

Oncogénèse virale

1- épidémiologie

- 15 à 20% des cancers dans le monde sont associés à une infection virale
- l'infection virale favorise la carcinogénèse par deux mécanismes principaux
 - ▶ en générant des conditions pathologiques qui favorisent la transformation cellulaire
 - ▶ en codant des protéines oncogènes qui jouent directement un rôle dans la transformation cellulaire en interagissant avec le cycle cellulaire et l'apoptose

2- Difficultés de l'association virus/cancer

- Les infections virales sont fréquentes mais les cancers sont rares
- La période entre la primo-infection et le développement de la tumeur est longue et souvent mal définie
- Le moment de la primo-infection est rarement connu
- Les facteurs propres à chaque individu influent largement
- Les souches virales peuvent différer dans leur potentiel oncogène
- La carcinogénèse virale requiert des co-facteurs
- D'autres carcinogènes (chimiques, physiques) peuvent induire les mêmes cancers
- Les causes des cancers peuvent varier en fonction de la zone géographique et ou de l'âge
- Les essais disponibles pour rechercher le virus ne sont pas toujours informatifs
- Il n'y a pas de modèle animal adaptable aux virus humains

Comment associer virus et cancer ?

- **Données épidémiologiques** associant cancer et séroprévalence accrue (ou présence du virus chez le patient) + taux de cancer plus réduit chez patients séronégatifs appariés
- **Recherche du virus dans les cellules tumorales**
 - Présence dans toutes les cellules tumorales ?
 - Clonalité des cellules tumorales (marqueurs cellulaires)?
 - Analyse du génome viral dans les cellules tumorales
 - Présence du génome sous forme libre ou intégrée
 - Si intégration
 - Est-elle clonale ?
 - Quelle est l'information apportée par le virus (intégration partielle/totale) ?
 - Quelle est l'information cellulaire altérée par l'intégration
- **Quelles sont les fonctions virales requises à la transformation ?**
 - Fonctions virales induisant directement la prolifération
 - Fonctions virales permettant la persistance du virus
 - Persistance de l'information génétique
 - Contournement des défenses de l'hôte

3- définitions

● Virus oncogène

- ▶ = virus qui provoque des cancers chez l'homme ou chez l'animal
- ▶ Pouvoir oncogène naturel: développement tumoral au cours d'une infection naturelle (ex: VHC, VHB, papillomavirus)
- ▶ Pouvoir oncogène expérimental: développement tumoral au cours d'une infection expérimentale: inoculation de virus à des animaux de laboratoire (rongeurs) autres que l'hôte naturel de l'infection

● Cellule transformée

- ▶ immortalisation
- ▶ besoins réduits en facteurs de croissance, croissance à haute densité cellulaire
- ▶ perte de l'inhibition de contact, modifications du cytosquelette...

