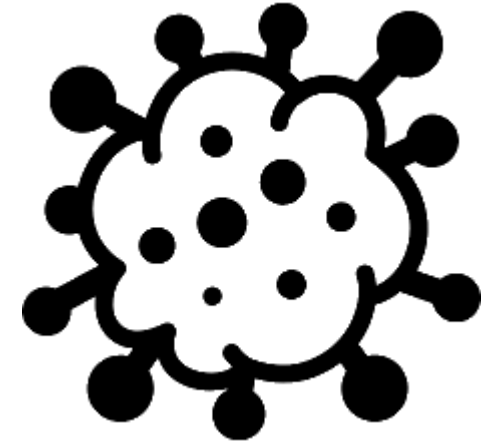


Grands principes de l'oncogénèse

Valentin Derangère

MCU-PH, PharmD, PhD



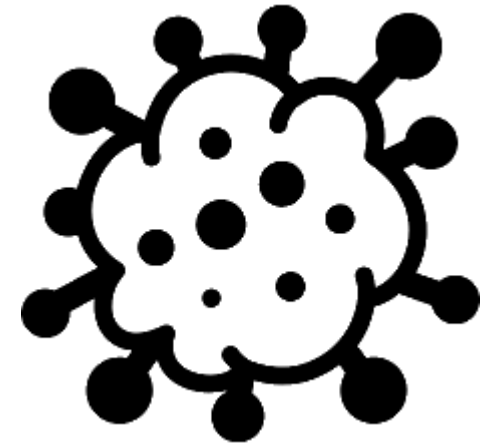
Plan

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...



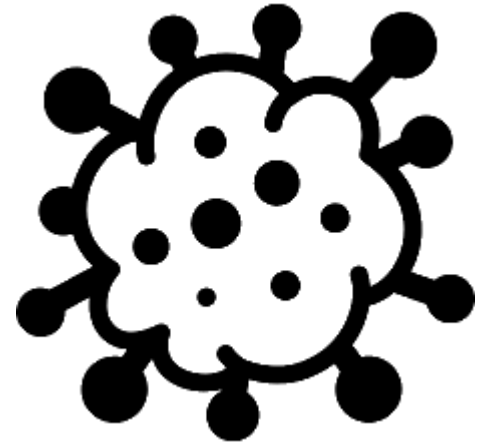
Plan

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

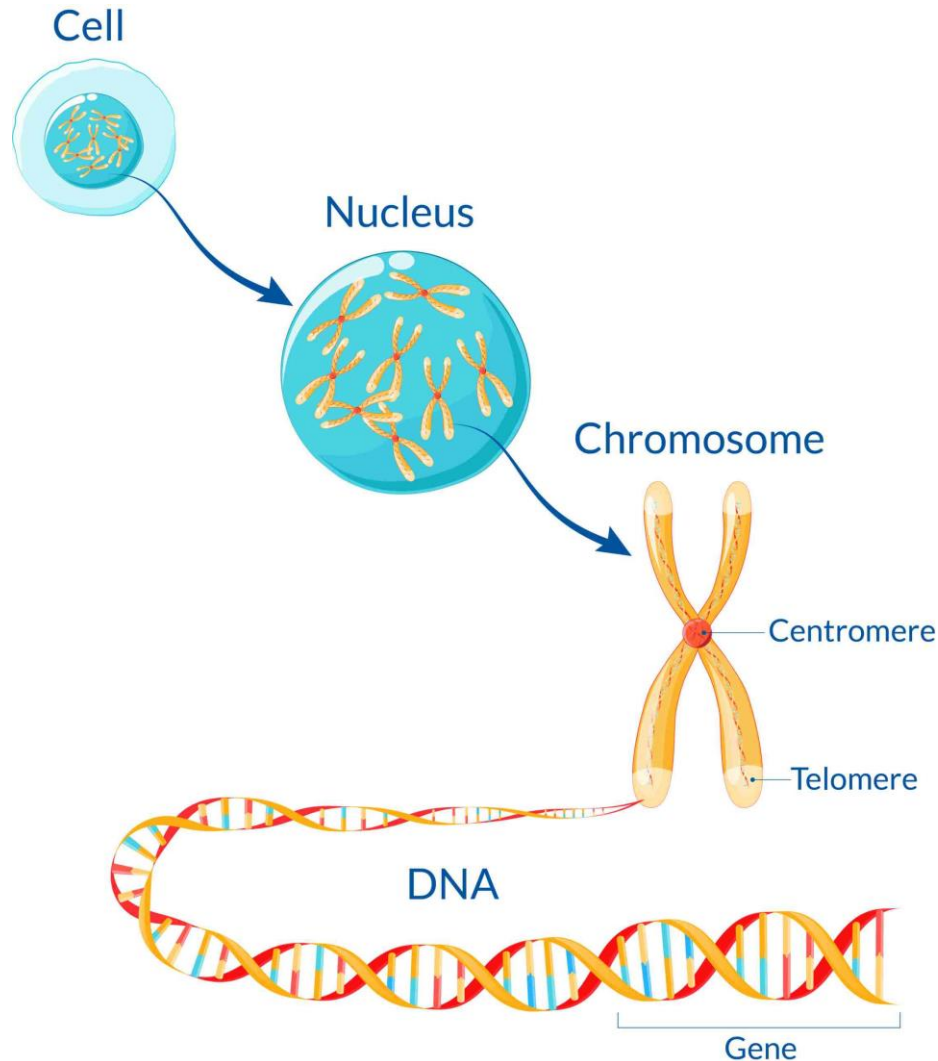
Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?

Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?

5 exemples...



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

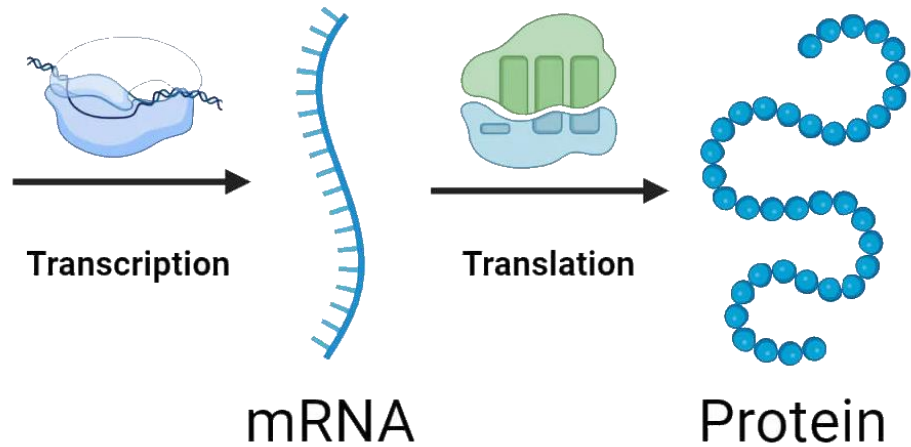


60000 milliards de cellules chez l'Homme adulte
Information génétique (IG) protégée dans **le noyau** des cellules

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 ?



