

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

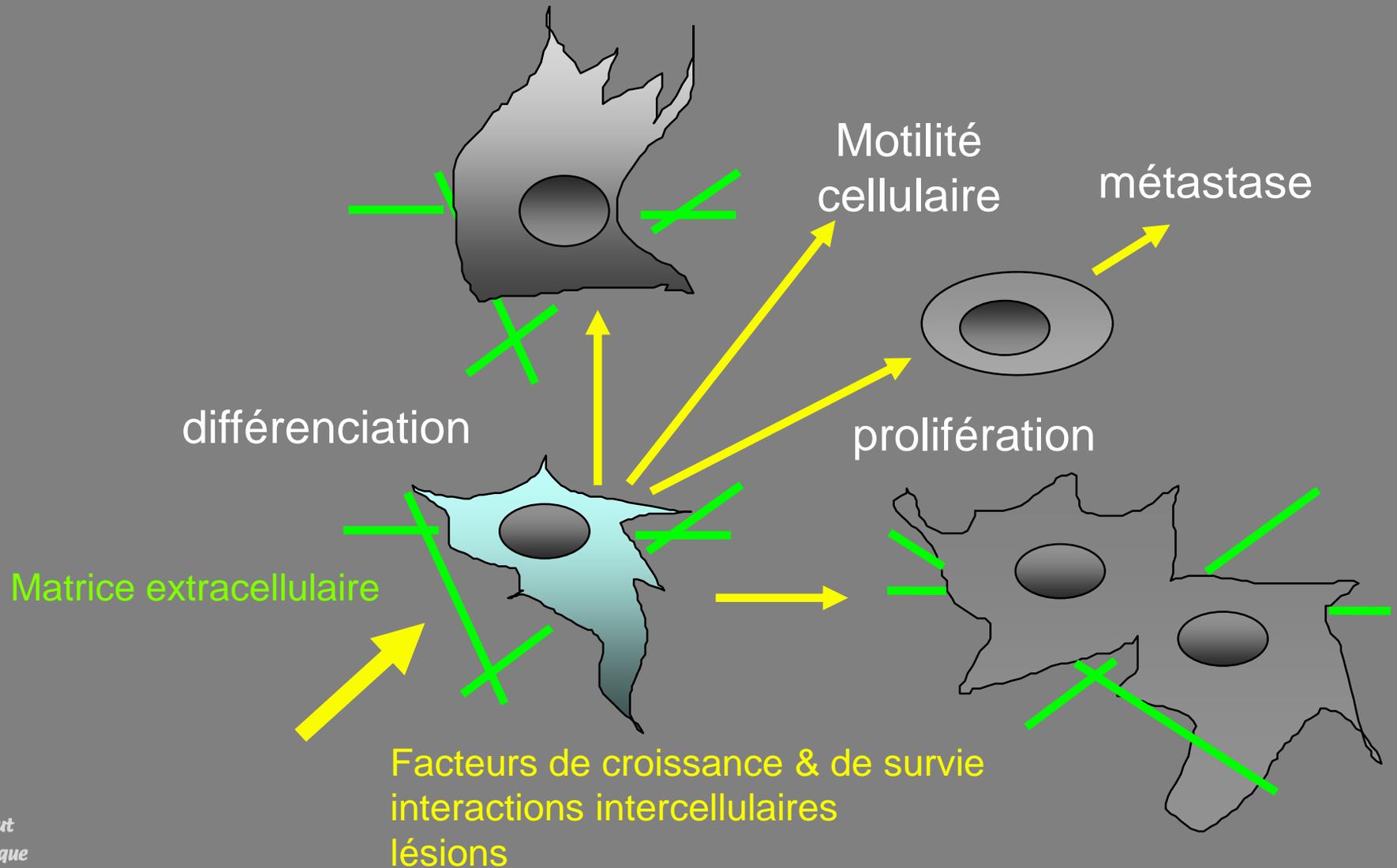
prolifération & différenciation



adulte



LES DESTINS CELLULAIRES SONT CONTRÔLÉS PAR DES SIGNAUX EXTERNES



EN RÉACTION À CES DIVERS STIMULI, LA CELLULE PEUT:

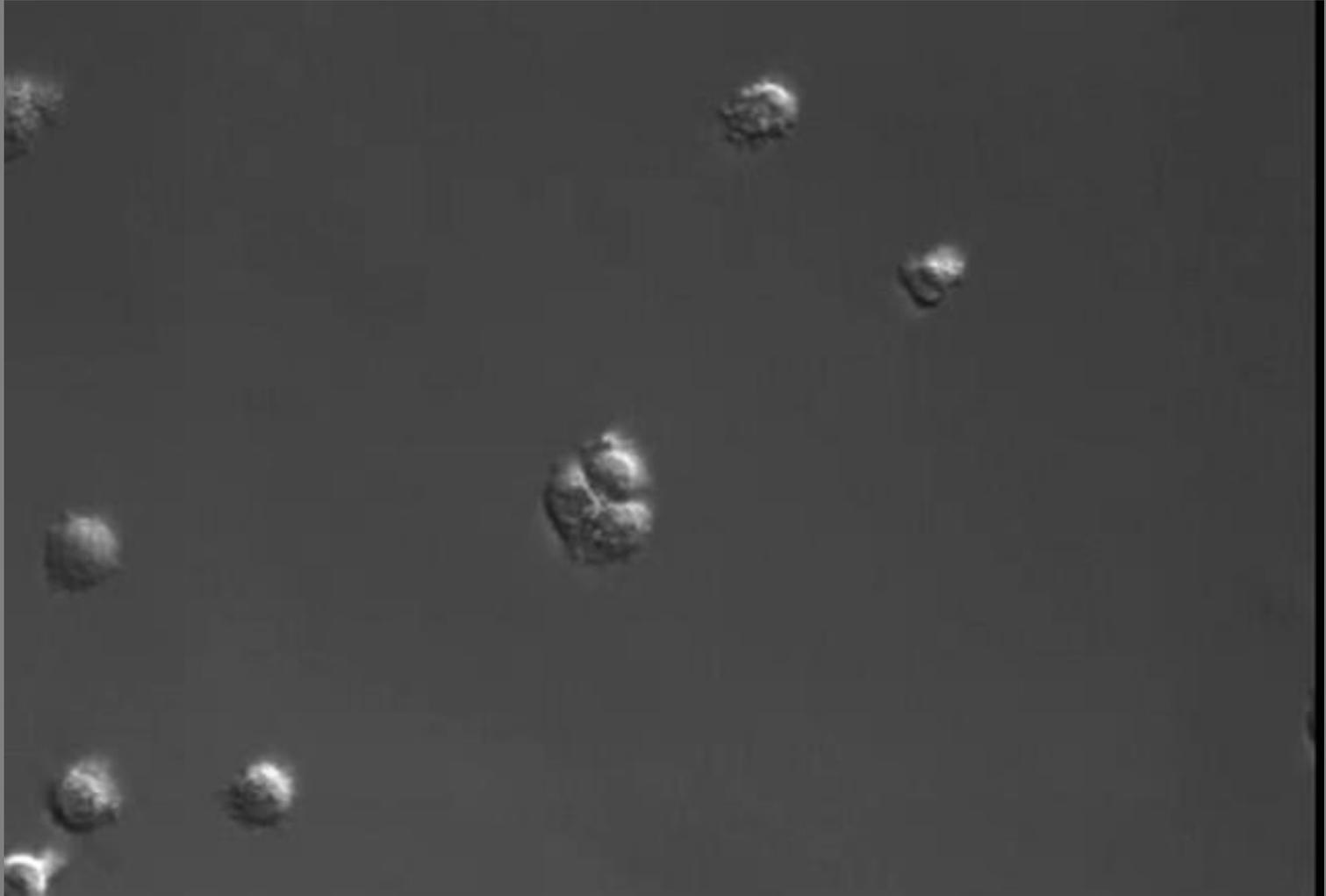
PROLIFÉRER (DIVISION CELLULAIRE)

SE DIFFÉRENCIER (ACQUISITION D'UNE SPÉCIALISATION)

SE DÉPLACER (REMODELAGE TISSULAIRE)

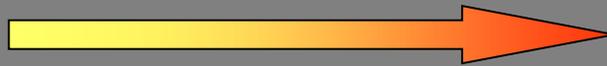
MOURIR (APOPTOSE)

POUR CONSTRUIRE UN TISSU IL FAUT PROLIFÉRER



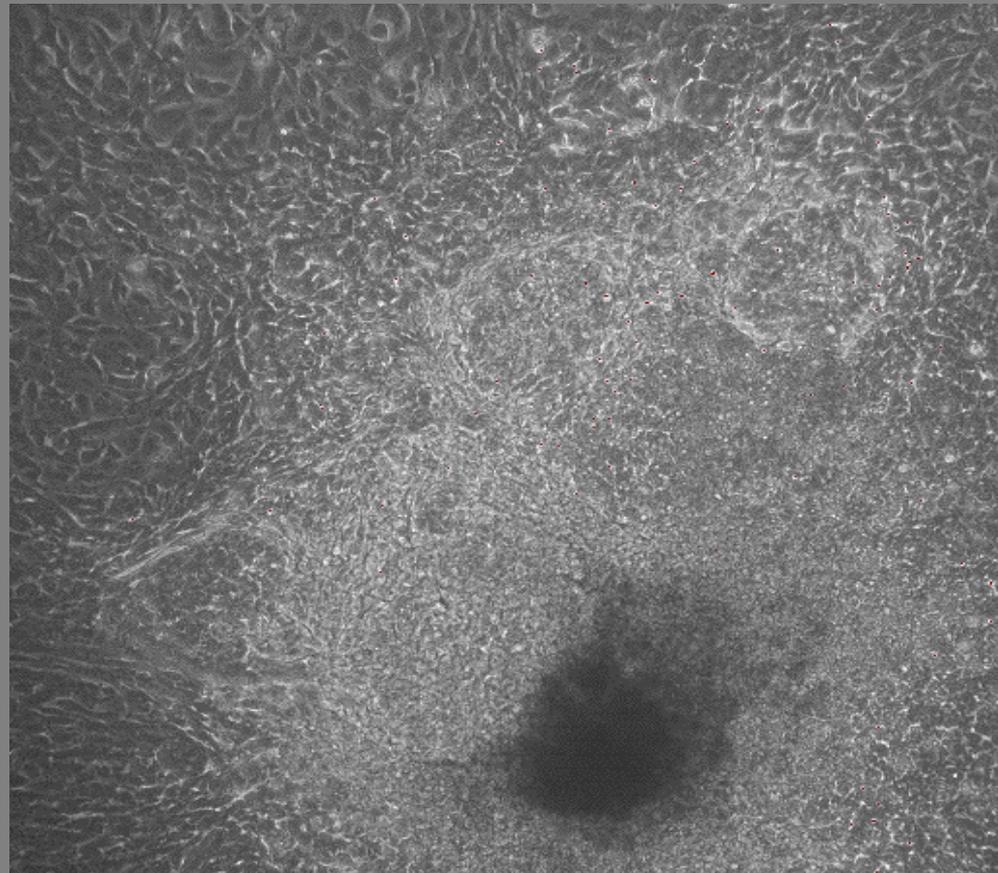
CERTAINES CELLULES PEUVENT SE DIFFÉRENCIER

Cellule souche
indifférenciée
(peut proliférer)



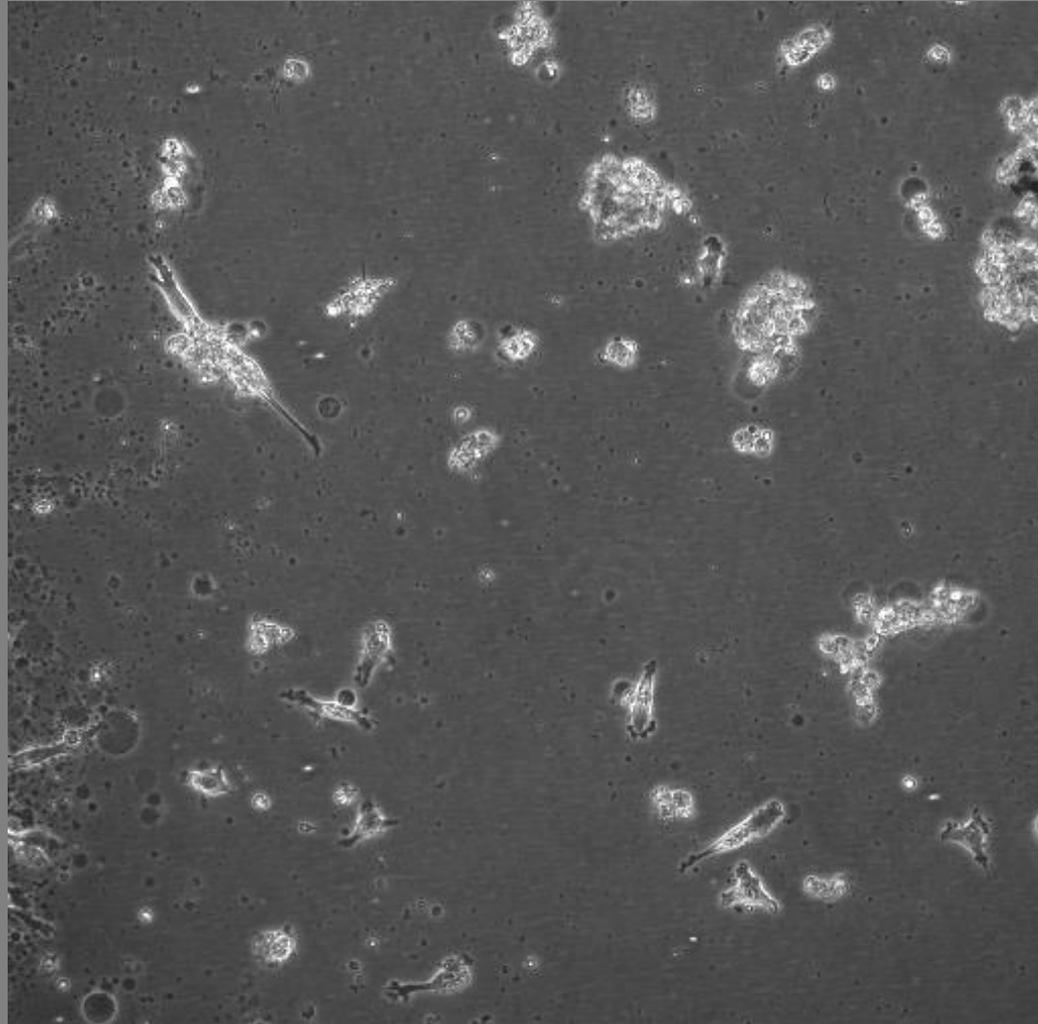
Cellule différenciée
(ne prolifère plus)

**Cellules
cardiaques**



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

Cellules de
trophoblaste

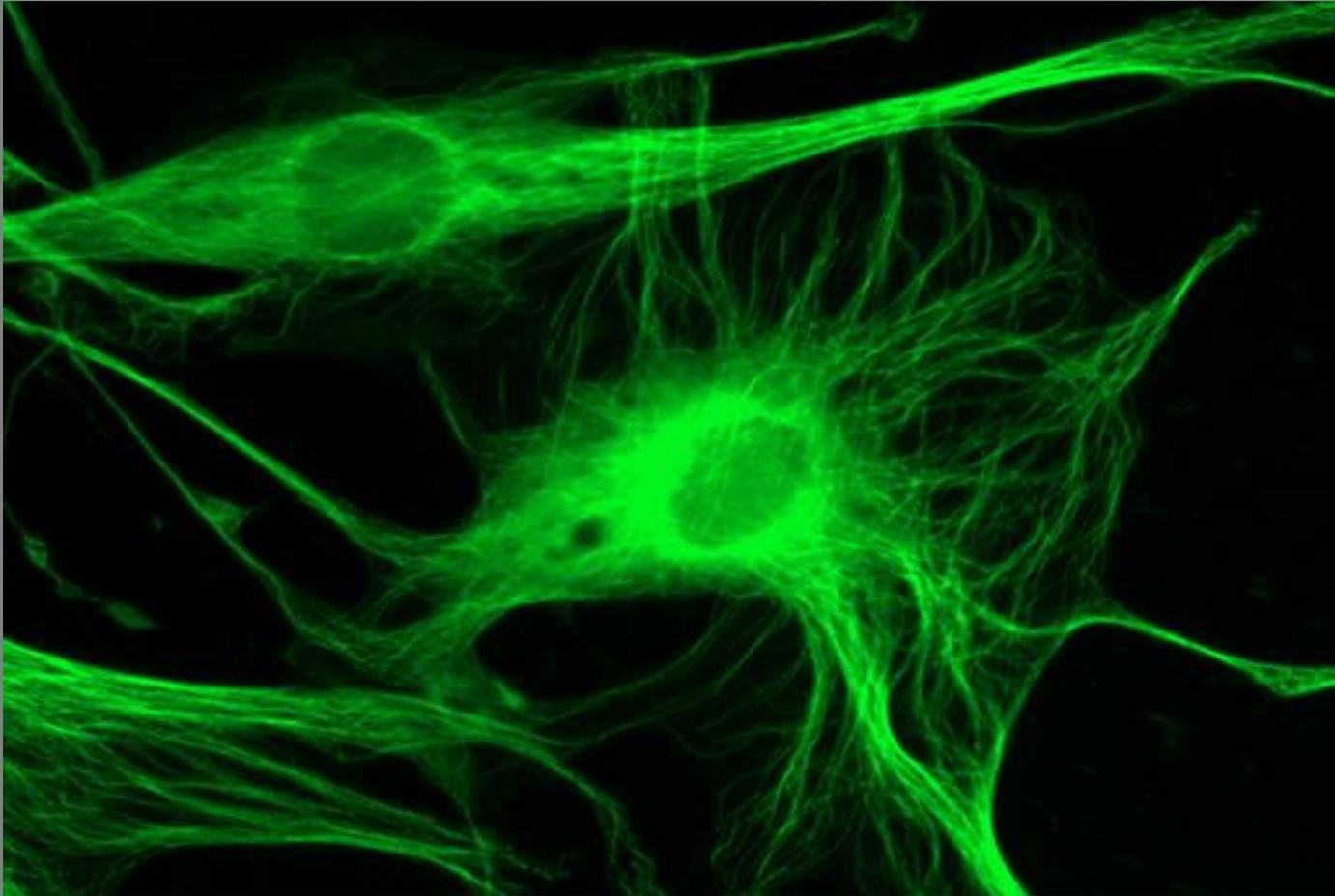


PREMIER CONSTAT

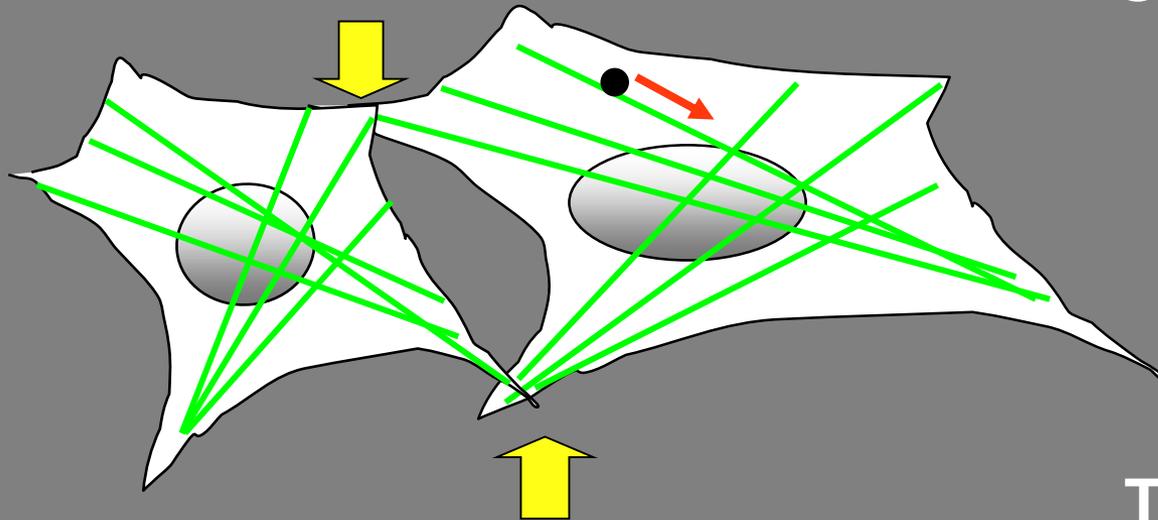
**LA CELLULE CANCÉREUSE ACQUIERT
DE NOUVELLES PROPRIÉTÉS:**

**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



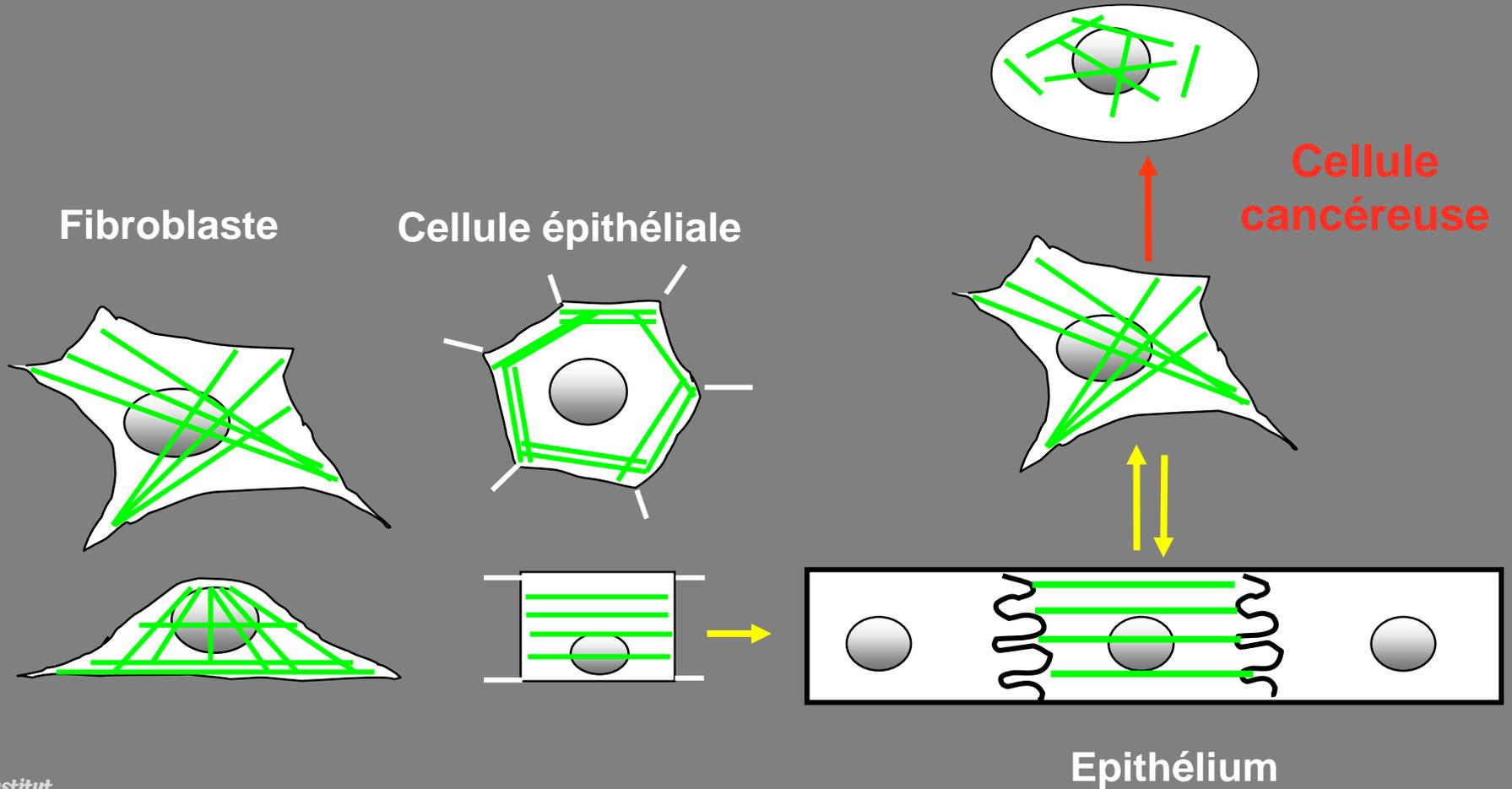
Structure dynamique

Traduit les stimuli
périphériques en
informations
intracellulaires

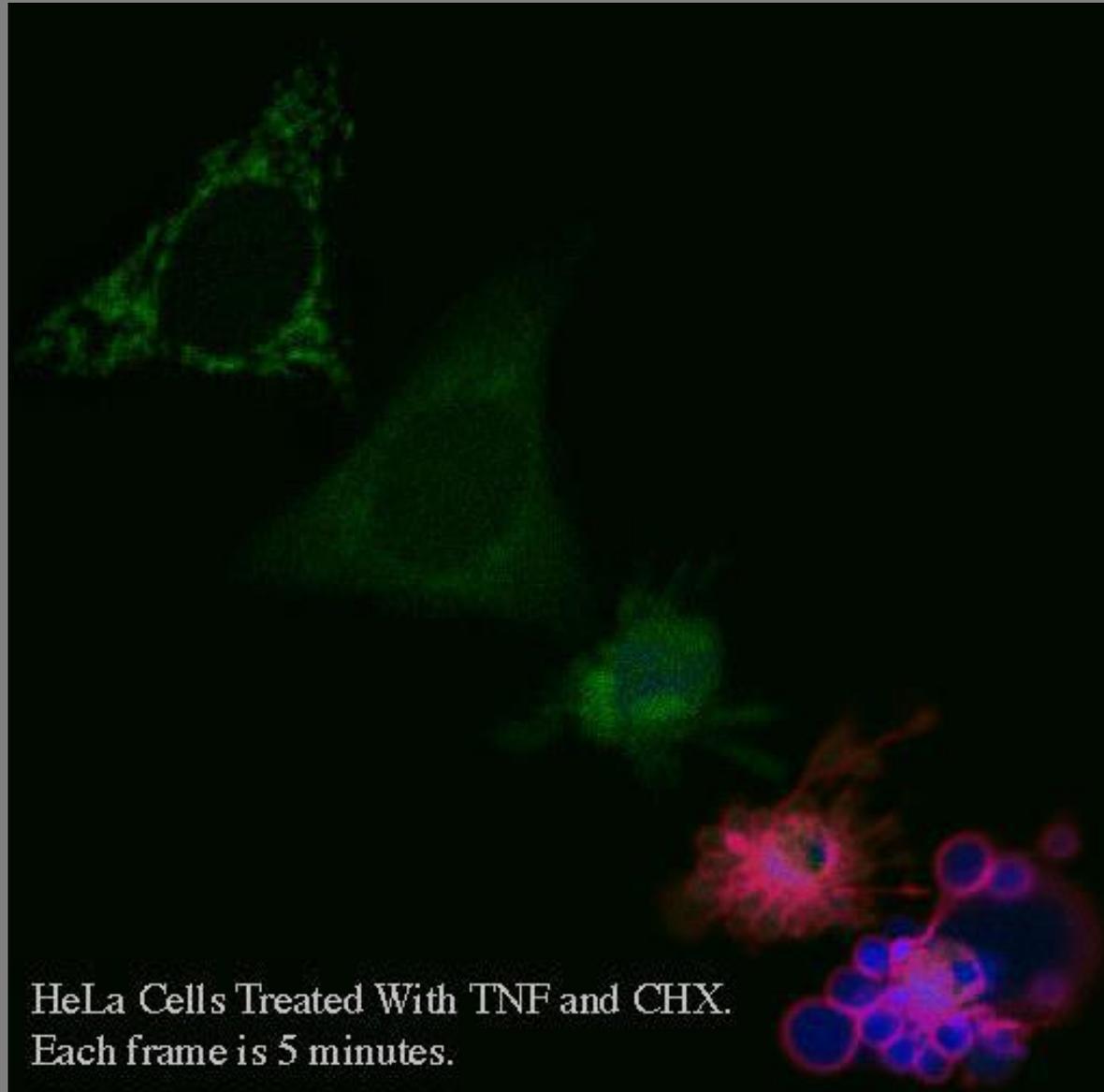
Transporte diverses
molécules et organelles

