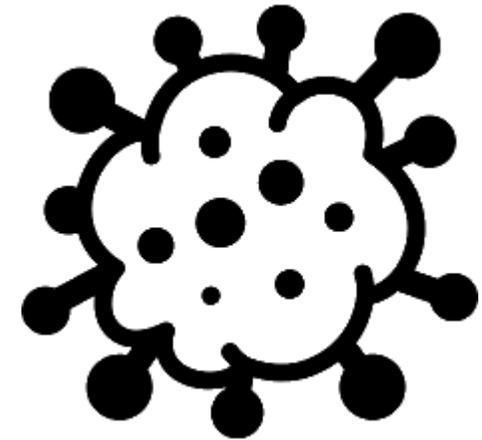


# Grands principes de l'oncogénèse

**Valentin Derangère**

**MCU-PH, PharmD, PhD**



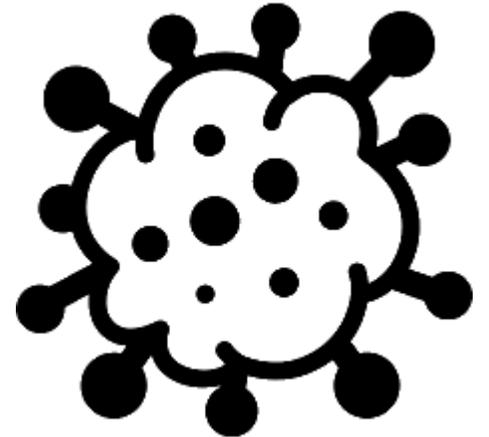
# Plan

**L'ADN qu'est ce que c'est ?**

**Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?**

**Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?**

**5 exemples...**



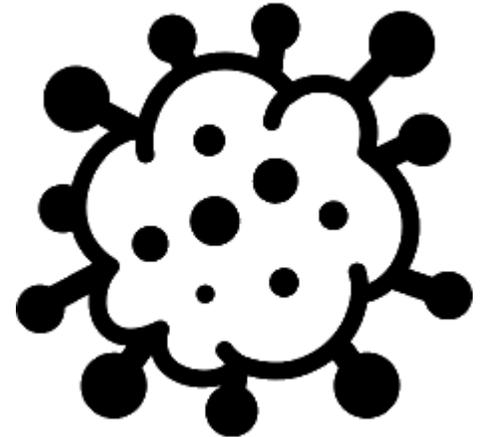
# Plan

**L'ADN qu'est ce que c'est ?**

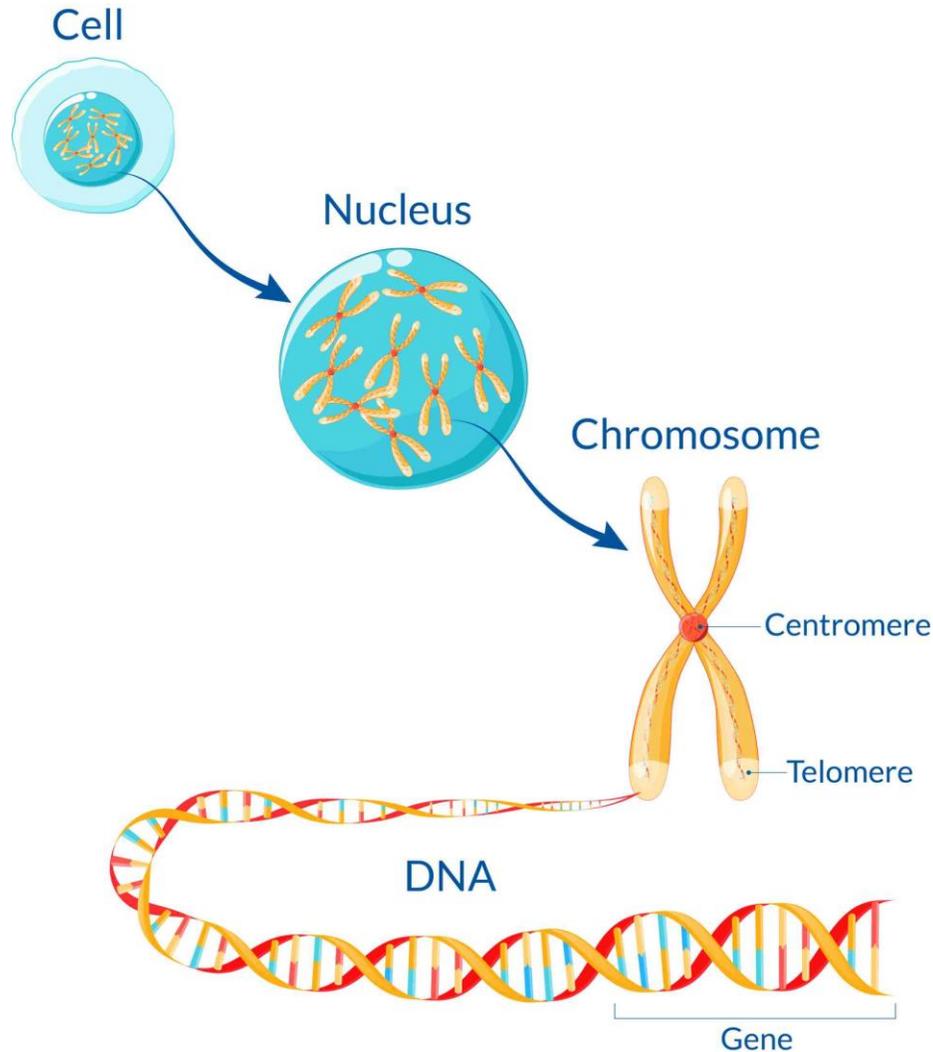
Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?

Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?

5 exemples...



# L'ADN qu'est ce que c'est ?

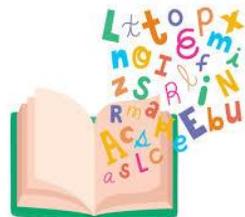
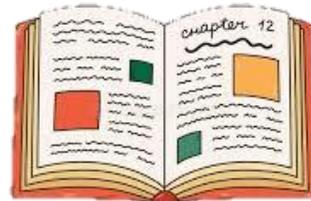
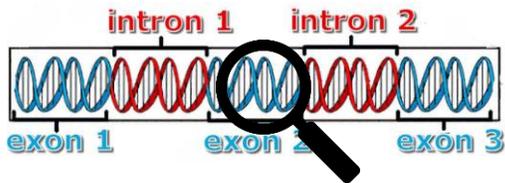
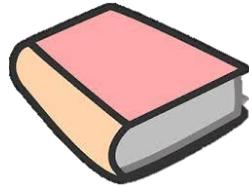
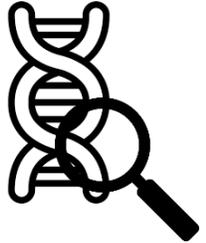


**60000 milliards de cellules** chez l'Homme adulte  
**Information génétique (IG)** protégée dans **le noyau** des cellules

ADN = longue molécule = le support de l'IG

**Suite de bases azotées, 4 lettres: A – T – C – G**  
**3 milliards** par molécule d'ADN

# L'ADN qu'est ce que c'est ?



**60000 milliards de cellules** chez l'Homme adulte  
**Information génétique (IG)** protégée dans **le noyau** des cellules

