



**LE RÉSEAU DE CRÉATION
ET D'ACCOMPAGNEMENT PÉDAGOGIQUES**

**Ce document a été mis en ligne par le Canopé de l'académie de Montpellier
pour la Base Nationale des Sujets d'Examens de l'enseignement professionnel.**

Ce fichier numérique ne peut être reproduit, représenté, adapté ou traduit sans autorisation.

**BREVET DE TECHNICIEN SUPERIEUR
BIOTECHNOLOGIES**

BIOLOGIE DES PROCARYOTES ET DES EUCARYOTES

Sous-épreuve de Biologie Cellulaire

SESSION 2016

DUREE DE L'EPREUVE : 2h00

COEFFICIENT : 1

Matériel autorisé : Dictionnaire français/anglais.

Tout autre matériel est interdit.

Dès que ce sujet vous est remis, assurez-vous qu'il est complet.

Ce sujet comporte 7 pages numérotées de 1/7 à 7/7.

BTS BIOTECHNOLOGIES		Session 2016
Biologie des procaryotes et des eucaryotes <i>U42 Sous-épreuve de Biologie Cellulaire</i>	Code : BOE4BC	Page : 1 / 7

Cancer et environnement tumoral

Un constat réalisé sur ces vingt-cinq dernières années montre que si l'incidence du cancer a considérablement augmenté, le risque de mortalité par cancer a diminué. Deux éléments ont joué un rôle majeur dans ce dernier aspect positif : l'augmentation de l'activité de dépistage et les efforts de recherche sur la connaissance de la cellule cancéreuse et son environnement.

1. La cellule cancéreuse (8 points)

Un cancer survient à partir d'une cellule normale altérée par un certain nombre de mutations. Trois catégories de gènes peuvent participer à l'apparition du processus de cancérisation : les « proto-oncogènes », les « anti-oncogènes » et les gènes qui permettent à la cellule de réparer son ADN lorsqu'il est endommagé.

1.1. Expliquer le terme proto-oncogène.

La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, qui peut durer des dizaines d'années.

1.2. Citer quatre caractéristiques fonctionnelles acquises par les cellules cancéreuses leur permettant d'être à l'origine d'une tumeur maligne.

Les observations histologiques sont à la base du diagnostic anatomopathologique de toute tumeur. Le **document 1** montre une section histologique de tumeur et précise la démarche technique mise en œuvre pour permettre cette observation.

1.3. Identifier les quatre étapes de préparation de l'échantillon nécessaires à l'observation histologique présentée dans le **document 1**. Expliquer leurs rôles respectifs.

La cellule cancéreuse présente souvent un nombre anormal et variable de chromosomes. Cette particularité peut être révélée lors de l'établissement d'un caryotype.

1.4. Indiquer à quel moment précis du cycle cellulaire les chromosomes sont observés pour établir un caryotype, justifier ce choix.

1.5. Préciser le type de microscope utilisé pour visualiser les chromosomes lors de l'établissement d'un caryotype coloré au Giemsa.

1.6. Annoter le **document 2**. Reporter les lettres A à C sur la copie et indiquer les légendes correspondantes.

Le processus de cancérisation trouve son origine dans des dérégulations du cycle cellulaire.

1.7. Sur un seul graphique, représenter (à l'aide de deux courbes) les évolutions respectives au cours du temps de la quantité d'ADN par cellule et du nombre de chromosomes par cellule. Localiser sur le même graphique les étapes du cycle cellulaire.

1.8. Décrire brièvement le mode d'action des cyclines et des CDK agissant conjointement aux points de contrôle du cycle cellulaire.

BTS BIOTECHNOLOGIES		Session 2016
Biologie des procaryotes et des eucaryotes U42 Sous-épreuve de Biologie Cellulaire	Code : BOE4BC	Page : 2 / 7

2. Environnement tumoral et étude du rôle de l'endocan (7,5 points)

La présence des mutations multiples n'est pas en soi suffisante pour induire la naissance à d'une tumeur. La cellule néoplasique a besoin d'un milieu propice pour pouvoir croître. La tumeur entretient en effet des relations étroites avec son environnement.

Les composants de la matrice extracellulaire tumorale peuvent être sécrétés par les cellules tumorales mais, ils sont principalement le produit des fibroblastes de l'environnement tumoral.

2.1. Citer les constituants biochimiques majeurs généralement rencontrés dans la matrice extracellulaire d'un tissu conjonctif.

