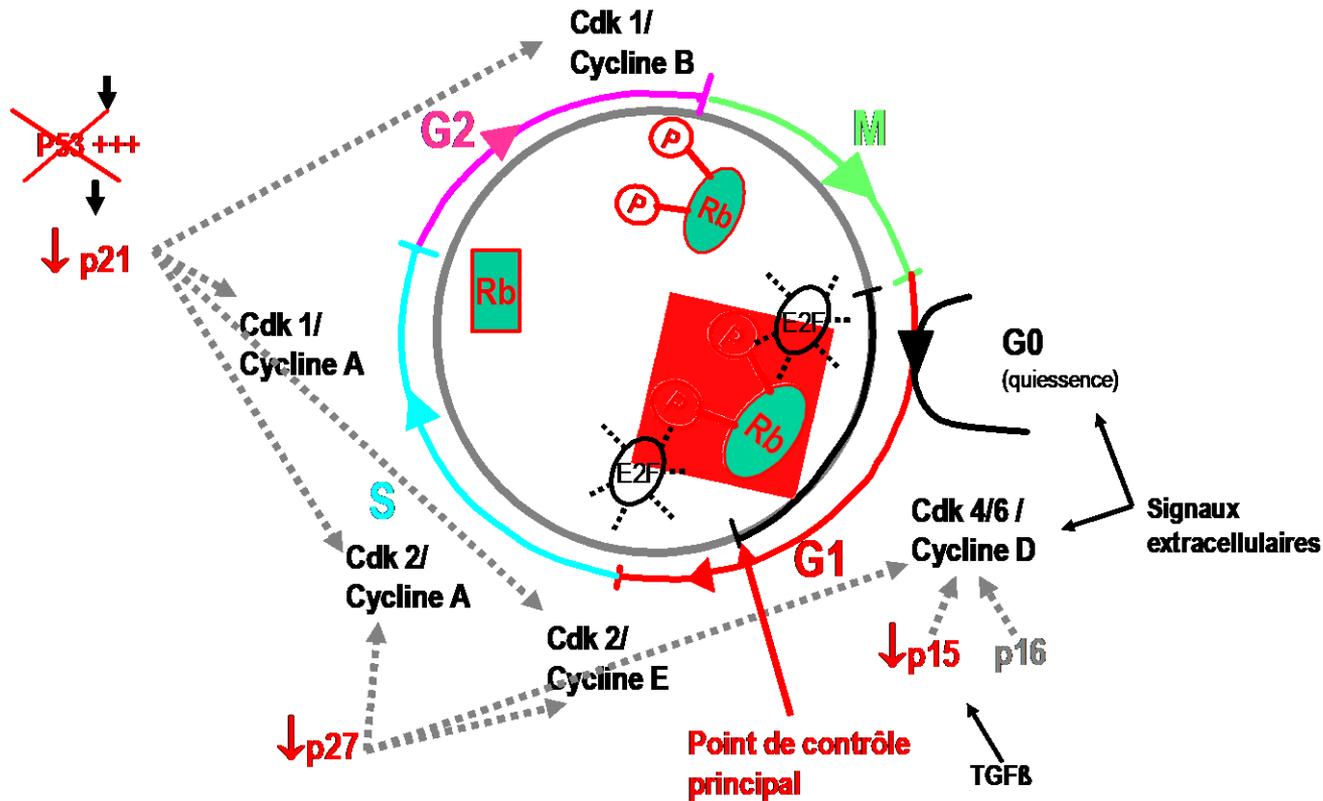


C'est un lymphome non hodgkinien à cellules B matures. Le terme de lymphome du manteau a été choisi car la cellule lymphomateuse est présumée issue d'un sous-type de lymphocyte du manteau (couronne lymphocytaire) des follicules B.

Morphologiquement, ce lymphome est constitué par des cellules de taille petite à moyenne.

Le lymphome se caractérise aussi par la présence d'une translocation chromosomique caractéristique t(11;14) qui implique une surexpression constitutive d'une protéine du cycle cellulaire (cycline D1) dans le noyau des cellules lymphomateuses (gène c-BCL1).

Progression tumorale et cycle cellulaire (2)



L'altération du cycle cellulaire au cours de la progression tumorale peut être liée également à un défaut d'activité des inhibiteurs des complexes cyclines / Cdk. Ainsi une diminution d'expression des inhibiteurs p27 et p15 est observée dans certains cancers. Par ailleurs, l'inactivation de la protéine p53 est observée dans près de 50% des cancers, et aboutit à un déficit en inhibiteur p21.

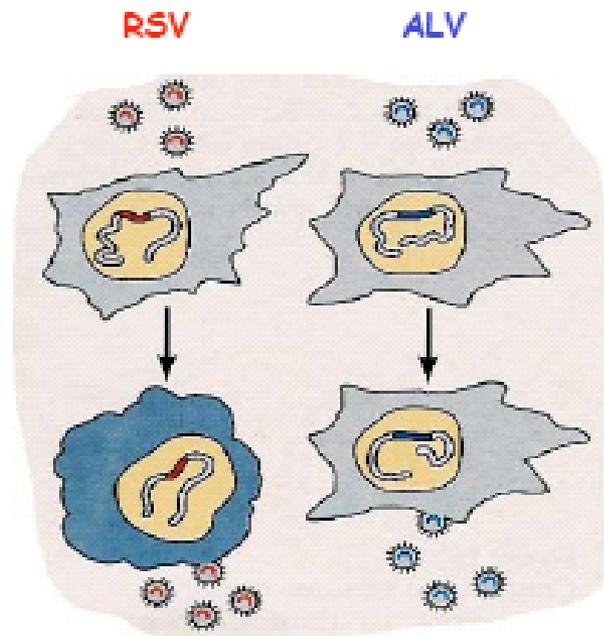
2 Les gènes régulateurs de croissance

2.1 oncogènes/ proto-oncogènes

les rétrovirus, le virus du sarcome de Rous (RSV) et le virus de la leucose aviaire (ALV)

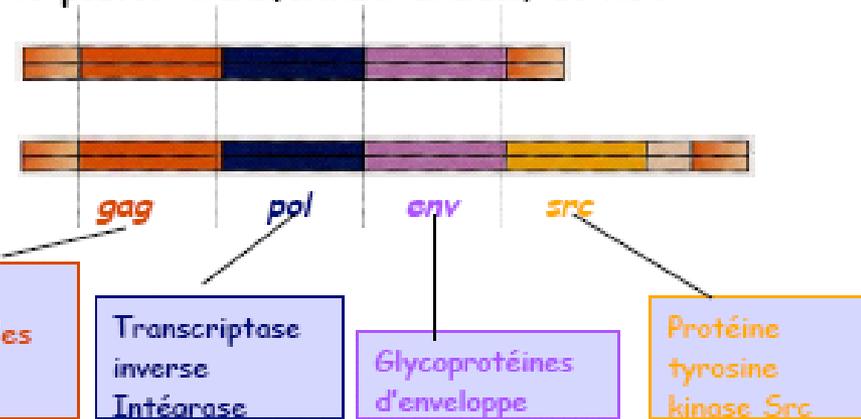
L'ARN viral des rétrovirus est rétro-transcrit en ADN proviral. Cet ADN proviral peut être intégré au génome cellulaire

L'analyse du génome viral comparé de RSV et ALV permet d'expliquer le pouvoir transformant exclusif de RSV



Réplication du virus **et** transformation de la cellule hôte

Réplication du virus **sans** transformation de la cellule hôte



Le génome de RSV contient **un gène supplémentaire src** qui code pour une protéine tyrosine kinase de 60 kDa. Ce gène confère à lui seul le **pouvoir transformant** à RSV. Il n'est strictement **pas impliqué dans la réplication virale**.

