

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.



USPC
Université Sorbonne
Paris Cité

université
PARIS DIDEROT
PARIS 7

 **UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES**

UNIVERSITÉ **PARIS 13**
NORD

UPEC
Connaissance - Action

UNIVERSITÉ
PARIS-EST CRÉTEIL
VAL DE MARNE



ASSISTANCE
PUBLIQUE  **HÔPITAUX
DE PARIS**

Hôpitaux Universitaires
**SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL**

Hôpitaux
Universitaires
 **Paris-Seine
Saint-Denis**

 **HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS CENTRE**
Sorbonne - Pitié-Salpêtrière - Cochin - Bichat
La Collette - La Pitié-Salpêtrière - Hôtel Dieu

 **HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE**
Louis-Mourier

 **Necker**
CHU de PARIS

 **hm
HENRI MONDOR**
ALBERT CHENEBIERE - JEROME CLUPTON
EMILIE PERLE - GERMAIN CLERMONT

 **Hôpital Universitaire
Robert Debré**

 **HÔPITAUX
UNIVERSITAIRES
PARIS OUEST**
Claude-Bernard
Hôpital Georges Pompidou
Rangueil - Hôtel Dieu



Bienvenue !



Mutations de RAS dans les cancers colo-rectaux

Professeur Karen Leroy
Biologiste 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



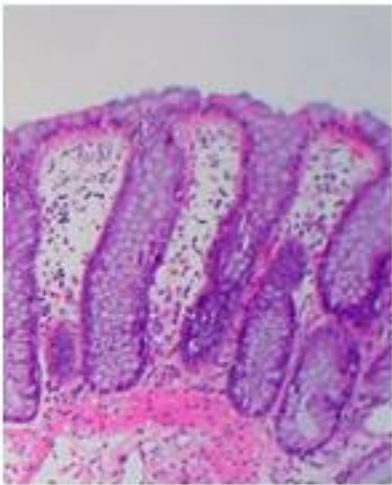
1 - Introduction

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

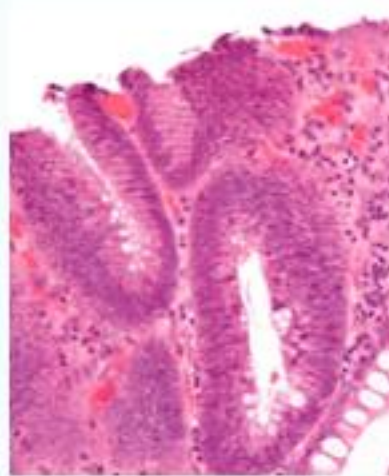
Cancers colo-rectaux



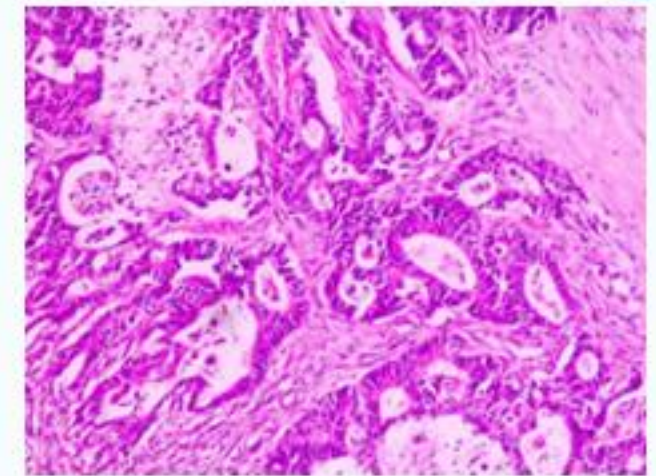
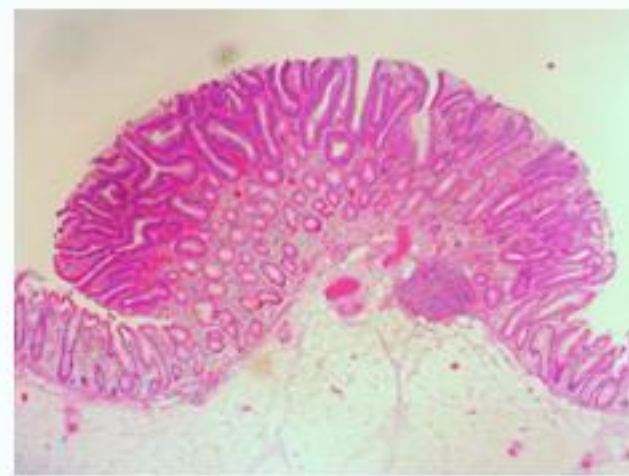
► Développement en plusieurs étapes