Dans les tumeurs broncho-pulmonaires, une molécule provenant de l'environnement tumoral dénommée endocan (endo- pour endothélium et -can pour protéoglycane) a été clonée depuis environ 10 ans.

L'étude de l'activité *in vivo* de la molécule endocan, présentée dans le **document 3**, utilise un modèle de xénogreffe tumorale sous cutanée de cellules HEK 293 (*Human Embryonic Kidney*) chez la souris SCID (*severe combined immunodeficiency*). La lignée de cellules humaines 293 n'est pas spontanément tumorigène *in vivo*.

2.2. Analyser globalement les résultats de l'étude présentée dans le **document 3**. Proposer une conclusion.

Pour confirmer le rôle de l'endocan, un traitement par des anticorps monoclonaux (mAb) anti-endocan a été réalisé sur ce modèle de xénogreffe tumorale. Les résultats de cette étude sont consignés dans le **document 4**. Cette étude a nécessité l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

2.3. Analyser l'effet de l'anticorps anti-endocan nommé MEP 08.

2.4. Comparer l'effet des anticorps MEP 08 et MEP 14. Conclure sur le domaine impliqué dans l'action de l'endocan.

2.5. Expliquer en quoi l'utilisation d'un antisérum polyclonal spécifique de l'endocan aurait été contre-indiquée.

Les anticorps monoclonaux utilisés ont été obtenus à partir du surnageant de culture d'hybridomes.

2.6. Indiquer les moyens techniques utilisés pour :

- obtenir et sélectionner des hybridomes
- obtenir des clones d'hybridomes
- cribler les clones producteurs d'anticorps anti-endocan monoclonaux.

Les souris SCID utilisées dans ces expériences possèdent une mutation autosomale et récessive dans le gène codant pour une recombinaison responsable du réarrangement nécessaire à la production de toutes les immunoglobulines et de tous les récepteurs des cellules T. Cette mutation conduit à une absence totale de lymphocytes B et T matures.

2.7. Expliquer l'intérêt de connaître le caractère autosomal et récessif de la mutation pour l'obtention de souris SCID.

2.8. Préciser l'intérêt d'utiliser des souris SCID dans le cadre de l'étude décrite.

BTS BIOTECHNOLOGIES		Session 2016
Biologie des procaryotes et des eucaryotes U42 Sous-épreuve de Biologie Cellulaire	Code : BOE4BC	Page : 3 / 7

3. La signalisation cellulaire (1,5 points)

Les composants de la matrice extracellulaire interagissent avec certaines molécules d'adhérence appelées intégrines.

L'adhésion assurée par les intégrines conditionne certains événements moléculaires essentiels au contrôle du cycle cellulaire. La liaison des intégrines à leurs ligands matriciels active la cascade des MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) au travers de plusieurs voies de transduction. La voie dépendante de la tyrosine kinase FAK (*focal adhesion kinase*) et de Ras est la plus fréquemment décrite.

3.1. Indiquer en quoi consiste la transduction dans une voie de signalisation.

3.2. Préciser l'activité catalytique d'une protéine kinase.

La Protéine Ras est la protéine exprimée par un proto-oncogène, le gène ras, il s'agit d'une protéine G.

3.3. Expliciter l'appellation de protéine « G ».

4. Traitement anti-cancéreux (2 points)

Dans la recherche des composés qui démontrent des propriétés anti-tumorales, un intérêt croissant s'est développé pour l'utilisation de composés naturels du fait de leur faible toxicité. Parmi eux, figure la curcumine, extraite du rhizome d'une plante herbacée, *Curcuma longa*, de la famille du gingembre (Zingibéracées). En effet, selon plusieurs études, la curcumine inhibe la croissance de nombreuses lignées cancéreuses (poumon, sein, peau, rein, ...).

Le **document 5** rapporte des résultats d'expériences effectuées pour évaluer l'action de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement du cancer du cerveau.

L'impact de la curcumine a été étudié en première approche sur la croissance d'une lignée établie de cellules de glioblastomes (U87).

4.1. Expliquer l'expression « lignée cellulaire établie ».

4.2. Expliquer l'utilisation de [³H]-thymidine dans l'estimation de la prolifération cellulaire.

4.3. Déterminer la concentration inhibitrice (CI50) de la curcumine pour les cellules de gliomes U87 à partir des résultats présentés dans le **document 5**.