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

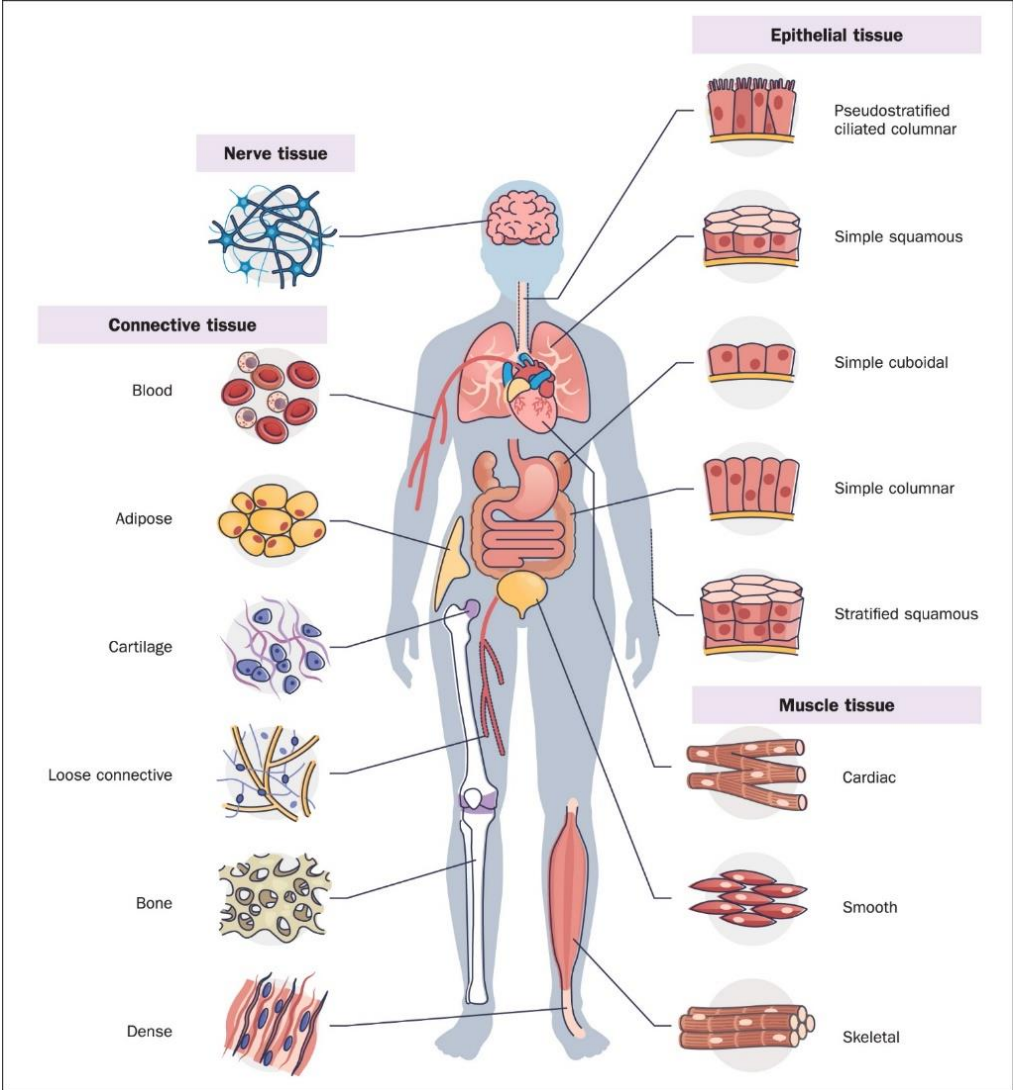
Mais les livres doivent être **copiés (transcription)**

