

ANNEE D' ETUDES : P.C.E.M. 1

EPREUVE DE MAI

EPREUVE DE : BIOLOGIE CELLULAIRE

Date : **Mercredi 18 mai 2005**

Heure : **de 09H30 à 11H00**

Enseignant Responsable : **Professeur Eric GILSON**

TYPE D' EPREUVE : **QCM**

Durée de l'épreuve : **1 Heure et 30 minutes**

Coefficient / Notation : **S/10**

Le fascicule comporte 15 pages, numérotées de la page 1 à 15

Nom du candidat : .....

Prénom : .....

Numéro de place : .....

SIGNATURE

INSTRUCTIONS POUR L' EPREUVE

Usage de la calculatrice  oui  
 non

1. Les questions QCM sont sans patron de réponses. Chaque question comporte cinq propositions.
2. **Vous devez cocher sur la grille de réponse uniquement les propositions exactes (de 0 à 5 possibilités par question).**
3. Toute marque qui apparaît en dehors des emplacements qui vous sont réservés peut motiver un zéro à votre épreuve.
4. Communications : depuis l'instant où vous aurez reçu votre cahier d'épreuves jusqu'à celui où vous aurez rendu la grille de réponse optique, **toute communication est interdite** quel qu'en soit le prétexte ou la nature. En cas de besoin, adressez-vous exclusivement aux surveillants présents dans la salle.
5. Rendre le fascicule des questions avec la fiche-réponse

**Attention !**

Vos réponses portées sur la grille de réponse QCM seront lues par un procédé optique qui implique obligatoirement que les cases correspondantes soient franchement et entièrement noircies et non pas seulement très légèrement ou partiellement crayonnées.

Le poliovirus est un virus de la famille des picornaviridae. C'est un virus à ARN simple brin à polarité positive. C'est un virus nu dont la capsidie a une structure icosaédrique. Le virus a une grande affinité pour les cellules nerveuses motrices de la corne antérieure de la moelle épinière. Une multiplication à l'intérieur de ces cellules provoque leur destruction et une paralysie qui caractérise la poliomyélite. Il existe un vaccin constitué d'une suspension virale obtenue par culture sur cellule Vero, purification et inactivation par le formol.

**Question 1. Propositions concernant le poliovirus.**

- A – C'est un virus résistant dans le milieu extérieur.
- B - La fixation du virus sur les récepteurs cellulaires se fait par l'intermédiaire des protéines de la capsidie.
- C – Le génome présente des analogies avec les ARNm des cellules eucaryotes.
- D – La synthèse des protéines virales peut commencer dès la décapsidation.
- E - L'immunisation obtenue par vaccination perturbe la phase de réplication.

La pneumonie franche lobaire aiguë de l'adulte jeune est due à une bactérie à Gram positif : *Streptococcus pneumoniae*. C'est une bactérie capsulée. La pénétration dans l'organisme se fait par voie aérienne, par propagation le long de l'arbre bronchique. *Streptococcus pneumoniae* était habituellement sensible à la pénicilline mais, aujourd'hui, de nombreuses souches présentent une sensibilité diminuée ou même une résistance à cet antibiotique.

**Question 2. Propositions concernant *Streptococcus pneumoniae*.**

- A - La capsule est un facteur de virulence.
- B - La capsule est de nature protéique.
- C– Les propriétés antigéniques de la capsule permettent son usage comme agent vaccinant.
- D – La sensibilité à la pénicilline de cette espèce peut s'expliquer par un mécanisme de fragilisation de la capsule bactérienne.
- E - La résistance à la pénicilline de cette espèce peut s'expliquer par une mutation sur un gène codant pour une protéine provoquant une baisse de l'affinité de l'antibiotique pour celle-ci.

*Escherichia coli* est un bacille à Gram négatif, élément habituel de la flore intestinale, régulièrement reconnu comme agent d'infection urinaire, pathologie principalement féminine. La contamination de l'arbre urinaire se fait le plus souvent par voie ascendante et cette bactérie est fréquemment résistante aux pénicillines A, antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

**Question 3. Propositions concernant *Escherichia coli*.**

- A – C'est une bactérie visible en microscopie optique car sa taille est de l'ordre de 1 à 2 micromètres.
- B - Elle se distingue des bactéries à Gram positif par la structure de sa paroi qui apparaît homogène en microscopie électronique.
- C – Elle adhère aux cellules uro-épithéliales grâce à des fimbriae .
- D – Une modification de la flore vaginale constitue un facteur prédisposant à l'infection.
- E – L'hydrolyse des bêta-lactamines par des enzymes bactériens est un mécanisme susceptible d'expliquer la résistance des bactéries à Gram négatif à ces antibiotiques.