⋮

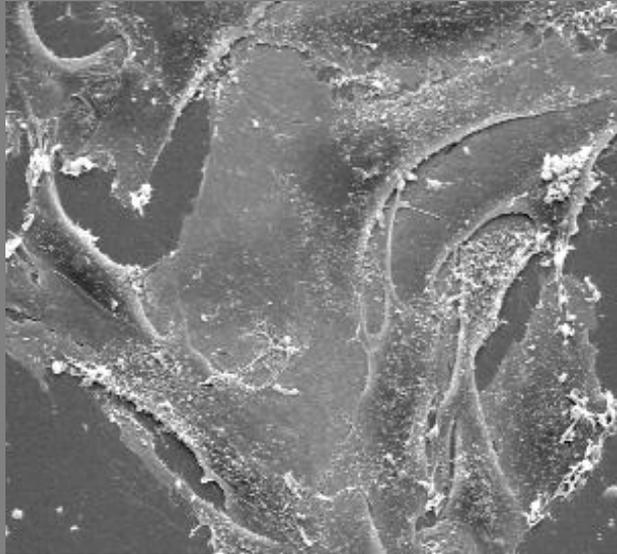
UN RÔLE CENTRAL DES CONTACTS CELLULAIRES ET DU CYTOSQUELETTE AU COURS DE LA TRANSFORMATION CANCÉREUSE



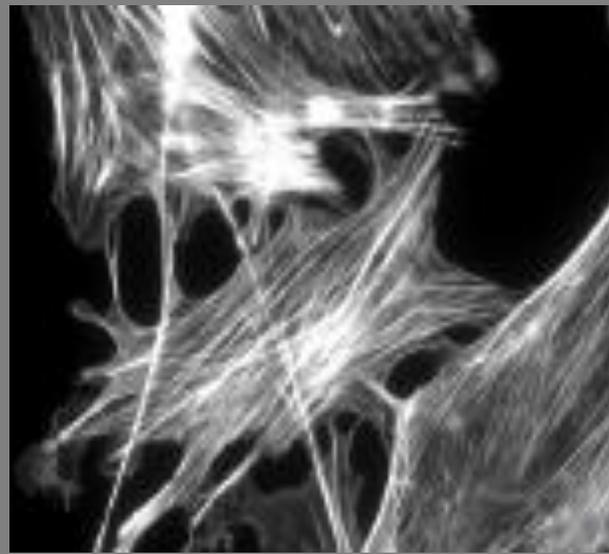
L'APOPTOSE: UNE MORT PROGRAMMÉE



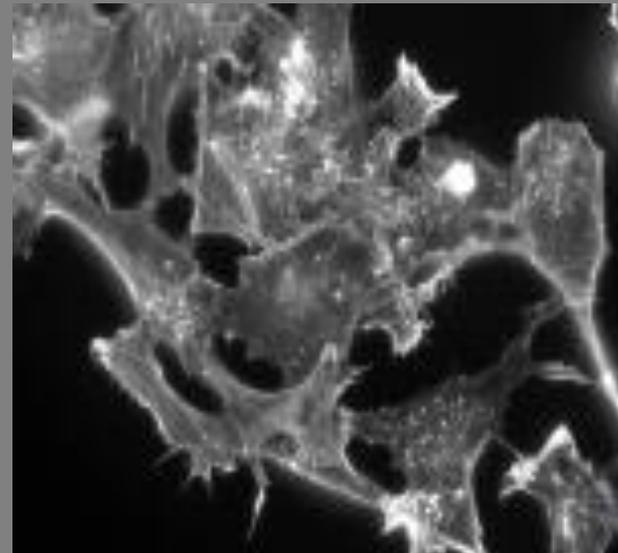
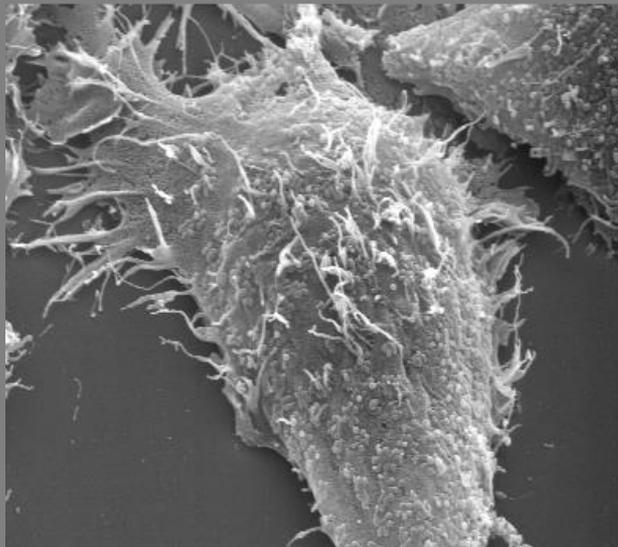
Microscopie électronique à balayage



F-actine

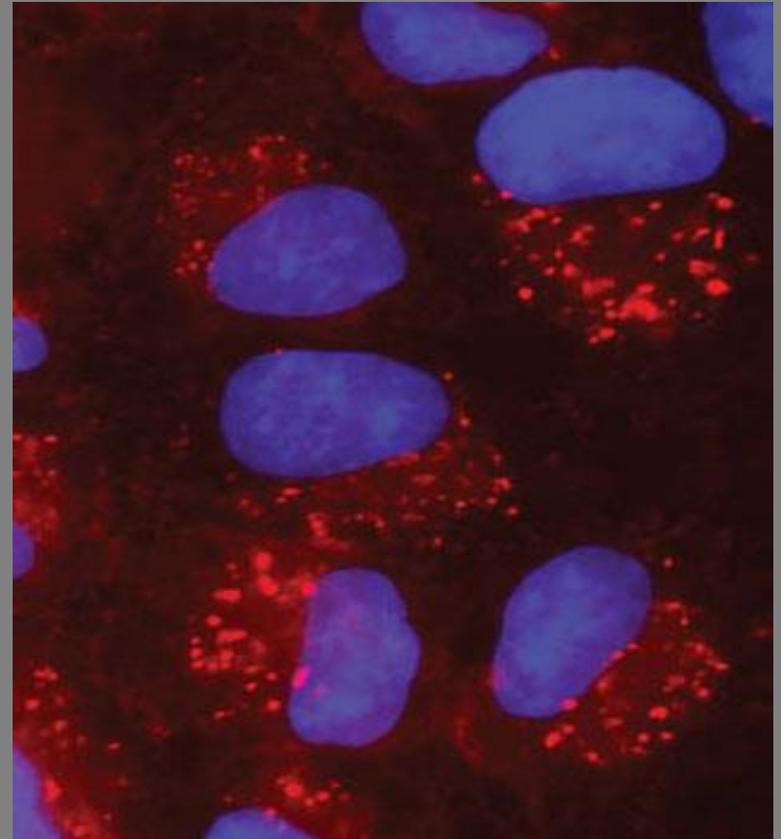
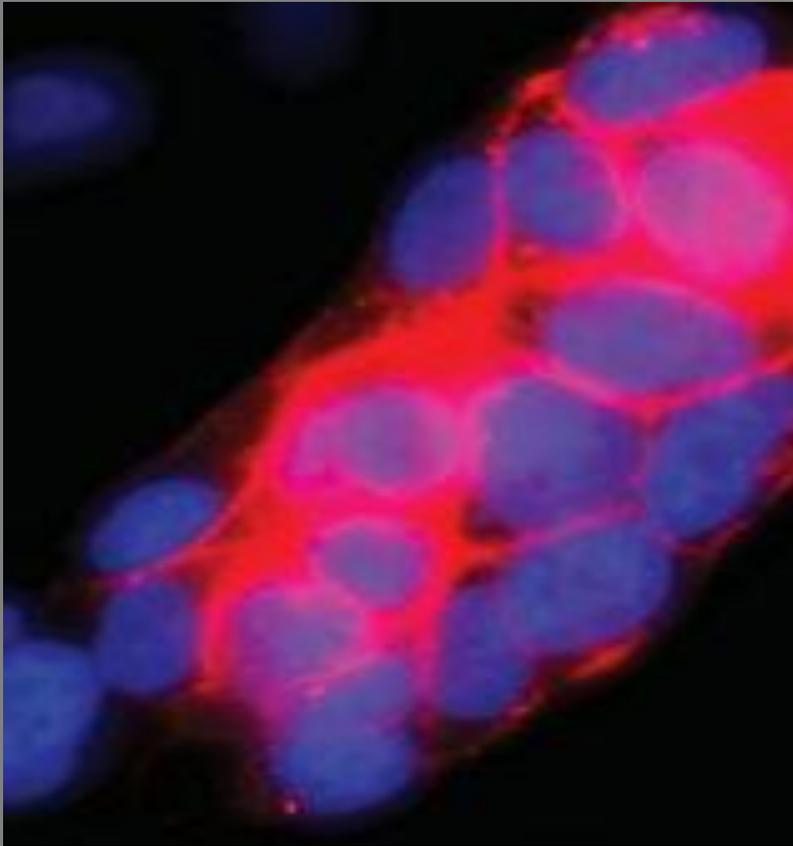


Myoblastes
normaux



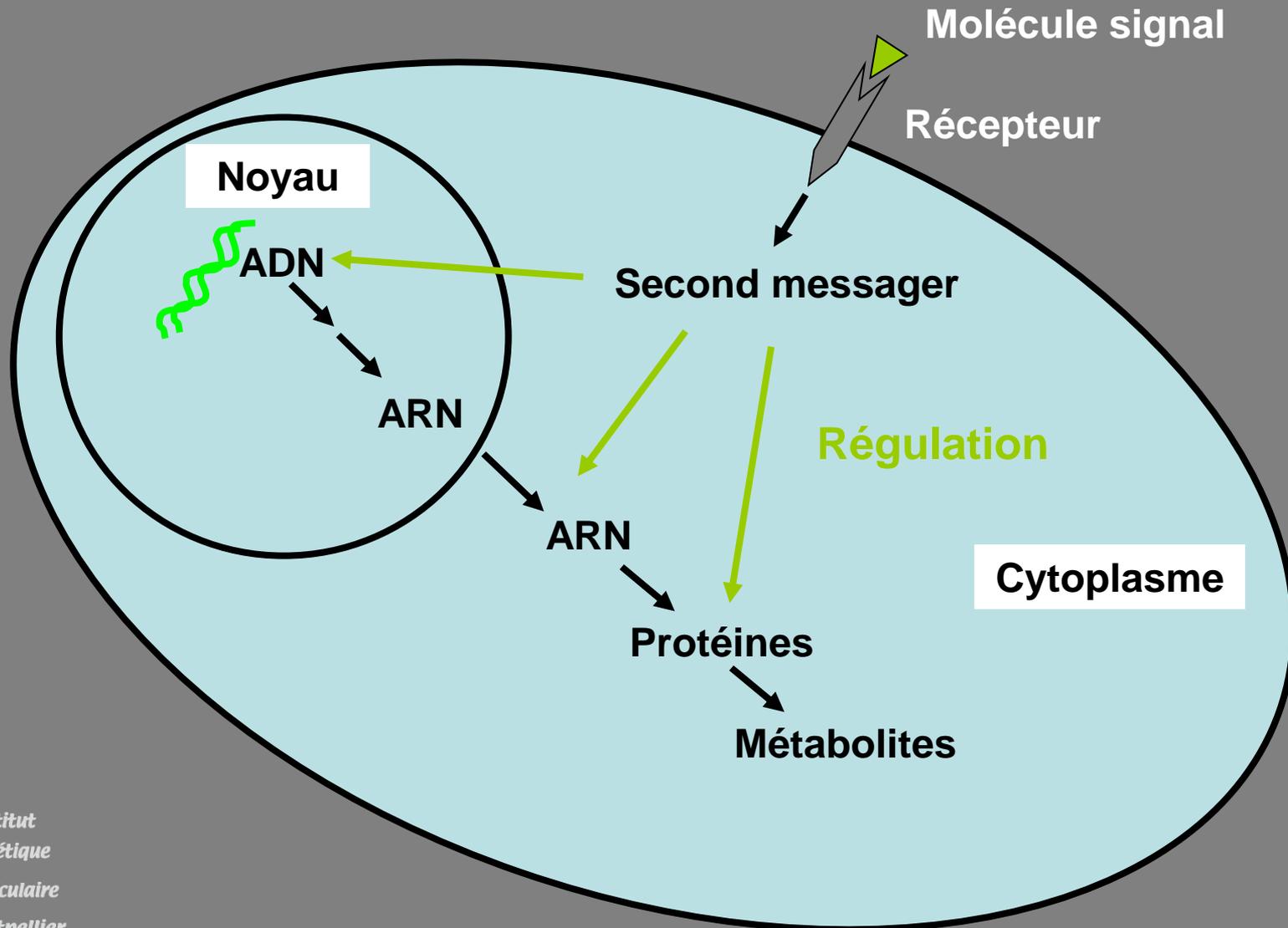
Rhabdomyoblastes

LES JONCTIONS INTER-CELLULAIRES : UN FREIN À LA MIGRATION

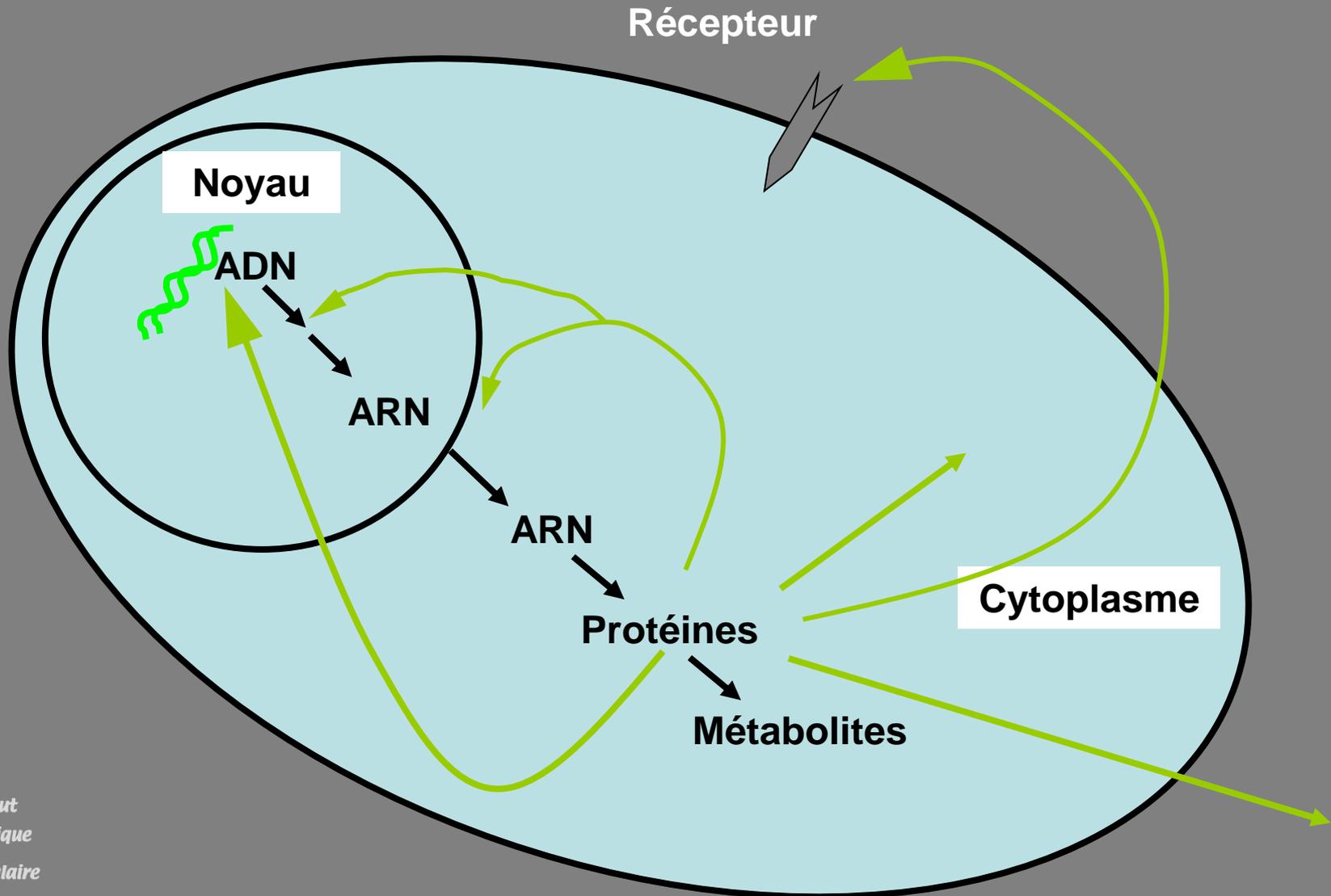


QU'EN EST-IL AU NIVEAU MOLÉCULAIRE ?

LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS

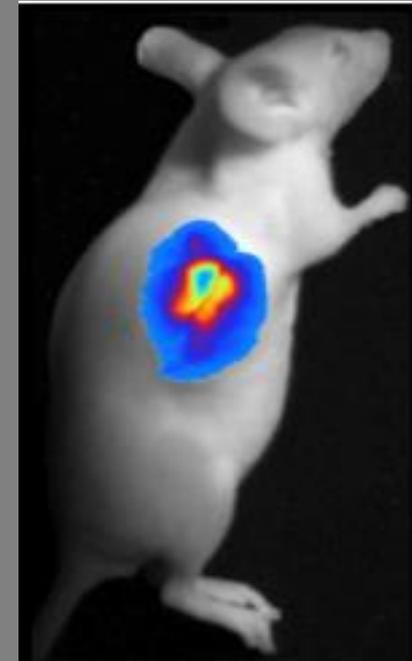
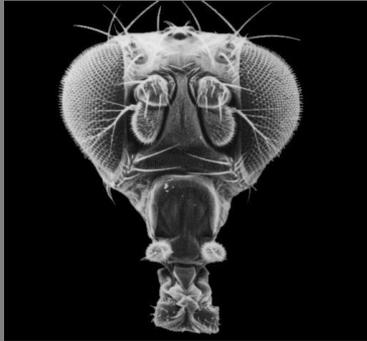


LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS

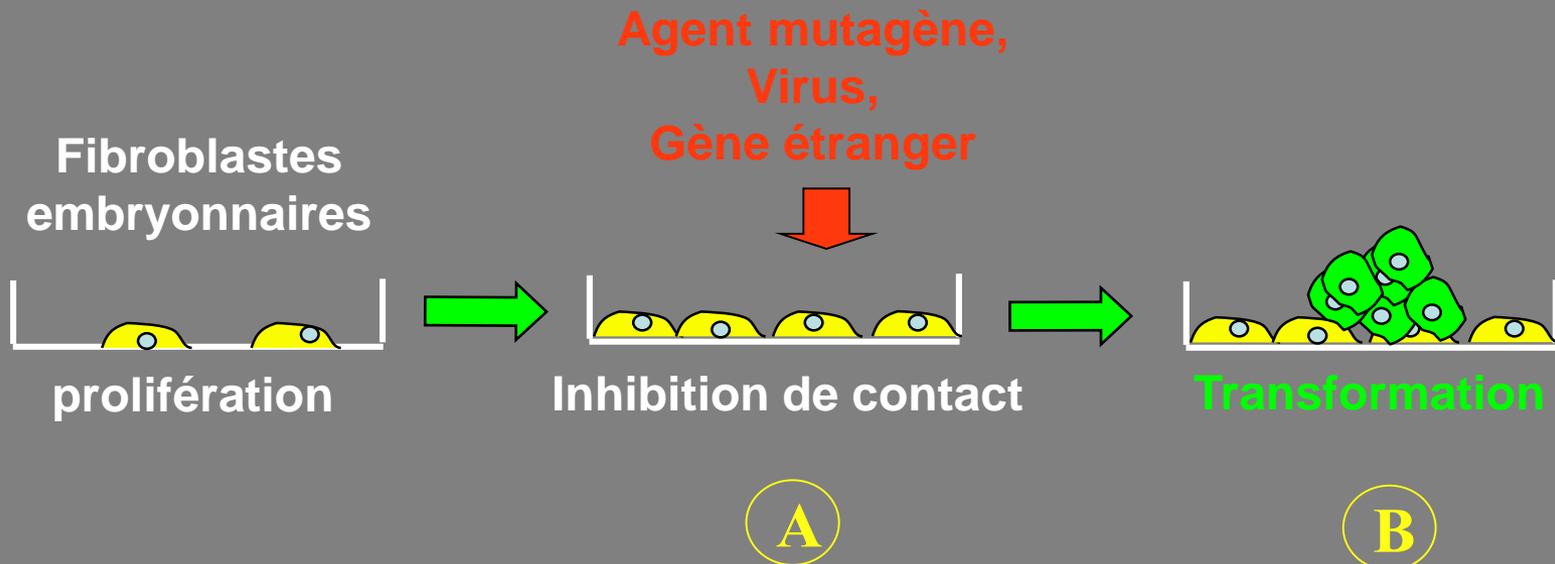
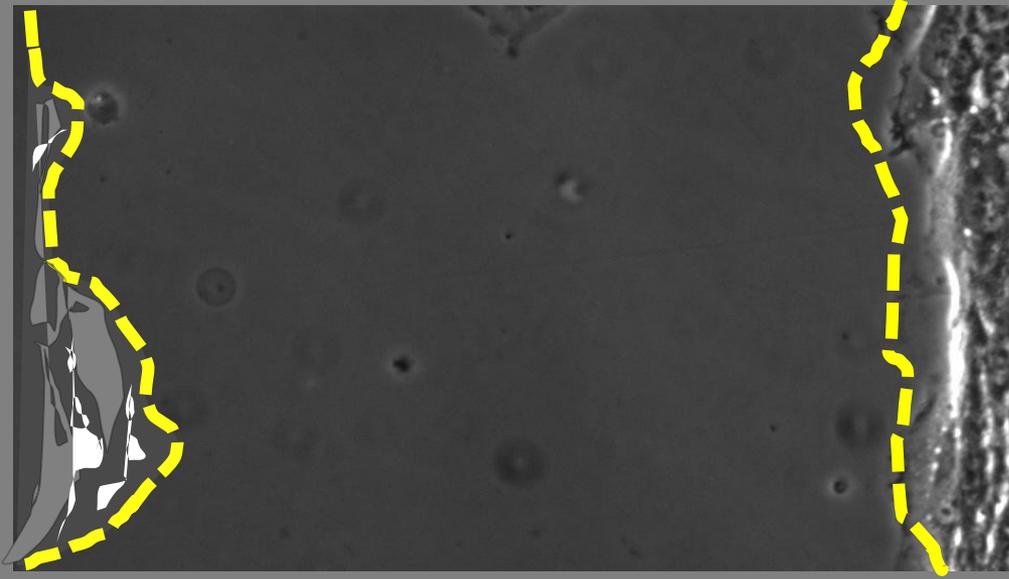


COMMENT ÉTUDIER CELA AU LABORATOIRE ?