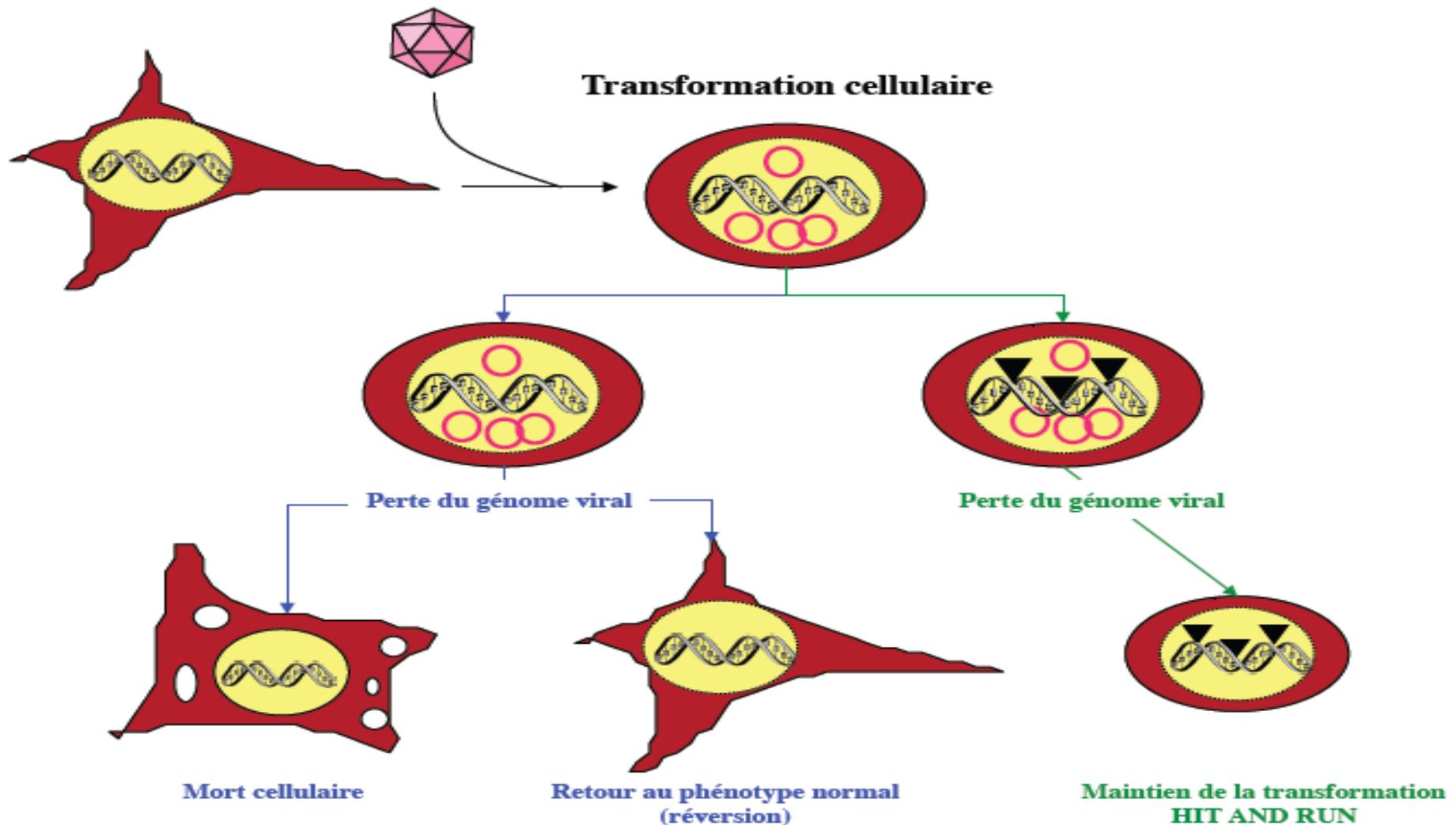
4- Théories de l'oncogenèse virale

● Théorie du Hit and Run

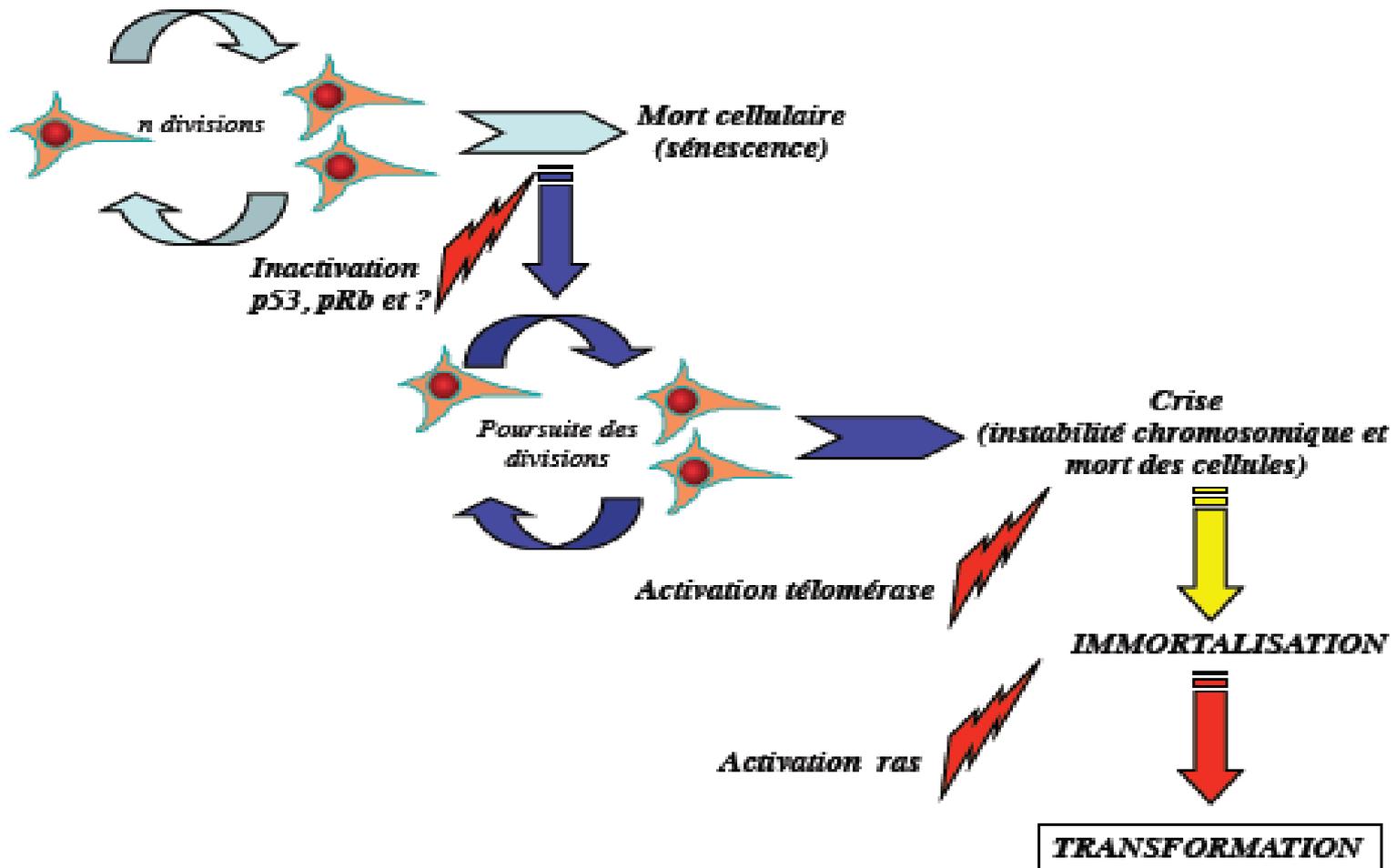
- ▶ des mutations du génome cellulaire sont induites par l'infection virale et persistent même après disparition du virus (disparition du virus à stade avancé du processus)

● Théorie de la persistance virale

- ▶ présence du génome viral indispensable à l'initiation et au maintien d'un processus néoplasique: s'exprime dans le cadre d'infections persistantes
- ▶ **tous les virus identifiés à ce jour chez l'homme sont des agents d'infections persistantes** (latentes, abortives ou chroniques)



5. Figure 1. Théories de la transformation des cellules par les virus. Dans la théorie du *hit and run* (en vert), le virus induit des mutations (triangles noirs) à l'origine de la prolifération des cellules. Il peut donc disparaître sans modifier la prolifération des cellules. Dans la théorie de la persistance virale (en bleu), le virus doit être présent pour que les cellules soient transformées. Sa disparition entraîne un retour au phénotype normal ou la mort des cellules.



5. Figure 14. Événements nécessaires pour qu'une cellule humaine devienne tumorale. Trois étapes au moins doivent être franchies pour qu'une cellule humaine devienne tumorale. L'inactivation des voies contrôlées par p53, pRb et sans doute au moins une autre voie non encore identifiée, permet aux cellules de franchir une phase de mort cellulaire appelée sénescence, et observée à partir d'un nombre fini de divisions cellulaires. Les cellules qui franchissent cette première barrière se divisent encore pendant quelques générations et entrent dans une seconde période critique (crise) marquée par une forte instabilité chromosomique. Ce phénomène est lié à un raccourcissement excessif de l'extrémité des chromosomes (télomères). Dans les cellules tumorales, la restauration des télomères est due à l'activité importante de la télomérase. Les cellules qui franchissent la phase de crise sont immortalisées (prolifération indéfinie) mais n'ont pas tous les caractères propres aux cellules transformées. L'expression de l'oncogène *ras* activé permet de transformer les cellules immortalisées. Les virus oncogènes interviennent sans doute à plusieurs des étapes présentées ici.

5- Virus et cancer

<i>Famille</i>	<i>Virus</i>	<i>Hôte naturel</i>	<i>Mode d'infection</i>	<i>Pouvoir oncogène</i>
Virus à ARN				
<i>Retroviridae</i>	Leucémie aviaire Sarcome de Rous HTLV-1	Poulet Poulet Homme	Chronique Chronique Chronique	Leucémies B Sarcome Leucémies T
<i>Flaviviridae</i>	Hépatite C	Homme	Chronique	Cancer du foie
Virus à ADN				
<i>Papillomaviridae</i>	HPV 16 et 18 (31 et 33)	Homme	Abortive	Cancer col utérus
<i>Polyomaviridae</i>	SV40	Singe	Abortive	Chez rongeur
<i>Adenoviridae</i>	ADV type 12	Homme	Abortive	Chez rongeur
<i>Herpesviridae</i>	EBV HHV8	Homme Homme	Latente Latente	Lymphome B,carcinome Sarcome de Kaposi
<i>Hepadnaviridae</i>	Hépatite B	Homme	Chronique	Cancer du foie

15% des cancers humains sont associés à des virus (80% HPV, HBV, HCV...)

6 - Les principaux virus oncogènes

⊗ **Les rétrovirus oncogènes**

- Rétrovirus cis-activateurs (virus de la leucémie aviaire)
- Rétrovirus transducteurs (virus du sarcome de ROUS)
- Rétrovirus transactivateurs (HTLV)

⊗ **Les virus oncogènes à ADN:**

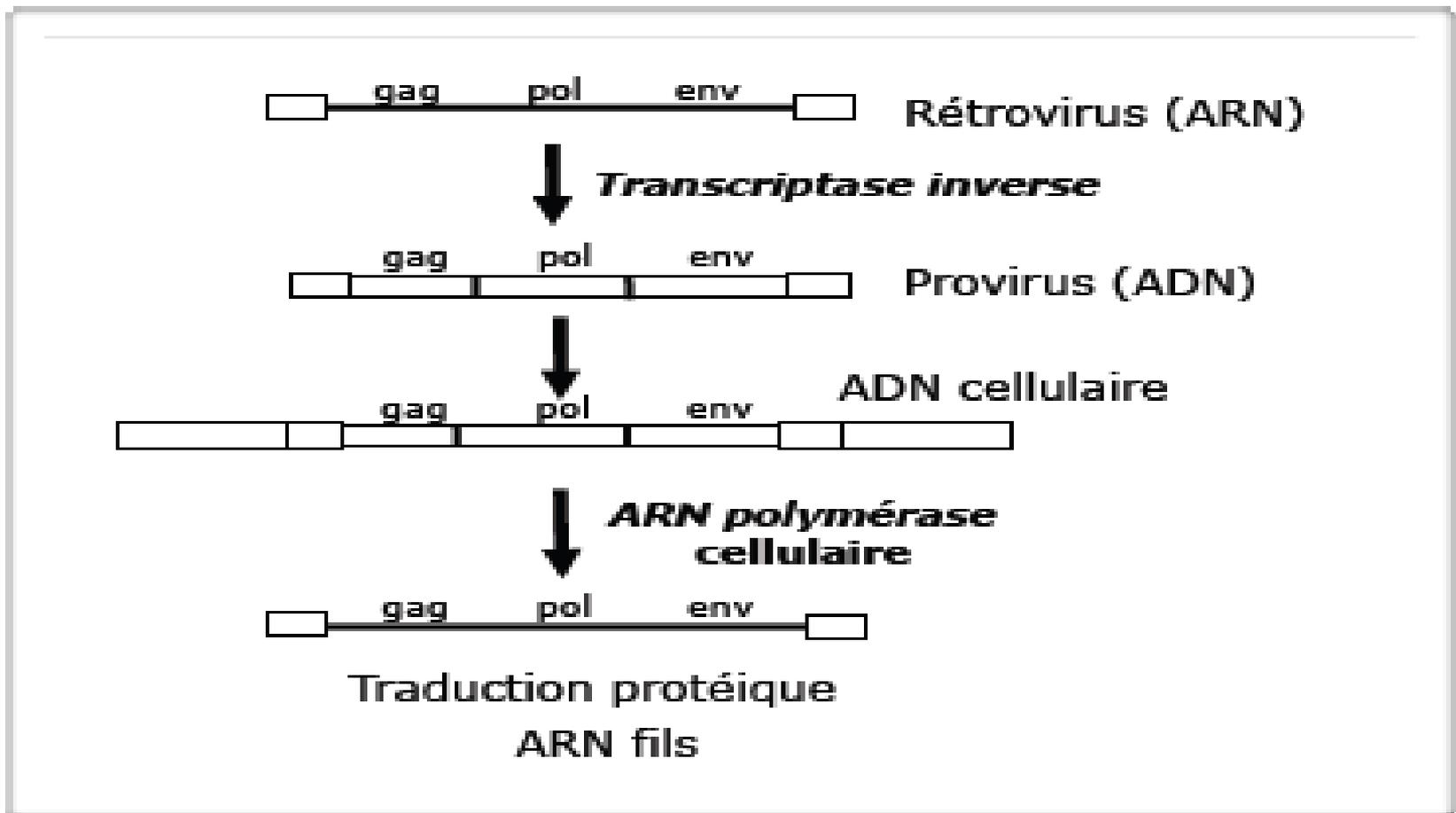
- Papillomavirus, Polyomavirus, Adenovirus (infection abortive)
- Herpesvirus (EBV: infection latente)

⊗ **Les virus des hépatites virales chroniques**

- Hépatites B et C (infection chronique + protéine virale oncogène?)

