

# 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

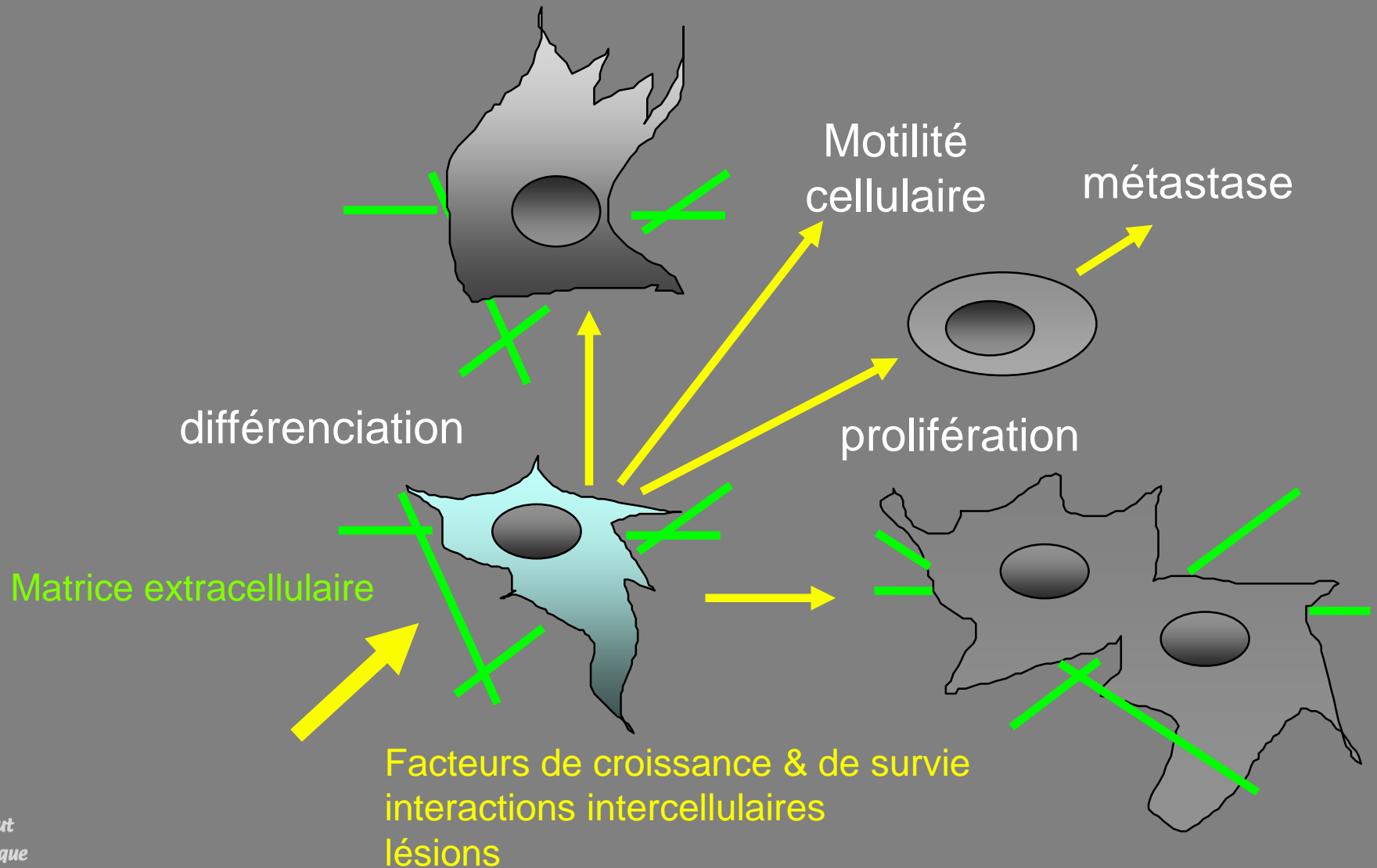
prolifération & différenciation



adulte



# LES DESTINS CELLULAIRES SONT CONTRÔLÉS PAR DES SIGNAUX EXTERNES



**EN RÉACTION À CES DIVERS STIMULI, LA CELLULE PEUT:**

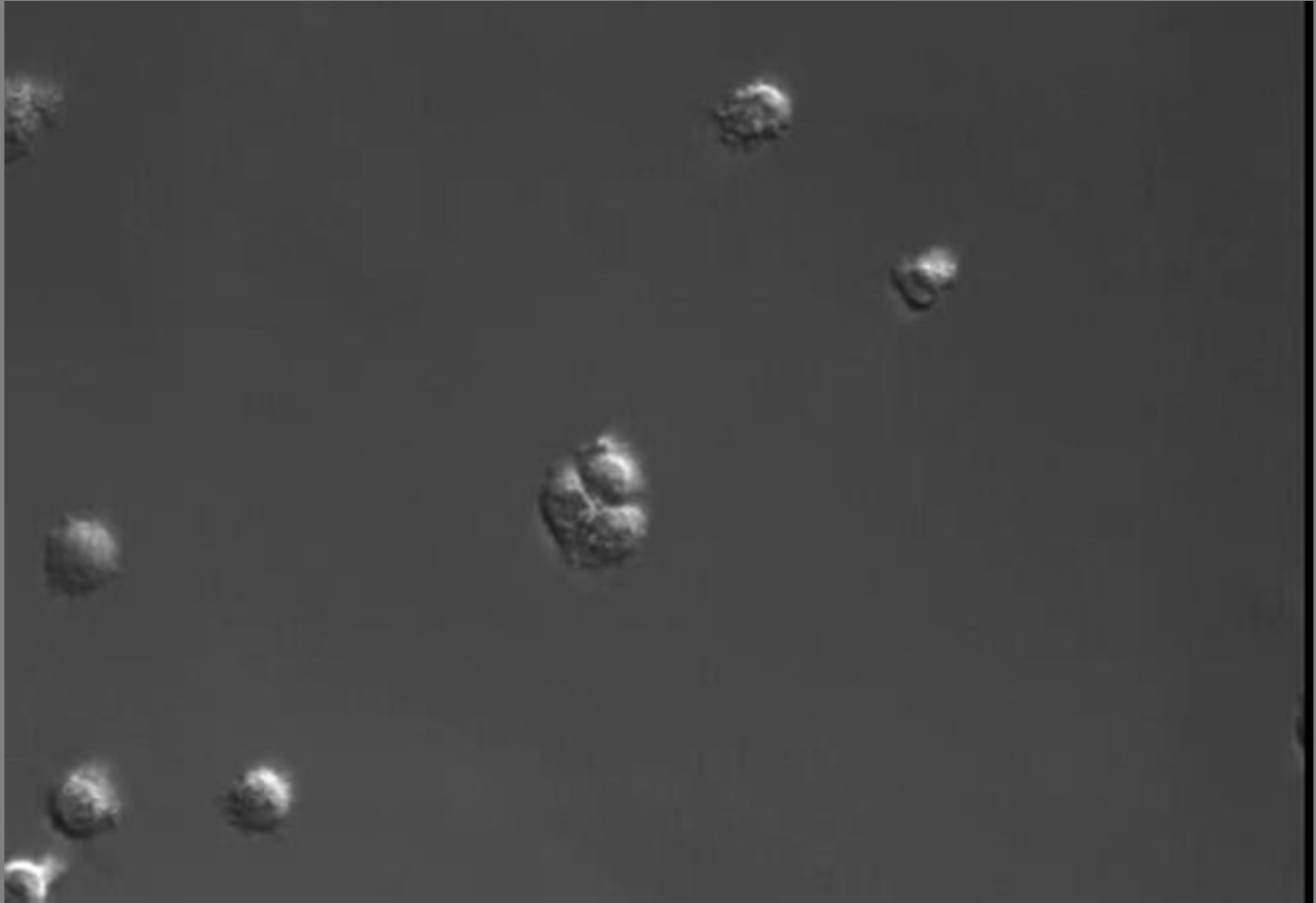
**PROLIFÉRER (DIVISION CELLULAIRE)**

**SE DIFFÉRENCIER (ACQUISITION D'UNE SPÉCIALISATION)**

**SE DÉPLACER (REMODELAGE TISSULAIRE)**

**MOURIR (APOPTOSE)**

# POUR CONSTRUIRE UN TISSU IL FAUT PROLIFÉRER



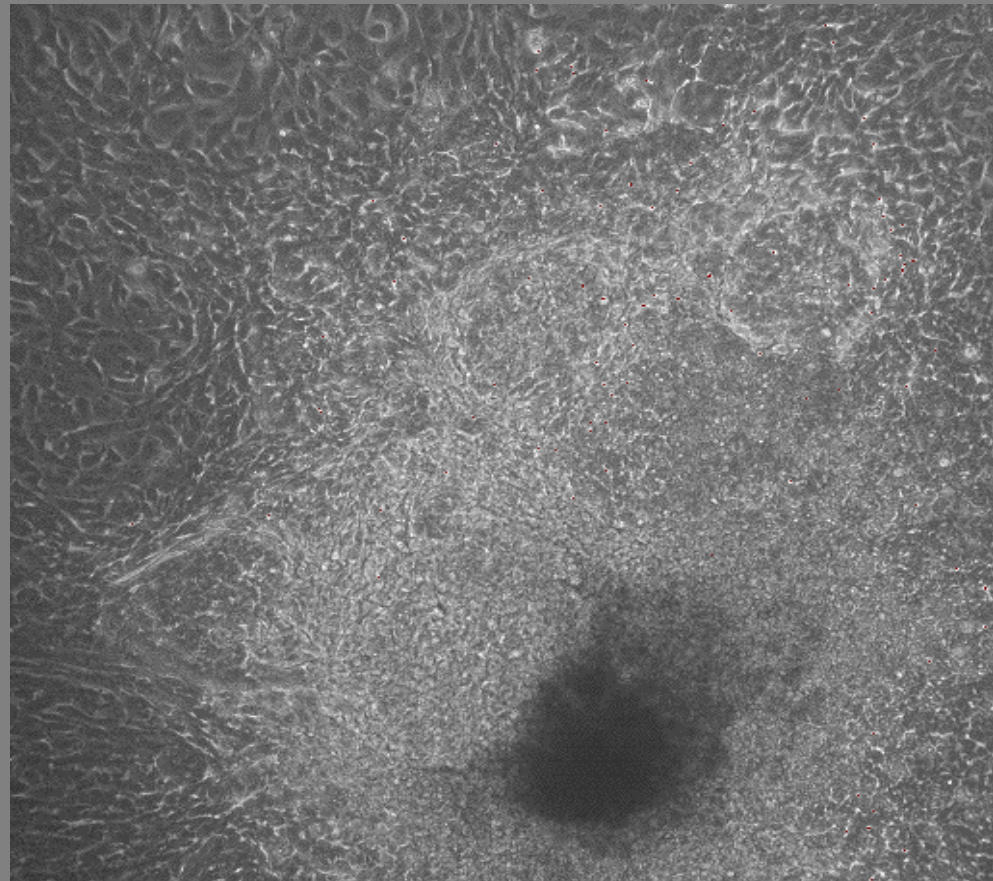
# CERTAINES CELLULES PEUVENT SE DIFFÉRENCIER

Cellule souche  
indifférenciée  
(peut proliférer)



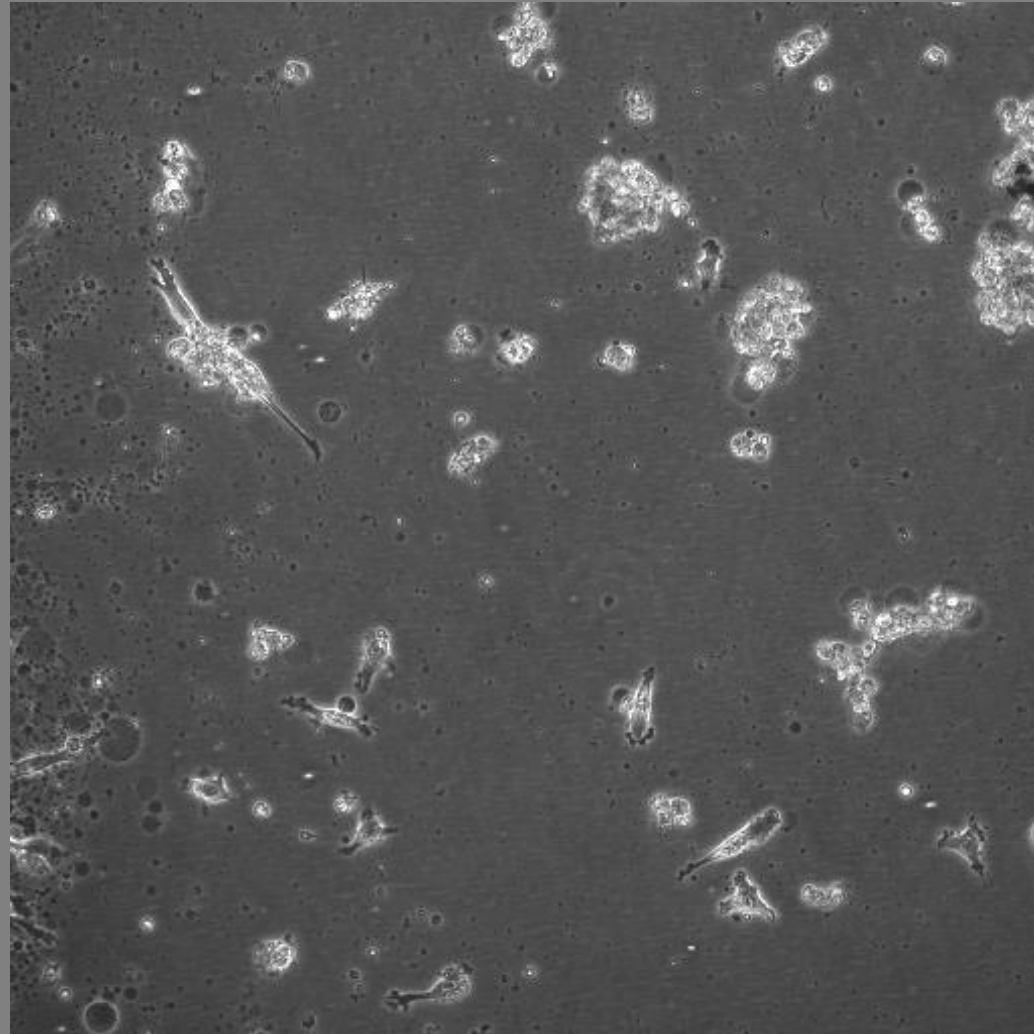
Cellule différenciée  
(ne prolifère plus)

**Cellules  
cardiaques**



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

Cellules de  
trophoblaste



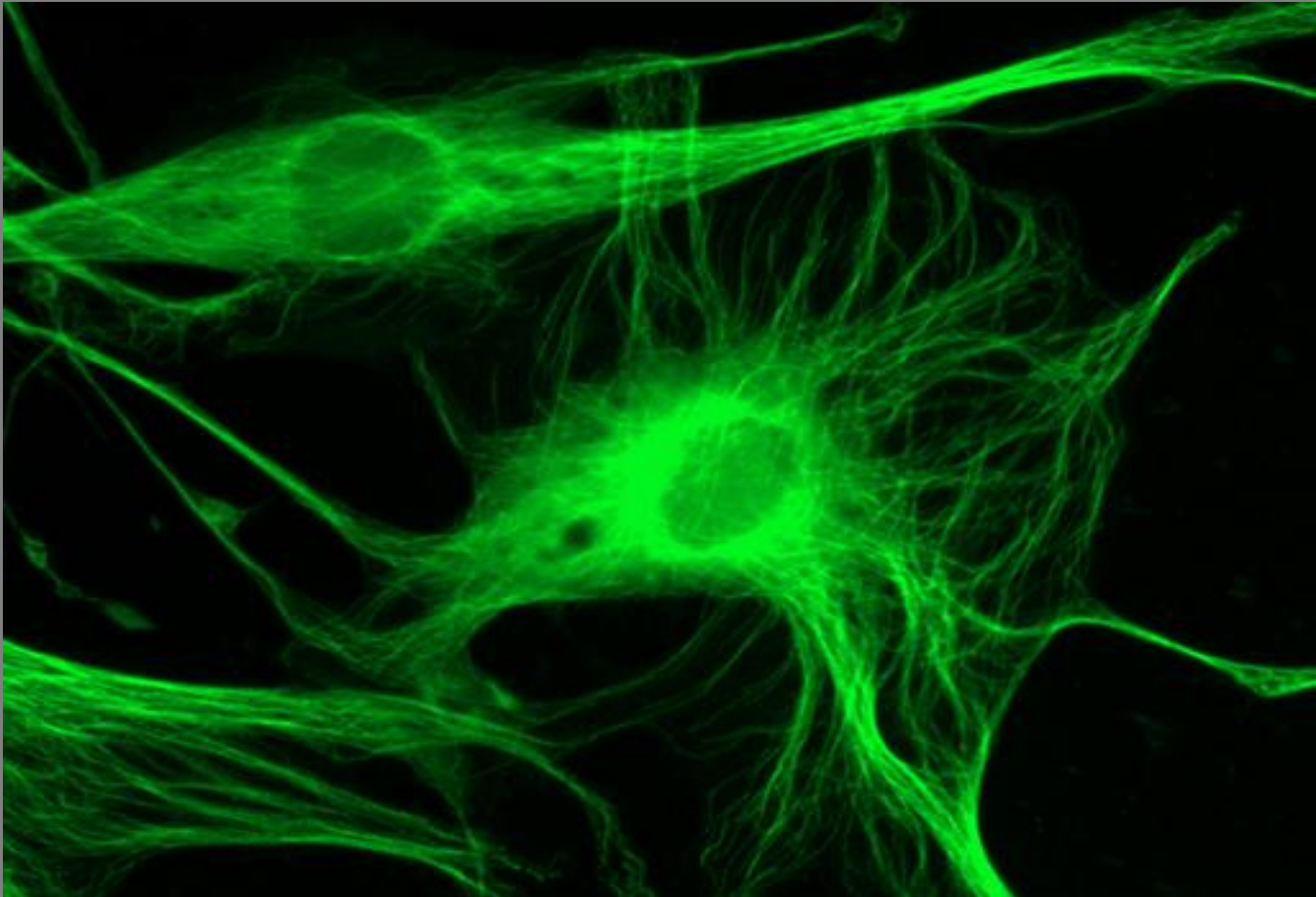


# PREMIER CONSTAT

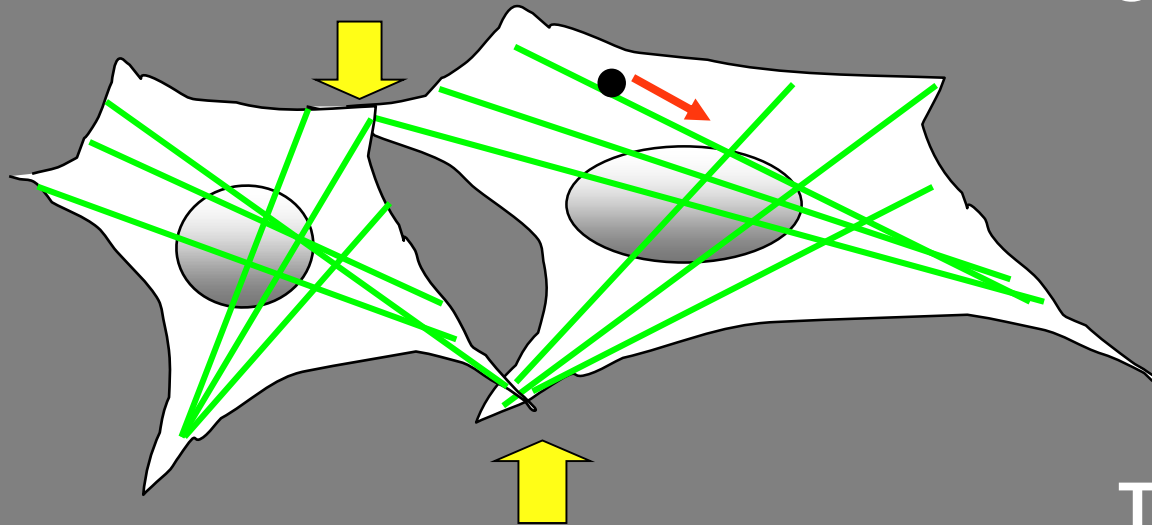
**LA CELLULE CANCÉREUSE ACQUIERT  
DE NOUVELLES PROPRIÉTÉS:**

**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



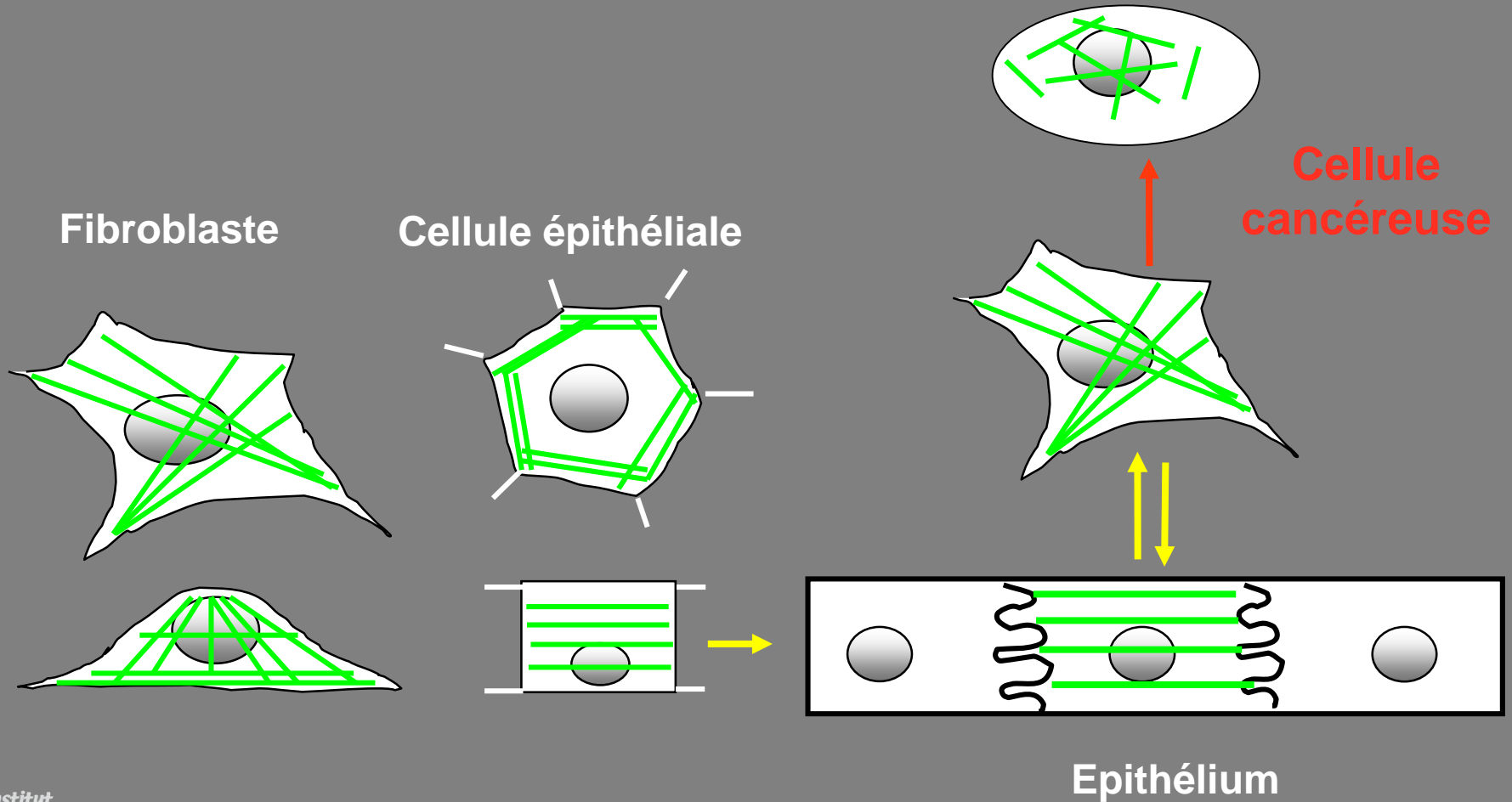
Structure dynamique

Traduit les stimuli  
périphériques en  
informations  
intracellulaires

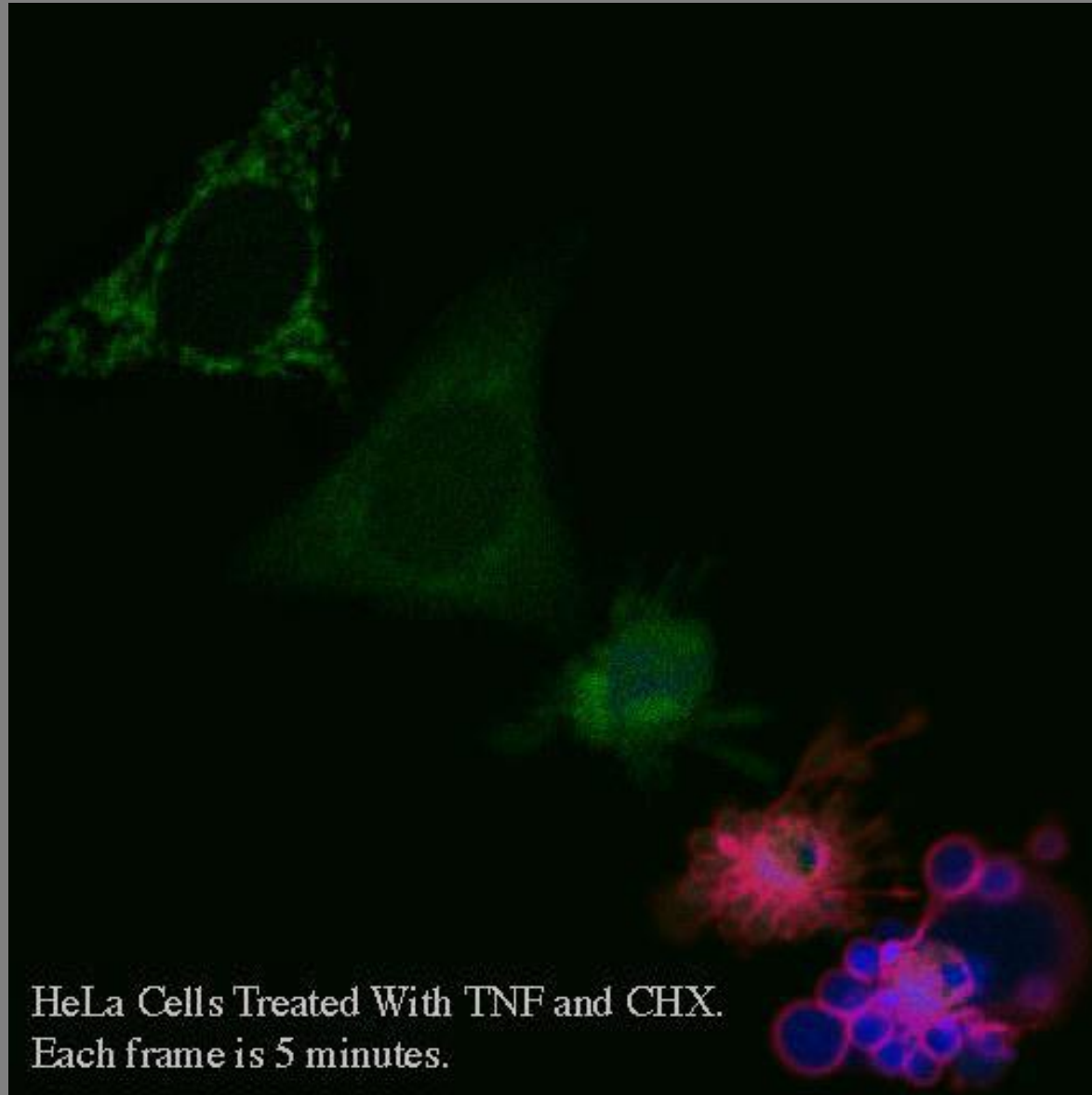
Transporte diverses  
molécules et organelles

