

# Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



*Vous avez quitté la plateforme de France Université Numérique.  
Aucune donnée personnelle ne sera récupérée.*

**Pour démarrer cette séquence, veuillez cliquer sur "Ecran suivant" ➤**

Certaines diapositives facultatives sont signalées par une croix orange :  
leur contenu est un peu plus complexe et ne sera pas au programme des évaluations.





*Bienvenue !*



## *Mutations de RAS dans les cancers colo-rectaux*

**Professeur Karen Leroy**  
**Biogiste moléculaire**  
**Hôpital Cochin**  
**Université Paris Descartes**

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



***L'objectif de cette séquence est de comprendre***

- 1 Les grandes étapes de la carcinogénèse colique
- 2 Comment les mutations des gènes RAS affectent la signalisation intra-cellulaire dans ces tumeurs
- 3 Pourquoi la présence de ces mutations intervient dans les choix thérapeutiques



***La durée de votre formation est estimée à 18 minutes***

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux

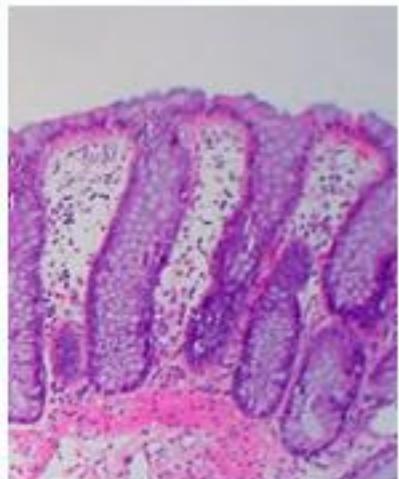


## 1 - Introduction

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Cancers colo-rectaux

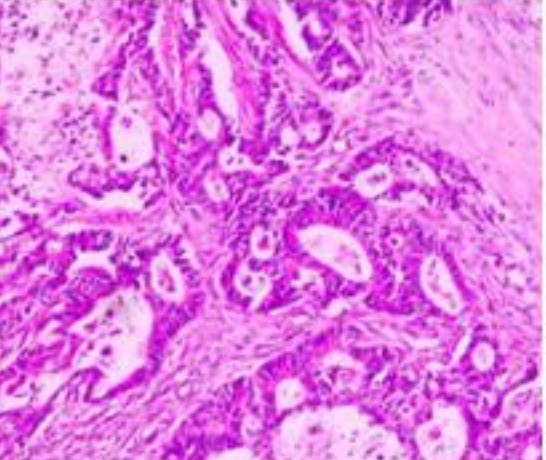
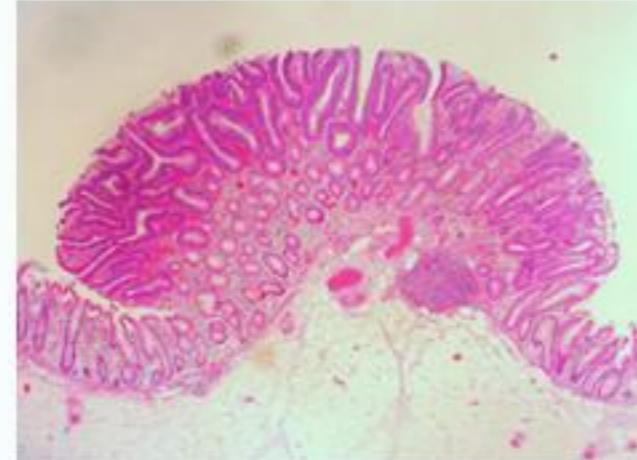
## ► Développement en plusieurs étapes



Epithélium  
colique normal



Adénome



Adénocarcinome

30-50 ans

40-60 ans

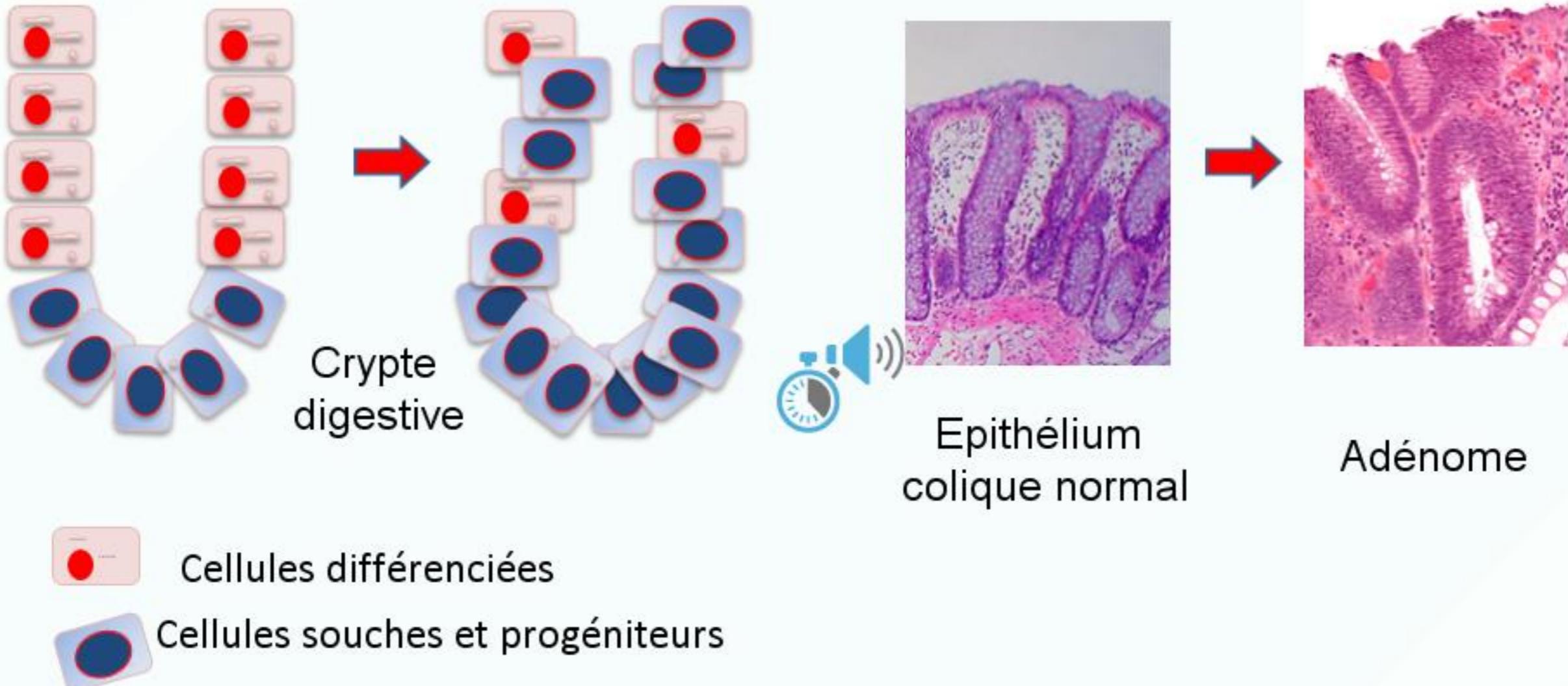
50-70 ans

## ► Accumulation d'anomalies génétiques

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Cancérogénèse colique

## Perte de fonction du gène APC





Parmi ces gènes, lequel est altéré le plus précocément lors de la cancérogénèse colo-rectale ?



