

QCM1: La protéine p53 répond à l'action d'un agent génotoxique ou à l'expression d'un oncogène en induisant un arrêt de la prolifération des cellules ou apoptose. L'expression ou l'activité de la protéine p53 est perdue à des stades précoces de la transformation maligne dans de nombreux cancers humains. Cependant, l'expression de l'oncogène dans les cellules cancéreuses peut persister lors de la progression tumorale, donc après la perte de p53. Ces faits suggèrent que:

- A) l'inhibition de p53 est nécessaire pour la progression d'un cancer déjà établi
- B) p53 est un oncogène
- C) p53 intègre de nombreuses voies de réponse au stress
- D) p53 est un facteur de transcription
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM2: La protéine p53 est présente en grande quantité dans de nombreuses lignées de cellules issues de tumeurs humaines. Ce résultat:

- A) démontre que p53 a une fonction oncogène
- B) démontre que p53 est nécessaire à la sénescence
- C) suggère que p53 est un facteur pro-apoptotique
- D) démontre une addiction des cellules cancéreuses pour p53
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM3: Des expériences de transfert nucléaire d'ovocyte énucléée (abrégé en TNO) sur ovocyte d'agnelles (de race Scottish Blackface) ont été réalisées avec des noyaux provenant soit de cellules embryonnaires, soit de fibroblastes foetal soit de cellules épithéliales de glandes mammaire adulte. Après TNO, les ovocytes transférés ont été préculтивées dans un milieu spécial afin qu'ils se divisent comme un oeuf et atteignent le stade morula puis blastula. Le nombre de morula ou de blastocystes a été déterminé avant leur transfert dans l'utérus gravide d'une agnelle. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1: Résultats obtenus après transfert de noyau dans des ovocytes d'agnelle (en condition d'élevage classique, environ 6% des foetus sont perdus lors des gestations chez les agnelles).

Type cellulaire donneur	Nombre de transferts réussis (% par rapport au nombre de transferts tentés)	Nombre de morula ou de blastocystes obtenus (% par rapport au nombre de transfert réussi)	Nombre de morula ou blastocystes transférés	Nombre d'agneaux vivants (% par rapport au nombre de morula ou de blastocystes transférés)
Epithélium mammaire	277 (63)	29 (11,7)	29	1 (3,4)
Fibroblaste foetal	172 (84)	34 (27,4)	34	2 (5,9)
Cellules embryonnaires	385 (82)	90 (39)	72	4 (5,6)

Propositions concernant le tableau 1:

- A) Le type de cellules donneuse influence le pourcentage de transferts réussis.
- B) Plus les cellules donneuses sont différenciées, moins le pourcentage d'oeuf atteignant le stade morula ou blastocyste est important
- C) Le rendement en nombre d'agneaux vivants par rapport au nombre de morula/ blastocystes transférés est équivalent pour les cellules donneuses de type embryonnaire ou foetal
- D) Une cellule donneuse adulte ne permet pas le clonage
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM4: Les télomères forment l'extrémité des chromosomes. La taille de l'ADN qui les constitue se raccourcit à chaque cycle réplicatif. La taille de l'ADN télomérique est donc une sorte d'horloge biologique comptant le nombre de divisions cellulaires. La taille des télomères des cellules d'un agneau obtenu par TNO à partir de noyau de cellule épithéliale mammaire (appelé Dolly) a été déterminé (figure 1).