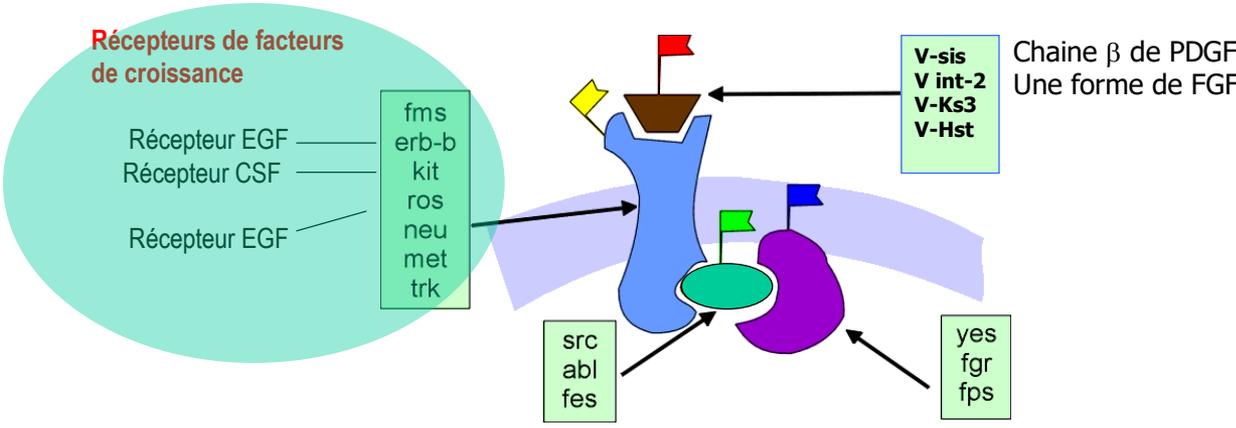
La transfection de src à des fibroblastes de poulet induit des sarcomes

Le gène **src** est le premier « **oncogène** » découvert.

Facteurs membranaires: récepteurs membranaires à activité protéine kinase

De nombreux récepteurs transmembranaires ont une activité protéine kinase quand ils sont activés. La liaison au récepteur entraîne une dimérisation des molécules du récepteur, et une phosphorylation des protéines cellulaires, avec activation en cascade pour la transmission du signal intracellulaire. Une fois activé, les récepteurs sont internalisés et leur fonction protéine kinase inhibée, ce qui assure un rétrocontrôle (down-regulation) et permet une régulation précise de la réponse au stimulus. Des variations structurelles parfois minimales vont perturber cette internalisation, et le récepteur reste actif de façon permanente, même en l'absence de facteurs de croissance. Une telle absence de contrôle peut conduire à la transformation maligne.

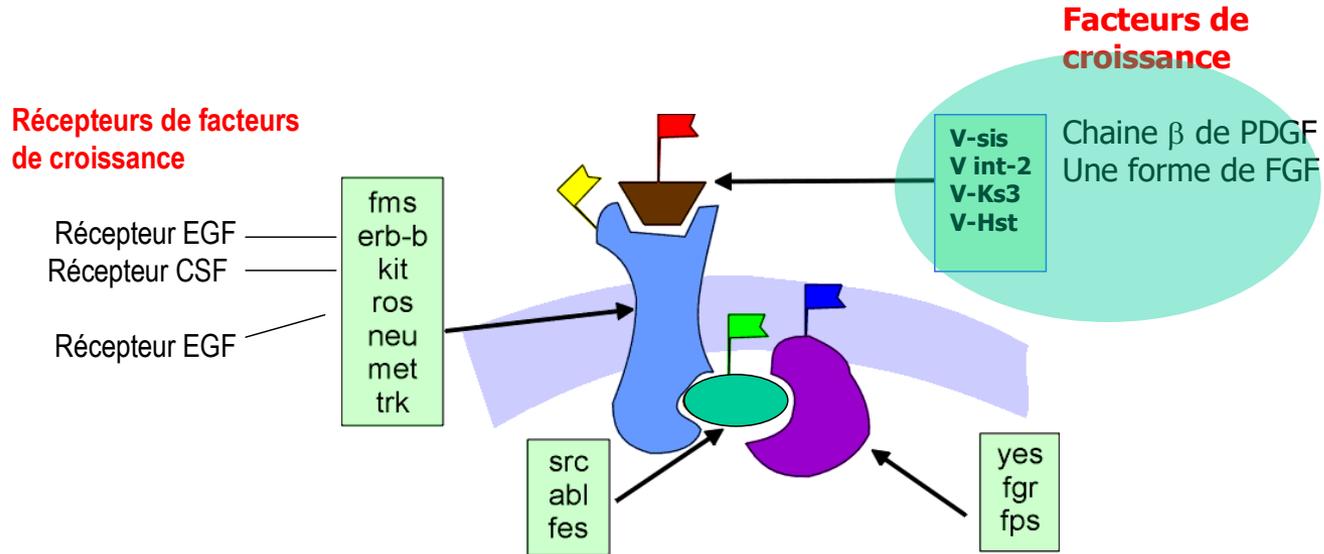
Facteurs de croissance



Tyrosine kinases

- *Oncogène v-erb-B, qui est homologue au récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR),
- *oncogène v-kit analogue du récepteur pour les cellules souches (SCFR : stem cell growth factor),
- *oncogène v-fms homologue du récepteur CSF-1 (colony stimulating factor). Les gènes normaux (c-onc) sont présents dans les cellules normales, et ne transforment pas les cellules.
- *L'oncogène neu, code, dans la cellule normale, pour un récepteur transmembranaire proche du EGFR.