⋮

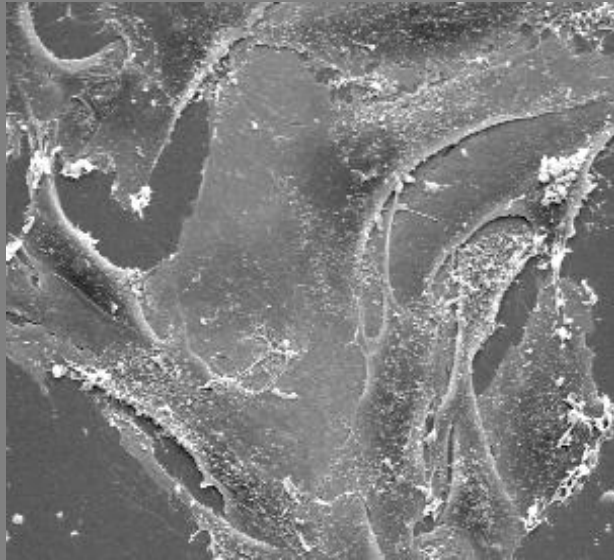
# UN RÔLE CENTRAL DES CONTACTS CELLULAIRES ET DU CYTOSQUELETTE AU COURS DE LA TRANSFORMATION CANCÉREUSE



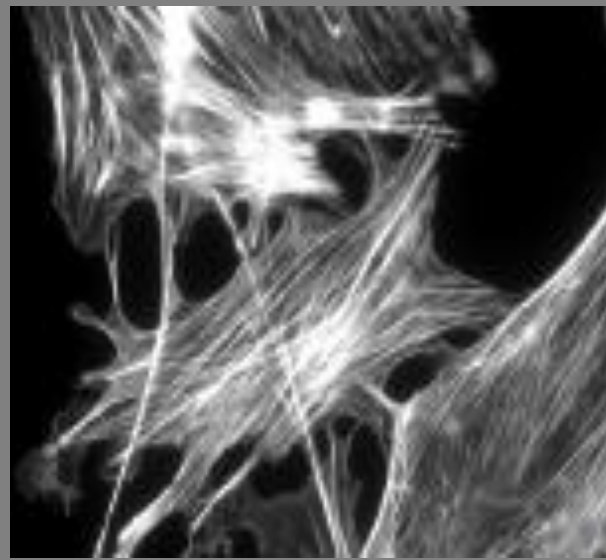
# L'APOPTOSE: UNE MORT PROGRAMMÉE



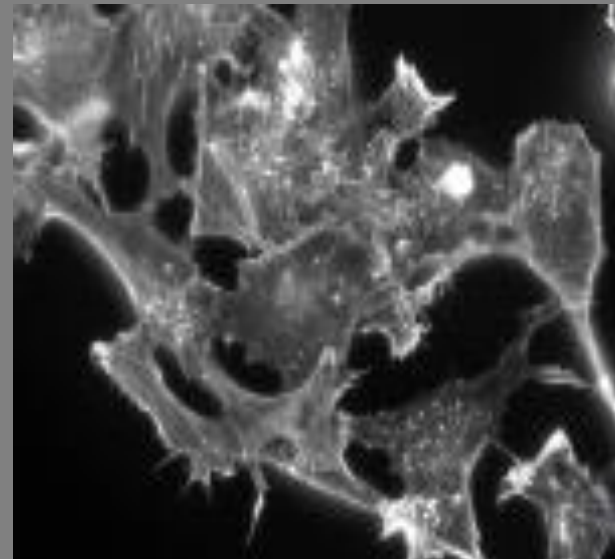
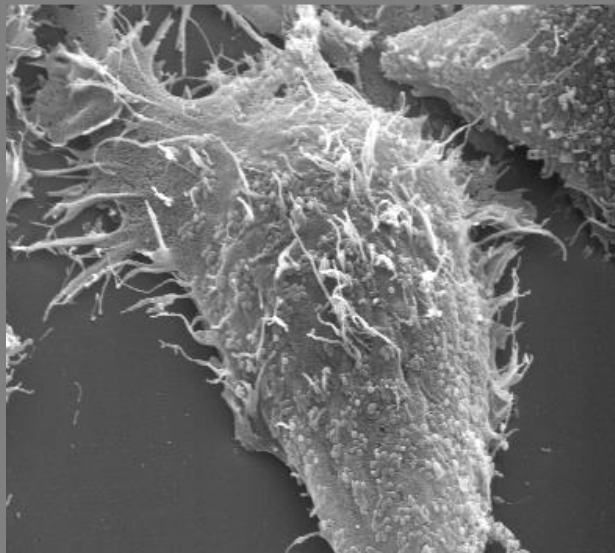
# Microscopie électronique à balayage



# F-actine

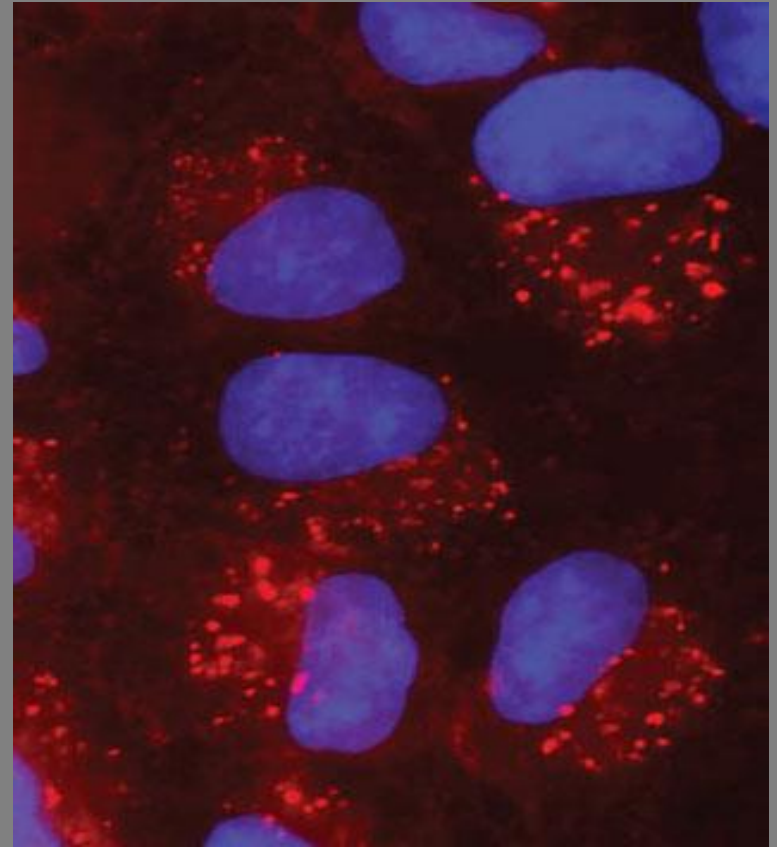
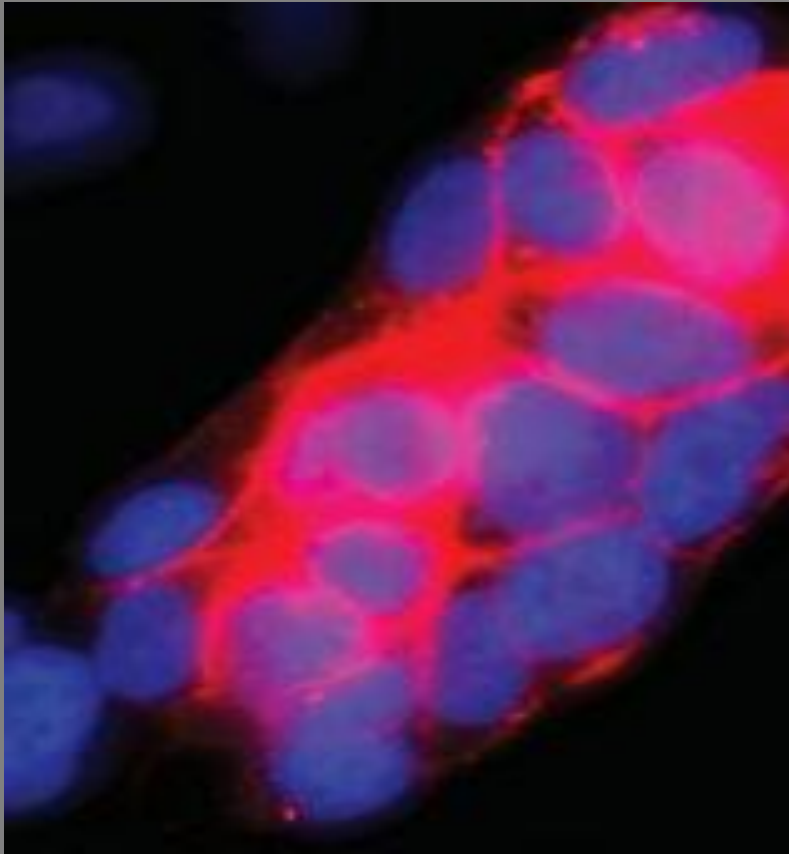


Myoblastes  
normaux



Rhabdomyoblastes

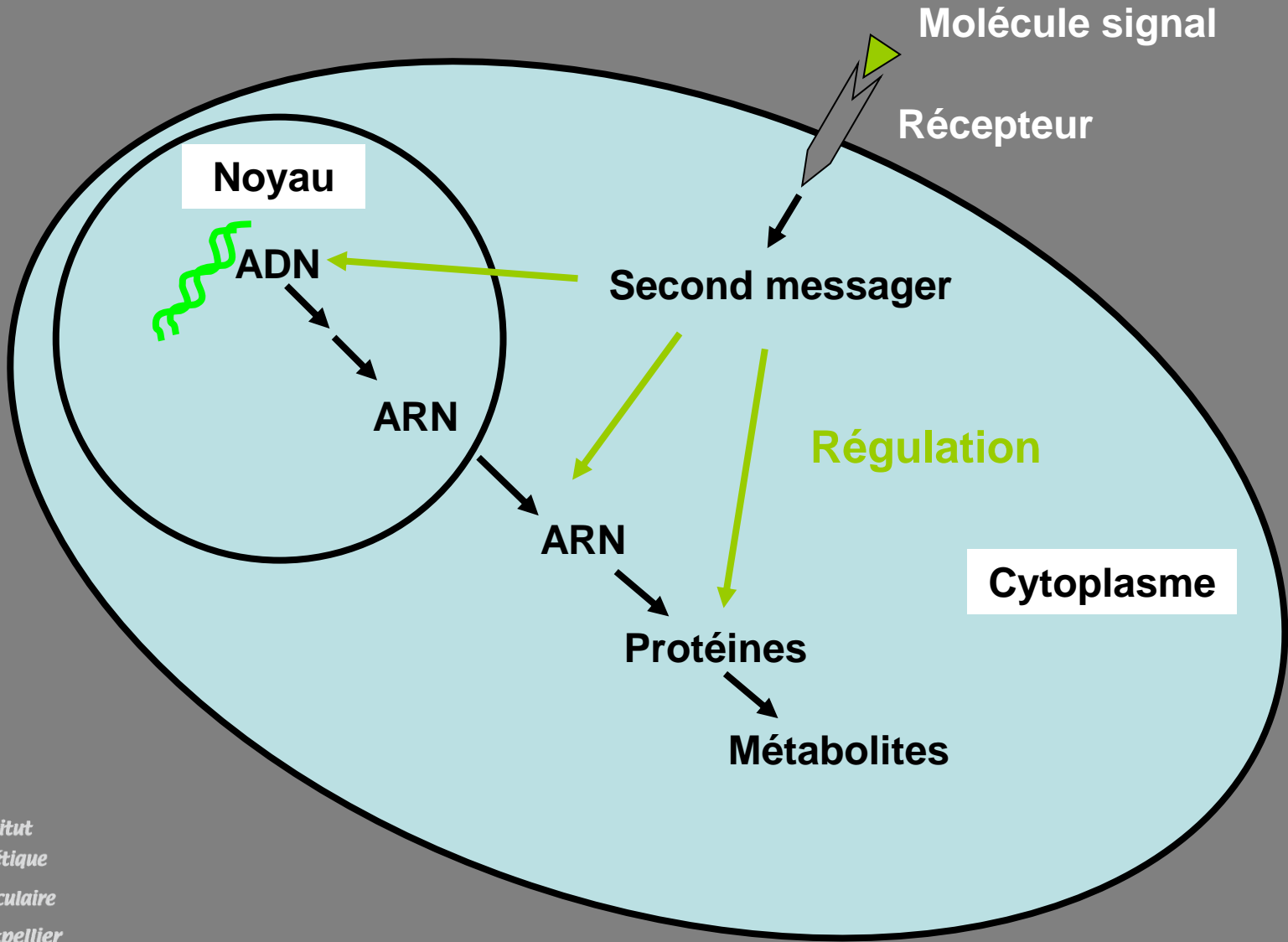
# LES JONCTIONS INTER-CELLULAIRES : UN FREIN À LA MIGRATION



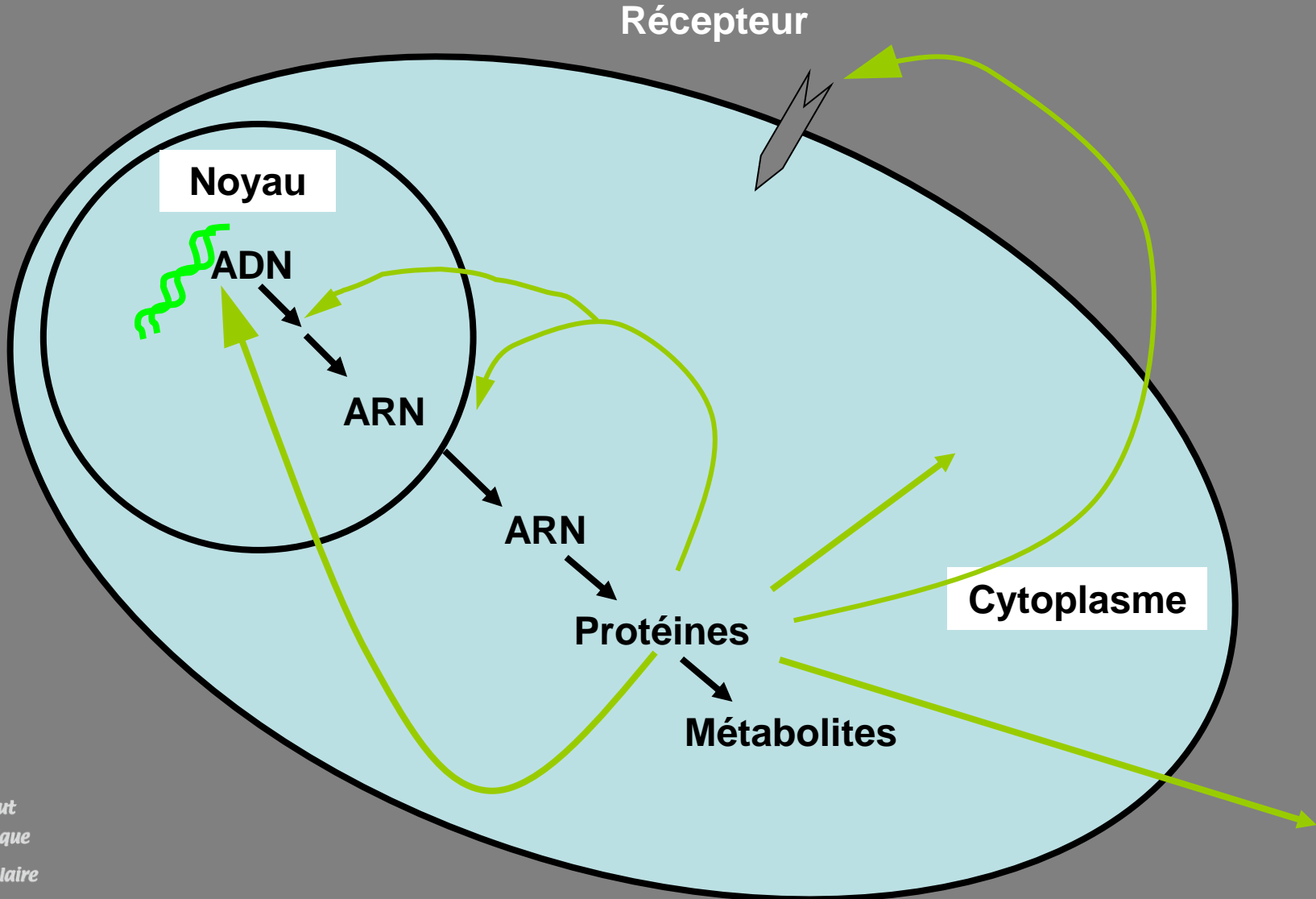
**QU'EN EST-IL AU NIVEAU MOLÉCULAIRE ?**



# LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS

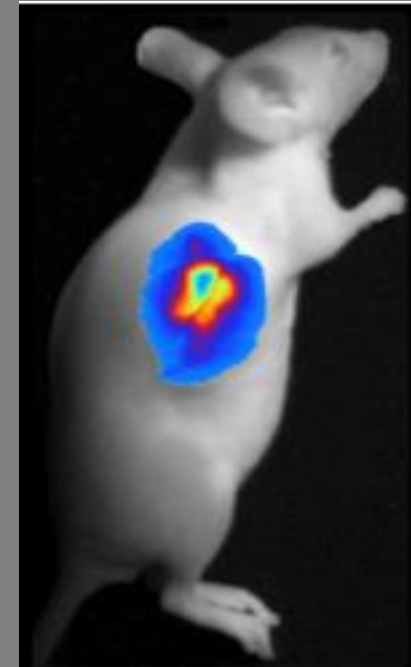
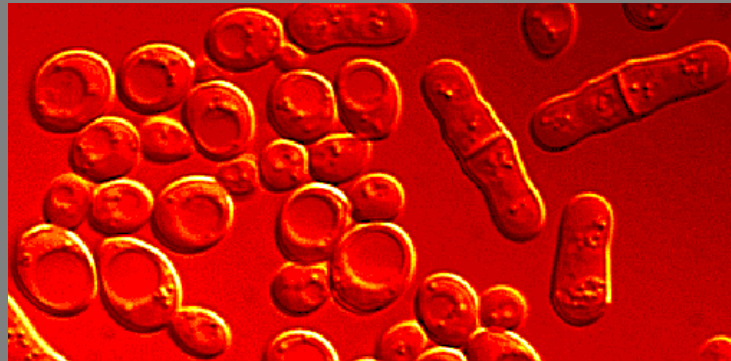
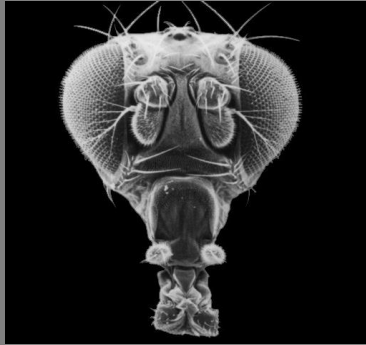


# LES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES SOUS-JACENTS

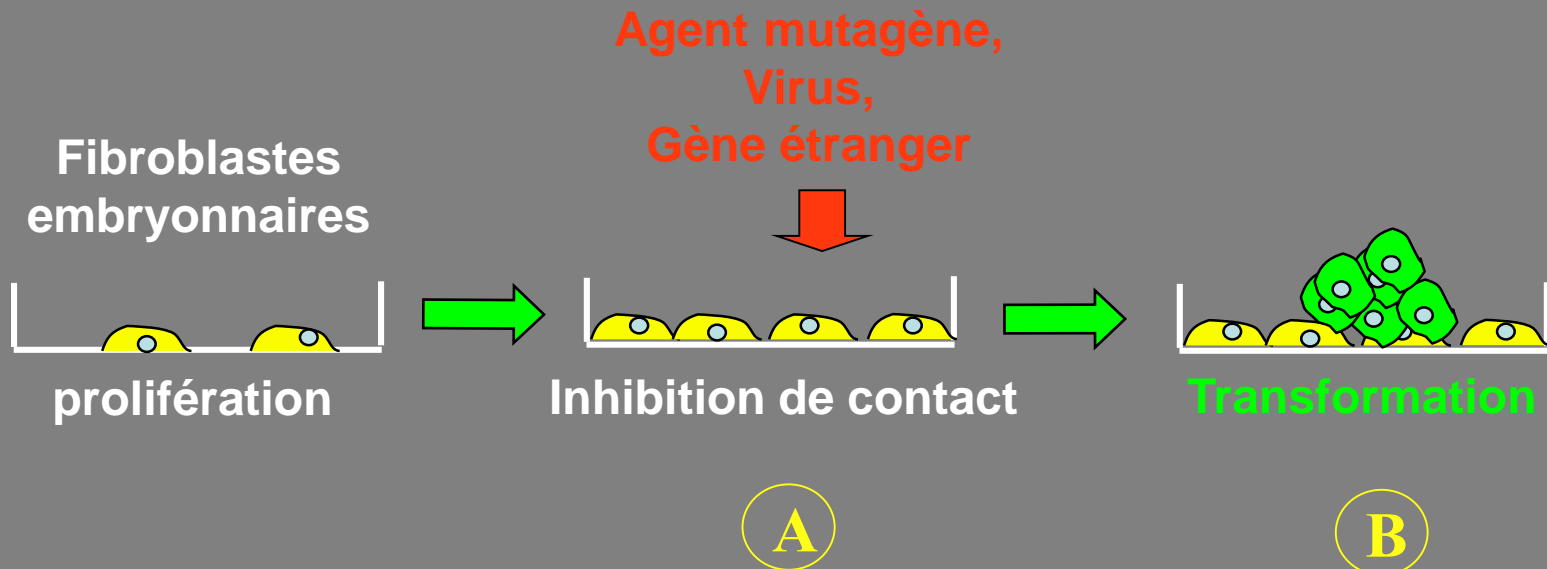
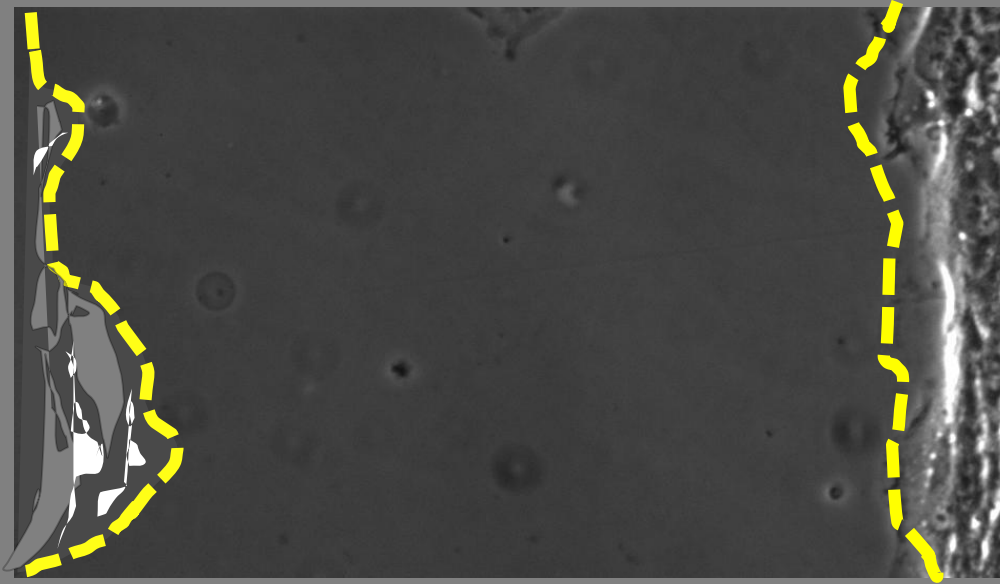