6-1 Rétrovirus oncogènes

cycle de multiplication d'un rétrovirus



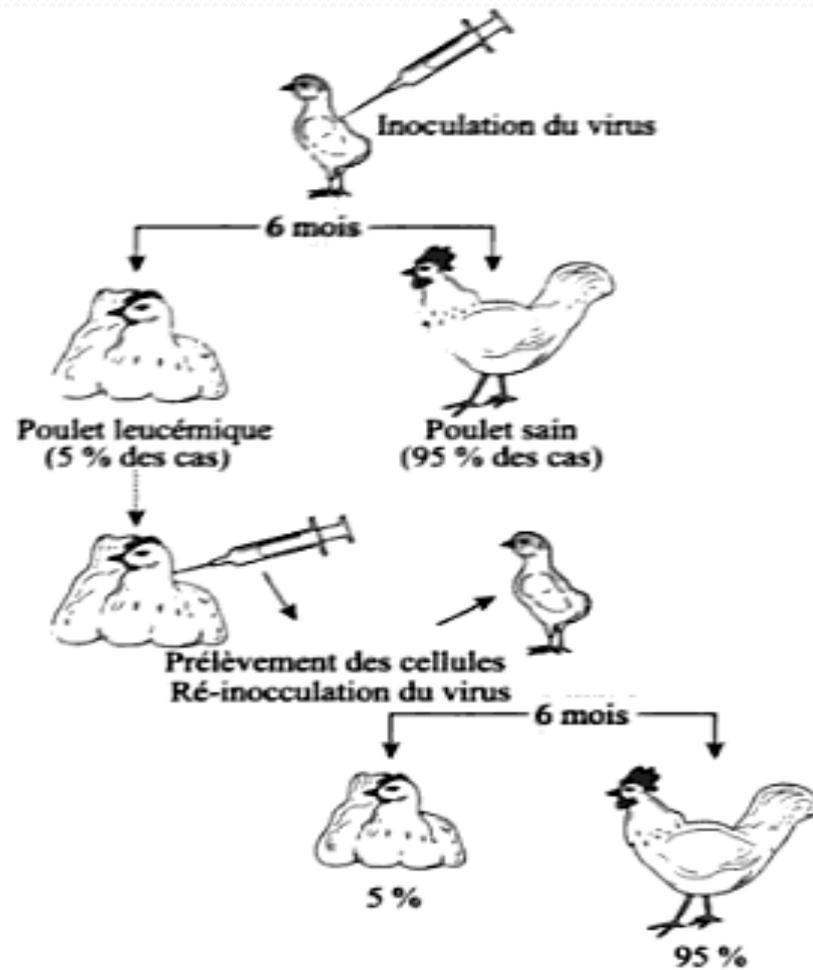
● virus cis-activateurs (mutagenèse insertionnelle)

- ▶ ex: Virus de la leucémie aviaire (ALV)
- ▶ intégration du provirus dans un locus du génome cellulaire qui contrôle l'expression d'un proto-oncogène cellulaire *c-myc*
- ▶ *expression de c-myc sous le contrôle d'un promoteur viral: accumulation de c-myc, prolifération de cellules infectées, activation oncogénique*



Mutagenèse insertionnelle

- Les tumeurs se développent ++ mois après infections et ne touchent que peu d'A⁺
- Le virus établie une infection chronique chez tous les A⁺ infectés (il est nécessaire mais non suffisant pr produire des tumeurs)
- Le provirus est présent à la fois dans les ℄ normales et la ℄ tumorales



5. Figure 2. Pouvoir oncogène du virus des leucémies aviaires (ALV). L'inoculation du virus à des poussins induit des tumeurs dans 5% des cas seulement, et après plusieurs mois. Les tumeurs ne sont pas dues à la présence d'un virus mutant oncogène car l'isolement des cellules infectées et la réinjection du virus à des poussins provoque des tumeurs avec la même incidence et dans les mêmes délais.

● virus transducteurs

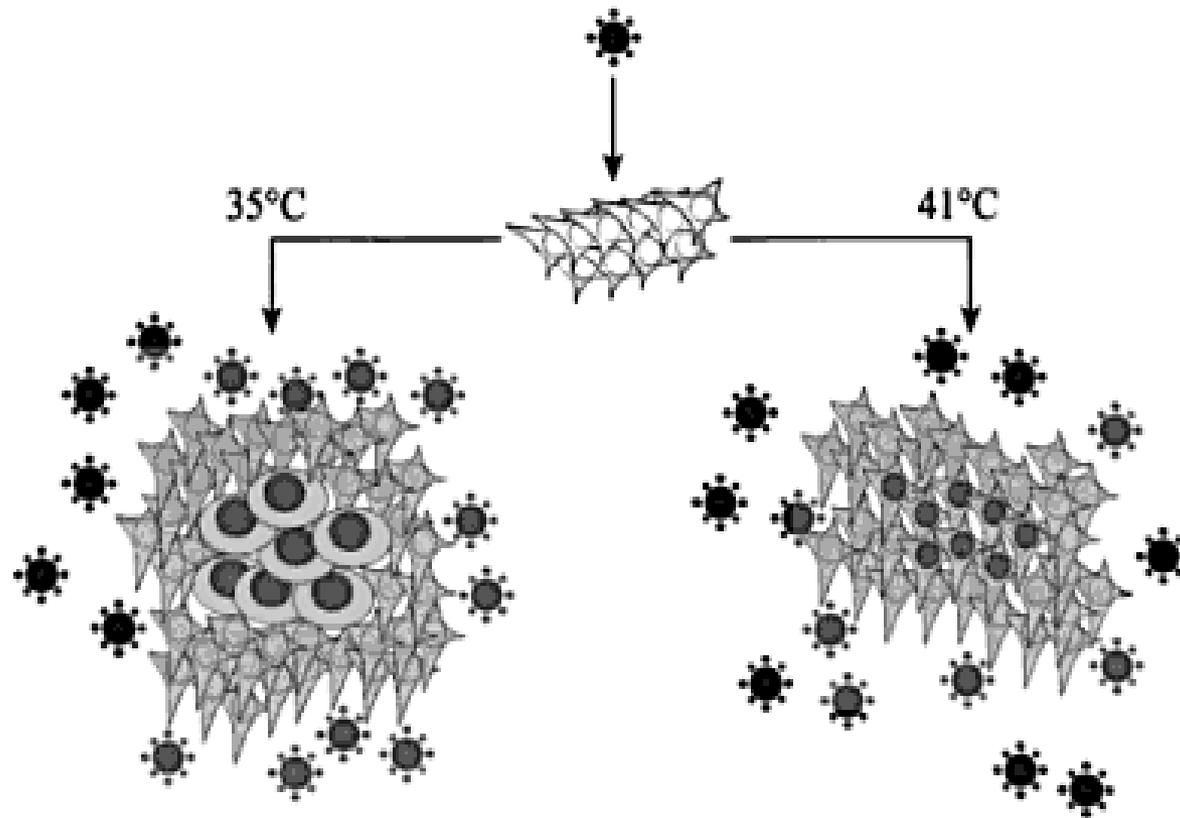
- ▶ virus du sarcome de ROUS (RSV)
- ▶ présence d'un gène *v-src*=tyrosine kinase qui active voie de signalisation stimulant la prolifération cellulaire
- ▶ gène viral très proche d'un proto-oncogène cellulaire