RAS



TP53



APC

Votre réponse est correcte. Il s'agit bien du gène APC.



Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

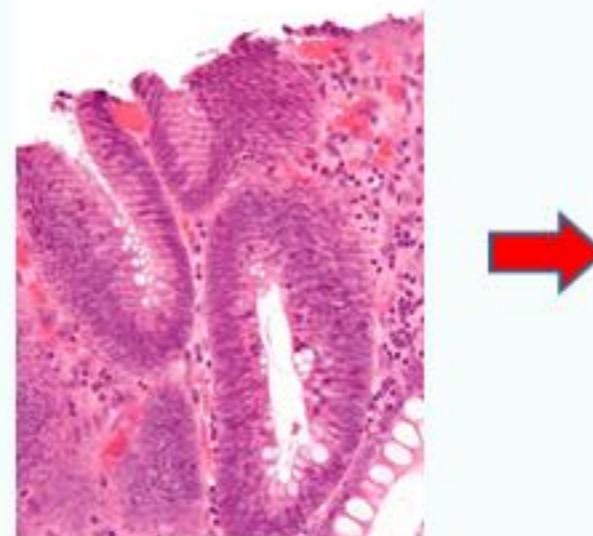
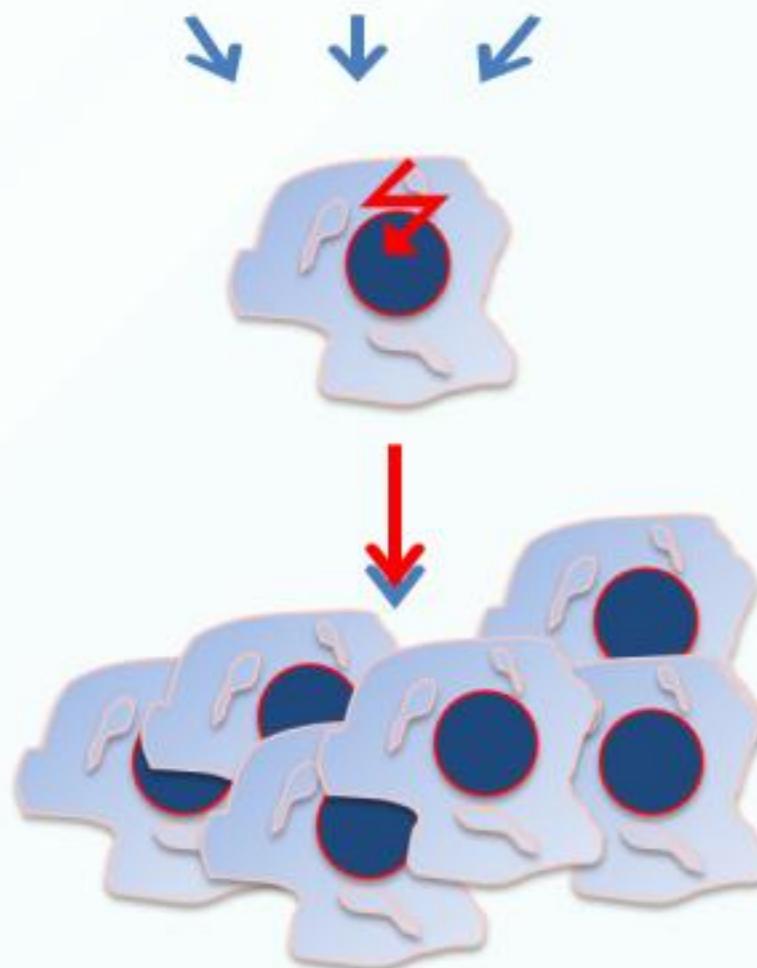


# Cancérogénèse colique

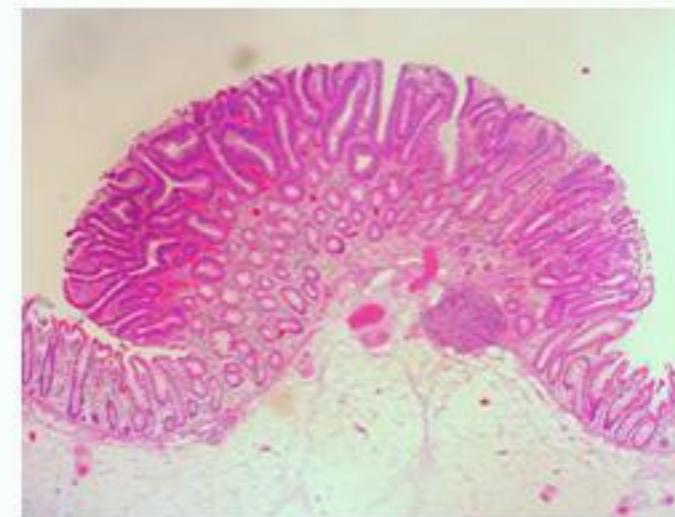
## Mutation des gènes RAS



Facteurs de croissance



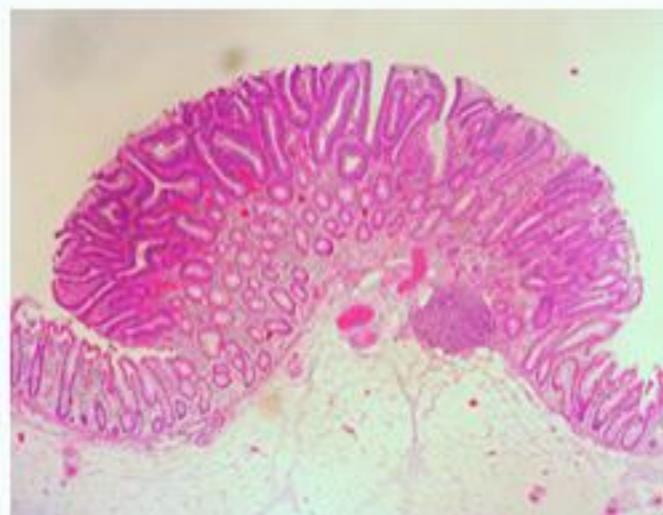
Petit adénome



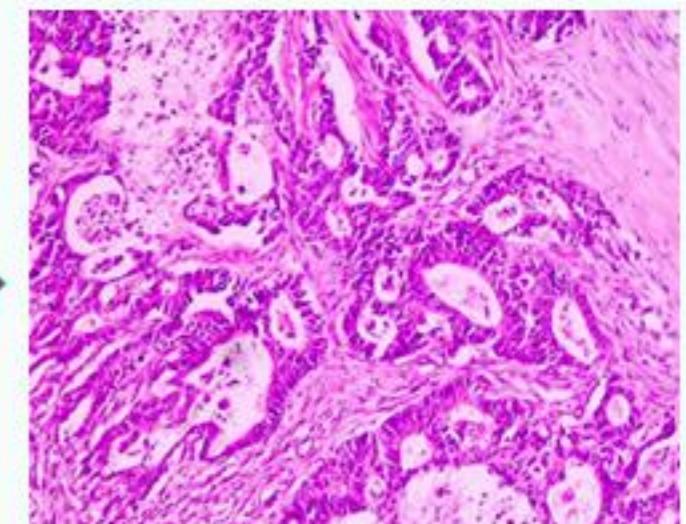
Gros adénome

# Cancérogénèse colique

## Autres altérations : mutations TP53...



Adénome



Adénocarcinome

D'après Hanahan et Weinberg, Cell 2000

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



# Cancers colo-rectaux

Syndromes de prédisposition génétique au cancer colo-rectal	<b>Polypose adénomateuse familiale</b>	<b>Syndrome de Lynch</b>
Gène(s) responsable (s)	<b>APC</b> (Adenomatous Polyposis Coli)	Système <b>Mismatch Repair</b> (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