# COMMENT ÉTUDIER CELA AU LABORATOIRE ?

# UNE GRANDE RICHESSE DE MODÈLES



# L'INHIBITION DE CONTACT ET LA NOTION DE TRANSFORMATION



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

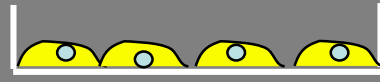
Fibroblastes  
embryonnaires



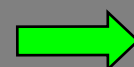
prolifération



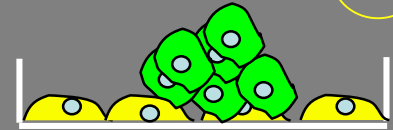
1



Inhibition de contact



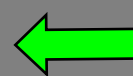
2



Transformation



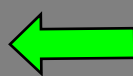
Absence de  
prolifération



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**

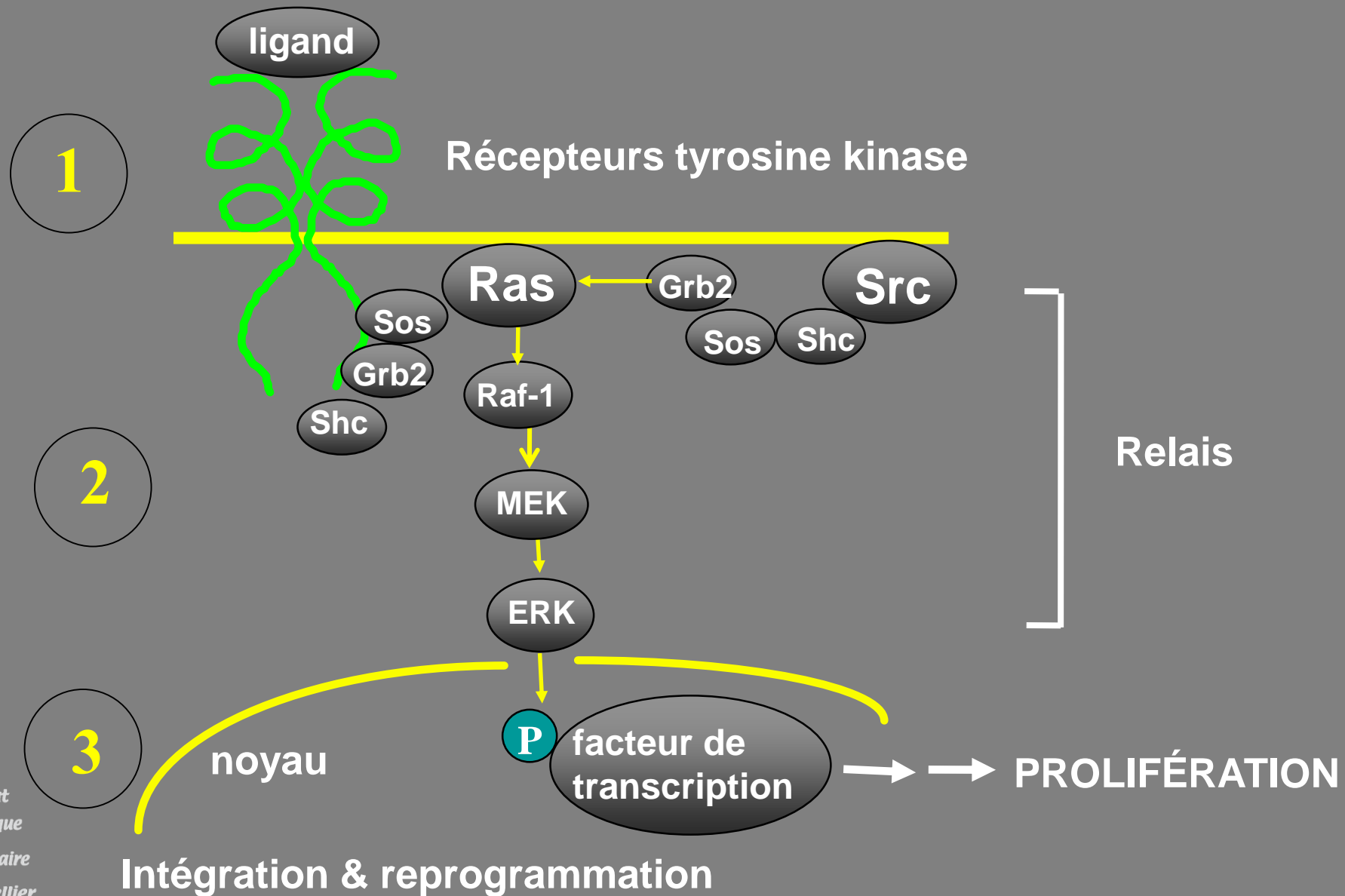
**LA NOTION DE GÈNE SUPPRESSEUR**

# 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



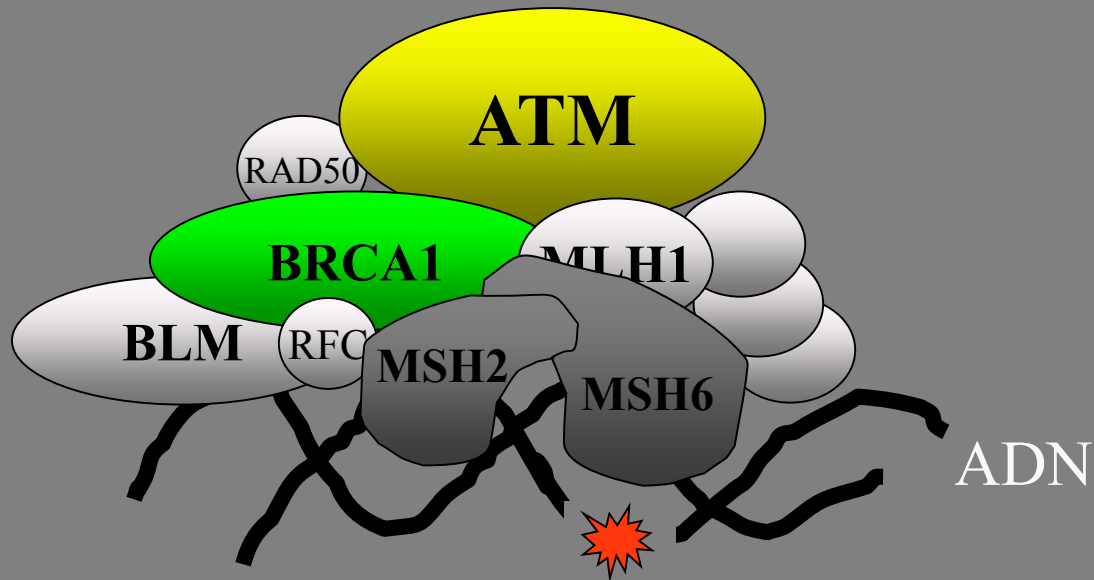
# ACTE 2 :

**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



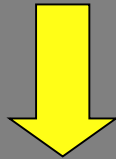
SI UNE ERREUR OU UNE  
LÉSION APPARAÎT

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 TOUTS TYPES DE CANCERS CONFONDUS (ANEUPLOÏDIE)

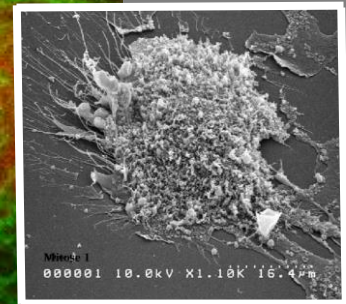
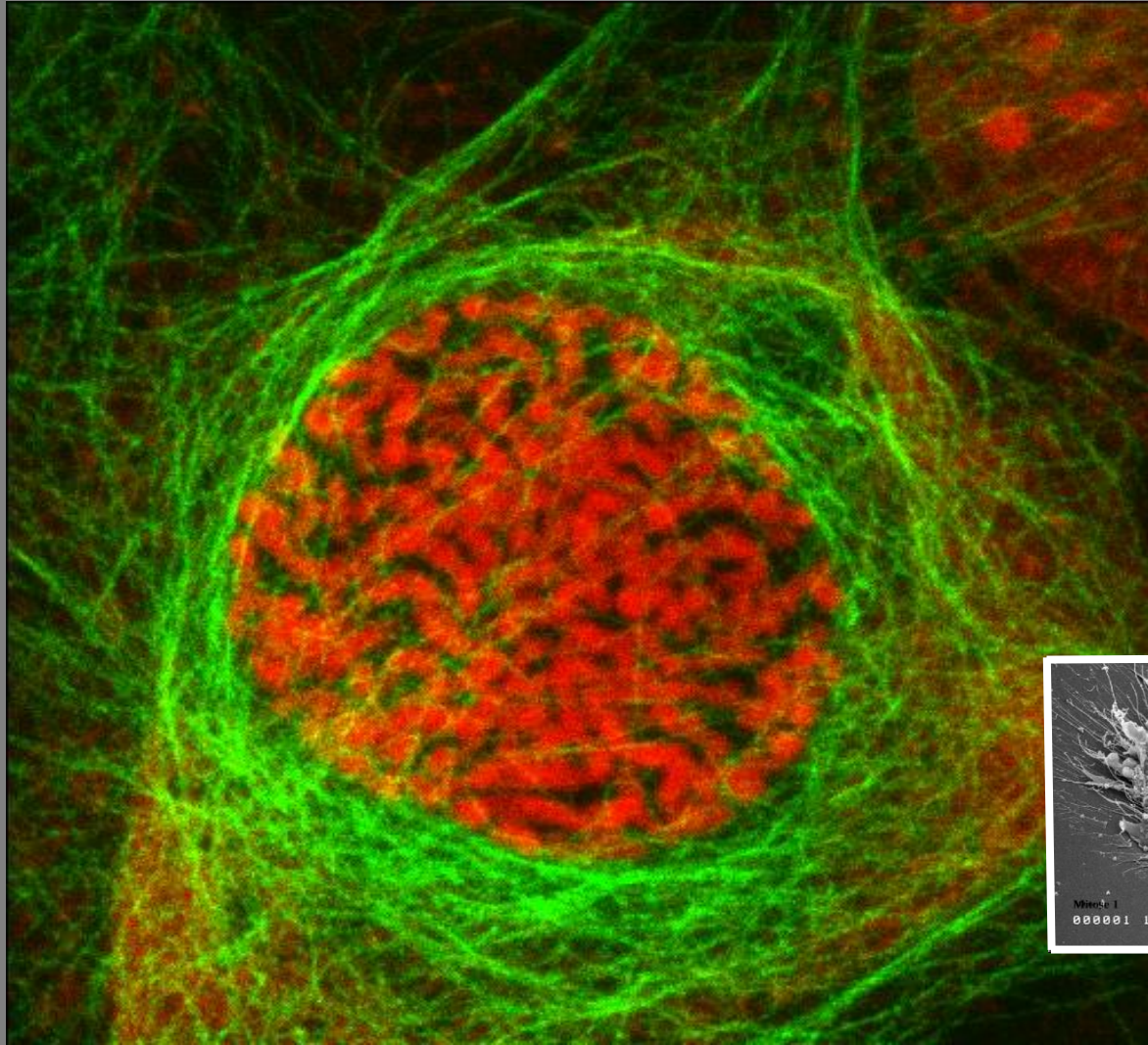


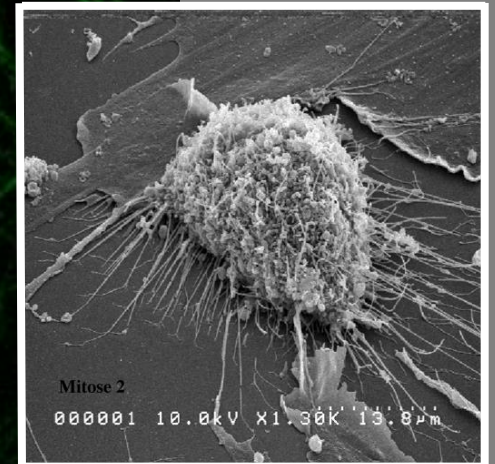
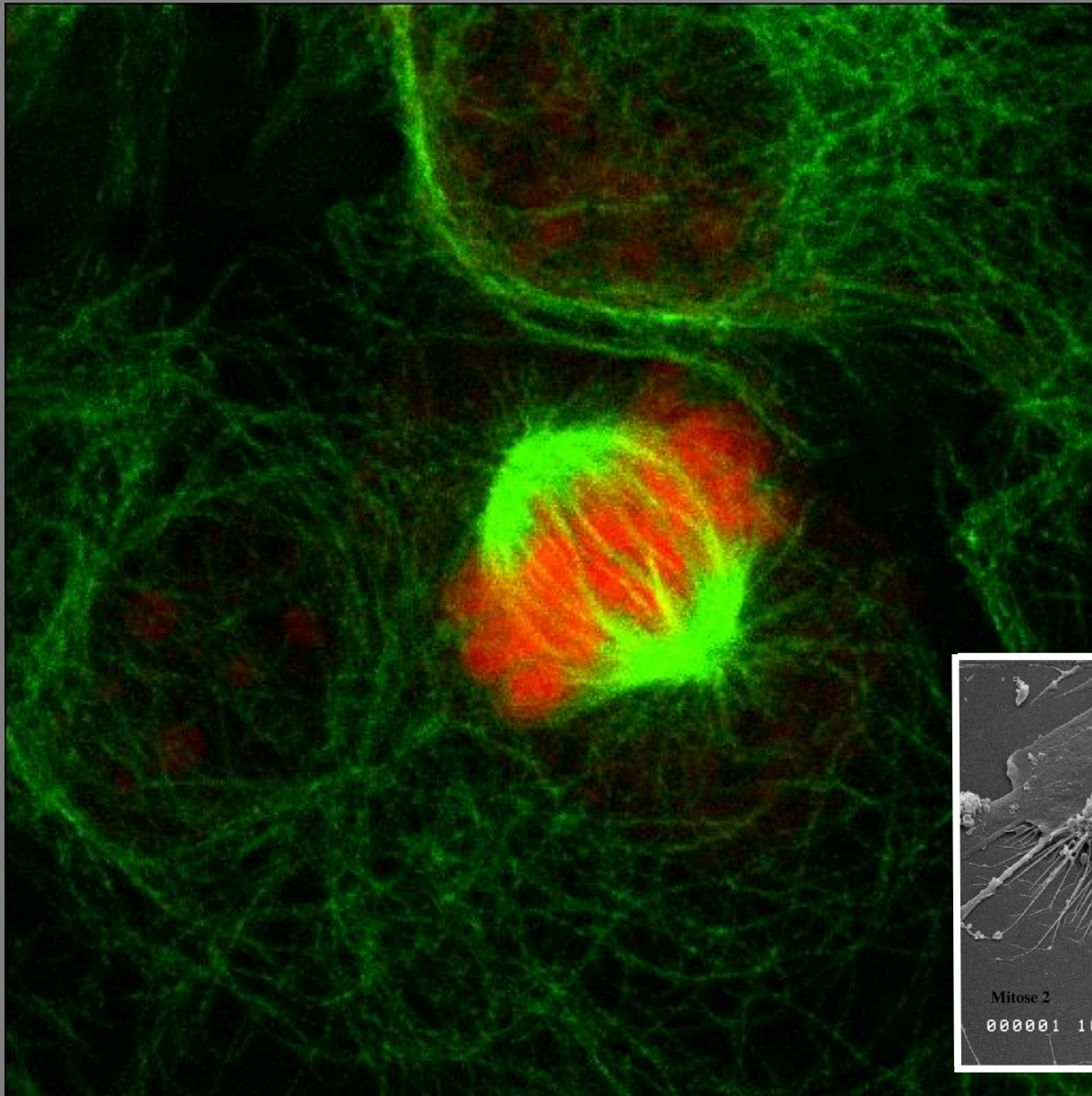
# LE CYCLE CELLULAIRE DEUX TRANSITIONS ESSENTIELLES:

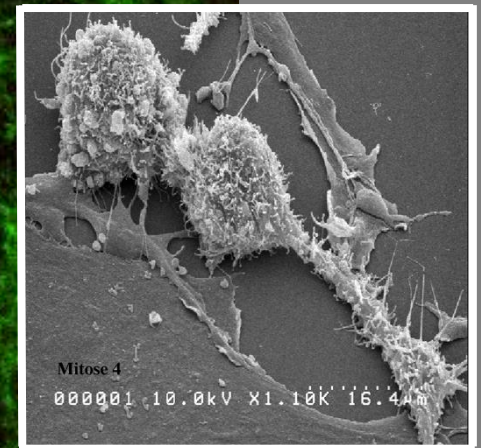
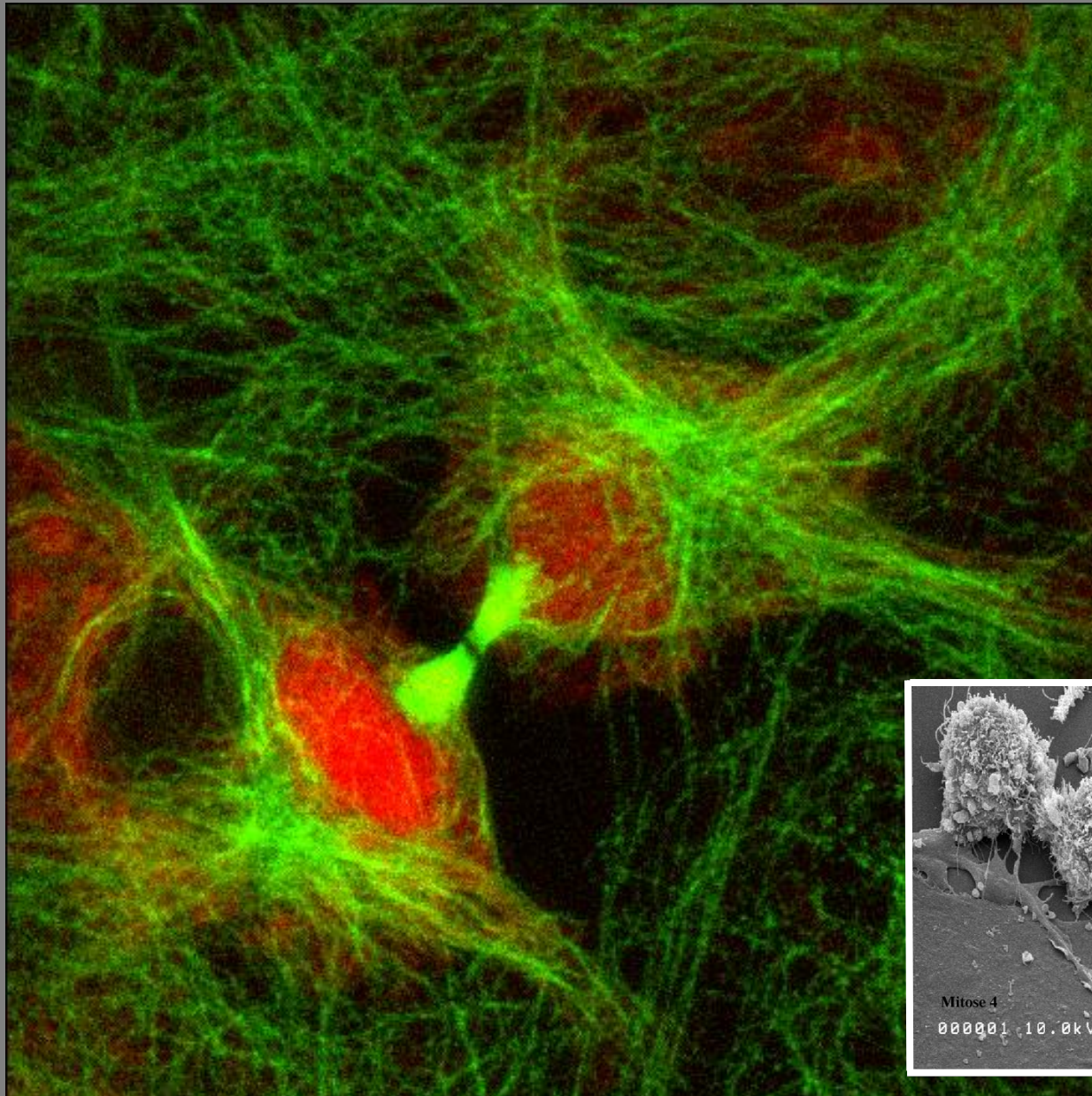
LA DUPLICATION DE L'ADN (PHASE S)