ADN = longue molécule = le support de l'IG

**Suite de bases azotées**, 4 lettres: A – T – C – G  
**3 milliards** par molécule d'ADN

**Parallèle :**

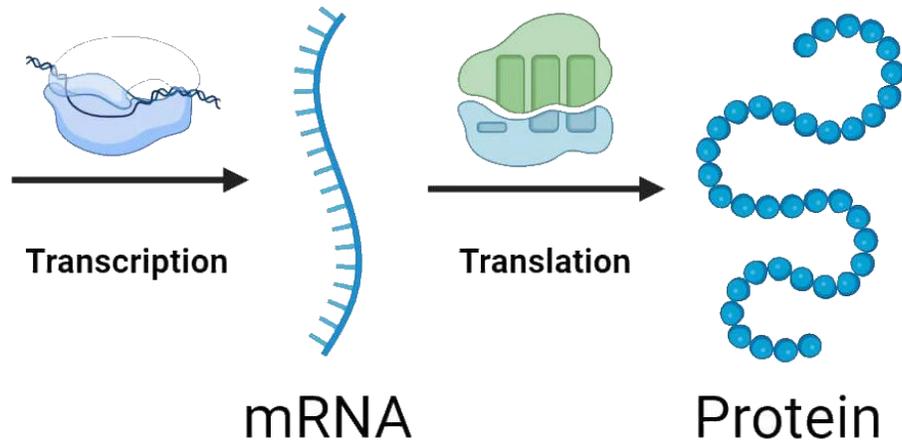
**ADN** = la bibliothèque

**Gènes** = les livres – 2 copies (=allèles, 1 du père, 1 de la mère)

**Exons** = les chapitres

**Bases azotées** = les lettres

# L'ADN qu'est ce que c'est ?



Les gènes s'expriment en codant pour **des protéines**

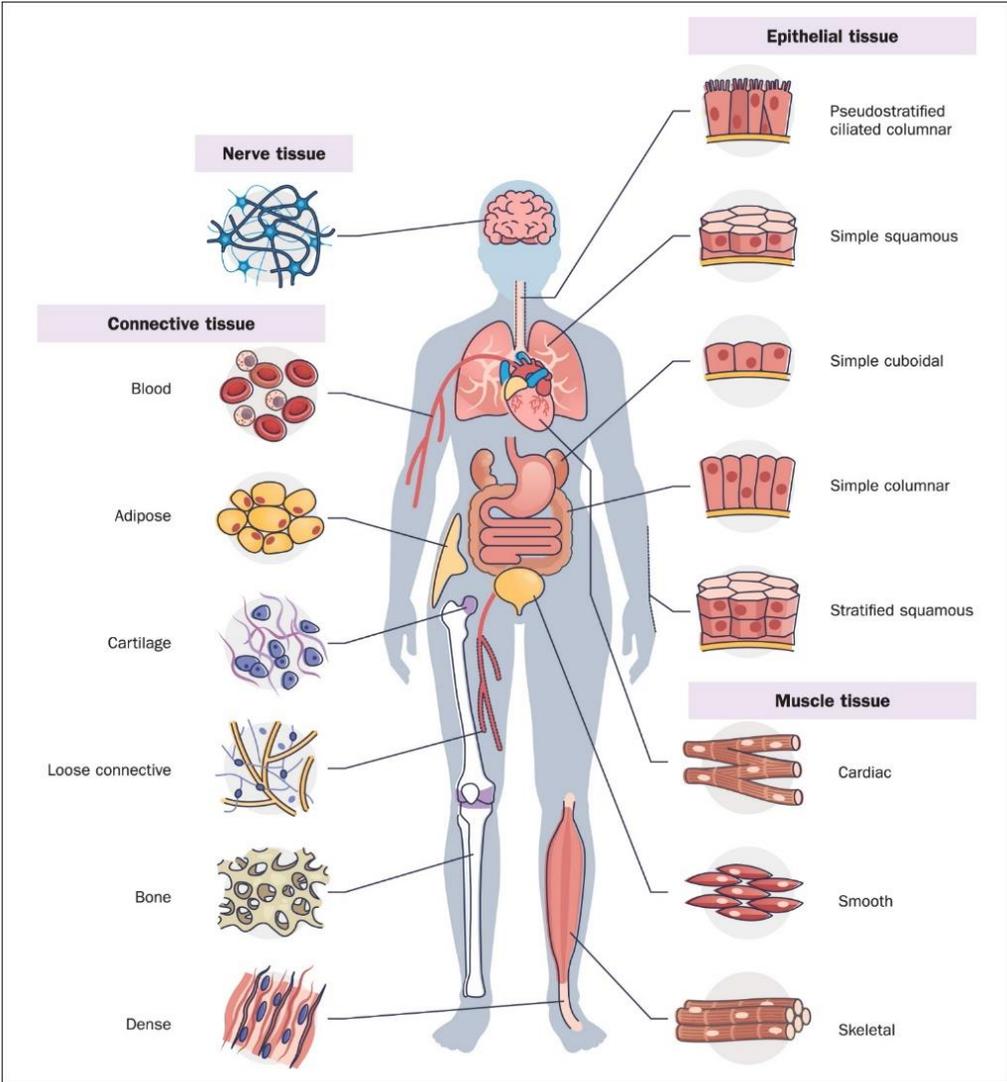
Mais les livres doivent être **copiés (transcription)**

... et **traduits (traduction)**

**Toutes les cellules ont le même support génétique.**



# Pourquoi avons-nous des cellules différentes ?



Toutes les cellules ont le même patrimoine génétique **mais pourtant ...**

**250 types cellulaires différents**

**Expression des gènes est différente en fonction des cellules.**



**Gènes réprimés**



**Gènes exprimés**

**Phénotype** = la manière dont les gènes s'exprime

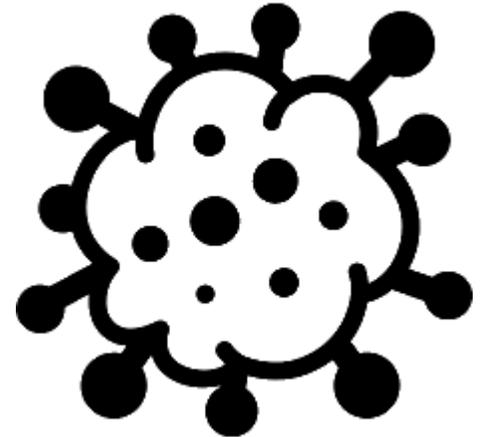
# Plan

L'ADN qu'est ce que c'est ?

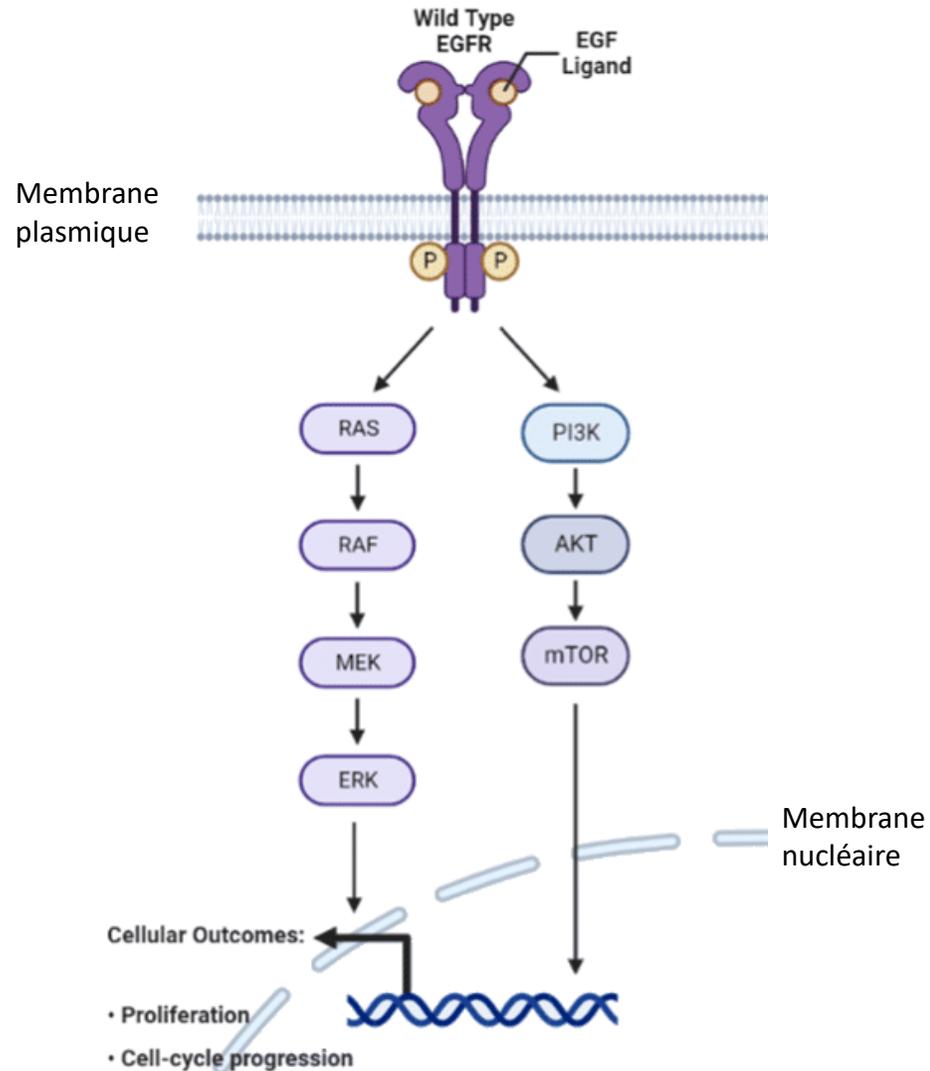
**Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?**

Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?

