

LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA CARCINOGENÈSE



TOUT D'ABORD UN PETIT HISTORIQUE...

1910: Peyton ROUS découvre le virus qui porte son nom

**1976: les oncogènes de certains virus ont une
contrepartie cellulaire**

**1995 : les produits des gènes *src* et *Abelson*
sont des enzymes**

**Fin des années 90: développement d'un programme
de recherche de molécules antagonistes**

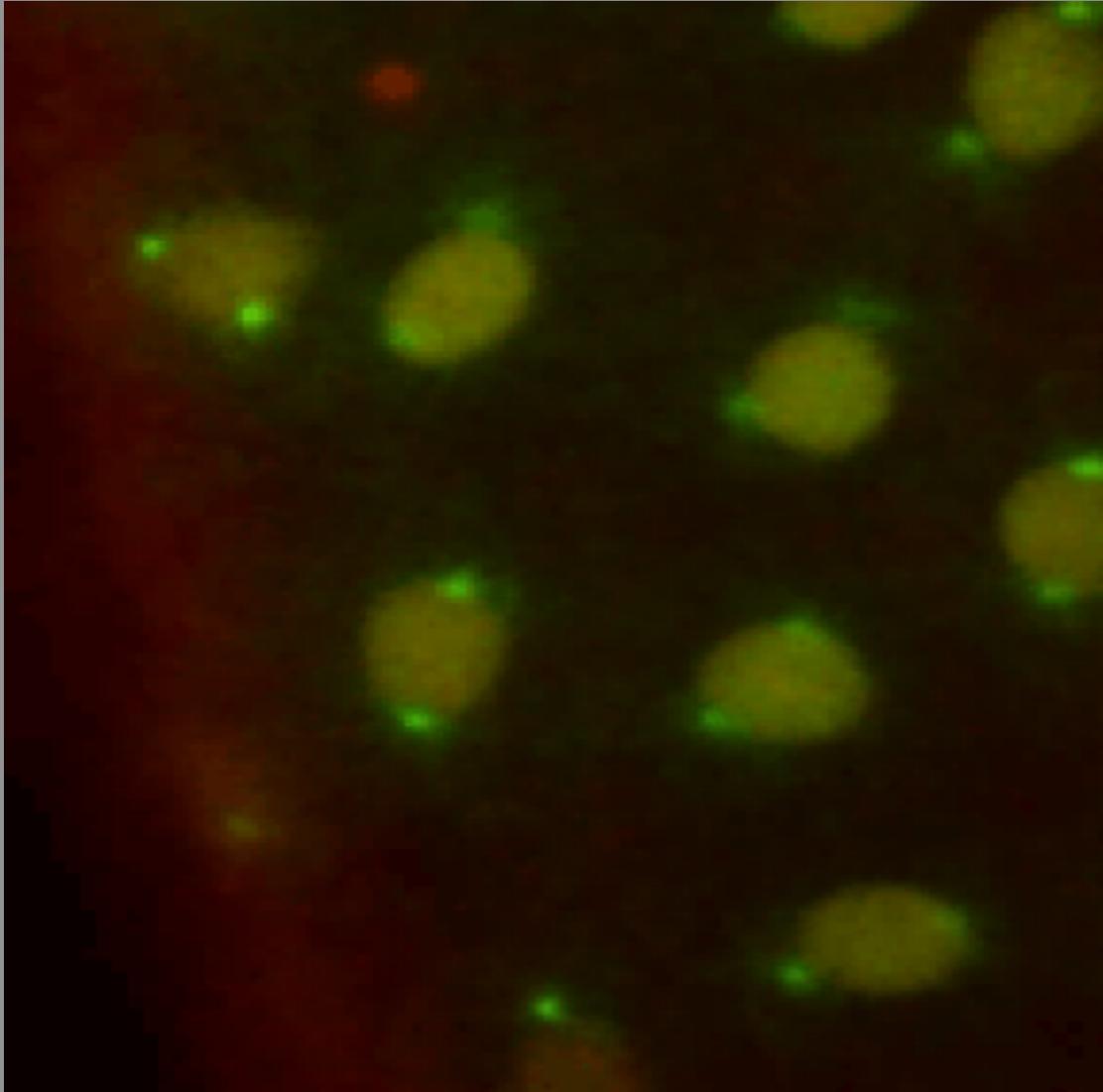
**2001: Mise sur le marché du premier inhibiteur
de Tyrosine kinase: Imatinib ou Gleevec**

LA CELLULE: UNITÉ DE BASE DANS LA CONSTRUCTION DES ORGANISMES COMPLEXES & MACHINE À COMPTER LE TEMPS: QUEL EST LE BON MOMENT POUR CROITRE, SE DIVISER ET, MOURIR ?

ovocyte $\xrightarrow{\text{prolifération \& différenciation}}$



LES CYCLES EMBRYONNAIRES PRÉCOCES SONT SYNCHRONES



CONSTRUIRE UN ORGANISME COMPLEXE: NÉCESSITÉ D'UNE ASYNCHRONIE POUR QUE LA MORPHOGENÈSE ENTRE EN JEU

4 semaines



8 semaines



6 semaines

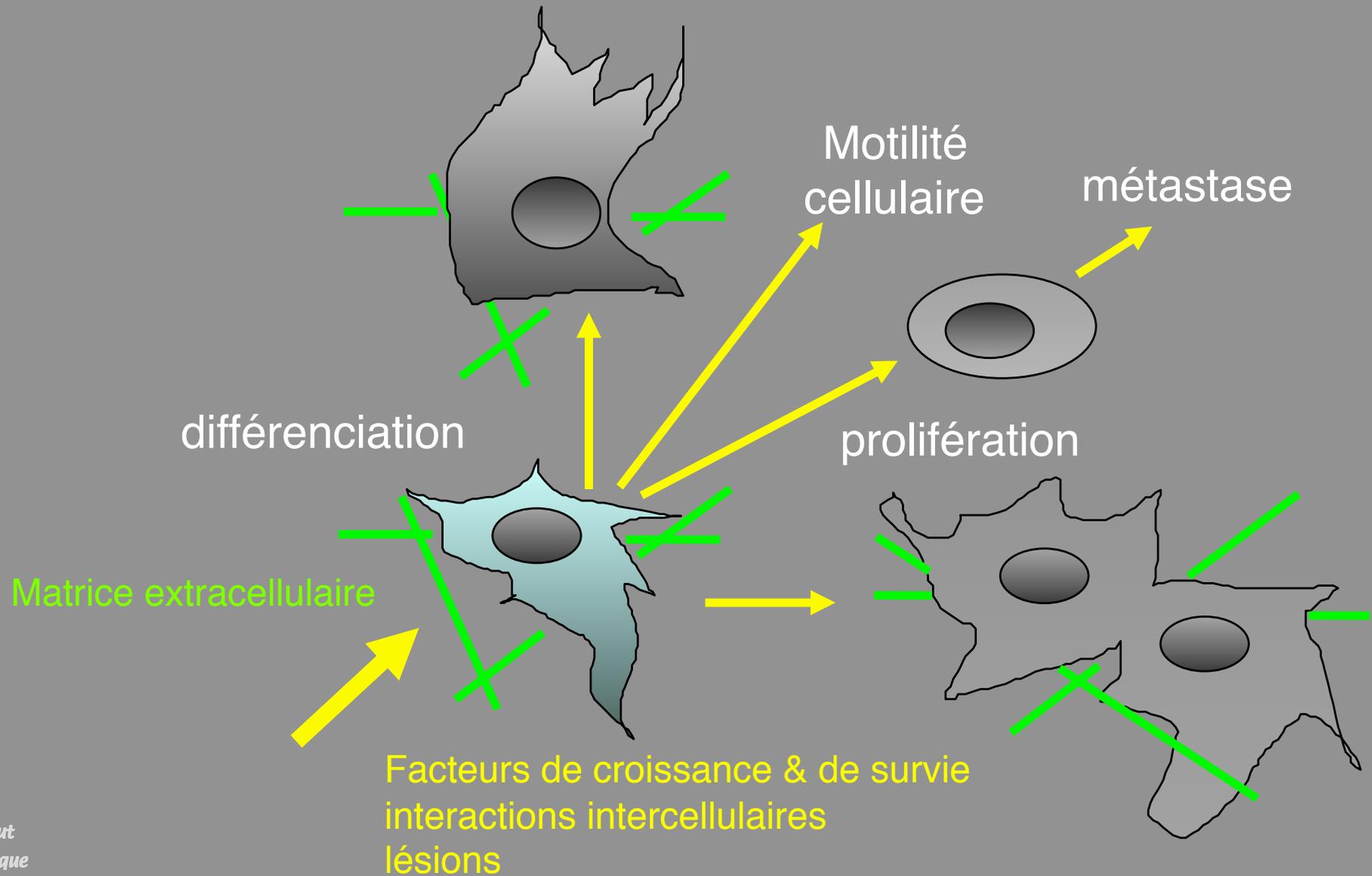


4 mois



LA CELLULE : LA PLUS PETITE UNITÉ FONCTIONNELLE DU VIVANT

LES DESTINS CELLULAIRES SONT CONTRÔLÉS PAR DES SIGNAUX EXTERNES



EN RÉACTION À CES DIVERS STIMULI, LA CELLULE PEUT:

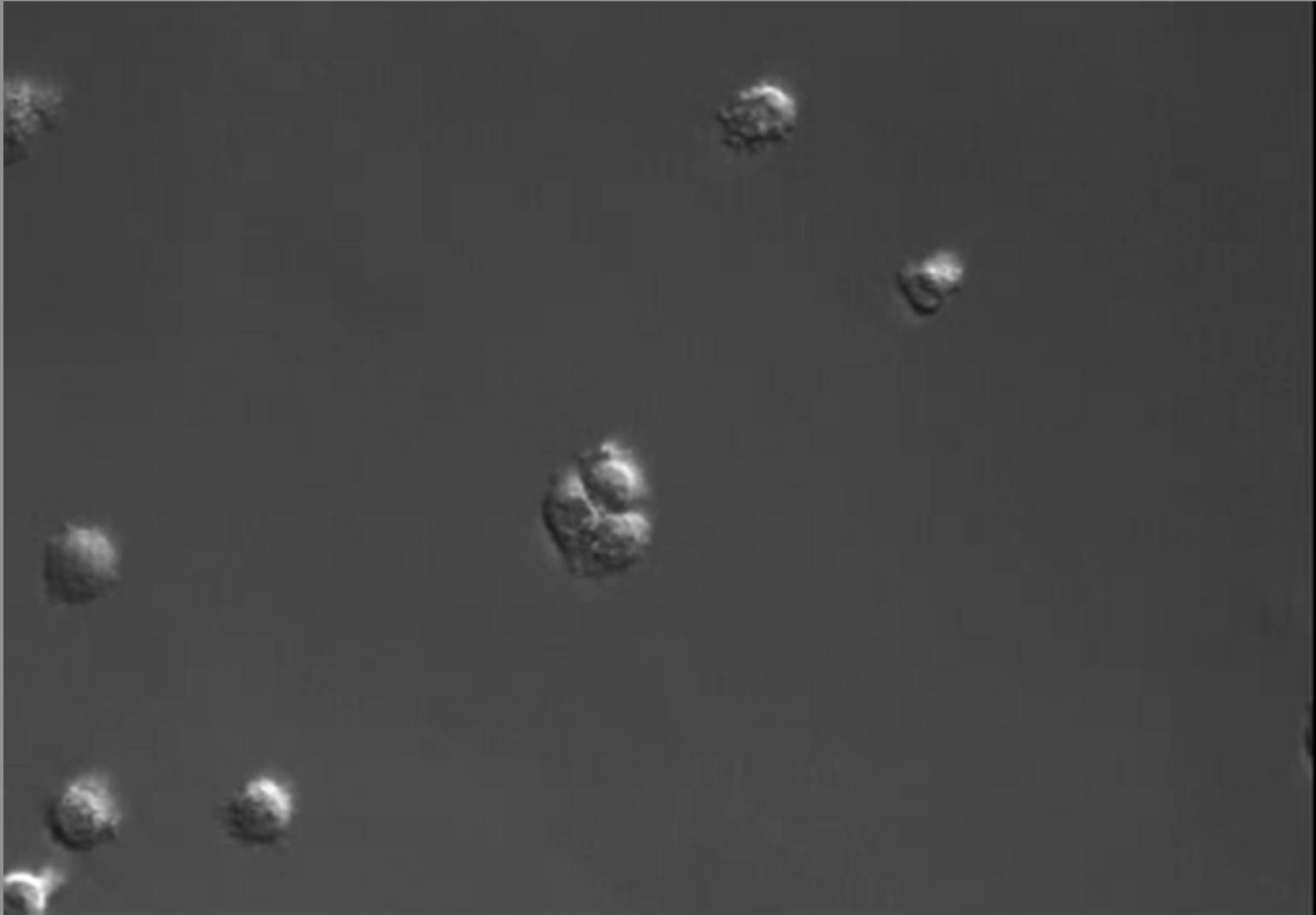
PROLIFÉRER (DIVISION CELLULAIRE)

SE DIFFÉRENCIER (ACQUISITION D'UNE SPÉCIALISATION)

SE DÉPLACER (REMODELAGE TISSULAIRE)

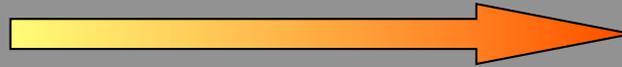
MOURIR (APOPTOSE)

POUR CONSTRUIRE UN TISSU IL FAUT PROLIFÉRER



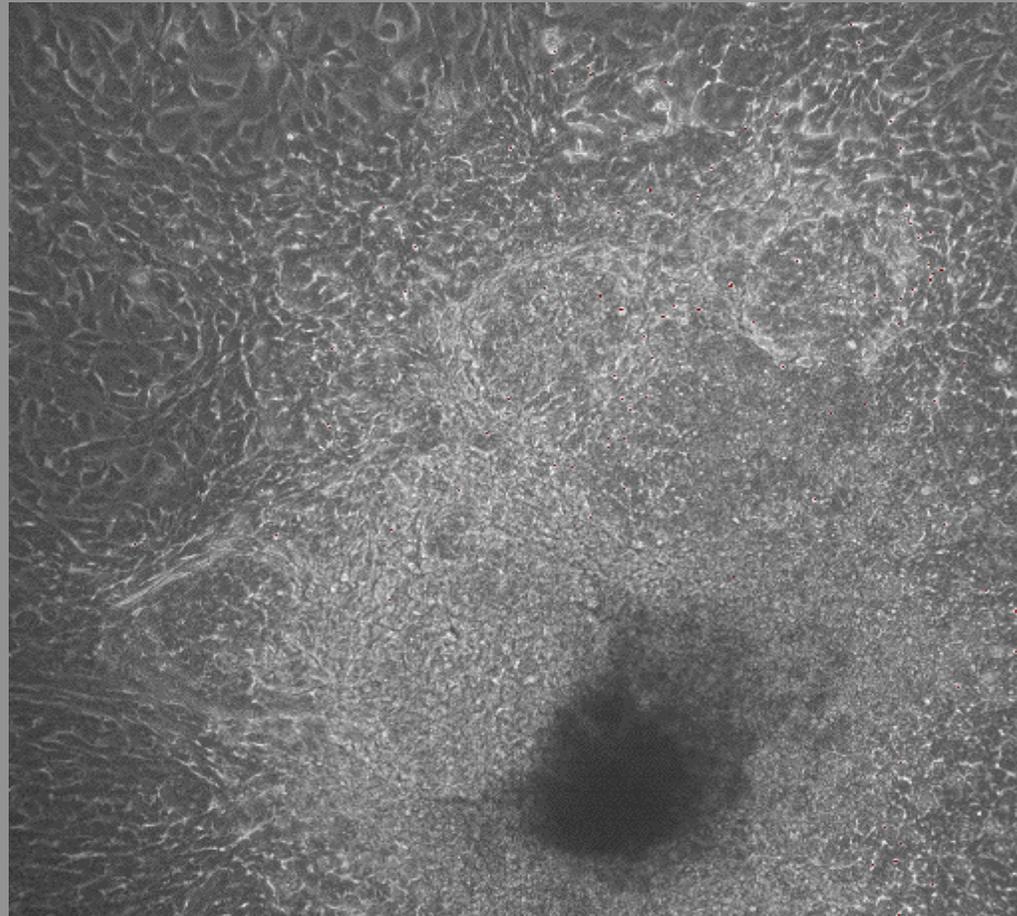
CERTAINES CELLULES PEUVENT SE DIFFÉRENCIER

Cellule souche
indifférenciée
(peut proliférer)