Epithélium
colique normal



Adénome



Adénocarcinome

30-50 ans

40-60 ans

50-70 ans

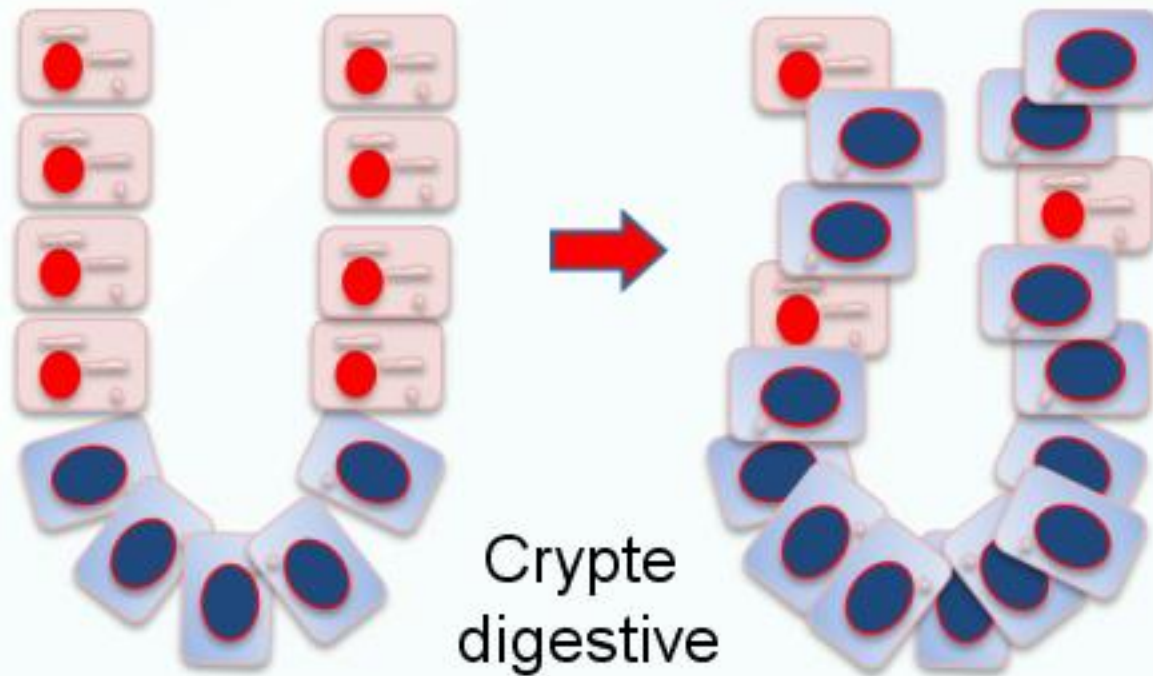
► Accumulation d'anomalies génétiques

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

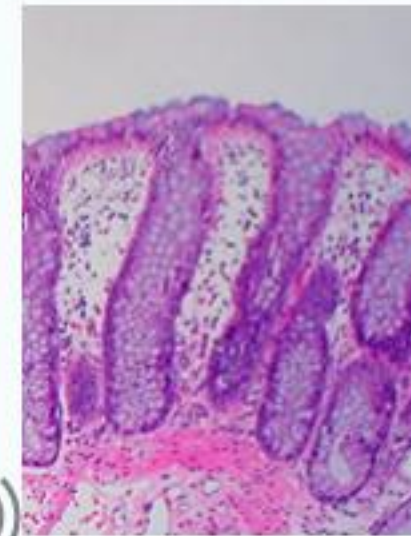
Cancérogénèse colique



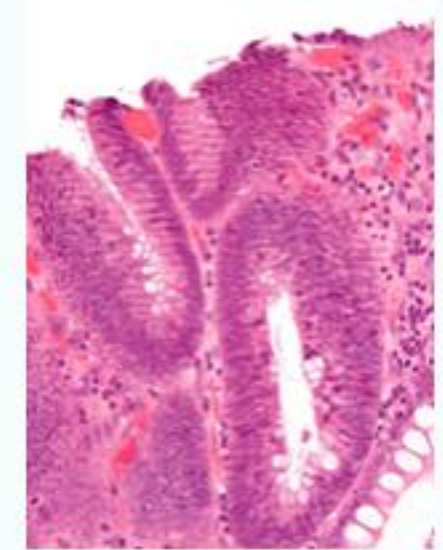
Perte de fonction du gène APC



Crypte digestive



Epithélium colique normal



Adénome



Cellules différenciées



Cellules souches et progéniteurs



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



RAS



TP53



APC

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

OK



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

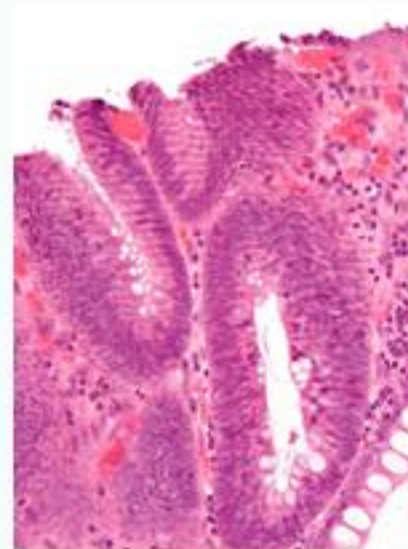
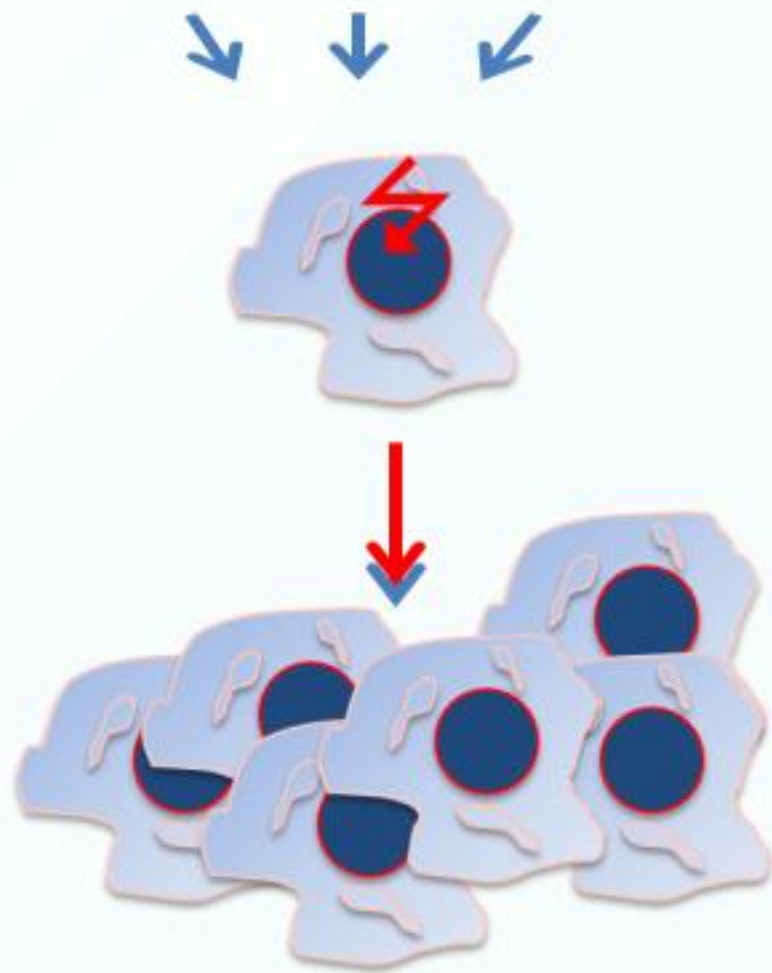
Cancérogénèse colique