➤ A la différence de l'ALV, le RSV induit des tumeurs qlq semaines après l'infection

➤ Les tumeurs se développent chez tous les A⁺ infectés

➤ Le pouvoir transformant dépend de la température de culture

Mutant thermosensible du RSV

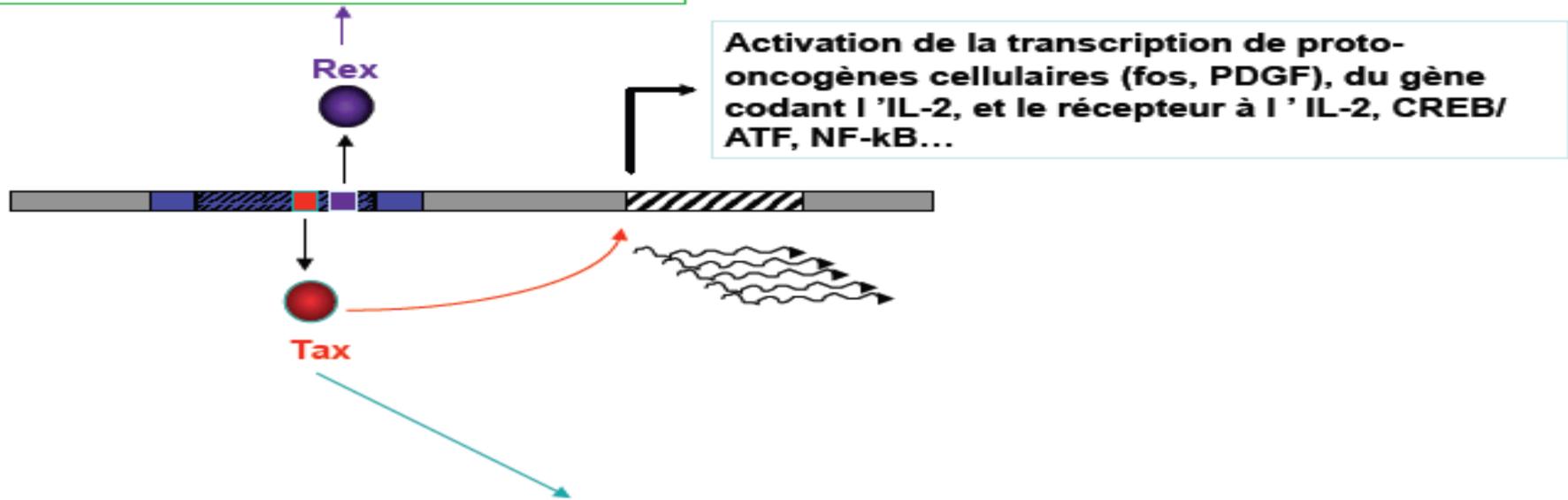


5. Figure 3. Indépendance des fonctions de transformation et de réplication du RSV. Il est possible d'isoler des mutants thermosensibles du RSV. Certains transforment les cellules à 35°C, mais pas à 41°C. Le pouvoir transformant du RSV est donc lié à une information d'origine virale. Puisque le virus infectieux est produit aux deux températures, les fonctions de transformation sont indépendantes des fonctions de réplication.

◎ Retrovirus trans-activateurs : HTLV I (Human T leukemia virus)

- ▶ HTLV-I associé à leucémies T qui se développent après de nombreuses années d'infection chronique
- ▶ incidence annuelle = 1 cas pour 1000 patients HTLV-I positif
- ▶ mécanismes complexes et mal connus = altération de plusieurs voies de signalisation cellulaire par plusieurs oncoprotéines virales
 - protéine Tax +++ / protéine Rex?

Stabilisation de transcrits cellulaires ?



- Dégradation IκB -> activation NFκB
- Altération des voies P53-dépendantes
- Altération de co-facteurs transcriptionnels (dont CBP, P300)
- Répression du gène Bax, activateur de l'apoptose
- Altération de l'anti-oncogène Int-6
- Altération des mécanismes de réparation de l'ADN
- Altération des protéines p16^{ink4a}, p21^{waf1/cip1}

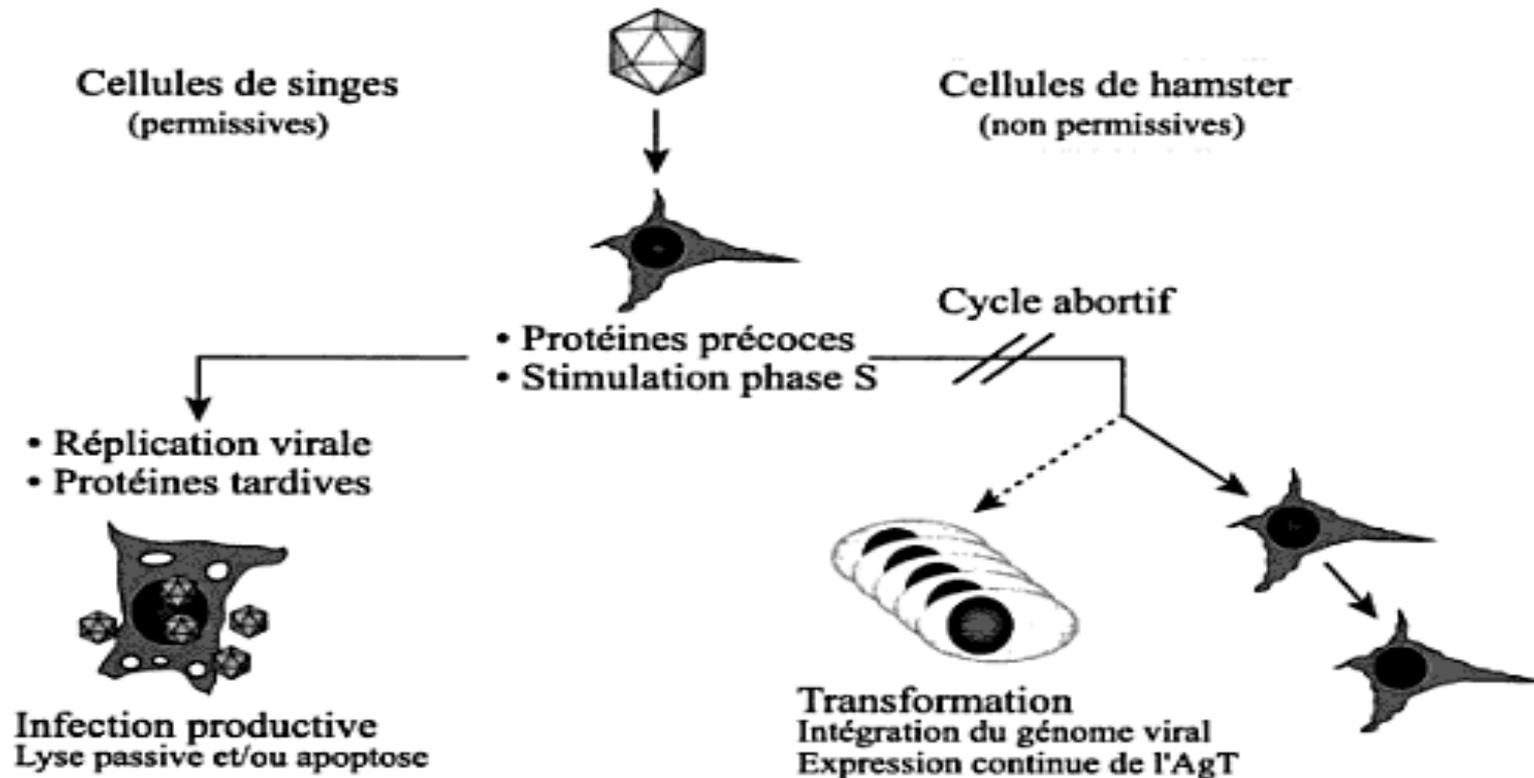
Figure 6: Oncogènes de l'HTLV-1 et mécanismes d'action possibles: les protéines virales Tax et dans une moindre mesure Rex, altèrent de nombreuses voies de signalisation cellulaire

6-2 Virus à ADN oncogènes

Les virus à ADN oncogènes sont très variés. Les tumeurs se développent dans le contexte d'une infection persistante, abortive ou chronique

A- Oncogénèse et infection abortives : Petits virus à ADN oncogènes

- Polyomavirus SV40 = virus simien,
- Papillomavirus ++
 - ▶ Réalisation d'un cycle non lytique
 - ▶ Génome viral intégré en partie ou en totalité dans ADN cellulaire
 - ▶ Synthèse de protéines virales normales (protéines précoces ++) mais en quantité excessive
 - Soit dans cellules non permissives
 - Soit après intégration du génome viral à celui de la cellule (délétion gène viraux conservant les protéines précoces)
 - ▶ Interactions directes avec des protéines du système de régulation du cycle cellulaire..notamment pRb et p53



5. Figure 7. Les infections transformantes à SV40 sont des infections abortives. Dans les cellules de singe, permissives à la réplication virale, toutes les phases du cycle répliatif (phase précoce/réplication du génome viral/phase tardive) se déroulent normalement et aboutissent à la production des virions et à la mort des cellules infectées. Dans les cellules de hamster, seules les protéines virales précoces - dont l'antigène grand T (AgT) - sont exprimées. Le génome viral ne peut pas être répliqué et sera détruit la plupart du temps. Il peut cependant s'intégrer accidentellement à l'ADN cellulaire. Lorsque cette intégration permet encore l'expression de l'AgT, les cellules peuvent être transformées.