5 exemples...



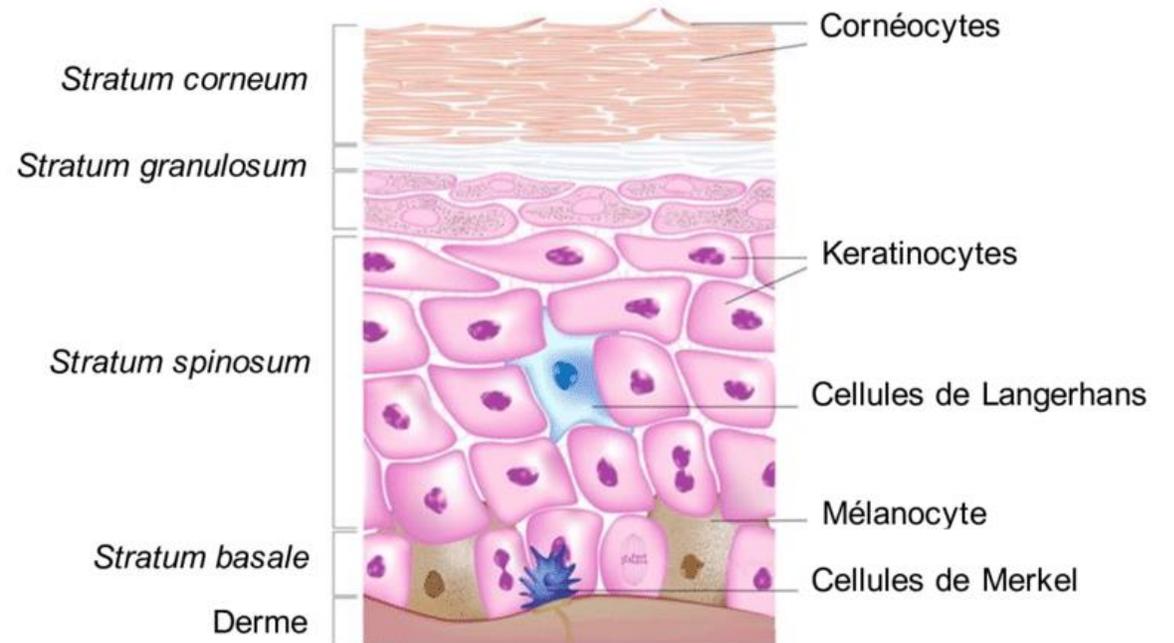
# Pourquoi un cellule se divise-t-elle ?