Facteurs membranaires



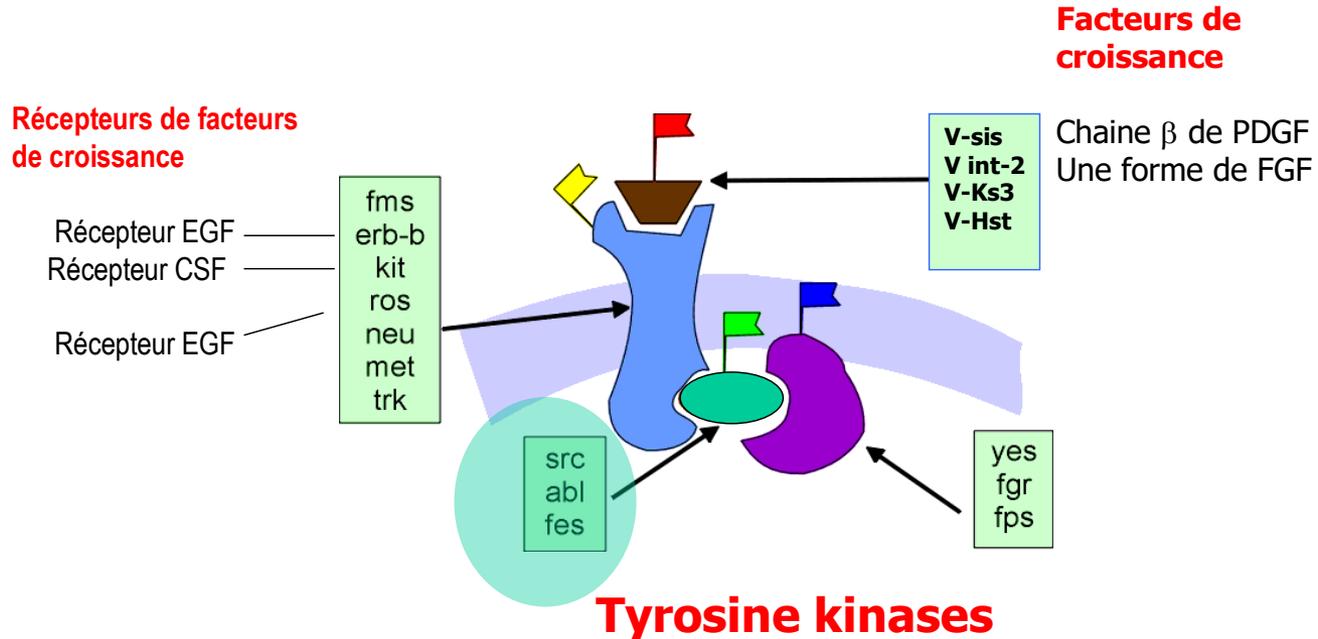
Tyrosine kinases

facteurs de croissance :

*v-int-1 et v-int-2 qui codent pour un FGF (Fibroblast Growth Factor). La liaison avec le récepteur du FGF active son activité tyrosine kinase.

*L'oncogène v-sis code pour la chaîne b du facteur de croissance dérivé des plaquettes (ou PDGF). Quand la cellule exprime en même temps une transcription exagérée du récepteur du PDGF, il en résulte une transformation maligne in vitro. Le PDGF normal ne peut à lui seul transformer une cellule, car une fois lié, le récepteur normal est internalisé dans la cellule.

Facteurs membranaires



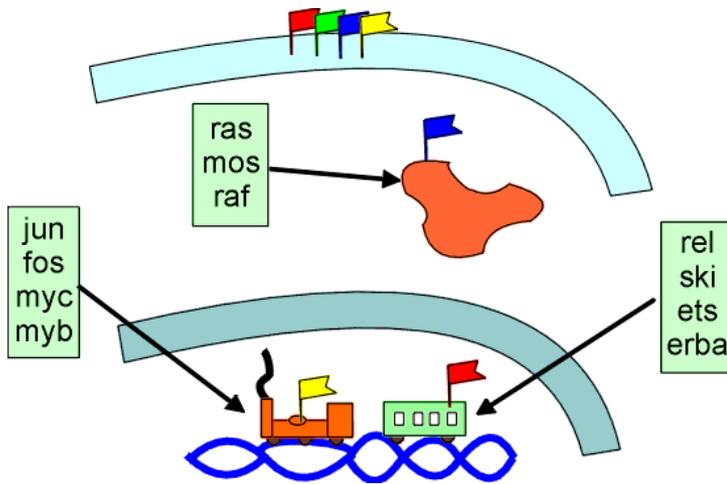
Protéines tyrosine kinases cytoplasmiques

Ces protéines, situées dans le cytoplasme à l'intérieur des membranes plasmiques ou du cytosquelette, transmettent le signal reçu des facteurs de croissance.

La protéine kinase src (sarcome de souris). La transmission de la phosphorylation est inhibée rétroactivement par une phosphorylation active sur un résidu tyrosine. Une seule mutation de cette tyrosine en phénylalanine transforme la protéine normale en protéine oncogène, et entraîne une prolifération cellulaire.

la tyrosine kinase c-abl (avian b-lymphomas), normalement inhibée, est activée par les séquences protéiques bcr; et devient transformante et induit une. leucémie myéloïde chronique

Facteurs cytoplasmiques et nucléaires



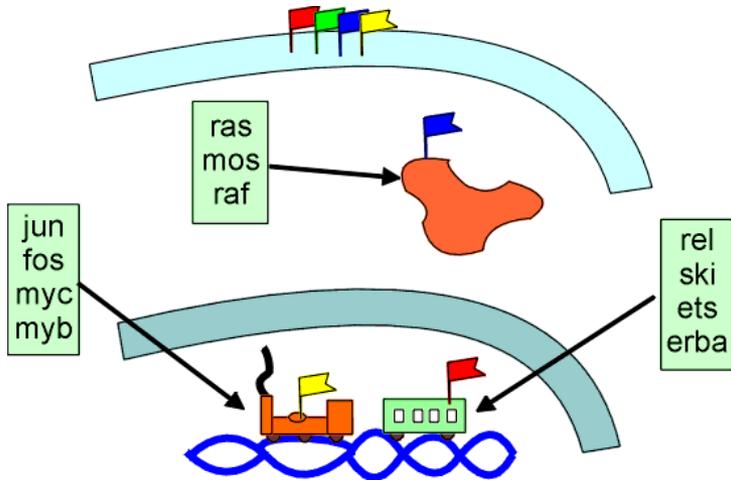
messagers cytoplasmique :

*le protooncogène **ras** code pour une protéine liant le GTP. La molécule la plus étudiée est la protéine p21 ras (Rous avian sarcoma). Les oncogènes ras portent des mutations au niveau des aminoacides 12, 13 et 51, correspondant à la région liant le phosphore du site de liaison avec le nucléotide. L'activité GTPase est perdue, et il existe une accumulation de la protéine p21 ras sous forme active liée au GTP. Du fait de son rôle pivot entre la membrane cellulaire et le noyau, la protéine p2A ras induit une modification des gènes de transcription, une augmentation de la synthèse de DNA, et des anomalies chromosomiques.