La protéine p53 a été découverte en 1979 grâce à sa propriété de former un complexe avec l'antigène T du virus oncogène à ADN, SV40. Depuis, cette protéine a été identifiée comme une protéine ubiquitaire exprimée à des taux variables selon le type cellulaire et les conditions physiologiques de croissance.

**Question 4. Propositions concernant la culture des cellules en laboratoire.**

- A- Les fibroblastes issus d'une biopsie de peau d'un individu ne présentant aucune pathologie sont incapables de se multiplier dans des boîtes de Pétri.
- B- Les cellules humaines peuvent se multiplier indéfiniment en laboratoire à condition de renouveler régulièrement leur milieu de culture.
- C- Les cellules issues des tumeurs humaines ne peuvent pas se diviser en laboratoire.
- D- On peut immortaliser des cellules humaines normales en les infectant avec un virus oncogène.
- E- Les cellules en sénescence sont métaboliquement inactives.

**Question 5. La protéine p53 est présente en grande quantité dans de nombreuses lignées de cellules issues de tumeurs humaines. Ce résultat démontre que p53 :**

- A- a une fonction oncogène;
- B- est nécessaire à la sénescence;
- C- est un facteur pro-apoptotique;
- D- est phosphorylée dans les cancers;
- E- régule la prolifération cellulaire.

On dit qu'une cellule adhérente est transformée lorsqu'elle est capable de croître *in vitro* en trois dimensions (par exemple dans une surcouche d'agar mou) et en absence de sérum. On dit qu'une cellule est tumorigène lorsqu'elle est capable d'induire la formation d'une tumeur une fois injectée par voie sous-cutanée dans des souris immunodéprimées.

**Question 6. Propositions concernant la transformation et la tumorigénicité des cellules.**

- A- Le fait de croître en absence de sérum implique une signalisation mitogénique autocrine.
- B- Les cellules transformées sont incapables de croître sans support d'ancrage.
- C- Le sérum est une source de facteurs de croissance pour les cellules en culture.
- D- Les cellules transformées sont bloquées à la transition G1/S du cycle cellulaire.
- E- On utilise des souris immunodéprimées pour empêcher les cellules injectées d'être éliminées par le système immunitaire.

Lorsque des fibroblastes non transformés de souris sont transfectés avec un gène *ras* muté, codant pour une forme constitutivement activée de Ras, il n'y a pas d'augmentation du nombre de cellules pouvant croître dans une surcouche d'agar mou. Lorsque ce gène *ras* muté est transformé avec le gène déterminant la synthèse de l'antigène T du virus SV40, on observe une augmentation du nombre de colonies pouvant se former dans de l'agar mou et les cellules sont capables de proliférer sans sérum. Lorsque l'ADNc du gène *p53*, isolé à partir de cellules de cellules humaines normales, est transfecté dans les fibroblastes de souris, exprimant ou non le gène *ras* muté, il n'y a pas transformation cellulaire. Par contre, l'ADNc du gène *p53* isolé à partir de cellules d'un carcinome du colon (appelé *p53c*) est capable de transformer les fibroblastes de souris seulement lorsqu'il est cotransfecté avec le gène *ras* muté. La

cotransfection de *p53c* et du gène de l'antigène T ne permet pas de transformer les cellules. Enfin, des réarrangements inactivateurs du gène *p53* apparaissent au cours de l'induction des leucémies murines par le virus d'érythroleucémie de Friend.

**Question 7. Ces résultats :**

- A- suggèrent que *p53* est un gène suppresseur de tumeur;
- B- démontrent que les gènes *ras* muté et *antigène T* coopèrent pour transformer les cellules;
- C- démontrent que *ras* muté et *p53* coopèrent pour transformer les cellules;
- D- suggèrent une dominance de la fonction de *p53c* sur *p53*;
- E- démontrent une interaction entre les produits des gènes *p53c* et *antigène T*.