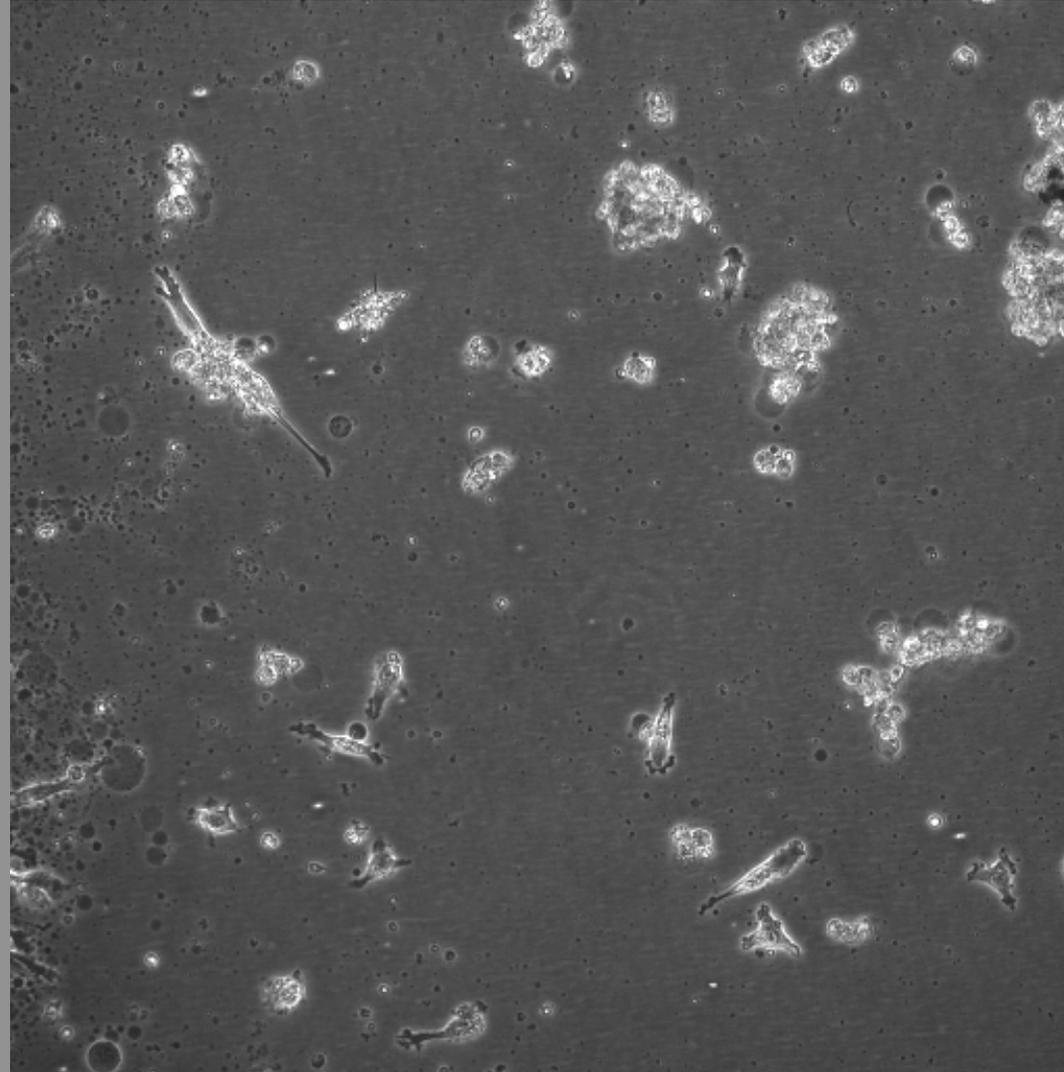
Cellule différenciée
(ne prolifère plus)