*La sérine thréonine kinase codée par le gène **c-raf** possède une fonction kinase sur l'extrémité C-terminale et un domaine régulateur sur l'extrémité N-terminale, supprimant l'activité kinasique. Une délétion ou un mutation de cette extrémité entraîne une stimulation de l'activité kinasique raf, qui devient un puissant oncogène, stimulant le promoteur c-fos.

*L'oncogène **v-mos** (mouse osteosarcoma) est l'homologue du gène codant pour le produit cytoplasmique inhibant la méiose. La protéine mos phosphoryle la tubuline, permettant la formation du fuseau et une migration correcte des chromosomes.

Facteurs cytoplasmiques et nucléaires



Facteurs de transcription

*Les facteurs de transcription **c-fos** (feline osteosarcoma) et **c-jun** sont des gènes de réponse rapide à la stimulation par les facteurs de croissance. Ils peuvent, rapidement, entraîner une transformation cellulaire des fibroblastes lorsqu'ils sont surexprimés (soit sous forme normale soit plutôt sous forme mutée, c'est-à-dire détruite beaucoup plus lentement que la forme normale).

*La protéine **c-myc** se lie aux autres facteurs de transcription, ainsi qu'à des séquences spécifiques de DNA. Dans les tumeurs humaines, on note souvent une surexpression du gène *myc* : dans le neuroblastome, le gène *N-myc* résulte soit d'une amplification, soit d'une translocation.

*L'oncogène **c-myb** (avian myeloblastic virus) a un rôle proche de *c-myc* mais est uniquement retrouvé dans les cellules hématopoïétiques. *C-myb* est très exprimé dans les cellules précurseurs peu matures, mais disparaît au fur et à mesure de la différenciation cellulaire.

*

L'oncogène **v-erb-A** (avian erythroblastose virus) agit au niveau de la transcription des gènes (effet bloquant des gènes de différenciation). Incapable de transformer tout seul les cellules médullaires du poulet, il complète l'action du *v-erb-B* (analogue d'un récepteur du facteur EGF). La seule présence du *v-erb-B* n'entraîne qu'une simple hyperplasie macrophagique.

Autres oncogènes:

*Si ces gènes normaux subissent une altération, ils deviennent des oncogènes, c'est-à-dire des gènes qui vont induire l'apparition ou le développement d'une tumeur. On les nomme *c-onc*

*Protéines régulatrices du cycle cellulaire : protooncogène cycline D, cdk4

Oncogène	Code pour	Tumeur animale	Tumeur humaine
Facteurs de croissance sis v int-2 ks3 hst	β PDGF FGF homme homme	sarcome sarcome - -	Gliome, fibrosarcome Cancer du sein Sarcome de Kaposi Cancer de l'estomac
Récepteurs fms erbb kit ros neu met trk	chat poulet chat poulet homme homme homme	sarcome erythroblastose sarcome sarcome - - -	Sarcome Erythroblastose Sarcome Sarcome Neuroblastome Ostéosarcome Colon

Oncogène	Espèce d'origine	Tumeur animale	Tumeur humaine
<i>Tyrosines kinases</i> src yes fgr fps fes abl	poulet poulet chat poulet chat souris	sarcome de Rous s. Yamaguchi s. Rasheed s. Fujinami s. Snyder leucémie Abelson	Sarcome Sarcome Sarcome Sarcome Sarcome Leucémie
<i>Sérine Thréonine Kinase</i> mos raf	souris souris	sarcome leucémie	sarcome sarcome
<i>Famille Ras</i> H-ras K-ras N-ras	rat rat homme	s. de Harvey s de Kirsten -	multiples multiples neuroblastome
<i>Facteurs nucléaires</i> c-myc N-myc L-myc myb fos ski jun rel C-BCL1	poulet homme homme poulet souris poulet poulet poulet oie homme	myélomatose - - myéloblastose sarcome fbj s Sloan Kettering leucémie lymphome -	multiples neuroblastome cancer du poumon leucémies, nombreux cancers épithéliaux nombreux leucémie Lymphome du manteau

2.2 Gènes suppresseurs de tumeur

La production de cellules hybrides entre cellules normales et cancéreuses aboutit, le plus souvent, in vitro à la création de lignées cellulaires nouvelles, immortelles, et phénotypiquement malignes.

Cependant, l'injection de ces lignées chez l'animal n'aboutit que rarement à des tumeurs, suggérant la perte d'un pouvoir tumorigène différent de l'expression phénotypique in vitro.

De temps à autre, une lignée cellulaire hybride produit une tumeur. On observe alors une perte d'un ou plusieurs chromosomes originaires de la cellule normale. L'étude de ces cellules tumorigènes a permis d'identifier des régions chromosomiques porteurs de **gènes 'suppresseurs de tumeurs'**, dont la perte était indispensable au développement tumoral.

Fonctions des gènes suppresseurs:

1* **gardien de l'intégrité du matériel génétique** (*caretakers*). (*MSH2, MLH1, BCRA1, BCRA2*) Ce sont des gènes de réparation et stabilisation du génome. Ils ont un rôle indirect dans le démarrage du processus tumoral.

2* **gènes d'arrêt du développement** (*gatekeeper*): p53, pRb, APC, NF1, qui empêchent la progression dans le cycle cellulaire s'ils n'ont pas l'information correcte des gènes *caretakers*. Ce sont des gènes de contrôle et de régulation de la prolifération cellulaire. Ils ont un rôle direct et majeur dans le démarrage du processus tumoral.

Le gène Rb

Ce gène qui supprime le cancer se trouve sur le chromosome 13 en région 13q14. Dans la forme familiale, on retrouve un allèle muté Rb au niveau du tissu normal, tandis que dans la tumeur on ne retrouve que cet allèle (perte de l'hétérozygotie). Les patients à cancers tardifs ont deux allèles normaux (sauvages) Rb dans leurs tissus normaux, mais un seul allèle Rb mutant dans leur tumeur.

Les cultures de rétinoblastome (ou d'ostéosarcomes chez des sujets guéris de rétinoblastome) induisent une tumeur chez l'animal immunodéprimé. L'introduction d'un allèle normal (sauvage) du gène Rb, par l'intermédiaire d'un bactériophage, dans les cellules en culture, inhibe complètement le pouvoir tumorigène. Le gène Rb normal est donc bien suppresseur de tumeur.

Le gène p53

La protéine p53 joue un rôle dans le développement de tumeur et l'arrêt du cycle cellulaire, la différenciation et l'apoptose paraît de plus en plus important. Il est impliqué, soit directement, soit indirectement (localisation cytoplasmique de la protéine) dans plus de la moitié des tumeurs humaines

Les principaux virus à ADN, responsables de tumeurs, semblent le faire par l'intermédiaire d'un complexe spécifique avec la protéine p53.