**Question 8. De plus, ces résultats :**

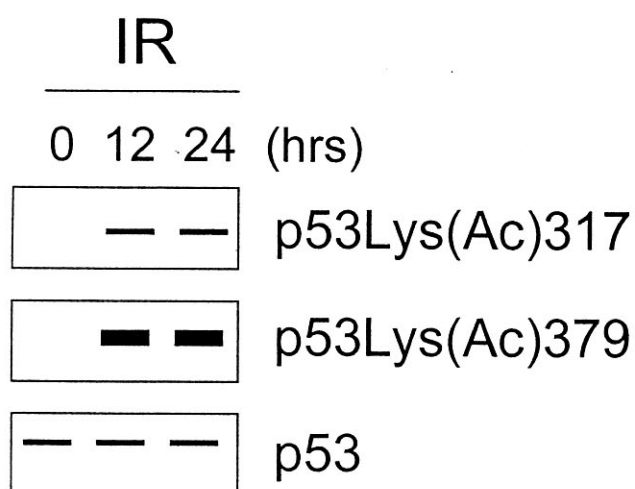
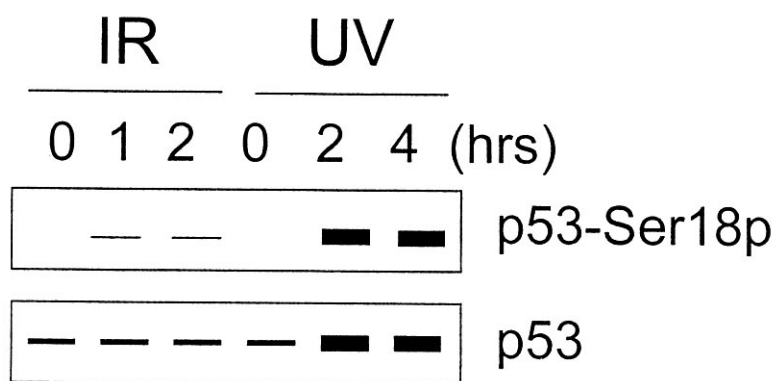
- A- démontrent que *p53c* est tumorigène;
- B- sont incompatibles avec une structure oligomérique de la protéine p53;
- C- suggèrent que l'antigène T inactive p53;
- D- démontrent que *ras* muté peut contribuer à la transformation cellulaire;
- E- montrent que toutes les cellules transformées sont tumorigènes.

**Question 9. Enfin, ces résultats :**

- A- suggèrent que *ras* muté et *p53c* coopèrent pour transformer les cellules;
- B- démontrent que l'activation constitutive de Ras est suffisante pour transformer les cellules;
- C- suggèrent que la transformation cellulaire peut nécessiter plusieurs événements;
- D- démontrent que les produits des gènes *p53c* et *ras* muté interagissent;
- E- suggèrent que les séquences des gènes *p53* et *p53c* sont différentes.

**Question 10. Les résultats de la figure 1 démontrent:**

- A- qu'après traitement UV, il y a augmentation de la quantité de protéine p53;
- B- que la phosphorylation de p53 en Ser 18 entraîne sa stabilisation;
- C- que les radiations ionisantes entraînent l'acétylation de p53 sans affecter sa stabilité;
- D- que les modifications post-traductionnelles de p53 sont différentes suivant le type de rayonnement;
- E- la protéine p53 est phosphorylée après traitement aux radiations ionisantes.