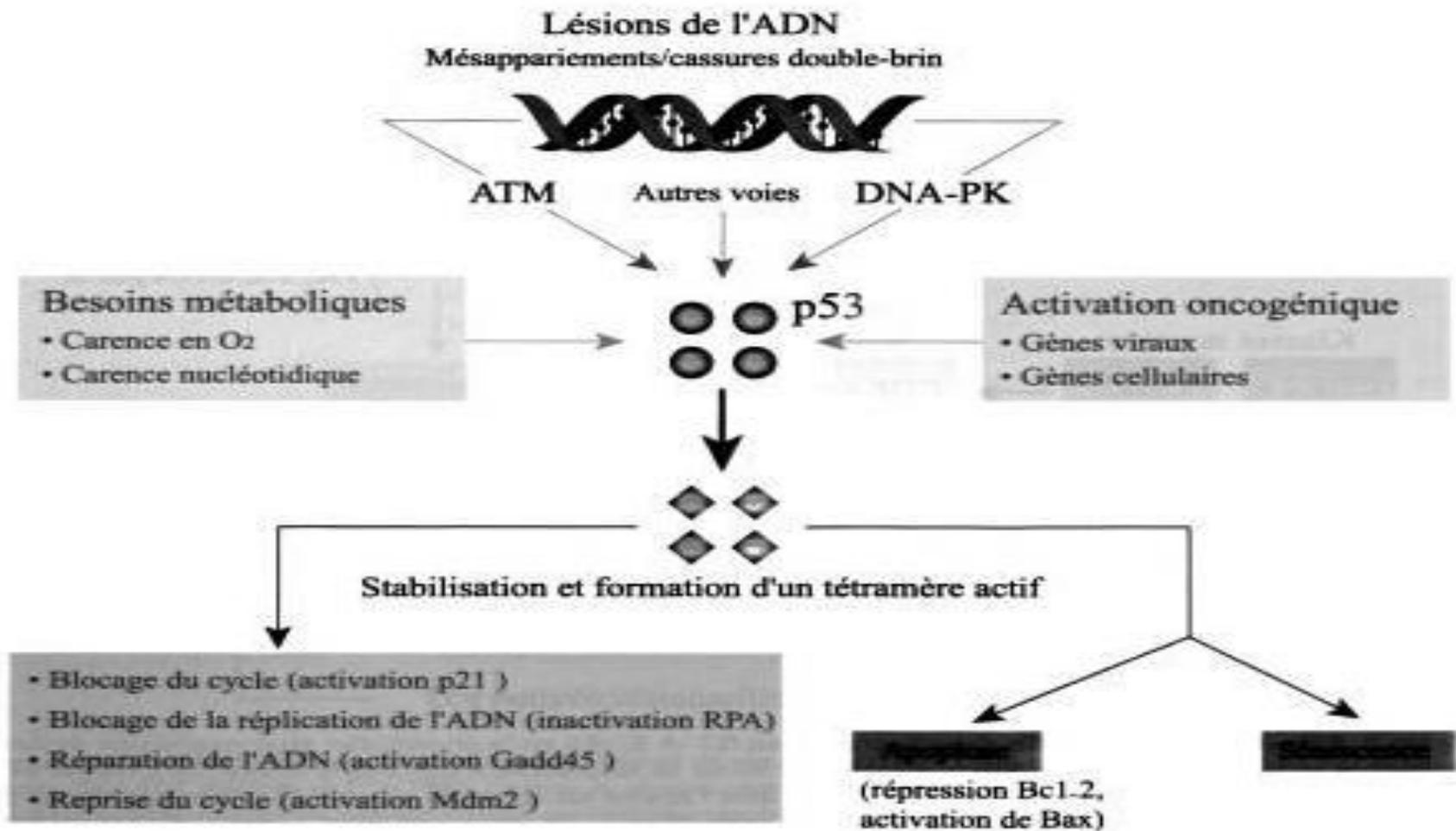
rappels

● p53

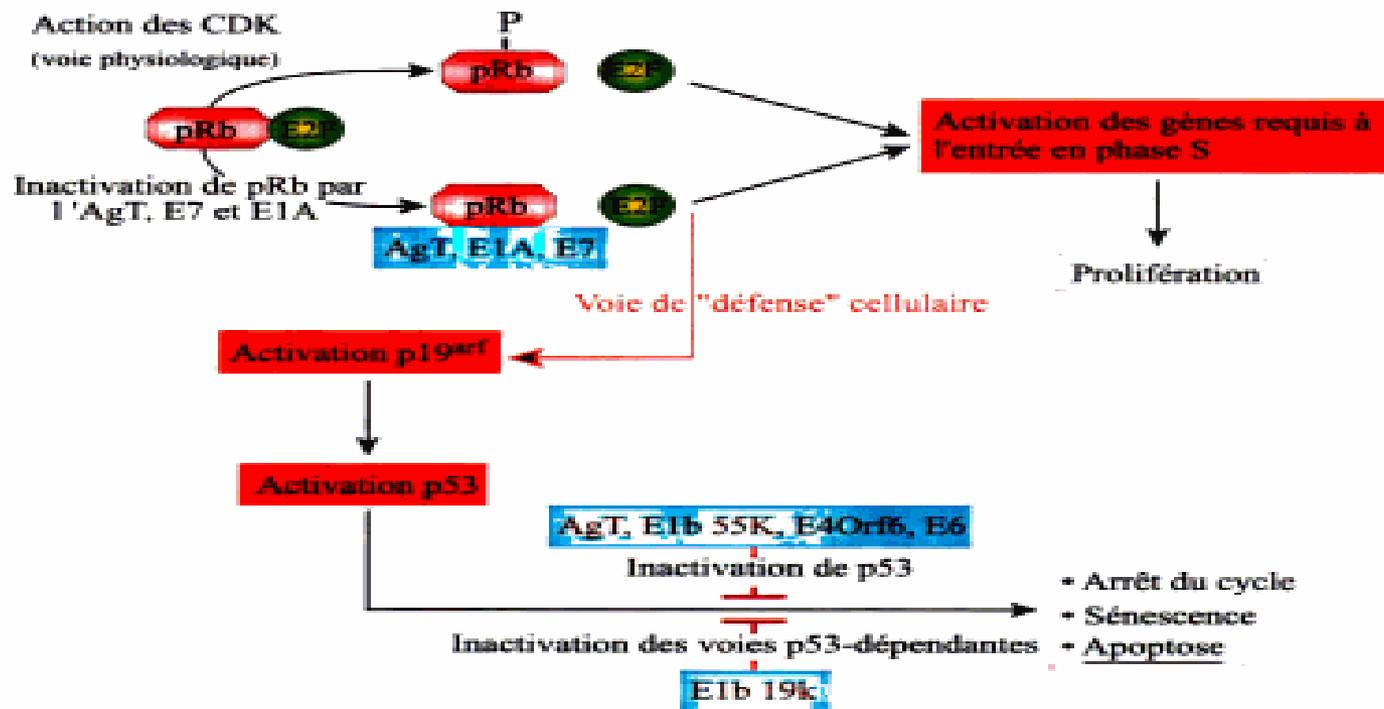
- ▶ produit d'un anti-oncogène (= gène suppresseur de tumeur)
- ▶ fonction = empêche la prolifération de cellules susceptibles de devenir cancéreuses
- ▶ son activation entraîne l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en phase G1 ou la mort des cellules par apoptose
- ▶ interaction avec protéines virales précoces (E6, E7 des papillomavirus)

● pRb

- ▶ produit d'un gène suppresseur de tumeur
- ▶ inactive le facteur de transcription E2F indispensable à l'expression des gènes de la phase S (E2F permet le passage de la phase G1 à S)
- ▶ inactivé par la protéine E7 du papillomavirus / AgT SV40 / E1A des adénovirus > libération de E2F et passage des cellules en phase S



5. Figure 8. La protéine p53 est au cœur d'un réseau de signalisation qui limite la prolifération anormale des cellules. En réponse à différents stimuli, p53 est activée et forme un facteur de transcription tétramérique. Selon les circonstances, elle induit un blocage transitoire du cycle cellulaire en phase G₁, ou elle induit la mort des cellules.