**Cellules
cardiaques**

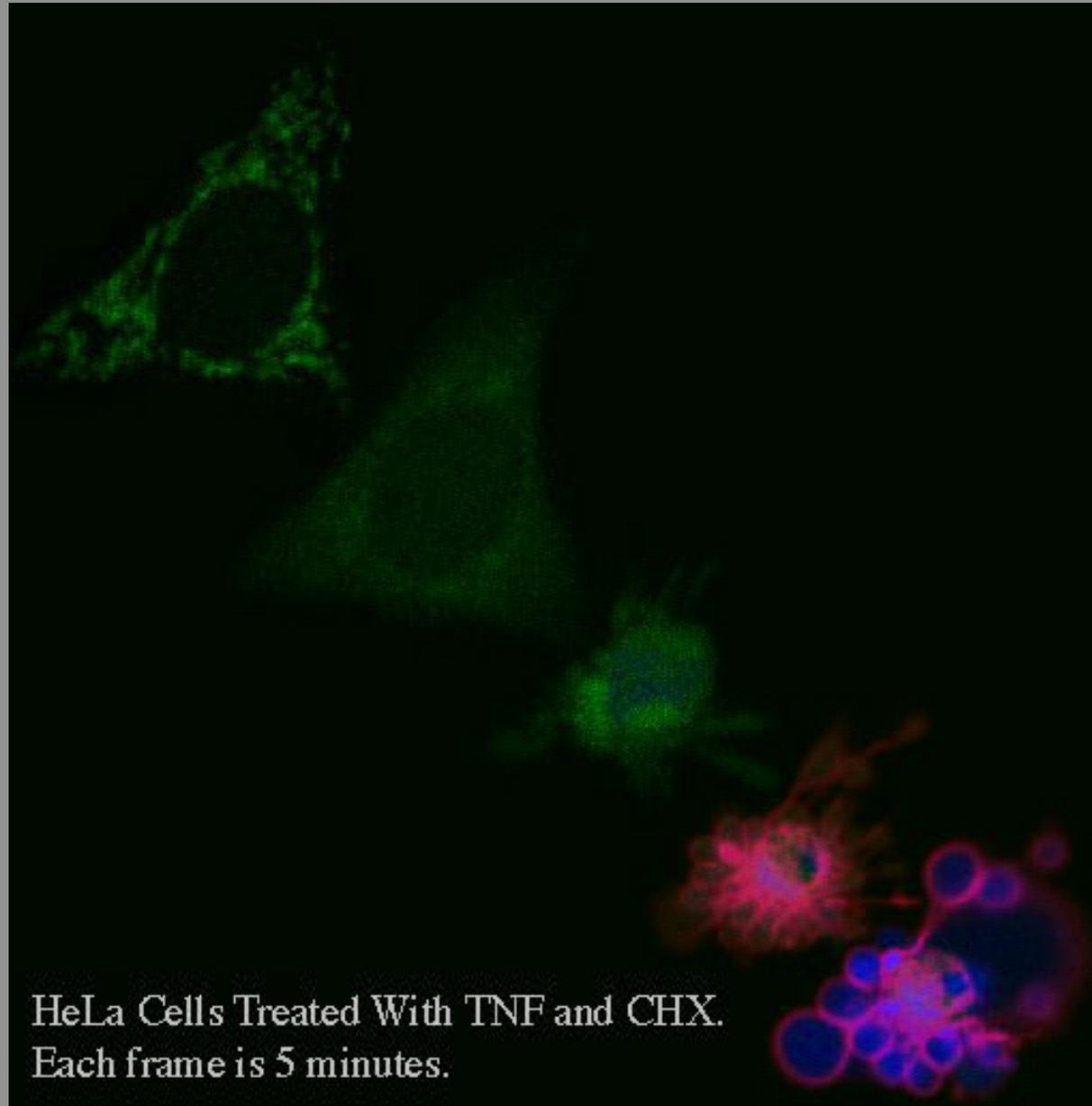


LA MOTILITÉ CELLULAIRE : UN MÉCANISME INPORTANT POUR LA CONSTRUCTION DE TISSUS COMPLEXES

Cellules de
trophoblaste



L'APOPTOSE: UNE MORT PROGRAMMÉE

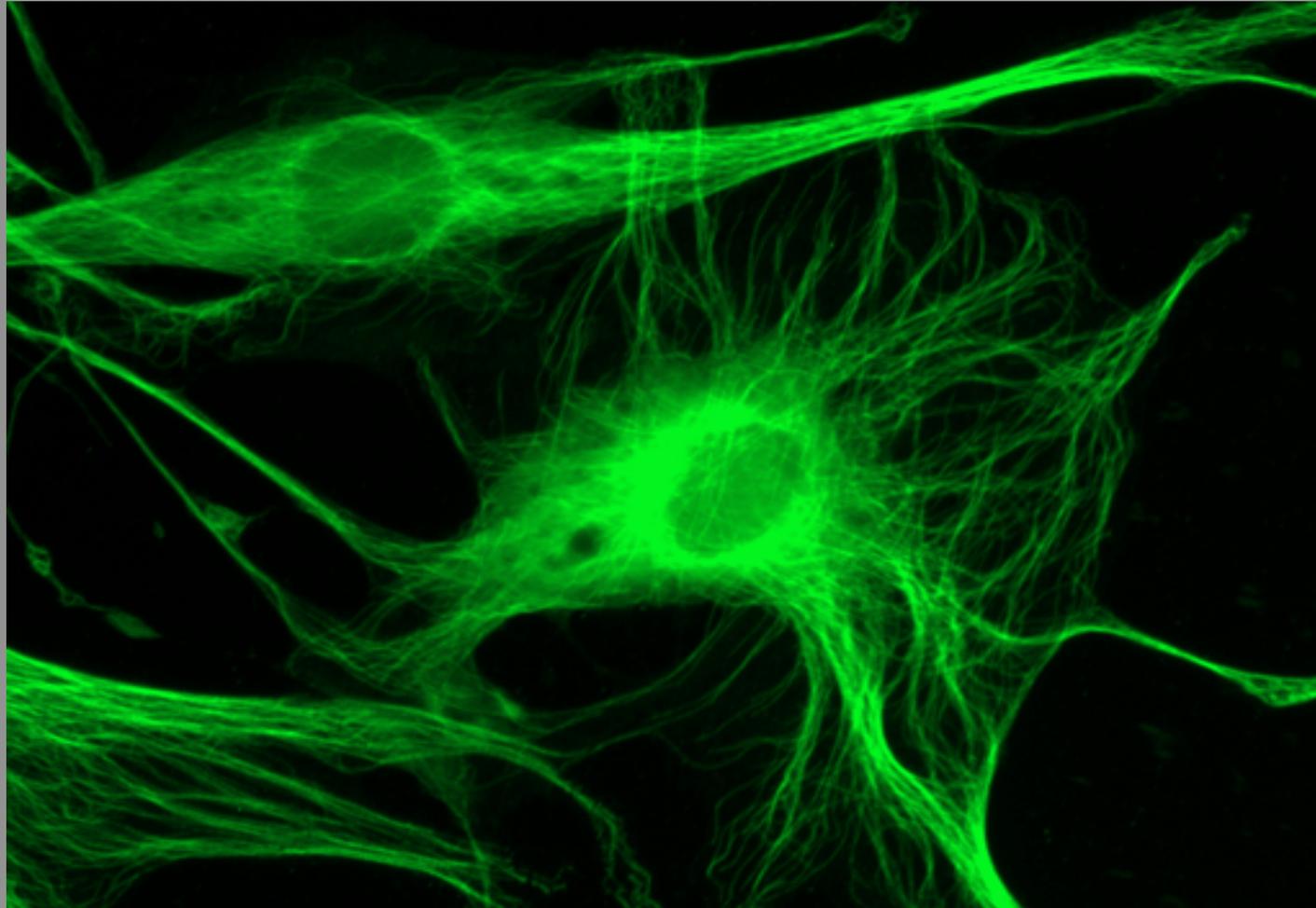


PREMIER CONSTAT

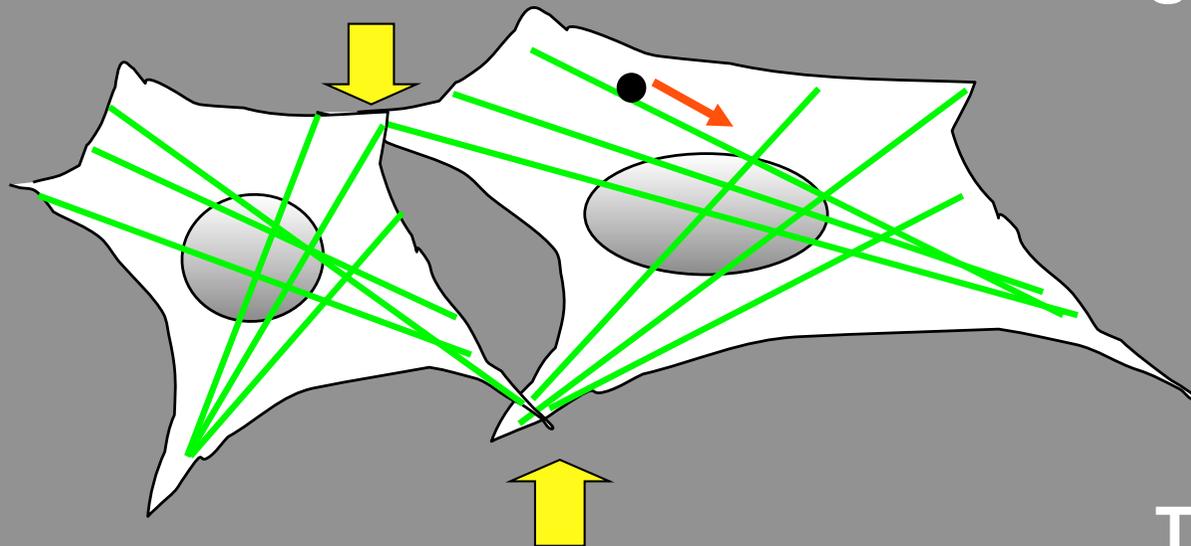
**LA CELLULE CANCÉREUSE ACQUIERT
DE NOUVELLES PROPRIÉTÉS:**

**CHANGE SA FORME (CYTOSQUELETTE)
ET SES RAPPORTS À L'ENVIRONNEMENT
(INTÉGRINES, CADHÉRINES)**

LE CYTOSQUELETTE JOUE UN DOUBLE RÔLE : ARMATURE.....



LE CYTOSQUELETTE JOUE UN DOUBLE RÔLE : ARMATURE ET RELAI



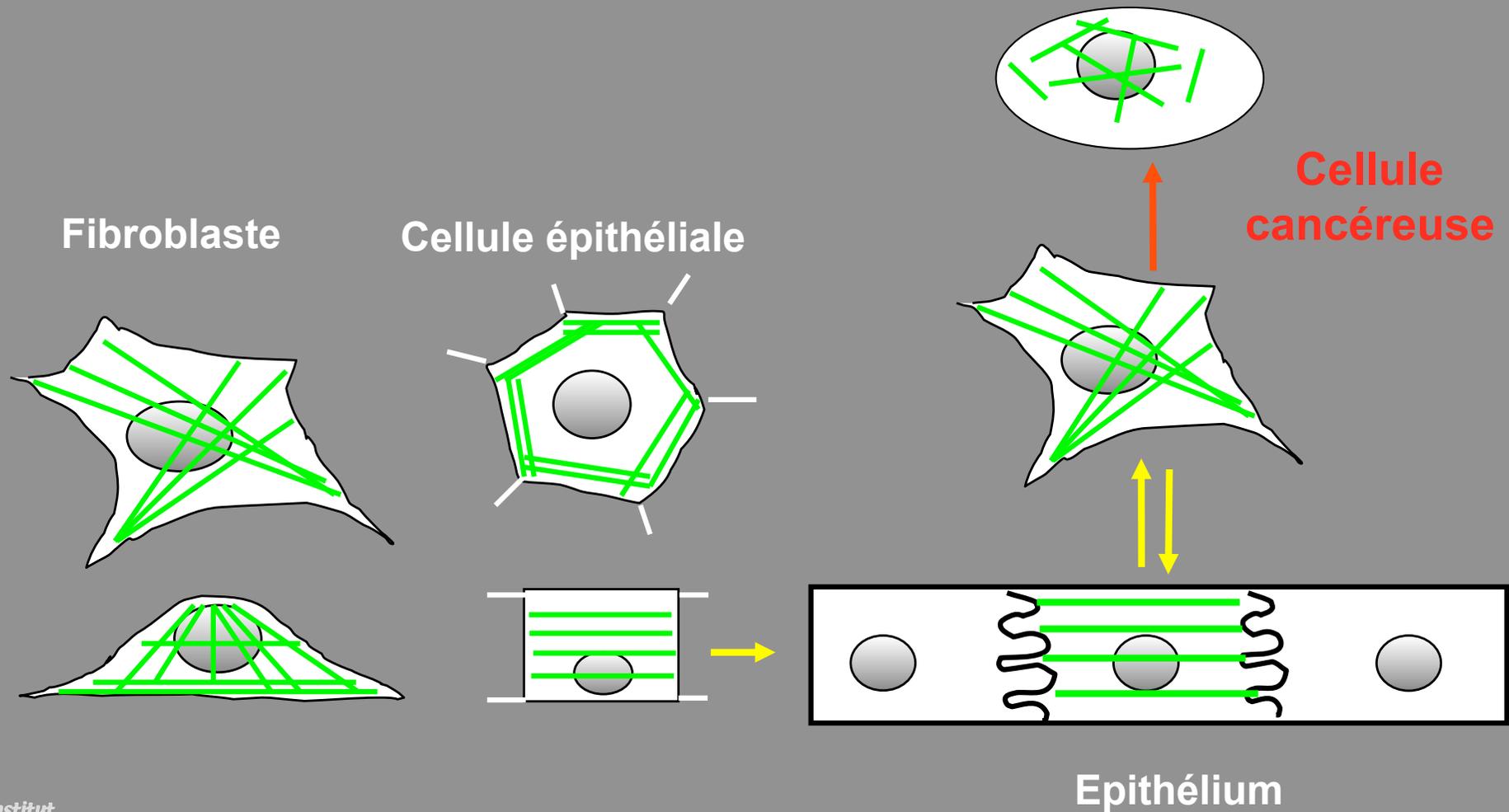
Structure dynamique

Traduit les stimuli
périphériques en
informations
intracellulaires

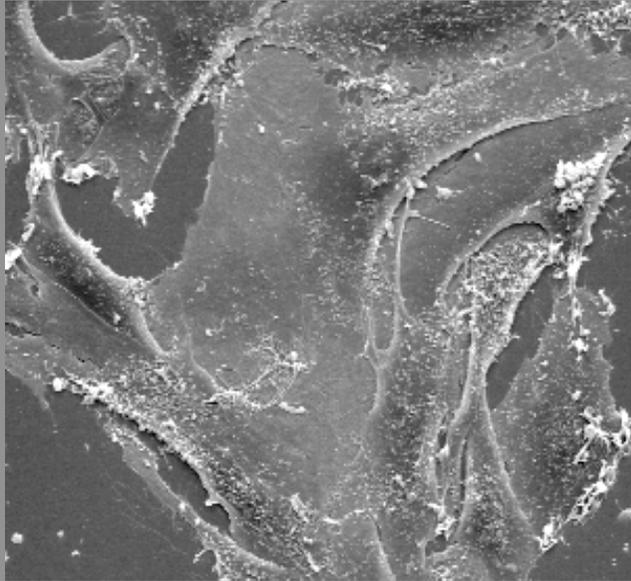
Transporte diverses
molécules et organelles