# Cancers colo-rectaux

Syndromes de prédisposition génétique au cancer colo-rectal	<b>Polypose adénomateuse familiale</b> - gène APC  ≈1%	<b>Syndrome de Lynch</b> - gène du système Mismatch Repair  ≈ 4%
<b>Cancers « sporadiques »</b>		<b>95 %</b>

# Cancers colo-rectaux



Syndromes de prédisposition génétique au cancer colo-rectal	Syndrome de Lynch	Cellule normale (2n chromosomes) (anomalies des répétitions nucléotidiques)
	<b>Syndrome de Lynch</b> - gène du système Mismatch Repair ≈ 4%	
Cancers « sporadiques »	10%	
Instabilité génétique	<b>Instabilité microsatellite</b>	

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Mutations des cancers colo-rectaux



	Instabilité chromosomique	Instabilité microsatellite
Nbre de mutations non synonymes	~ 70	<b>~ 1000</b>
GENES mutés (% de cas mutés)	APC (81%) TP53 (60%) KRAS (43%) .....	APC (51%) TGFB2 (51%) BRAF (46%) .....
Gains / pertes de copies de gènes	+++	-

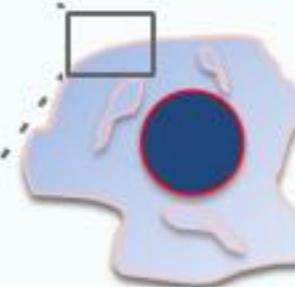
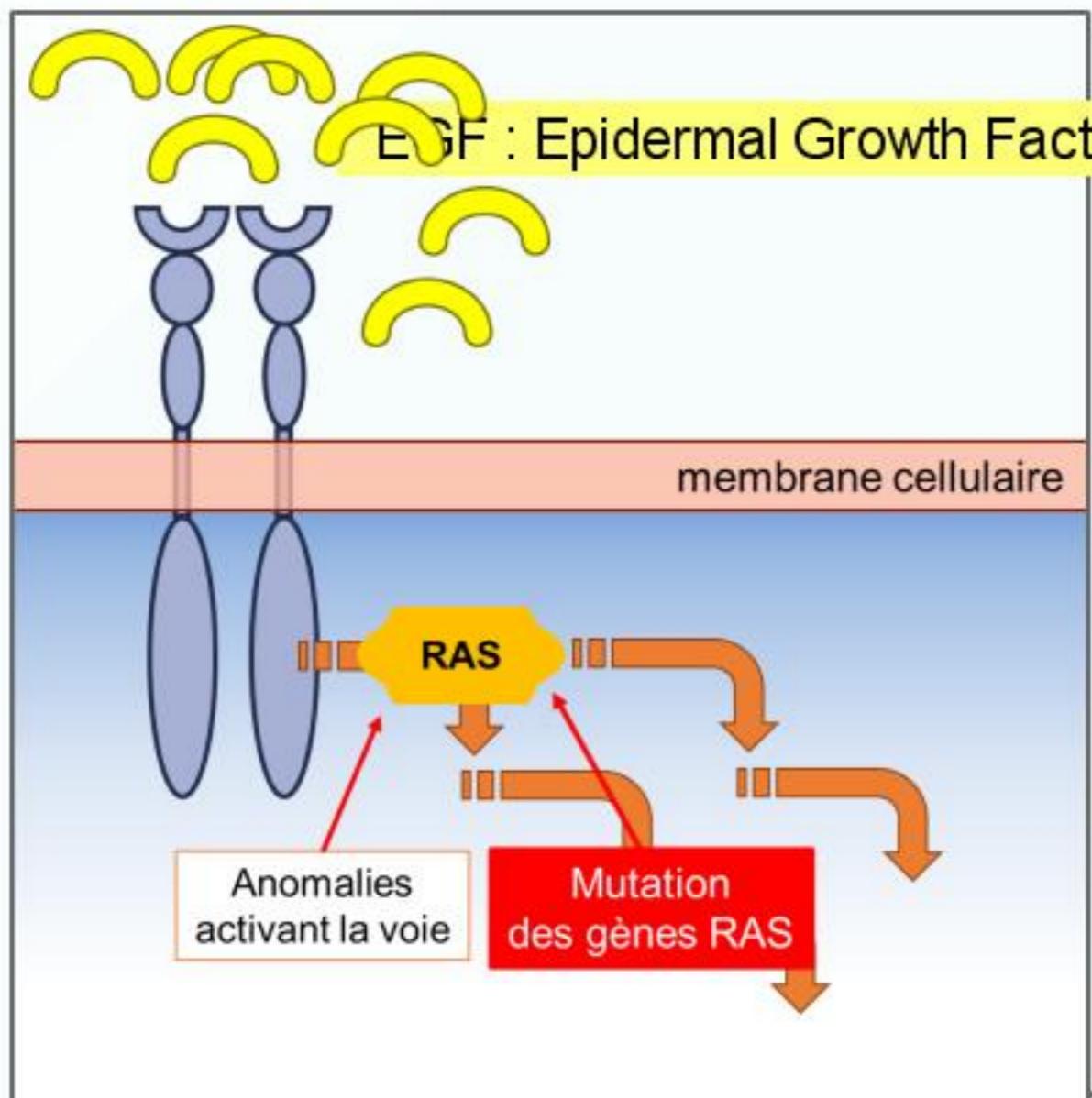
## Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



## 2 - Altération des gènes RAS

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

## Signaux transmis par récepteurs ; Protéïnes RAS ; Activation communication



Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Sélectionnez le bon mot dans les 4 zones proposées afin de reconstituer la phrase correcte :

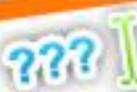


Les protéines RAS sont situées dans la <ZONE1>. Lorsque les <ZONE2>aux facteurs de croissance sont activés, les protéines <ZONE3> transmettent le signal et activent la <ZONE4>cellulaire.

OK

Votre réponse est correcte. La phrase attendue est :

Les protéines RAS sont situées dans la cellule. Lorsque les récepteurs aux facteurs de croissance sont activés, les protéines RAS transmettent le signal et activent la division cellulaire.



