

Hémato – Oncogénèse

Stade de différenciation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Hémopathies immatures</u> : leucémies aiguës ▪ <u>Hémopathies matures</u> : leucémies chroniques, syndromes myélo- ou lymphoprolifératifs, lymphomes (↔ localisations tissulaires de syndromes lymphoprolifératifs)
Propriétés des cellules tumorales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Multiplications cellulaire anormale : nbr illimité de divisions sans sénescence, multiplication en l'absence de facteurs de croissance, perte d'inhibition de contact, perte de dépendance d'ancrage ▪ Perte des capacités d'apoptose ▪ Anomalie voire perte de la différenciation
Etiologies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiations ionisantes : leucémies aiguës ou chroniques ▪ Chimiothérapies anticancéreuses : leucémies aiguës myéloïdes ▪ Benzène : leucémies aiguës ou chroniques ▪ Pesticides : lymphomes ▪ EBV : lymphomes de type B ▪ Virus herpès 8 : lymphome de type B ▪ Virus HTLV 1 : leucémies et lymphomes T ▪ VIH : lymphome B ▪ VHC : sd lymphoprolifératifs B ▪ Helicobacter pylori : lymphomes B gastriques ▪ Déficits immunitaires congénitaux ou acquis : favorisent dvlpt des lymphomes B ▪ Gènes RUNX1, CEBPA, GATA2 : leucémies aiguës myéloïdes ▪ Trisomie 21 : leucémies ▪ Gènes TP53, WT1, NF1 : favorisent dvp de tumeurs solides et hémopathies
Mécanismes moléculaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Translocations chromosomiques avec gène de fusion => ARN hybride <ul style="list-style-type: none"> ○ t(9 ;22) : leucémie lymphoïde chronique ○ t(15 ;17) : leucémie aigue promyélocytaire ○ t(2 ;5) : lymphomes anaplasiques ▪ Translocations avec substitution de promoteurs => hyper expression de ARN de la protéine <ul style="list-style-type: none"> ○ t(8 ;14) : lymphome de Burkitt ○ t(14 ;18) : lymphome folliculaire ○ t(11 ;14) : lymphome du manteau ▪ Duplications/amplifications : gène FLT3 (leucémie aigüe myéloïde) ▪ Délétions : monosomie 5 ou 7 (leucémies aigüe myéloïdes), délétions des bras longs 11q et 13q (leucémie lymphoïde chronique) ▪ Mutations ponctuelles => remplacement d'un aa par un autre, création d'un codon stop, décalage du cadre de lecture, épissage anormal, expression anormale ▪ Gain de fonction de gènes oncogènes ▪ Perte de fonction de gènes anti-oncogènes (ex : gène RB ou TP53) ▪ Modifications de la régulation épigénétique (état de compaction de la chromatine, accessibilité d'un gène à des facteurs de transcription) : méthylation de ADN (TET2, IDH1, IDH2, DNMT3) ou modifications des histones (MLL, EZH2, ASXL) ▪ Micro-ARN régulant expression d'autres gènes : modification stabilité de ARN messager (dégradation) ou action sur la traduction (répression) : délétions de miR-15a et miR-16 (leucémie lymphoïde chronique)
Conséquences cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de la signalisation (=> indépendance vis-à-vis des signaux) : protéine JAK2 (mutée dans sd myéloprolifératifs) ▪ Altérations de protéines du cycle cellulaire : hyper-expression de cycline D1 (t(11 ;14)) dans lymphome B ▪ Blocage de apoptose : hyper-expression de Bcl-2 (t(14 ;18)) ▪ Anomalies de la différenciation (++) dans leucémies aiguës (myéloïdes ++) ▪ Diminution du contrôle de l'intégrité du génome : inactivation de p53 => instabilité génétique et accumulation de lésions génomiques

Pathologies	Leucémie myéloïde chronique (LMC)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sd myéloprolifératif : stimulation anormale des lignées myéloïdes (granuleuse ++) ⇔ hyperleucocytose à PN + passage de cell immatures dans le sang ▪ 3 phases : <ol style="list-style-type: none"> 1) Chronique : différenciation conservée 2) Accélérée 3) Blastique ⇔ transformation en leucémie aigüe ▪ Chromosome Philadelphie t(9 ;22) => gène de fusion BCR-ABL => protéine de fusion => activité tyrosine-kinase anormale ▪ Lors phase évolutive : anomalies chromosomiques supplémentaires et perte progressive de la capacité de différenciation => émergence d'un sous-clone – différencié mais capacité de prolifération +++ => maladie + agressive et – sensible au Tt ▪ Dg : cytogénétique (ADN de fusion) , biologie mol (ARN + suivi de réponse au Tt et évolution de la maladie) ▪ Tt : inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib : Glivec®) bloque accès ATP pour la protéine. Mais pas d'action sur cell souches leucémiques. Apparition de R => inhibiteurs de TK de 2^{ème} G° (dazatinib, nilotinib)
	Leucémie aigüe à promyélocytes (LAP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ = prolifération de cellules myéloïdes bloquées dans leur différenciation au stade de promyélocytes envahissant moelle et sang ▪ t(15 ;17) => protéines de fusion PML-RARα => insensibilité à acide rétinoïque => blocage permanent de la différenciation myéloïde ▪ Tt : doses + élevées d'acide rétinoïque (=> reprise de la #° et apoptose des cellules leucémiques) + arsenic trioxide (action sur #°, apoptose, dégradation PML-RARα => potentialisation de action de acide rétinoïque)
	Polyglobulie (maladie de Vaquez)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sd myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythroblastique => ↑ Hb +/- hyperleucocytose et hyperplaquettise ▪ Indépendance des précurseurs vis-à-vis de EPO ▪ Mutation V617F => mutation de JAK2 (activation constitutive du R à EPO) ▪ Dg : détection de la mutation + polyglobulie ▪ Tt : thérapeutiques ciblant JAK2 (en essais cliniques)
	Myélodysplasies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémopathies : anomalie de hématopoïèse => cytopénies (anémie, leucopénie, thrombopénie) ▪ Evolution vers leucémie aigüe myéloblastique ▪ Tt : agents déméthylants (5-azacytidine (Vidaza®)) agissent sur la régulation épigénétique globale