BRCA1 ET BRCA2

Il s'agit de gènes identifiés essentiellement dans les cancers du sein, d'où leur nom (Breast carcinoma cancer antigen), ayant une structure de facteurs de transcription (probablement structure glissière à leucine), et dont le domaine d'activation serait impliqué dans la réparation des anomalies nucléaires.

Ils forment un complexe avec les protéines de réparation du DNA Rad51, qui réparent les cassures double brin.

3 .Mode d'activation des proto-oncogènes et/ou d'inactivation des anti-oncogènes

- *Activation par insertion virale*

Le virus de l'hépatite B joue un rôle important dans l'apparition des cancers du foie. Deux cas d'activation d'un gène cellulaire par insertion de ce virus ont été décrits dans des carcinomes hépatiques. Dans le premier cas, le gène modifié est le récepteur β à l'acide rétinoïque qui est apparenté au proto-oncogène c-ERB A. Dans le second cas, l'insertion virale a lieu dans un intron du gène d'une cycline A participant au contrôle de la division cellulaire.

- *Activation par mutation ponctuelle*

Des mutations ponctuelles dans les séquences codantes d'un proto-oncogène peuvent modifier l'activité de son produit. C'est le mode principal d'activation des gènes de la famille RAS.

- *Activation par anomalies chromosomiques*

Les amplifications génomiques : Ces amplifications entendent une augmentation du nombre de copies d'un gène ou d'un segment chromosomique. Le gène NEU et les membres de la famille MYC y sont particulièrement sujets dans les cancers humains. Les gènes N-MYC et L-MYC ont d'ailleurs été isolés du fait de leur amplification, respectivement dans des neuroblastomes et des cancers à petites cellules du poumon. Le niveau d'amplification semble corrélé à la rapidité de l'évolution de ces tumeurs.

Les translocations chromosomiques : Une translocation est le résultat d'un échange de matériel entre deux chromosomes. Cet échange provoque des juxtapositions aberrantes ou des fusions "illégitimes" de gènes. Le clonage moléculaire des zones de remaniements chromosomiques a permis d'individualiser deux mécanismes d'activation :

* **Création d'un gène hybride codant pour une protéine chimérique.** Cette "néo-protéine" apporte une fonction inhabituelle et souvent délétère pour la cellule. Le chromosome Philadelphie (Ph) provient de la translocation $t(9;22)(q34;q11)$ observée dans la leucémie myéloïde chronique.

* **Recombinaison rapprochant des gènes** des immunoglobulines ou des récepteurs à l'antigène des cellules T au contact d'un proto-oncogène connu ou potentiel, modifiant ainsi son expression. Le type en est le lymphome de Burkitt, une prolifération maligne de cellules lymphoïdes de la lignée B. La quasi-totalité des lymphomes de Burkitt présente un des trois types de translocation impliquant la bande 8q24, siège du locus du proto-oncogène c-MYC. Plus de 70 % des translocations sont des $t(8;14)(q24;q32)$ juxtaposant des séquences issues de c-MYC et d'un gène des chaînes lourdes d'immunoglobuline (14q32). Bien que les mécanismes exacts d'activation ne soient pas entièrement clarifiés, il en résulte une expression anormale de c-MYC.

4 Facteurs favorisant l'activation des proto-oncogènes et/ou l'inactivation des anti-oncogènes

Facteurs génétiques :

cancer de transmission autosomique dominante à pénétrance variable :

Ex.1 : le rétinoblastome peut se transmettre de façon autosomique dominante avec une pénétrance élevée. S'il existe une délétion constitutionnelle de la région q14 du chromosome 13, responsable d'une inactivation du gène *rb1* = gène suppresseur, un deuxième événement somatique a beaucoup plus de chance de se produire dans la même cellule : 2 locus alléliques mutés.

Facteurs viraux :

rétrovirus : parmi les virus à ARN la plupart agissent directement comme des oncogènes chez l'animal (**oncogène viral préactivé**). Il n'en existe pas d'exemple chez l'homme. Chez l'homme, le rétrovirus HTLV1 s'intègre au hasard dans le génome, il est dépourvu d'oncogène mais contient un gène **transactivateur** (*tax*) capable d'activer les gènes de l'interleukine 2 et de son récepteur dans les lymphocytes T.

les virus oncogènes à ADN ne renferment pas d'oncogène de type v-onc, le plus souvent ils semblent agir par trans-activation de gènes cellulaires (mutagénèse insertionnelle).

Facteurs physiques :

les radiations ionisantes favorisent les mutations et les cassures chromosomiques.

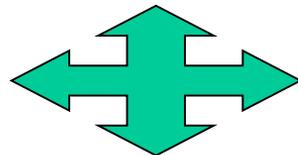
les ultraviolets entraînent des cassures de l'ADN, impossibles à réparer chez les malades atteints de xeroderma pigmentosum (anomalie génétique associée) : survenue de multiples cancers cutanés.

Facteurs chimiques :

les cancers professionnels dus aux dérivés du **benzopyrène**.

le **tabac**.