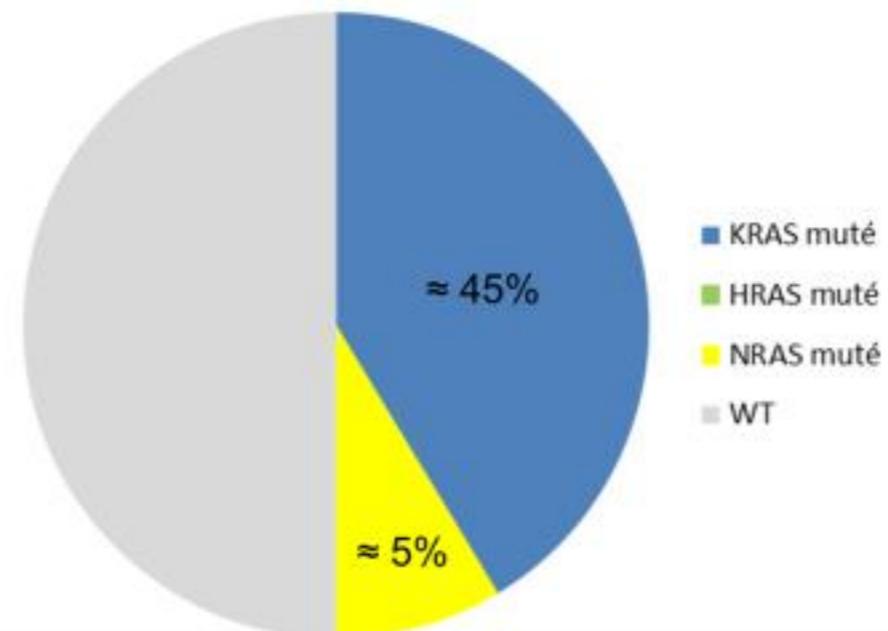
Saisissez les mots dans les cadres blancs, puis cliquez sur "OK".

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Gènes RAS



KRAS	Kirsten <b>rat</b> sarcoma viral oncogene homolog,	<b>12p12.1</b> Chromosome 12
HRAS	Harvey <b>rat</b> sarcoma viral oncogene homolog	<b>11p15.5</b> Chromosome 11
NRAS	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog	<b>1p13.2</b> Chromosome 1



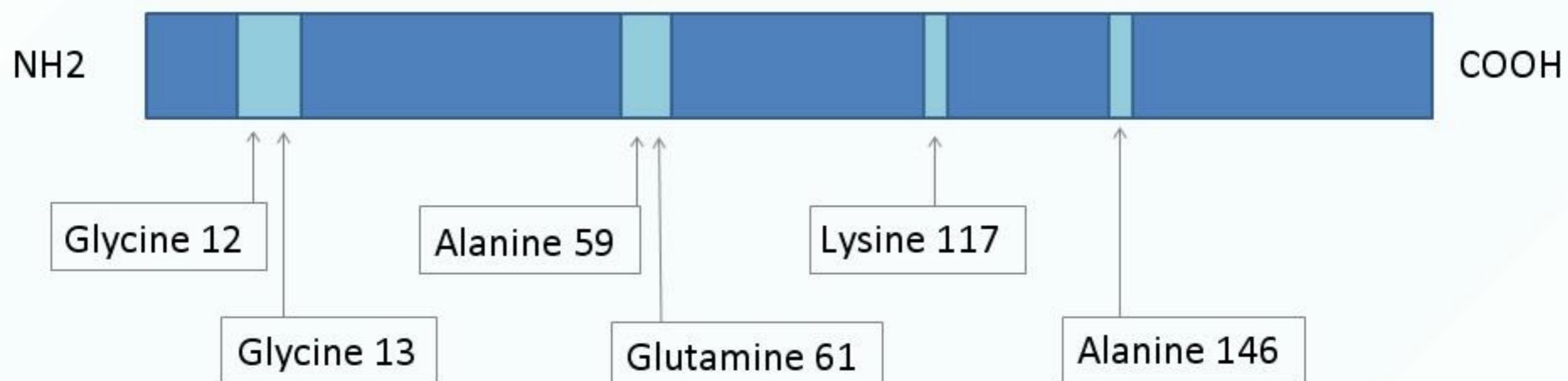
Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Mutations des gènes KRAS & NRAS