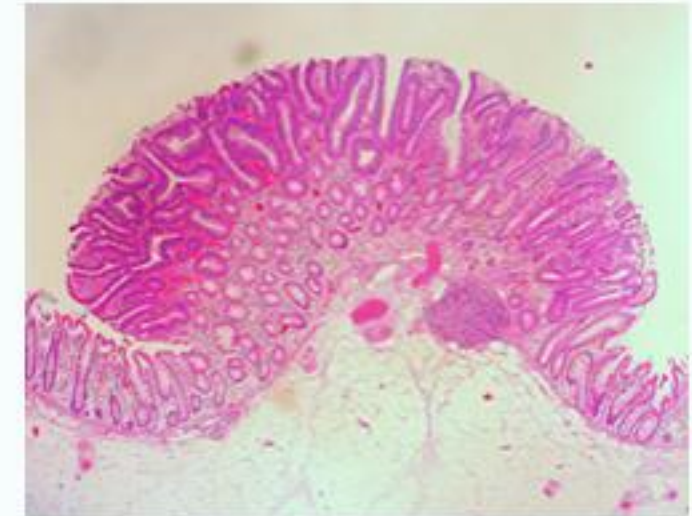
Mutation des gènes RAS



Facteurs de croissance



Petit adénome



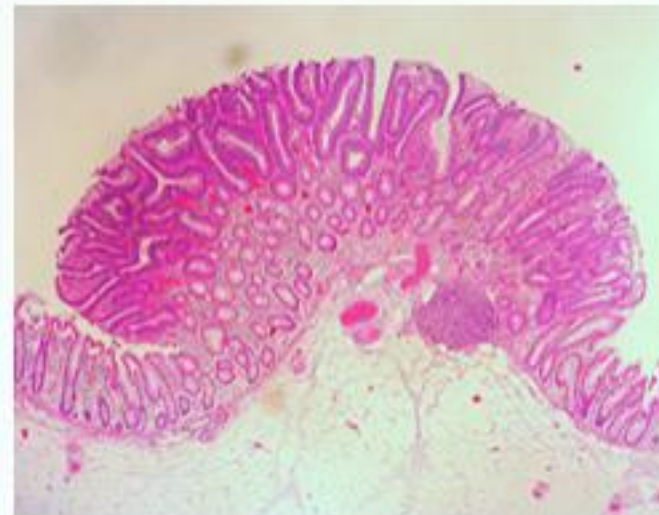
Gros adénome

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

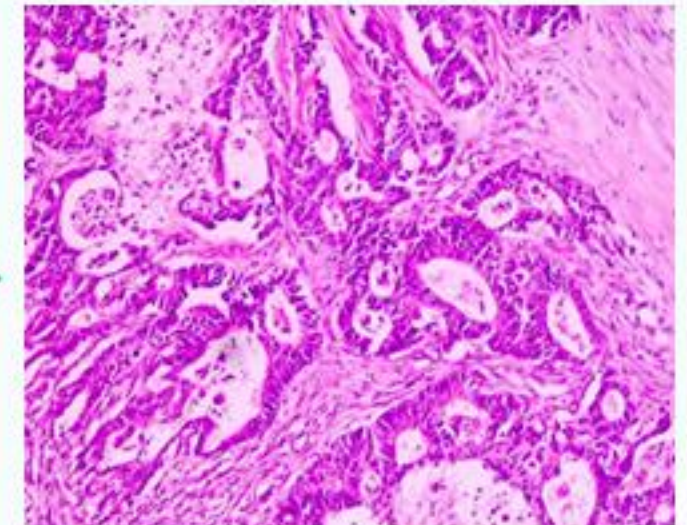
Cancérogénèse colique



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	Polypose adénomateuse familiale	Syndrome de Lynch
Gène(s) responsable (s)	APC (Adenomatous Polyposis Coli)	Système Mismatch Repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

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

Cancers colo-rectaux



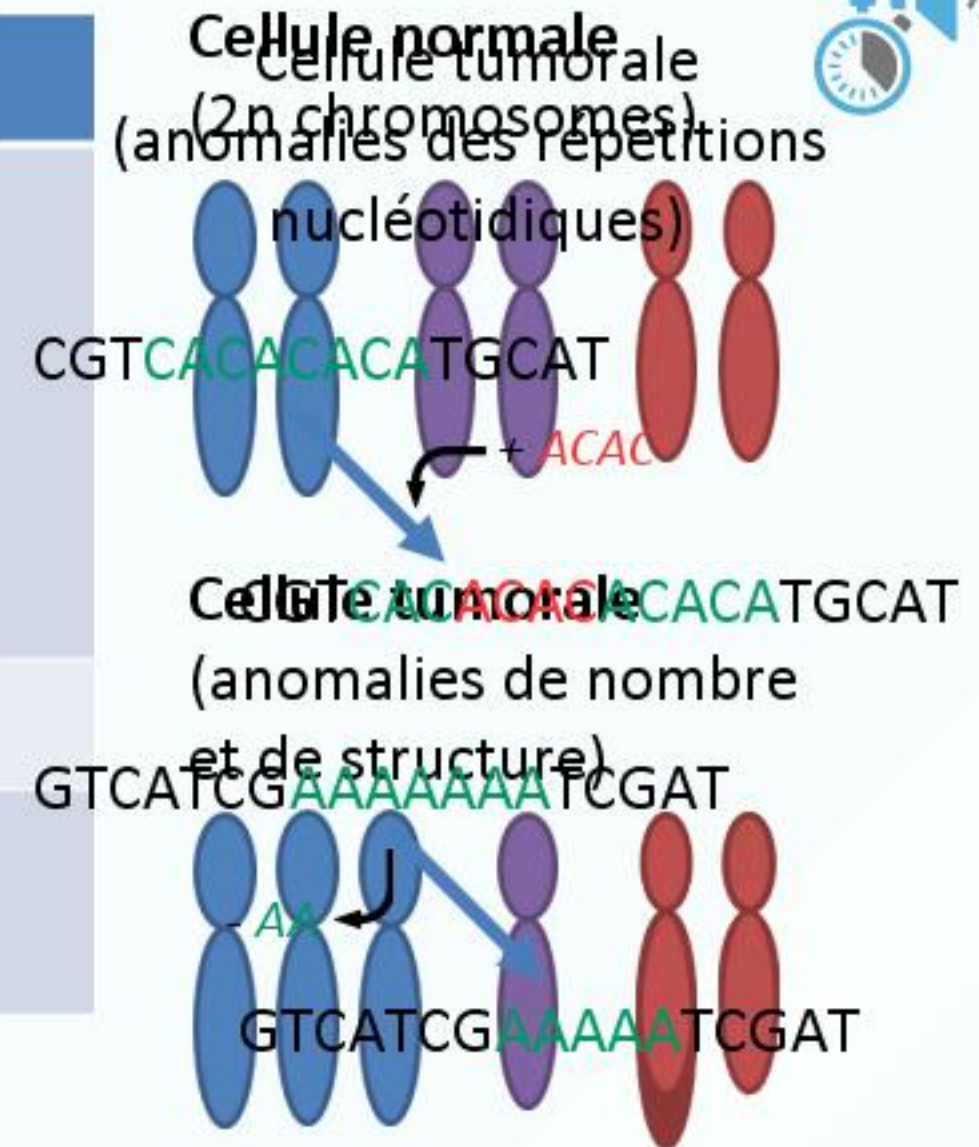
Syndromes de prédisposition génétique au cancer colo-rectal	Polypose adénomateuse familiale - gène APC ≈ 1%	Syndrome de Lynch - gène du système Mismatch Repair ≈ 4%
Cancers « sporadiques »	95 %	

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

Cancers colo-rectaux



Syndromes de prédisposition génétique au cancer colo-rectal	Syndrome de Lynch
	- gène du système Mismatch Repair ≈ 4%
Cancers « sporadiques »	10%
Instabilité génétique	Instabilité microsatellite



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	~ 1000
GENES mutés (% de cas mutés)	APC (81%) TP53 (60%) KRAS (43%)	APC (51%) TGFB2 (51%) BRAF (46%)
Gains / pertes de copies de gènes	+++	-