UNE GRANDE RICHESSE DE MODÈLES



L'INHIBITION DE CONTACT ET LA NOTION DE TRANSFORMATION



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

Fibroblastes
embryonnaires



prolifération



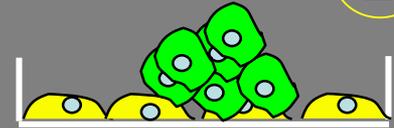
1



Inhibition de contact



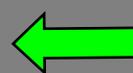
2



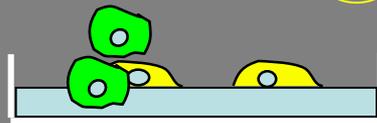
Transformation



Absence de
prolifération



3



Transformation



4



Formation de tumeur
in vivo ?

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**

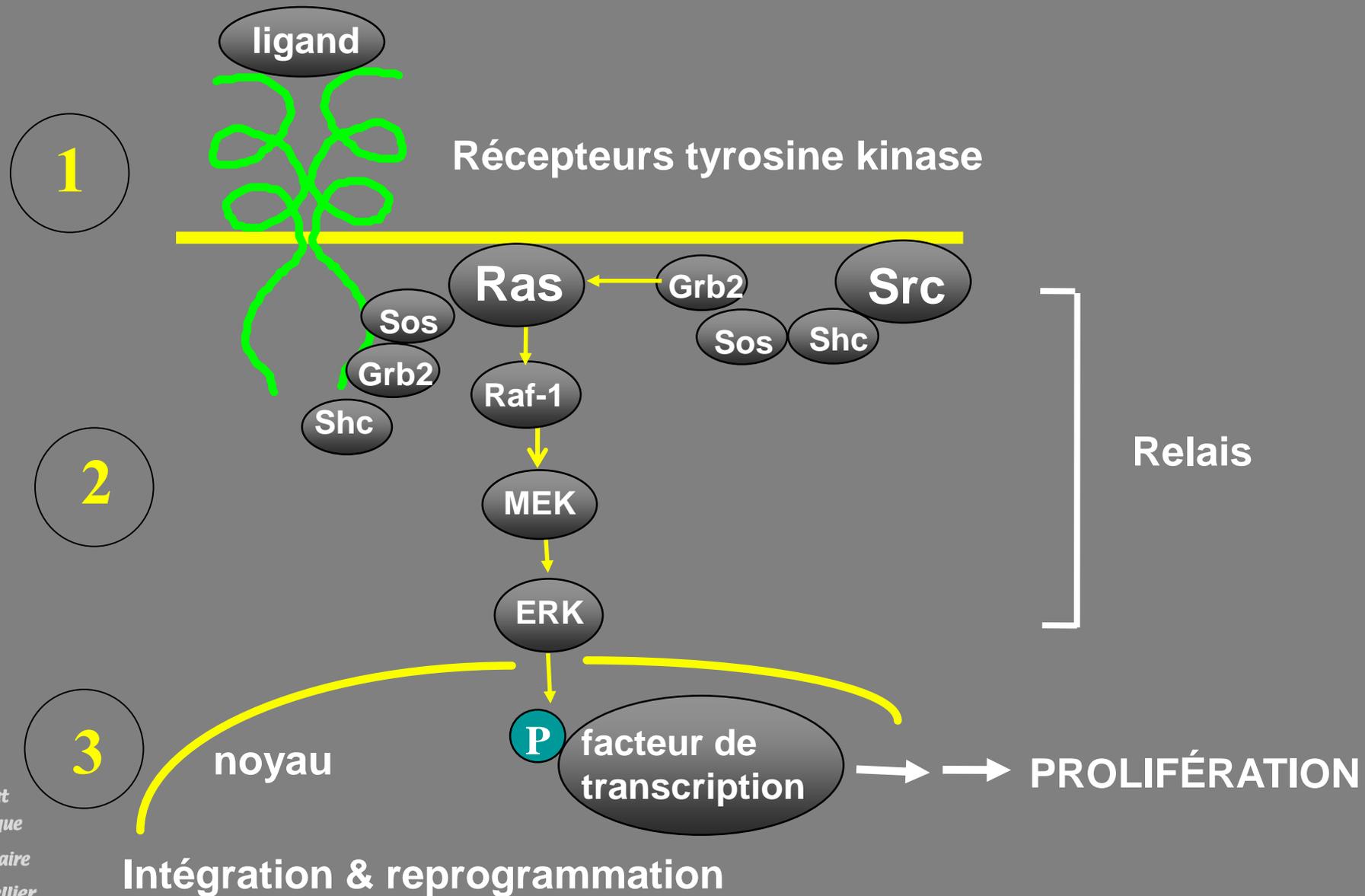
LA NOTION DE GÈNE SUPPRESSEUR

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



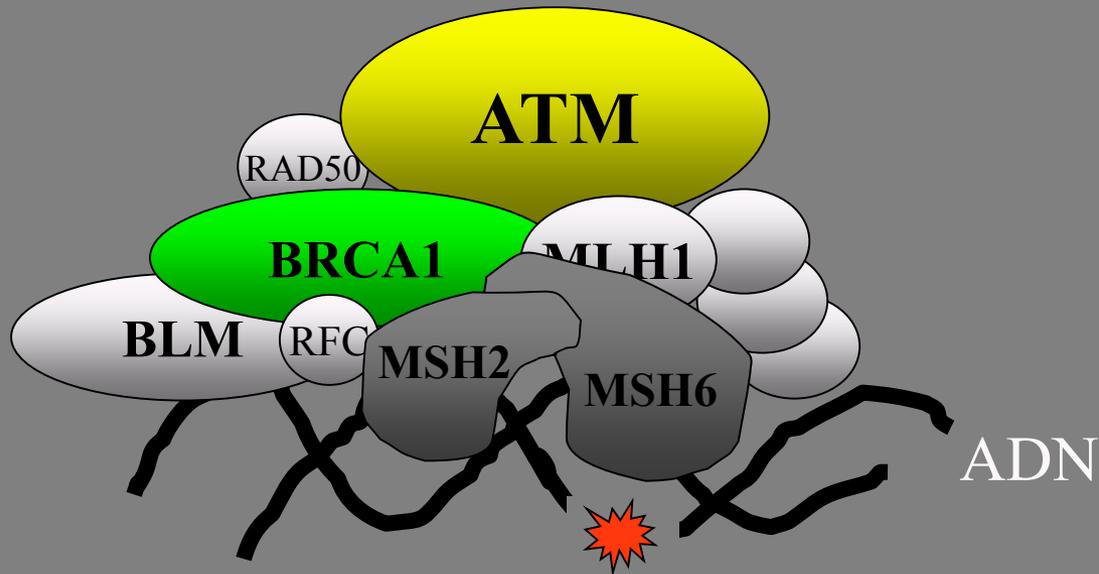
ACTE 2 :

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



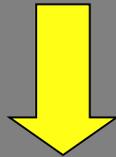
SI UNE ERREUR OU UNE
LÉSION APPARAÎT

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'Ig)
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

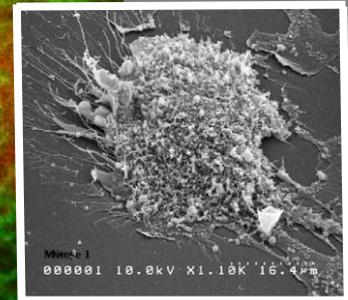
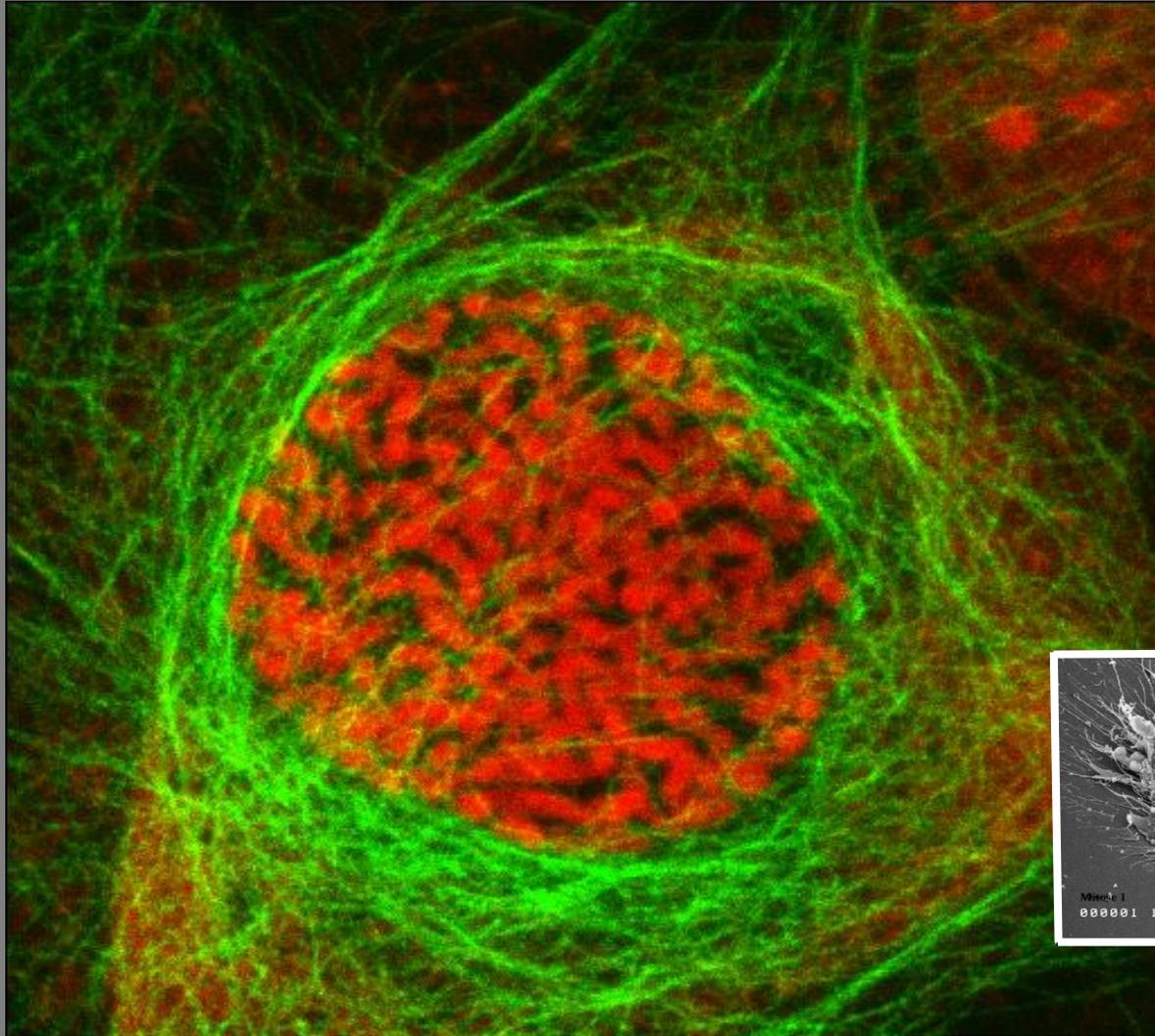
INSTABILITÉ CHROMOSOMIQUE (CIN) OBSERVÉE DANS UN GRAND NOMBRE DE CAS TOUS TYPES DE CANCERS CONFONDUS (ANEUPLOÏDIE)

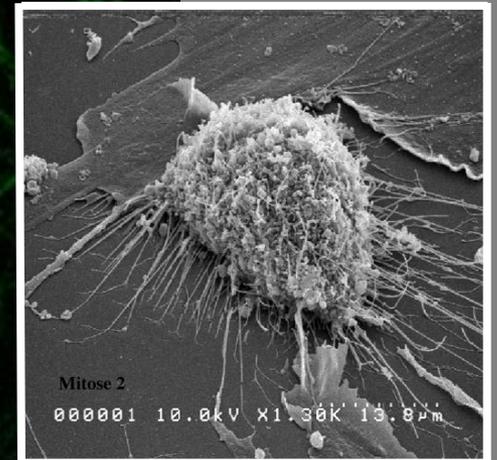
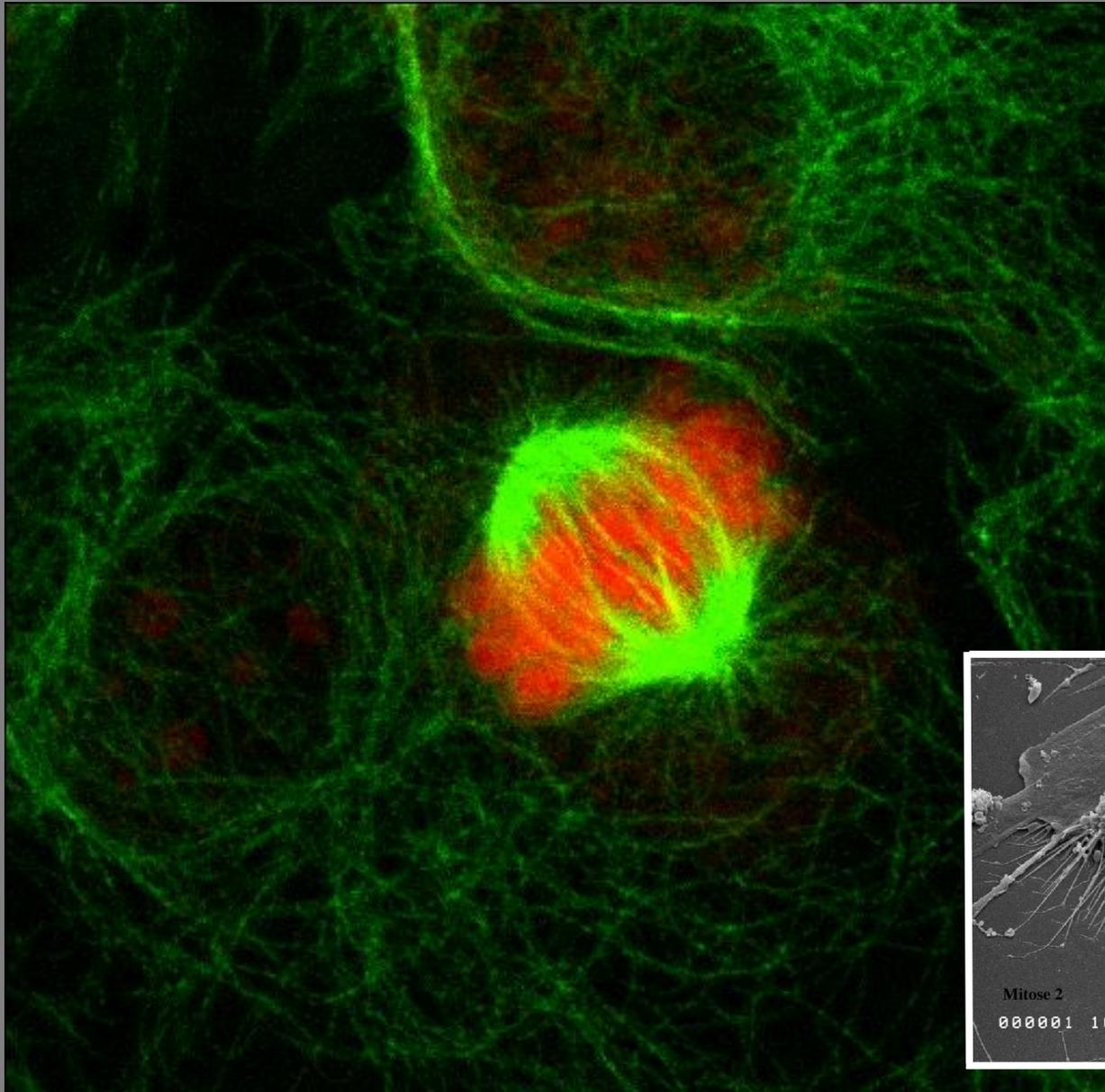
LE CYCLE CELLULAIRE DEUX TRANSITIONS ESSENTIELLES:

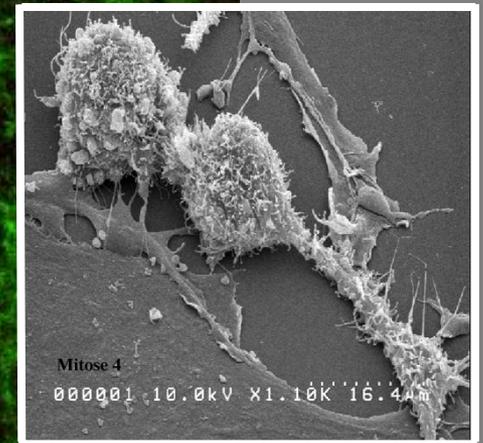
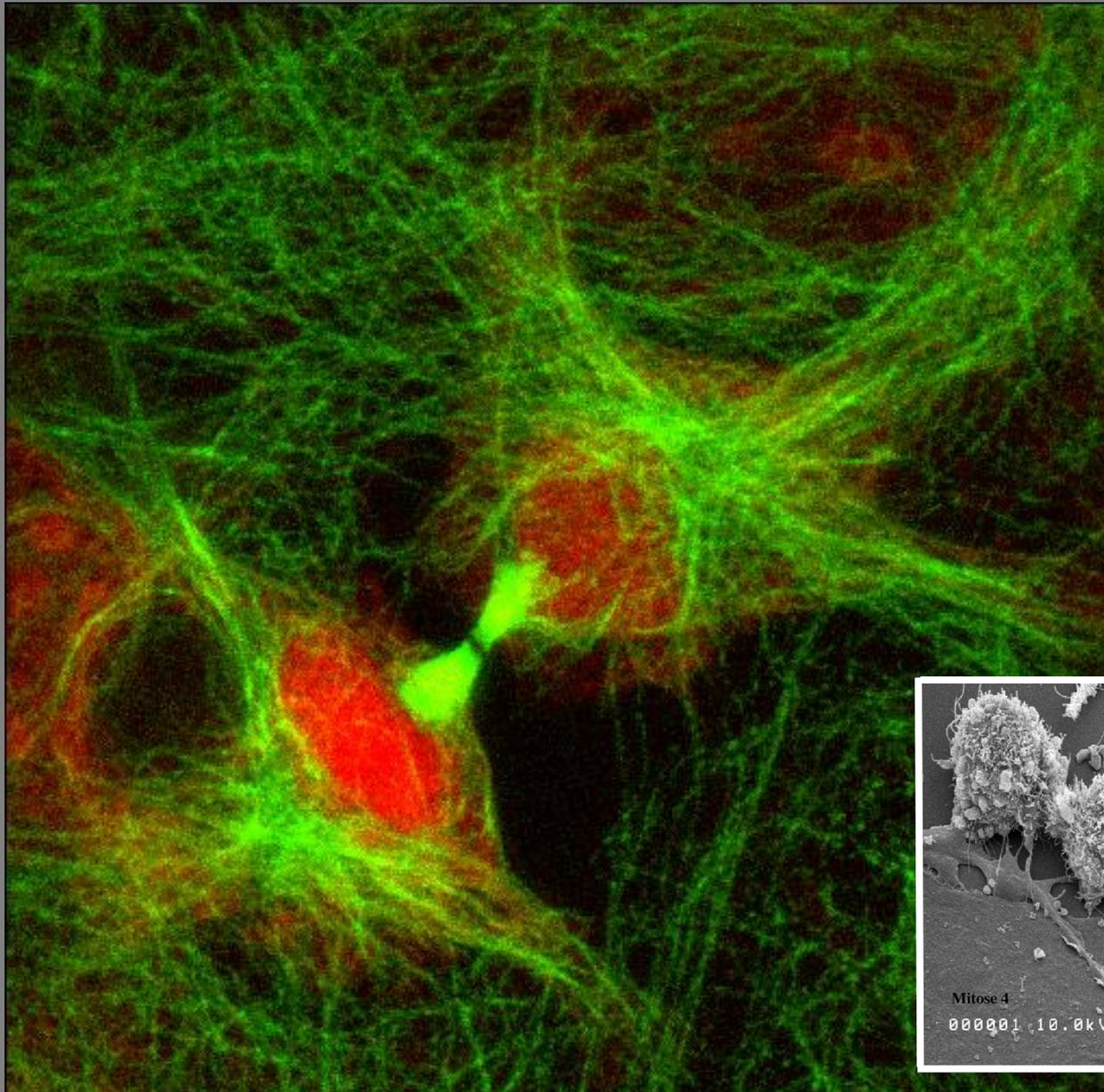
LA DUPLICATION DE L'ADN (PHASE S)

