



Spécialité : Master 2 Toxicologie

Examen : Xénobiotiques et Pathologies Tumorales

Durée : 01h 30

Nom & Prénom : .....

Note : .....

**Question 01 :** Cochez la ou les bonnes réponses (6 points).

1. Le stroma d'une tumeur comporte : **1**

- a. Des fibroblastes.
- b. Des cellules immunitaires.
- c. Des cellules endothéliales vasculaires.
- d. Des cellules tumorales.

2. Les mutations : **1**

- a. Sont toujours provoquées par l'exposition à des agents mutagènes.
- b. Peuvent être favorisés par certaines infections virales.
- c. Peuvent apparaître de façon spontanée.
- d. Peuvent être provoquées par l'environnement et/ou le mode de vie.

3. L'apoptose : **1**

- a. Est un processus permettant de stopper la prolifération tumorale.
- b. Fait intervenir les Bax comme protéines pro-apoptotiques.
- c. Induit une fragmentation du matériel génétique.
- d. Est un phénomène spécifique uniquement aux cellules cancéreuses.

4. Parmi ces gènes, indiquez les oncogènes : **1**

- a. RAS
- b. Rb
- c. Bcl2
- d. EGFR

5. Les xénogreffes : **1**

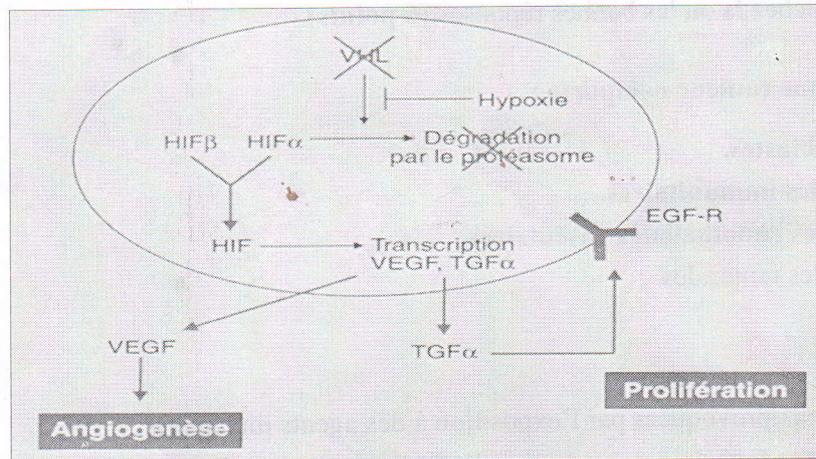
- a. Sont généralement réalisés sur des animaux immunodéficients.
- b. Sont dit orthotopiques quand le tissu tumoral est greffé en position sous-cutanée ou en intra-musculaire.
- c. Sont des modèles dans lesquels nous avons induit une invalidation d'un gène.
- d. Sont des modèles reflétant parfaitement l'hétérogénéité intra et inter-patients.

6. Les microsatellites sont : **1**

- a. Des séquences d'ADN formées par une répétition de motifs composés de 1 à 8 nucléotides.
- b. Des séquences répétées dont l'instabilité est impliquée dans le cancer colorectal.
- c. Des séquences répétées dont l'instabilité est impliquée dans le cancer Bronchopulmonaire.

d. Des séquences répétées dont l'instabilité est due à une déficience des systèmes de réparations MLH1, MSH2.

**Question 02 : (6 points)**



1. Qu'appelle-t-on la voie de signalisation représentée dans le schéma ci-dessus ?

VHL/HIF/VEGF 1

2. D'après ce schéma, expliquez le rôle du gène VHL ? Quelle est la conséquence de son inactivation ?

La protéine VHL provoque, en conditions normales, la dégradation de HIF $\alpha$  par le protéasome. En condition d'hypoxie, cette dégradation est inhibée, et HIF $\alpha$  peut se lier à HIF $\beta$  pour former le facteur de transcription actif, HIF, qui stimule l'expression des gènes codant pour le TGF $\alpha$  et le VEGF. En l'absence de VHL (inactivation), HIF $\alpha$  est activé de façon indépendante de toute hypoxie, et il existe une surexpression constitutive du TGF $\alpha$  et du VEGF. Le TGF active alors le récepteur EGFR, provoquant ainsi la prolifération excessive et incontrôlée des cellules rénales, tandis que le VEGF stimule l'angiogenèse. 4

3. Les cancers caractérisés par une inactivation du gène VHL touchent le plus souvent un organe bien précis, lequel ?

Le rein 1

**Question 03 : (8 points)**

1. La fumée de cigarette contient de nombreuses substances cancérigènes dont le benzo(a)pyrène qui est transformé dans les cellules en un métabolite très réactif provoquant des mutations au niveau de l'ADN.

- Citez le nom de ce métabolite en précisant le type de mutation induite : Le benzo(a)pyrène diol époxyde, ce métabolite se fixe de manière covalente formant des adduits à l'ADN. 1

- Précisez la cible principale de ce métabolite au niveau de l'ADN et quelle est la conséquence de la mutation après réplication ?

La cible principale de ce métabolite est la guanine. La guanine ainsi modifiée s'apparie pas avec une cytosine mais plutôt avec une adénine provoquant après deux réplication une transversion (G:C  $\rightarrow$  T:A) (substitution de G en T). 2

2. Le benzo(a)pyrène est un agent génotoxique provoquant à la fois des cassures au niveau de l'ADN et des pertes de chromosomes, qu'appelle-t-on cet agent ?

Un agent clastogène et aneugène 0,5

- Quel est le test de génotoxicité le plus convenable pour évaluer son pouvoir mutagène ?

Le test du micronoyau 0,5

3. Des chercheurs ont étudié les mutations décelées chez trois groupes d'individus : les individus du groupe 1 sont non-fumeurs et non consommateurs d'alcool, ceux du groupe 2 sont fumeurs, mais non consommateurs d'alcool et ceux du groupe 3 sont fumeurs et consommateurs d'alcool. Les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Mutations décelées au niveau du gène p53	Nombre	2	5	9
	Type	transversion	transversion	transversion, délétion, insertion et cassures de brins
Résultat : Nombre d'individus atteints de cancer		limité	moyen	Elevé

- Expliquez les résultats obtenus :

Les résultats obtenus indiquent que chez les individus fumeurs (groupe 2), le nombre de mutations par transversion au niveau du gène p53 est égal à 5 et le nombre d'individus atteints de cancer est moyen ; par rapport aux individus non-fumeurs présentant seulement 3 mutations. Ceci pourrait être expliqué par le fait que le tabac contient de nombreuses molécules génotoxiques y compris le benzo(a)pyrène qui est un agent initiateur et un puissant cancérigène. Donc la consommation du tabac est associée à une augmentation du risque de développer un cancer.

Chez les individus fumeurs et consommateurs d'alcool, nous avons enregistré le nombre de mutations le plus élevé (= 9). De plus, les mutations sont de plusieurs types : des délétions, des insertions et des cassures de brins en plus des transversions. On peut dire que l'alcool est un agent promoteur qui favorise l'expression des lésions (mutations) et par conséquent l'incidence des cancers, c'est ce qui explique la diversité et la quantité de mutations ainsi que le nombre élevé d'individus atteints de cancers chez le groupe 3.

3