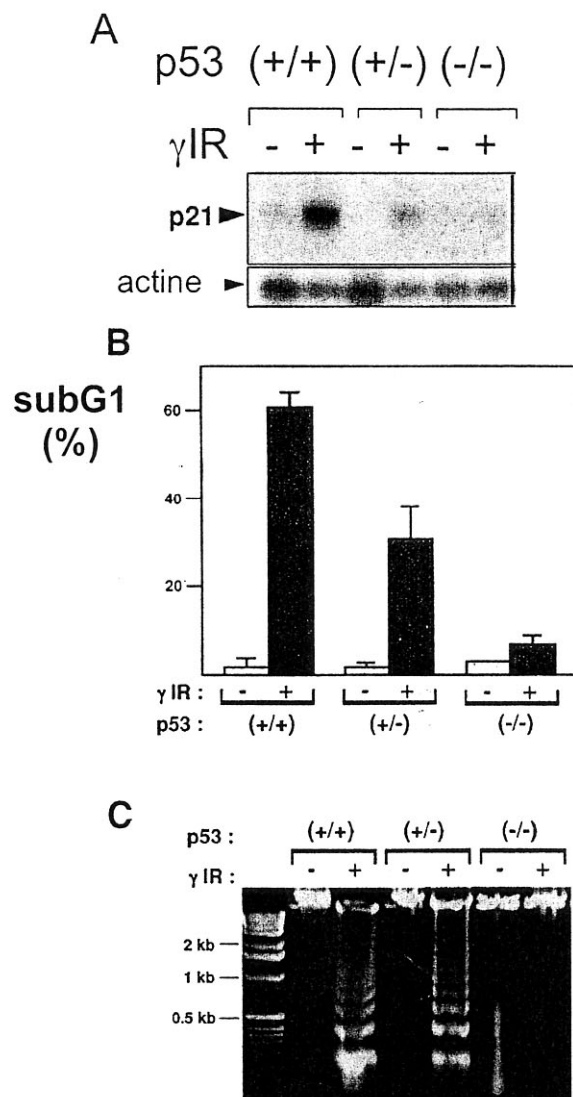
**Figure 1.** Expériences de détection immunologique de protéines après migration sur gel dénaturant (technique dite de l'immunoblot) révélant des formes modifiées de p53 grâce à des anticorps spécifiques. p53 = anticorps dirigés contre p53; p53-Ser18p = anticorps dirigés contre la Ser 18 phosphorylée de p53; p53Lys(Ac)317/379 = anticorps dirigés contre p53 acétylé en Lys 317 ou 379; IR = radiation ionisante; UV = rayonnements ultraviolets; hrs = nombre d'heures après l'exposition aux IR ou UV.

L'étude de la séquence du gène p53 chez l'homme a permis d'observer qu'un allèle de ce gène est délété dans les cellules sanguines de certains patients atteints de cancers colorectaux. Dans les cellules tumorales de ces patients, un des allèles est délété comme dans les cellules sanguines et le deuxième allèle a subi des mutations ponctuelles qui ne sont pas retrouvées dans les cellules sanguines. Ces patients possèdent souvent des membres de leur famille ayant développé un cancer colorectal.

**Question 11. Ces résultats suggèrent:**

- A- que la délétion de *p53* correspond à une mutation germinale;**
- B- que les mutations ponctuelles retrouvées dans les cellules tumorales entraînent un gain de fonction de la protéine p53.**
- C- qu'un des allèles du gène *p53* a subi des mutations somatiques au cours de la maladie cancéreuse;**
- D- qu'un des deux allèles de *p53* est sujet à des épimutations;**
- E- qu'une délétion germinale de p53 protège contre l'apparition de cancers.**

Afin de préciser les rôles de *p53* dans l'apparition des tumeurs, des modèles transgéniques murins ont été établis. L'allèle *p53*<sup>-</sup> désigne une délétion du gène p53. Des fibroblastes embryonnaires issus de souris *p53*<sup>+/+</sup>, *p53*<sup>+/-</sup> et *p53*<sup>-/-</sup> ont été mise en culture et leur devenir suite à une exposition à des radiations ionisantes ( $\gamma$ IR) a été étudiée (Figure 2).



**Figure 2.** Des fibroblastes de souris sauvages ( $p53^{+/+}$ ), homozygotes pour une délétion de  $p53$  ( $p53^{-/-}$ ) et hétérozygote pour  $p53$  ( $p53^{+/-}$ ) ont été exposées (+) ou non (-) à des radiations ionisantes ( $\gamma$ IR). A : expériences d'immunodétection à partir d'un gel dénaturant ("immunoblot") de la protéine  $p21$  qui appartient à la famille des inhibiteurs de CDK et de l'actine. B: Le pourcentage de cellules en subG1 a été déterminé par cytométrie de flux. C: Photographie d'un gel d'agarose coloré au bromure d'éthidium après migration de l'ADN génomique des fibroblastes.