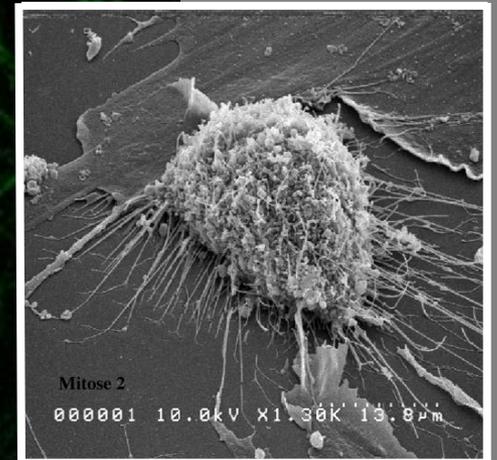
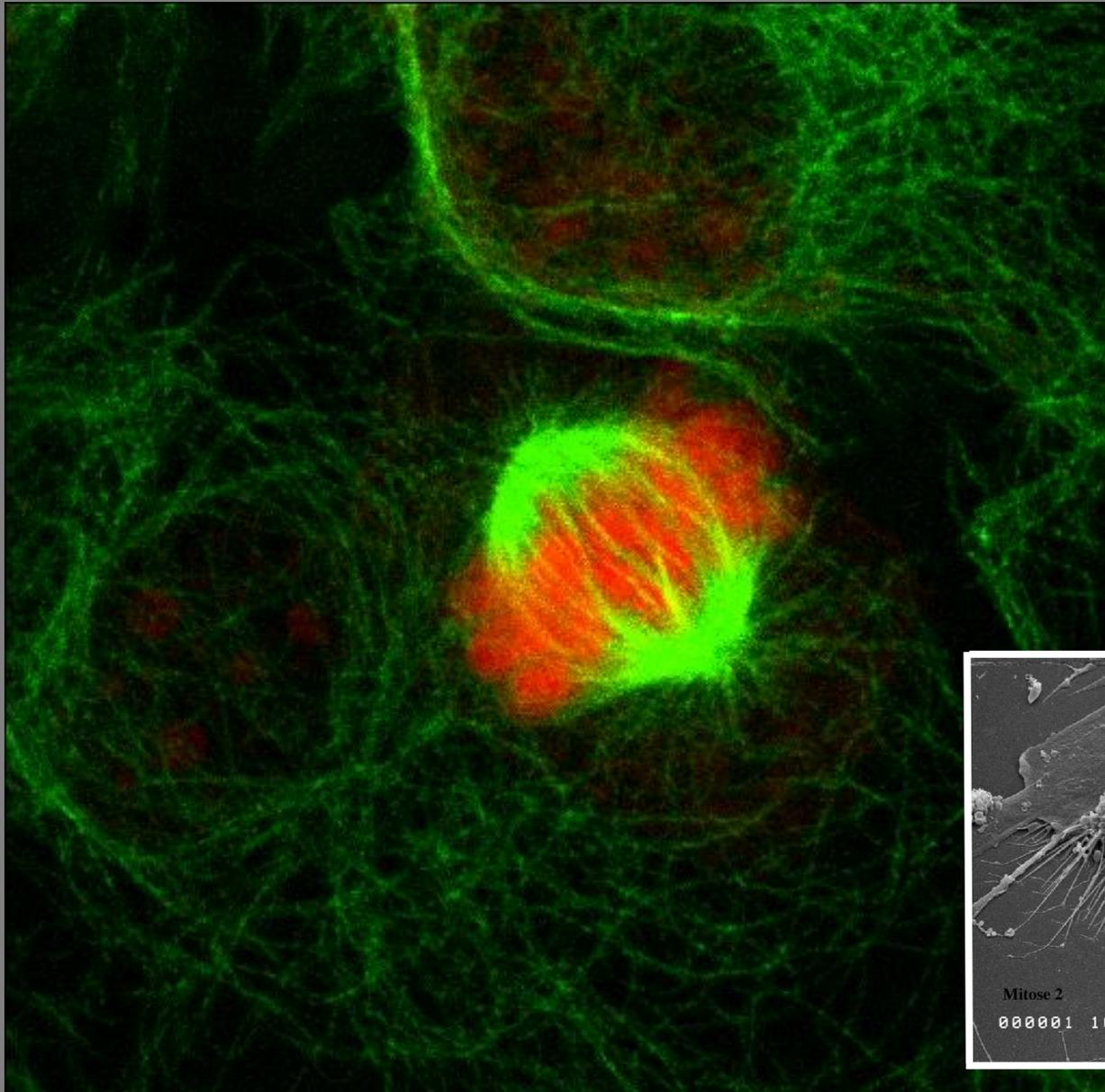
LA SÉGRÉGATION CORRECTE DES DEUX LOTS
DE CHROMOSOMES (MITOSE OU PHASE M)

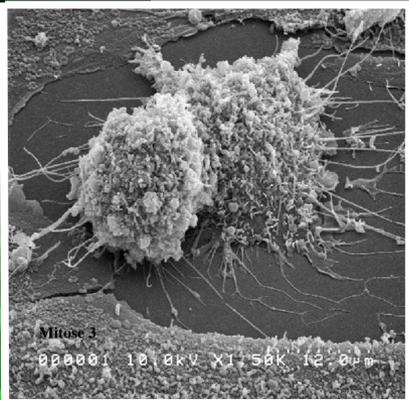
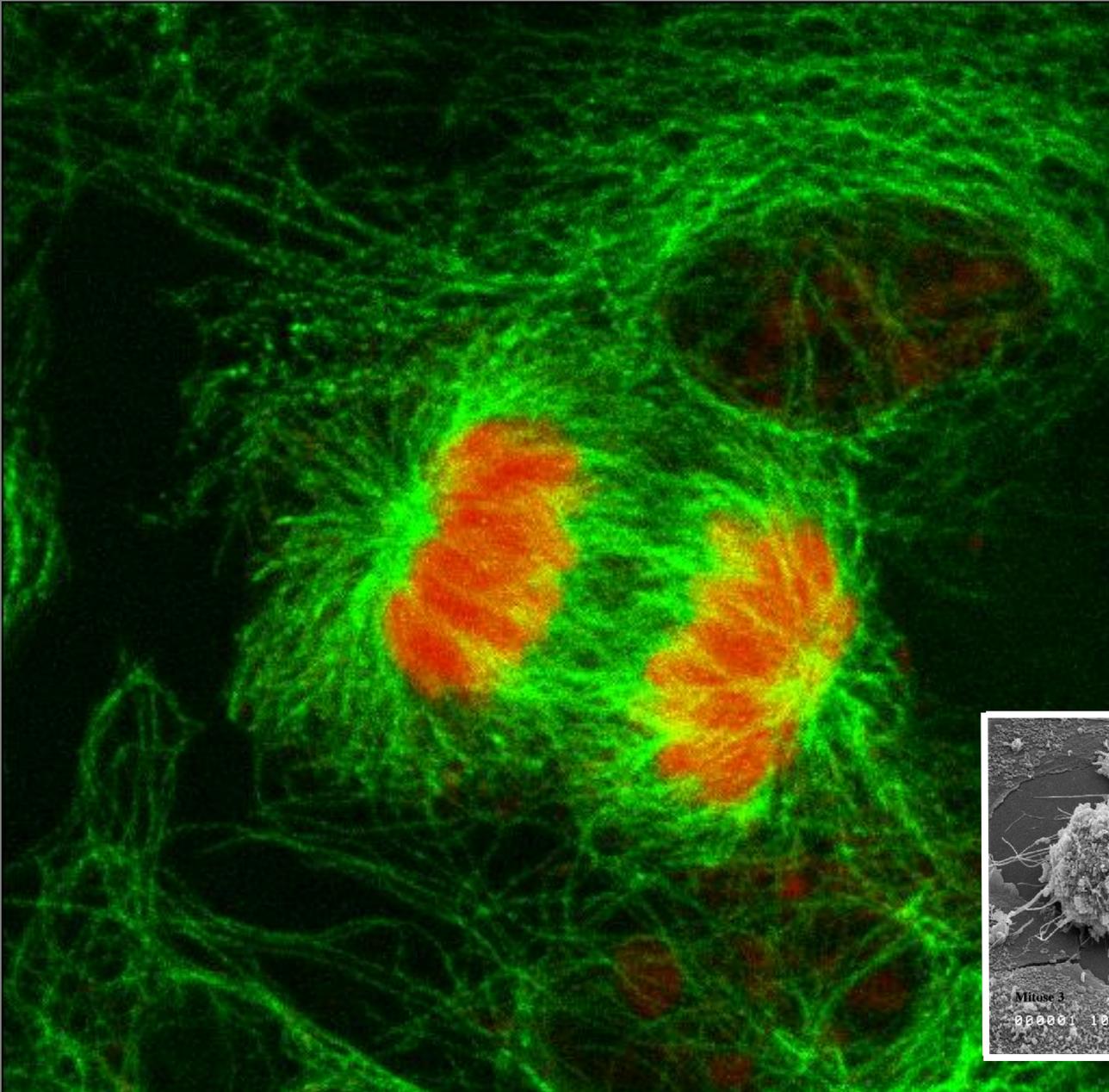
LA MITOSE: UN BALLET BIEN ORDONNÉ

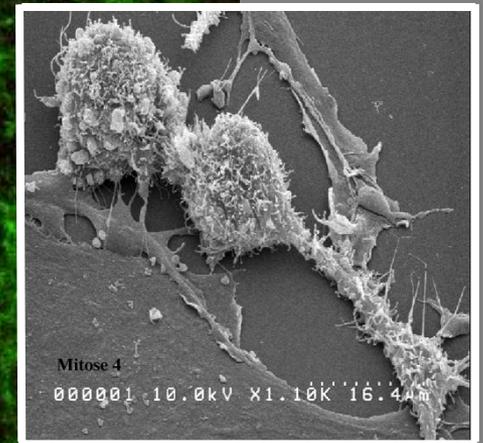
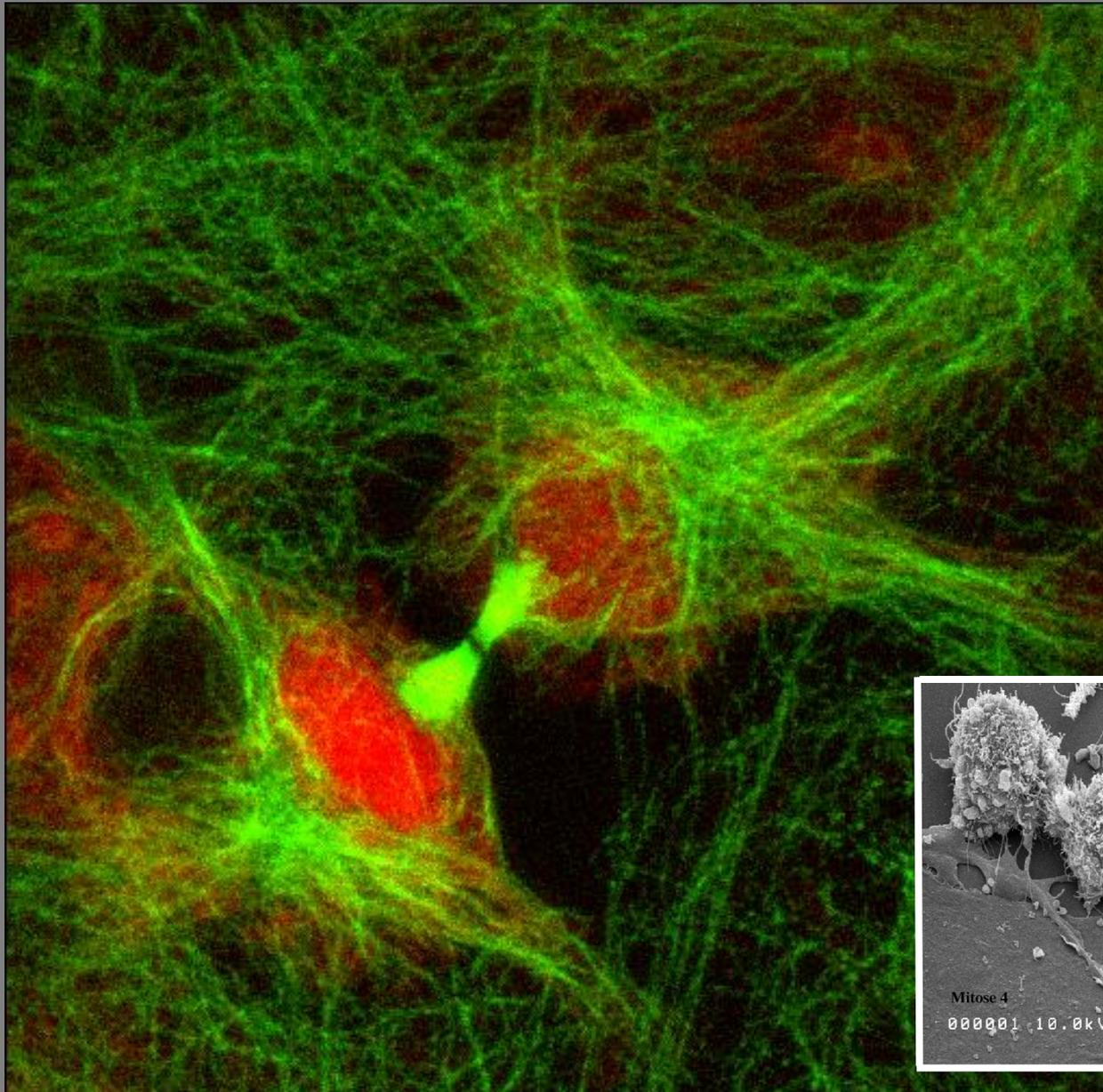




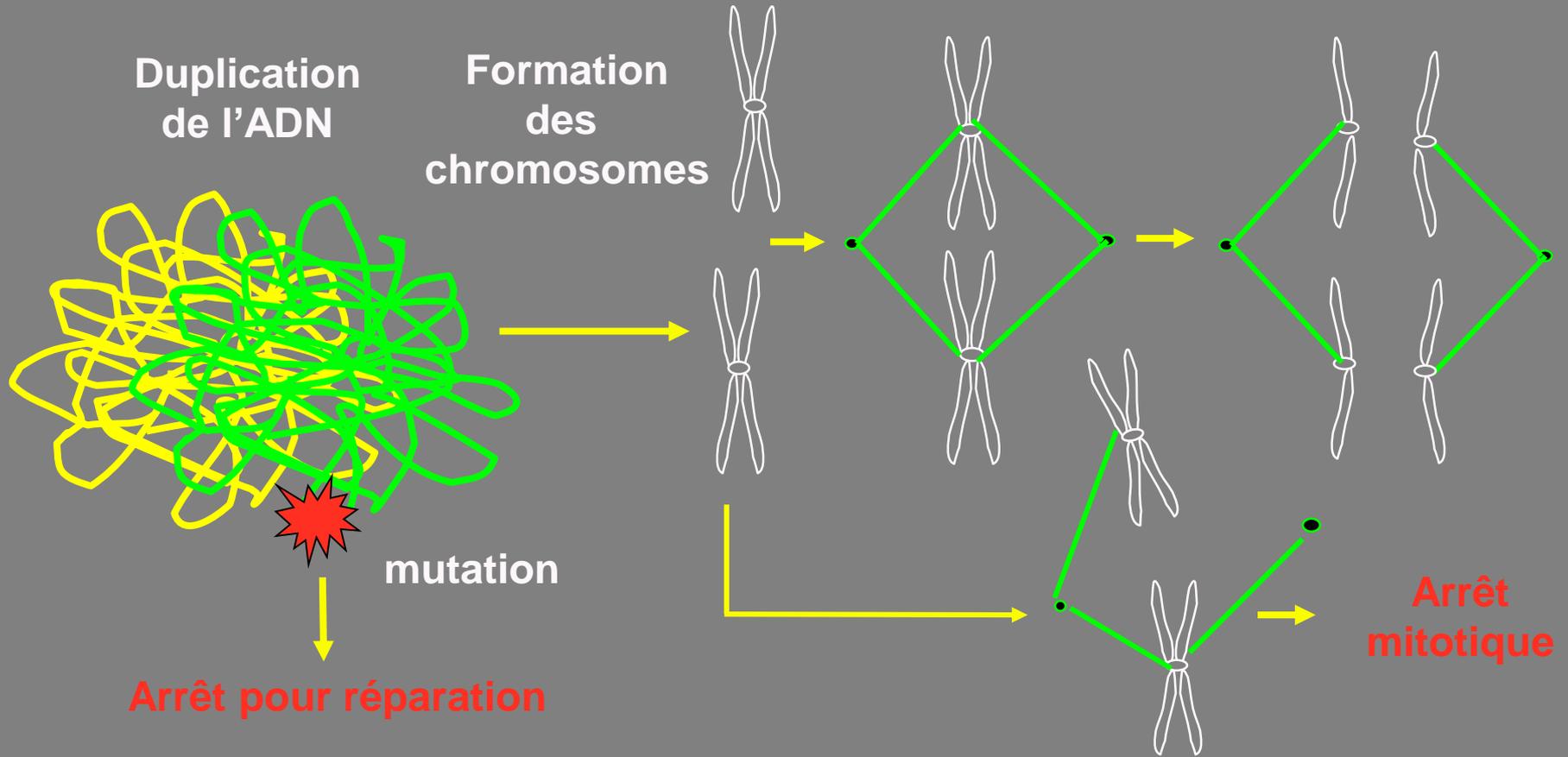




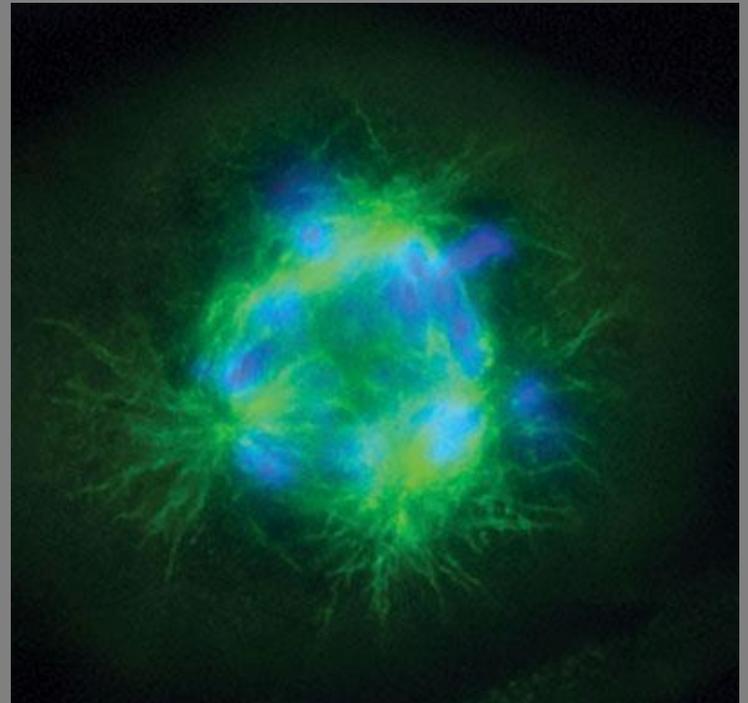
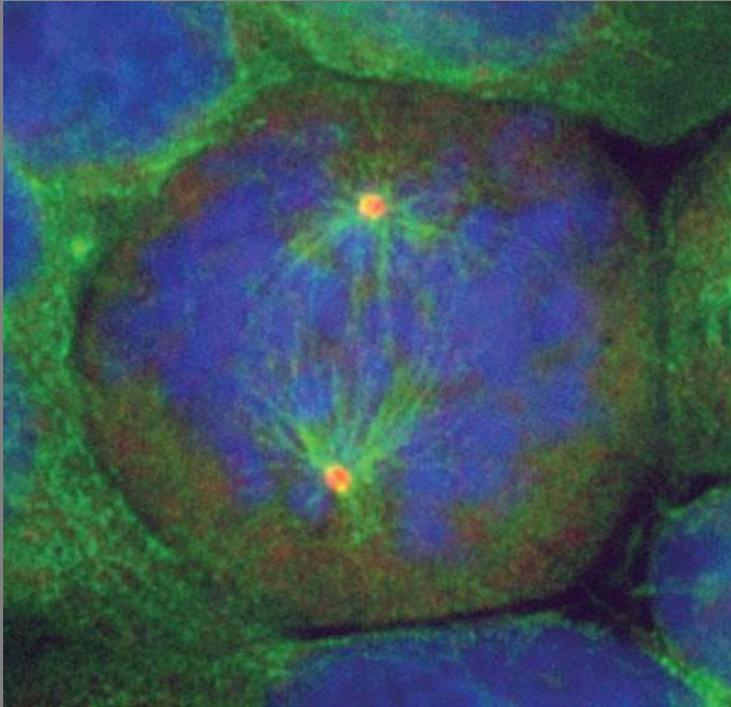




COORDINATION ET CONTRÔLES DE QUALITÉ



ANOMALIES DE LA MITOSE : INSTABILITÉS CHROMOSOMIQUES



UN PORTRAIT ROBOT

LA PROGRESSION VERS UN PHÉNOTYPE TUMORAL
AGRESSIF PASSE PAR L'ACQUISITION D'AU MOINS
SIX PROPRIÉTÉS:

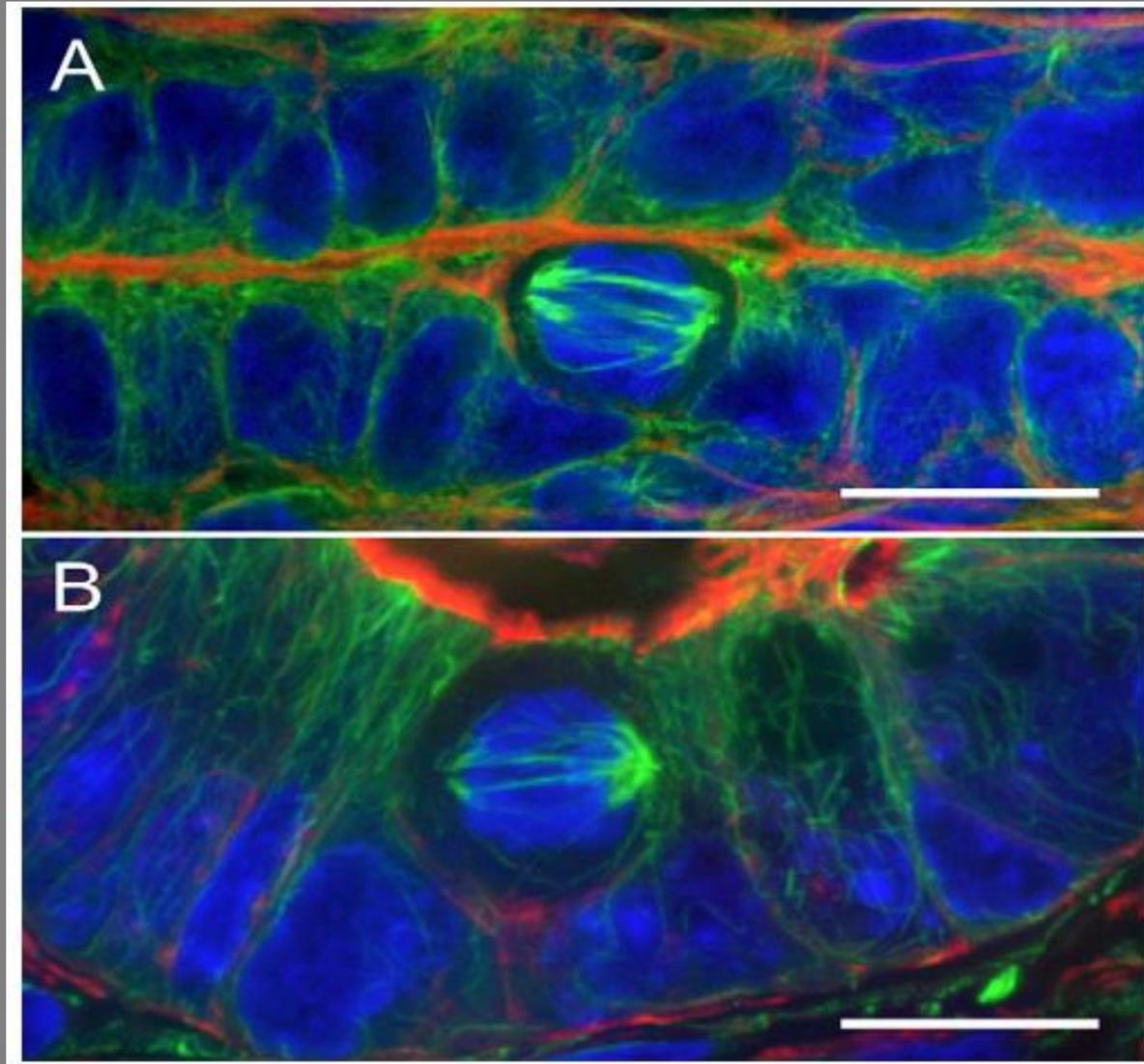
INDÉPENDANCE AUX SIGNAUX DE PROLIFÉRATION
INSENSIBILITÉ AUX SIGNAUX D'ARRÊT
ABOLITION DE L'APOPTOSE
CAPACITÉ À PROLIFÉRER DE FAÇON ILLIMITÉE
ACQUISITION D'UN POUVOIR INVASIF
CAPACITÉ À SUSCITER L'ANGIOGÈNESE