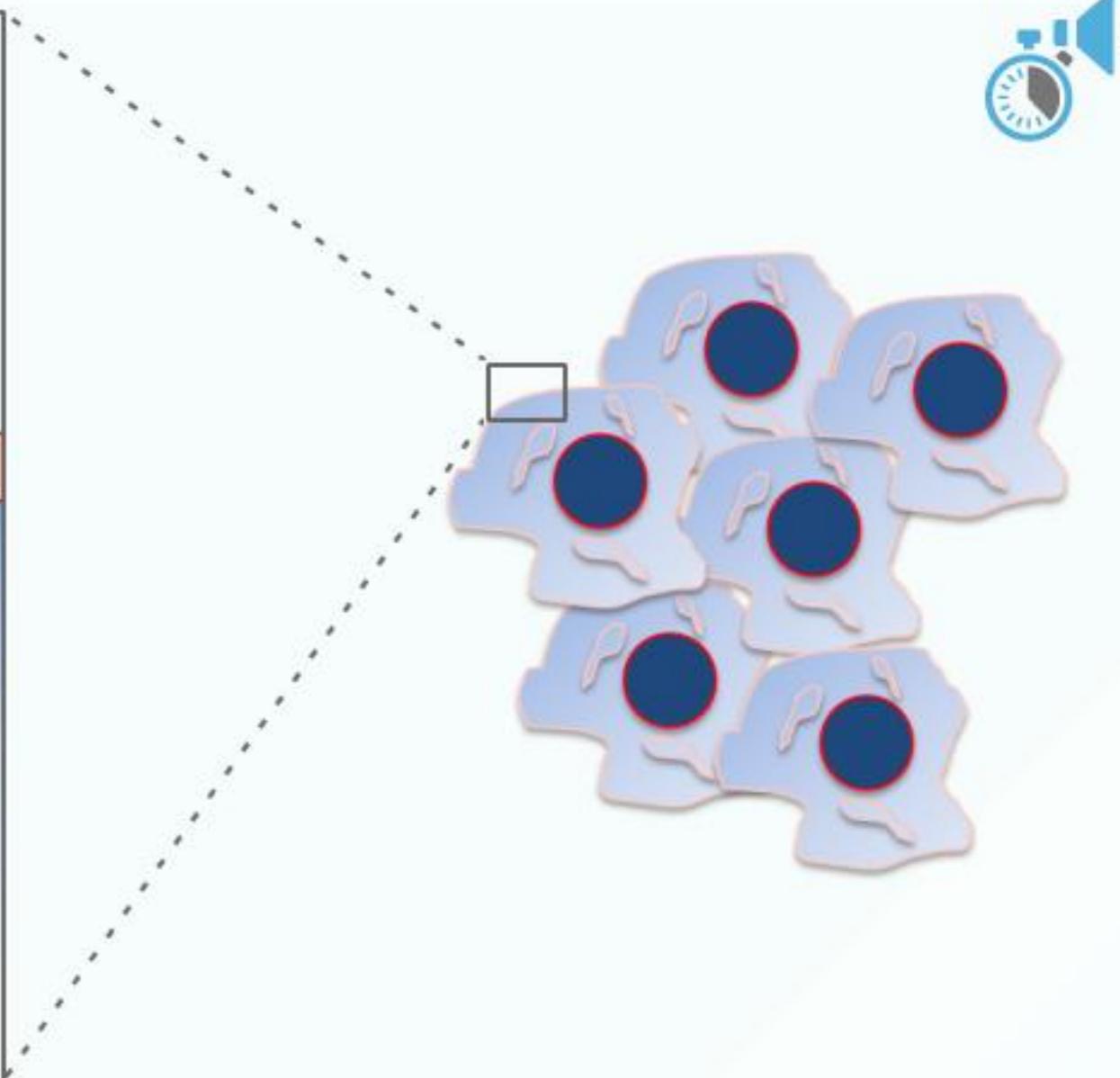
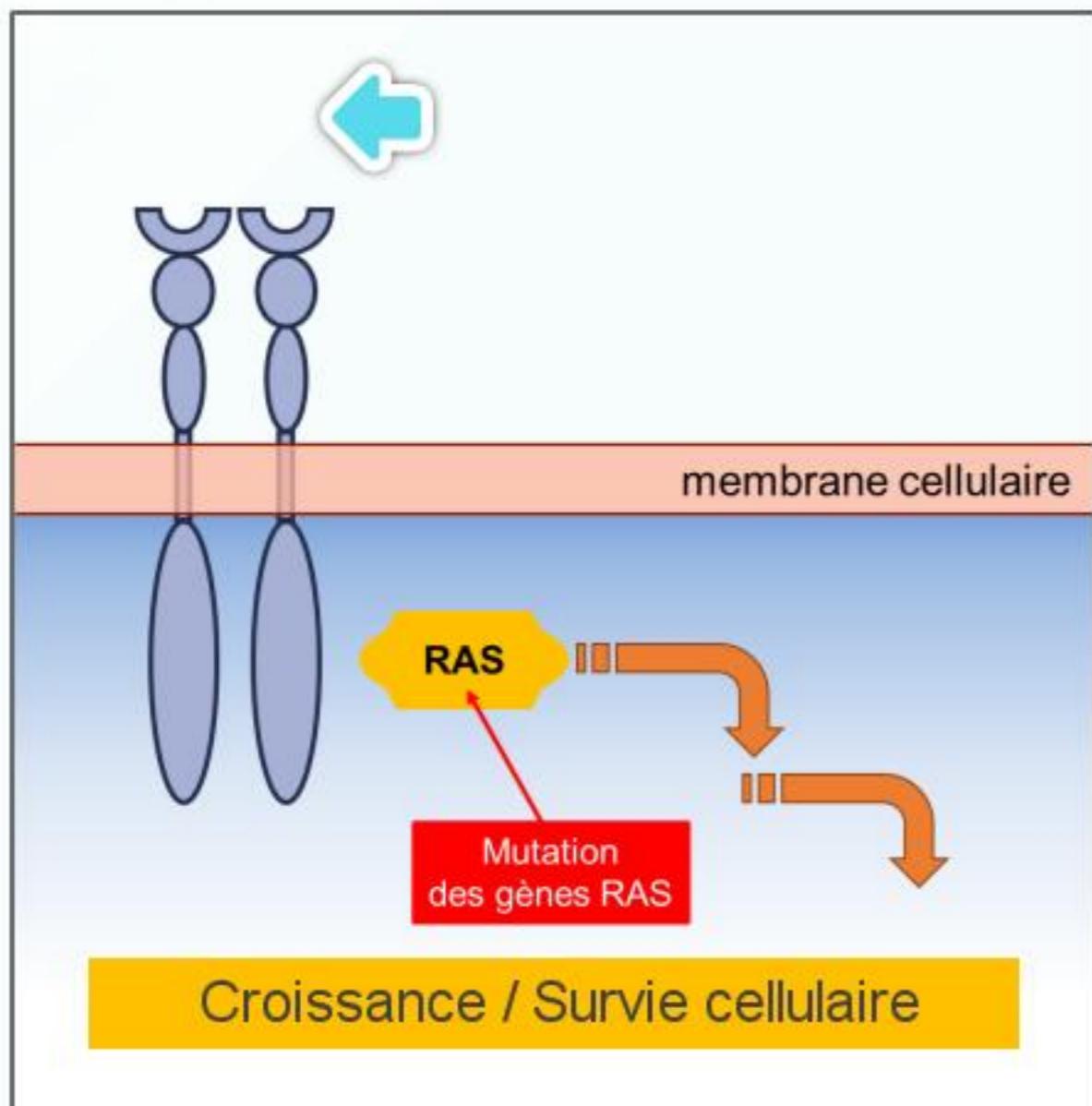
## Codons les plus fréquemment mutés dans les cancers colo-rectaux.

## Liaison GTP



Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

## Activation de la voie de signalisation



Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Le gène KRAS est muté dans :

- 
- 
- 

5% des cas de cancer colo-rectal

45% des cas de cancer colo-rectal

95% des cas de cancer colo-rectal

OK

Votre réponse est correcte.

Cliquez sur le bouton correspondant à votre réponse, puis sur "OK". Vous disposez d'un essai.



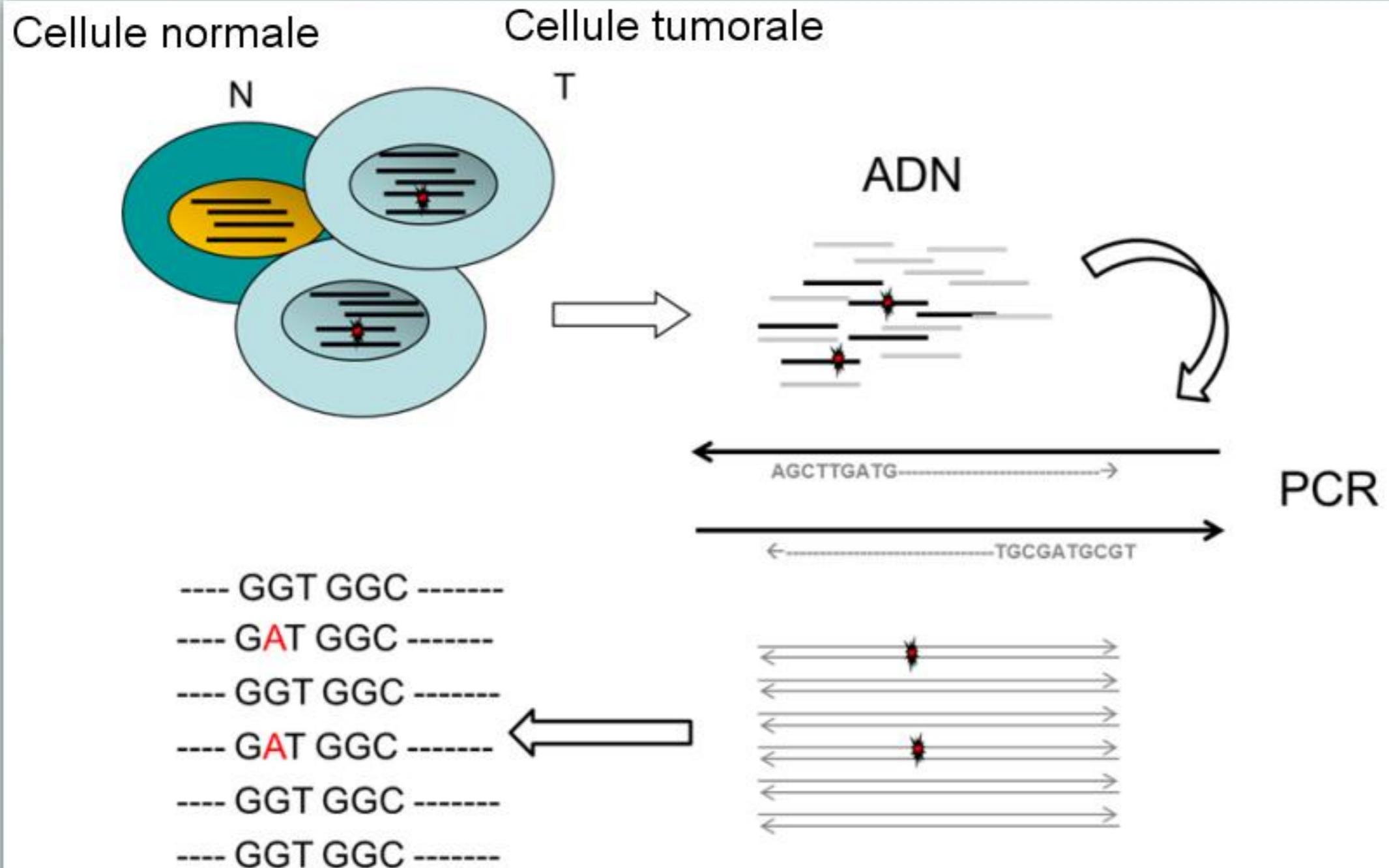
# Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