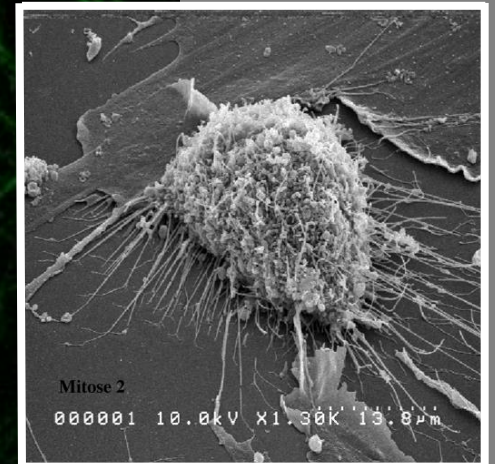
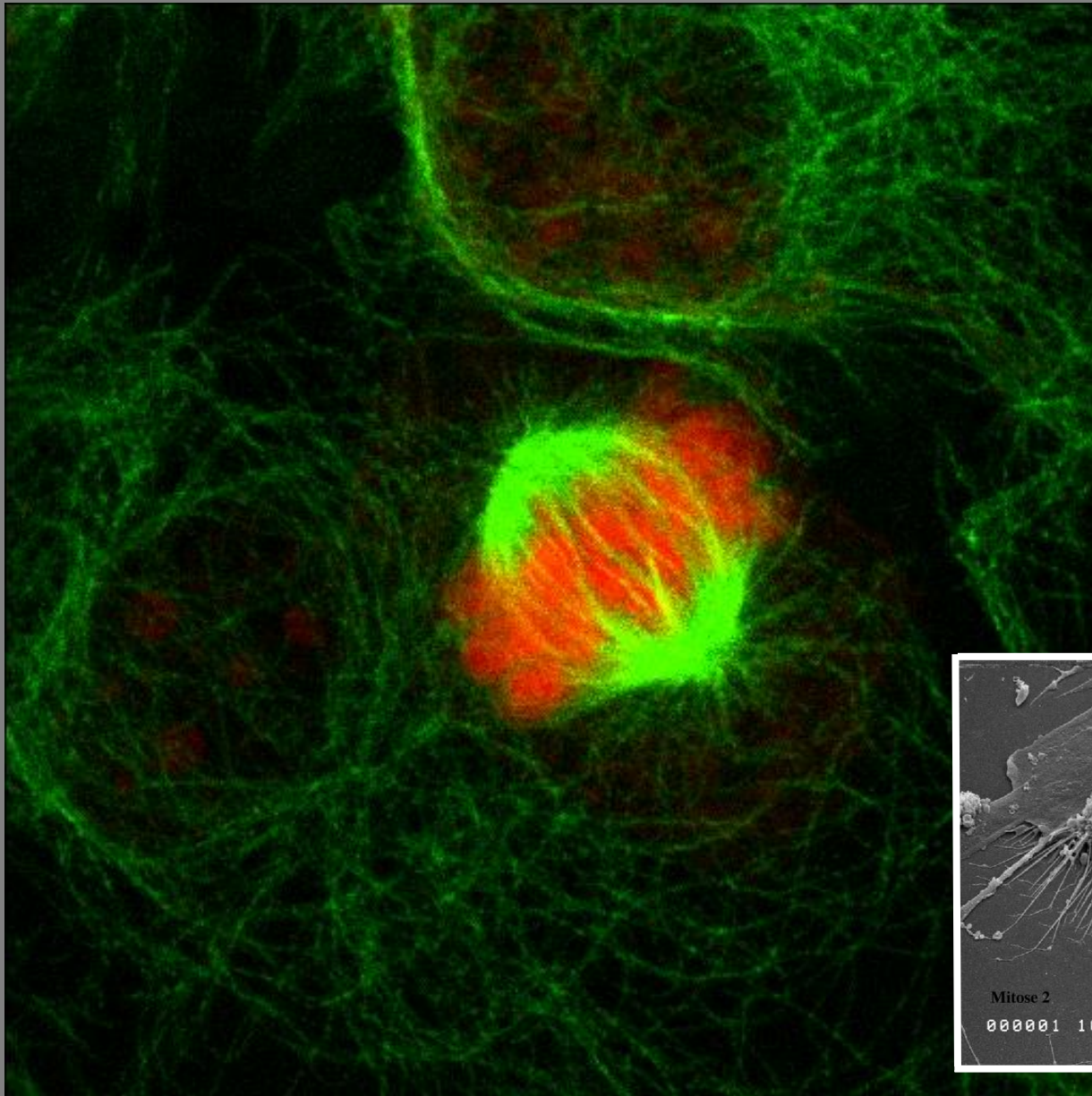
LA SÉGRÉGATION CORRECTE DES DEUX LOTS  
DE CHROMOSOMES (MITOSE OU PHASE M)

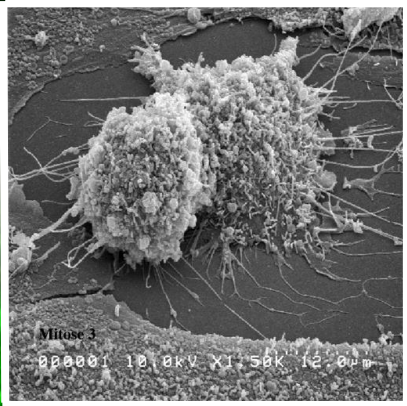
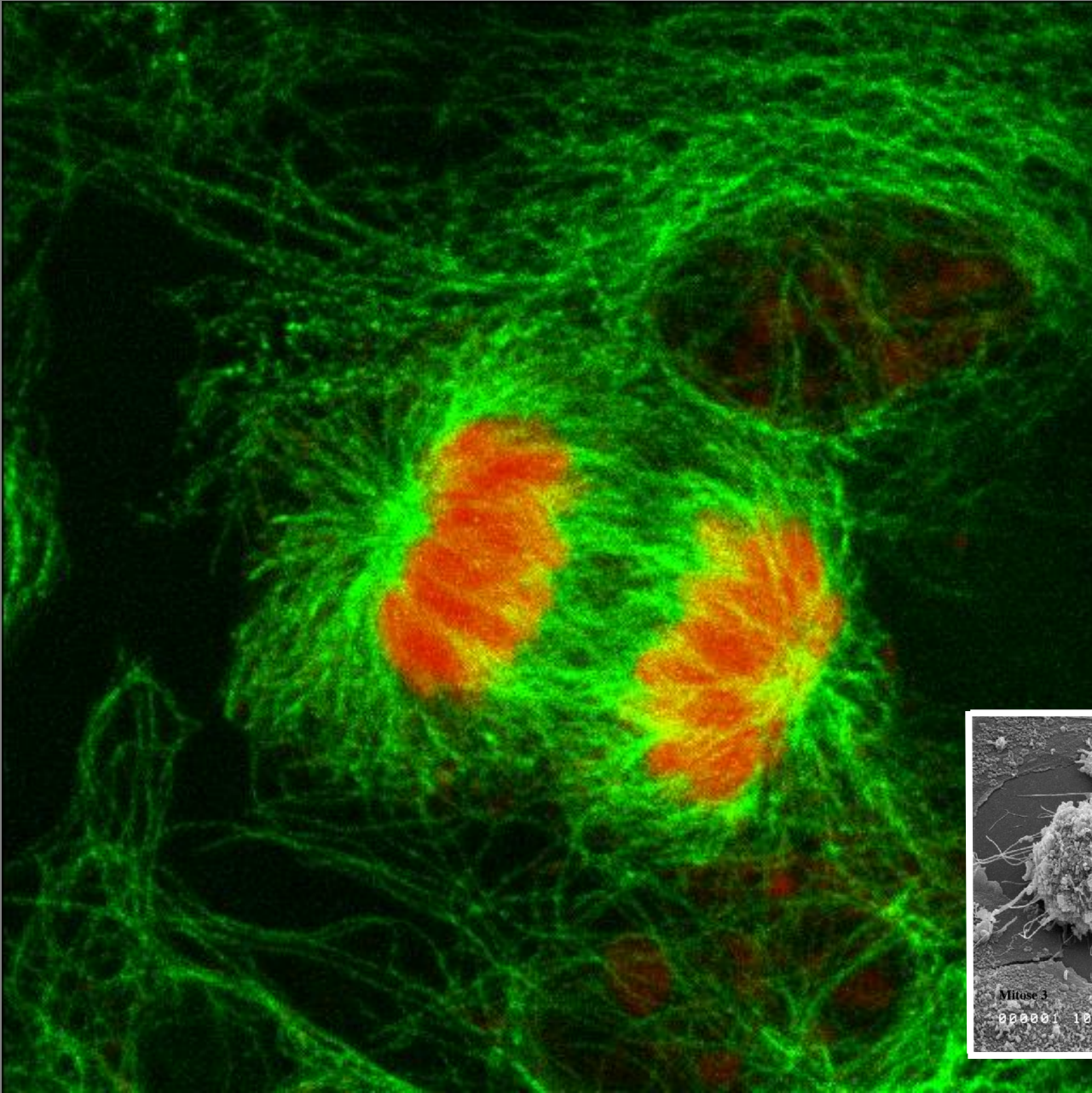
# LA MITOSE: UN BALLET BIEN ORDONNÉ

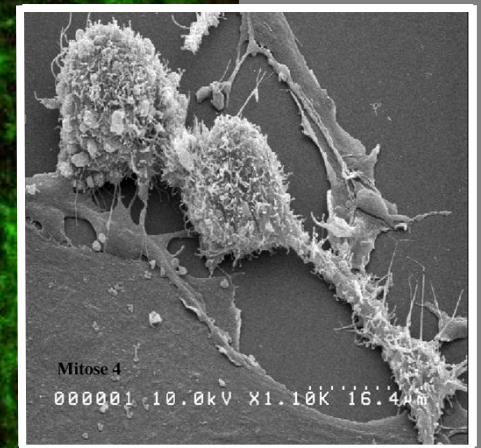
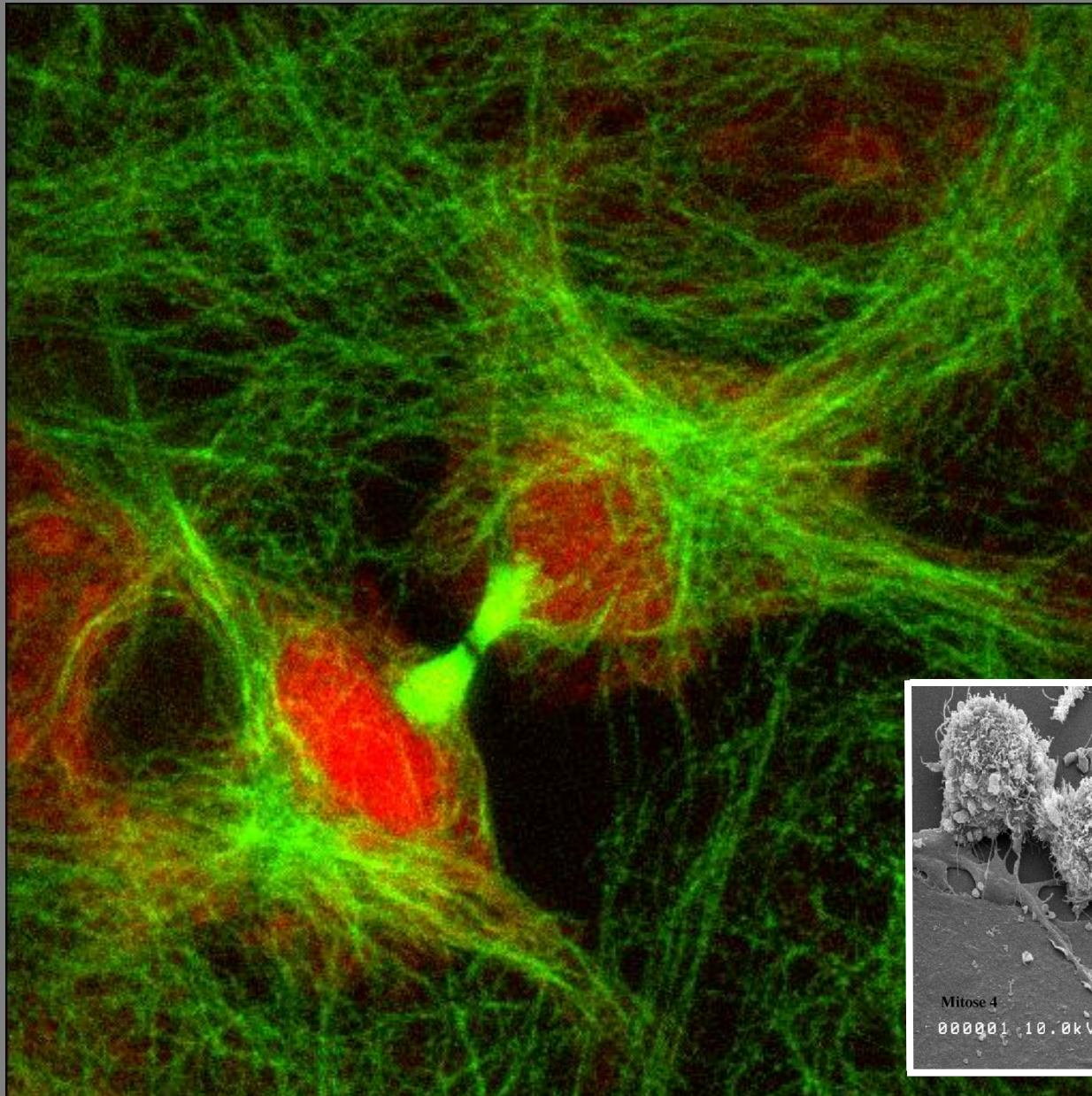




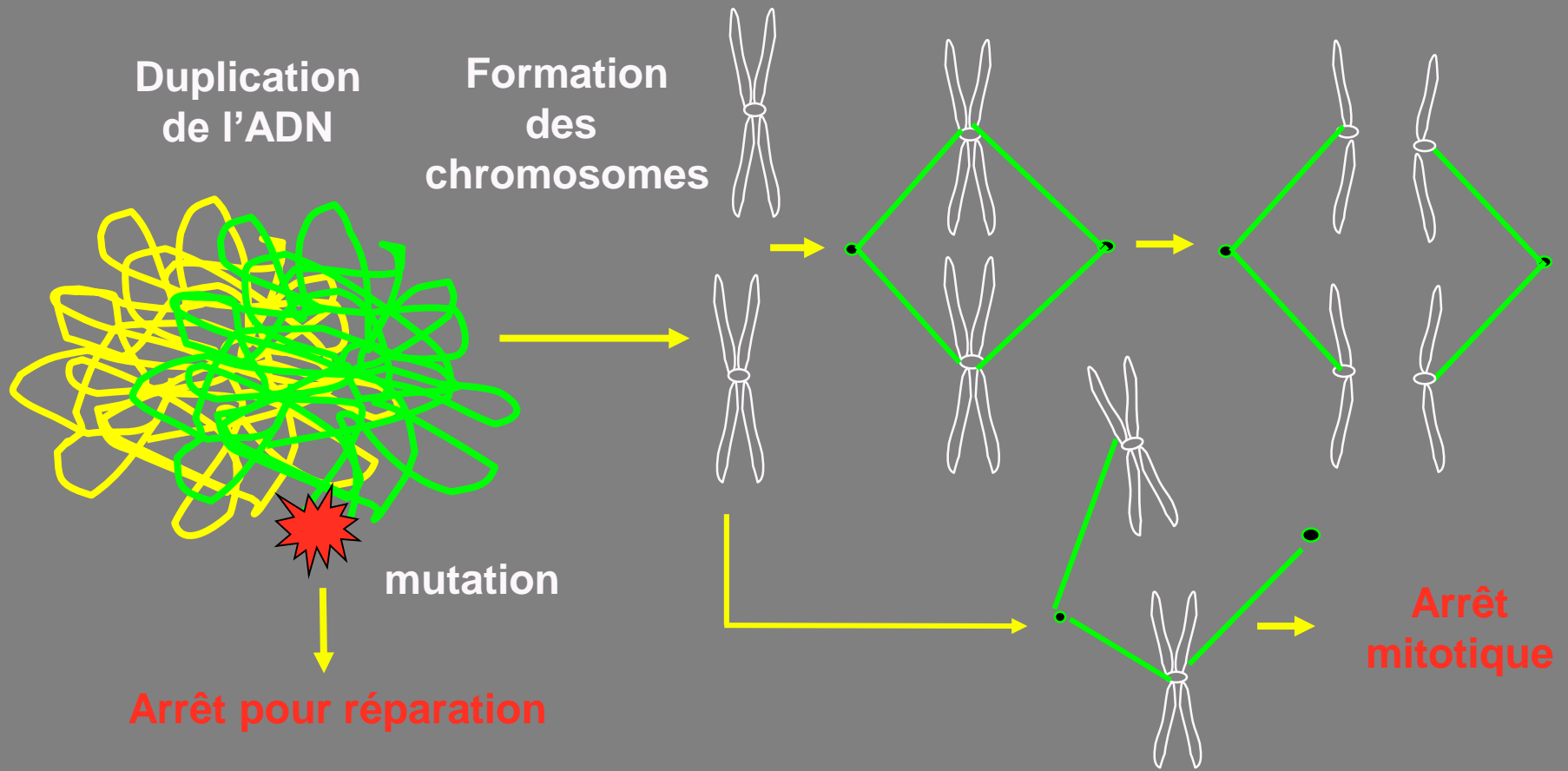






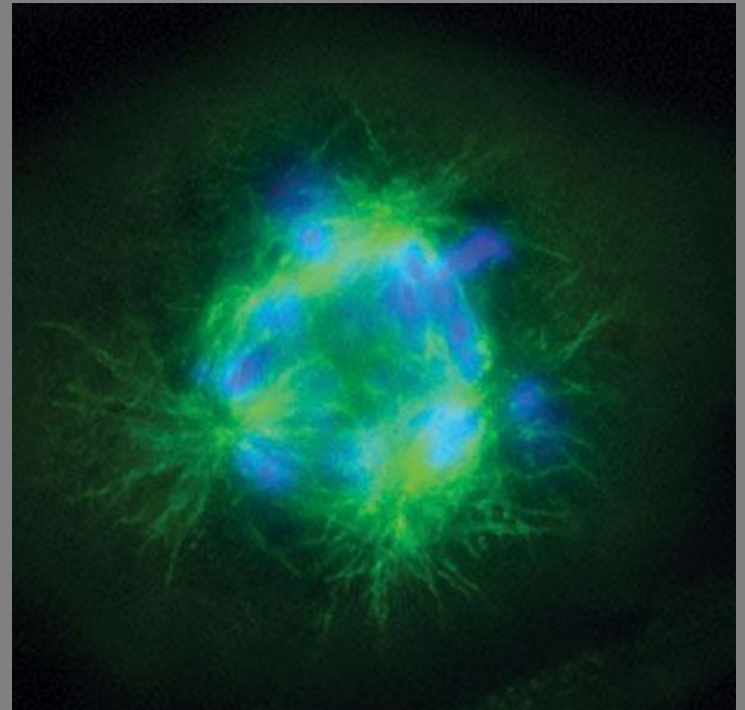
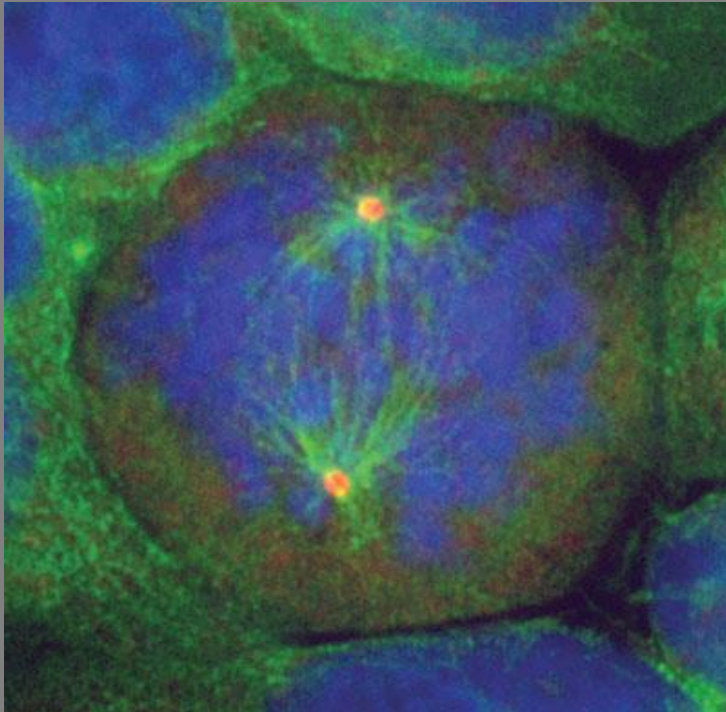


# COORDINATION ET CONTRÔLES DE QUALITÉ





# 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:

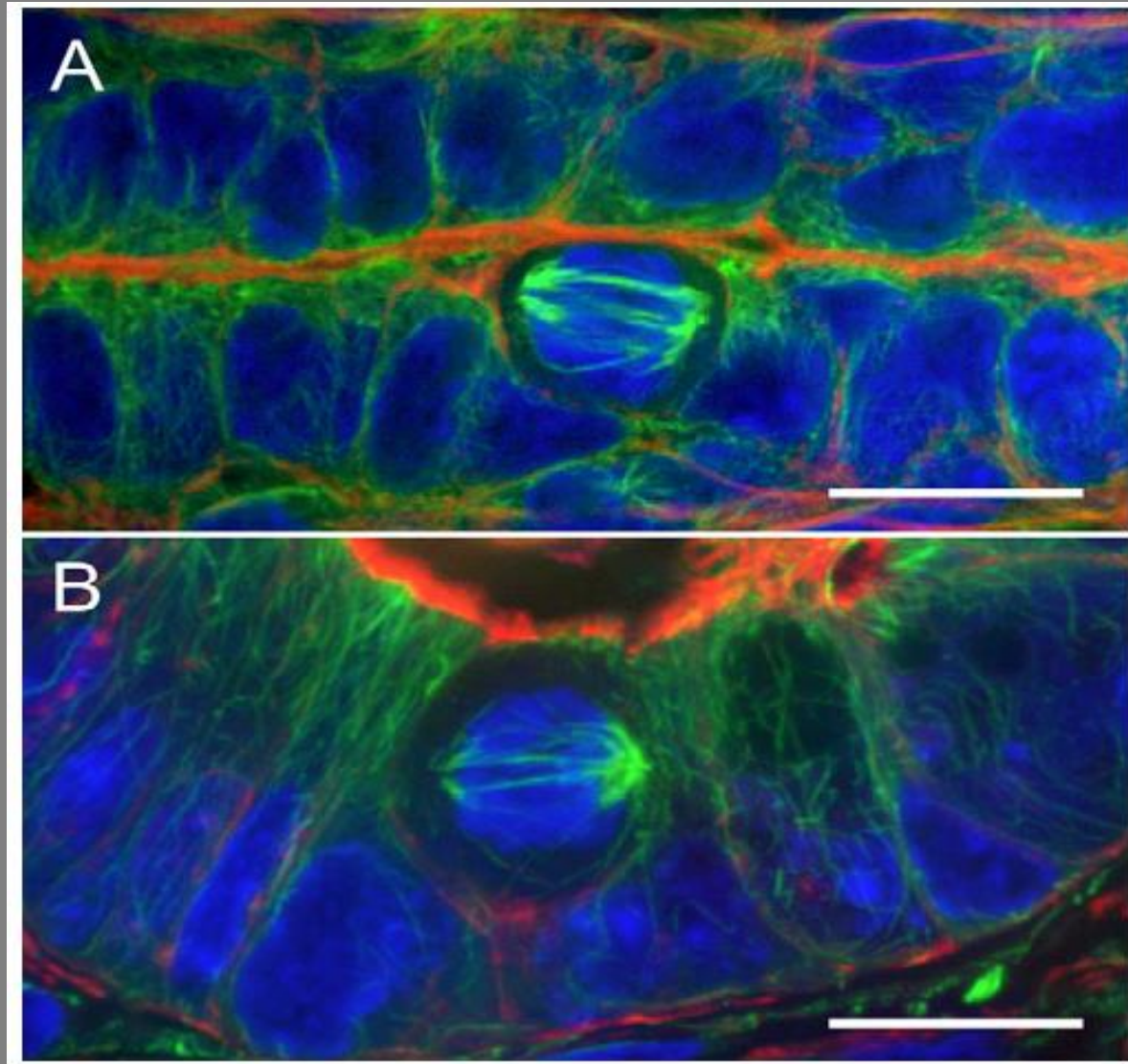
INDÉPENDANCE AUX SIGNAUX DE PROLIFÉRATION  
INSENSIBILITÉ AUX SIGNAUX D'ARRÊT  
ABOLITION DE L'APOPTOSE  
CAPACITÉ À PROLIFÉRER DE FAÇON ILLIMITÉE  
ACQUISITION D'UN POUVOIR INVASIF  
CAPACITÉ À SUSCITER L'ANGIOGENÈSE