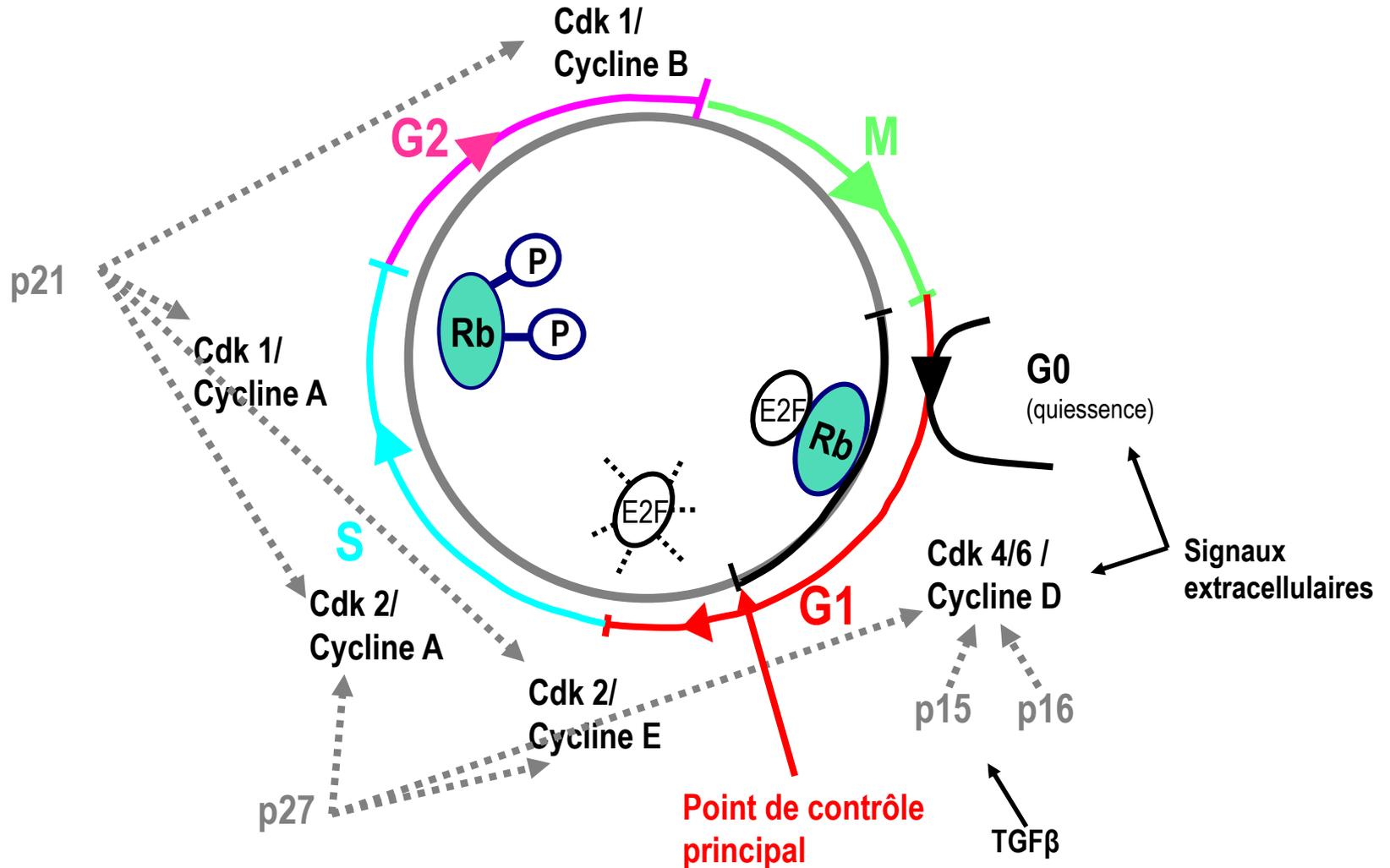
l'**aflatoxine** induit des mutations très spécifiques du gène p53 : carcinogène hépatique.



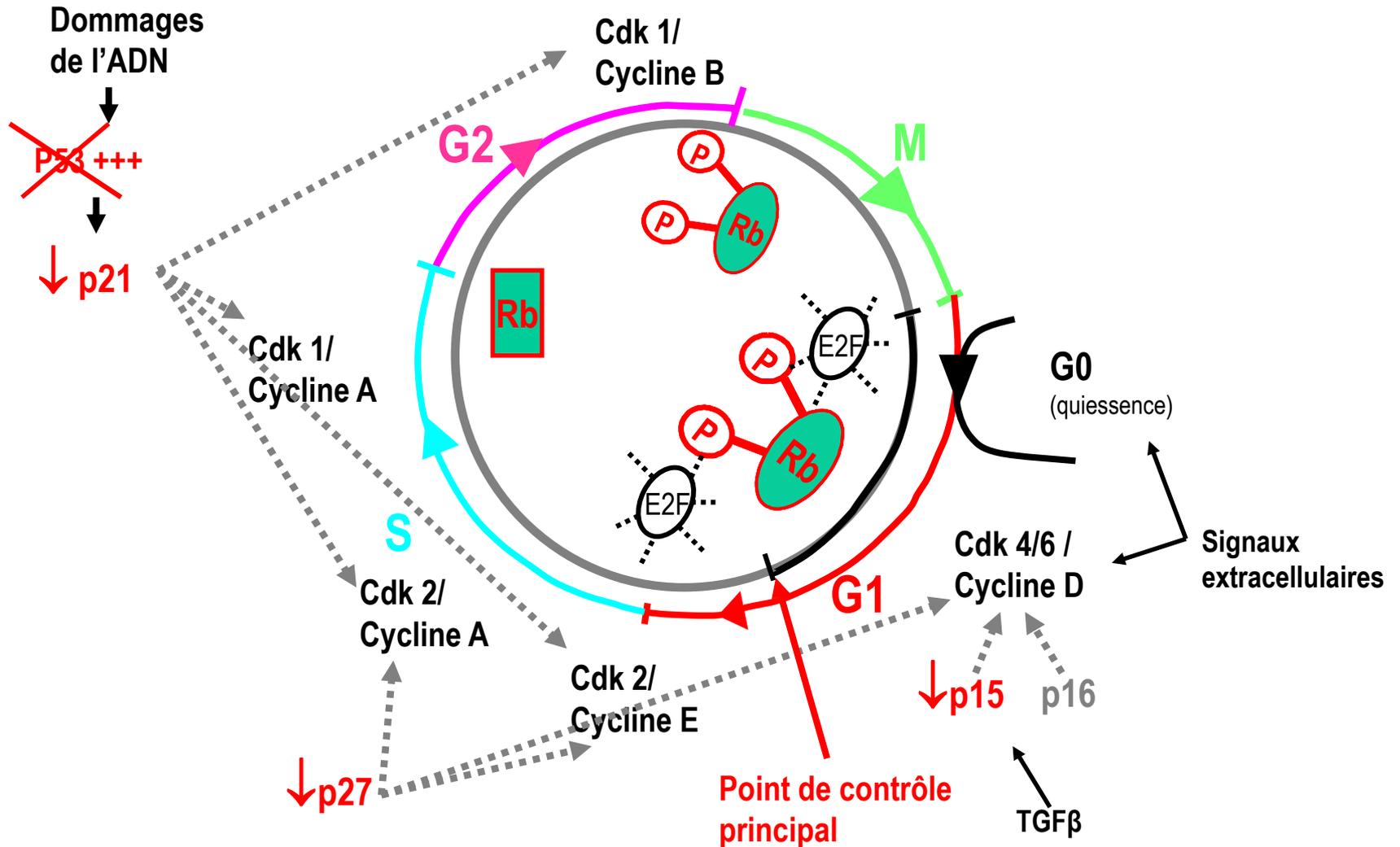
Hépatocarcinome

- Découverte en 1960 en Angleterre, l'aflatoxine est une mycotoxine produite par des champignons proliférant sur des graines conservées en atmosphère chaude et humide. Elle est nuisible aussi bien chez l'homme que chez l'animal, et possède un pouvoir cancérogène élevé.
- Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches (un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes). Elles sont produites par *Aspergillus flavus* (qui produit aussi de l'aflatrem, de l'acide cyclopiazonique, de l'acide aspergillique), *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus nomius*.
- Chez l'animal comme chez l'homme, l'aflatoxine agit particulièrement sur le foie et favorise le cancer du foie (hépatome malin), fréquent en Afrique intertropicale et en Asie. Elle agit comme un cocancérogène, facteur souvent associé au virus de l'hépatite B qui joue le rôle principal
- La mutation associée à l'hépatocarcinome (HCC) correspond à une transversion G:C->T:A au niveau de la 3^{ème} base du codon 249 de la protéine p53. C'est une mutation somatique qui n'affecte que les cellules hépatiques dans certaines conditions.
-
- Des études d'épidémiologie effectuées à l'échelon mondial ont permis de montrer que cette mutation au niveau du codon 249 est strictement spécifique des pays dont la nourriture est contaminée par le champignon *Aspergillus Flavus* qui est responsable de l'excrétion de l'Aflatoxine B1.