4.4. Indiquer une technique pouvant être utilisée dans les expériences du **document 5** pour évaluer la radioactivité.

Clarté et rigueur de l'expression écrite de la composition (1 point) :

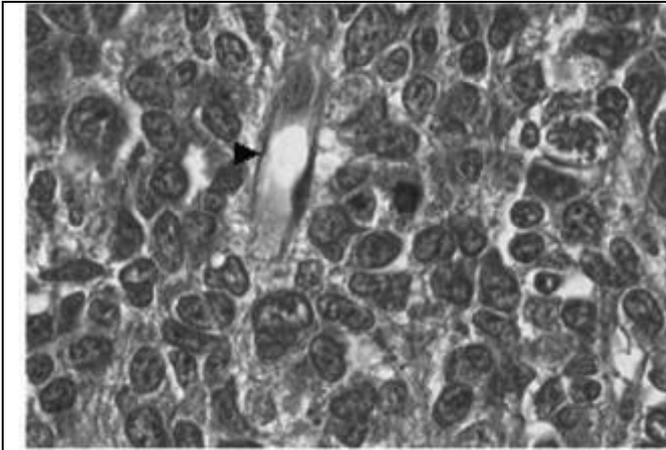
- justesse et rigueur de l'expression écrite (orthographe, grammaire, vocabulaire),
- clarté de la présentation générale de la copie et fluidité de la lecture.

BTS BIOTECHNOLOGIES		Session 2016
Biologie des procaryotes et des eucaryotes U42 Sous-épreuve de Biologie Cellulaire	Code : BOE4BC	Page : 4 / 7

Document 1 : Histological section of tumor

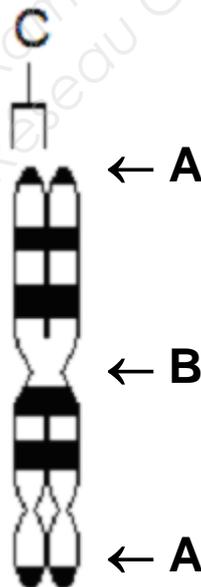
Materials and methods for pathological analysis :

Selected organ specimens were fixed in 4% buffered formaldehyde for 2 h and additionally processed for paraffin embedding. Three- μm thick paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin.



Histological section of tumor showing presence of tumoral cells with high nuclear/cytoplasmic ratio, multinucleated cells, abnormal mitoses and a nontumoral well-differentiated capillary (*arrowhead*). x400 magnification

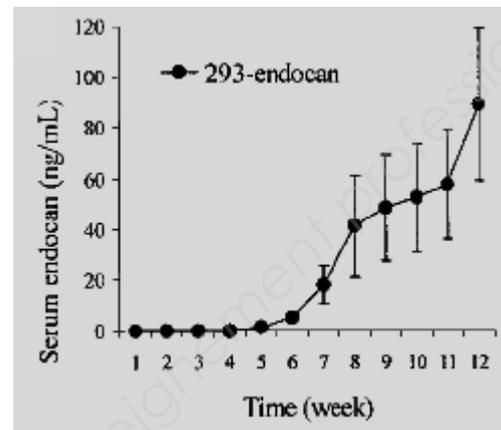
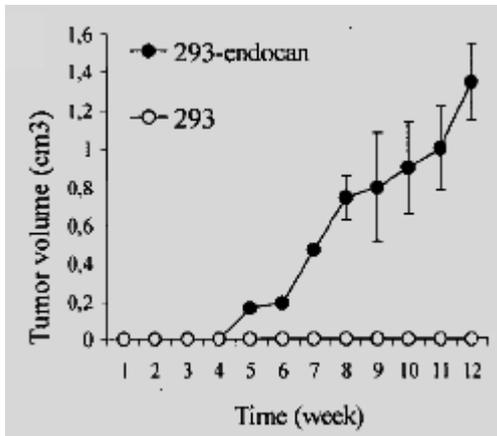
Document 2 : Schéma d'un chromosome mitotique