⋮

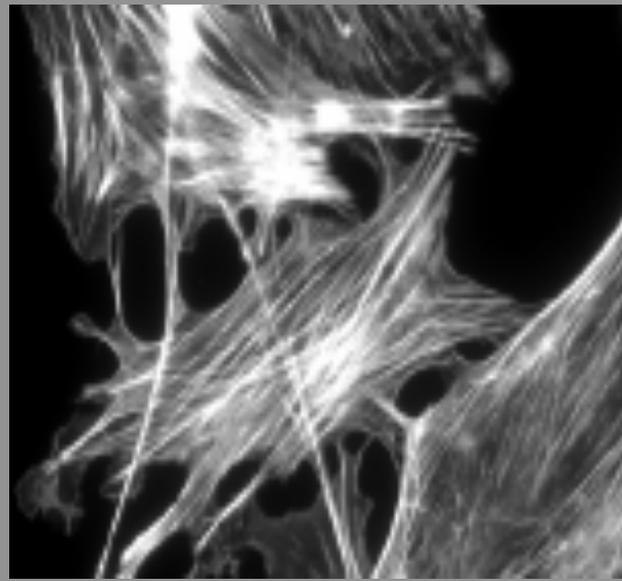
UN RÔLE CENTRAL DES CONTACTS CELLULAIRES ET DU CYTOSQUELETTE AU COURS DE LA TRANSFORMATION CANCÉREUSE



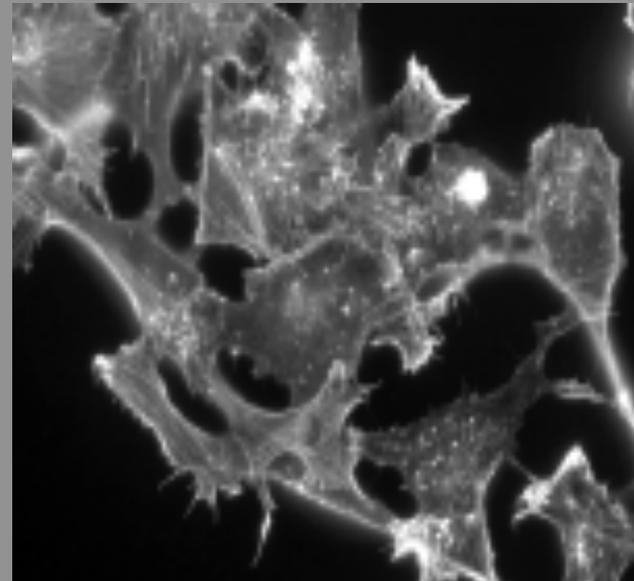
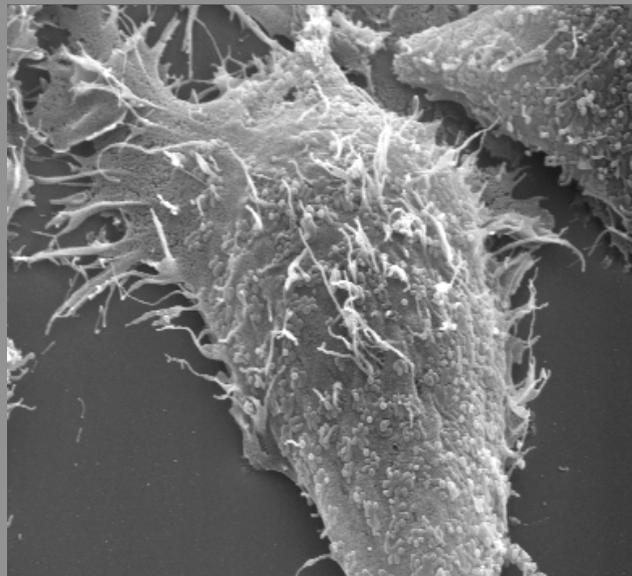
Microscopie électronique à balayage



F-actine

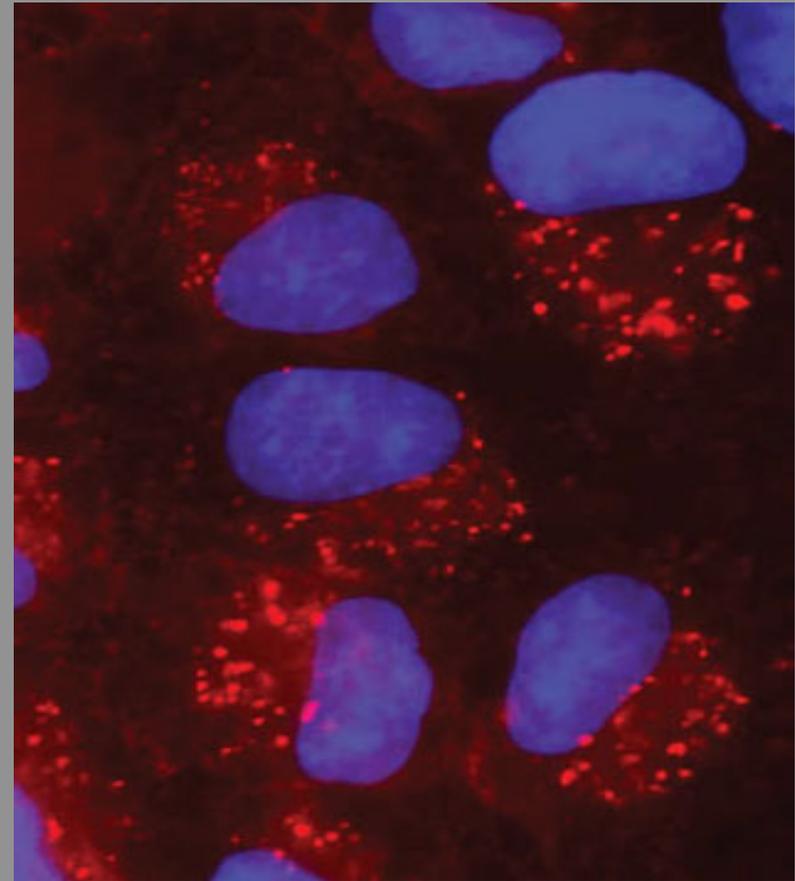
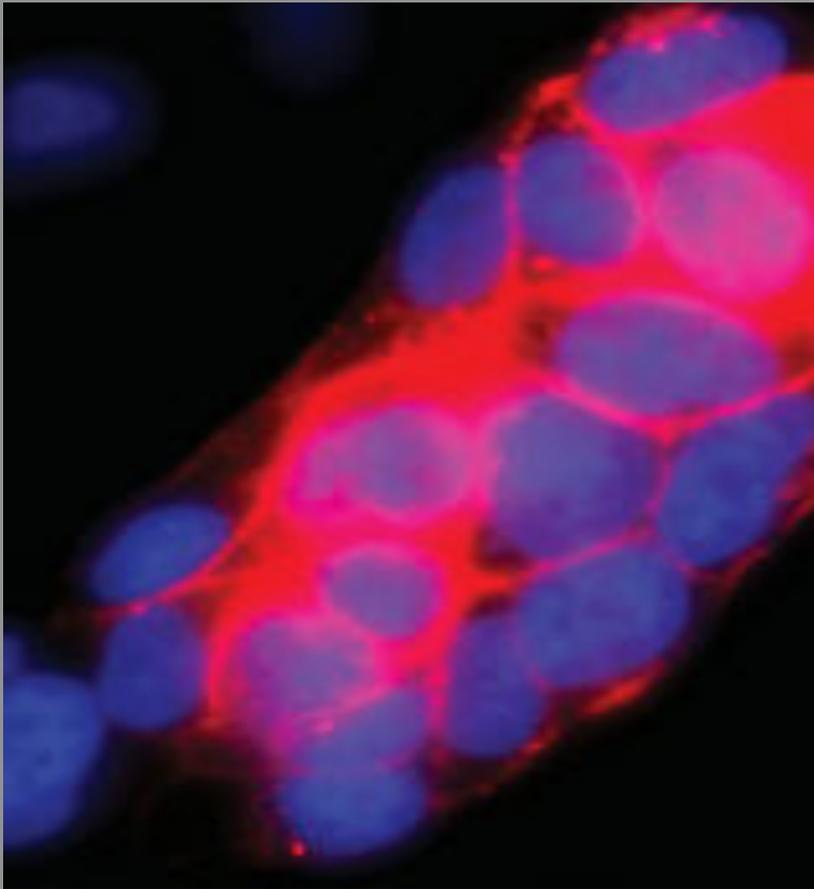