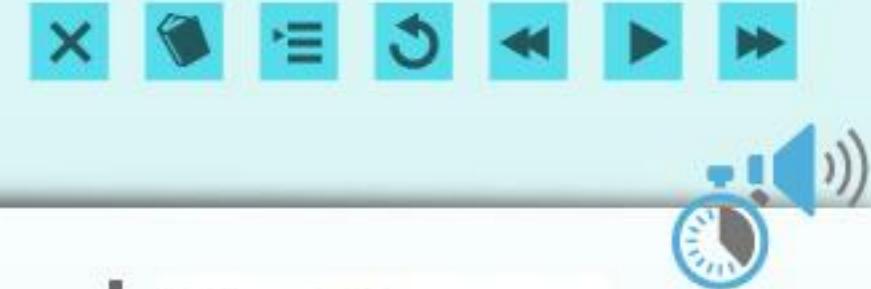
## 3 - Mise en évidence au laboratoire : Technique d'analyse

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Extraction d'ADN & PCR



# Séquenciagem Sanger



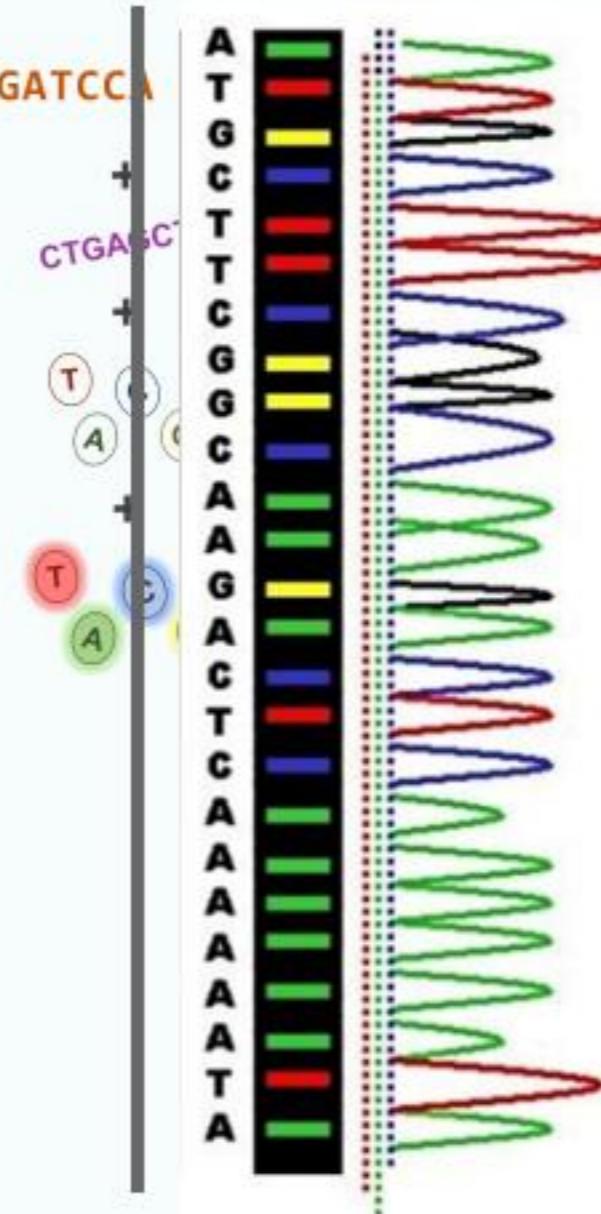
### Gène inspecté / cible

GA  
CTCGAT T A C G A A G C C G T T C T G A G T T T T T T A T GATCC  
CTGAGCTA A T G C T +

### → Début de PCR

↓ Fin de PCR

## Produits de PCR

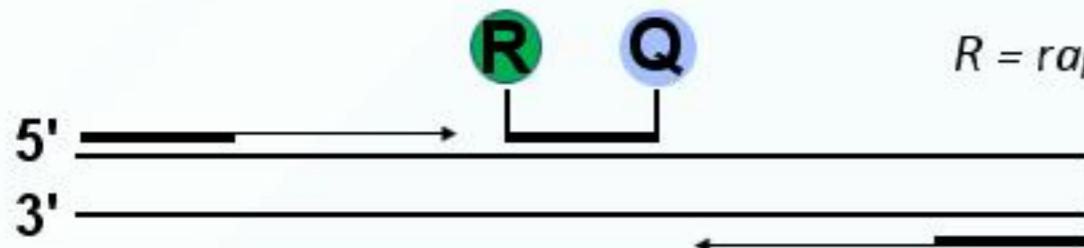


Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# PCR spécifique d'allèle

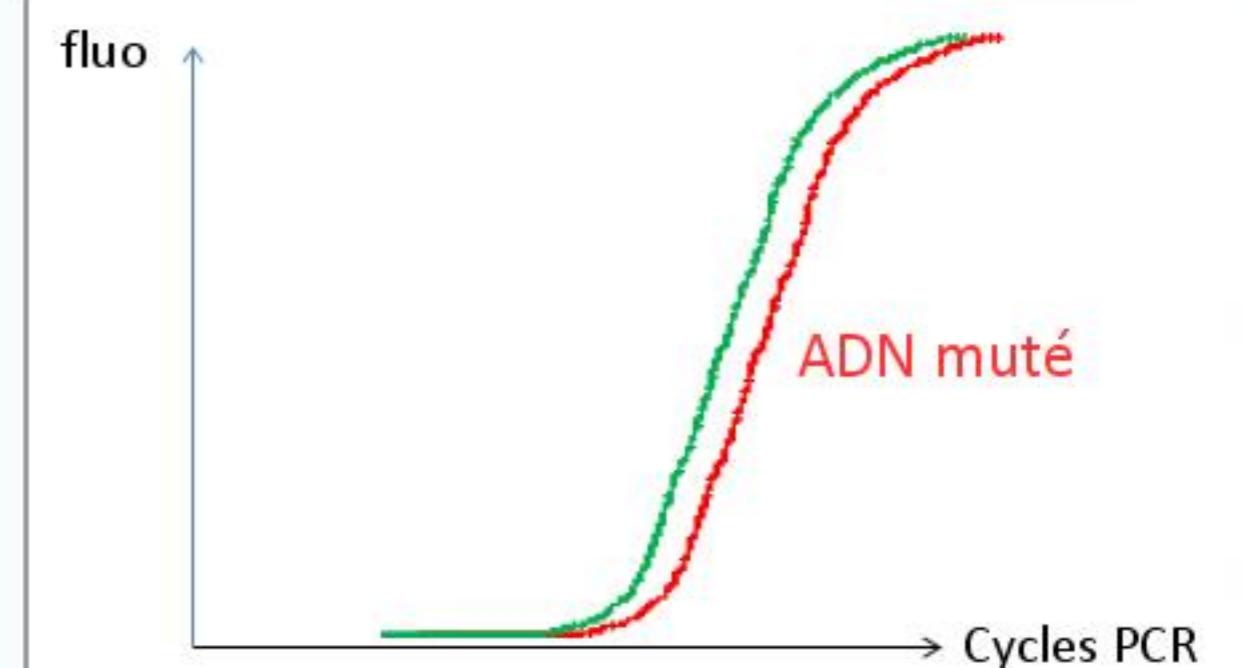
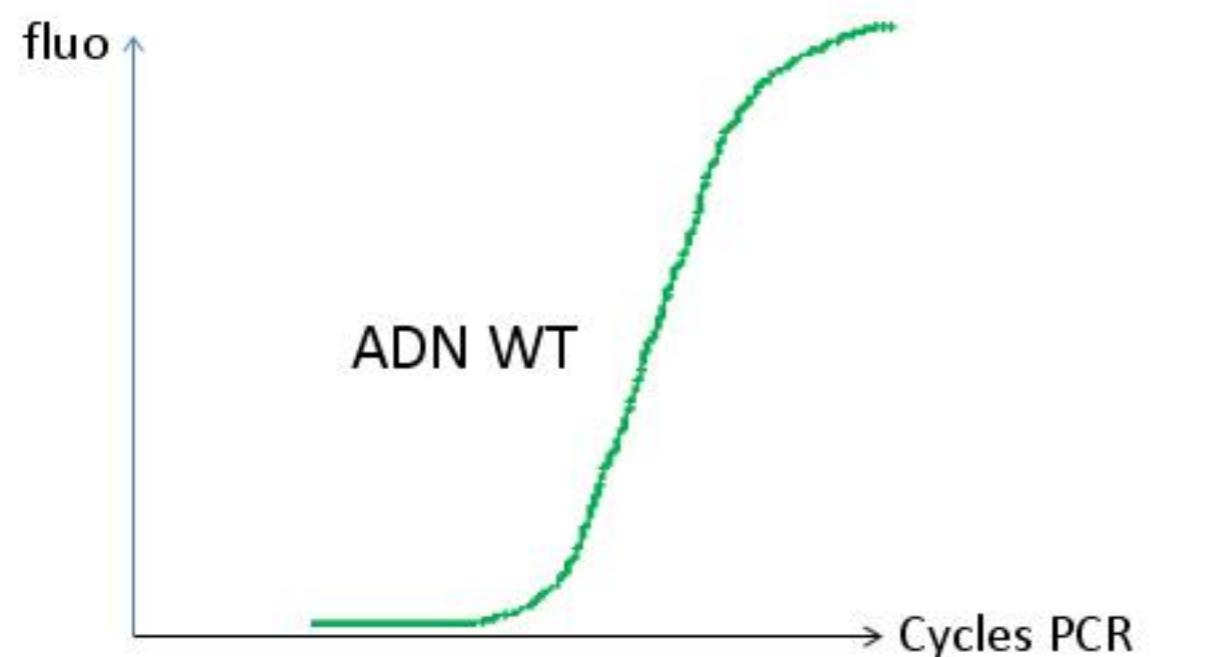
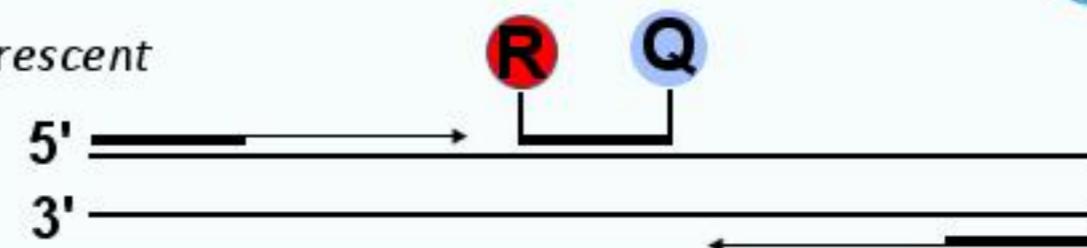


Sonde complémentaire de la  
