

Université Claude Bernard Lyon 1



Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2021– 2022

Unité d'Enseignement

Spécialité médecine

Correction détaillée

**Aurélie BORDEL
Gaëtan Le Poder
Juliette RAGON**

Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
1	AD
2	CDE
3	ABC
4	ABD

Question 1 - Concernant les cellules souches, quelles sont la(les) proposition(s) justes : AD

- A. Les cellules souches embryonnaires en culture ont un pouvoir de prolifération illimitée.
- B. Le maintien des cellules souches dans le fond de la crypte intestinale utilise le système de répulsion mutuelle des protéines de membrane du couple Delta-Notch.
- C. L'activation de la voie Wnt induit la dégradation de la β -caténine.
- D. Lors de la division des cellules souches satellites, la chromatide formée du brin matrice est plus souvent retenue dans la cellule qui reste souche.
- E. Les cellules pluripotentes induites sont propices à l'utilisation en médecine régénérative.

A VRAI C'est leur principale caractéristique, elles ont une vitesse de prolifération lente mais un pouvoir de prolifération illimité, contrairement aux cellules souches adultes qui elles ont un pouvoir de prolifération limité.

B FAUX Le système de répulsion mutuelle des protéines de membrane du couple Delta-Notch permet la différenciation en cellule différencié de l'intestin, soit en entérocyte soit en cellule sécrétoire. C'est la voie **Ephrin** qui inhibe la migration des cellules souches et de Paneth hors de la crypte.

C FAUX Au contraire, la **β -caténine est dégradé en** continue en condition basale mais lorsque la voie Wnt intervient, cette dégradation va cesser et la β -caténine va s'accumuler dans le cytoplasme. **Wnt** est le ligand du récepteur **Frizzled** qui va recruté **Dishevelled** qui va lui-même recruté et **dissocier le complexe kinase qui participe à la dégradation de la β -caténine.**

D VRAI C'est vrai, on parle d'hypothèse du brin immortel et c'est ce qui permet de diminuer le risque de mutation car ce risque est effectivement plus élevé pour le brin néo-synthétisé (erreur de synthèse de l'ADN).

E FAUX Les cellules IPS ne peuvent pas encore être utilisées en médecine régénérative pour combler les déficiences d'un organisme adulte (associées à 1 risque élevé de survenue de cancer), elles sont en revanche utilisées comme modèles de pathologies pour des études in vitro.

Question 2 - Concernant la sénescence cellulaire, quelles sont la(les) proposition(s) justes : CDE

- A. La télomérase des bactéries est continuellement active.
- B. Lors d'un stress cellulaire, p53 activée augmente la transcription de Rb.
- C. L'inhibition naturelle de la télomérase dans les cellules somatiques joue un rôle protecteur contre le cancer.
- D. Le complexe shelterin empêche que les extrémités chromosomiques soient reconnues comme une cassure double brin par le système de détection des dommages à l'ADN.
- E. Un blocage expérimental de l'entrée en sénescence entraîne un retard de la cicatrisation cutanée.

A FAUX Les bactéries n'ont pas de télomérase, contrairement aux hommes, les bactéries ont un génome circulaire et non donc pas de télomère aux extrémités des chromosomes (parce qu'il n'y a pas d'extrémités 😊).

B FAUX Rb est une protéine inactivée par plusieurs complexes cycline-Cdk comme on le voit sur le schéma, son inactivation est faite via une phosphorylation. Lorsque p53 est actif, il induit l'expression

de p21 (CKI) qui lui inhibe les complexes cycline-Cdk inhibiteurs de Rb ; donc **p53 induit l'arrêt de l'inactivation de Rb.**

C VRAI La télomérase permet l'allongement de la vie des cellules, elle a donc une activité oncogénique lorsqu'elle est surexprimée ou hyperactivée. Son inhibition naturelle protège donc contre la survenue de cancer.

D VRAI Shelterin se lie aux séquences télomériques (TTAGGG), induit la formation de la boucle T, ce qui empêche le télomère d'être reconnu comme étant un dommage à l'ADN, notamment par le système NHEJ.

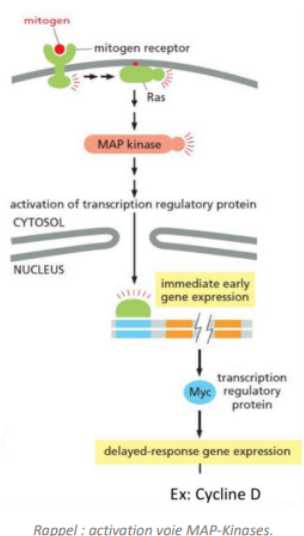
E VRAI On le voit sur cette expérience où un double KO de p21 et p16 a été effectué (les protéines participant à l'entrée en sénescence).