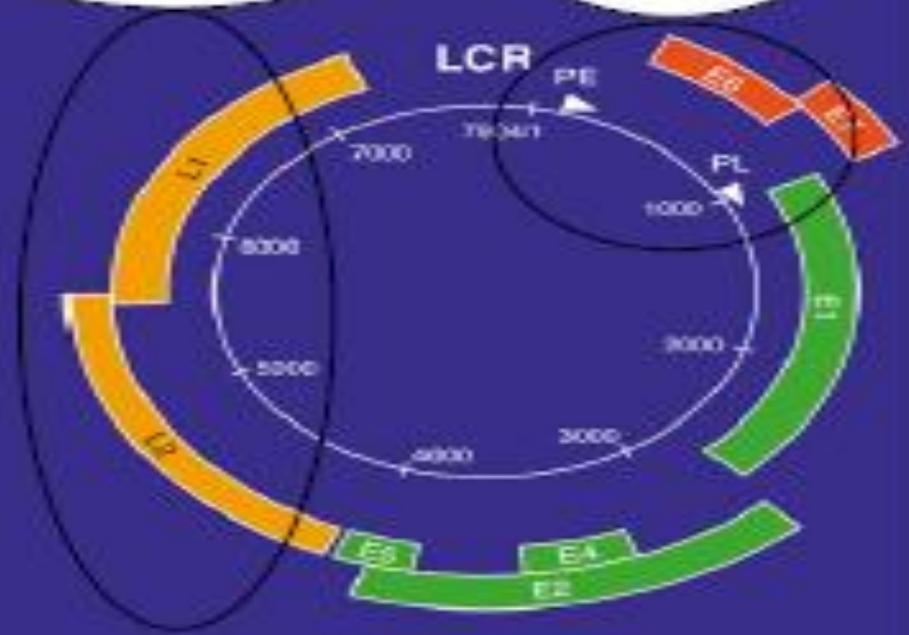
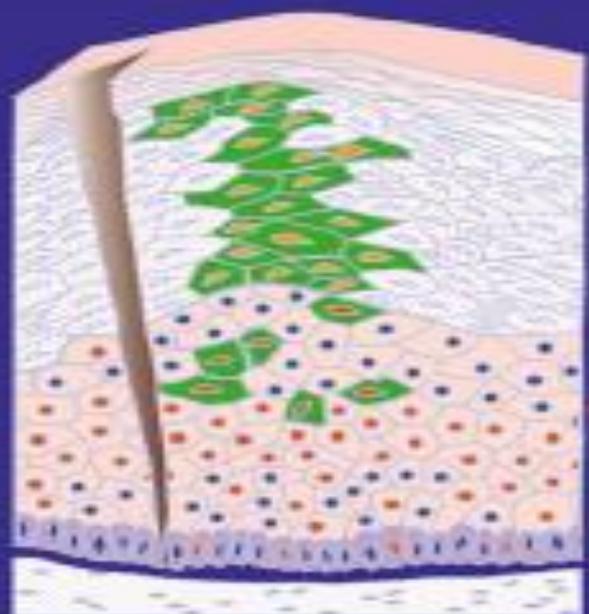


5.Figure 10. Modèle de coopération des oncoprotéines du virus SV40 (AgT), des papillomavirus (E6 et E7) et des adénovirus (E1b 55K, E4Orf6 et E1b 19K). L'entrée en phase S nécessite l'activation du facteur E2F, et donc l'inactivation de pRb. Dans des conditions normales, pRb est inactivé par phosphorylation. Les protéines AgT, E1A et E7 sont capables de s'associer à pRb et de l'inactiver de façon non physiologique. Au lieu d'entraîner l'entrée des cellules en phase S, l'activation anormale de E2F induit une voie de défense cellulaire qui passe par p53 et induit, soit un arrêt du cycle, soit la mort des cellules. Cette voie peut être inactivée directement (AgT, E1b 55K, E4Orf6, E6) ou indirectement (E1b 19K) par les protéines virales, ce qui entraîne l'entrée des cellules en phase S et justifie la coopération entre les protéines virales précoces. Certaines de ces protéines (AgT, E6 et E1A) peuvent également affecter l'activité du co-facteur p300/CBP, qui intervient dans cette voie de défense.

exemple du papillomavirus

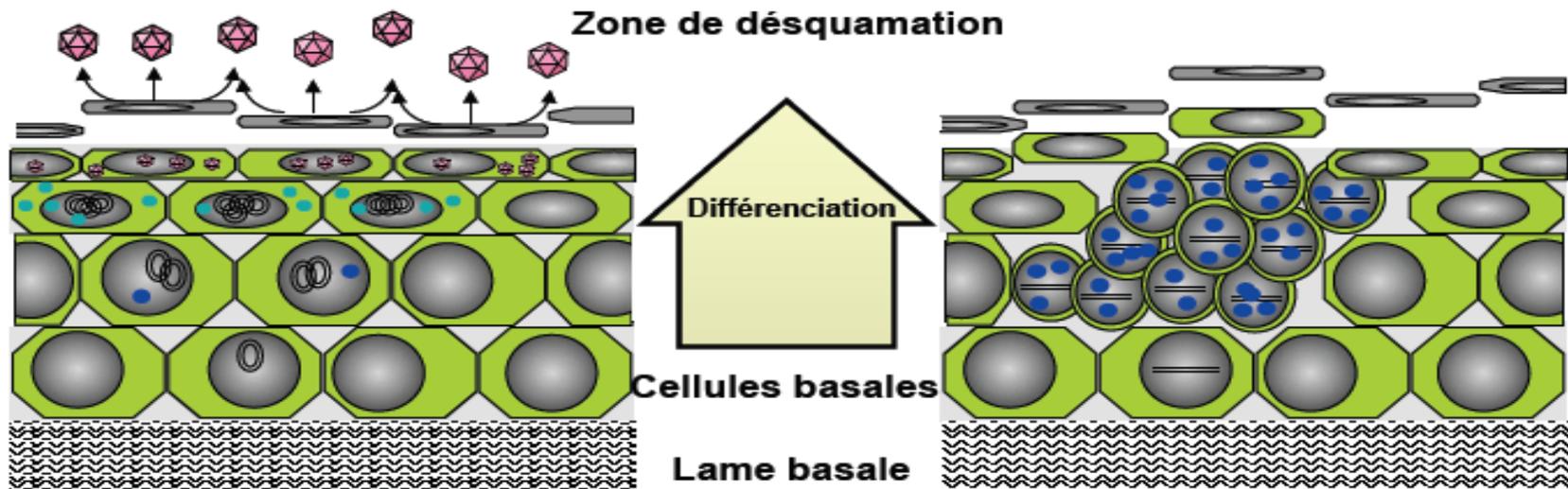
L1, L2 : Protéines antigéniques => réponse immune