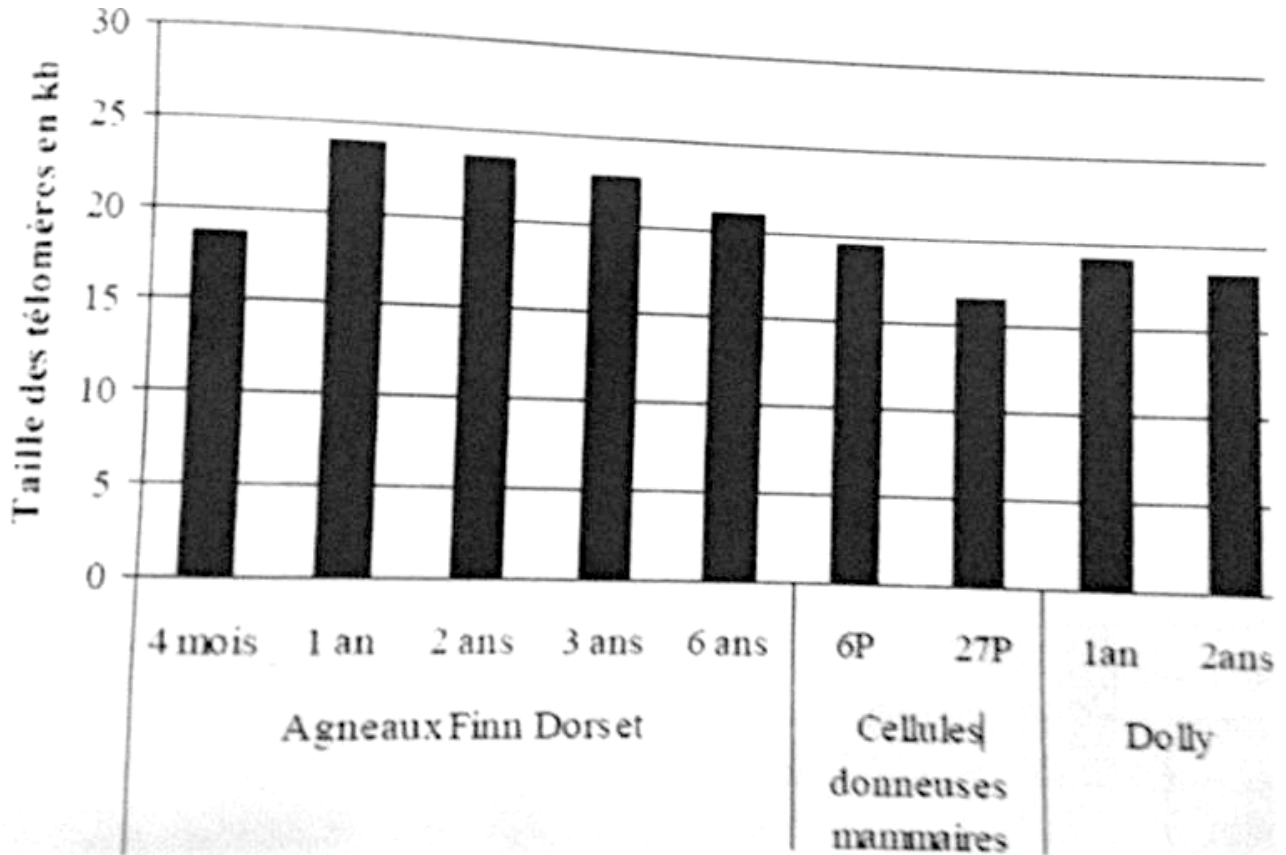


Figure 1: taille de l'ADN télomérique chez l'individu clone (Dolly). L'animal clone à partir des cellules épithéliales mammaires s'appelle Dolly. La donneuse des cellules épithéliales mammaires avait 6 ans au moment du prélèvement, elle est de la race Finn Dorset. Avant le TNO ayant donné naissance à Dolly, les cellules épithéliales prélevées à partir de cet animal ont été cultivées en laboratoire et ont effectué 6 (6P) ou 27 (27P) divisions sur boîte de Pétri. Ce sont les cellules 27P qui ont été utilisées pour le TNO. La taille de l'ADN des télomères des cellules épithéliales donneuses et de Dolly ou d'agneaux de la race Finn Dorset à différents âges a été déterminée. kb = kilobase. Les résultats du tableau 1 et de la figure 1 démontrent que:

- A) La taille des télomères diminue progressivement avec l'âge entre 1 et 6 ans chez les agneaux Finn Dorset
- B) Dolly présente des télomères courts en comparaison avec un agneau Finn Dorset du même âge;
- C) La technique du TNO permet d'augmenter la taille des fragments d'ADN télomérique des cellules donneuses
- D) Les cellules de Dolly ont effectué plus de divisions que celles d'agneaux de même âge obtenus par élevage classique
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM5: On a établi une lignée de cellules progénitrices de foie de souris appelée TRE, où l'expression de p53 peut être contrôlée à façon par la doxycycline (abrégée par DOX). En absence de DOX, les cellules TRE n'expriment pas p53. En présence de DOX, les cellules TRE expriment p53. On établit également une autre lignée de cellules progénitrices du foie appelée MLS où l'expression de p53 est inhibée constitutivement, c'est à dire qu'en présence ou en absence de DOX, il n'y a pas expression de p53. Suivant les expériences, les cellules TRE et MSL sont infectées par un virus co-exprimant l'allèle oncogénique RasV12 et le gène déterminant la synthèse de la GFP (appelé vGFP-Ras) ou avec un virus exprimant GFP uniquement (appelé vGFP). Après transplantation dans la souris, on suit la formation de carcinome du foie en mesurant le volume des tumeurs dans des souris traitées avec de la DOX ou dans des souris sans traitement à la DOX. Il est important de noter que ce traitement des souris à la DOX peut s'effectuer au moment de la transplantation des cellules ou 10 jours après la transplantation. Le volume des carcinomes hépatiques est mesuré 20 jours après la transplantation des cellules. Les résultats sont résumés dans le tableau 2 suivant:

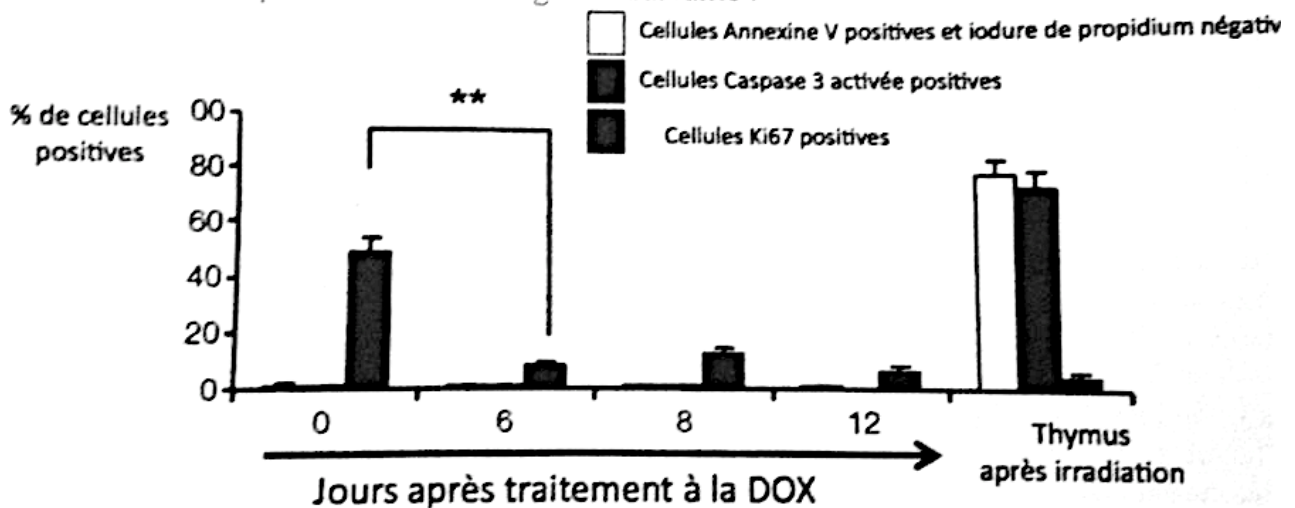
Lignée transplantée	Type de virus transduit	Souris jamais traitées par la DOX	Souris traitées avec la DOX au moment de la transplantation des cellules	Souris traitées avec la DOX 10 jours après la transplantation des cellules	Volume de la tumeur 10 jours après la transplantation (cm ³)	Volume de la tumeur 20 jours après la transplantation (cm ³)
TRE	vGFP	+			0	0,2
TRE	vGFP		+		0	0
TRE	vGFP-Ras	+			0,5	1
TRE	vGFP-Ras		+		0	0
TRE	vGFP-Ras			+	0,5	0
MLS	vGFP-Ras	+			0,5	1
MLS	vGFP-Ras		+		0,5	1
MLS	vGFP-Ras			+	0,5	1

Propositions concernant les résultats du tableau 2.

- A) La DOX est toxique pour les cellules de carcinome hépatique
- B) La GFP est exprimée dans les cellules cancéreuses
- C) L'inhibition de la protéine p53 n'est pas nécessaire pour la progression des carcinomes hépatiques
- D) L'allèle RasV12 est un gène suppresseur de tumeur
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM6: Après le traitement à la DOX des souris transplantées avec des cellules TRE transcrites par vGFP-Ras (cf. question précédente), on a suivi le pourcentage des cellules cancéreuses qui sont positives pour la caspase 3 activée ainsi que celles qui sont positives pour l'annexine V et négatives pour l'iodure de propidium. Enfin, les cellules cancéreuses positives pour Ki67 sont celles capables de proliférer. Comme contrôle, on a étudié ces populations de cellules dans des thymus de souris irradiées.

Les résultats sont présentés dans la figure 2 suivante:



Les résultats de la figure 2:

- A) suggèrent que le rétablissement de p53 dans une tumeur établie induit la nécrose des cellules
- B) démontrent que l'activation de p53 déclenche l'apoptose
- C) suggèrent que le rétablissement de p53 peut être une stratégie thérapeutique anti-cancer
- D) suggèrent que l'allèle RasV12 active la caspase 3.
- E) Toutes les réponses sont fausses

QCM7: Après le traitement à la DOX des souris transplantées, les cellules TRE cancéreuses accumulent les marqueurs de la sénescence SA-béta-Galactosidase et p16. L'examen des cancers après la réactivation de p53 montre un infiltrat de cellules inflammatoires dont des macrophages et des polynucléaires. Si les souris transplantées par les cellules TRE transduites par vGFP-Ras sont traitées à la fois par la DOX et le chlorure de Gadolinium, connu pour détruire les macrophages, on observe un retard dans l'involution des cancers hépatiques. Ces résultats, et ceux du tableau 2 et de la figure 2:

- A) démontrent que les cellules nécrotiques sont éliminées par phagocytose
- B) suggèrent que les cellules sénescents induisent un signal pro-inflammatoire
- C) suggèrent que le chlorure de gadolinium est toxique pour les cellules qui expriment p53
- D) suggèrent que les macrophages contribuent à la régression du volume des tumeurs après le traitement à la DOX
- E) Toutes les réponses sont fausses