Question 3 - Les gènes suivants sont des proto-oncogènes : ABC

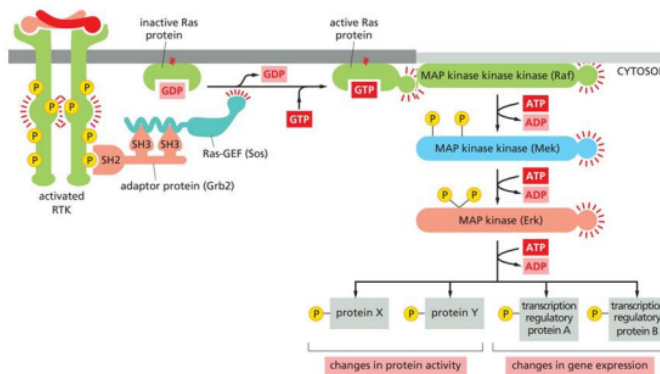
- A. *APC* (adenomatous polyposis coli)
- B. *MYC*
- C. *RAS*
- D. *TP53* (codant la protéine p53)
- E. *PTEN* (phosphatase du phosphatidyl-inositol tri-phosphate)

A FAUX APC fait partie du complexe kinase qui permet la dégradation de la β -caténine, c'est donc un inhibiteur de la voie Wnt. Or la voie Wnt maintient l'état prolifératif et indifférencié à la base de la crypte, un état prolifératif et indifférencié est caractéristique d'une cellule cancéreuse ; donc lorsqu'APC est moins ou pas exprimé, la voie Wnt est surexprimé et peut évoluer vers le développement d'un cancer. C'est donc un gène suppresseur de tumeur car les oncogènes sont leur hyperactivation qui peut mener à un état tumoral. -> trouvé inactivé dans 80% des K coliques ; forme familiale : 1 allèle muté hérité, puis une 2^e mutation acquise au sein d'un polype (prolifération excessive)

B VRAI Myc est un facteur de transcription activant le cycle cellulaire, si il est surexprimé, la prolifération va être excessive (caractéristique d'une cellule tumorale). Myc est donc un proto-oncogène, si il est surexprimé ou hyperactivé, il deviendra un oncogène. (identifié par virus oncogénique)



C VRAI Myc fait partie de la voie Ras, donc si Myc est un proto-oncogène, Ras aussi. (identifié par virus oncogénique)



Rappel : activation voie Ras-MapK.

D FAUX p53 active la sénescence et inhibe le cycle cellulaire (ou l'apoptose, selon le type cellulaire), c'est un gène suppresseur de tumeur et pas un proto-oncogène.

E FAUX PTEN diminue la quantité de PIP3 qui induit la prolifération cellulaire, c'est donc un gène suppresseur de tumeur.

Question 4 - Les facteurs suivant agissent directement au niveau de la transcription : ABD

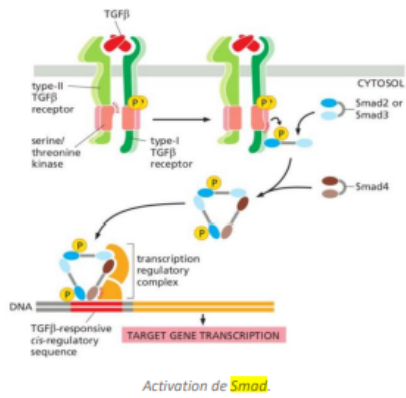
- A. Notch
- B. β -caténine
- C. Ras
- D. Smad
- E. Akt

A VRAI Notch inhibe la production de son ligand Delta dans la cellule voisine. Grâce à la translocation nucléaire du fragment intracellulaire après clivage protéolytique.

B VRAI La β -caténine va activer un certain nombre de gènes cibles, comme le facteur de prolifération Myc ou le facteur Lrg5 translocation nucléaire si inhibition de sa dégradation cytoplasmique par activation de la voie Wnt

C FAUX Ras ne va pas agir directement sur la transcription (reste à la mb plasmique), il active une cascade de phosphorylations (MAP kinases) dont la dernière protéine cible va t activer Myc qui ets un facteur de transcription.

D VRAI Smad agit directement sur la transcription comme on le voit sur le schéma :



E FAUX Akt n'agit pas directement sur la transcription (c'est une kinase), par exemple : Akt inhibe l'inhibiteur de mTOR donc active indirectement mTOR et c'est mTOR qui va agir sur la transcription. ; et phosphorylation des facteurs de transcription FoxO, ayant pour effet de les maintenir hors du noyau