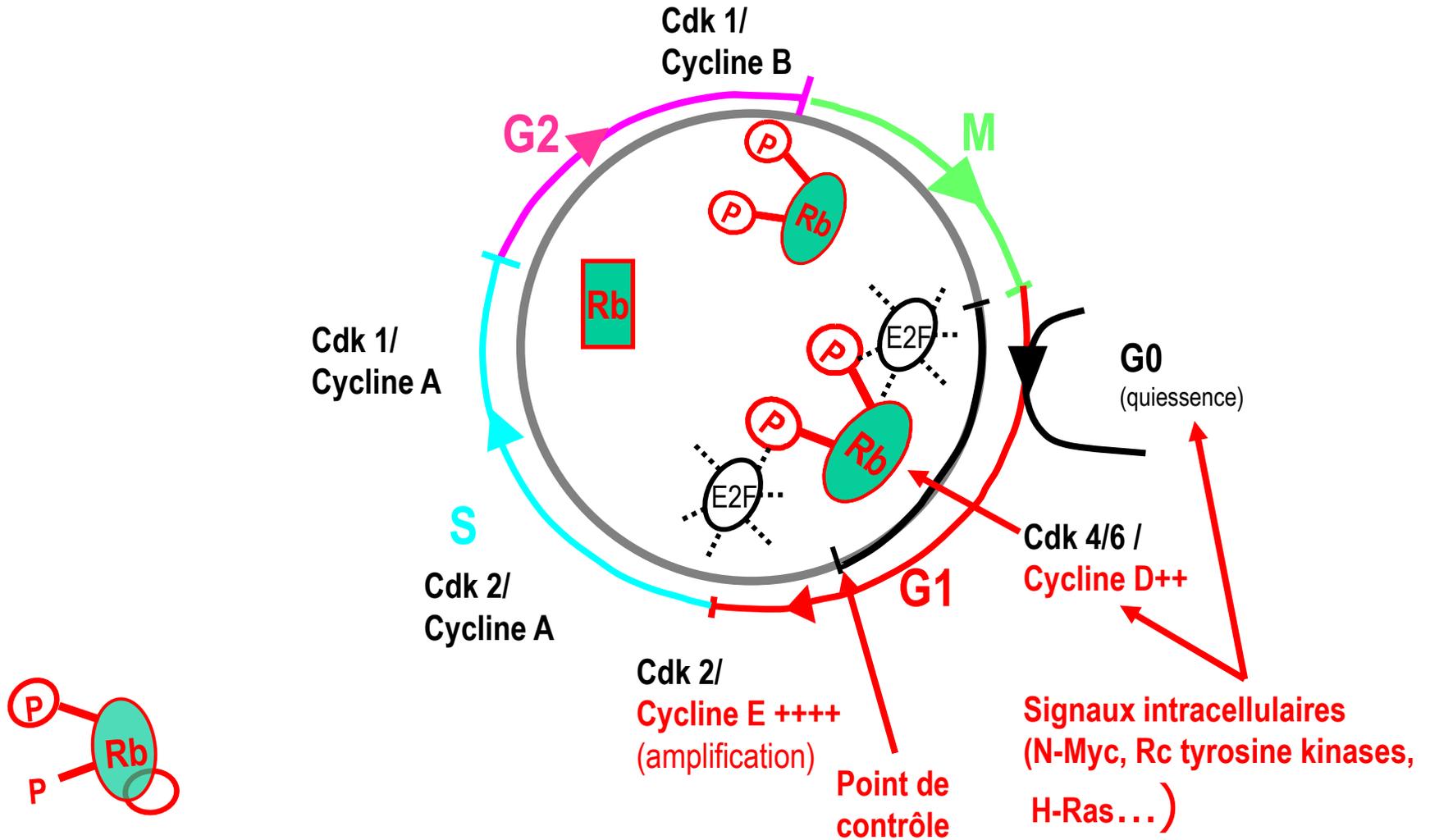
Progression tumorale et cycle cellulaire

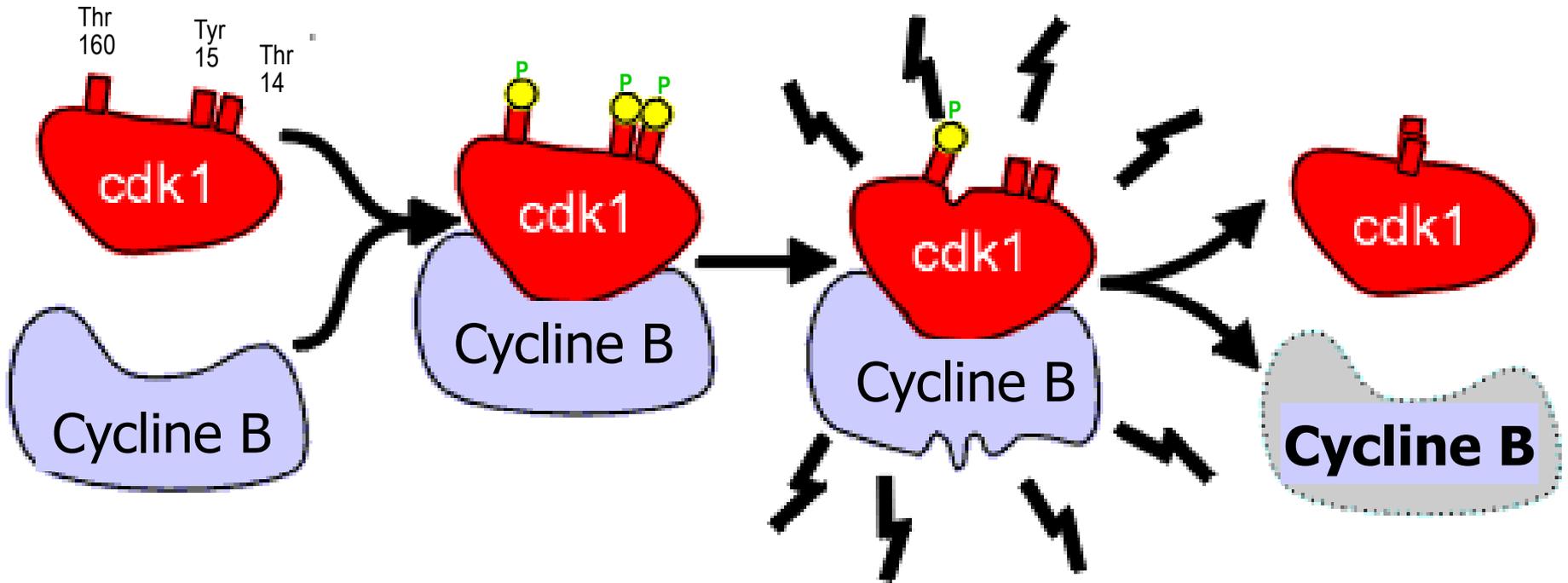


Progression tumorale et cycle cellulaire (2)