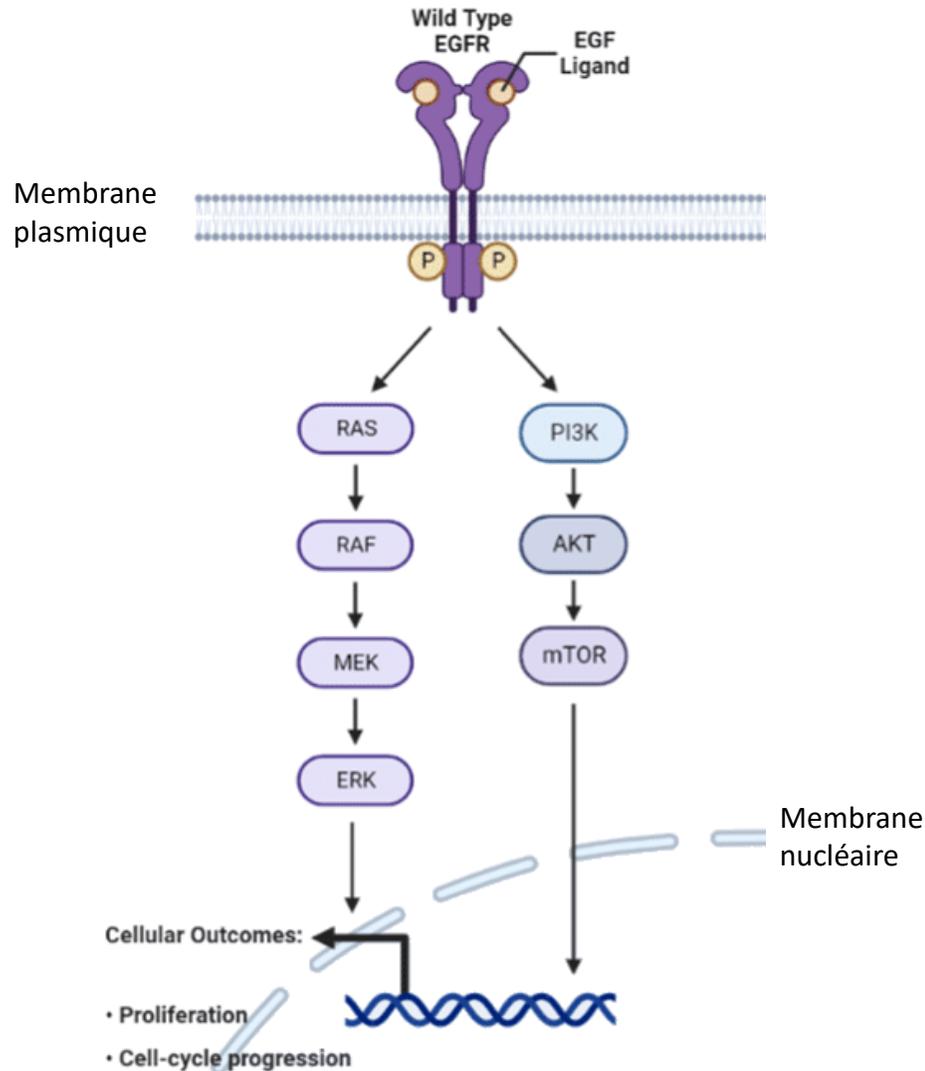
En réponse à un signal activateur

Vie naturelle d'une cellule

Ex : Peau



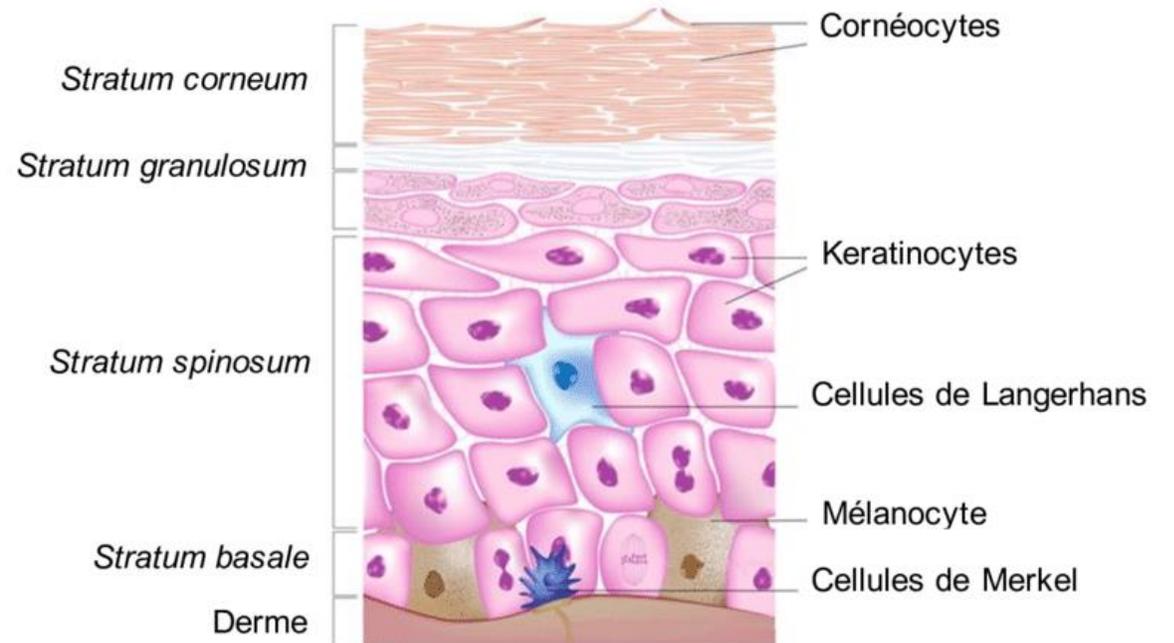
# Pourquoi un cellule se divise-t-elle ?



En réponse à un signal activateur

Vie naturelle d'une cellule

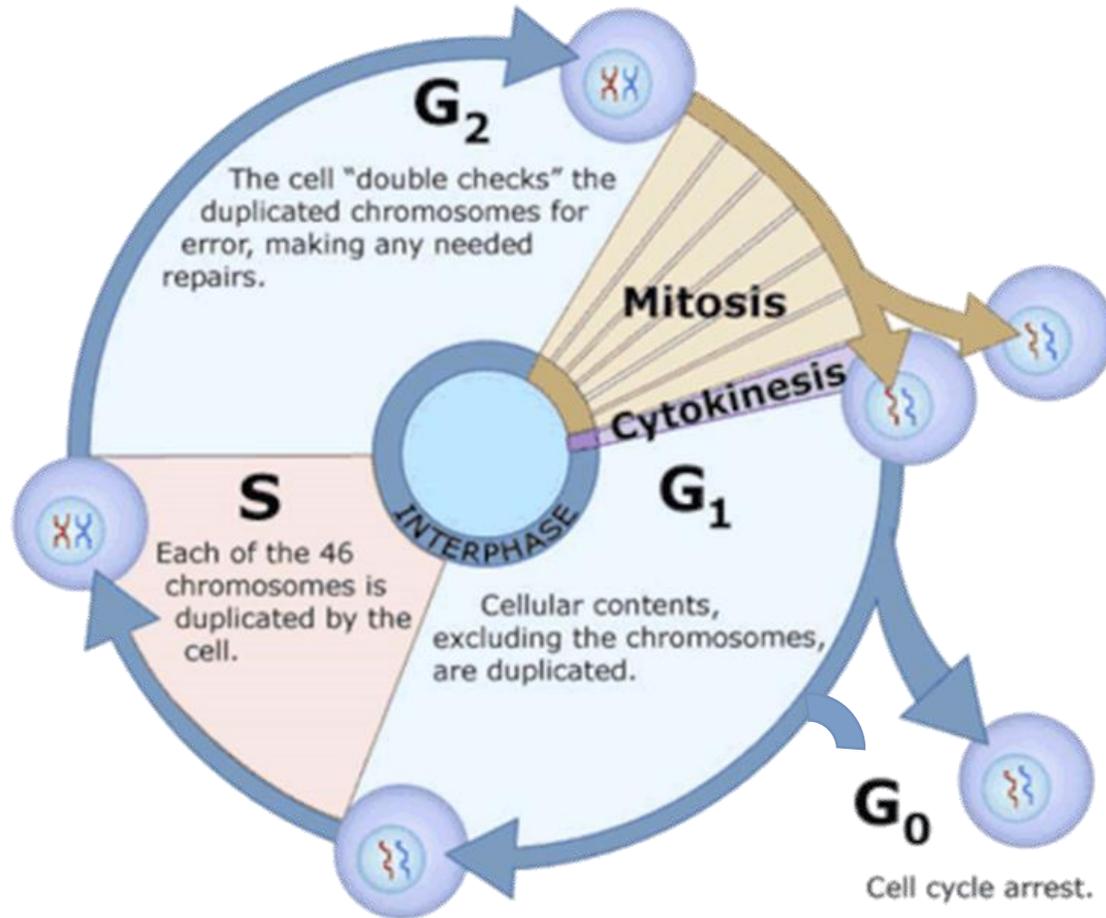
Ex : Peau



Renouvellement suite à une lésion tissulaire

Ex : Foie

# Comment une cellule se divise-t-elle ?



Cycle cellulaire = 4 phases

Une cellule se divise en deux cellules filles

Les phases du cycle cellulaire :

G<sub>0</sub> : quiescente (= au repos)