Séquence sauvage ... GGT.....



*R = rapporteur fluorescent*

Sonde complémentaire de la  
séquence mutée.... GAT....



[Voir la vidéo "discrimination allélique"](#)



# Analyse du statut RAS dans les cancers colo-rectaux

- ▶ Analyse étendue des gènes KRAS et NRAS nécessaire
- ▶ Nombreuses techniques possibles (séquençage Sanger, PCR spécifique d'allèle muté, etc.)
- ▶ Evolution vers le séquençage NGS



On utilise une étape de PCR pour amplifier la région de l'ADN que l'on veut séquencer.



Vrai



Faux

OK

Votre réponse est correcte.

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

**VRAI**  
**FAUX**

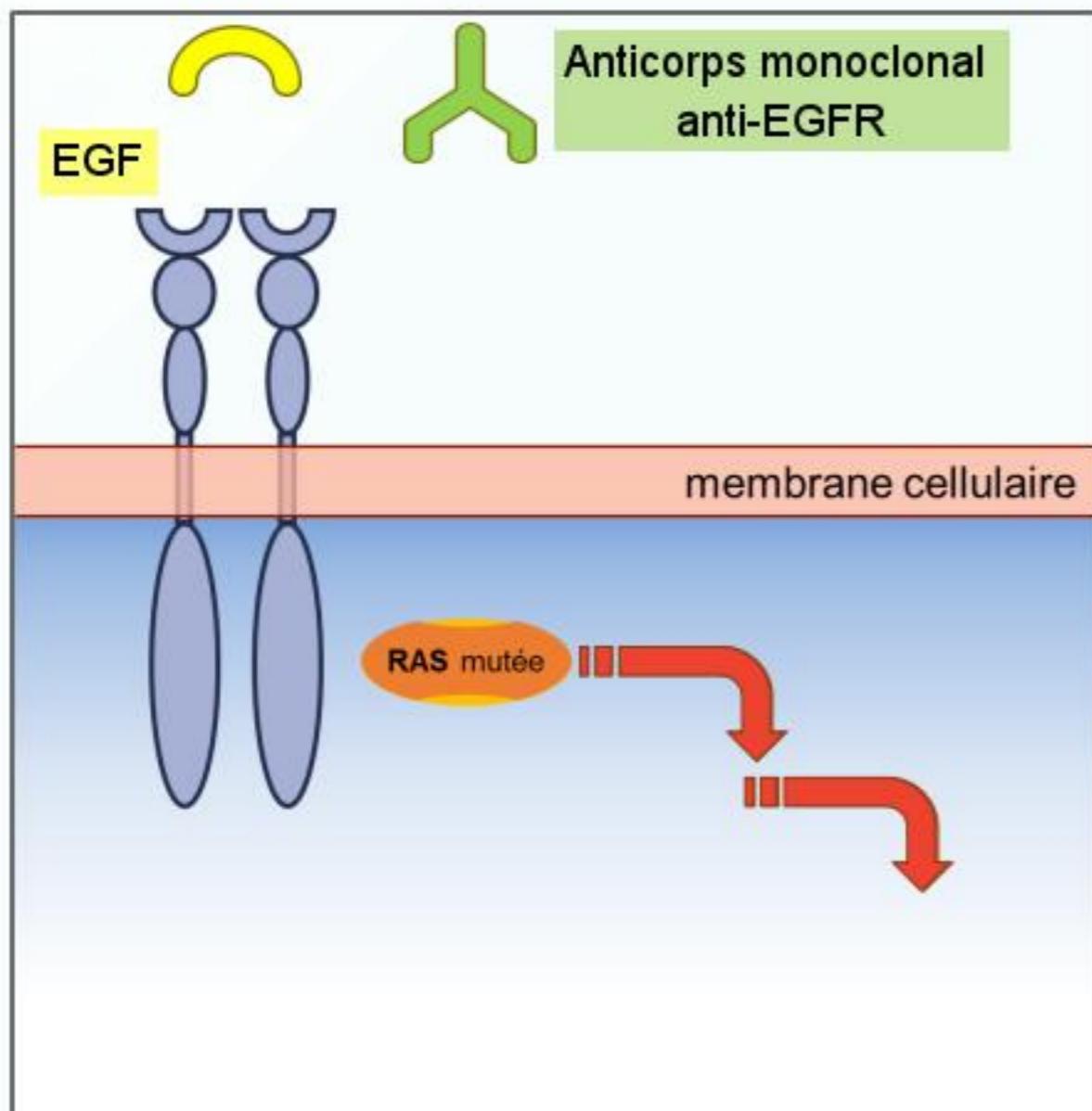
# Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