E6, E7 : Protéines oncogènes



epithelium

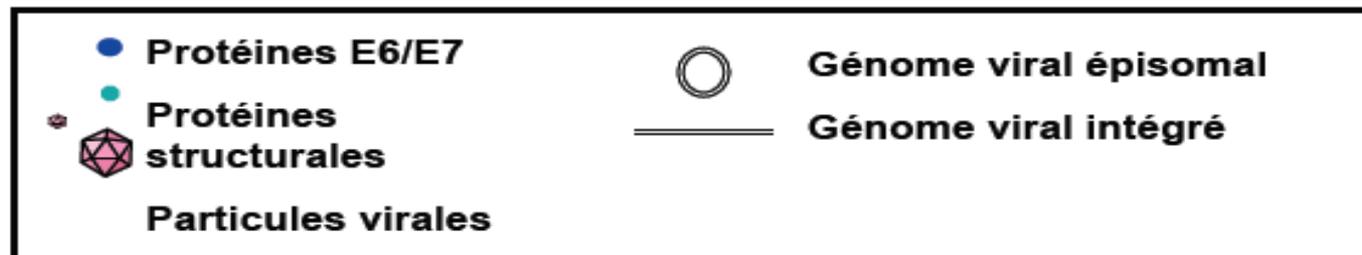
HPV



Infection lytique

Infection abortive et transformante

Interaction des protéines précoces E6 et E7 avec p53 et pRb



B- Oncogénèse et infection latente

- Concerne les *gamma-Herpesvirinae* humains: EBV et HHV8
- Pour Virus Epstein-Barr (EBV): L'un des V⁺ humain qui à le + fort pouvoir oncogène
- Pouvoir transformant *in vitro* très marqué
- *In vivo*, associé à lymphomes (50% des lymphomes de Burkitt, 10% des lymphomes de Hodgkin) et carcinome naso-pharyngé
- Rôle +++ de protéines exprimées spécifiquement au cours de l'état de latence virale (notamment latence de type III):
 - Blocage indirect de p53 et pRb,
 - Activation gènes cellulaires via NF- κ b
 - Echappement à la réponse immune +++
- Co-facteurs génétiques/environnementaux/alimentaires:
 - Car zones géographiques d'avantage touchées
 - Fréquence cancer faible/ capacité transformante de l'EBV
- Plus fréquent chez sujets immunodéprimés (mauvais contrôle de la latence)
- Pas de vaccin, pas d'antiviral efficace.....

- Au cours de la pri-moinfection, l'EBV infecte des lymphocytes B
- La majorité éliminée par la réponse cytotoxique
- Ceux qui survivent, des lymphocytes B mémoires (peuvent être détectés ds le sang circulant) → réservoir à long terme du virus ds l'O⁺
- Ces cellules contiennent le virus sous forme latente (génomés viral présent s/s forme circulaire multicopie et l'expression des gènes viraux très limitée → échapper à la réponse cytotoxique
- Ces C⁺ peuvent gagner les tissus lymphoïdes → subissent l'influence des facteurs inconnus pr la plupart, qui altèrent les relations entre virus latent et sa hôte C⁺ → entrée en cycle lytique
- ➔ Disseminasson du V⁺ ds l'O⁺ → mort des cellules
- Ds un contexte pathologique, les oncogènes viraux exprimés durant la latence stimulent la prolifération des lymphocytes B et favorisent secondairement la survenue d'altérations génétiques

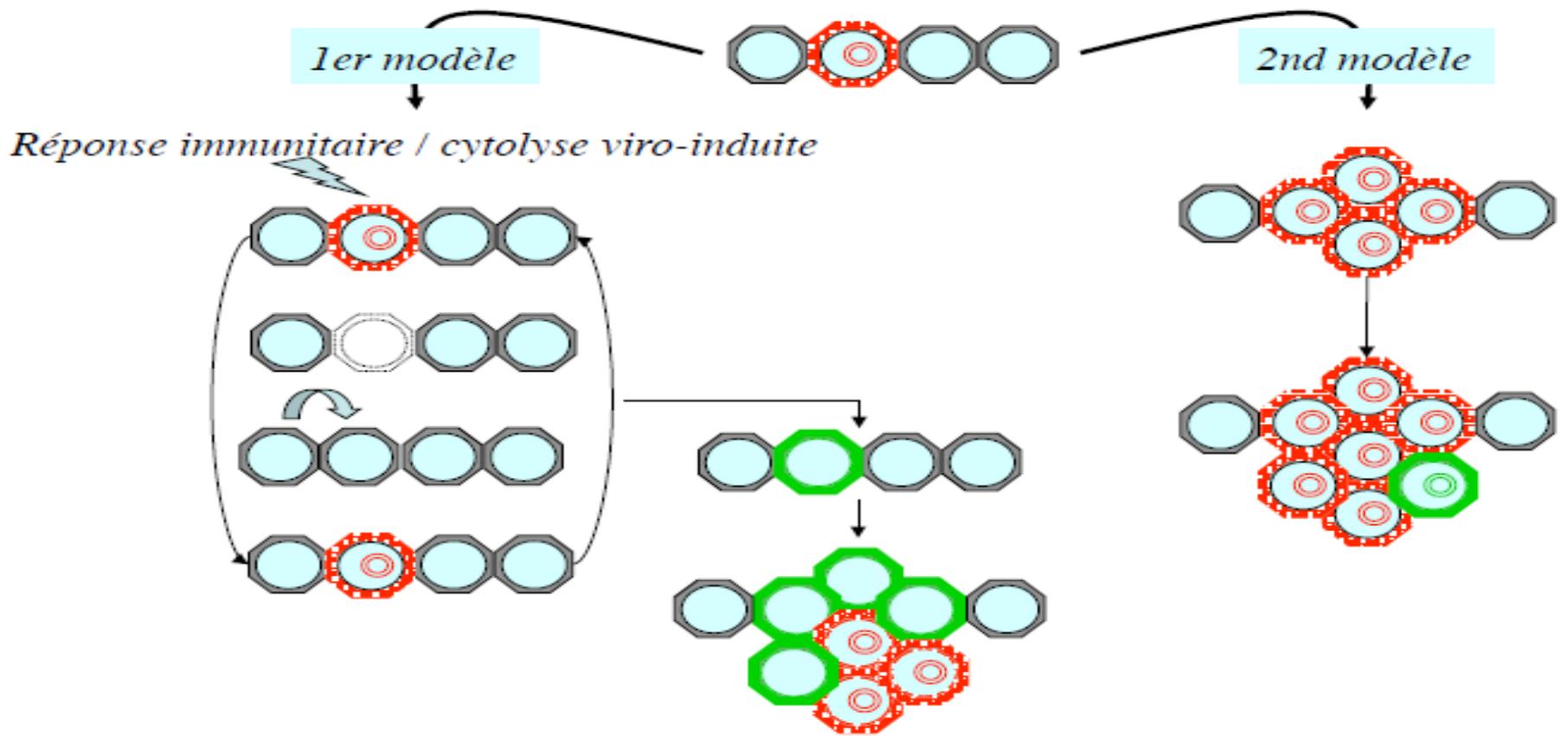
Activité transformante de l'EBV

1. L'oncogenèse est associée à la latence
2. Persistance du génome viral, sous forme épisomale
 - EBNA1
 - Ori P
3. Action d'une ou plusieurs oncoprotéine(s) virale(s)
 - EBNA2: facteur transcription
 - EBNA3: répresseur transcriptionnel
 - EBNA5 : coopération avec EBNA2
 - EBNA6 : répresseur transcriptionnel
 - LMP1 : oncogène membranaire