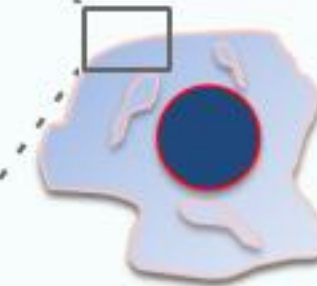
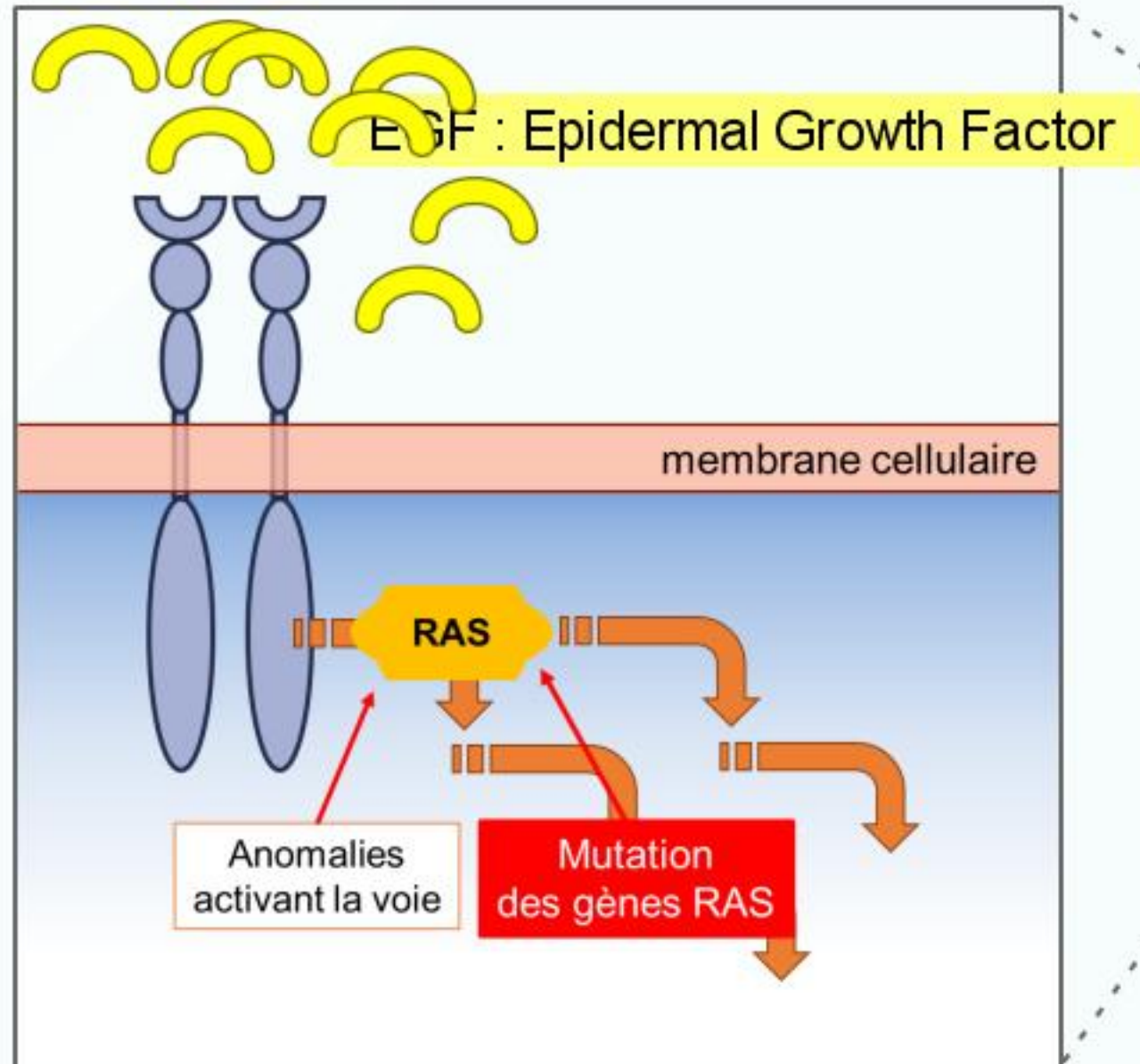
Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



2 - Altération des gènes RAS

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

Signalisation des récepteurs à tyrosine kinase EGF



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.



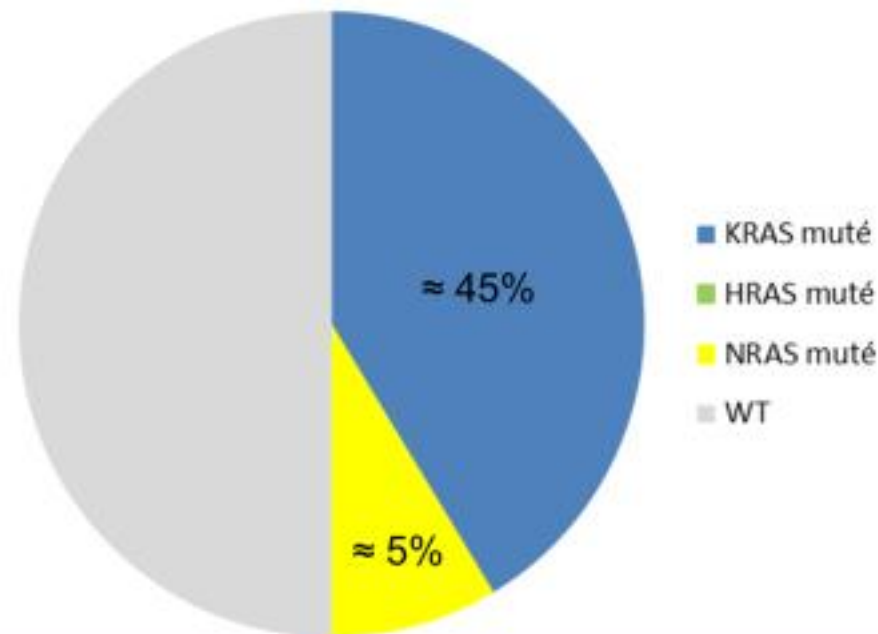
Saisissez les mots dans les cadres blancs, puis cliquez sur "OK".

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

Gènes RAS



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

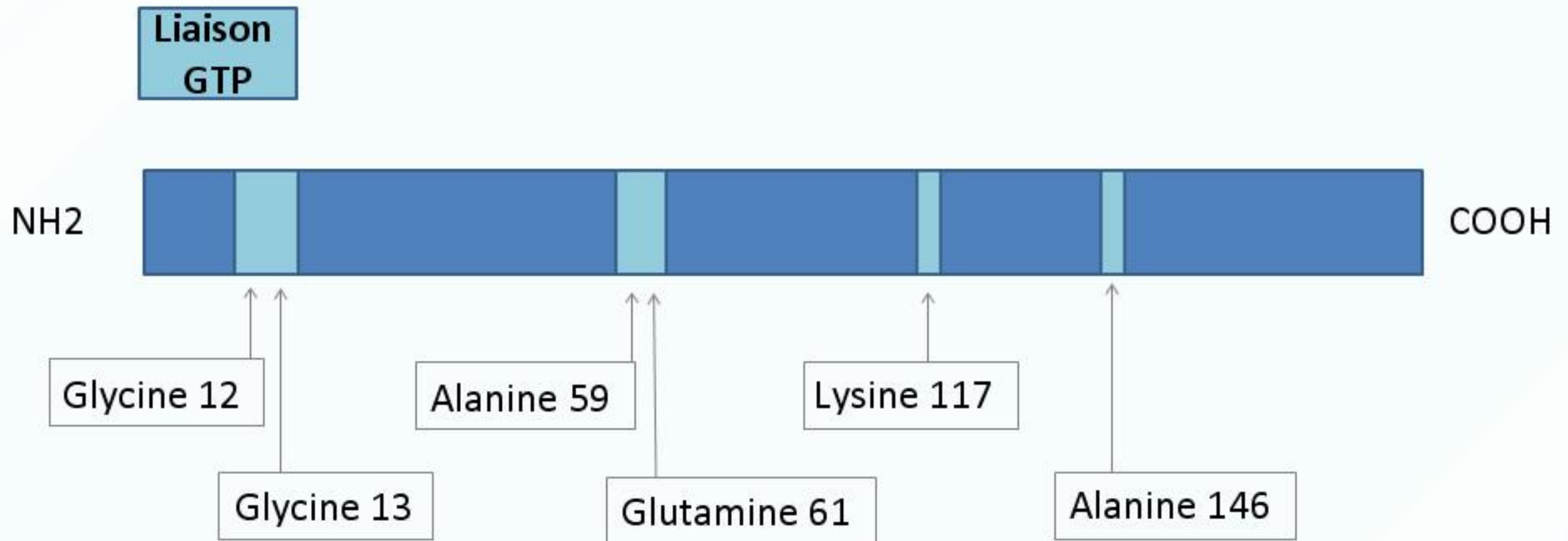


Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Mutations des gènes KRAS & NRAS