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

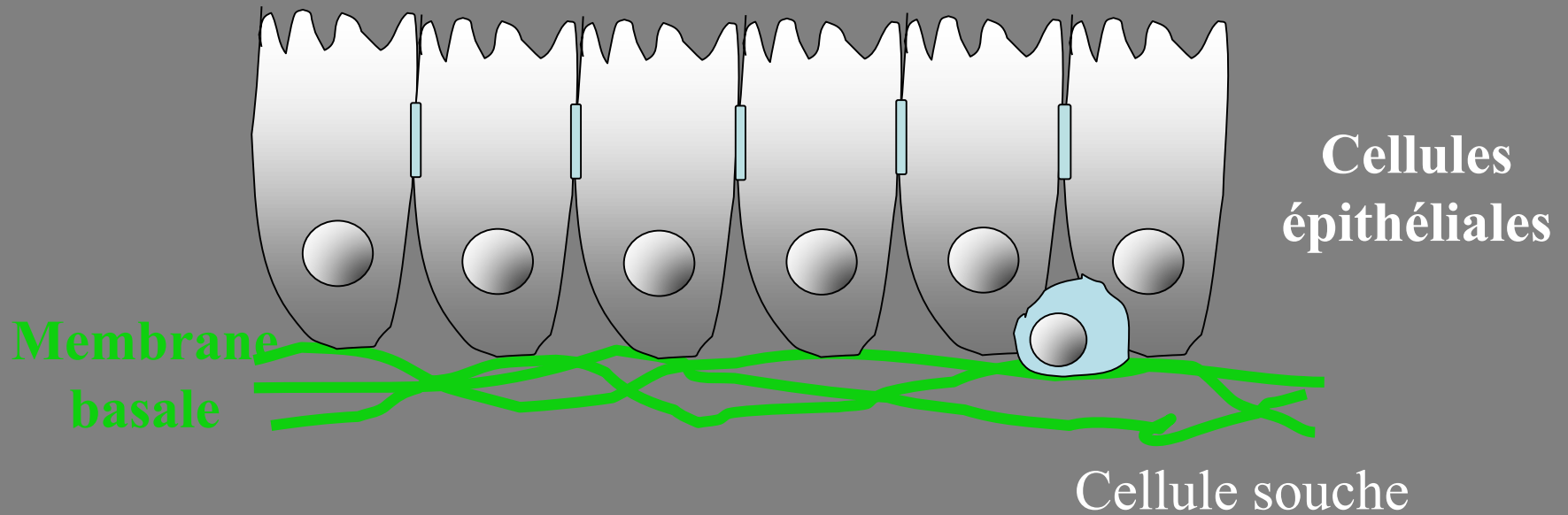
**LA TUMEUR VUE COMME UN QUASI ORGANE**

**RÔLE DU STROMA**  
**LA NOTION DE CELLULE SOUCHE**  
**L'ANGIOGÈNESE**

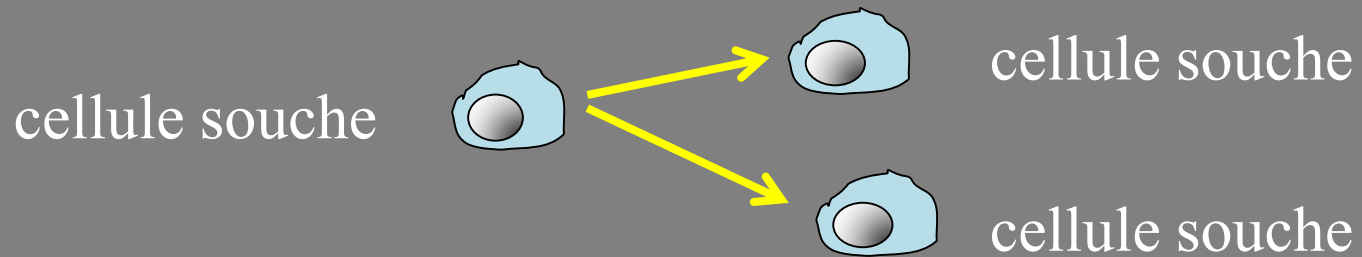
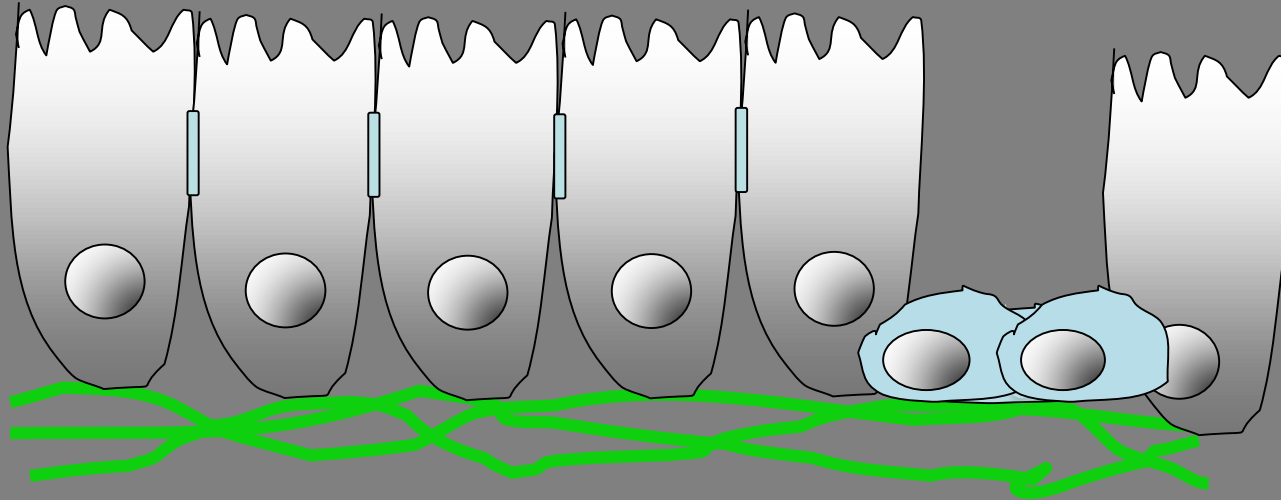
# LA MITOSE : C'EST AUSSI LA DESTINÉE CELLULAIRE



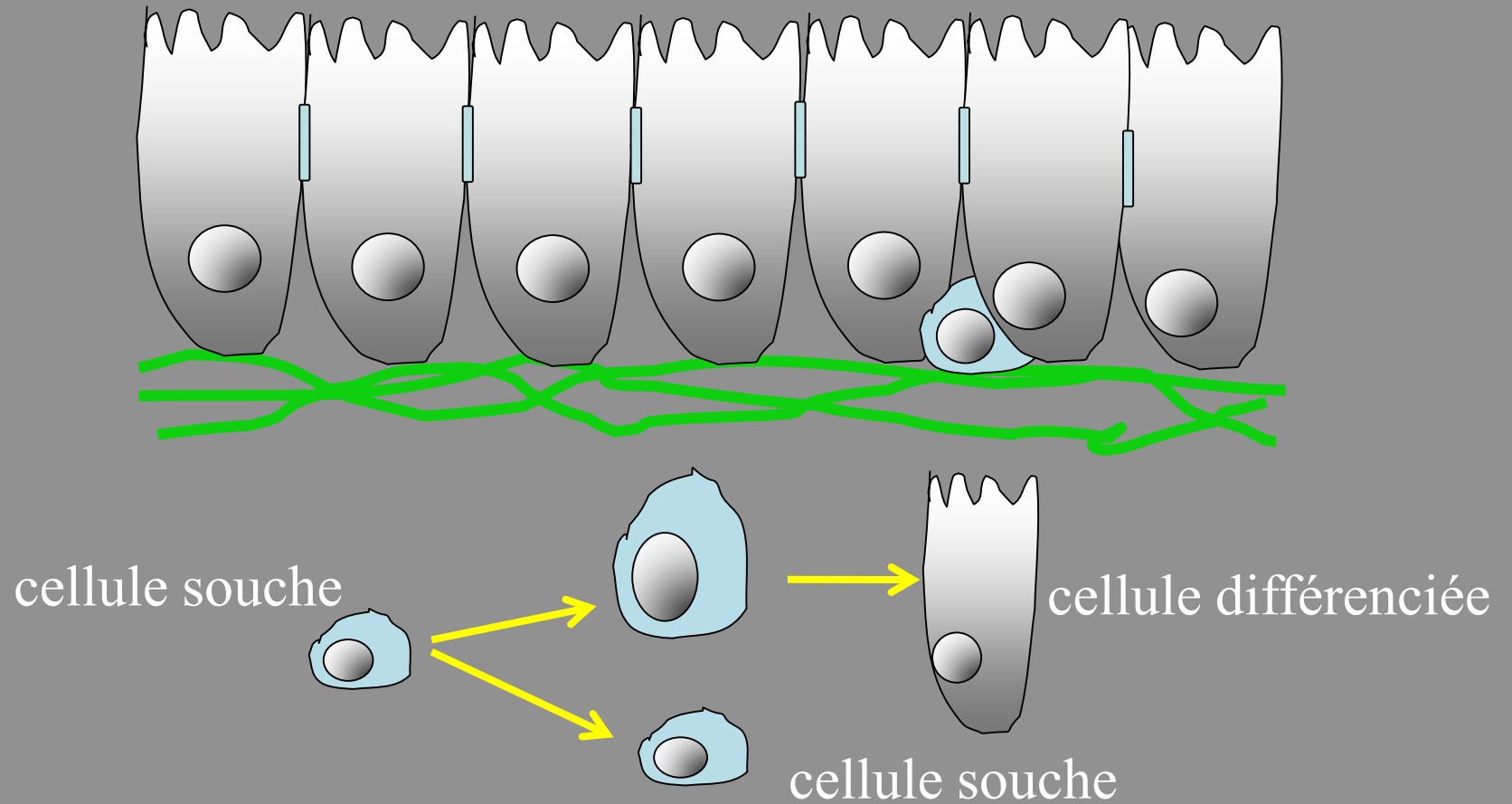
# DIVISION CELLULAIRE AU SEIN D'UN TISSU: SYMÉTRIQUE OU ASYMÉTRIQUE ?



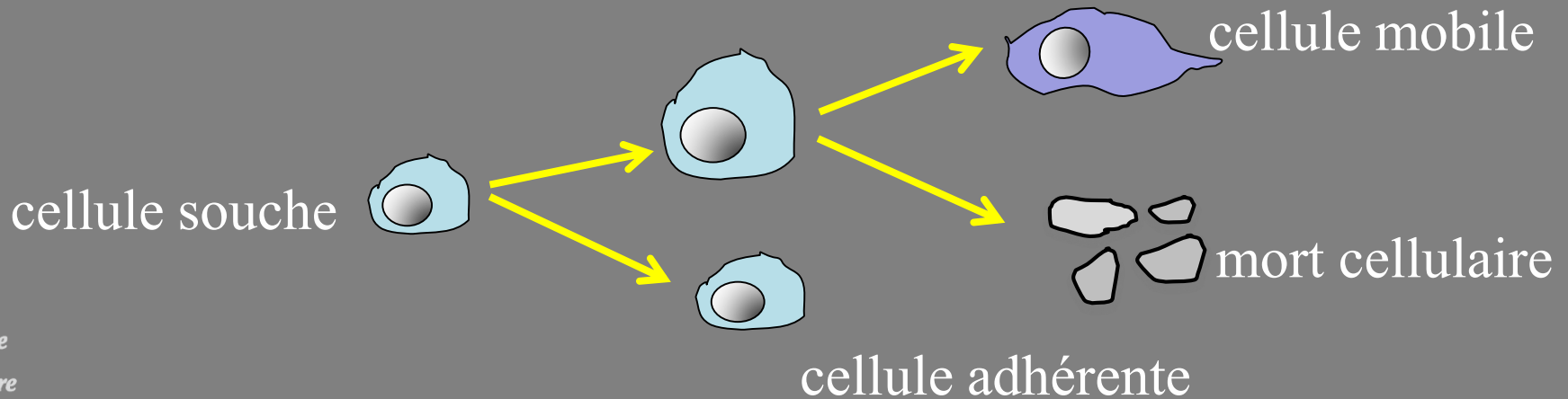
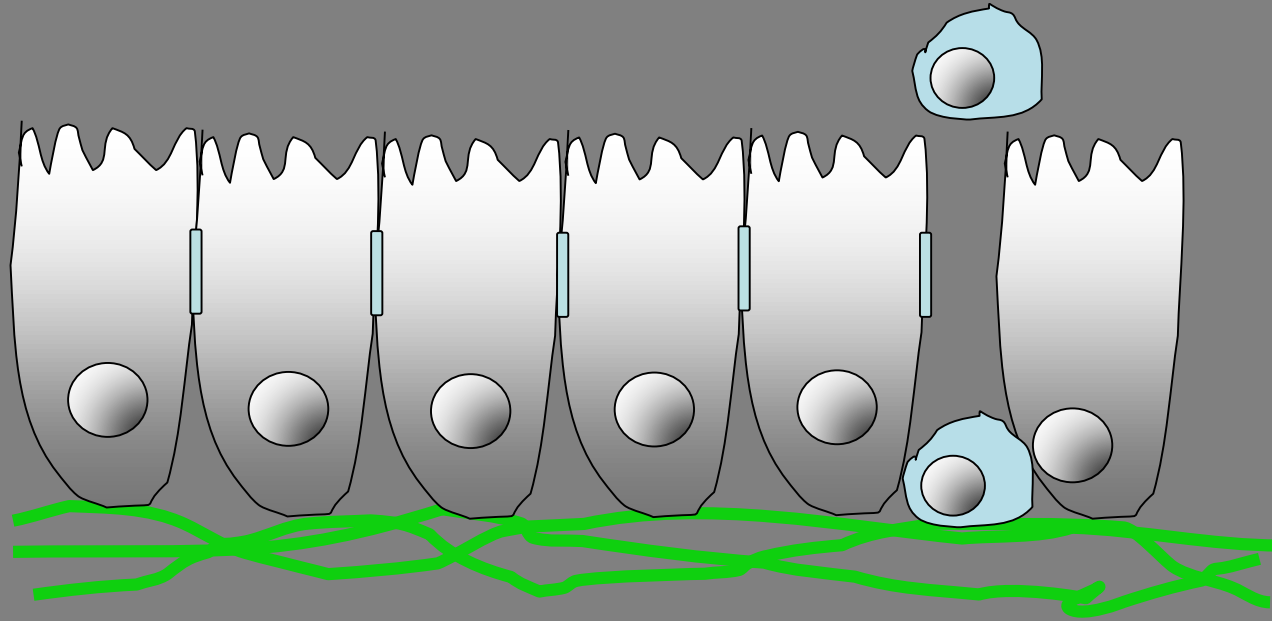
# DIVISION SYMÉTRIQUE



# DIVISION ASYMÉTRIQUE

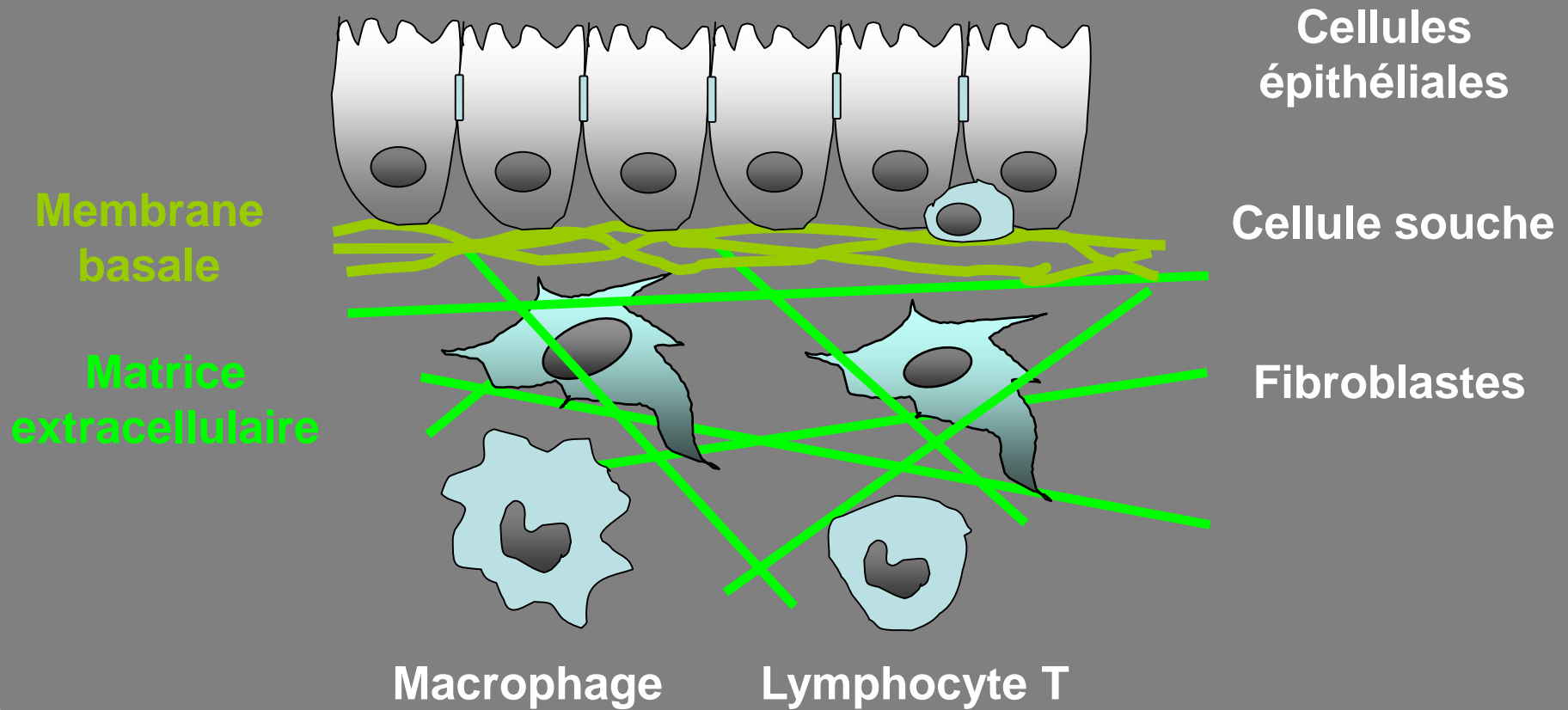


# PERTE D'ADHÉRENCE

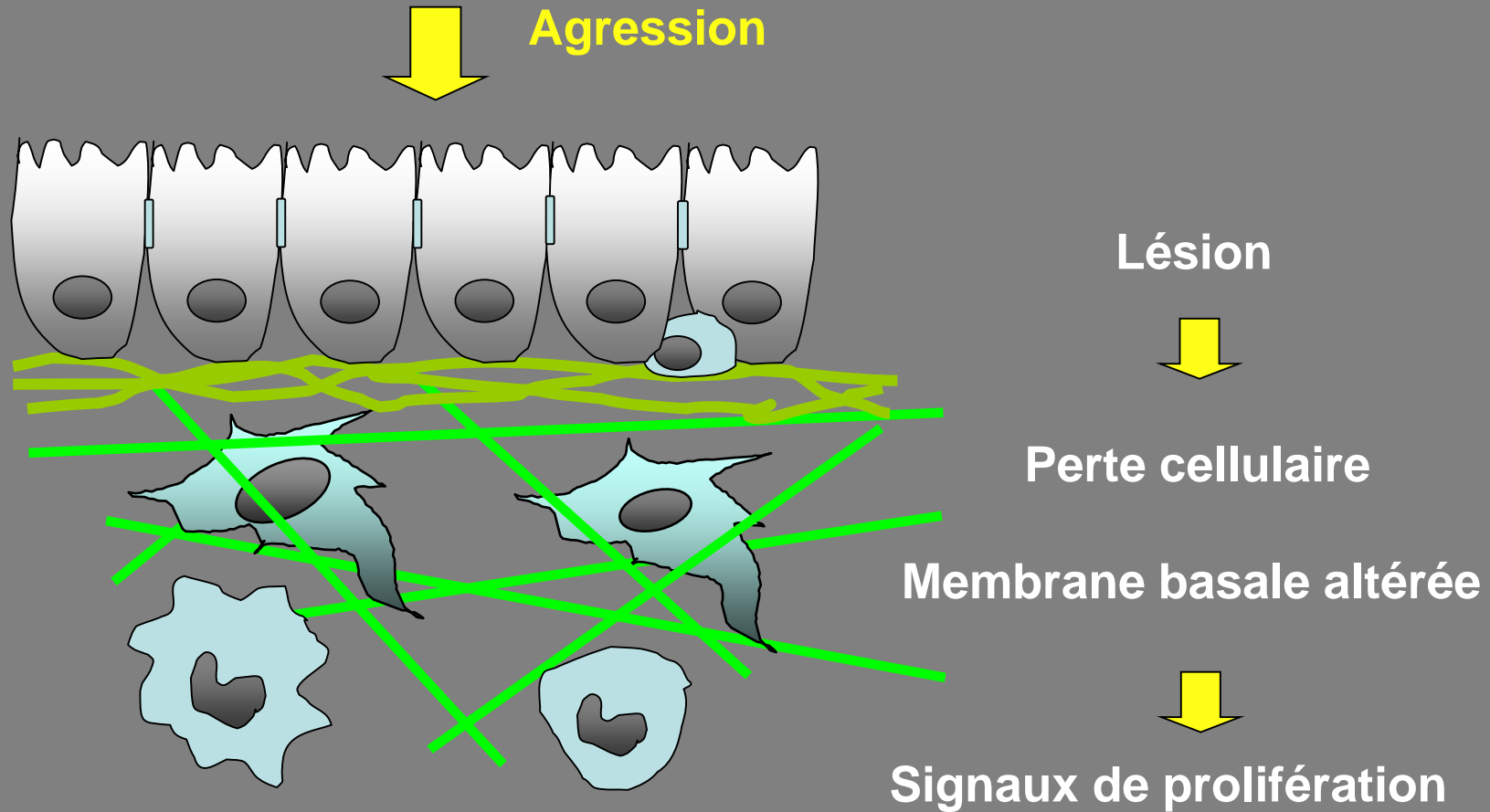




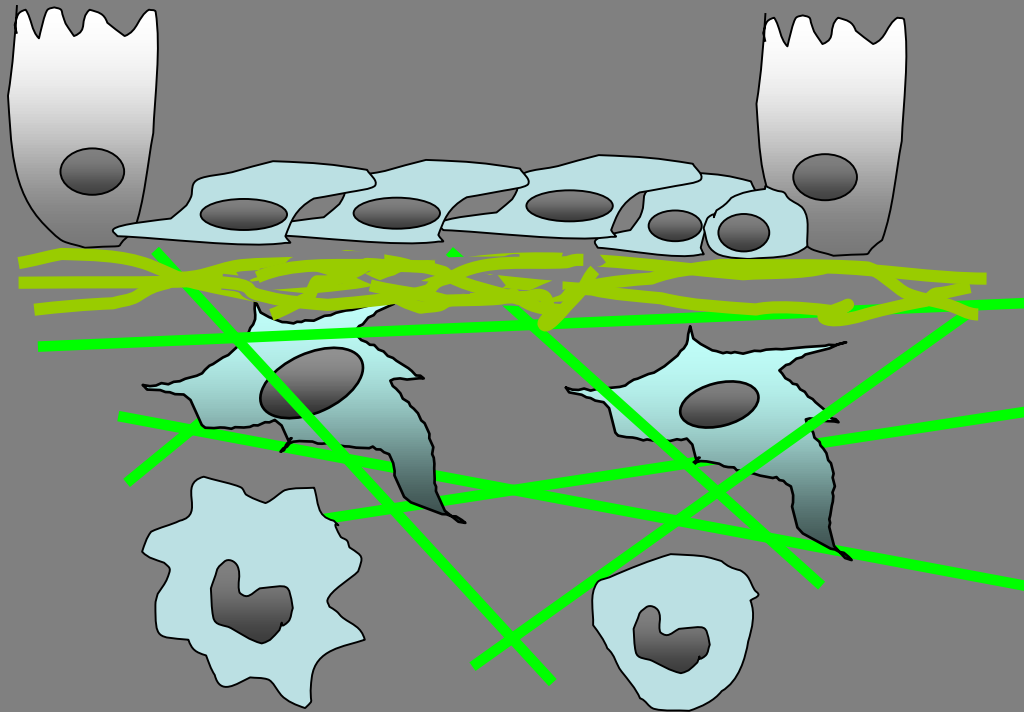
# LA CELLULE : ÉLÉMENT D'UNE STRUCTURE PLUS COMPLEXE : TISSU, ORGANE