G<sub>1</sub> : duplication du bagage cellulaire

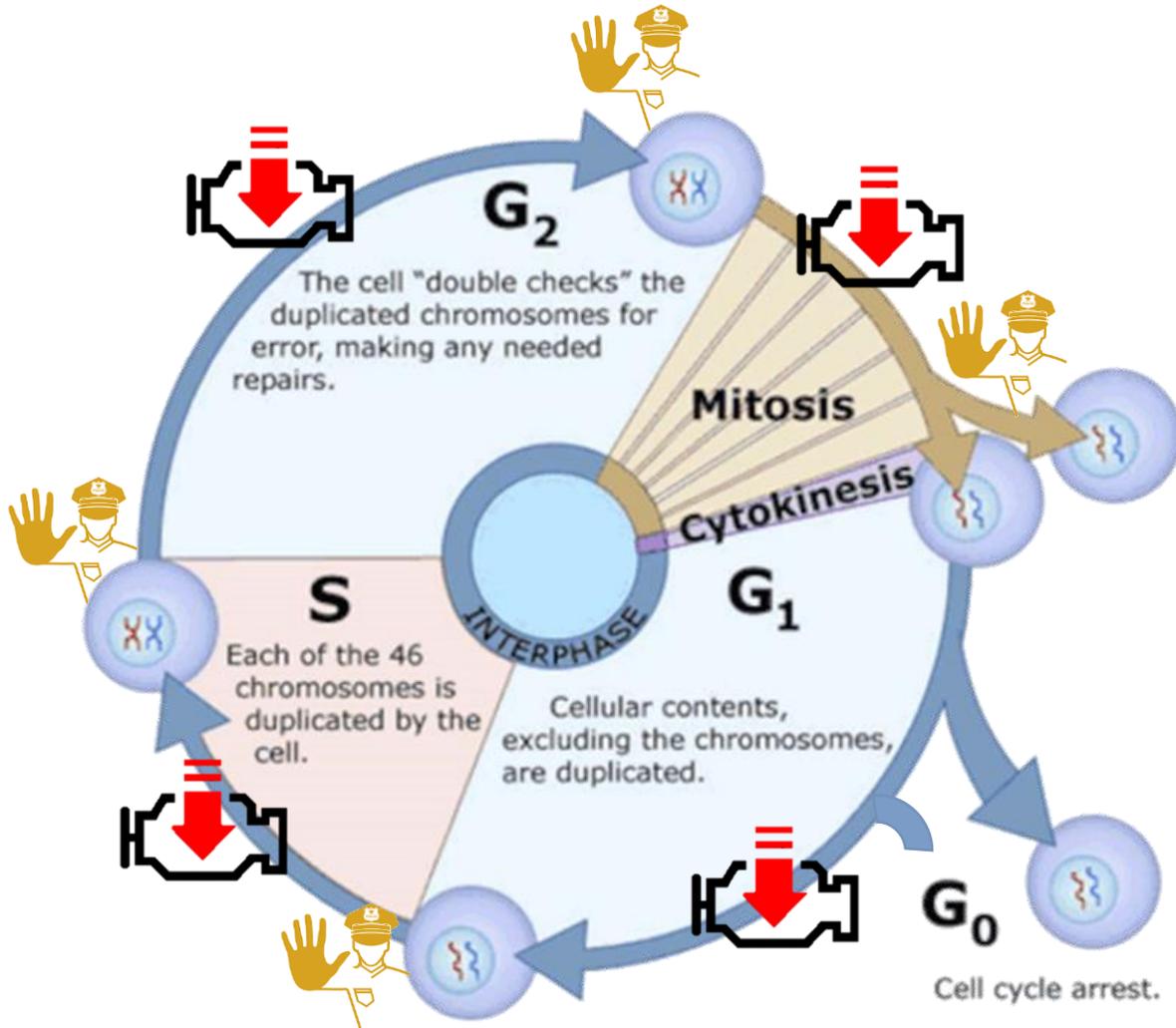
S : duplication de l'ADN

G<sub>2</sub> : vérification

M : Mitose : séparation des deux cellules filles

Interphase

# Comment une cellule se divise-t-elle ?



Des acteurs différents durant le cycle cellulaire:

**Moteurs du cycle cellulaire**

**Cyclines**

Kinases dépendantes des cyclines = **CDK**

**Vérificateurs du cycle cellulaire**

= les gardiens du génome

Contrôlent les étapes et permettent :

**Continuer le cycle**

**L'interrompre**

**Mettre fin**

Quelques exemples :

**Rb1** G<sub>1</sub>/S

**P53 (TP53)** G<sub>2</sub>/M

**BRCA1 – BRCA2** : Réparation

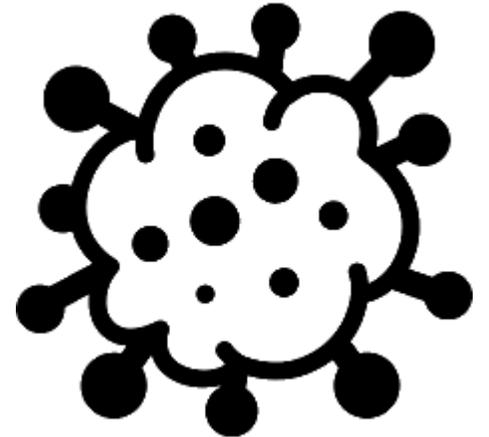
# Plan

L'ADN qu'est ce que c'est ?

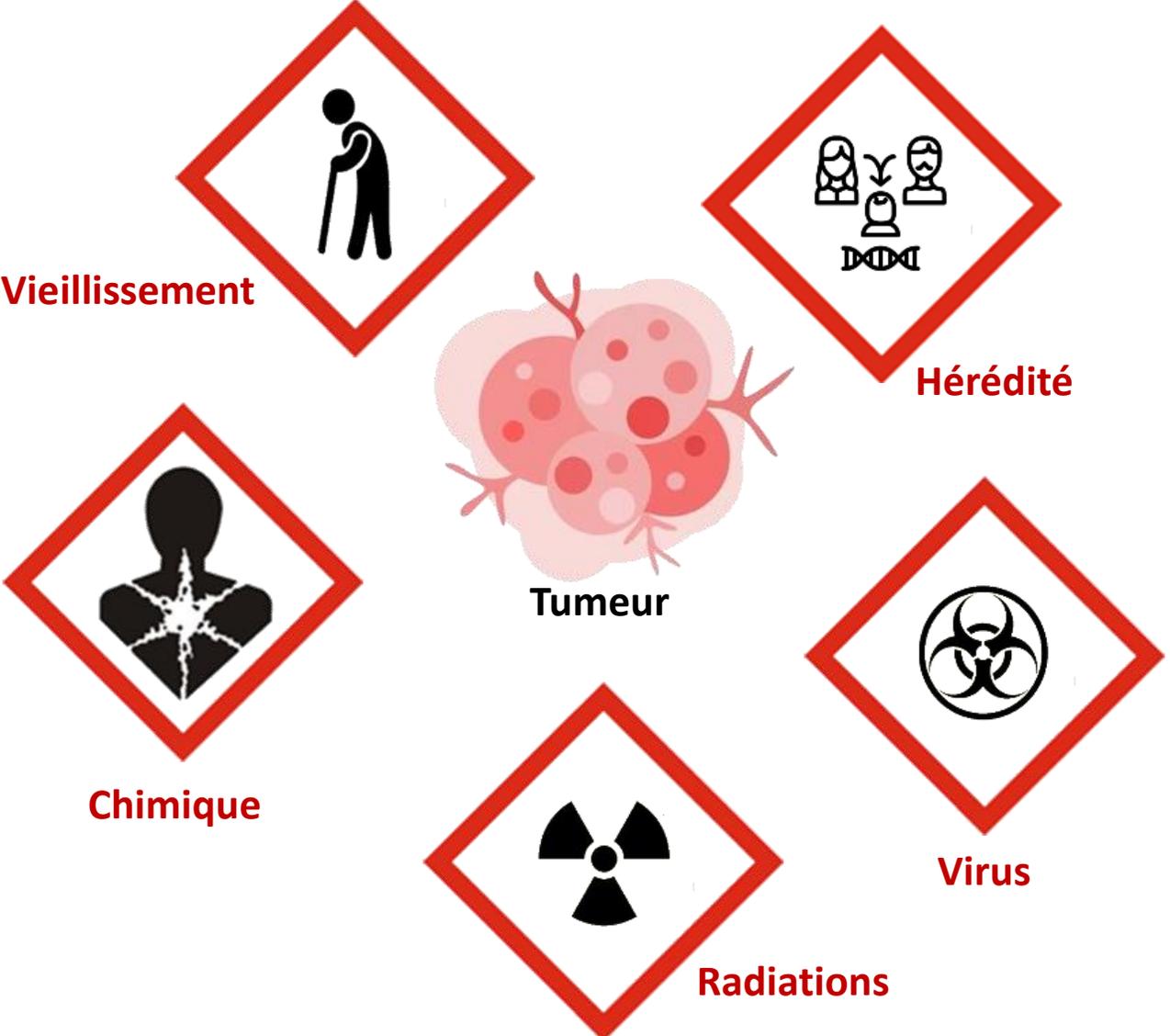
Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?

**Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?**

**5 exemples...**



# Pourquoi le cycle cellulaire n'est plus contrôlé ?



# Le vieillissement comme carcinogène naturel



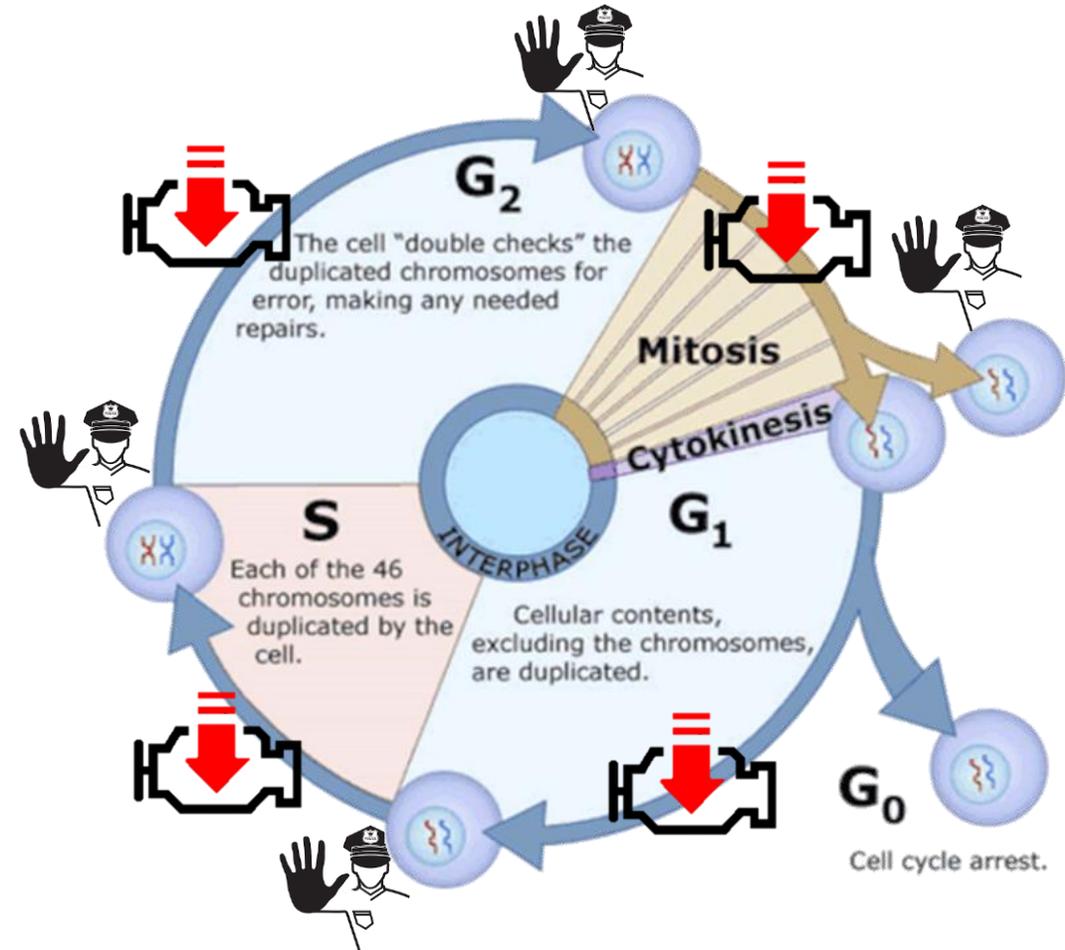
**Petites erreurs cumulées au hasard** avec le nombre de division au cours de la vie de la cellule

**Emballlement des cyclines / CDK**

Perte de fonction de TP53

Perte de fonction Rb1

**Prolifération non contrôlée**



# Le vieillissement comme carcinogène naturel



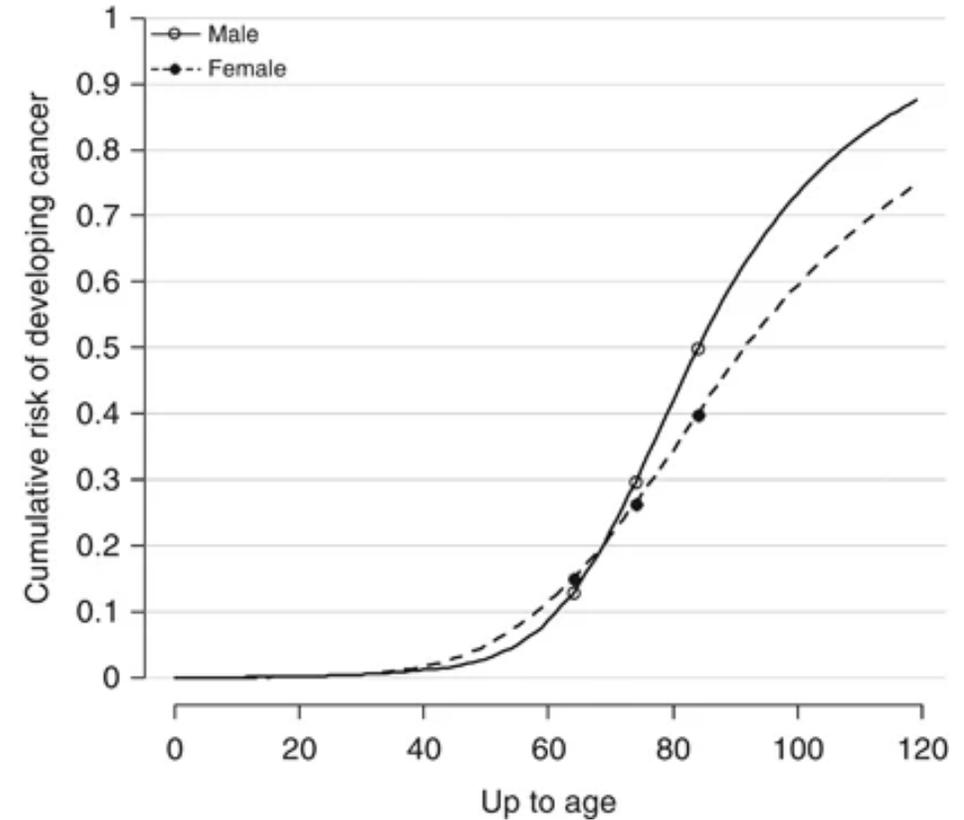
**Petites erreurs cumulées au hasard** avec le nombre de division au cours de la vie de la cellule

**Emballement des cyclines**

Perte de fonction de TP53

Perte de fonction Rb1

**Prolifération non contrôlée**



**Risque cumulé de développé un cancer des personnes nées en 1960 au R-U (Ahmad, 2015, BJC)**

# Carcinogène chimique : ex. du tabac



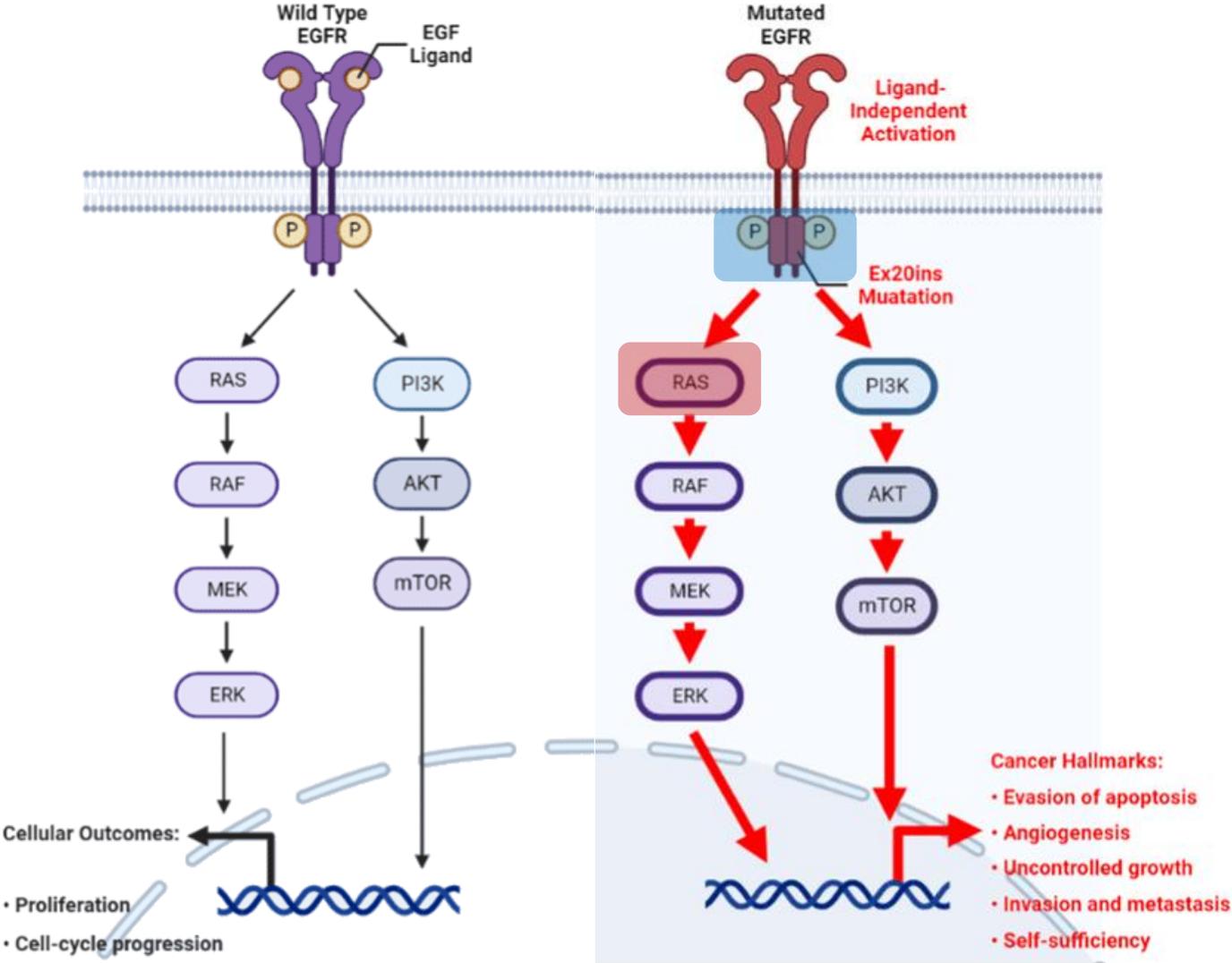
+ 70 molécules cancérologènes dans la fumée

Kc Poumon, vessie, ORL, estomac...