ACTE 4:
LE POINT DE VUE CELLULAIRE EST LOIN
DE TOUT EXPLIQUER:
VERS UNE VISION PLUS SYSTÉMIQUE

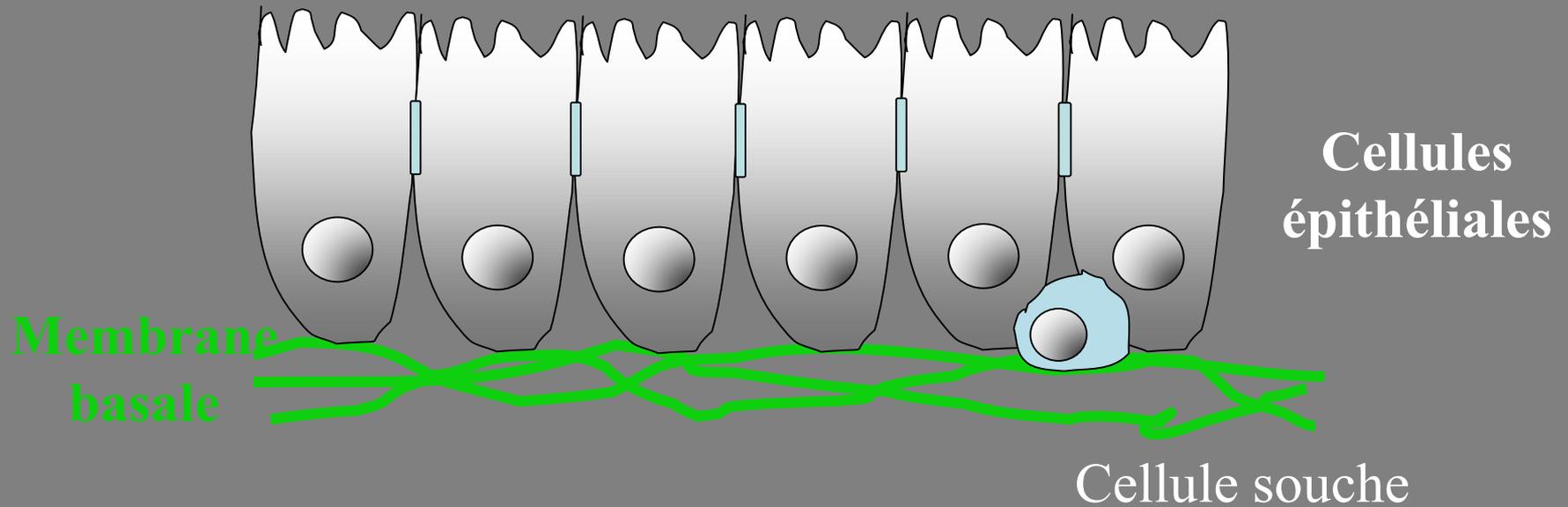
LA TUMEUR VUE COMME UN QUASI ORGANE

RÔLE DU STROMA
LA NOTION DE CELLULE SOUCHE
L'ANGIOGÈNESE

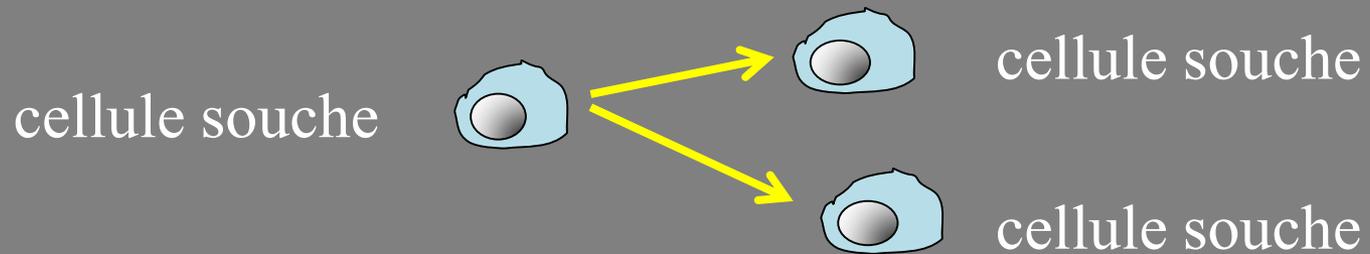
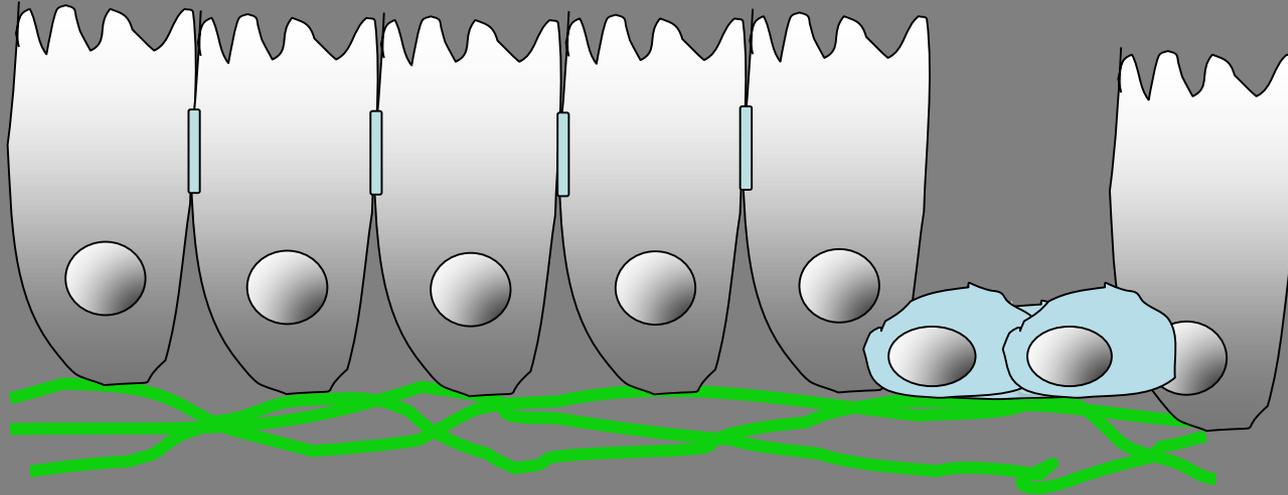
LA MITOSE : C'EST AUSSI LA DESTINÉE CELLULAIRE



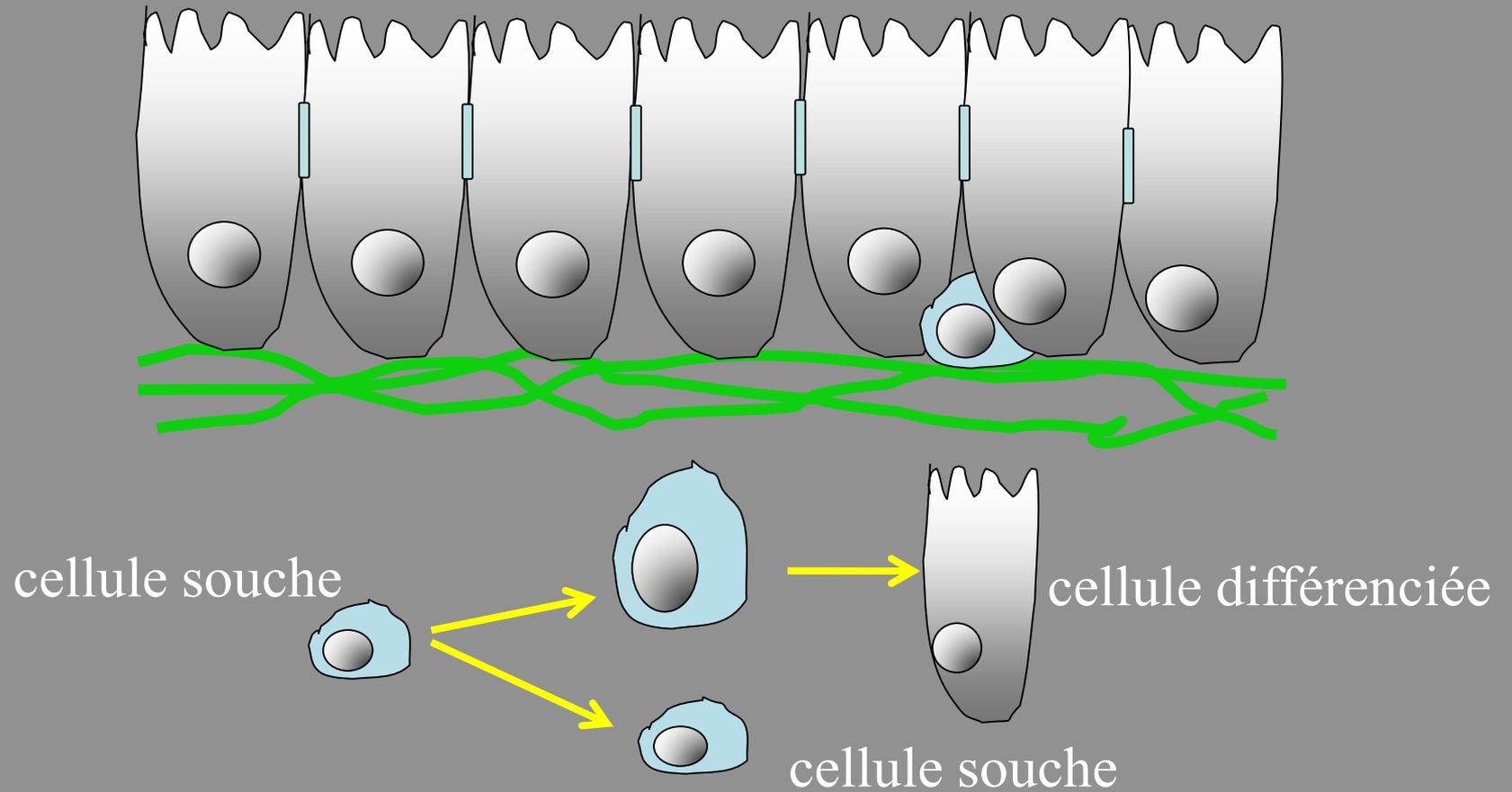
DIVISION CELLULAIRE AU SEIN D'UN TISSU: SYMÉTRIQUE OU ASYMÉTRIQUE ?



DIVISION SYMÉTRIQUE



DIVISION ASYMÉTRIQUE

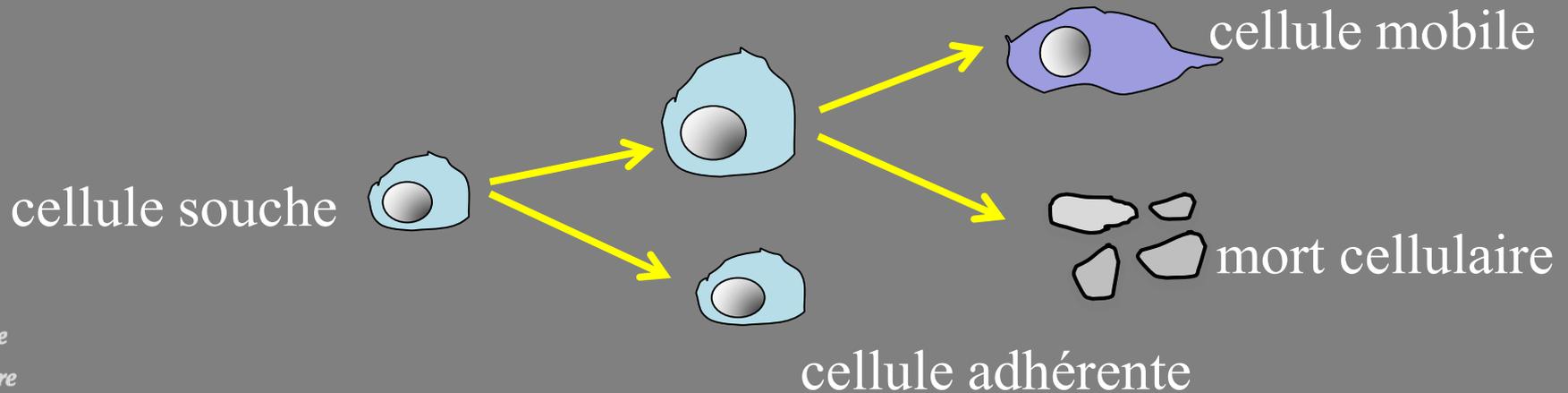
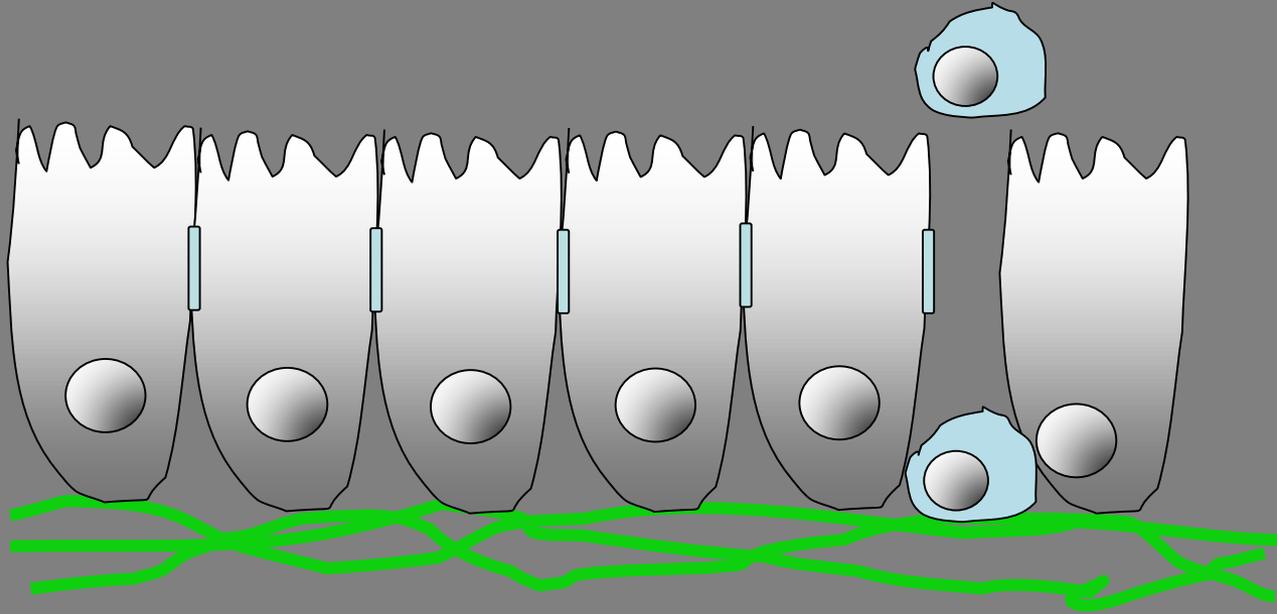


cellule souche

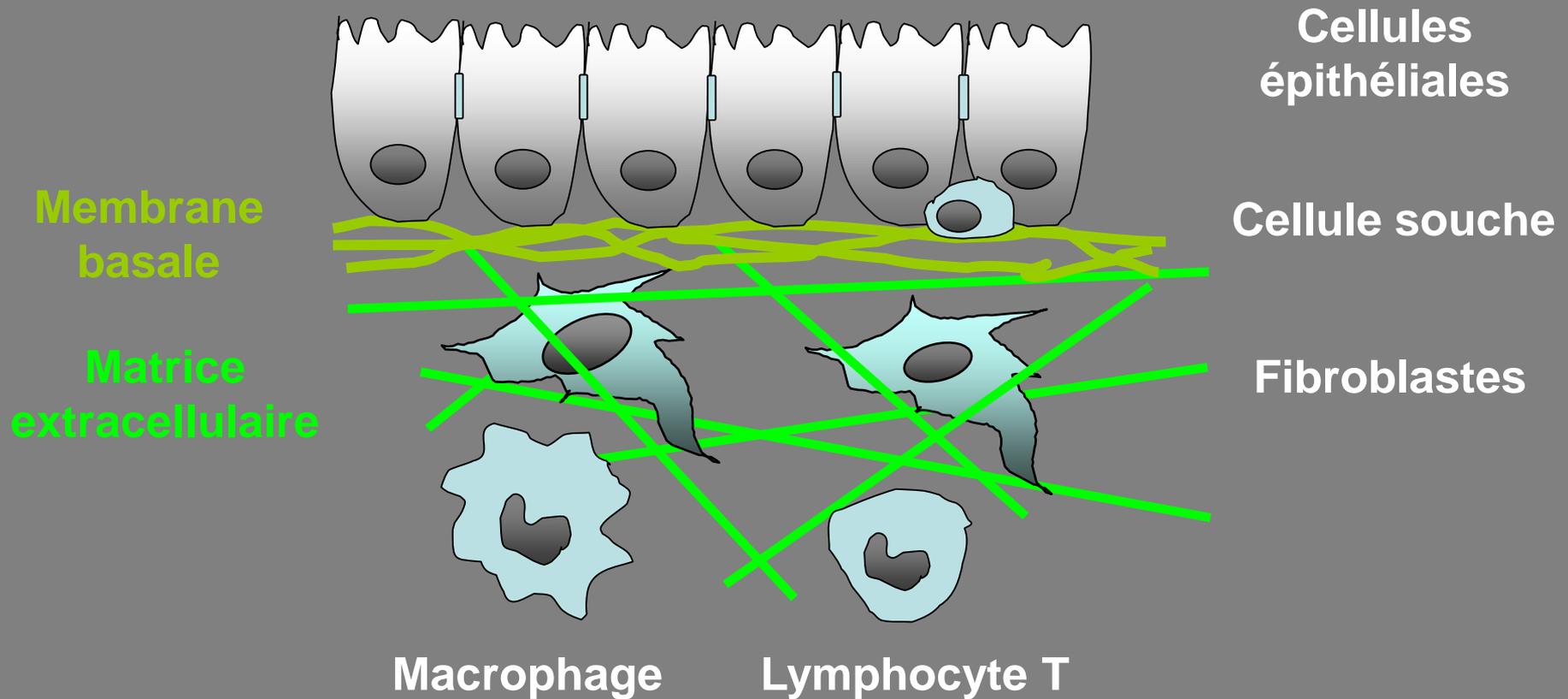
cellule différenciée

cellule souche

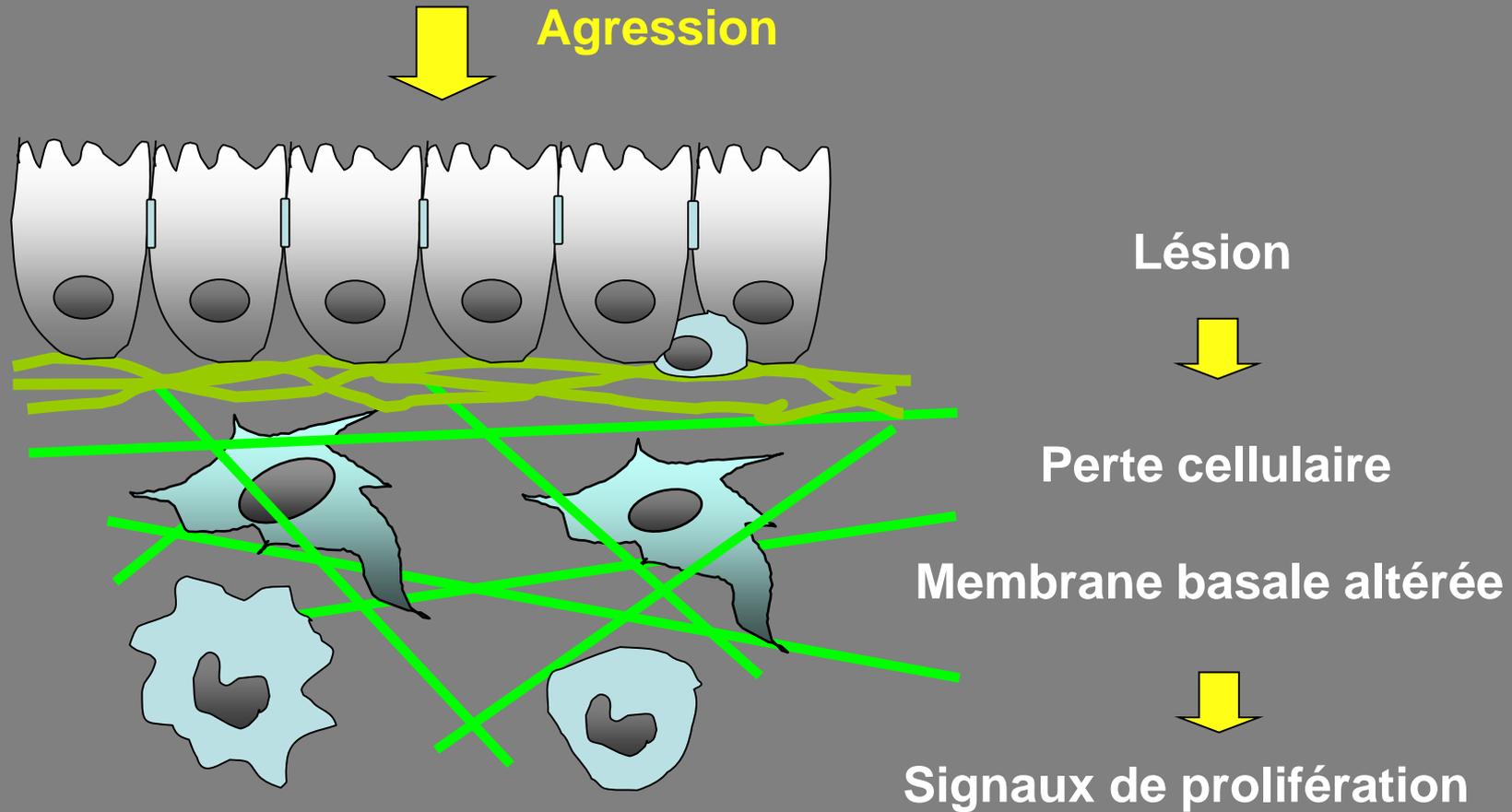
PERTE D'ADHÉRENCE



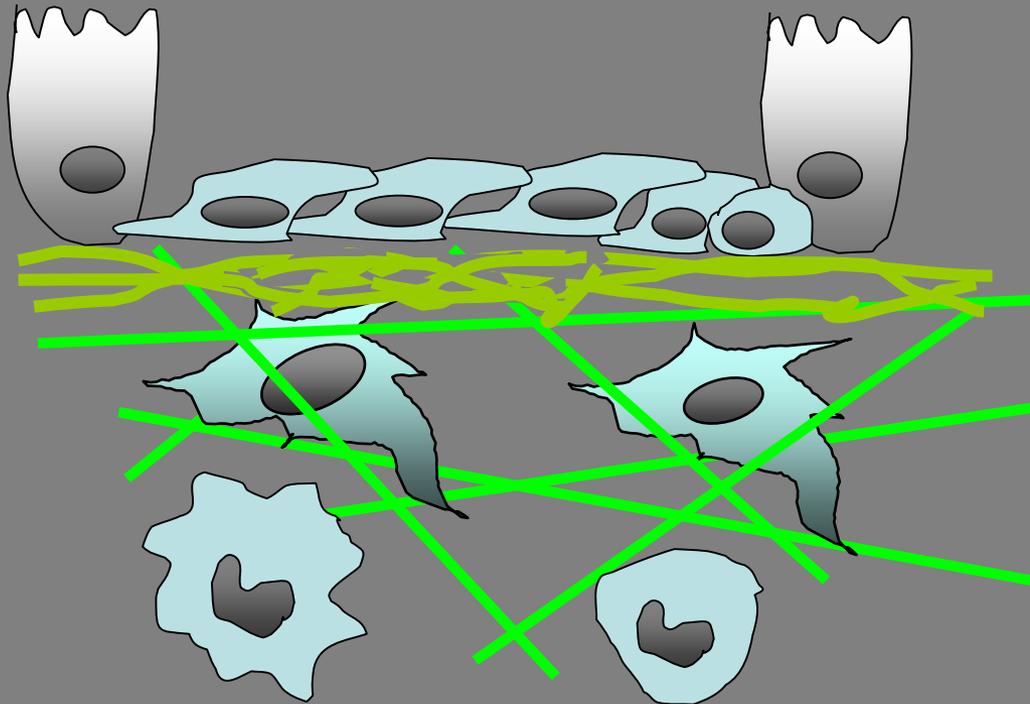
LA CELLULE : ÉLÉMENT D'UNE STRUCTURE PLUS COMPLEXE : TISSU, ORGANE