# RÉPARATION D'UNE BLESSURE



# RÉPARATION D'UNE BLESSURE



Cellule souche  
Activée



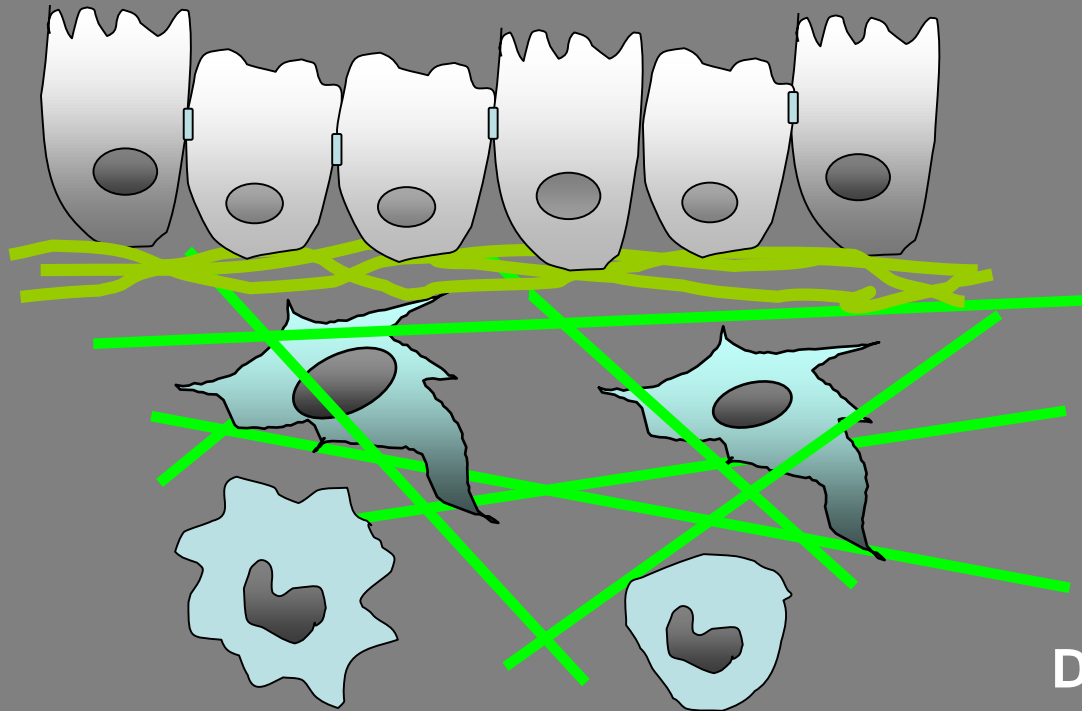
prolifération

Réparation  
membrane basale



Signaux d'arrêt

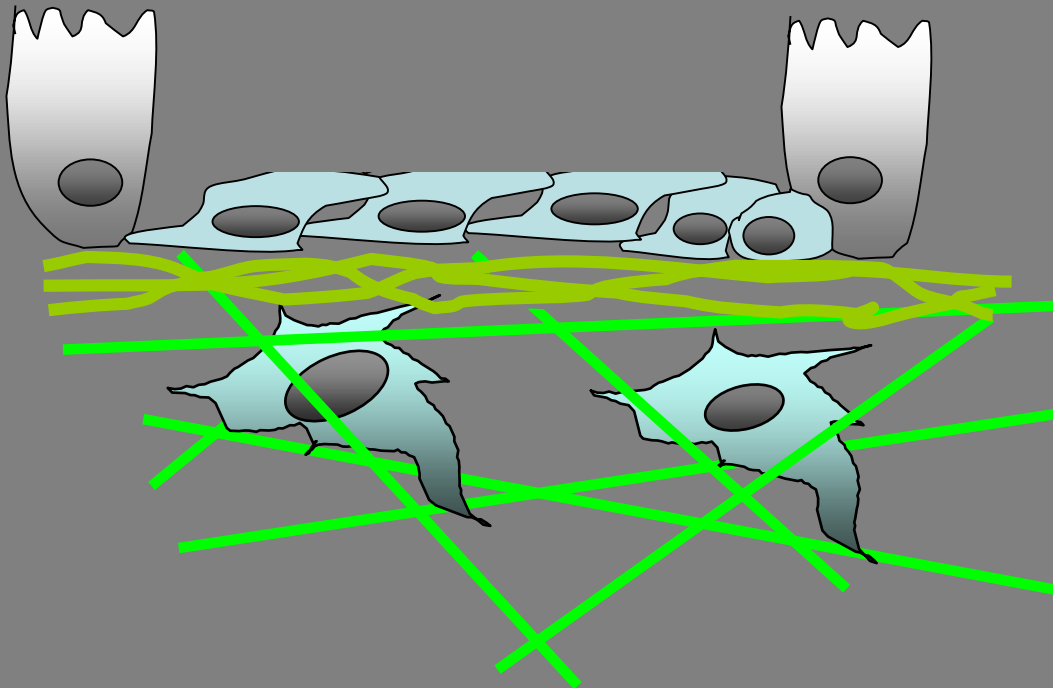
# PROLIFÉRATION COMPENSATOIRE CONTRÔLÉE



Normalisation de  
la structure :

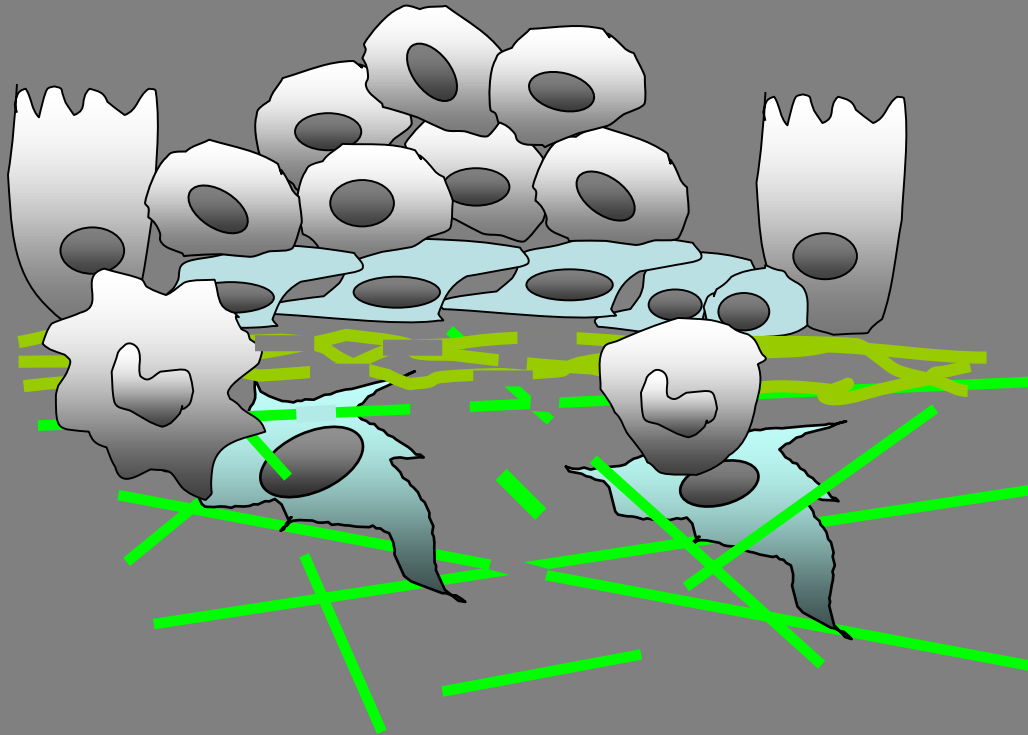
Différenciation cellulaire  
Contacts intercellulaires

# ÉLIMINATION DES CELLULES DÉVIANTES



Intervention  
du système immunitaire :  
Macrophages, Lymphocytes T

# INFLAMMATION ET CANCER



Inflammation  
chronique



Altération permanente  
matrice extracellulaire



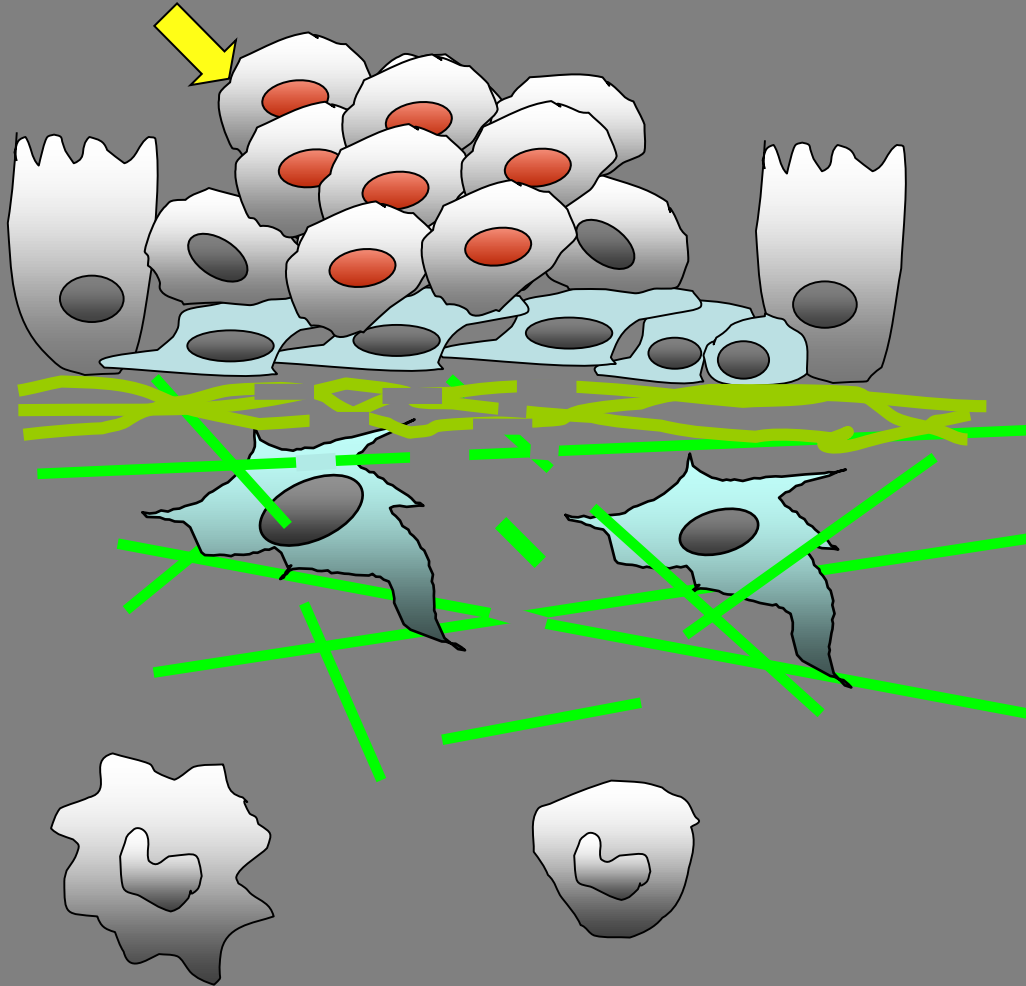
Signaux de  
prolifération et de  
survie en condition  
de stress