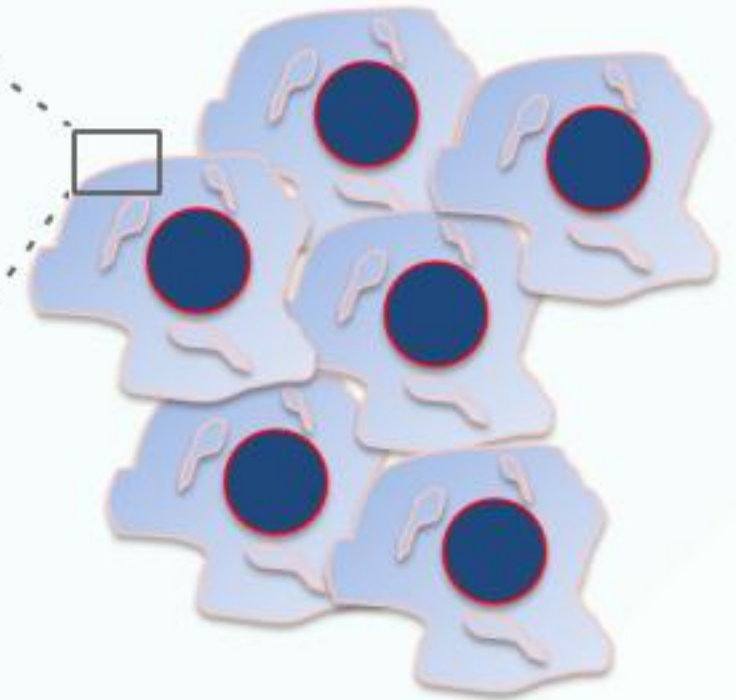
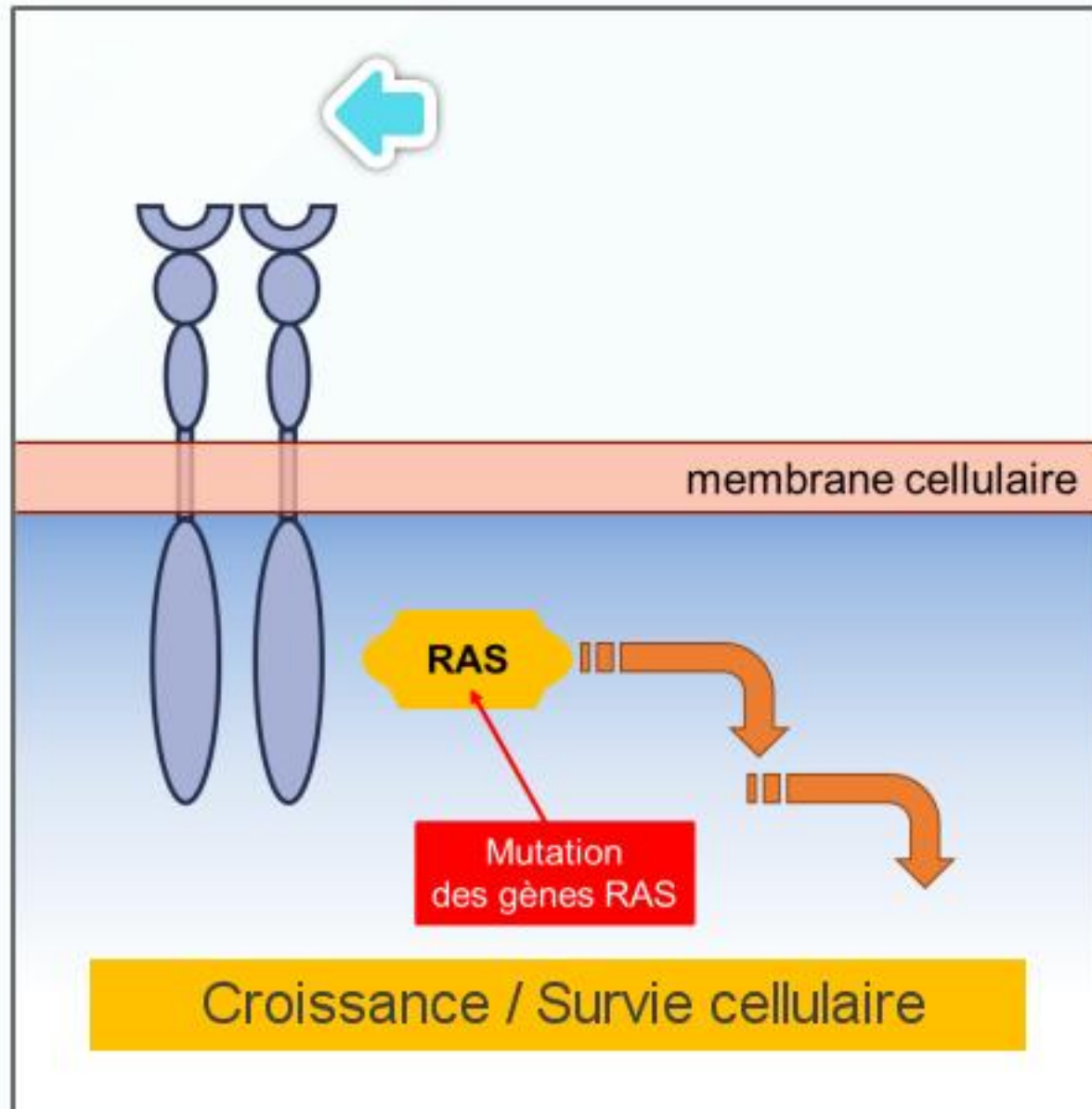


Codons les plus fréquemment mutés dans les cancers colo-rectaux.



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.