**Question 12. Propositions concernant les méthodes de détection de l'apoptose.**

- A- Les cellules en subG1 sont celles qui échappent à l'apoptose.
- B- Les cellules en subG1 ont un contenu en ADN inférieur à celui des cellules en phase G2.
- C- La fragmentation de la chromatine est une des caractéristiques des cellules en apoptose.
- D- Le test TUNEL permet de mesurer l'activation des caspases effectrices.
- E- La structure des membranes plasmiques n'est pas modifiée dans les cellules en apoptose.

**Question 13. Propositions concernant la mort cellulaire.**

- A- La sénescence correspond à la mort des cellules âgées.
- B- L'apoptose et la nécrose nécessitent l'hydrolyse de molécules d'ATP.
- C- Les cellules nécrotiques condensent leur chromatine.
- D- Les cellules nécrotiques peuvent être visualisées par un marquage à l'annexine V.
- E- Les cellules apoptotiques sont perméables à tous les colorants de l'ADN.

**Question 14. Propositions compatibles avec les résultats de la figure 2.**

- A- p53 est une protéine de réparation de l'ADN endommagé.
- B- p53 est un régulateur transcriptionnel de l'expression de p21.
- C- p53 est un inhibiteur de l'apoptose induite par les radiations ionisantes.
- D- p21 est une cible des caspases effectrices.
- E- p53 modifie la structure de la chromatine.

**Question 15. Les résultats de la figure 2 démontrent que :**

- A- la protéine p53 est impliquée dans l'apoptose induite par des dommages à l'ADN;
- B- p21 est une molécule pro-apoptotique;
- C- la transcription du gène de l'actine est réprimée par p53;
- D- l'effet du gène *p53* sur l'expression de la protéine p21 est dépendent du nombre de gènes *p53* dans le génome des cellules;
- E- les fibroblastes irradiés sont bloqués à la transition G1/S du cycle cellulaire.

Les souris transgéniques pour p53 ont été croisées avec des souris invalidées pour le gène *mdm2* (*mdm2*<sup>-</sup>) ou pour le gène codant la partie ARN matrice de la télomérase appelé *TR* (*TR*<sup>-</sup>). Les croisements avec les souris de génotype *TR*<sup>-/-</sup> ont été effectués avec des animaux issues de la première génération après l'inactivation du gène *TR* (appelées souris G1) ou avec des animaux

issus de la quatrième génération après l'inactivation de *TR* (appelées souris G4). La radiosensibilité a été évaluée par le temps moyen de survie d'une population de souris soumise à une dose létale de radiations ionisantes (7 Grays). La longévité est évaluée par l'âge moyen (en mois) correspondant à la mort de 50 % d'une population de souris. L'apparition spontanée de tumeurs a été déterminée au cours du vieillissement des souris. Les résultats de ces analyses phénotypiques pour une série de souris transgéniques sont données dans le tableau 1.

Tableau 1

Génotype	Viabilité	Cancers spontanés	Radiosensibilité	Longévité (mois)
sauvage	viable	aucun	normale	24
<i>p53</i> <sup>+/-</sup>	viable	quelques sarcomes	augmentée	18
<i>p53</i> <sup>-/-</sup>	viable	nombreux lymphomes et sarcomes	très augmentée	< 10
G1	viable	aucun	augmentée	24
G4	viable	aucun	augmentée	20
<i>p53</i> <sup>+/-</sup> G1	viable	quelques sarcomes	Non déterminé	18
<i>p53</i> <sup>+/-</sup> G4	viable	quelques sarcomes et nombreux carcinomes	Non déterminé	16
<i>p53</i> <sup>-/-</sup> G1	viable	très nombreux lymphomes et sarcomes	Non déterminé	<10
<i>p53</i> <sup>-/-</sup> G4	viable	très nombreux lymphomes et sarcomes	Non déterminé	<10
<i>mdm2</i> <sup>+/-</sup>	viable	aucun	diminuée	20
<i>mdm2</i> <sup>-/-</sup>	mort à 5 jours de vie embryonnaire	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
<i>mdm2</i> <sup>-/-</sup> <i>p53</i> <sup>-/-</sup>	viable	Nombreux lymphomes et sarcome	très augmentée	<10
<i>mdm2</i> <sup>-/-</sup> <i>p53</i> <sup>+/-</sup>	viable	aucun	normale	24

**Question 16. Les résultats du tableau 1 démontrent que :**

- A- la taille des télomères des cellules des souris G4 est plus longue que celle des souris G1;
- B- la télomérase est indispensable au développement embryonnaire;
- C- les chromosomes des souris G4 sont instables;
- D- la protéine p53 active l'expression de la télomérase;
- E- la télomérase est impliquée dans la réparation des cassures de la double hélice de l'ADN.