RÉPARATION D'UNE BLESSURE



RÉPARATION D'UNE BLESSURE



Cellule souche
Activée



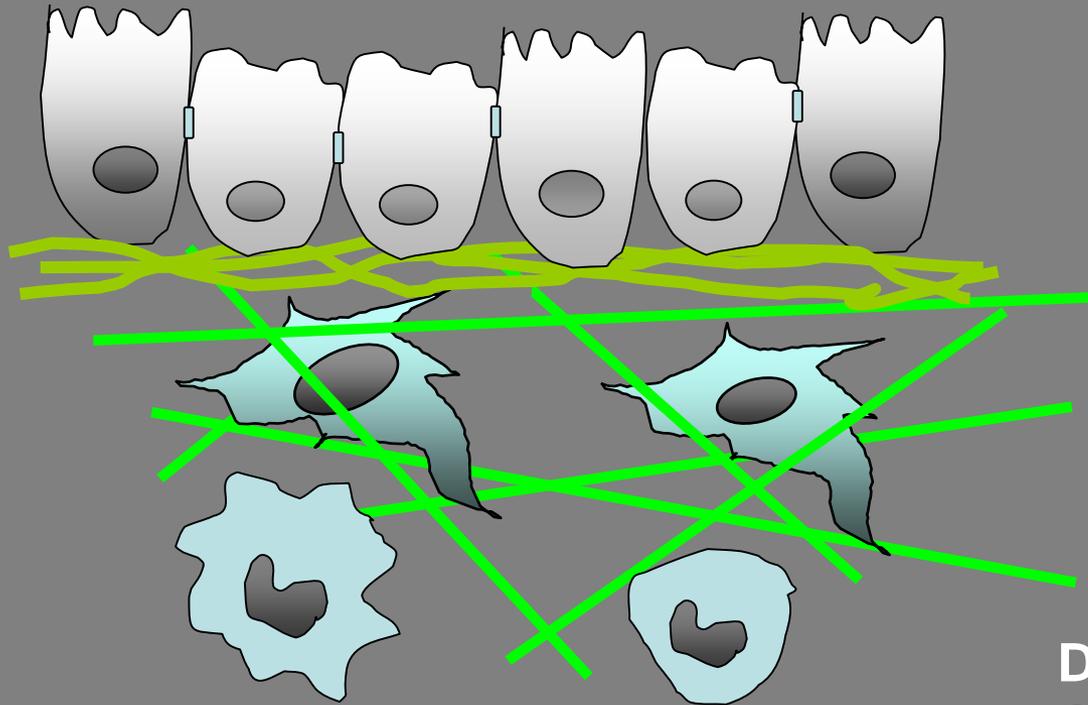
prolifération

Réparation
membrane basale



Signaux d'arrêt

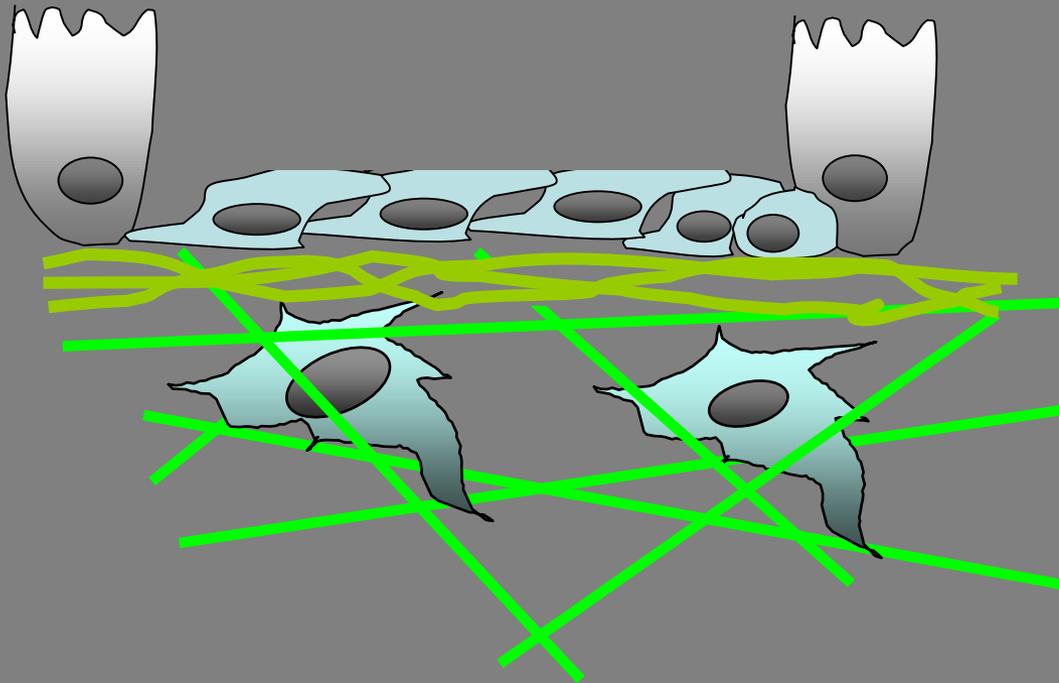
PROLIFÉRATION COMPENSATOIRE CONTRÔLÉE



Normalisation de
la structure :

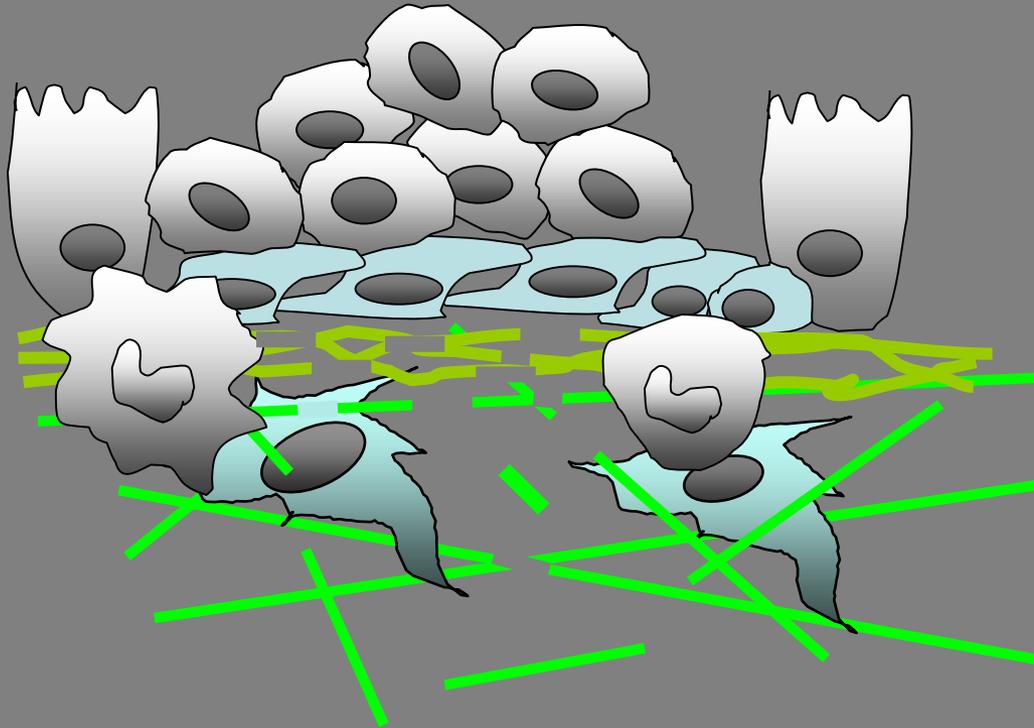
Différenciation cellulaire
Contacts intercellulaires

ÉLIMINATION DES CELLULES DÉVIANTES



Intervention
du système immunitaire :
Macrophages, Lymphocytes T

INFLAMMATION ET CANCER



Inflammation
chronique



Altération permanente
matrice extracellulaire



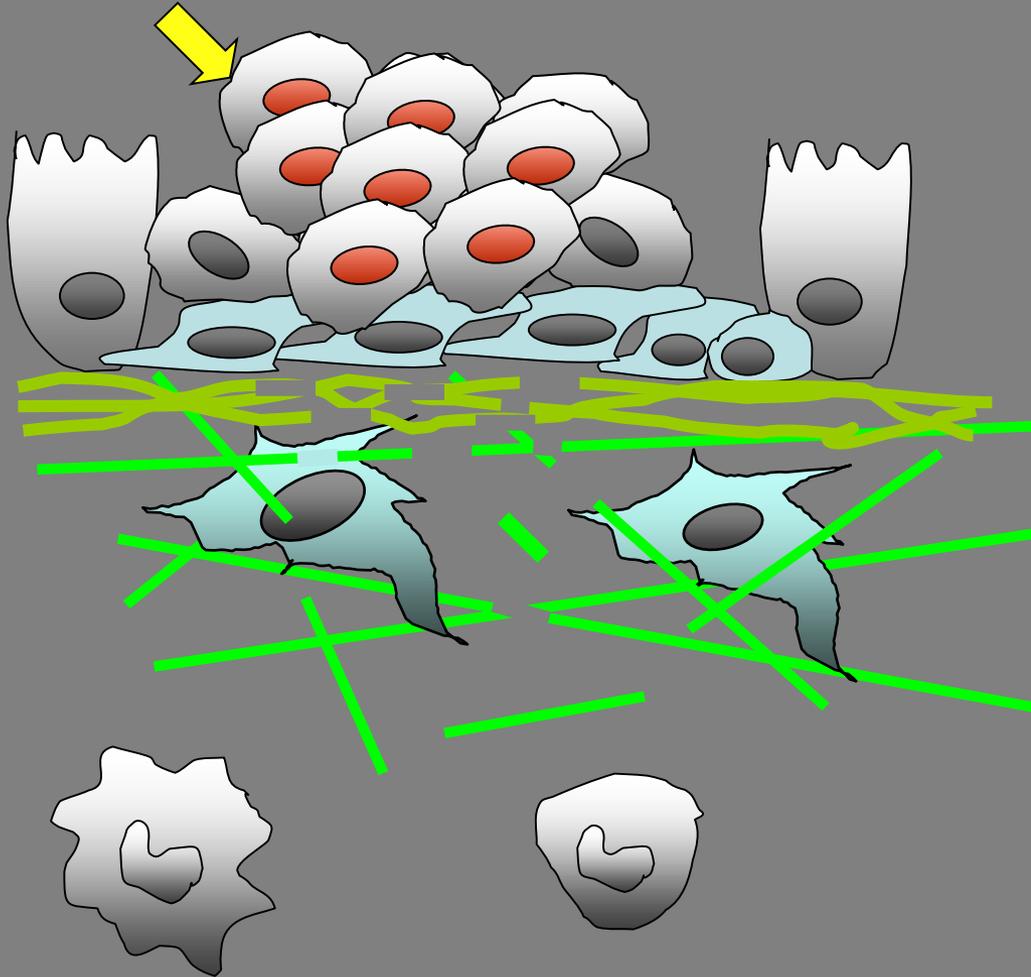
Signaux de
prolifération et de
survie en condition
de stress



