Hémato – Oncogénèse

Stade de différentiation	▪ Hémopathies immatures : leucémies aigües ▪ Hémopathies matures : leucémies chroniques, syndromes myélo- ou lymphoprolifératifs, lymphomes (⇔ localisations tissulaires de syndromes lymphoprolifératifs)
Propriétés des cellules tumorales	▪ **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 différentiation**
Etiologies	▪ **Radiations ionisantes** : leucémies aigües ou chroniques ▪ **Chimiothérapies anticancéreuses** : leucémies aigües myéloïdes ▪ **Benzène** : leucémies aigües 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 aigües myéloïdes ▪ **Trisomie 21** : leucémies ▪ **Gènes TP53, WT1, NF1** : favorisent dvp de tumeurs solides et hémopathies

Mécanismes moléculaires	▪ **Translocations chromosomiques avec gène de fusion** => ARN hybride
	  ○ 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
	  ○ 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	▪ **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 différentiation** (++ dans leucémies aigües (myéloïdes ++)) ▪ **Diminution du contrôle de l'intégrité du génome** : inactivation de p53 => instabilité génétique et accumulation de lésions génomiques

Pathologies	**Leucémie myéloïde chronique (LMC)**	▪ Sd myéloprolifératif : **stimulation anormale des lignées myéloïdes (granuleuse ++)** ⇔ **hyperleucocytose** à PN + **passage de cell immatures** dans le sang ▪ 3 phases : 1) **Chronique** : différentiation 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 différentiation => 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 2ème G° (**dazatinib, nilotinib**)
	Leucémie aigüe à promyélocytes (LAP)	▪ = 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 apoptoose des cellules leucémiques) + **arsenic trioxide** (action sur #°, apoptose, dégradation PML-RARα => potentialisation de action de acide rétinoïque)
	Polyglobulie (maladie de Vaquez)	▪ 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	▪ 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