Myoblastes
normaux



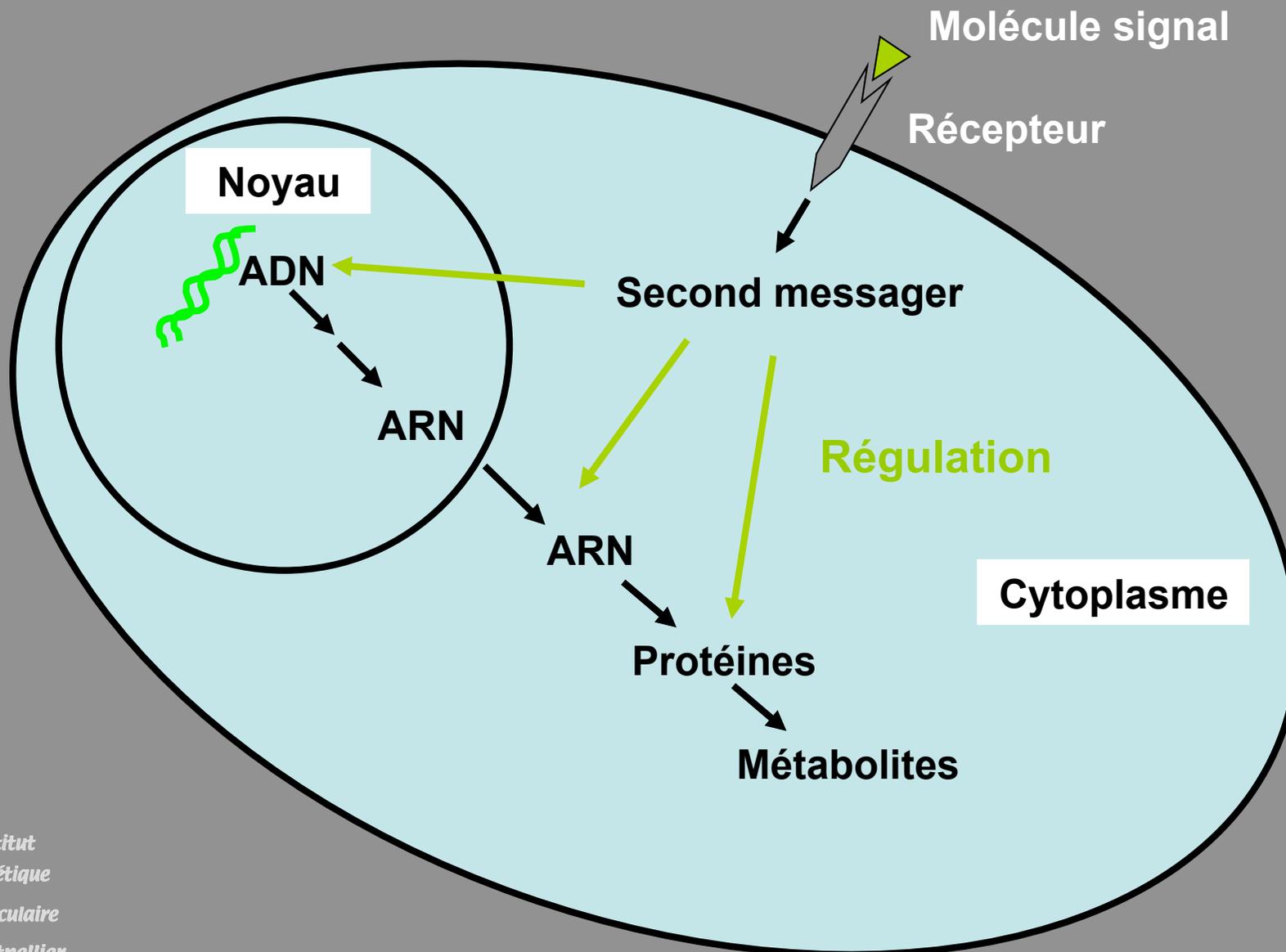
Rhabdomyoblastes

LES JONCTIONS INTER-CELLULAIRES : UN FREIN À LA MIGRATION

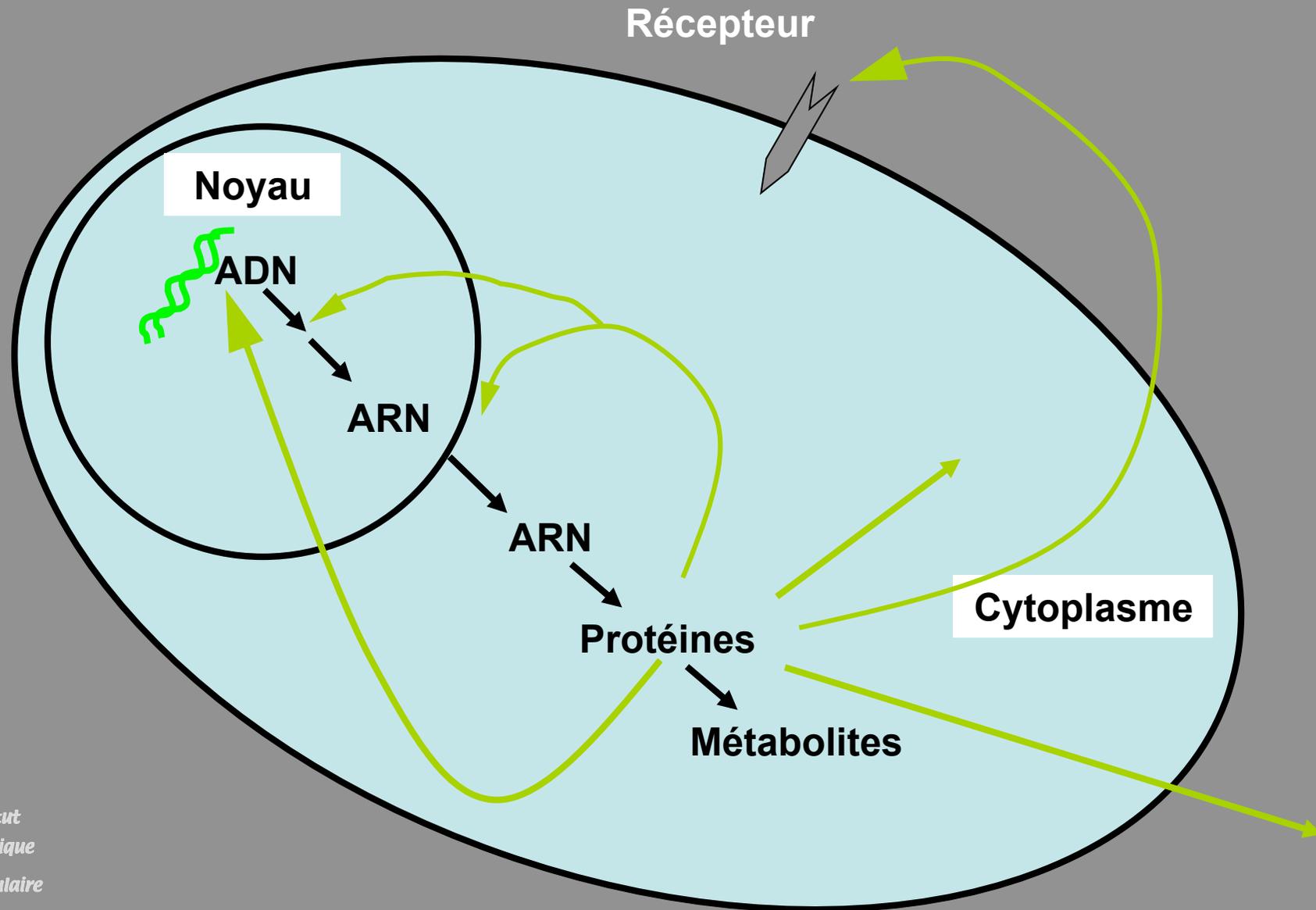


QU'EN EST-IL AU NIVEAU MOLÉCULAIRE ?

LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS

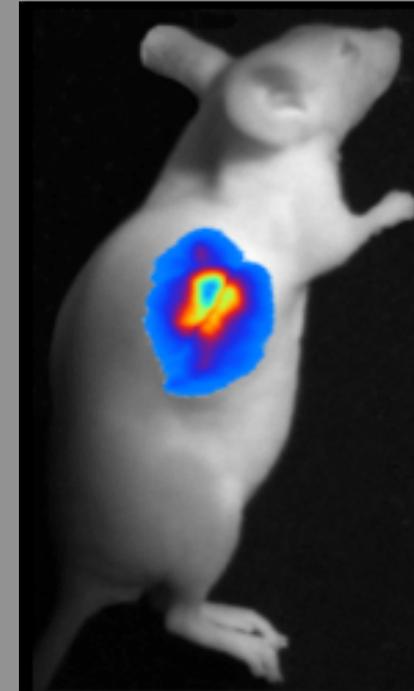
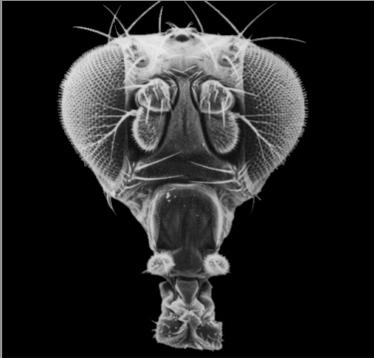


LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS

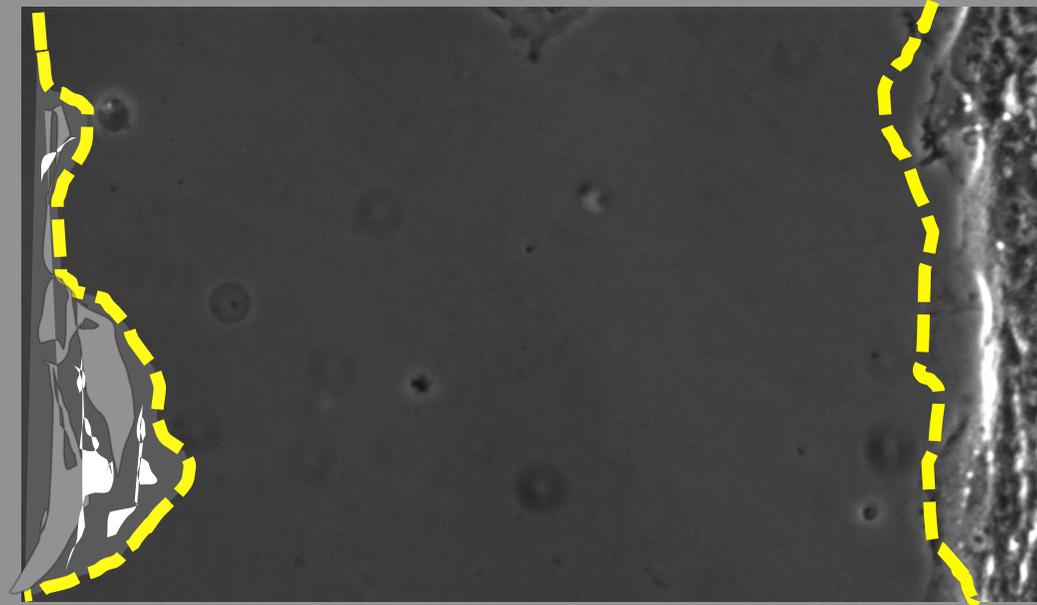


COMMENT ÉTUDIER CELA AU LABORATOIRE ?

UNE GRANDE RICHESSE DE MODÈLES



L'INHIBITION DE CONTACT ET LA NOTION DE TRANSFORMATION



Fibroblastes
embryonnaires

Agent mutagène,
Virus,
Gène étranger



prolifération



Inhibition de contact

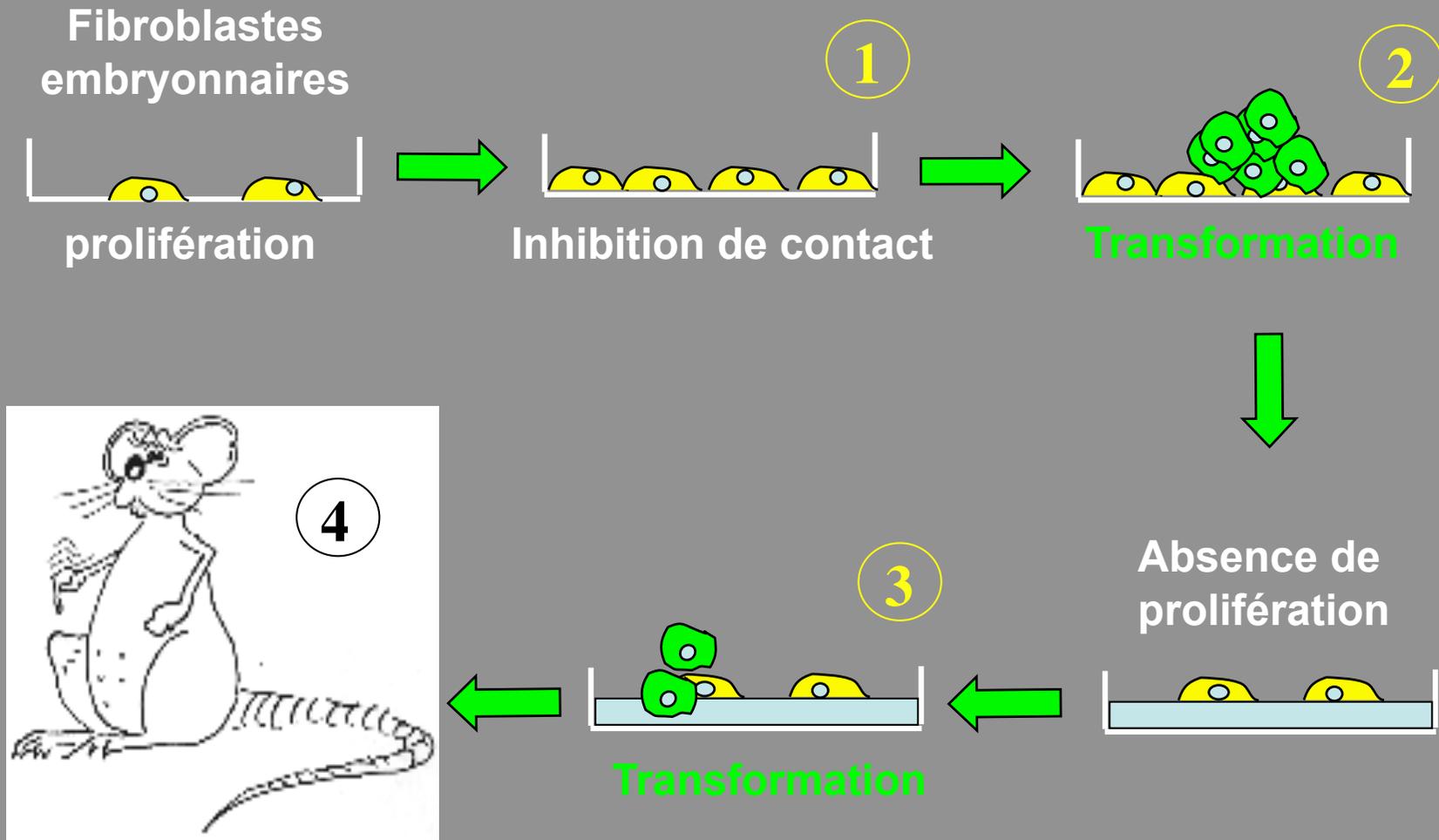


Transformation

A

B

UNE BATTERIE DE TESTS SIMPLES.... UN TERME POLYSÉMIQUE



COMMENT NOTRE VISION DE CES PROCESSUS CANCÉREUX A-T-ELLE ÉVOLUÉE ?