Maintien d'un pool
de cellules souches
activées

INFLAMMATION ET CANCER

Mutation



Cellule insensible aux signaux d'arrêt

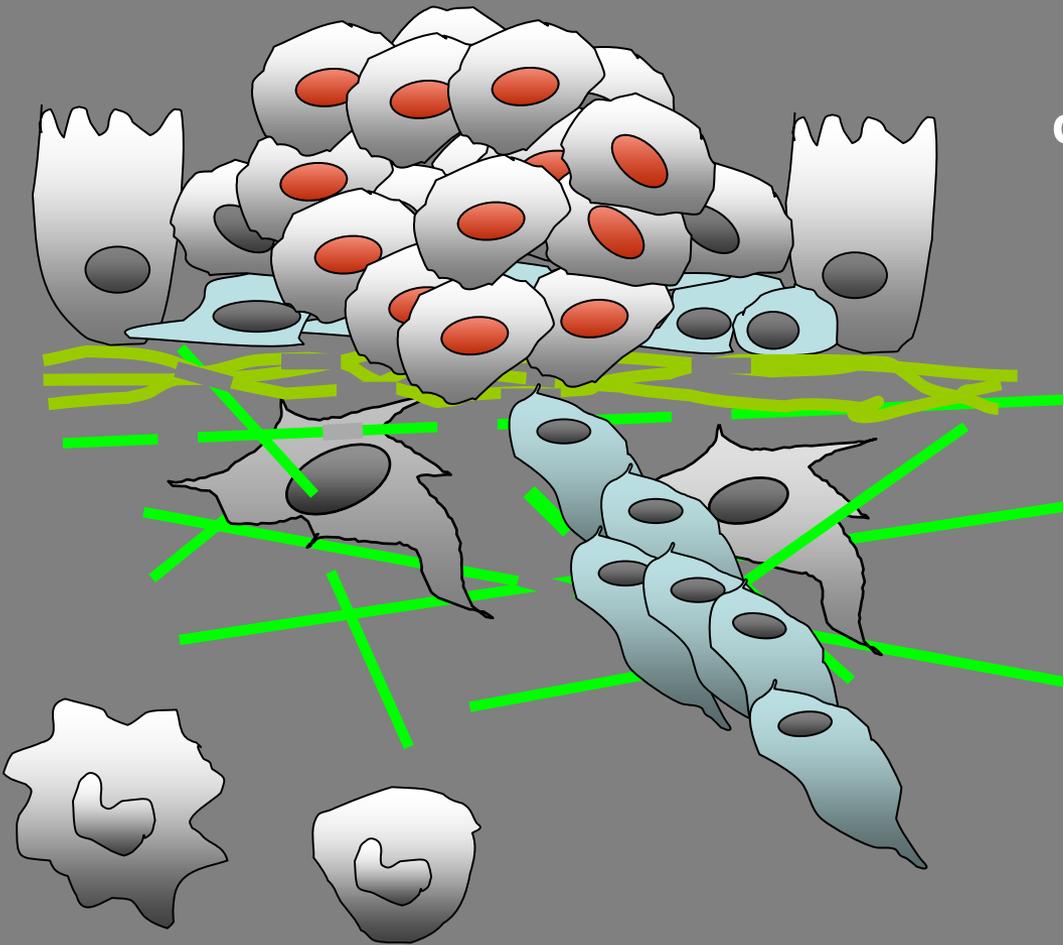


Prolifération accrue



Signaux bloquant l'activation des cellules du système immunitaire

LA COMMUTATION ANGIOGÉNIQUE



Les cellules au centre
de la tumeur manquent
d'oxygène

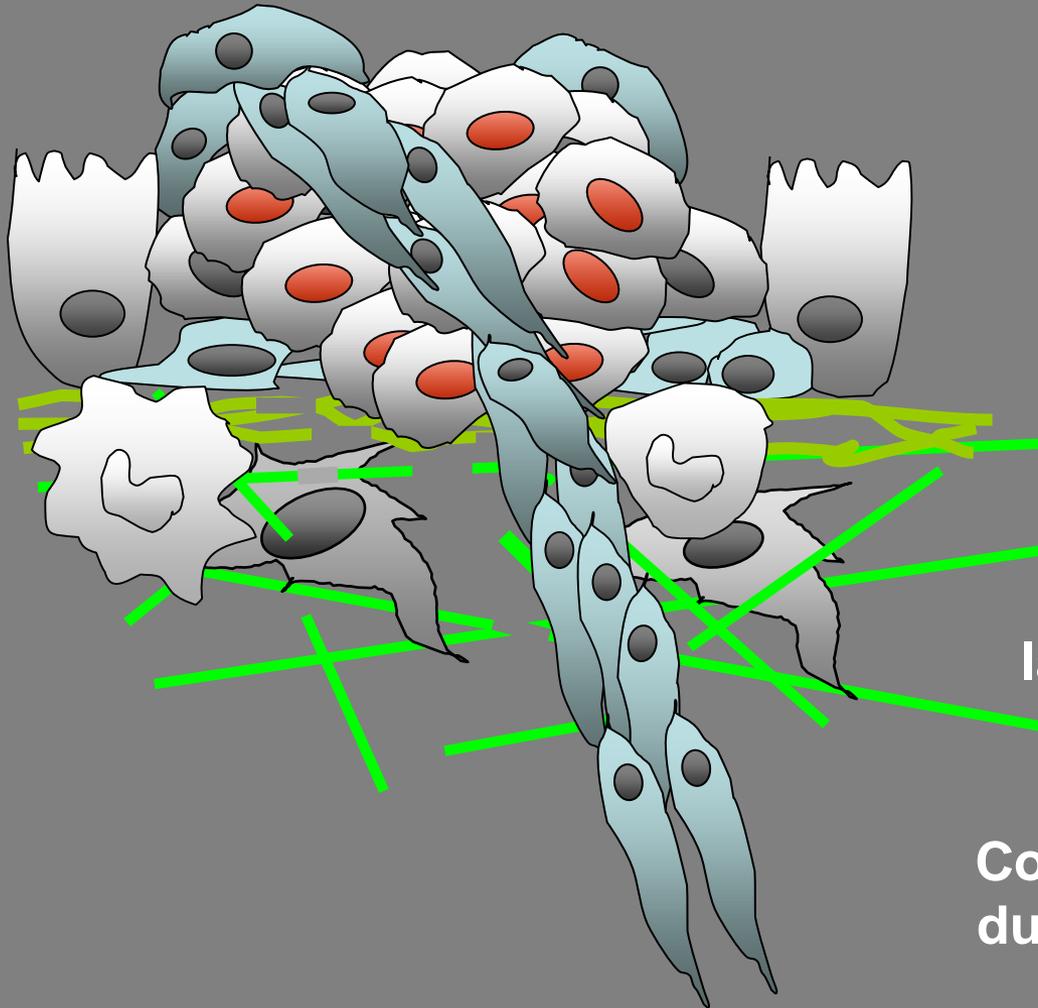


Production de signaux
pro-angiogéniques



Co-optation des
cellules endothéliales
des vaisseaux voisins

LA TUMEUR : UN QUASI ORGANE

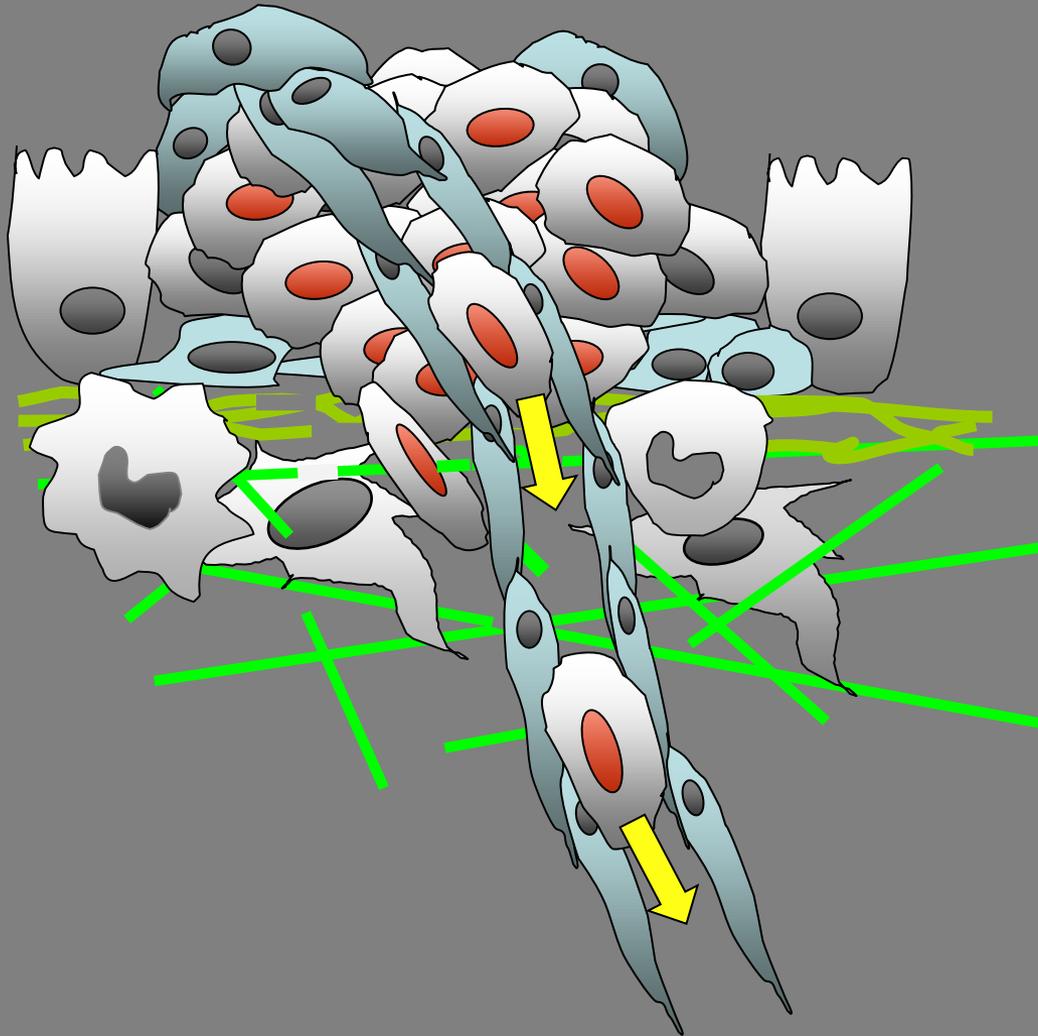


Formation de
vaisseaux sanguins

Remodelage actif de
la matrice extracellulaire

Cooptation des cellules
du système immunitaire

ACQUISITION DU POUVOIR MÉTASTATIQUE



La membrane basale n'est plus une barrière: le tissu sous-jacent est envahi

La circulation sanguine est utilisée pour la dissémination

LES DÉVELOPPEMENTS EN COURS

VERS UNE CARTE D'IDENTITÉ DES TUMEURS

VERS UNE ANALYSE GLOBALE DE L'EXPRESSION DU GÉNOME

IL EXISTE UN PATRON POUR
CHAQUE ORGANE

CARTE D'IDENTITÉ DES PATHOLOGIES

UNE PATHOLOGIE DOIT POUVOIR ÊTRE
CARACTÉRISÉE PAR UNE SIGNATURE
FONCTIONNELLE

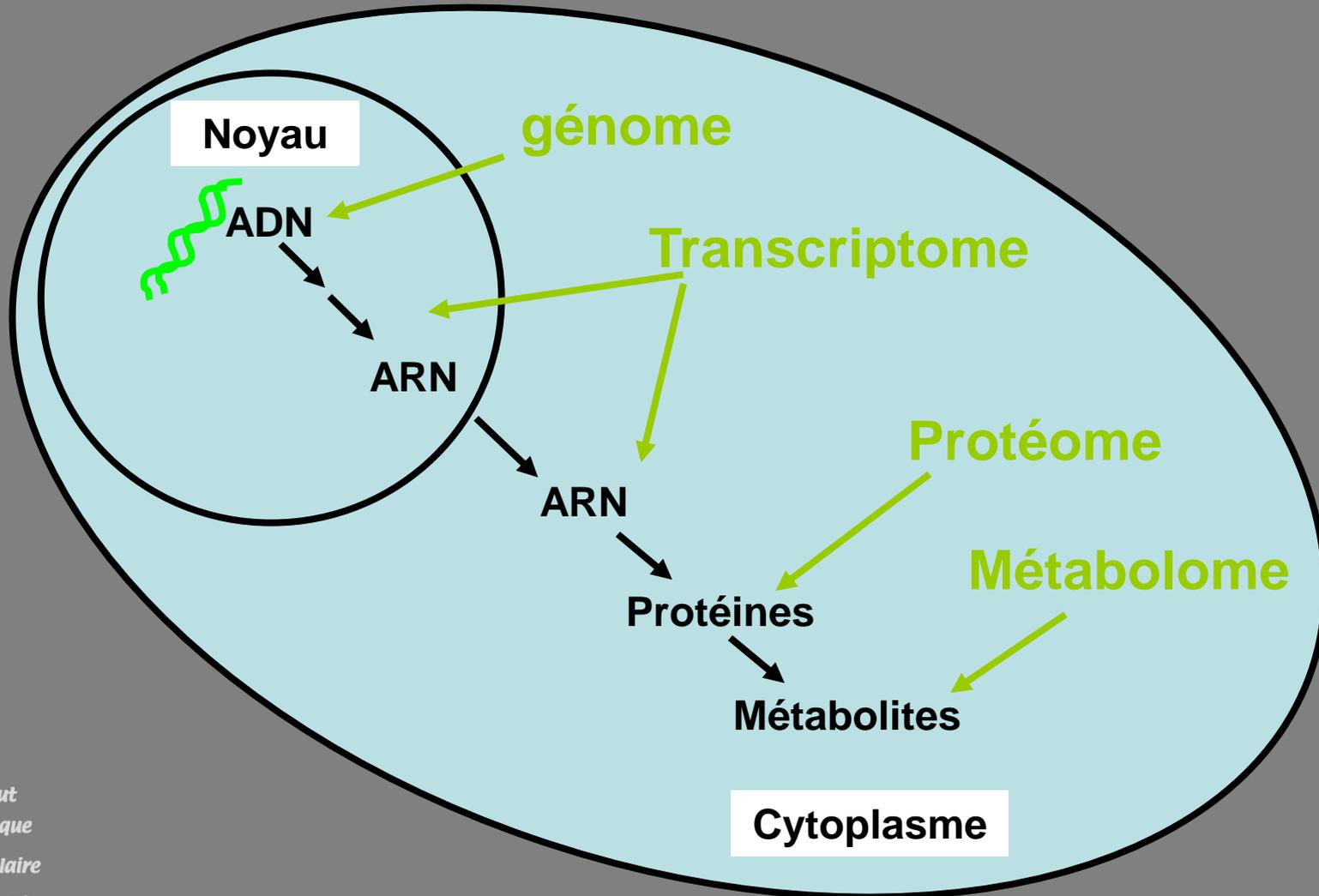
LE GÉNOME HUMAIN EN CHIFFRES

3 000 000 000 PAIRES DE BASES

23 000 GÈNES

300 000-600 000 PROTÉINES

VERS UNE ANALYSE GLOBALE DE L'EXPRESSION DU GÉNOME

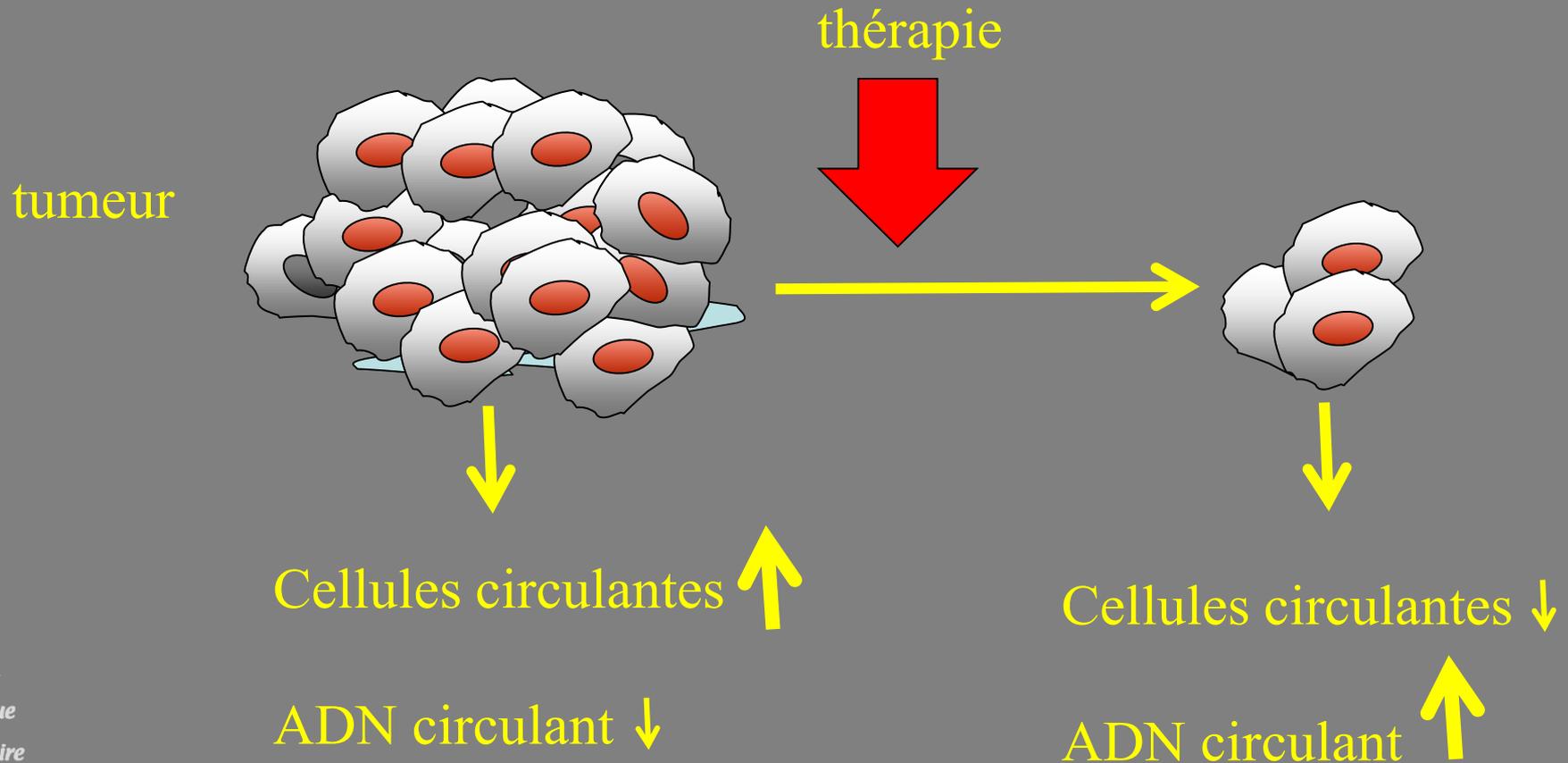


UN DÉFI COLOSSAL: LA GESTION DES DONNÉES



DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS:

CELLULES TUMORALES ET ADN CIRCULANTS NOTION DE BIOPSIE LIQUIDE

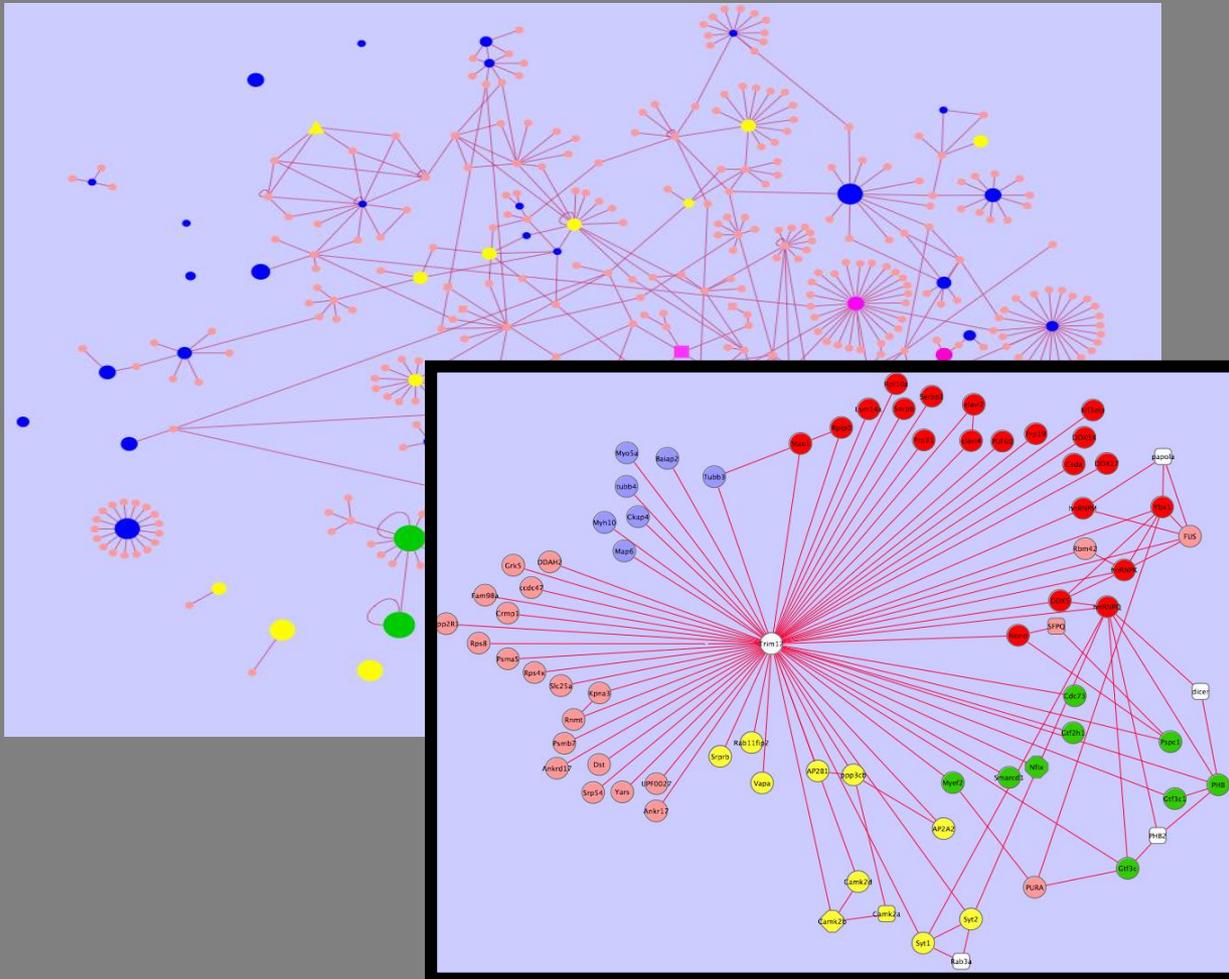


UNE DIFFICULTÉ:

LES TUMEURS SONT TRÈS HÉTÉROGÈNES

**NÉCESSITÉ DE DÉVELOPPER DES TECHNIQUES
OPÉRANT SUR DES CELLULES UNIQUES**

CONCLUSION: LE CANCER UTILISE LA COMPLEXITÉ DU VIVANT



MERCI



www.cnrs.fr



Livre disponible en
e-book et version
papier sur Amazon
ou à la librairie
Eyrolles à Paris

iste-edition.fr

COLLECTION CHIMIE MOLÉCULAIRE, VERTE, MÉDICINALE ET PHARMACEUTIQUE

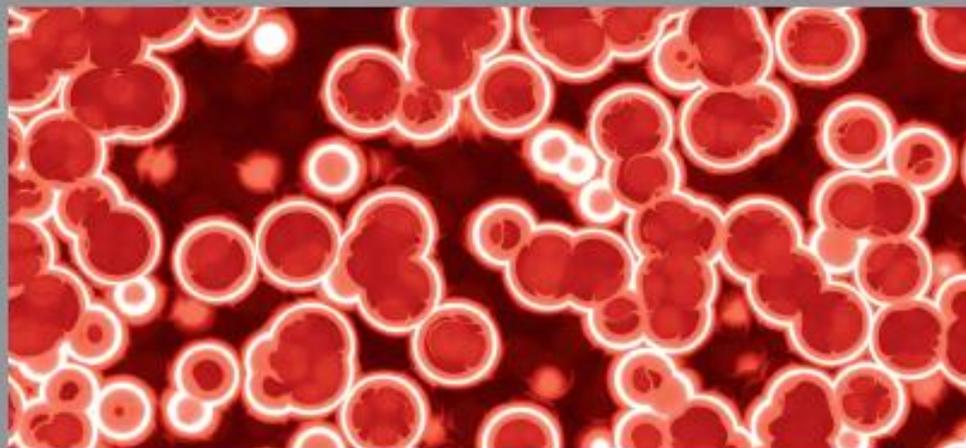
Jean-Marie Blanchard

Le cancer, une maladie de l'immortalité

*les mécanismes moléculaires
de la carcinogenèse*

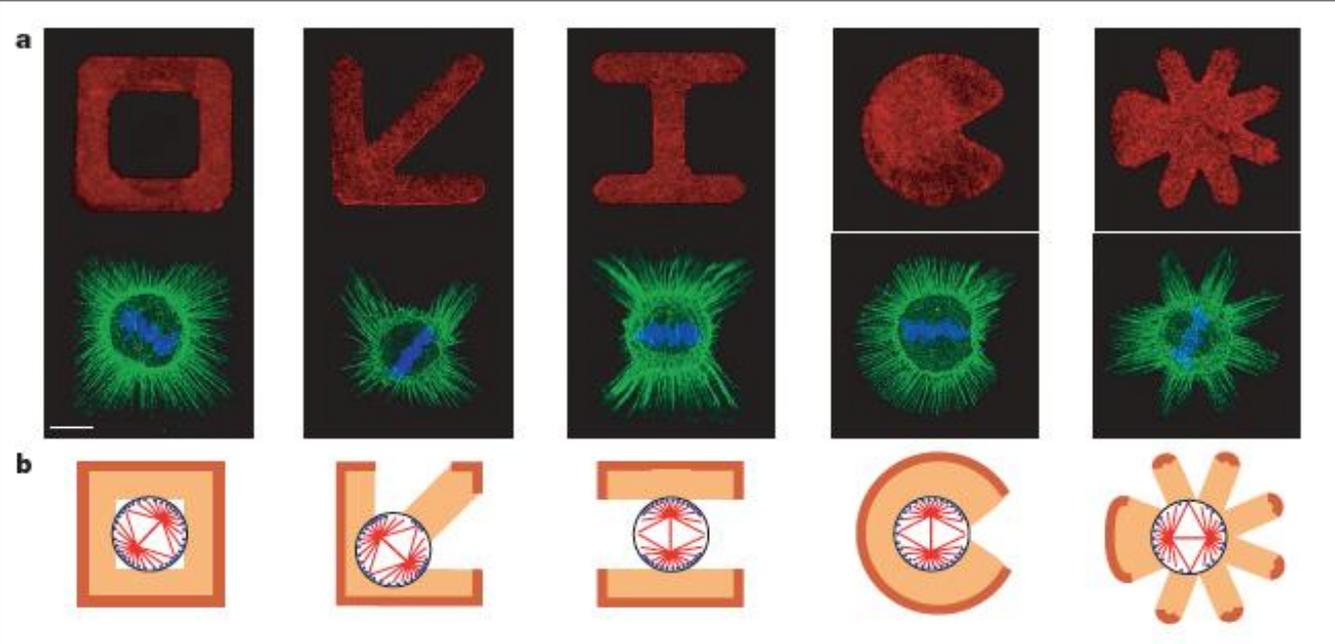
Jean-Marie Blanchard

Le cancer, une maladie de l'immortalité

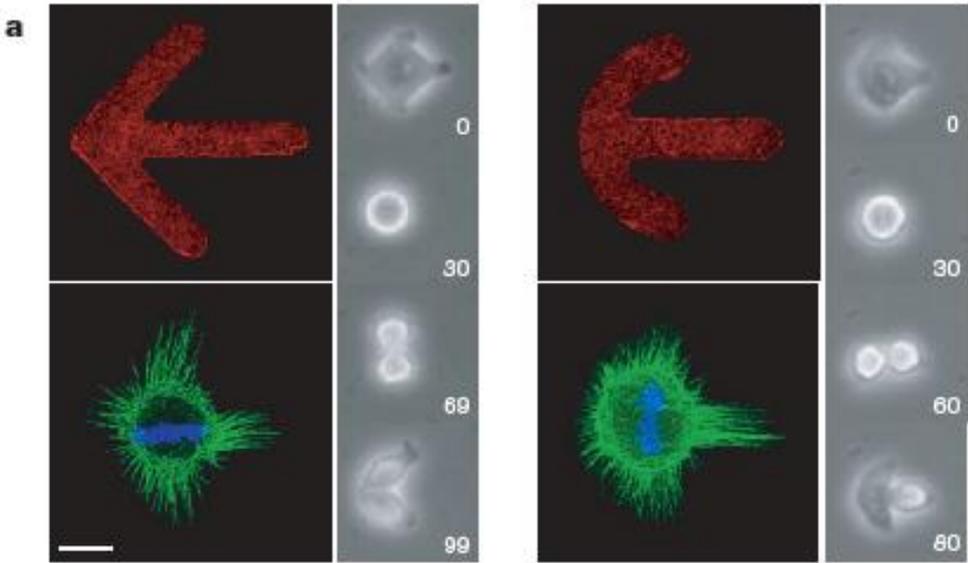


ISTE
editions

STROMA & DESTIN CELLULAIRE: UNE RELATION TROUBLE



Micropatterns



**DE NOUVEAUX ACTEURS ENTRENT
DANS LA COURSE:**

LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

LES ARN NON CODANTS

EPIGÉNÉTIQUE ?

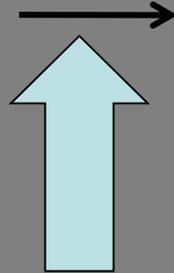
*« Etude des changements d'expression des gènes
héritables au niveau somatique ou méiotique
qui ne peuvent s'expliquer par un changement
de la séquence de l'ADN »*

Riggs, Martienssen, Russo,

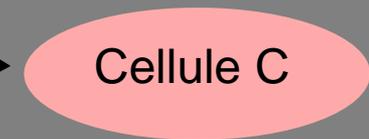
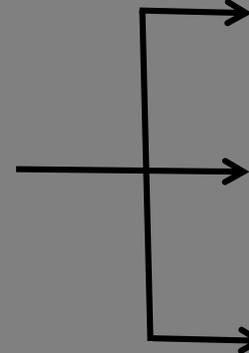
CSHL Press, 1996

PASSAGE DU GÉNOTYPE AU PHÉNOTYPE: LA DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE OU LA MATÉRIALISATION DE L'INFORMATION

Premières étapes
stochastiques



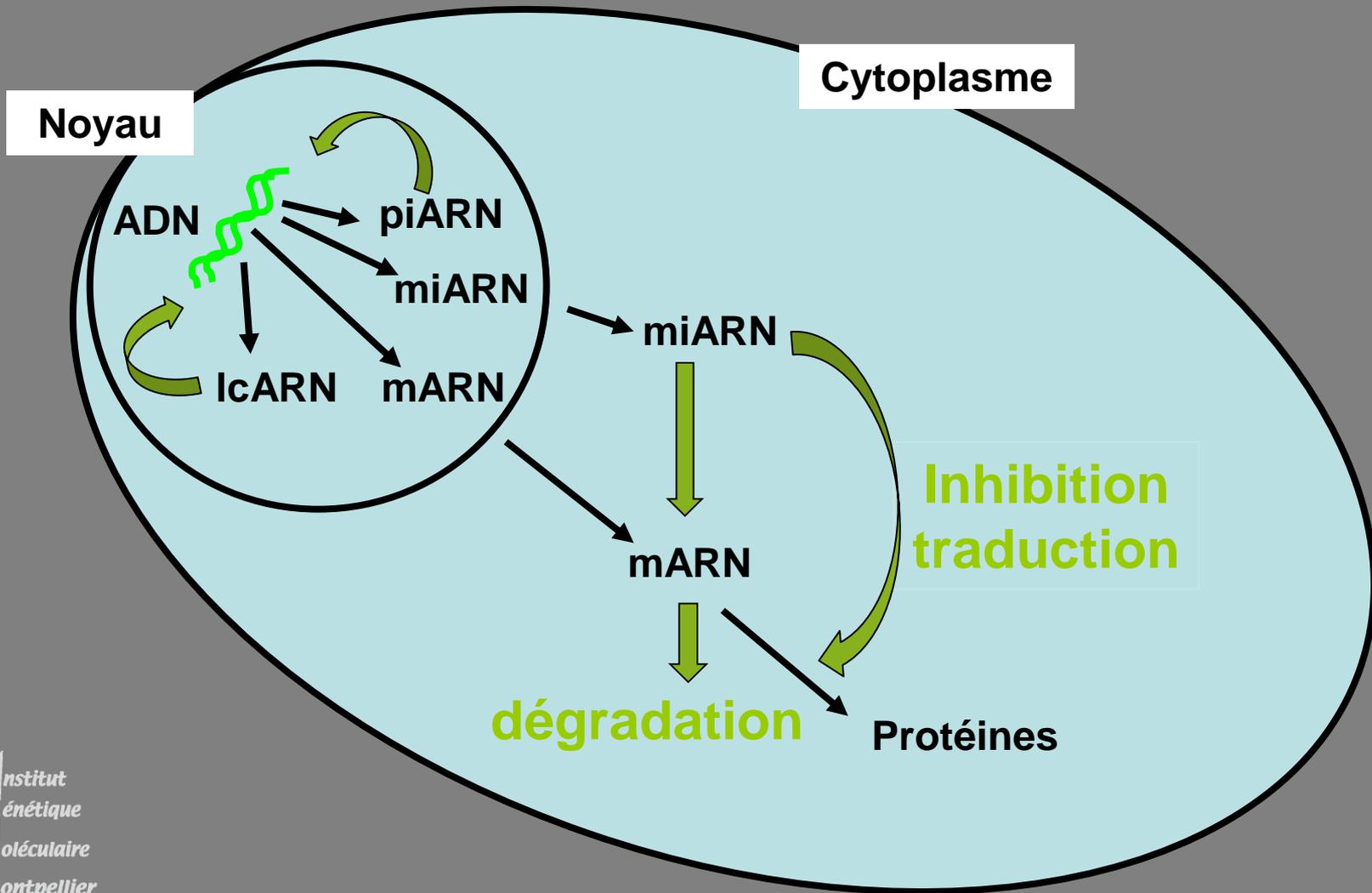
Acquisition d'un
déterminisme



Facteurs intrinsèques
& stimuli externes

~200 types cellulaires
différents
ÉPIGÉNOMES

DU CONTRÔLE DE L'ORGANISATION DE LA CHROMATINE À CELUI DE LA PRODUCTION DES PROTÉINES

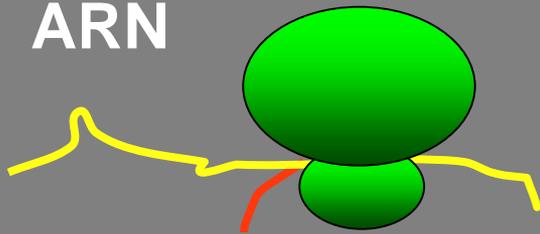


LA TRADUCTION : ARN → PROTÉINE

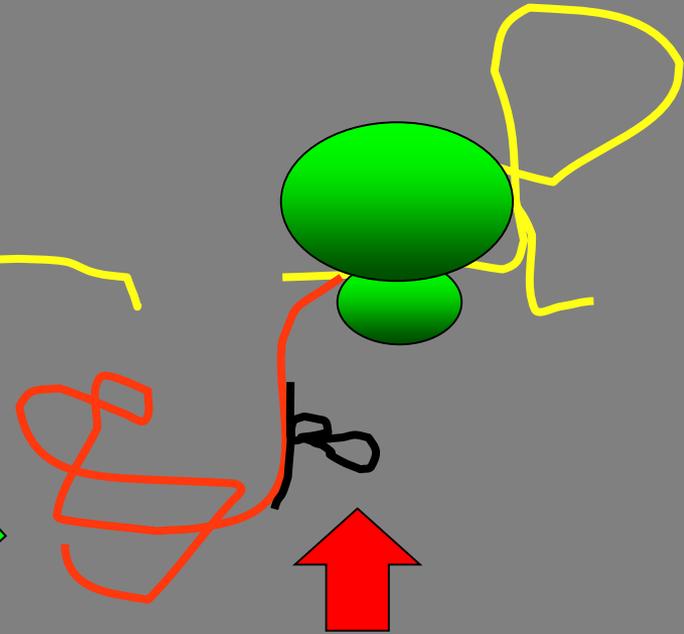
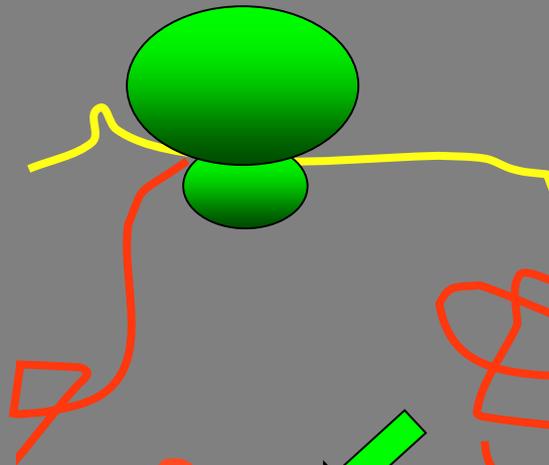
MÉCANISME D'INTERFÉRENCE