C- Oncogenèse et infection chronique

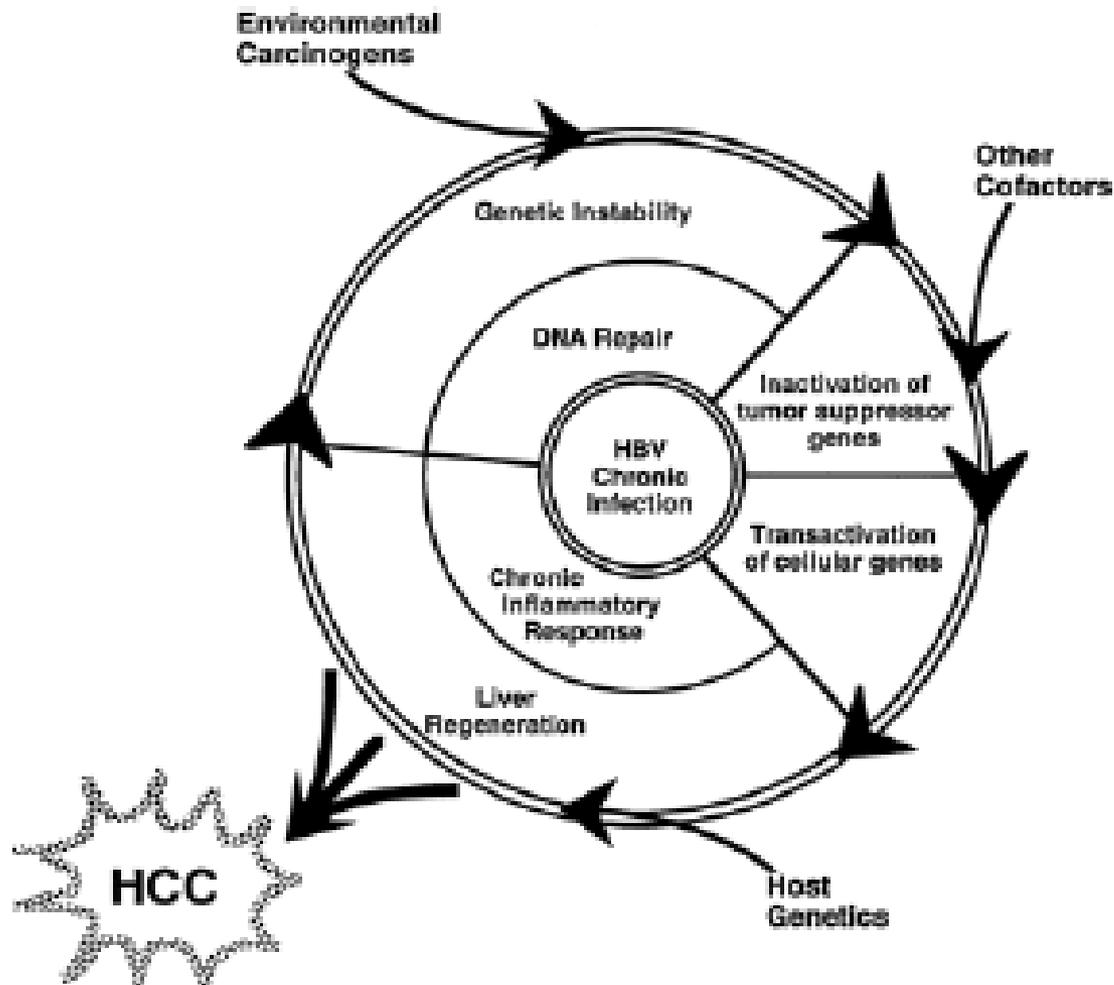
● Virus de l'hépatite B

- ▶ infection par le VHB > infection hépatique chronique dans 10% des cas si infection à l'âge adulte, 99% des cas si infection périnatale > hépatocarcinome chez 25% des sujets infectés chroniquement
- ▶ mécanismes supposés de l'oncogenèse:
 - mutagenèse insertionnelle (intégration du génome viral dans ADN cellulaire)?
 - oncogène viral (protéine HBx?)
 - régénération hépatique: régénération cellulaire stimulée par l'infection > favorise mutations



5. Figure 13. Modèles d'oncogénèse associée au virus de l'hépatite B. Dans le premier modèle, les hépatocytes infectés (en rouge) sont détruits par la réponse immunitaire. La grande capacité de régénération du foie leur permet d'être rapidement remplacés, ce qui offre de nouvelles cellules cibles pour le virus lors des infections chroniques notamment. Ce cycle de destruction-régénération a une activité mitogène importante qui peut faciliter la survenue d'altérations génétiques et la transformation néoplasique des cellules hépatiques (en vert). Dans le second modèle, les cellules infectées entrent dans le processus tumoral sous l'action d'un ou de plusieurs oncogènes viraux. Ces deux modèles ne s'excluent pas mutuellement.

Oncogenèse et infection chronique



modèle de développement
du carcinome
hépatocellulaire au cours de
l'hépatite B chronique

Oncogénèse et infection chronique

● virus de l'hépatite C

- ▶ infection par le VHC > infection hépatique chronique dans 70% des cas > hépatocarcinome chez 5% des sujets infectés chroniquement
- ▶ mécanismes de l'oncogénèse
 - régénération hépatique
 - action directe de protéines virales? (modulation de l'apoptose médiée par fas/fas ligand ou récepteur du TNF alpha)
 - cofacteurs : alcool +++
 - NB: virus à ARN qui ne s'intègre pas dans le génome cellulaire > pas de mécanismes de mutagenèse insertionnelle

Stratégies préventives et thérapeutiques

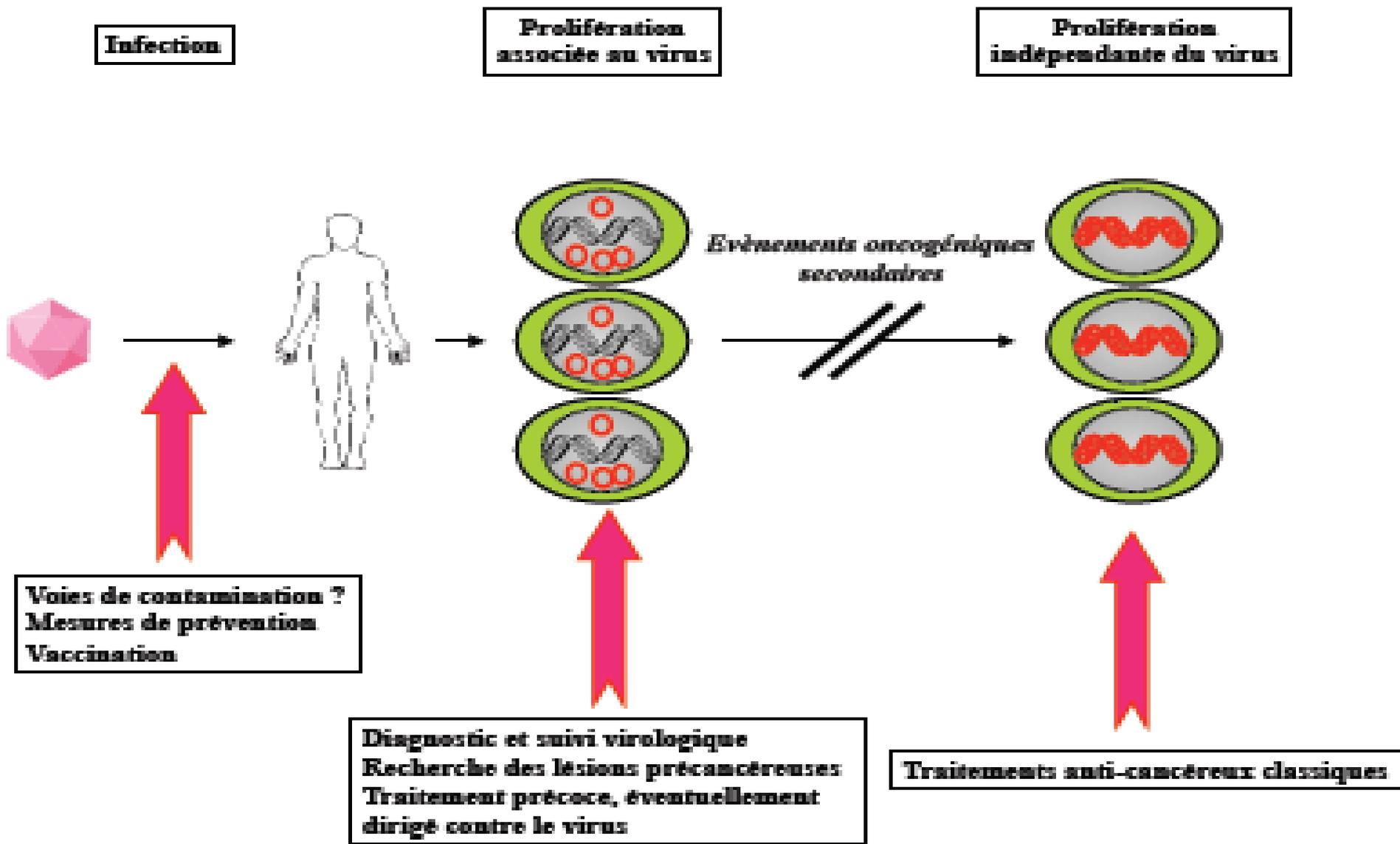
● Prévention de l'infection virale

- ▶ vaccination / VHB, papillomavirus
- ▶ prévention de la transmission du VHC

● Inhibition de la réplication virale

- ▶ traitements / infections chroniques par le VHB ou le VHC

● Au stade tardif: traitement spécifique anti tumoral



5. Figure 15. Phases principales des cancers associés aux virus. Les cancers associés aux virus évoluent en plusieurs étapes. Dans une phase préliminaire, la prolifération des cellules est directement ou indirectement liée à la présence du virus, et dans une phase tardive la prolifération cellulaire repose moins sur le virus, et plus sur la présence d'altérations génétiques. Les différents moyens de prévention et de lutte contre les cancers d'origine virale sont dépendants du rôle du virus à chacune de ces étapes.