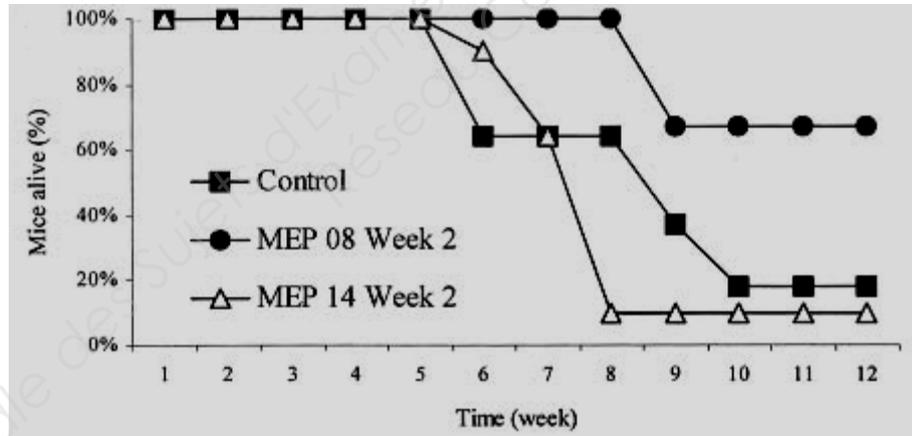
Document 3 : Kinetics of tumor growth and serum endocan levels

Full-length human endocan cDNA was cloned into the pcDNA3 vector, and the resulting construct was stably transfected into HEK 293 cells. Two separate clones that secreted 762 ± 211 ng endocan/day/ 10^6 cells or control clones (transfected with vector alone) were injected into the flank of male SCID mice.

Mouse blood endocan levels were measured by ELISA.



Document 4 : Kinetics of survival of mice not treated (■) or treated with MEP 08 mAb (●) or MEP 14 mAb (Δ)

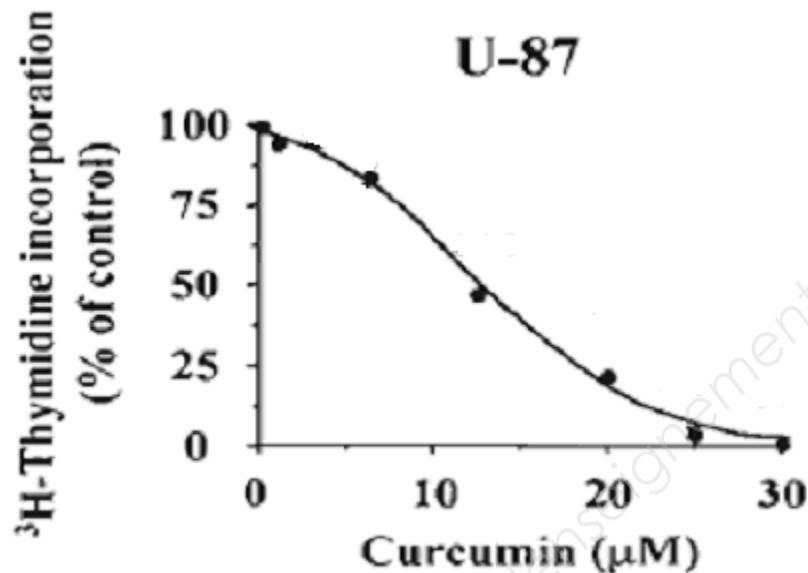


To confirm the role of the endocan polypeptide in mediating tumor growth, anti-endocan mAbs were tested as blocking agents.

Two mAbs, one that recognizes the phenylalanine-rich region at position 116 (MEP 08) and one that recognizes the COOH-terminal portion of endocan (MEP 14), are used. The MEP 08 (IgG2a,K) and MEP 14 (IgG2a,K) were purified from hybridoma cell cultures conditioned in serum-free medium.

Mice were inoculated with HEK 293-endocan cells and received weekly injections of MEP 08 or MEP 14 starting at week 2 and continuing until week 12.

Document 5 : Effet de la curcumine sur la croissance des cellules tumorales cérébrales



Bibliographie :

- Arnaud Scherpereel, Thibaut Gentina, Bogdan Grigoriu, Stéphanie Sénéchal, Anne Janin, Anne Tscopoulos, François Plénat, David Béchar, André-Bernard Tonnel, and Philippe Lassalle. Overexpression of Endocan Induces Tumor Formation. *Cancer Research* 63, 6084–6089, September 15, 2003.
(http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/40/75/21/PDF/these_non_protege.pdf)
- Marie-Claude Perry. Evaluation de la curcumine comme agent anti-cancéreux dans le traitement des tumeurs cérébrales. Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en chimie, Université du Québec, Montréal, 2008.
(<http://www.archipel.uqam.ca/874/1/M10213.pdf>)

BTS BIOTECHNOLOGIES		Session 2016
Biologie des procaryotes et des eucaryotes U42 Sous-épreuve de Biologie Cellulaire	Code : BOE4BC	Page : 7 / 7