LES ACQUIS DU PASSÉ: UNE SAGA EN TROIS ACTES ET UNE VISION ESSENTIELLEMENT CELLULAIRE

**LES CHANGEMENTS QUE REFLÈTE LA CELLULE
CANCÉREUSE SONT VRAISEMBLABLEMENT
SOUS LA DÉPENDANCE DE GÈNES QUI :**

SUBISSENT DES MUTATIONS

ONT UNE EXPRESSION DÉRÈGLÉE

CONFÈRENT UNE CAPACITÉ ACCRUE À PROLIFÉRER

LA NOTION D'ONCOGÈNE

OUI, MAIS CE N'EST PAS AUSSI SIMPLE :

**CETTE CAPACITÉ ACCRUE À PROLIFÉRER PEUT
TOUT AUSSI BIEN ÊTRE DUE À DES GÈNES DONT
C'EST L'INACTIVATION QUI EST IMPORTANTE**

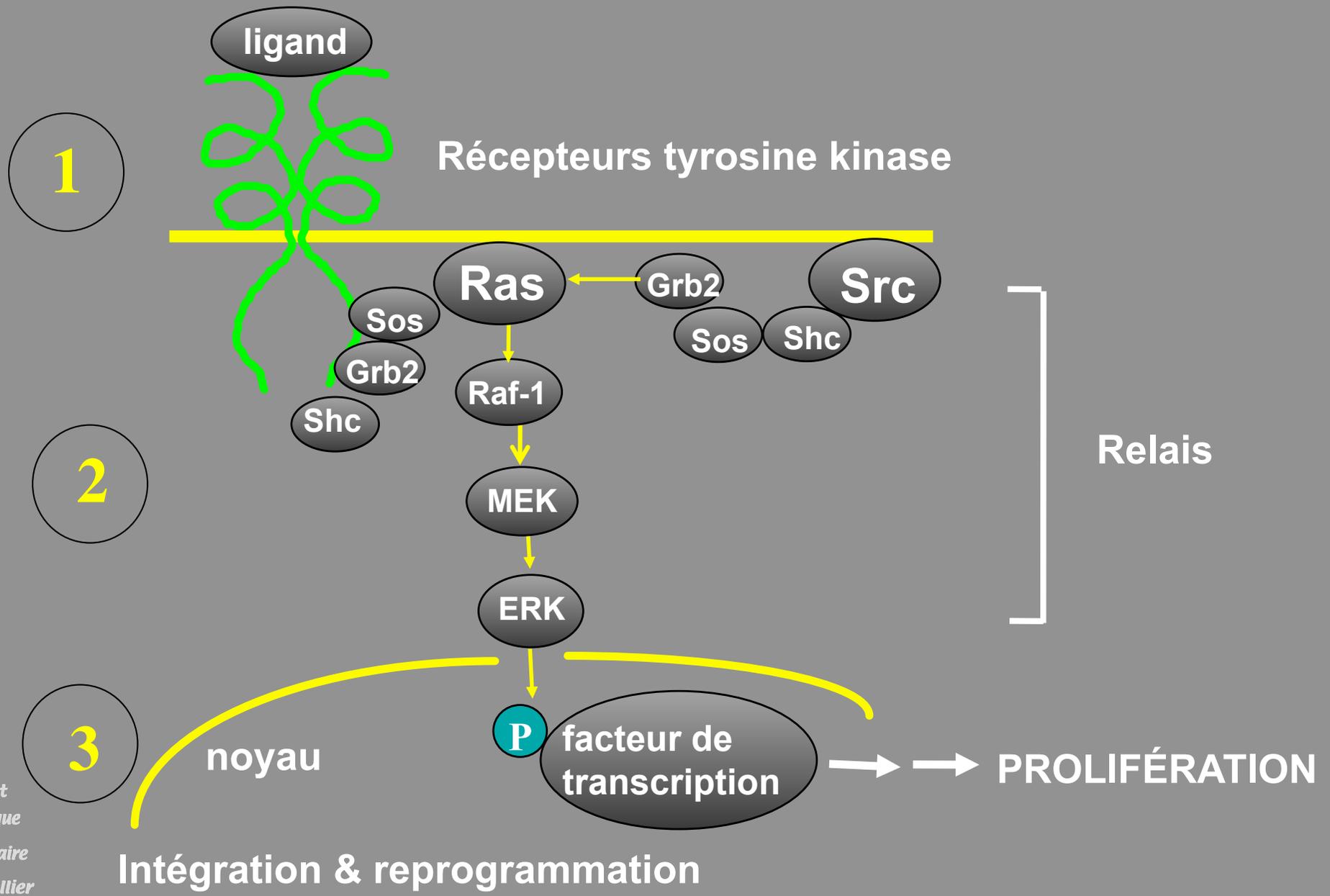
LA NOTION DE GÈNE SUPPRESSEUR

ACTE 1 :

**LA VISION MOLÉCULAIRE: DES PROTO-
ONCOGÈNES AUX GÈNES SUPPRESSEURS DE
TUMEURS**

**LA CONVERSION PROTO-ONCOGÈNE EN
ONCOGÈNE VUE COMME UNE PERVERSION DES
VOIES DE SIGNALISATION**

LES ONCOGÈNES SONT DES FORMES MUTÉES OU DÉRÉGLÉES DE GÈNES QUI PARTICIPENT A LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE



ACTE 2 :

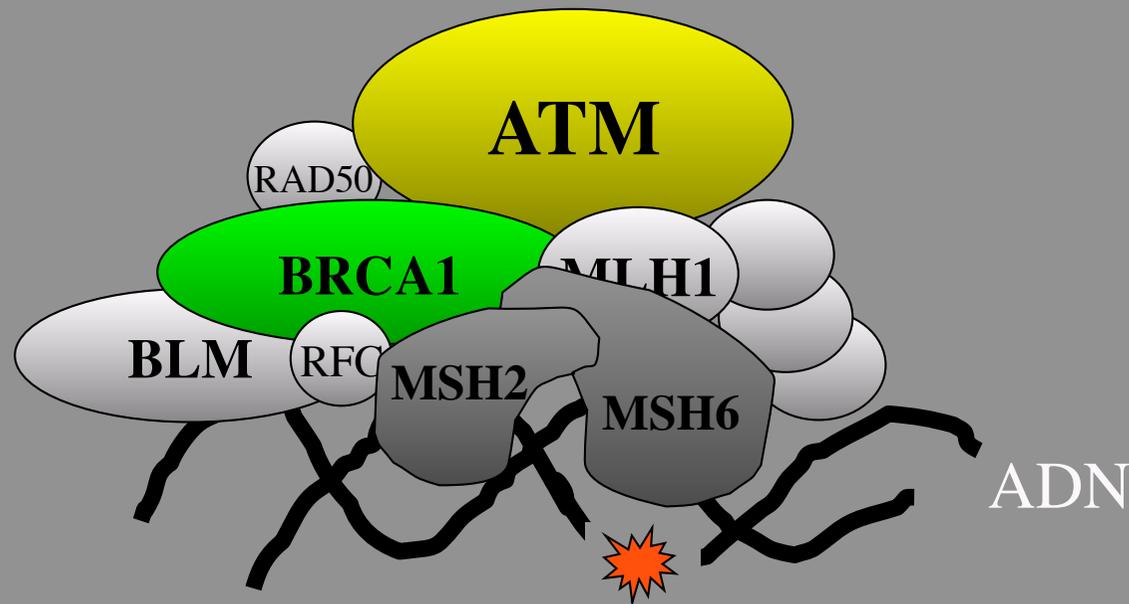
OUI, MAIS ALORS IL FAUT DES MUTATIONS !

DU PHÉNOTYPE MUTATEUR A L'INSTABILITÉ
CHROMOSOMIQUE

**EXEMPLE : DANS 50% DES CANCERS COLIQUES
NON POLYPOSIQUES MUTATIONS PONCTUELLES
ET MICRODÉLÉTIONS
(INSTABILITÉ DES MICROSATELLITES, MIN)**

NOTRE GÉNOME SOUS HAUTE SURVEILLANCE

SI UNE ERREUR OU UNE LÉSION APPARAÎT

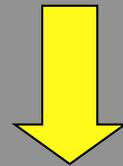


cassure

**incorporation incorrecte
d'une base**

**ajout ou élimination
d'une base**

**altération chimique
d'une base**



ARRÊT DUPLICATION ADN POUR RÉPARATION

REMANIEMENTS CHROMOSOMIQUES

Exemples:

Leucémie myéloïde chronique (fusion BCR-ABL)
Translocation (9;22)

Lymphomes de Burkitt (c-myc-gènes d'Igg)
Translocations (8;2), (8;14), (8;22)

ACTE 3 :

VERS UNE VISION PLUS CELLULAIRE

RÔLE CROISSANT JOUÉ PAR LES ACTEURS DU CYCLE DE DIVISION CELLULAIRE

INSTABILITÉ CHROMOSOMIQUE (CIN) OBSERVÉE DANS UN GRAND NOMBRE DE CAS TOUS TYPES DE CANCERS CONFONDUS (ANEUPLOÏDIE)

LE CYCLE CELLULAIRE DEUX TRANSITIONS ESSENTIELLES:

LA DUPLICATION DE L'ADN (PHASE S)

LA SÉGRÉGATION CORRECTE DES DEUX LOTS
DE CHROMOSOMES (MITOSE OU PHASE M)

LA MITOSE: UN BALLET BIEN ORDONNÉ