Progression tumorale et cycle cellulaire (1)





Facteurs membranaires

Récepteurs de facteurs de croissance

Facteurs de croissance

Chaîne β de PDGF
Une forme de FGF

Récepteur EGF

Récepteur CSF

Récepteur EGF

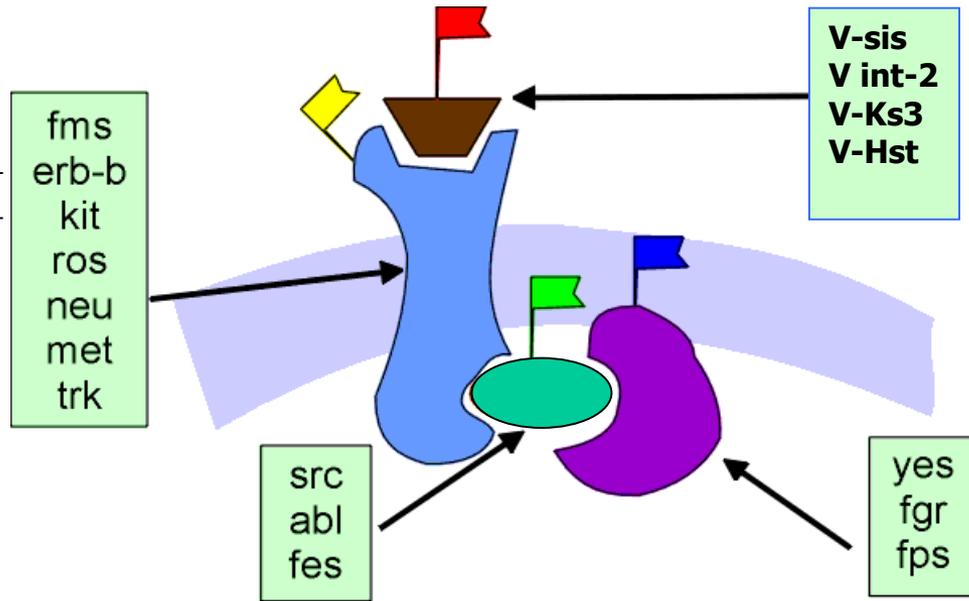
fms
erb-b
kit
ros
neu
met
trk

V-sis
V int-2
V-Ks3
V-Hst

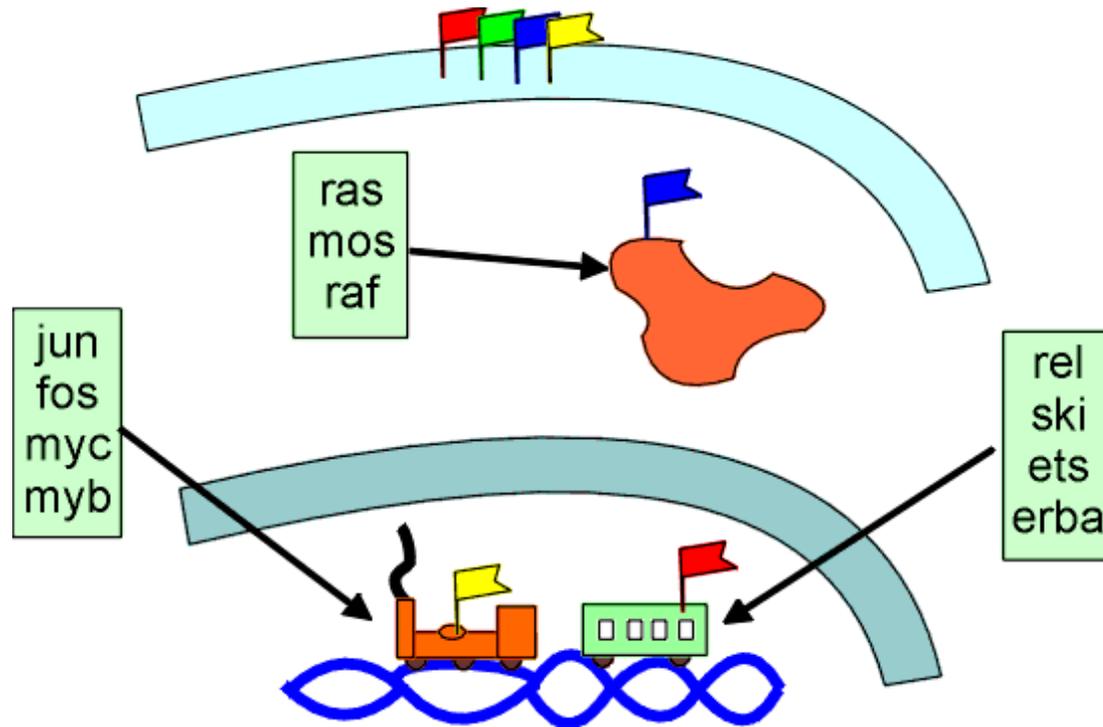
src
abl
fes

yes
fgr
fps

Tyrosine kinases



Facteurs cytoplasmiques et nucléaires



- Le neuroblastome est une tumeur maligne des cellules de la crête neurale, qui donnent naissance au système nerveux sympathique. Il s'agit d'une tumeur de l'enfant jeune (90% ont moins de 5 ans au diagnostic) qui représente 8 à 10% des cancers pédiatriques. Le neuroblastome peut se développer à partir d'une quelconque partie du système nerveux sympathique, le plus souvent au niveau abdominal.

Rétinoblastome

- Tumeur maligne de l'enfant survenant entre 20 mois et 2 ans et demi environ, développée aux dépens des rétinoblastes, qui sont les cellules précurseurs des cônes et des bâtonnets de la rétine (
- Cette tumeur large, qui empêche la vision, se traduit par un reflet blanchâtre de la pupille que l'on appelle une leucocorie. Cette tumeur rare (1 cas sur 20 000 environ) arrive au second rang des tumeurs de l'œil
- On ne retrouve pas toujours une cause héréditaire à cette maladie. Néanmoins, quand c'est le cas, la transmission se fait par l'intermédiaire des chromosomes non sexuels (transmission sur le mode autosomique). Elle touche alors les 2 yeux. Ce mode de transmission héréditaire est également qualifié de dominant, car il suffit que le gène porteur soit reçu de l'un des parents pour que l'enfant développe la maladie.
- Le gène coupable de la survenue des rétinoblastomes est le gène Rb qui se trouve sur le chromosome numéro 13.