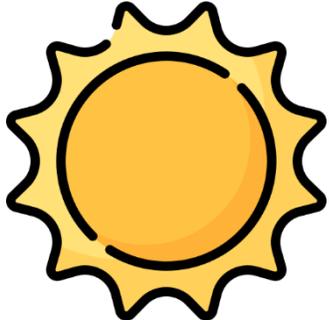
KRAS / TP53

Non fumeur EGFR

Connaissance importante pour le traitement



# Carcinogène par radiations : ex. du soleil

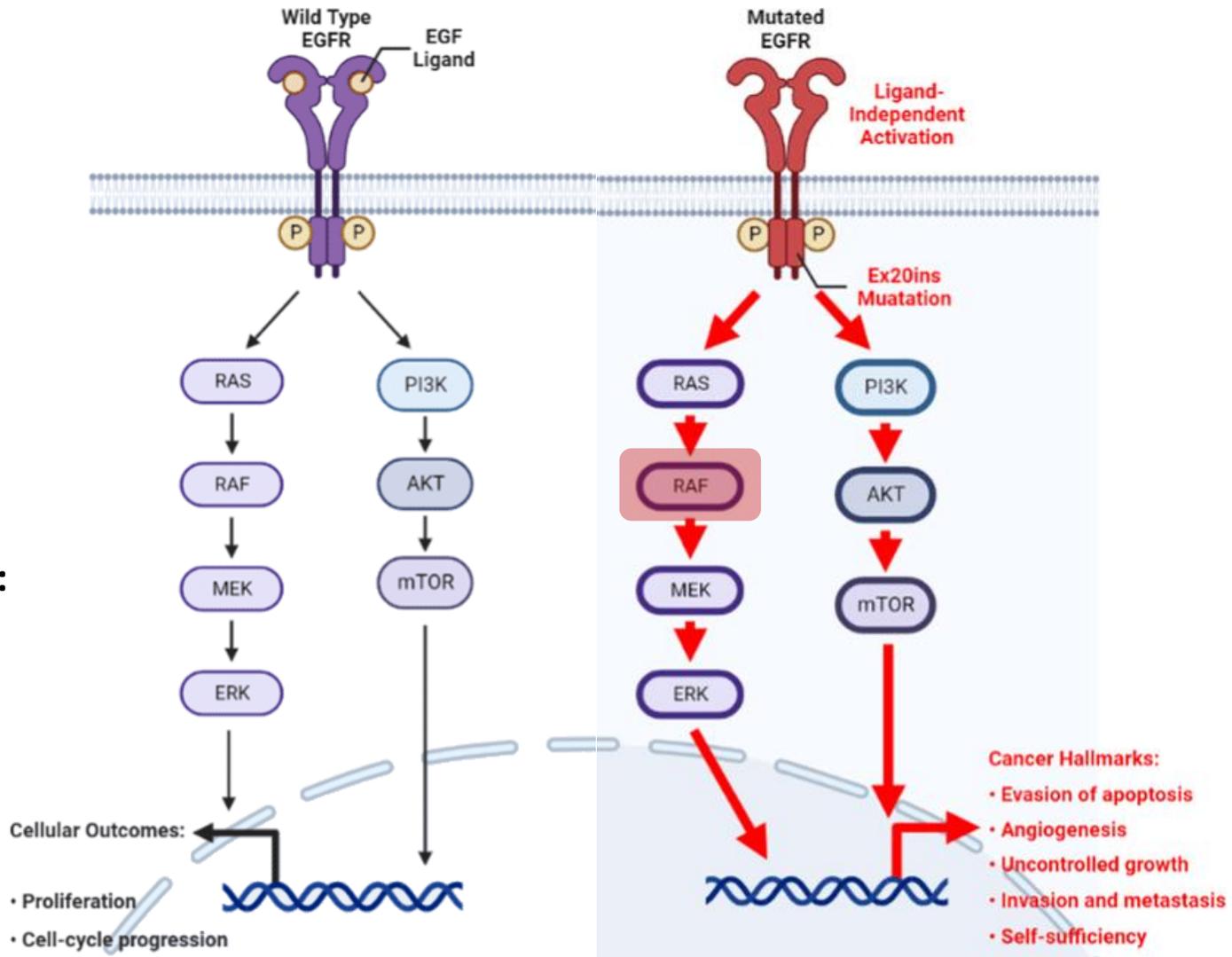


Les radiations ultra-violettes sont cancérogènes :  
UVB

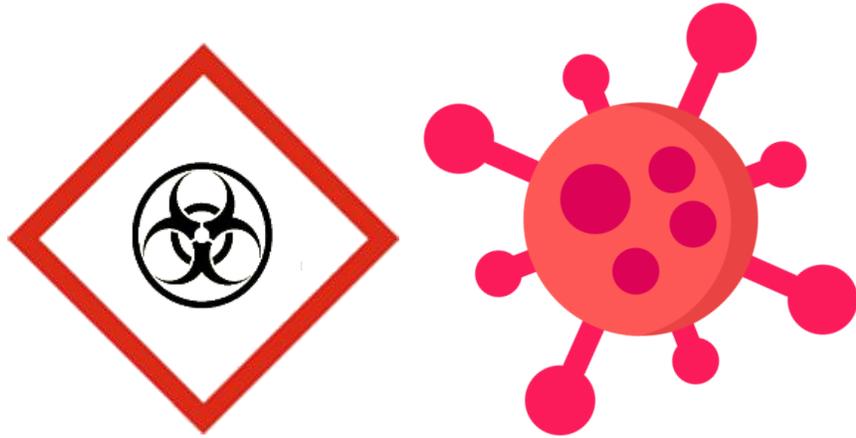
Kc cutanés +++ : mélanome

BRAF - NRAS  
TP53

Importance de la protection solaire



# Carcinogène viral: ex. de l'HPV

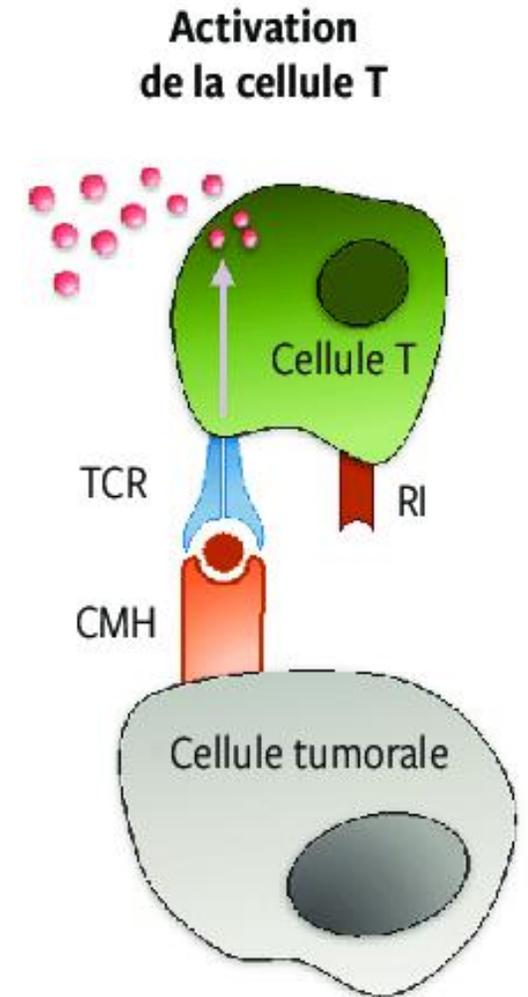
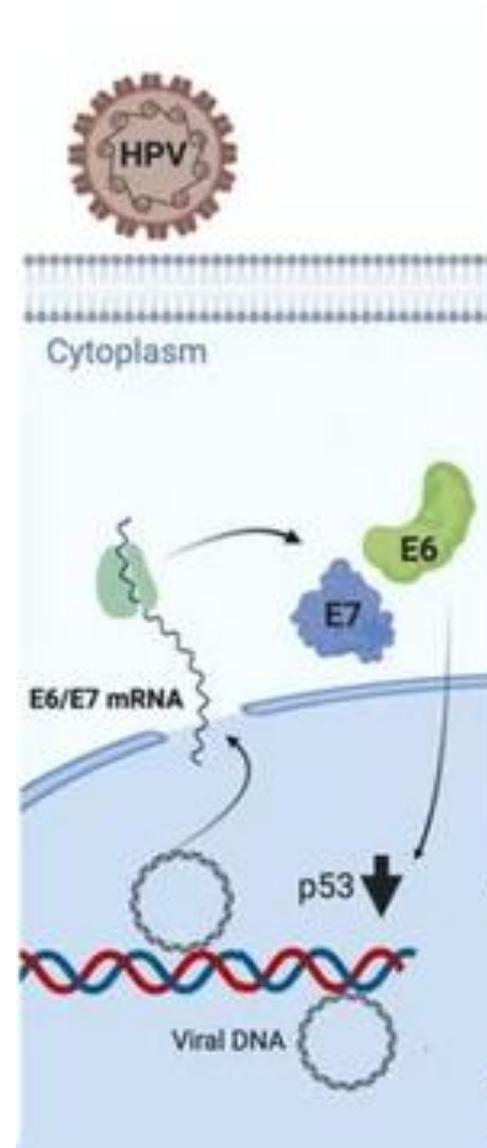


Human Papilloma Virus = HPV16 /HPV18

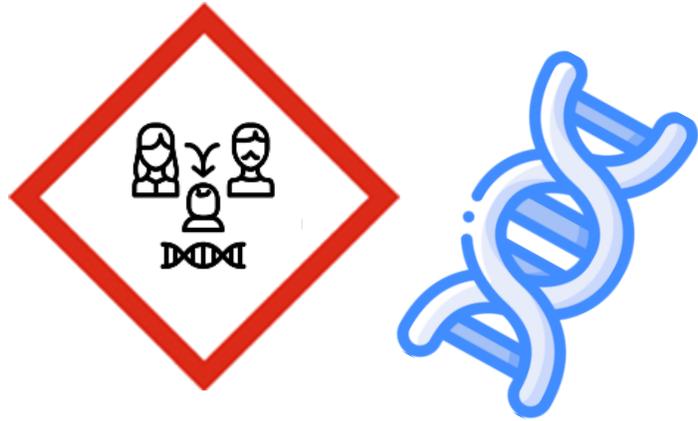
Kc cutanés et muqueuses

Intégration de d'ADN viral dans le génome  
Baisse de vigilance du système immunitaire

Importance de la prévention vaccination et  
ou protection



# Carcinogénèse anticipée : ex de l'hérédité et des cancers liés à BRCA



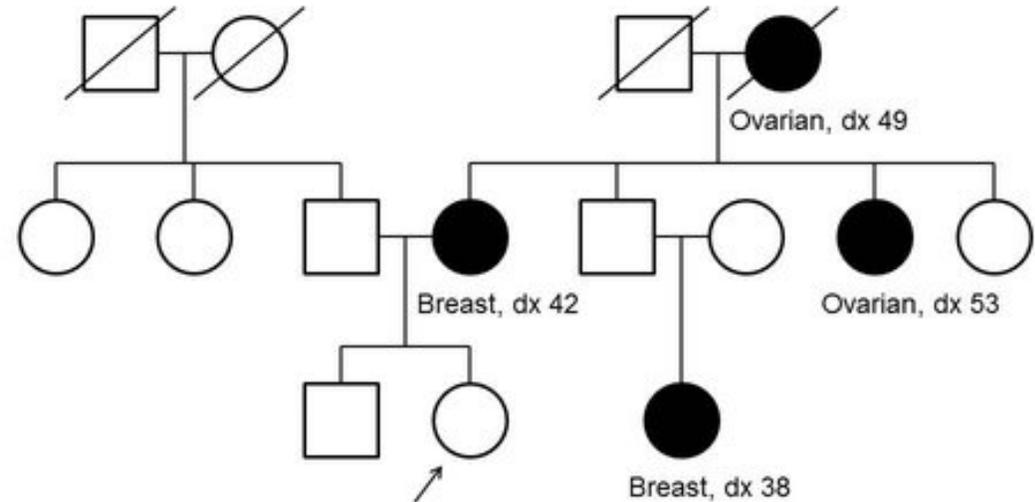