**Question 17. De plus, les résultats du tableau 1 démontrent que :**

- A- l'absence de télomérase augmente la radiosensibilité des cellules;
- B- l'absence de télomérase est suffisante pour augmenter la susceptibilité de développer des cancers;
- C- le gène *p53* agit comme un gène suppresseur de tumeur;
- D- l'irradiation induit l'apparition de lymphomes dans les souris *p53*<sup>-/-</sup>;
- E- les souris âgées développent plus de sarcomes.

**Question 18. Propositions pouvant expliquer l'apparition de carcinomes dans les souris *p53*<sup>+/-</sup>-G4 mais pas dans les souris *p53*<sup>-/-</sup> G4.**

- A- *p53* est un oncogène.
- B- Des mécanismes, indépendants de la télomérase, pouvant augmenter la taille des télomères sont activés par la présence du gène *p53*.
- C- Les carcinomes apparaissent préférentiellement chez des souris âgées de plus de 12 mois.
- D- Les cellules épithéliales en cours de transformation maligne meurent par une apoptose dépendante du gène *p53*.
- E- Les cellules des souris *p53*<sup>+/-</sup> sont plus susceptibles d'être inactivées complètement pour les fonctions de *p53* que celles des souris *p53*<sup>+/+</sup>.

**Question 19. Propositions pouvant expliquer le sauvetage de la viabilité des souris *mdm2*<sup>-/-</sup> par l'introduction d'au moins un allèle délété de *p53*.**

- A- Le gène *mdm2* est essentiel au développement embryonnaire.
- B- Le gène *mdm2* est suppresseur de tumeur.
- C- Le produit du gène *mdm2* inhibe la protéine p53.
- D- Le dosage de la protéine p53 est important pour le développement embryonnaire.
- E- La protéine p53 active l'expression du gène *mdm2*.

**Question 20. Les résultats du tableau 1 suggèrent :**

- A- que la surproduction de Mdm2 est oncogénique;
- B- qu'un dosage supra-physiologique de p53 bloque le développement embryonnaire;
- C- que les produits des gènes *mdm2* et *p53* interagissent;
- D- que le gène *mdm2* contrôle la quantité de protéine p53;
- E- que la diminution de la taille des télomères peut favoriser l'apparition de carcinomes.

**Question 21. Propositions d'expériences pertinentes pour analyser les effets du gène *mdm2* sur l'expression de *p53*.**

- A- Analyse par la technique du double-hybride de l'interaction de la protéine Mdm2 avec l'ADN du promoteur du gène *p53*.
- B- Quantification de l'ARNm *p53* par RT-PCR quantitative dans des cellules issues de souris *mdm2*<sup>+/-</sup> et *mdm2*<sup>+/+</sup>.
- C- Quantification de l'expression de la protéine p53 dans des cellules issues des souris G1 et G4.
- D- Quantification des formes phosphorylées de p53 dans des cellules issues de souris *mdm2*<sup>+/-</sup> et *mdm2*<sup>+/+</sup>.
- E- Inhibition de l'expression du gène *mdm2* par une approche utilisant l'ARN interférence et mesure de l'expression de la protéine p53.

Des souris transgéniques surexprimant le gène *p53* (soit à partir d'un promoteur hétérologue viral, soit par insertion d'un troisième allèle avec le propre promoteur *p53*) ont été préparées et appelées souris "p53 super".

**Question 22. En vous basant sur les résultats de la figure 2 et du tableau 1, propositions concernant les phénotypes attendus des souris "p53 super".**

- A- Diminution de la fréquence des tumeurs spontanées.
- B- Augmentation de la longévité.
- C- Augmentation de la radiosensibilité.
- D- Diminution de l'apoptose induite par des dommages à l'ADN.
- E- Augmentation de l'expression de p21.