Ribosome

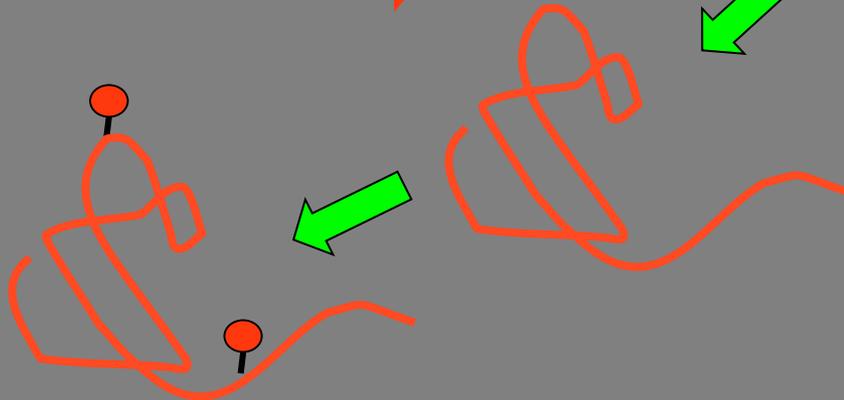
ARN



Peptide naissant



Inhibition
dégradation



modifications

LE TRANSCRIPTOME

A **B**
Cellule saine **Cellule cancéreuse** **Détection**

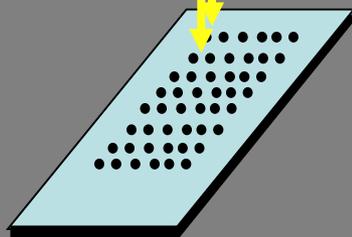


ARN

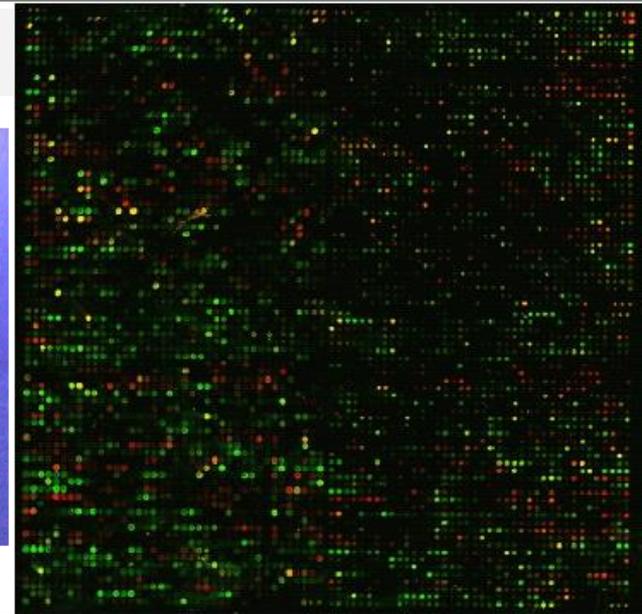
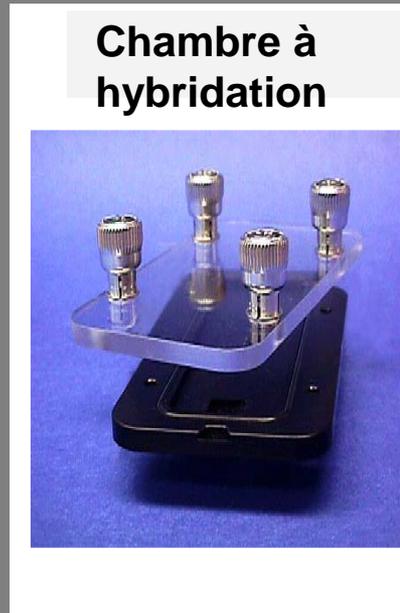
ARN

sonde

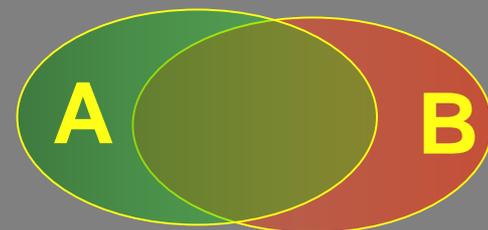
sonde



Puce à ADN

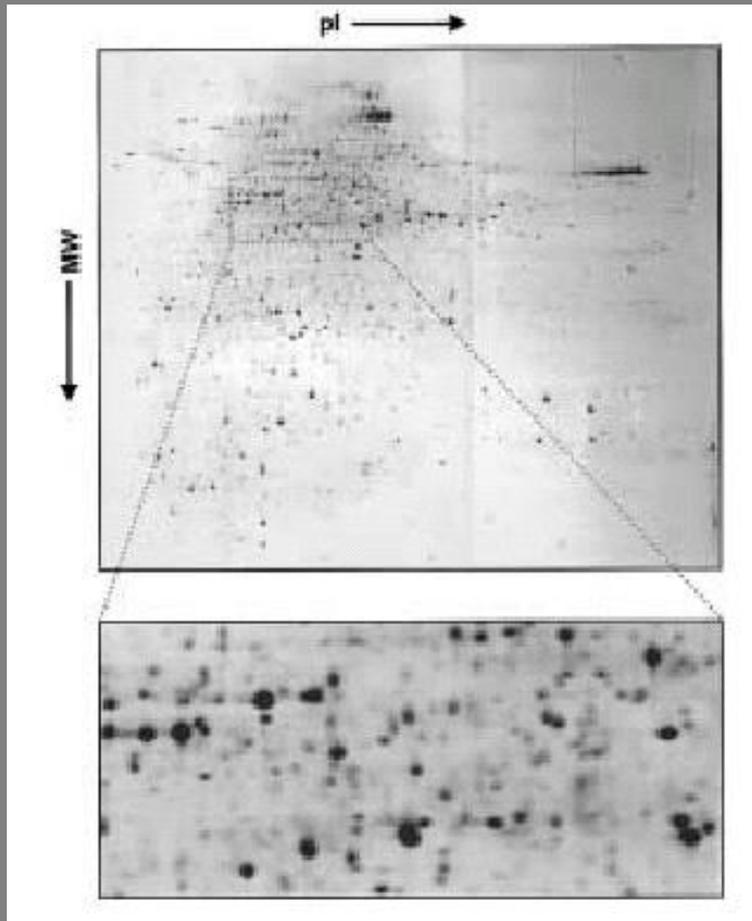


Analyse

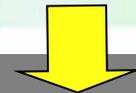
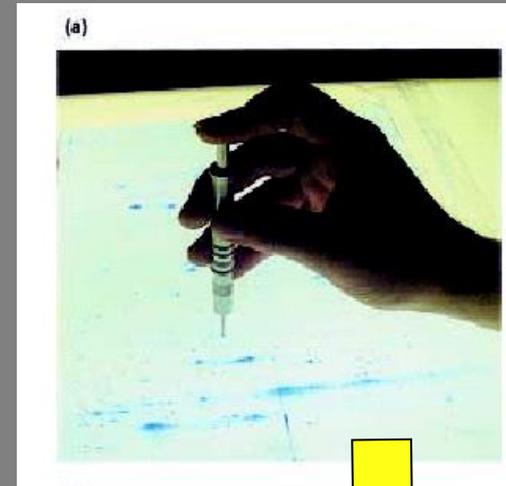


LE PROTÉOME

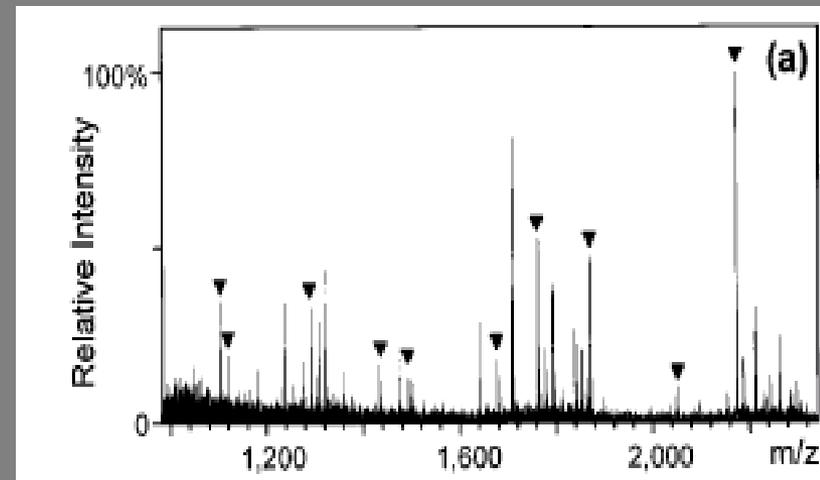
Analyse électrophorétique



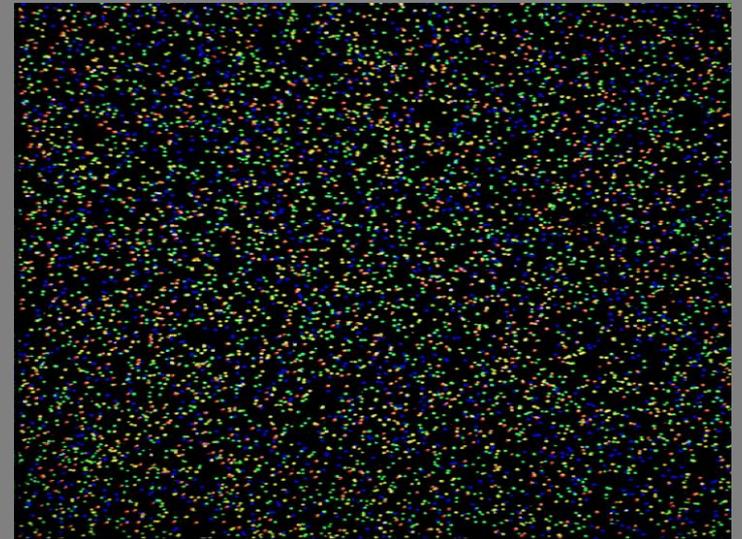
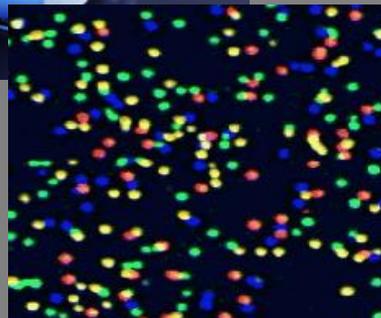
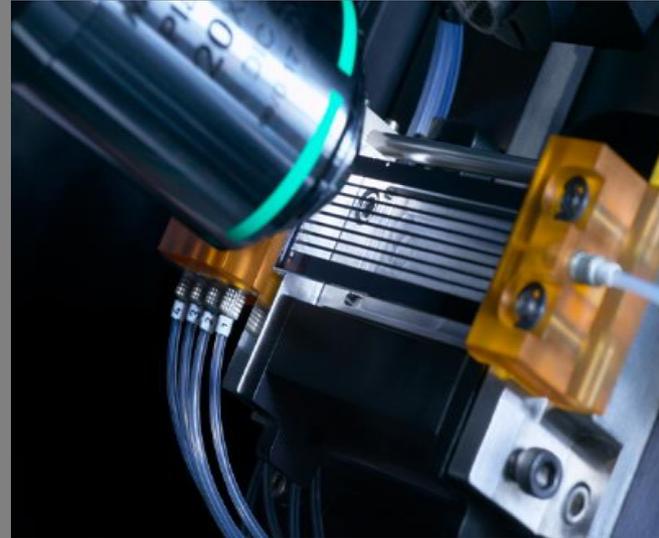
Prélèvement des spots individuels



Analyse physicochimique



SÉQUENCAGE DU GÉNOME: DES PROGRÈS FULGURANTS



UN EXEMPLE TRÈS INSTRUCTIF

LA RECHERCHE D'UN TRAITEMENT DU MÉLANOME

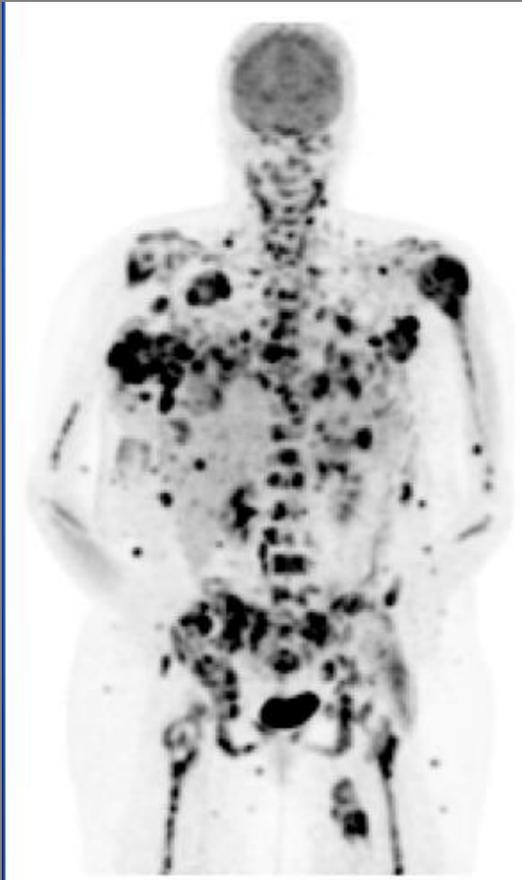
LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASES
PRÉSENTENT PLUSIEURS DÉSAVANTAGES:

SPÉCIFICITÉ LARGE (Sorafenib, PD184352)

CIBLENT LA CELLULE CANCÉREUSE
AUSSI BIEN QUE LA CELLULE SAINES

PROBLÈMES DE TOXICITÉ

TUMEUR TRÈS AGRESSIVE À CAUSE DE SON CARACTÈRE MÉTASTATIQUE



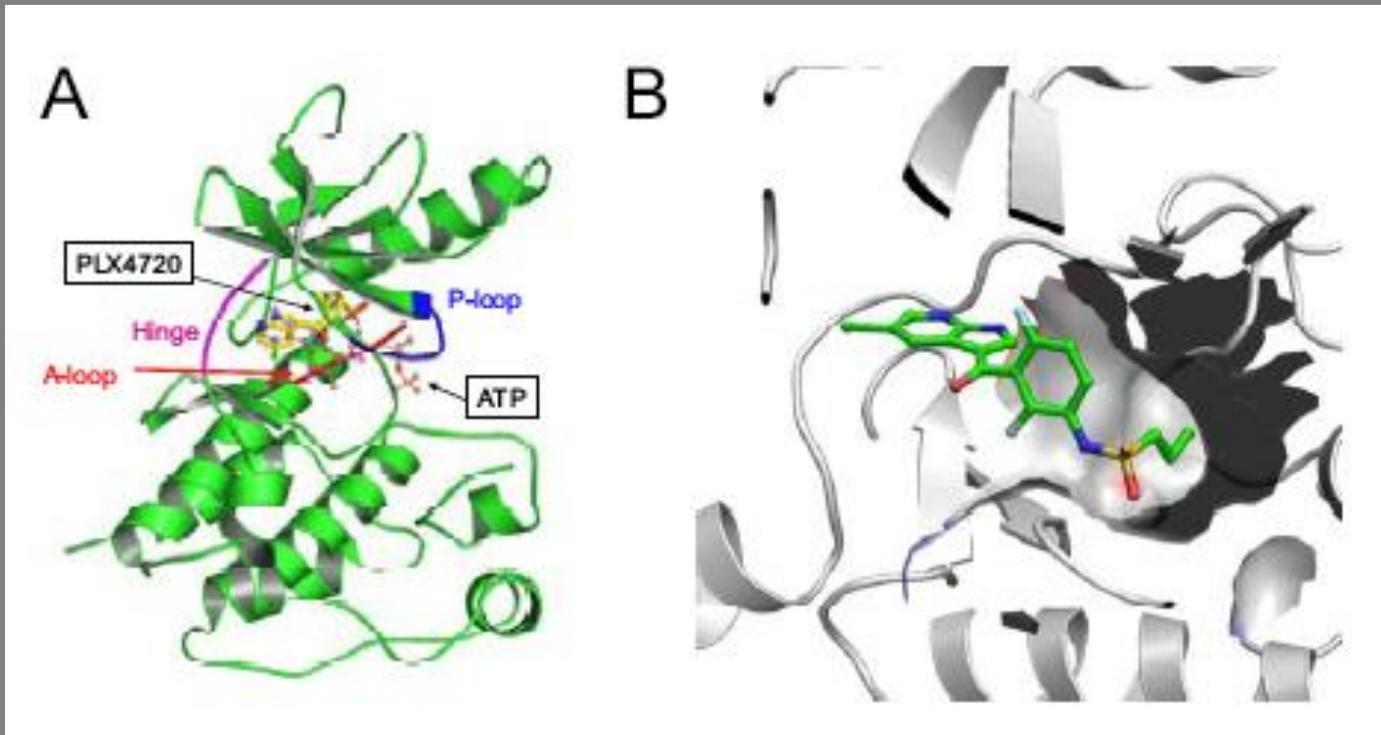
50% DES TUMEURS PRÉSENTENT LA MÊME MUTATION SUR LE GÈNE B-RAF

V600E

L'INHIBITION DE B-RAF IN VITRO BLOQUE LA PROLIFÉRATION DES CELLULES ISSUES DE CES TUMEURS

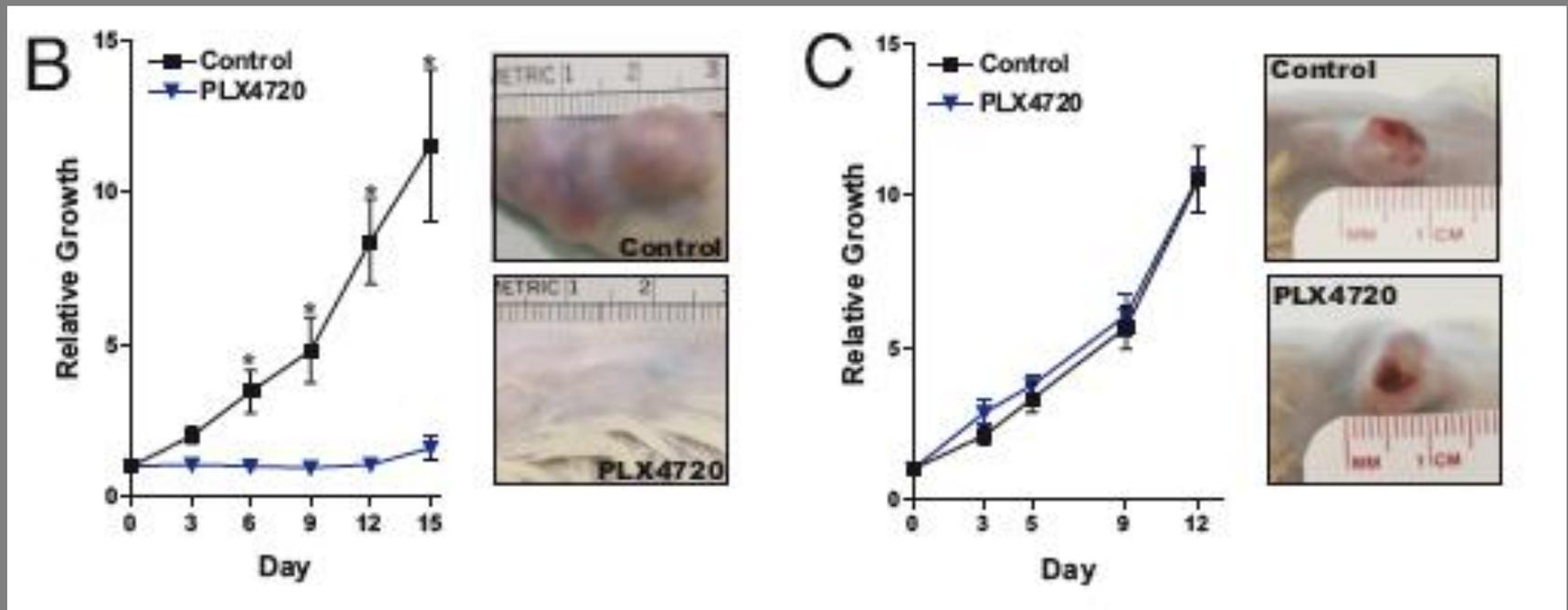
RECHERCHE IN SILICO D'UN INHIBITEUR SÉLECTIF

MODÉLISATION DU SITE ACTIF (FIXATION DE L'ATP) PLX4720

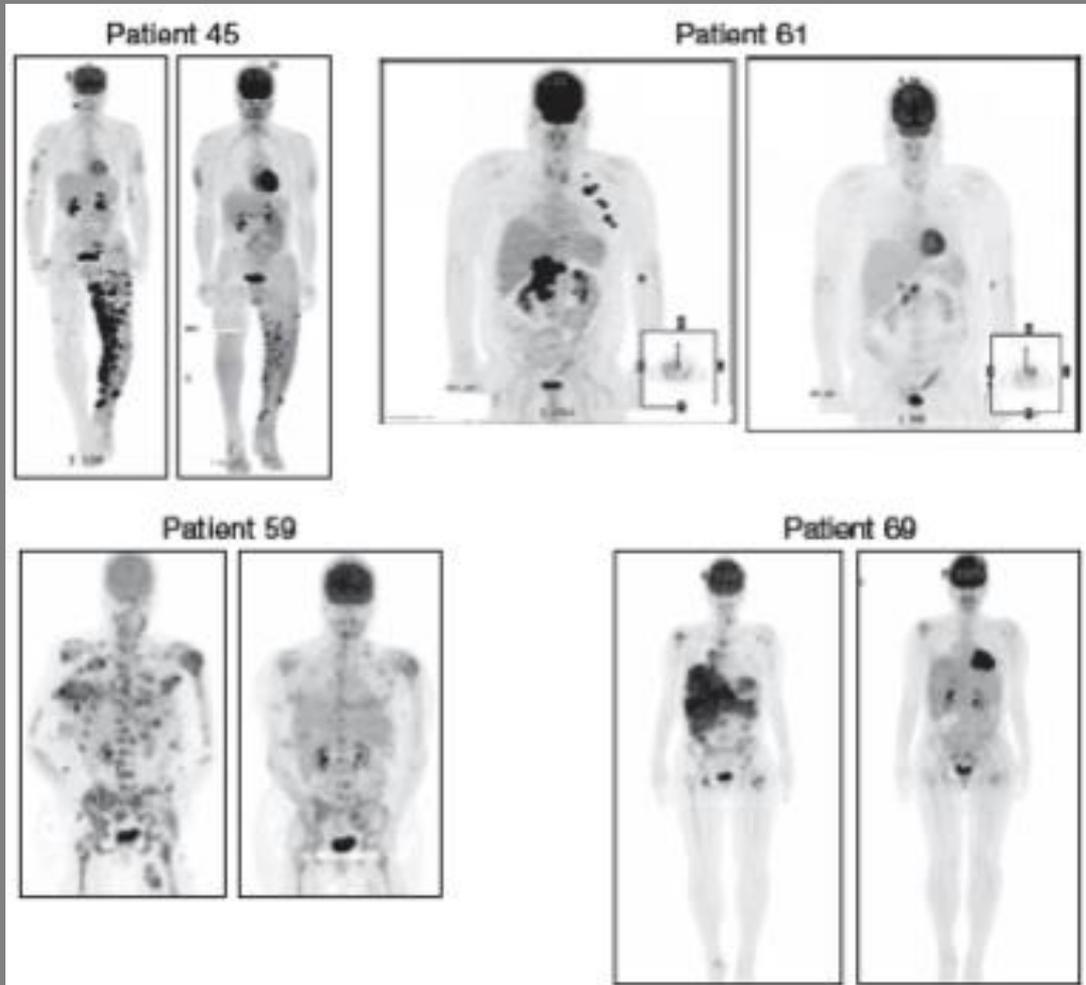


sociétés Roche et Plexxikon

PLX BLOQUE UNIQUEMENT LA CROISSANCE DE TUMEURS ISSUES DE CELLULES AVEC LA MUTATION V600E (XÉNOGREFFES)



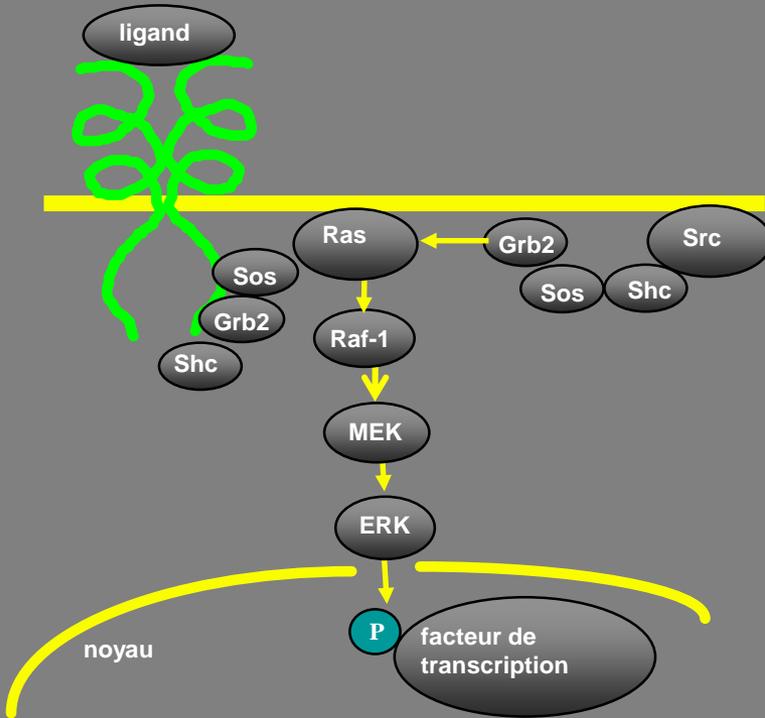
APRÈS 14 JOURS LES PATIENTS TRAITÉS PAR PLX PRÉSENTENT UNE FORTE DIMINUTION DES MÉTASTASES



**TOUTEFOIS, RECHUTE APRÈS 7 MOIS
CHEZ CERTAINS PATIENTS**

**PRÉSENCE MUTATIONS DANS
RAS, C RAF & PDGFR**

UNE COMPLICATION !



3 RAS (H RAS, N RAS & K RAS)

3 RAF (A RAF, B RAF & C RAF)

2 MEK (MEK1 & MEK2)

2 ERK (ERK1 & ERK2)

TRÈS NOMBREUX SUBSTRATS