Transmission d'un allèle altérée (ou pas fonctionnel)  
d'un gardien du génome à la descendance

Prédispositions aux cancers

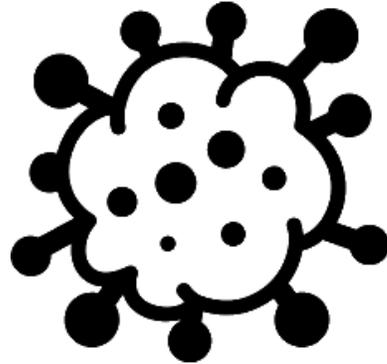
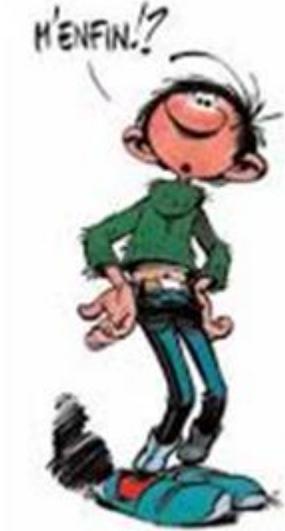
BRCA1/BRCA2 : gynécologiques, prostatiques et  
pancréatiques

Possibilité de dépistage génétique pour prise en  
charge **familiale prophylactique et thérapeutique**

Classic *BRCA1* Pedigree



# Éléments clés à retenir



Oncogenèse

Erreurs cumulées du génome entraînent une dérégulation du cycle cellulaire

On connaît des carcinogènes -> **les éviter ou s'en prévenir quand c'est possible**

## Quelques définitions à retenir :

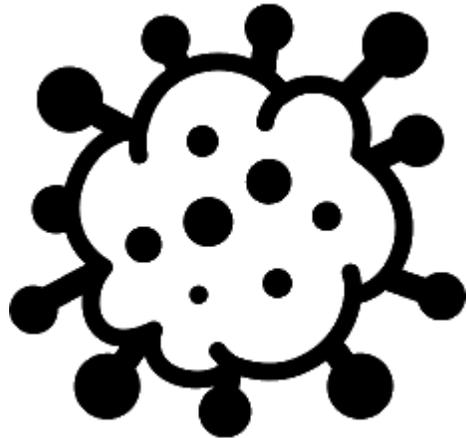
ADN

Allèle

Phénotype

Mitose

Gardien du génome (TP53)



# Grands principes de l'oncogénèse

**Valentin Derangère**

MCU-PH, PharmD, PhD

vderangere@cgfl.fr