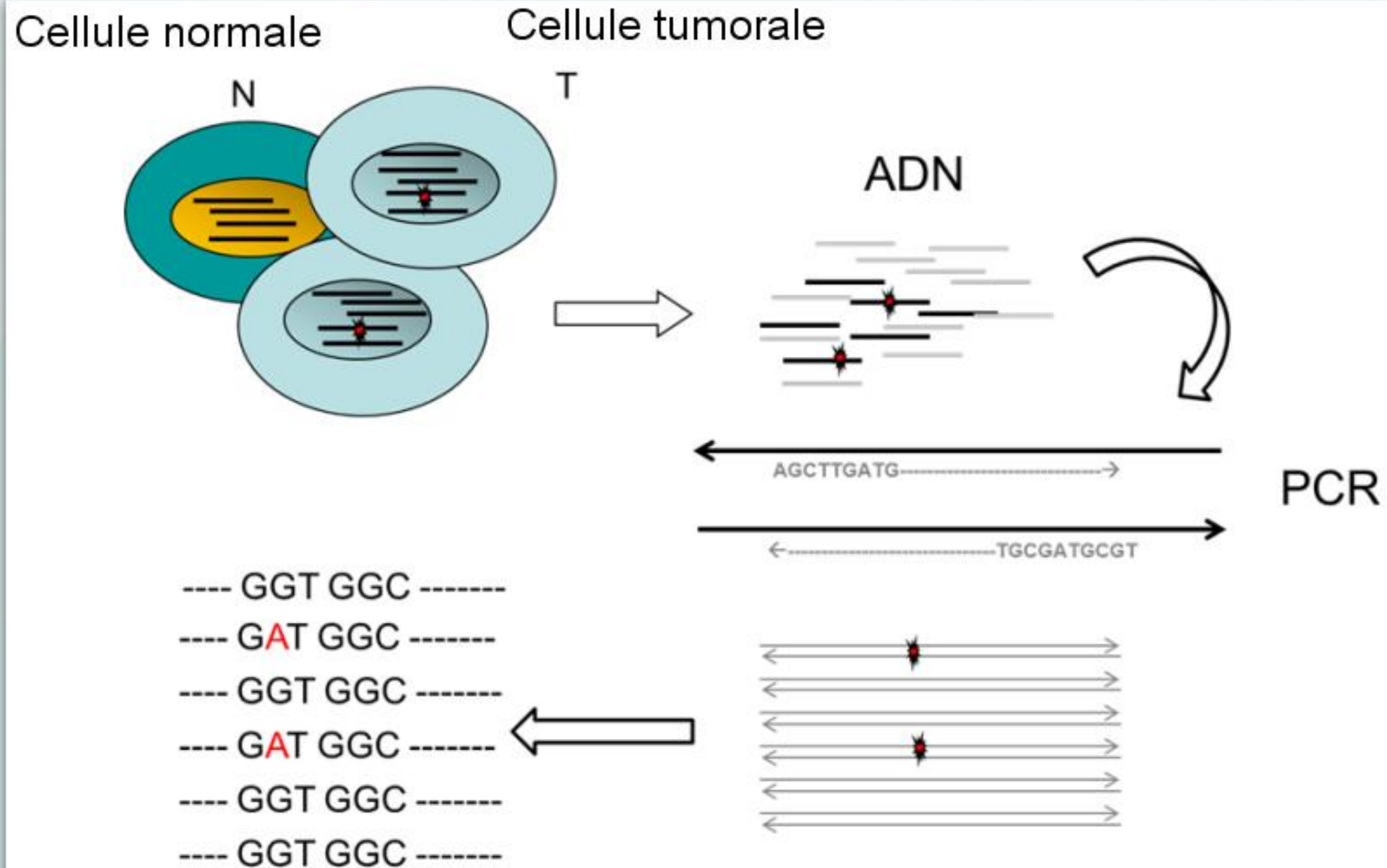
Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



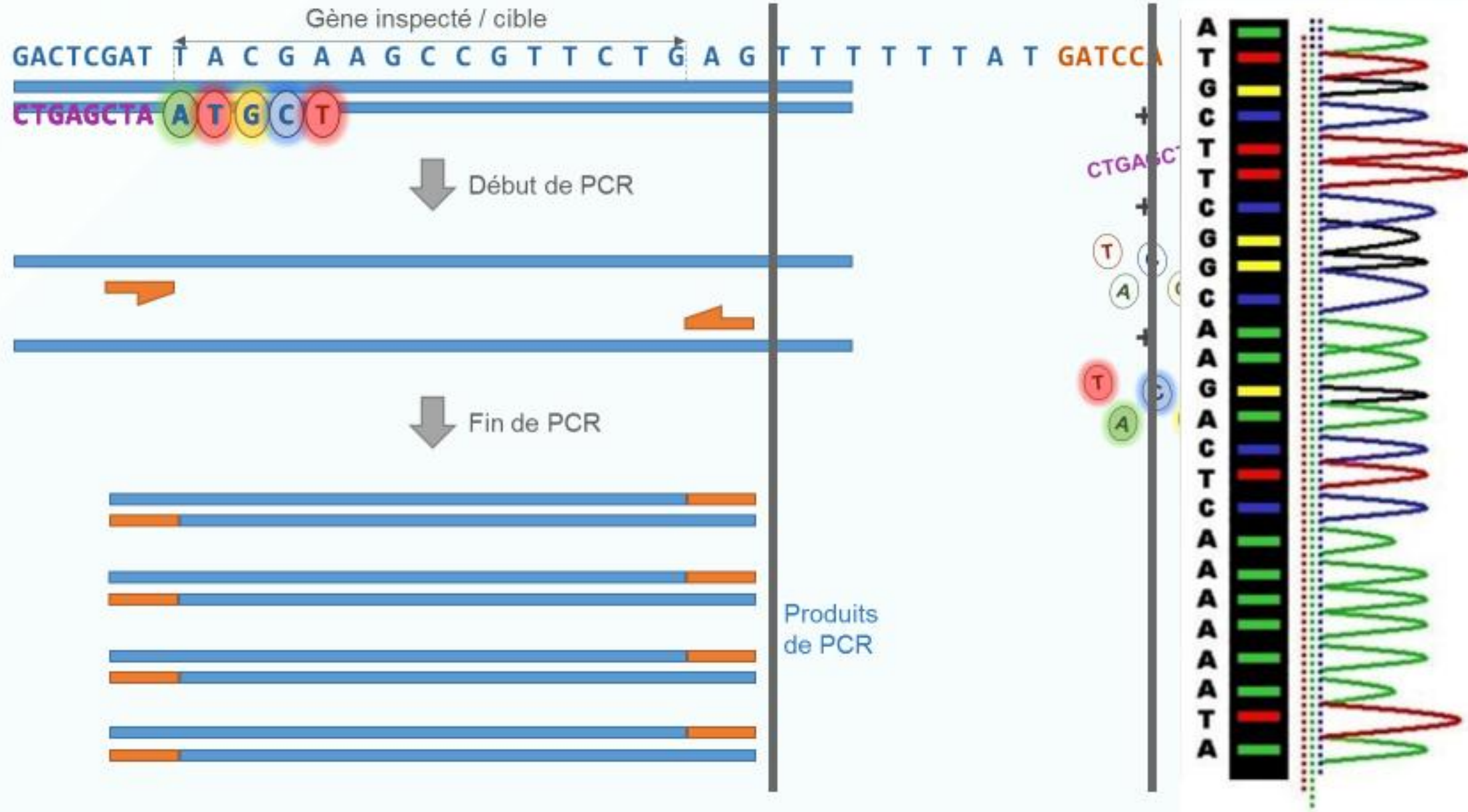
3 - Mise en évidence au laboratoire : Technique d'analyse