Maintien d'un pool  
de cellules souches  
activées

# INFLAMMATION ET CANCER

Mutation



Cellule insensible aux signaux d'arrêt

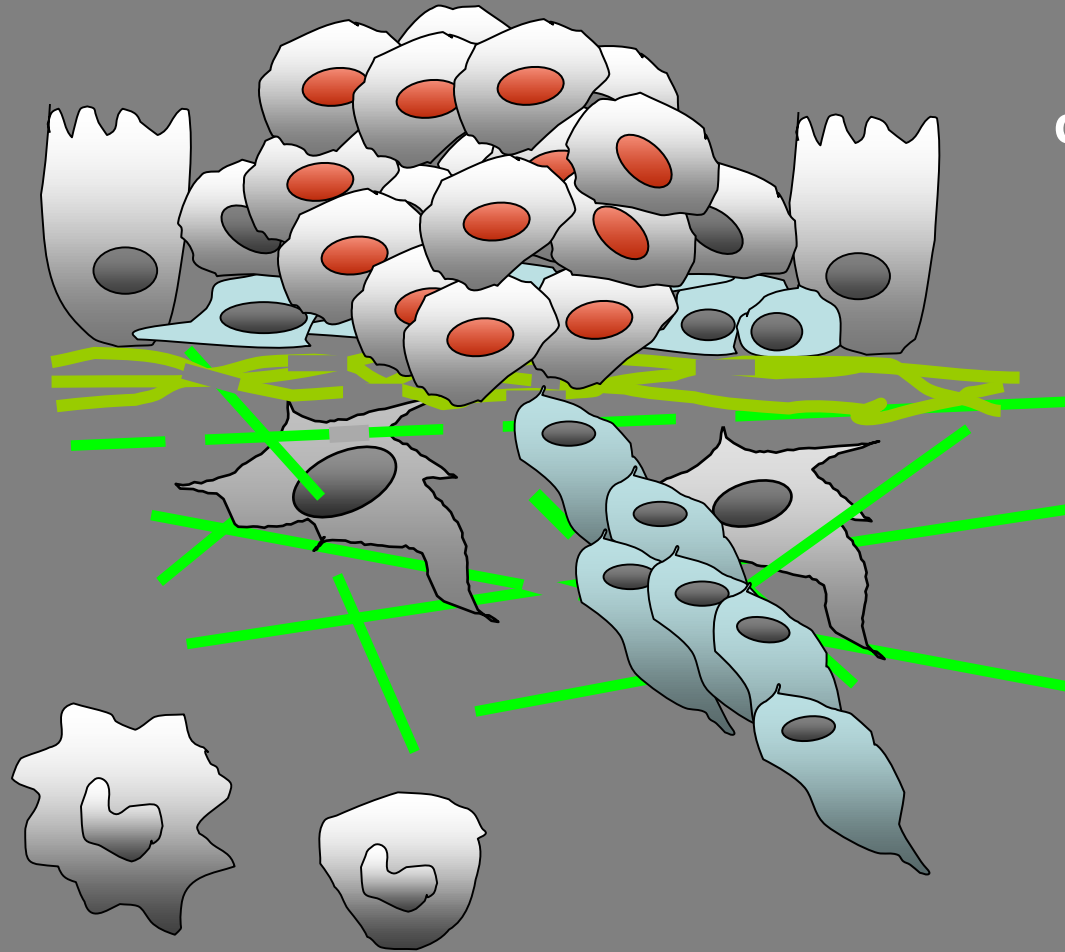


Prolifération accrue



Signaux bloquant l'activation des cellules du système immunitaire

# LA COMMUTATION ANGIOGÉNIQUE



Les cellules au centre de la tumeur manquent d'oxygène



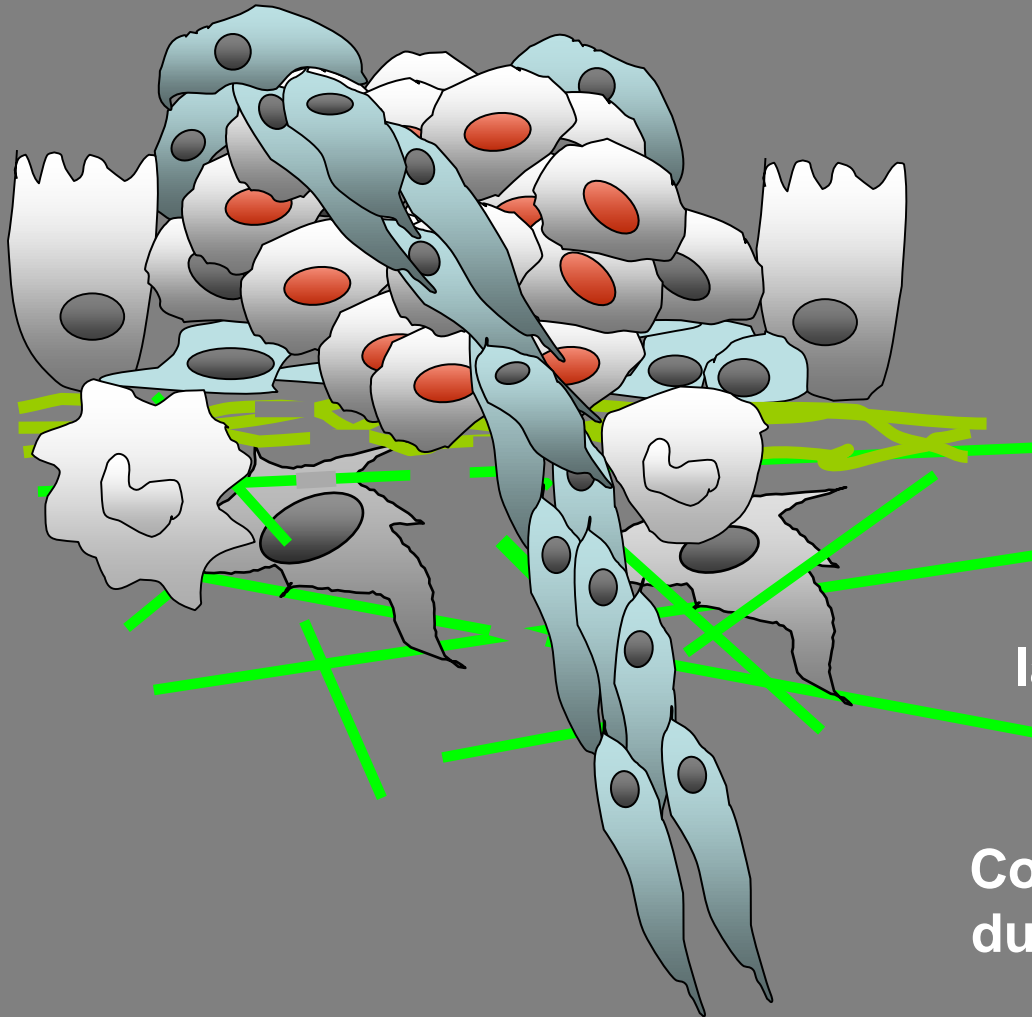
Production de signaux pro-angiogéniques



Co-optation des cellules endothéliales des vaisseaux voisins



# LA TUMEUR : UN QUASI ORGANE

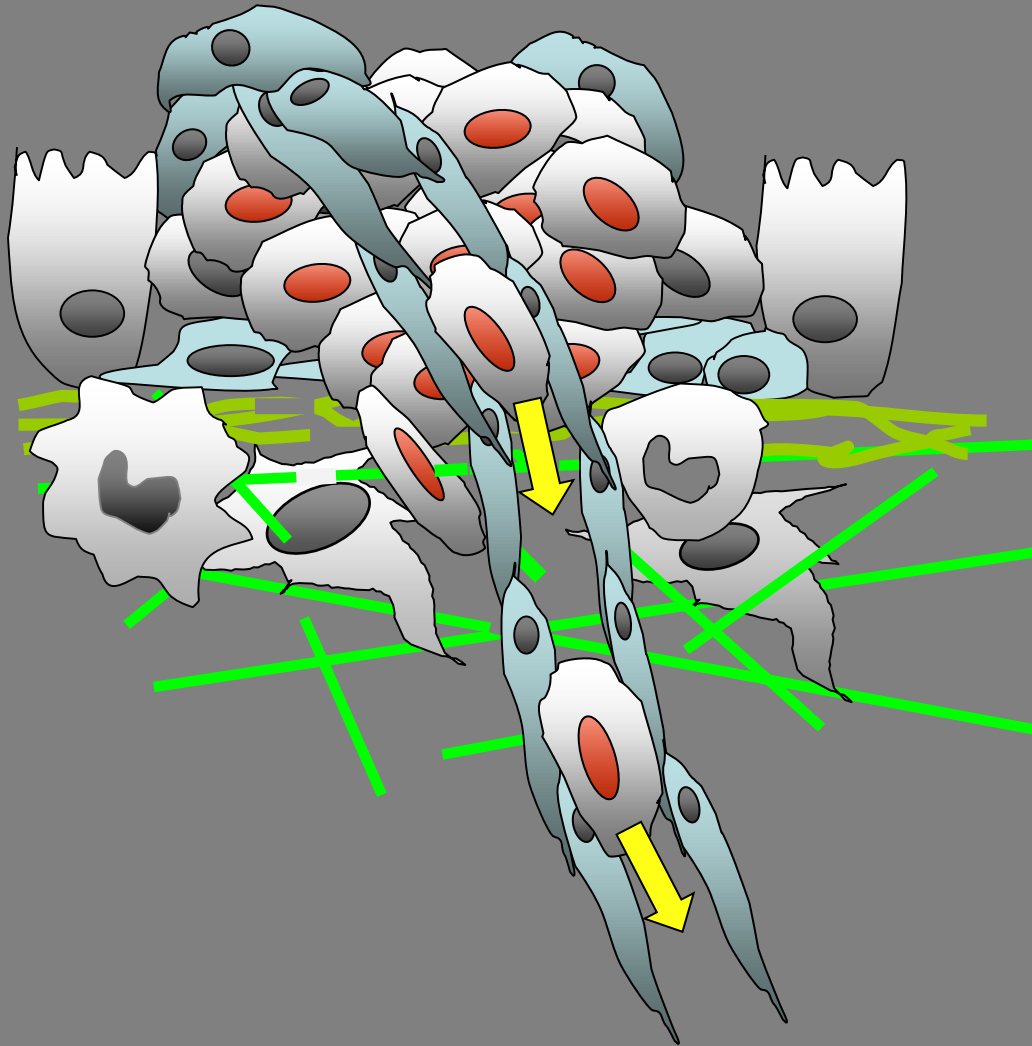


Formation de  
vaisseaux sanguins

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

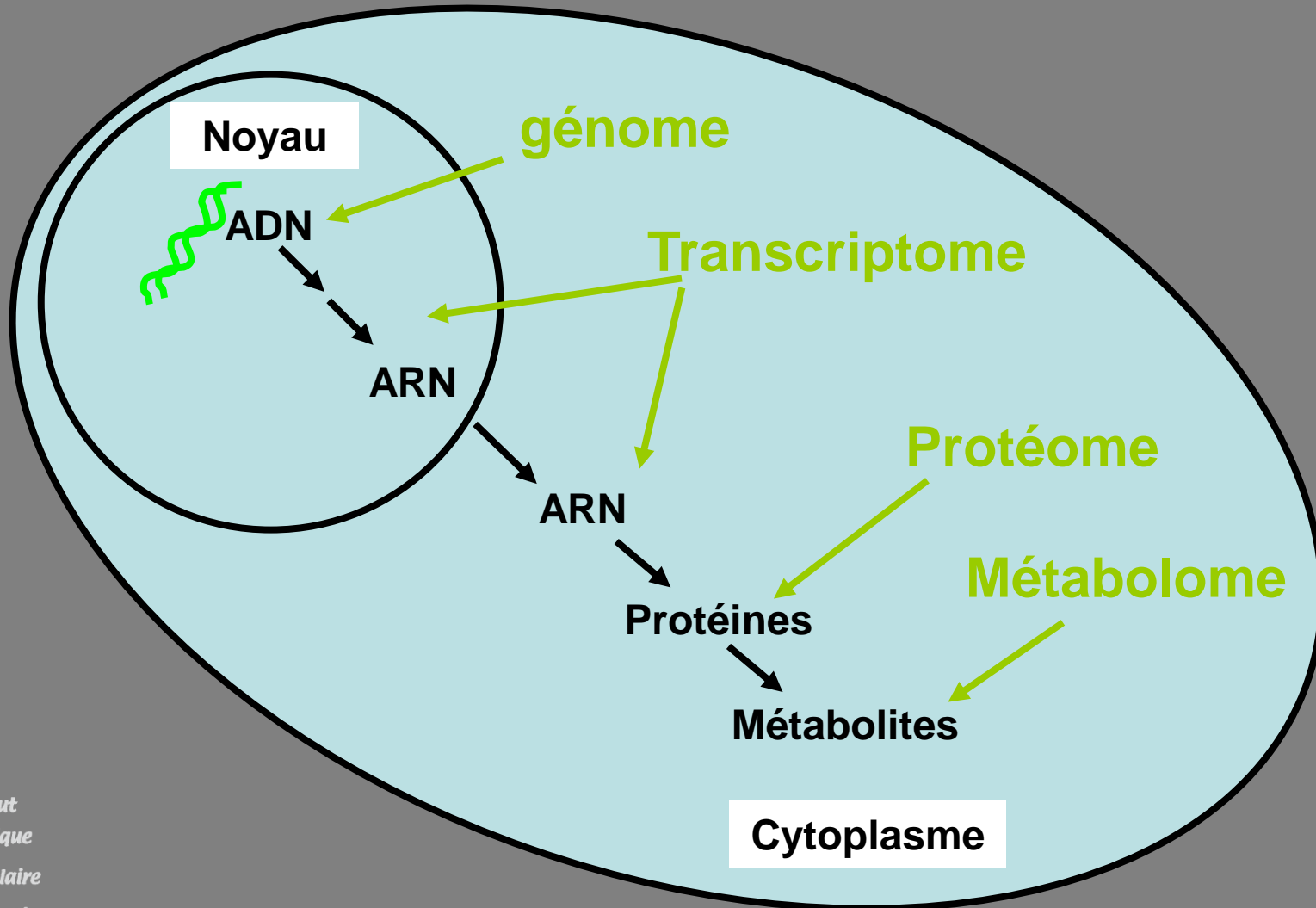
# LE GÉNOME HUMAIN EN CHIFFRES

3 000 000 000 PAIRES DE BASES

23 000 GÈNES

300 000-600 000 PROTÉINES

# VERS UNE ANALYSE GLOBALE DE L'EXPRESSION DU GÉNOME

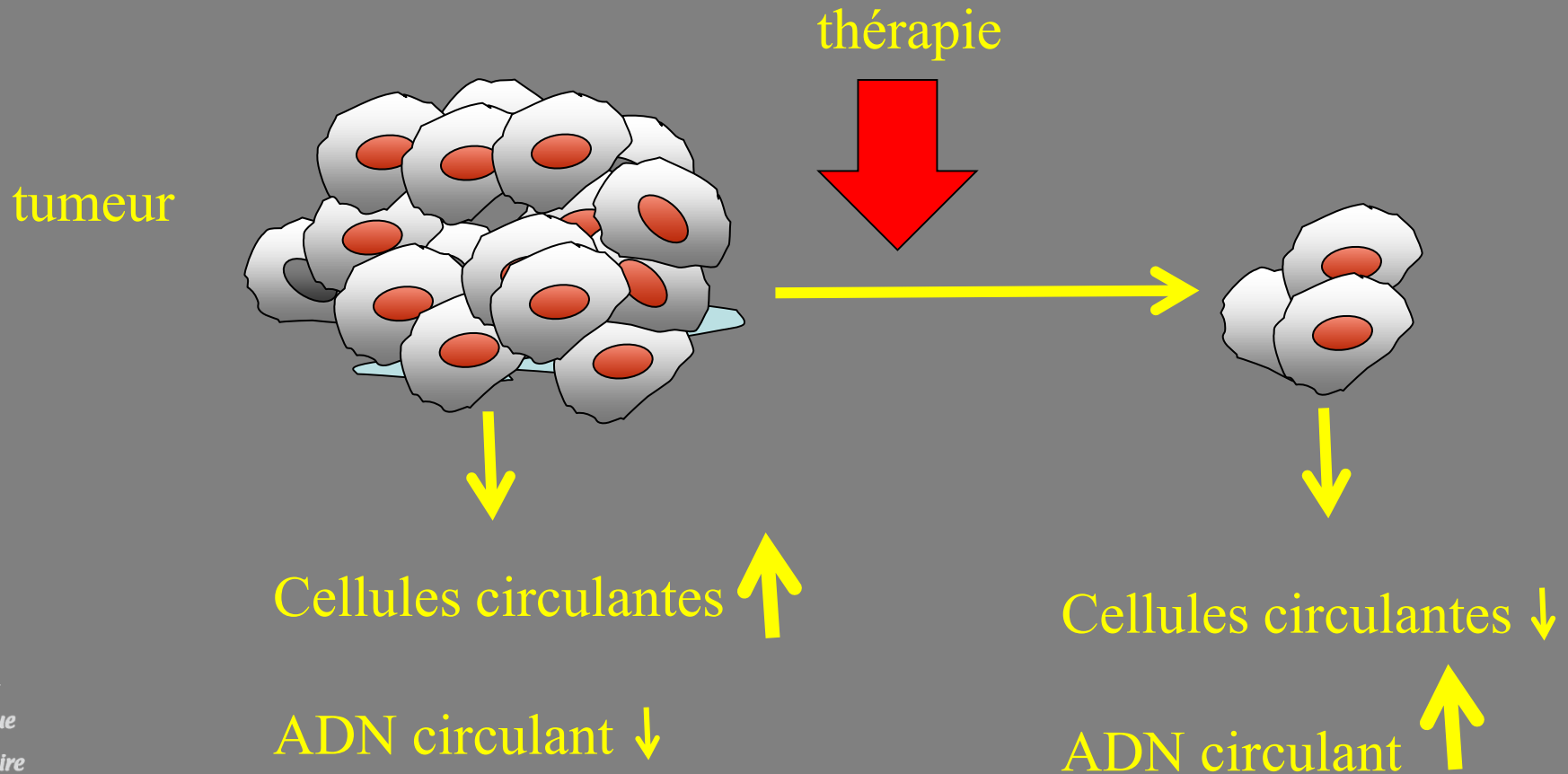


# UN DÉFI COLOSSAL: LA GESTION DES DONNÉES



# DÉVELOPPEMENTS RÉCENTS:

## CELLULES TUMORALES ET ADN CIRCULANTS NOTION DE BIOPSIE LIQUIDE



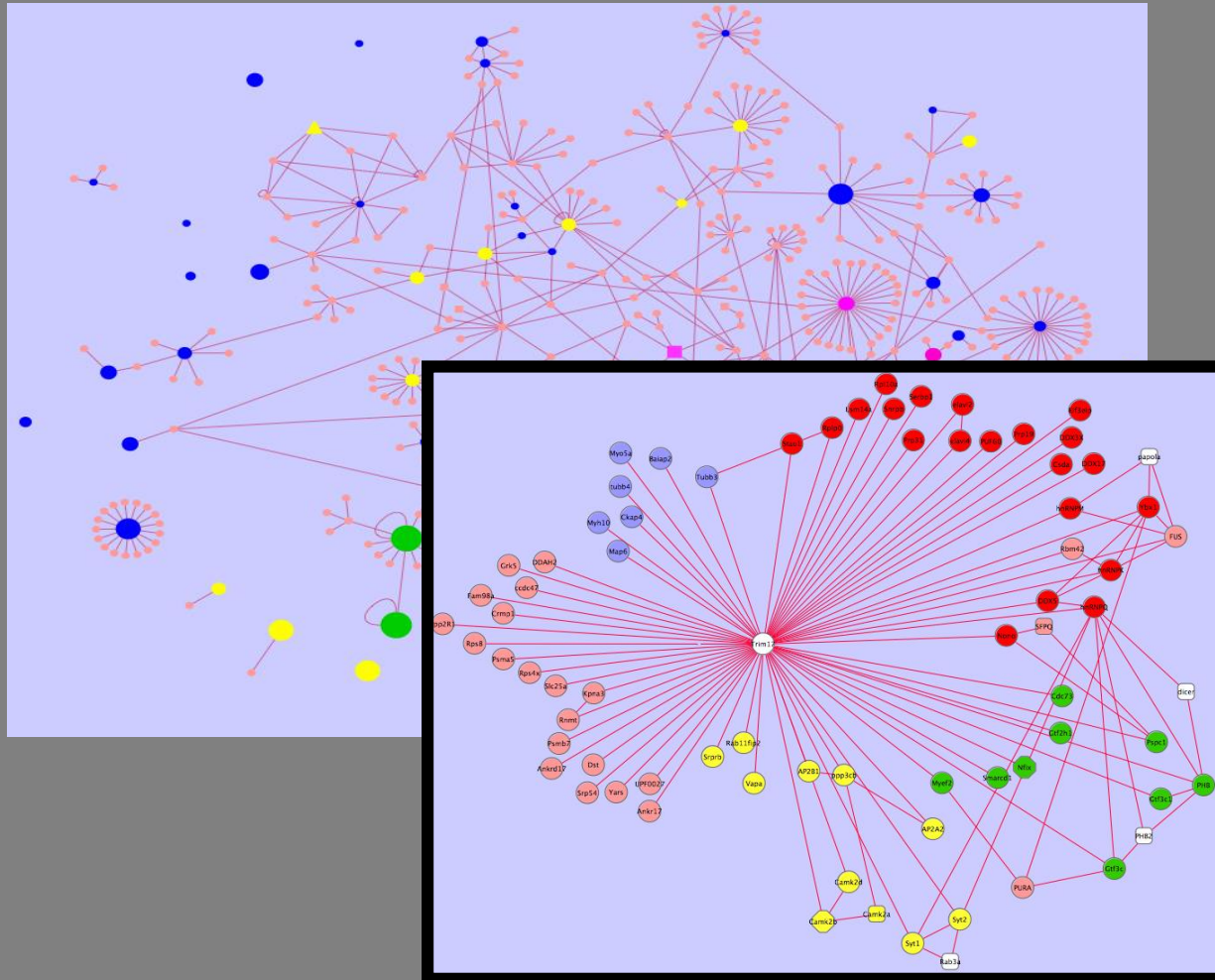


**UNE DIFFICULTÉ:**

**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](http://iste-edition.fr)

COLLECTION CHIMIE MOLÉCULAIRE, VERTE, MÉDICINALE ET PHARMACEUTIQUE

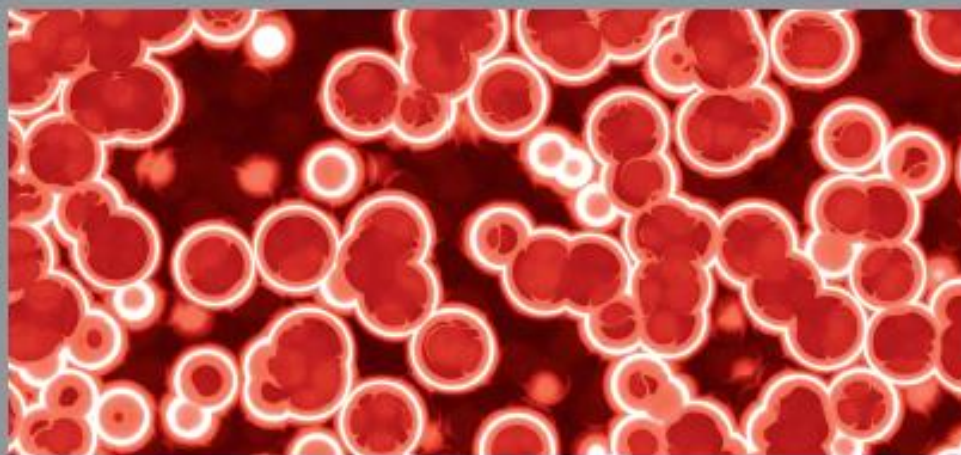
Jean-Marie Blanchard

# Le cancer, une maladie de l'immortalité

*les mécanismes moléculaires  
de la carcinogenèse*

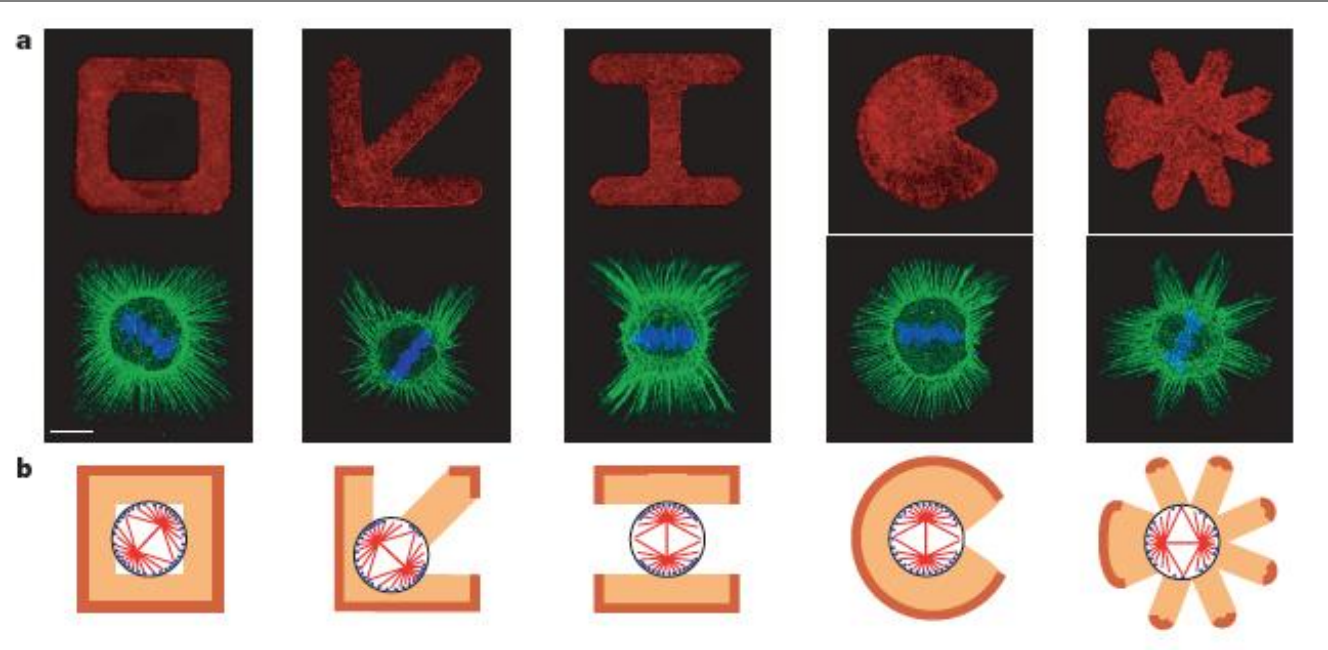
Jean-Marie Blanchard

Le cancer, une maladie de l'immortalité

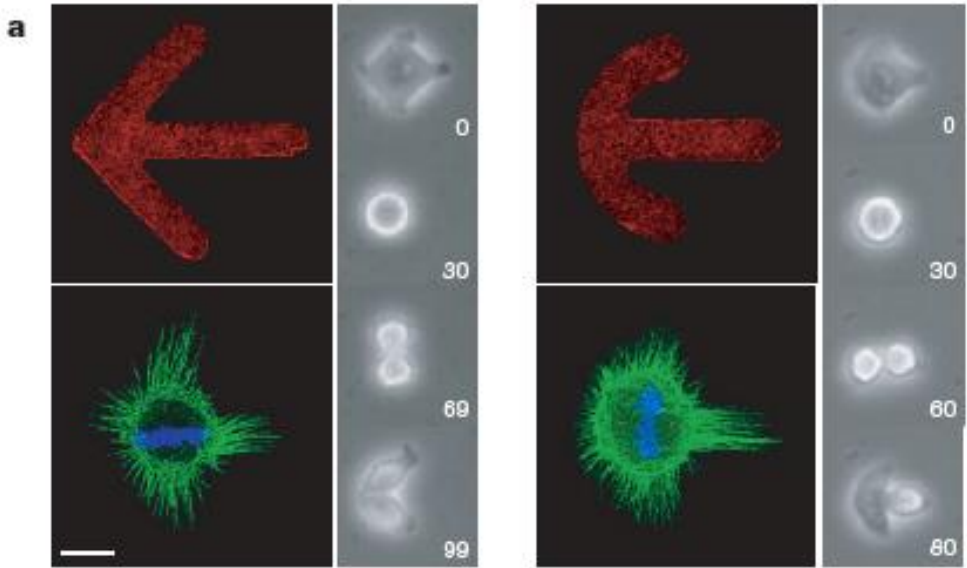


ISTE  
editions

# STROMA & DESTIN CELLULAIRE: UNE RELATION TROUBLE



Micropatterns



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

**LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES**

**LES ARN NON CODANTS**

# EPIGÉNÉTIQUE ?

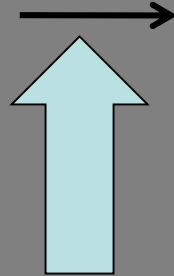
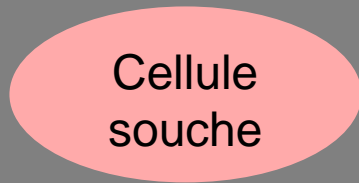
*« Etude des changements d'expression des gènes  
héritables au niveau somatique ou méiotique  
qui ne peuvent s'expliquer par un changement  
de la séquence de l'ADN »*

Riggs, Martienssen, Russo,

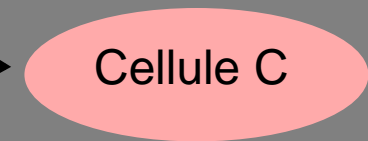
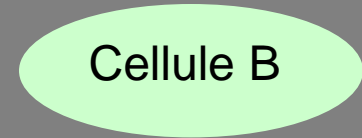
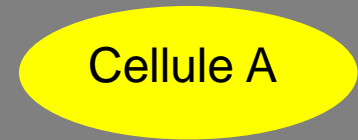
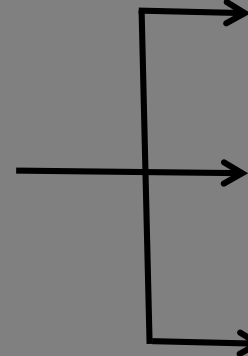
CSHL Press, 1996

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

Premières étapes  
stochastiques



Acquisition d'un  
déterminisme

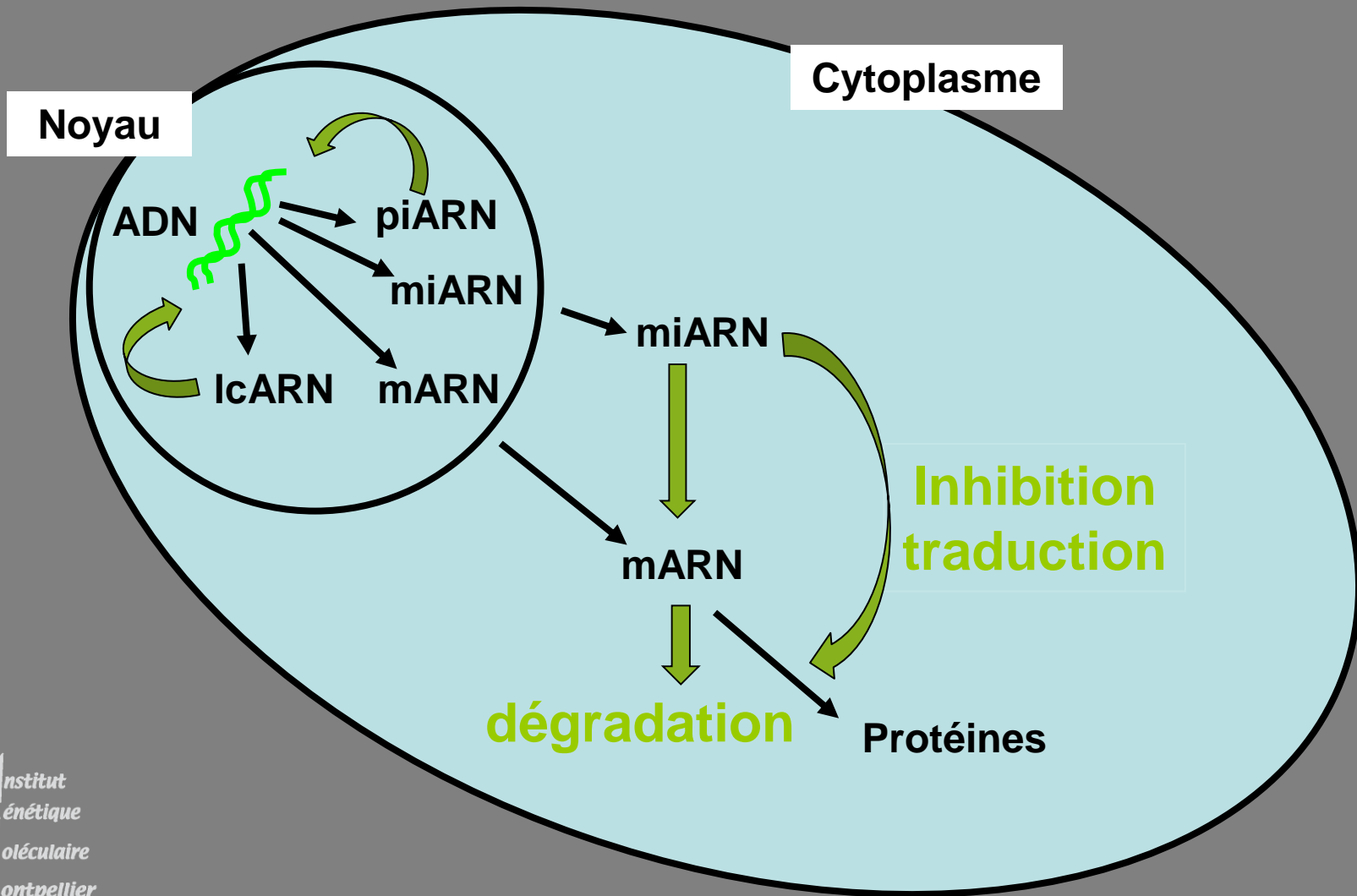


Facteurs intrinsèques  
& stimuli externes

~200 types cellulaires  
différents  
ÉPIGÉNOMES



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

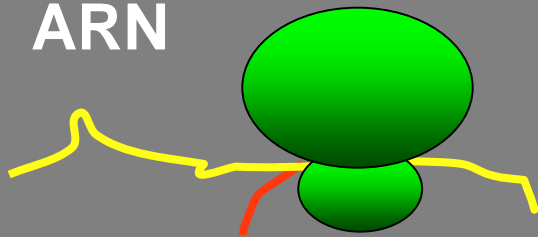


# LA TRADUCTION : ARN → PROTÉINE

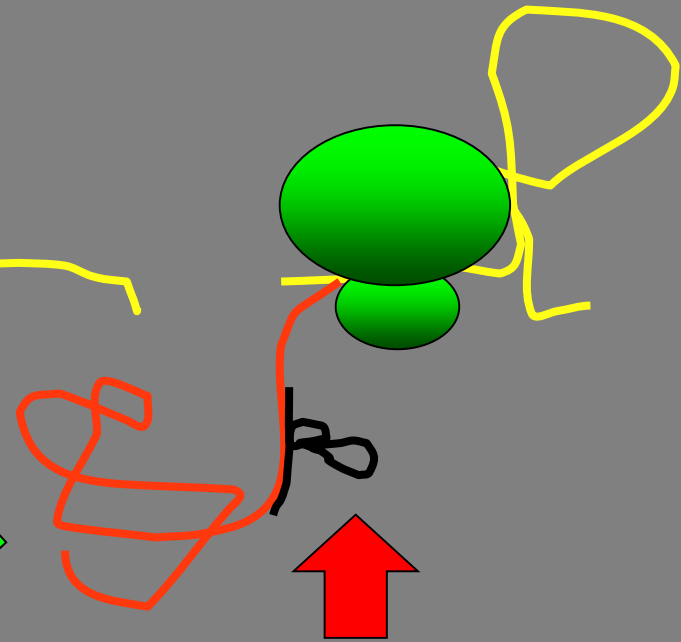
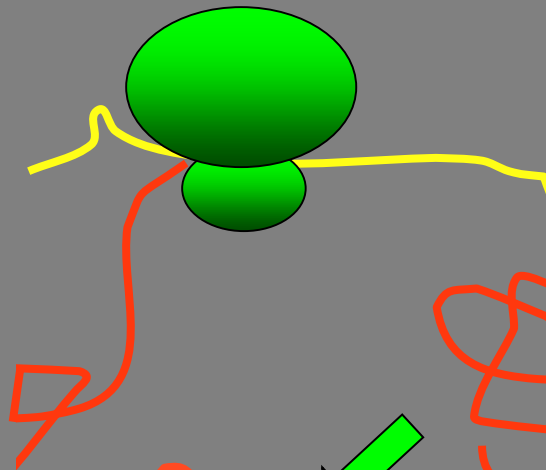
## MÉCANISME D'INTERFÉRENCE