## 4 - Impact clinique

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Blocage de la signalisation EGFR et Anticorps anti-EGFR et statut KRAS



Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



# Anticorps anti-EGFR et statut RAS

Etudes	Bras de traitement	patients RAS sauvage	patients RAS muté
Douillard et al, N Engl J Med 369:1023-1034, 2013	FOLFOX4 +/- panitumumab	↑ de la réponse ↑ de la survie	Pas de bénéfice
Van Cutsem et al, J Clin Oncol 33:692-700, 2015	FOLFIRI +/- cetuximab	↑ de la réponse ↑ de la survie	Pas de bénéfice

Chimiothérapie : FOLFOX4 ou FOLFIRI

Anticorps anti-EGFR : panitumumab ou cetuximab

*pour plus d'informations :*  
[www.asco.org/PCO/RAS](http://www.asco.org/PCO/RAS)



Sélectionnez le bon mot dans les 4 zones proposées afin de reconstituer la phrase correcte :



L'addition d'un anticorps <ZONE1>à la chimiothérapie des patients atteints d'un cancer colo-rectal <ZONE2> n'apporte aucun <ZONE3>chez les patients ayant une tumeur mutée sur le gène KRAS ou <ZONE4>.

OK

Votre réponse est correcte. La phrase attendue est :

L'addition d'un anticorps anti-EGFR à la chimiothérapie des patients atteints de cancer colo-rectal métastatique n'apporte aucun bénéfice chez les patients ayant une tumeur mutée sur le gène KRAS ou NRAS.



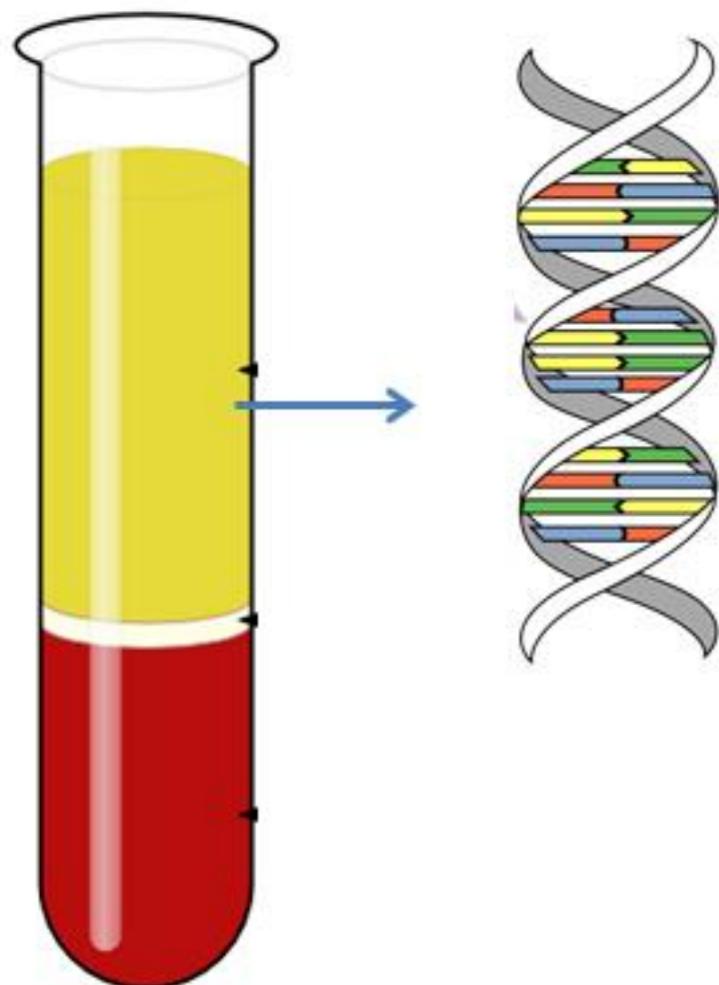
Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

## Détermination du statut RAS des cancers colo-rectaux



- Le statut RAS des cancers colo-rectaux conditionne la prescription des anti-EGFR chez les patients métastatiques
- Comporte au minimum l'analyse des points chauds de mutation (codons 12,13, 59, 61, 117 et 146) des gènes KRAS et NRAS
- Est réalisée en routine par les laboratoires de génétique des tumeurs

# Détermination du statut RAS dans l'ADN tumoral plasmatique



## Fraction d'ADN mutée sur KRAS

- Dépend de la présence d'une mutation KRAS dans la tumeur
- Augmente avec le degré d'extension de la maladie
- Peut apparaître sous traitement anti-EGFR (mutations de résistance)



## Points essentiels



50% des cancers colo-rectaux présentent une mutation activatrice du gène KRAS ou NRAS



Ces mutations activent la prolifération cellulaire



Ces mutations induisent une résistance aux anticorps bloquant le récepteur de l'EGF et contre-indiquent l'emploi de ces traitements

Vous pouvez passer à l'écran suivant.



## Conclusion

Importance de la détermination des anomalies génétiques tumorales

- ▶ cancers d'origine sporadique ou familiale
- ▶ décisions thérapeutiques
- ▶ pronostic
- ▶ suivi de la maladie (ADN plasmatique)



Passez à l'écran suivant une fois votre lecture attentive terminée.

# Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



*Merci d'avoir répondu à toutes les questions de ce module.*

*Découvrez ci-dessous votre résultat.*

Résultat du test :



Score

Les questions posées durant cette séquence sont des auto-évaluations.

Seuls les quizz de fin de semaine sont pris en compte pour valider ce MOOC.

Vous pouvez passer à l'écran suivant.

# Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



Merci d'avoir suivi ce cours.

Maintenant une vidéo sur la  
**"discrimination allélique"**

(déjà proposée sur la diapositive "PCR spécifique d'allèle")