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

Extraction d'ADN & PCR



Séquençage Sanger

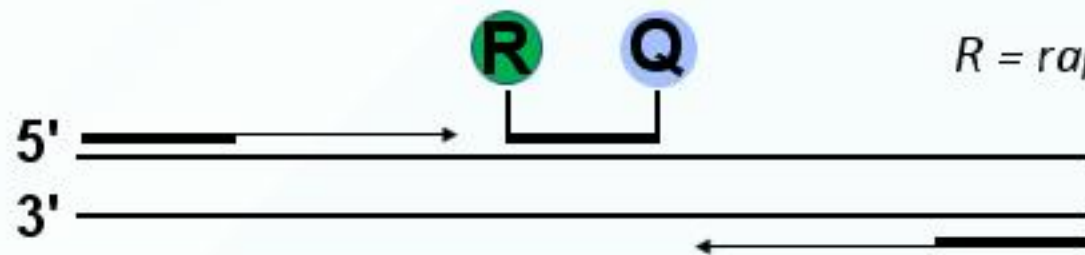


Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

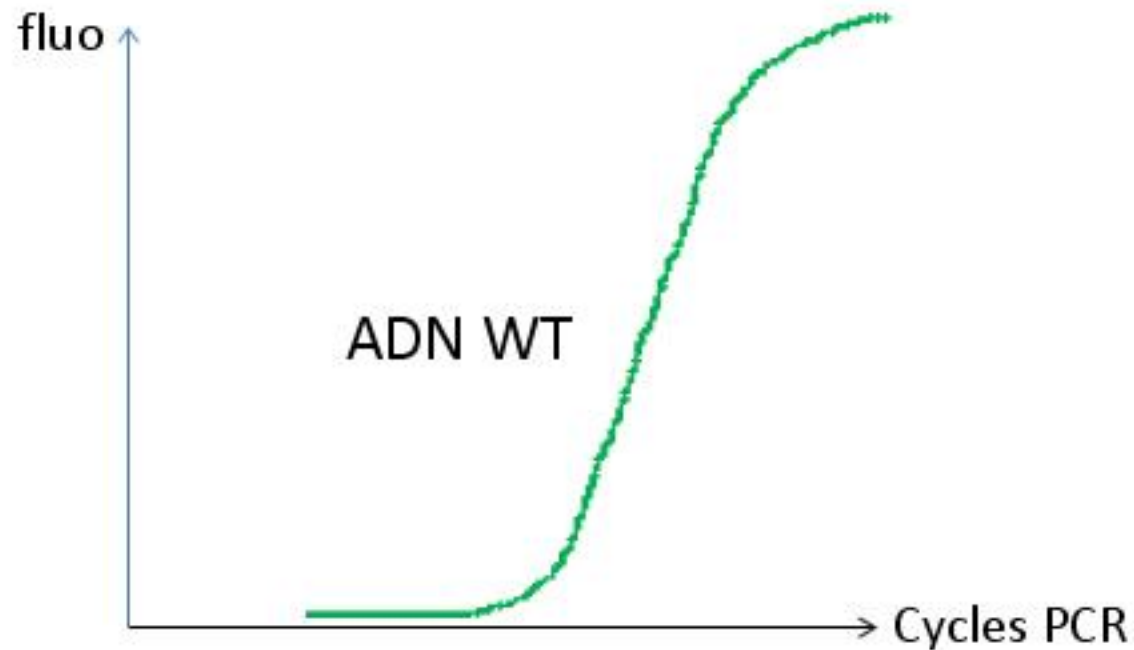
PCR spécifique d'allèle



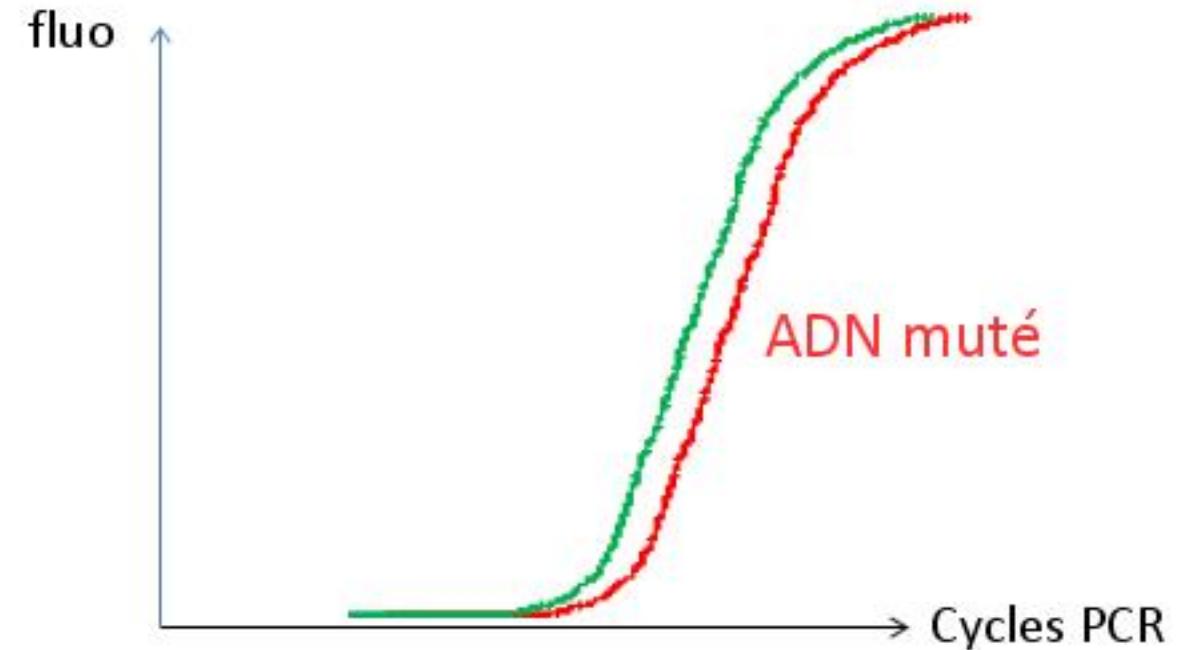
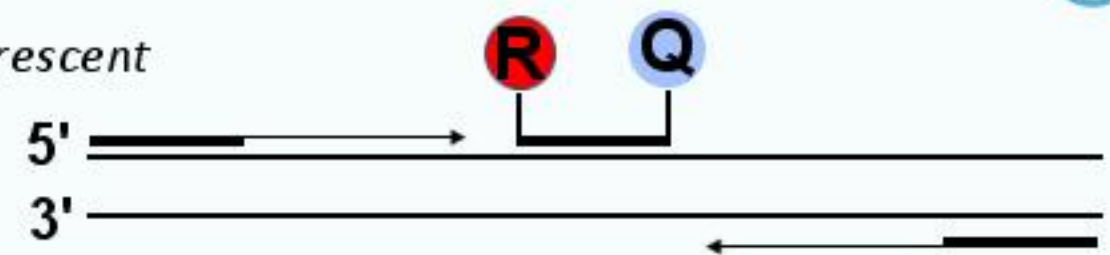
Sonde complémentaire de la
Séquence sauvage ... GGT.....



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.