Ribosome

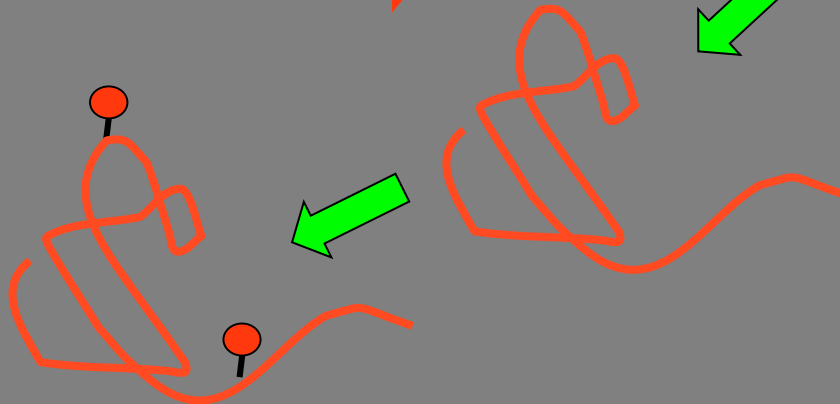
ARN



Peptide naissant



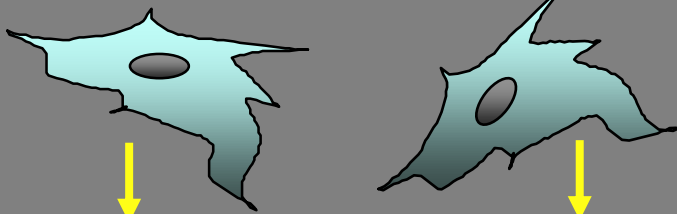
Inhibition  
dégradation



modifications

# LE TRANSCRIPTOME

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

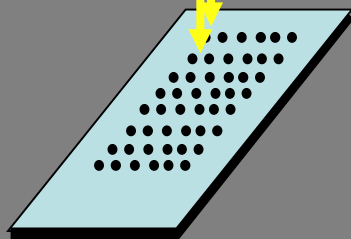


ARN

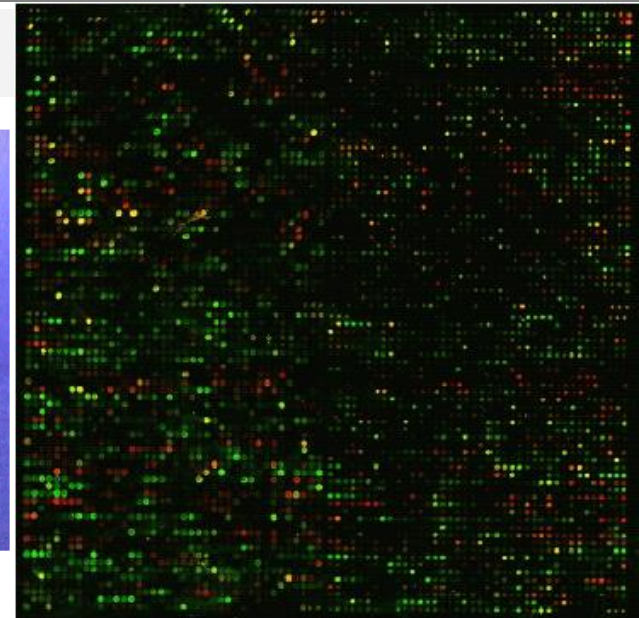
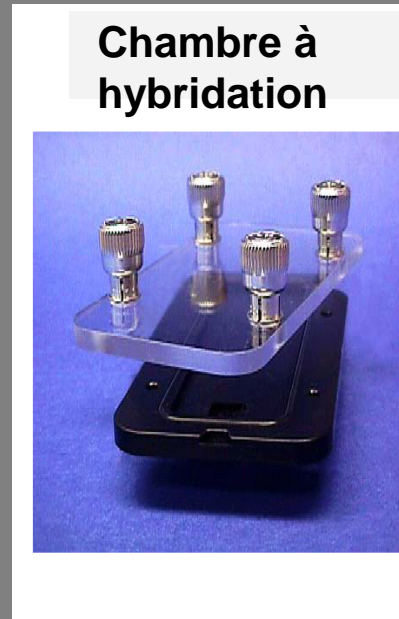
ARN

sonde

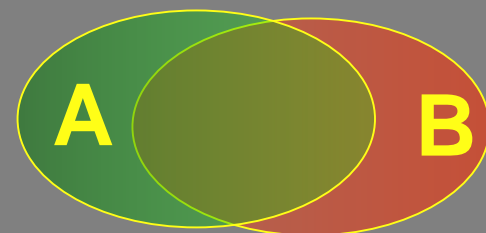
sonde



**Puce à ADN**

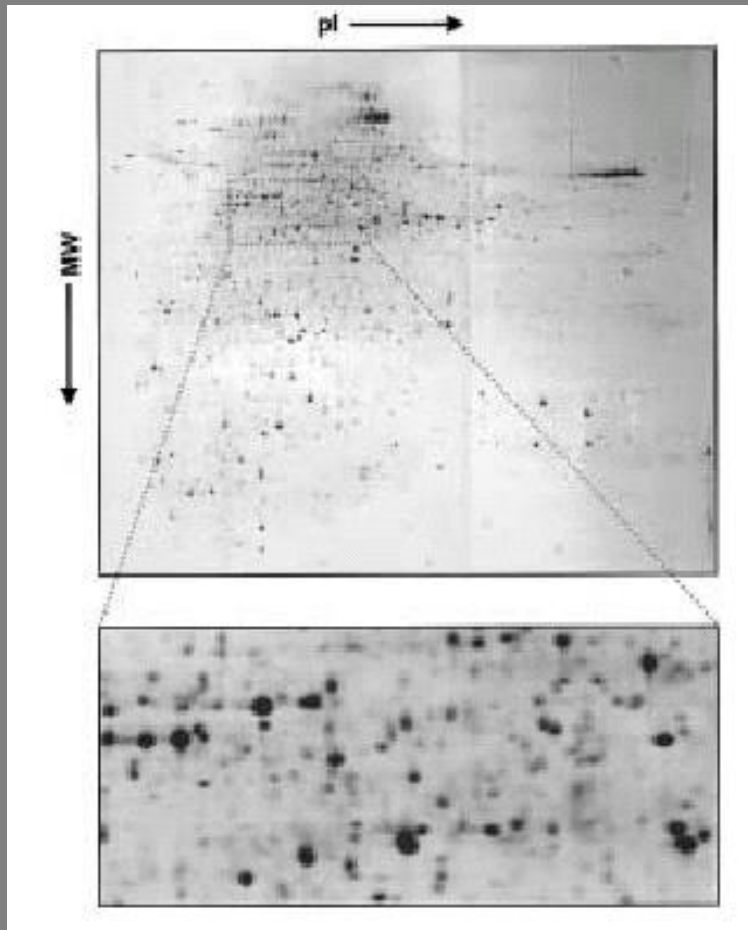


**Analyse**

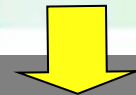
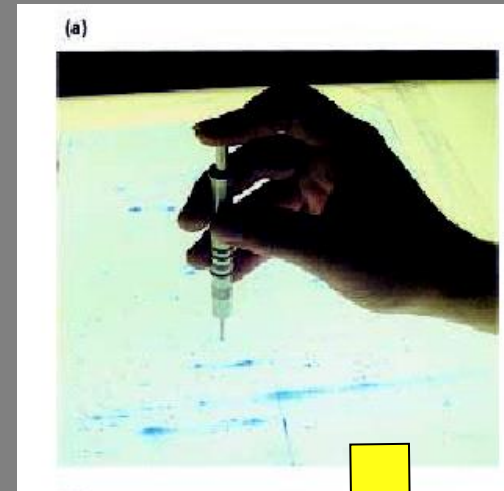


# LE PROTÉOME

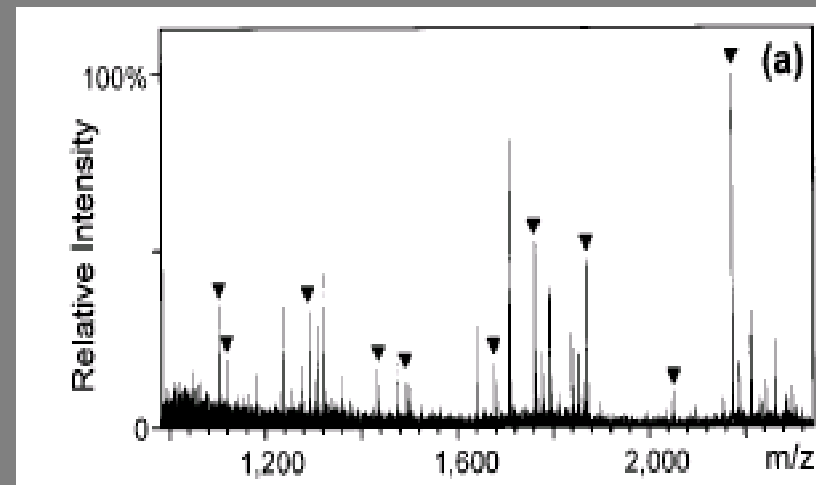
## Analyse électrophorétique



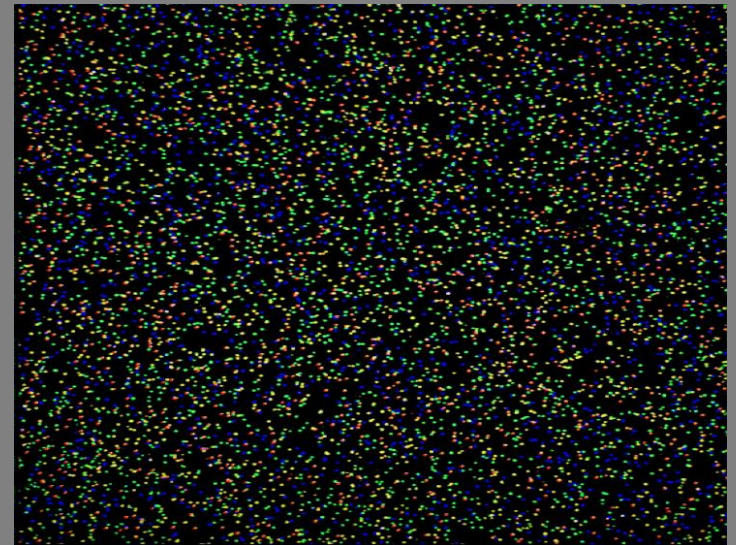
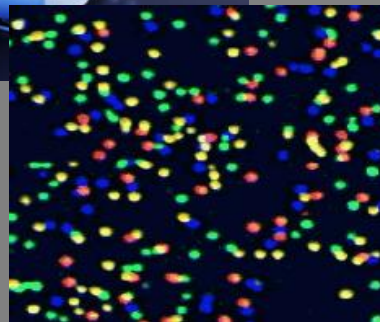
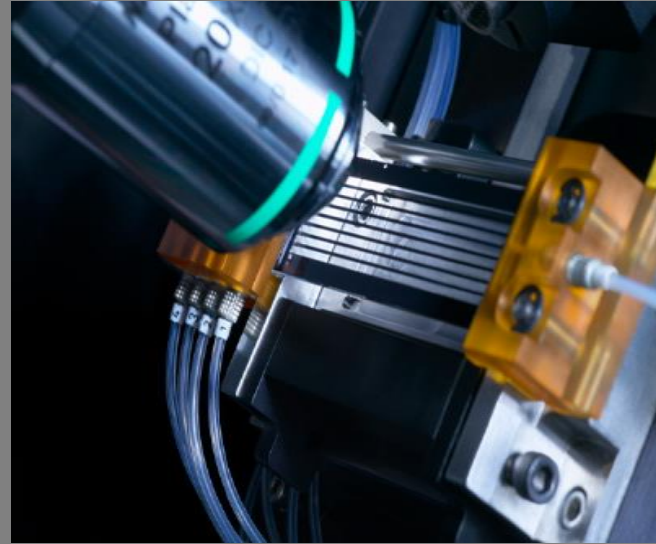
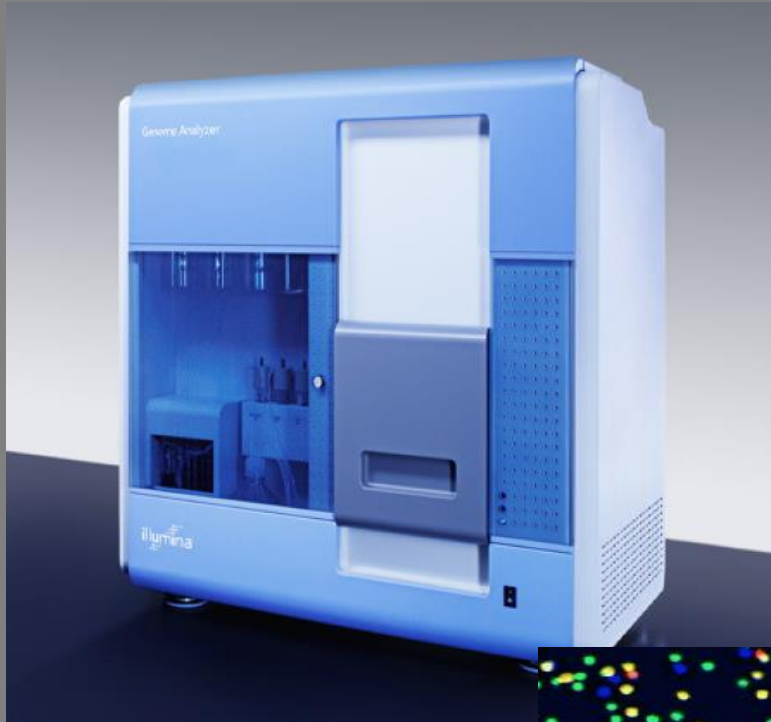
## Prélèvement des spots individuels



## Analyse physicochimique



# SÉQUENCAGE DU GÉNOME: DES PROGRÈS FULGURANTS



# UN EXEMPLE TRÈS INSTRUCTIF

## LA RECHERCHE D'UN TRAITEMENT DU MÉLANOME

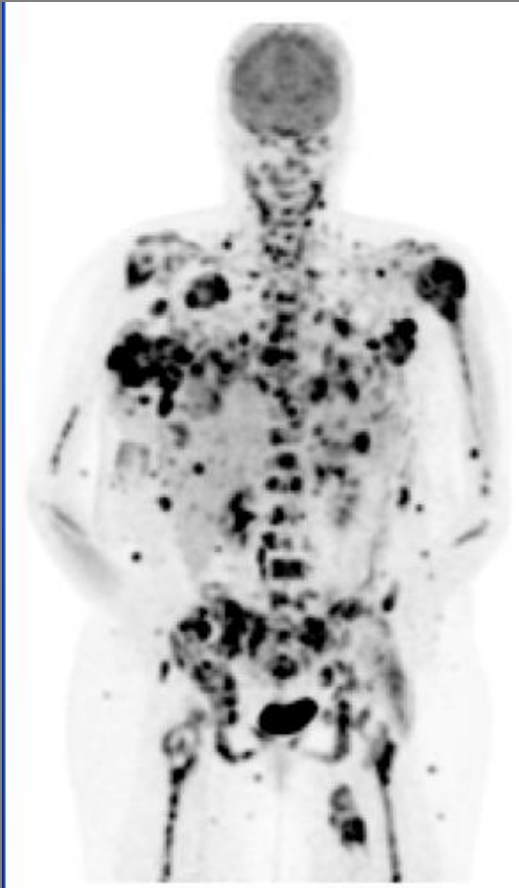
LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASES  
PRÉSENTENT PLUSIEURS DÉSAVANTAGES:

SPÉCIFICITÉ LARGE (Sorafenib, PD184352)

CIBLENT LA CELLULE CANCÉREUSE  
AUSSI BIEN QUE LA CELLULE SAINTE

PROBLÈMES DE TOXICITÉ

# TUMEUR TRÈS AGRESSIVE À CAUSE DE SON CARACTÈRE MÉTASTATIQUE



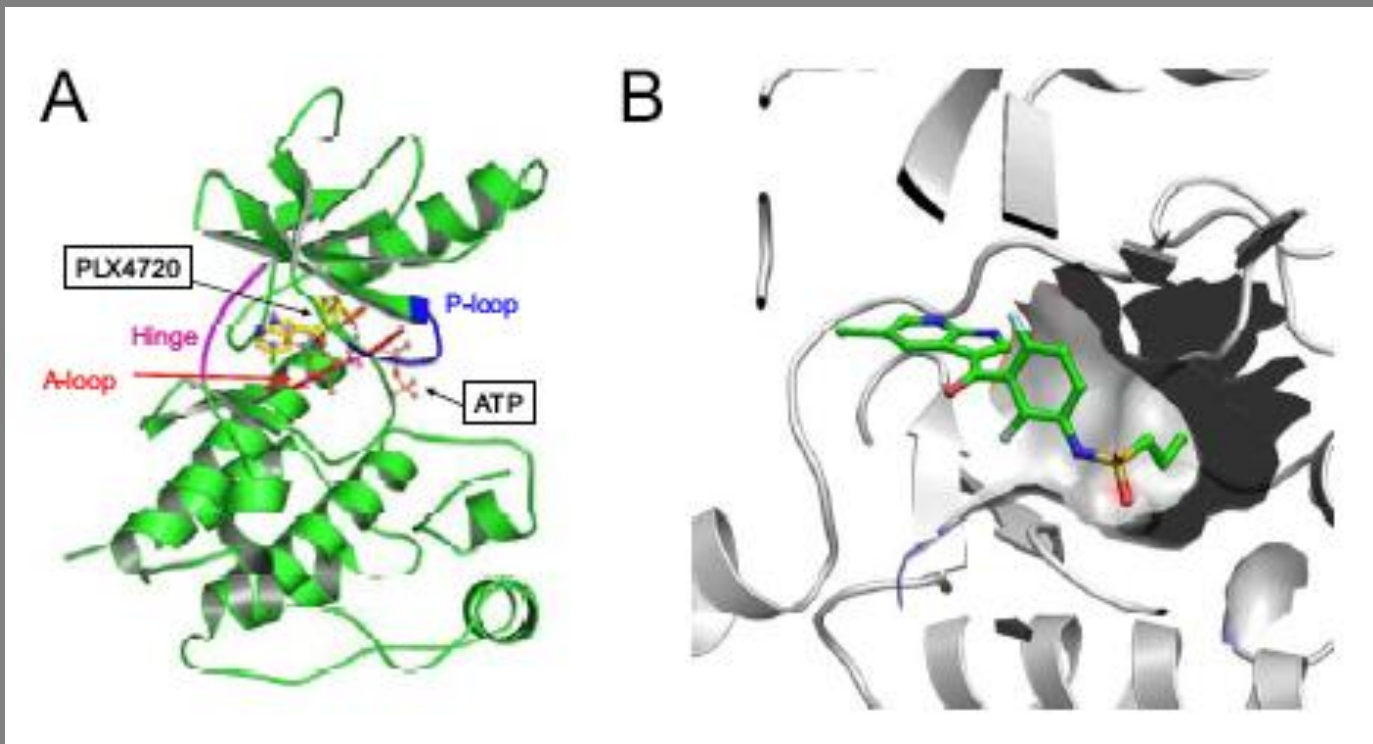
50% DES TUMEURS PRÉSENTENT LA MÊME MUTATION SUR LE GÈNE B-RAF

V600E

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

# RECHERCHE IN SILICO D'UN INHIBITEUR SÉLECTIF

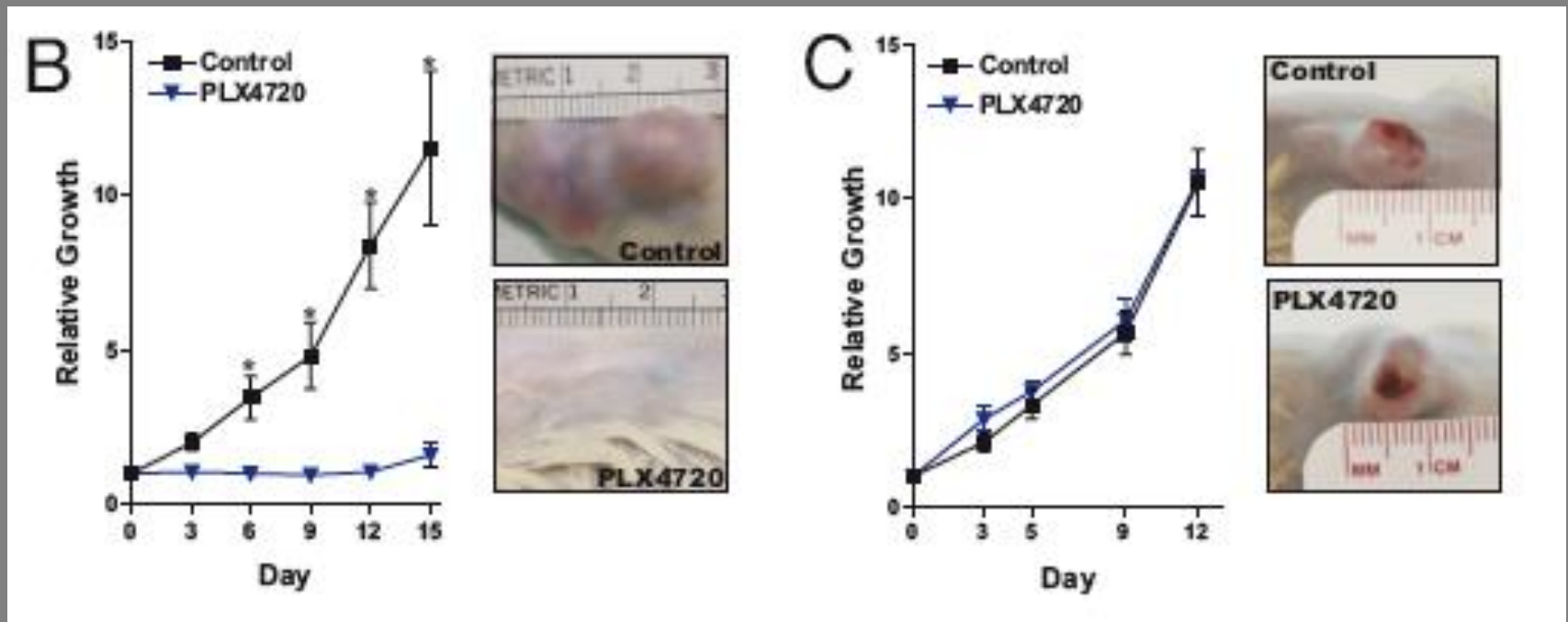
## MODÉLISATION DU SITE ACTIF (FIXATION DE L'ATP) PLX4720



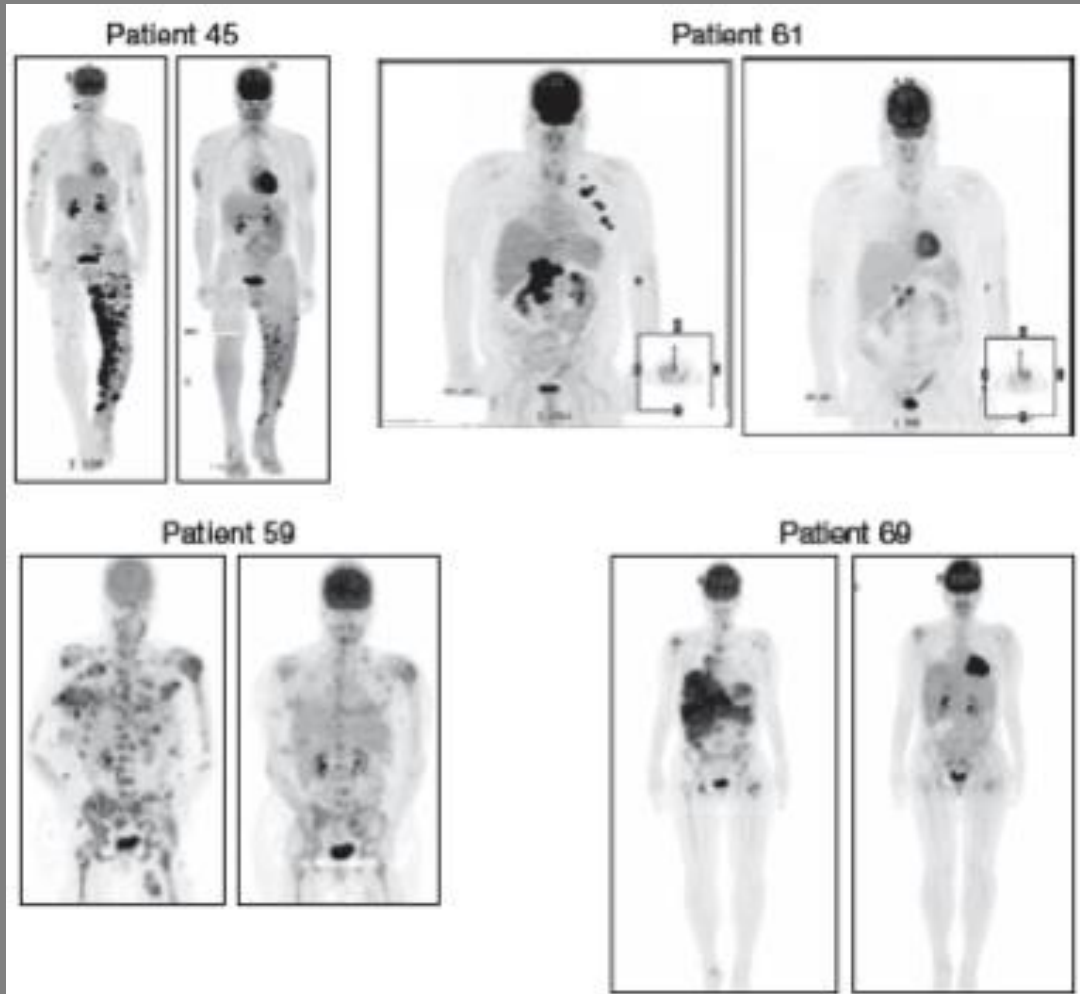
sociétés Roche et Plexxikon



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



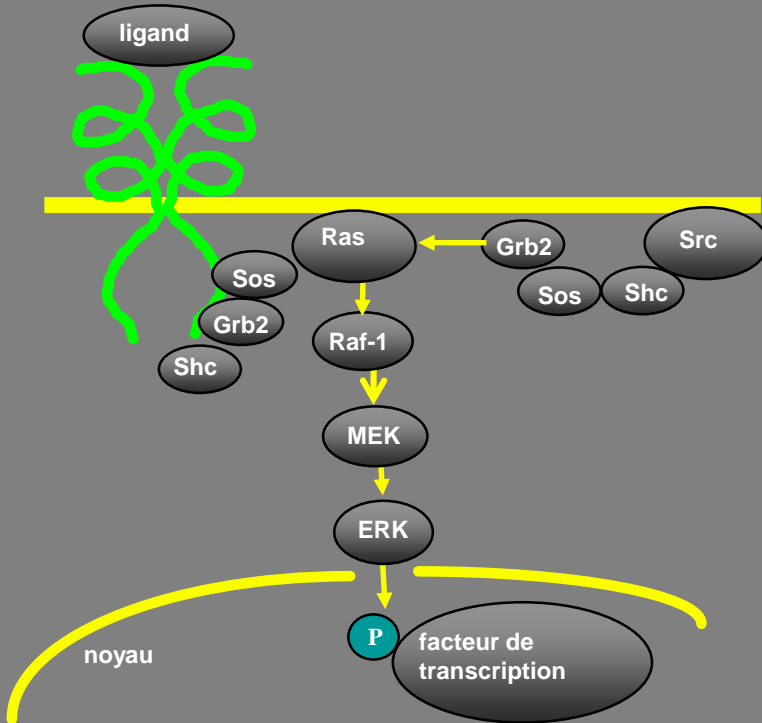
# APRÈS 14 JOURS LES PATIENTS TRAITÉS PAR PLX PRÉSENTENT UNE FORTE DIMINUTION DES MÉTASTASES



**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