**Question 23. Propositions concernant la chromatine et la régulation de l'expression génique.**

- A- Des modifications post-traductionnelles des histones régulent l'expression des gènes.
- B- Certains facteurs de transcription modifient la structure de la chromatine.
- C- Tous les nucléosomes sont fonctionnellement équivalents.
- D- La régulation de l'expression des gènes s'effectue de manière identique quelque soit leur localisation dans le nucléoplasme.
- E- Les gènes sensibles à la DNase I sont toujours transcrits.

Mdm2 est une protéine comportant une activité ubiquitine ligase qui catalyse l'ubiquitination des histones, ce qui entraîne une répression transcriptionnelle du gène *p21*.

**Question 24. Ces résultats sont compatibles avec :**

- A- une ubiquitination de p53 catalysée par Mdm2;
- B- le phénotype embryonnaire léthal des souris *mdm2*<sup>-/-</sup>;
- C- un antagonisme entre les gènes *p53* et *mdm2*;
- D- une répression de la transcription du gène *p21* indépendante de *p53*;
- E- une action de *mdm2* indépendante de *p53*.

La lignée cancéreuse Hela (biopsie fournie par la patiente Helen Lacks) provient d'un carcinome du col utérin associé à la présence de virus du papillome humain (HPV). La protéine oncogénique E6 de ce virus s'associe à p53 et favorise sa dégradation. L'inactivation dans les cellules Hela de l'expression du gène codant pour E6 par la technique de l'ARN interférence entraîne une mort massive des cellules par apoptose.

**Question 25. Ces résultats suggèrent que la transformation à l'origine de la lignée des cellules HeLa :**

- A- est associée à une déficience en sénescence;
- B- provoque la surproduction de Mdm2;
- C- provient d' une mutation dans un gène suppresseur de tumeur;
- D- peut s'expliquer par une dégradation excessive de p53;
- E- peut être bloquée par une approche de type ARN interférence.

**Question 26. Propositions concernant la réponse des cellules à l'endommagement de l'ADN.**

- A- La progression du cycle cellulaire peut être bloquée en réponse un stress génotoxique.
- B- Les kinases effectrices peuvent être activées par différents types de dommage à l'ADN.
- C- Après avoir subi un dommage, les cellules restent bloquées dans le cycle cellulaire de manière irréversible.
- D- Des cassures de la double hélice entraînent des réarrangements chromosomiques si les cellules sont déficientes en kinases effectrices.
- E- Certaines des protéines impliquées dans la réponse au dommage à l'ADN jouent également un rôle dans d'autres fonctions cellulaires.

Le gène *p53* est fréquemment muté dans les cancers de la prostate et particulièrement dans les formes avancées de la maladie. Il a été procédé à l'inhibition par ARN interférence de l'expression du gène *ATM* dans les cellules déficientes pour *p53* de la lignée PC3 issue d'un cancer de la prostate. Il est rappelé que le gène *ATM* détermine la synthèse d'une kinase impliquée dans la reconnaissance de l'ADN endommagé et la phosphorylation des kinases effectrices. L'inhibition d'*ATM* entraîne une accélération de la transition G1/S, une augmentation de l'activité du facteur de transcription E2F et de la quantité de la protéine PCNA impliquée dans la réplication de l'ADN. De plus, ces cellules deviennent plus sensibles à l'action de la doxorubicine qui est un agent génotoxique utilisé en chimiothérapie anti-cancéreuse. Des expériences similaires d'inhibition d'*ATM* dans les cellules de la lignée LNCaP, issue d'un autre cancer de la prostate que PC3 et qui possède un gène *p53* fonctionnel, n'induit pas de sensibilisation à la doxorubicine.

**Question 27. Ces résultats :**

- A- suggèrent un lien entre le contrôle du cycle cellulaire et la sensibilité à la doxorubicine ;
- B- démontrent que l'absence d'*ATM* dans les cellules PC3 modifie le contrôle de la progression du cycle cellulaire;
- C- nécessiterait, comme contrôle, d'inhiber l'expression de *p53* dans LNCaP pour démontrer la coopération entre *p53* et *ATM* dans la sensibilité à la doxorubicine;
- D- suggèrent que l'élimination des cellules déficientes pour *p53* pourrait avoir un impact dans le traitement du cancer de la prostate;
- E- suggèrent une stratégie sélective d'élimination des cellules tumorales déficientes en *p53* en combinant chimiothérapie et inhibition d'*ATM*.