VRAI
FAUX

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

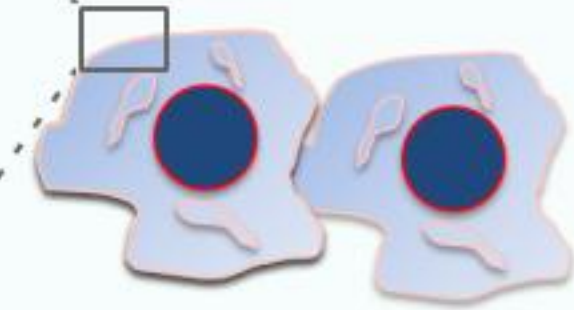
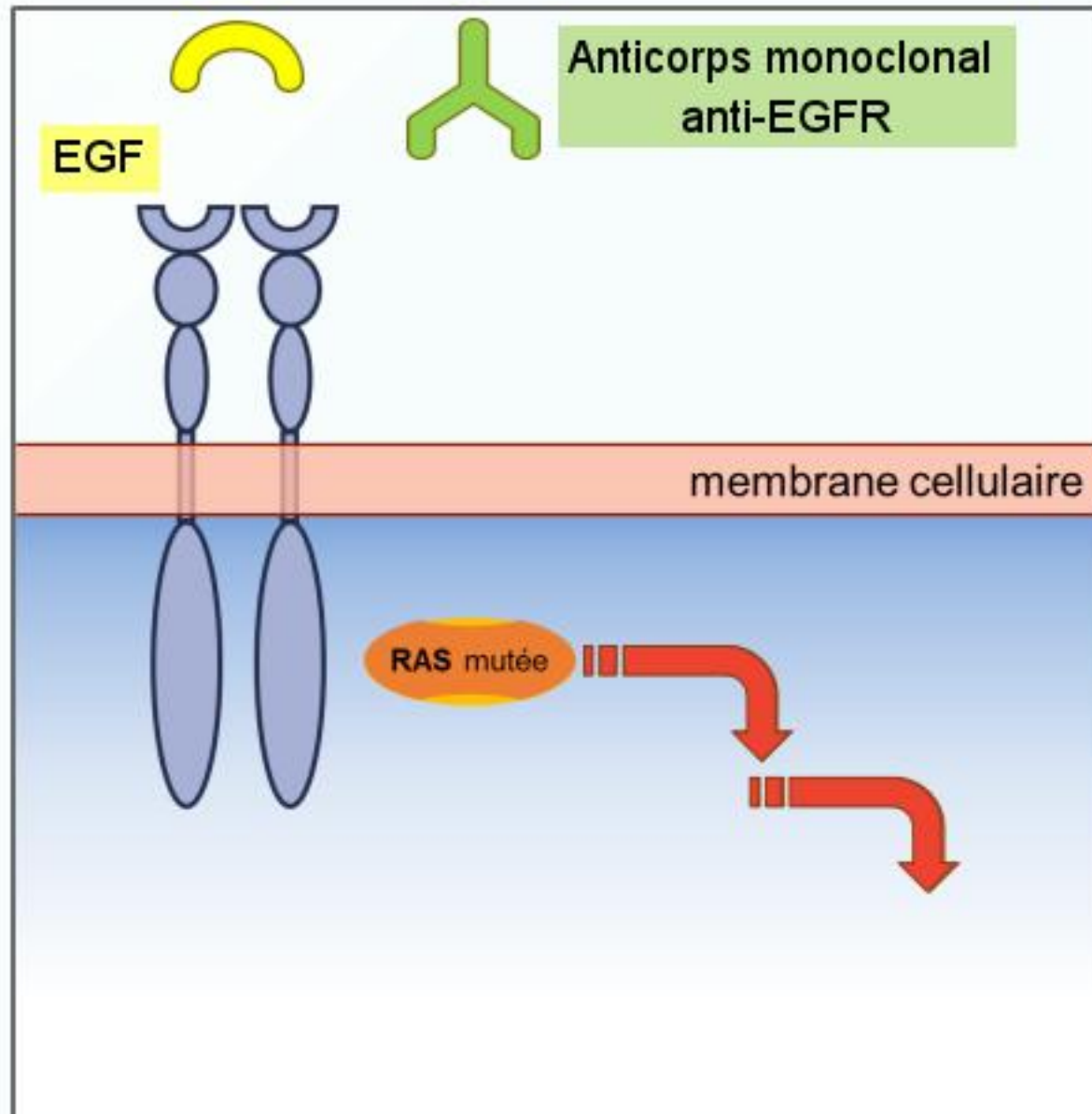
Mutations des gènes RAS dans les cancers colo-rectaux



4 - Impact clinique

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

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

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 :



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

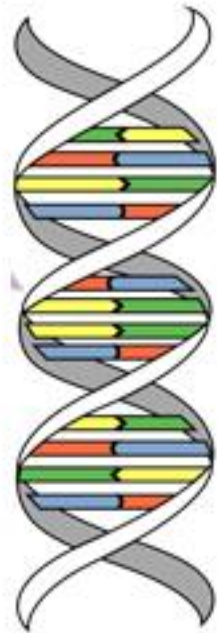
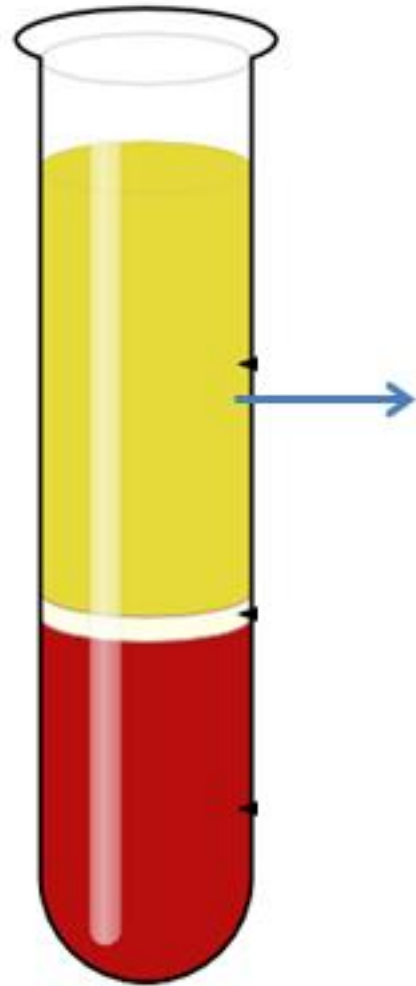
Détermination du statut RAS des cancers colo-rectaux



- 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

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

Détermination du statut RAS dans l'ADN tumoral plasmique



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

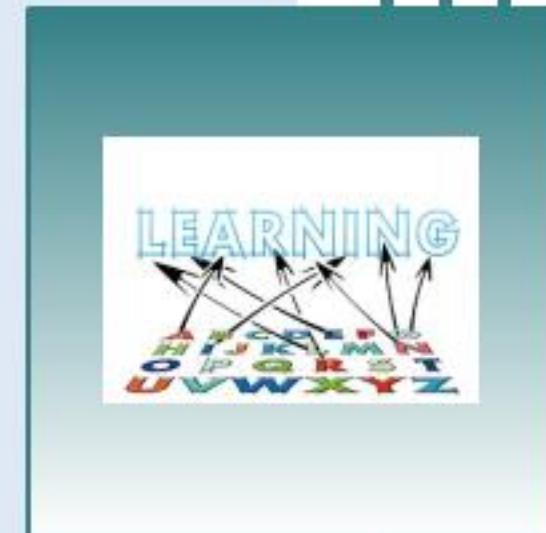
Vous pouvez passer à l'écran suivant.



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")