... 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

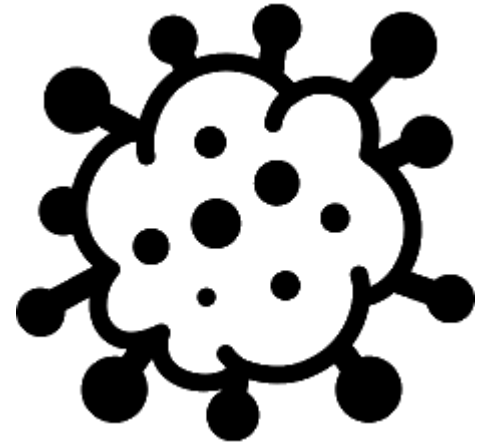
Plan

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

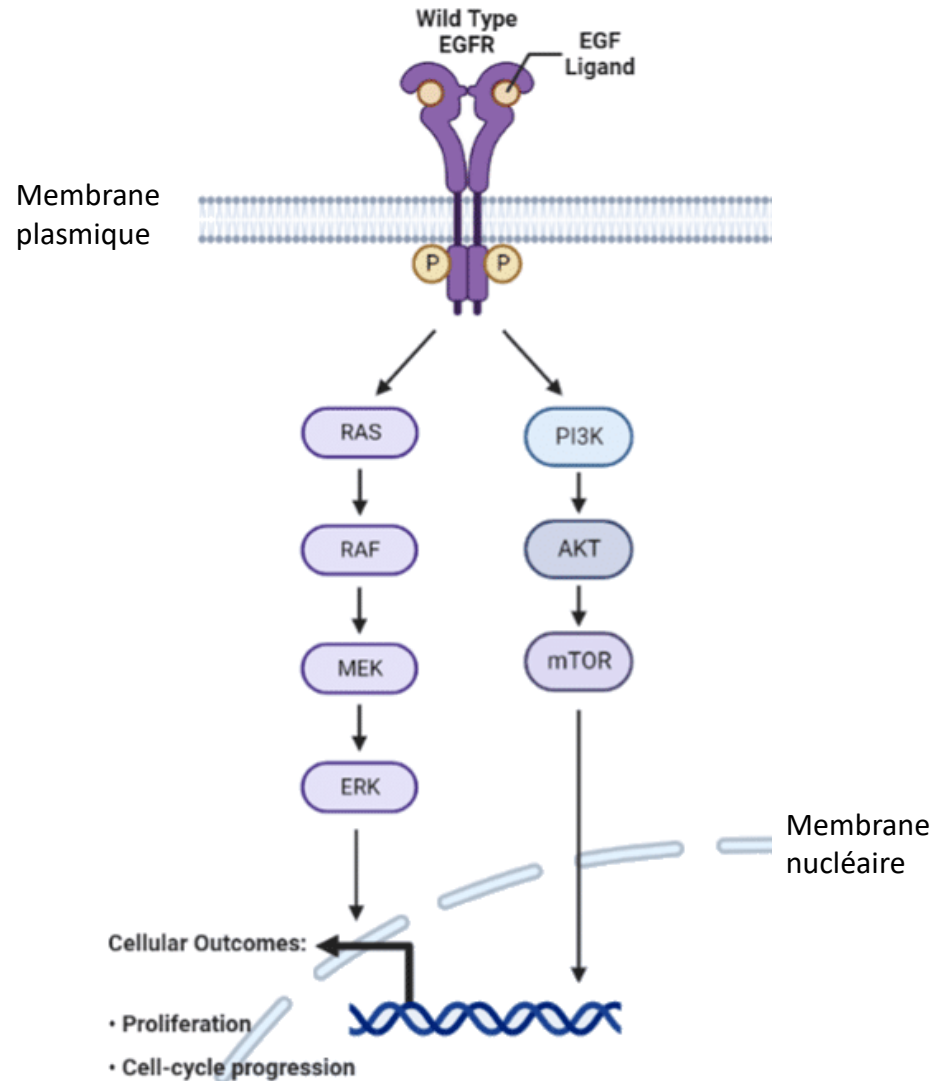
Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?

Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?

5 exemples...



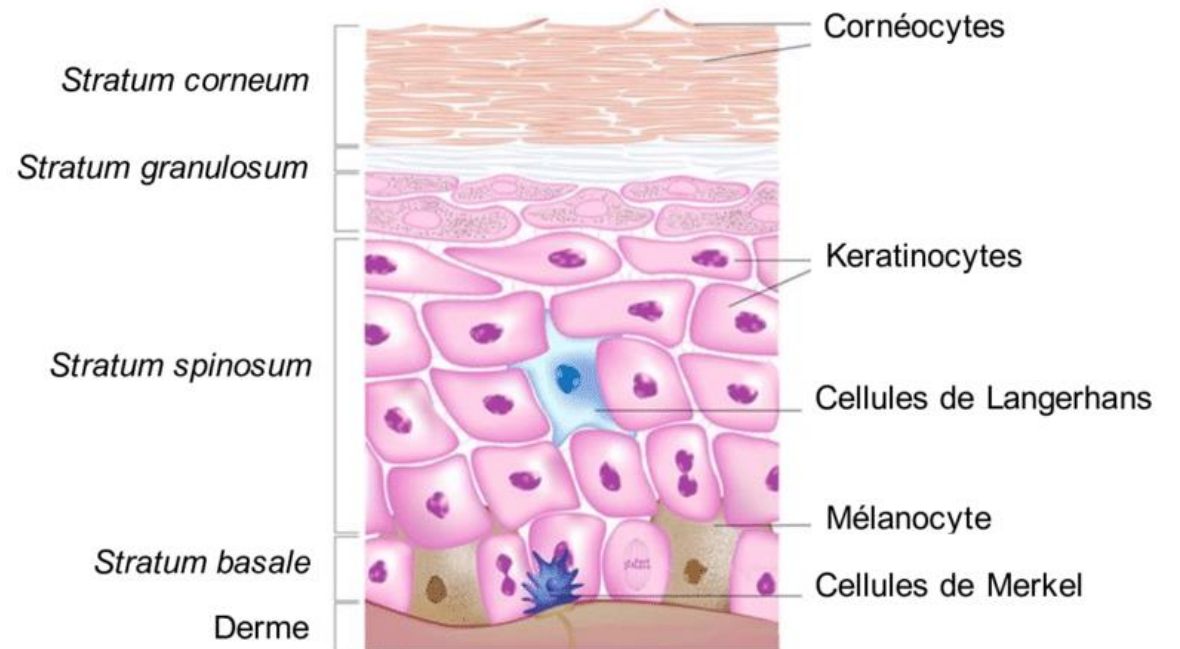
Pourquoi un cellule se divise-t-elle ?



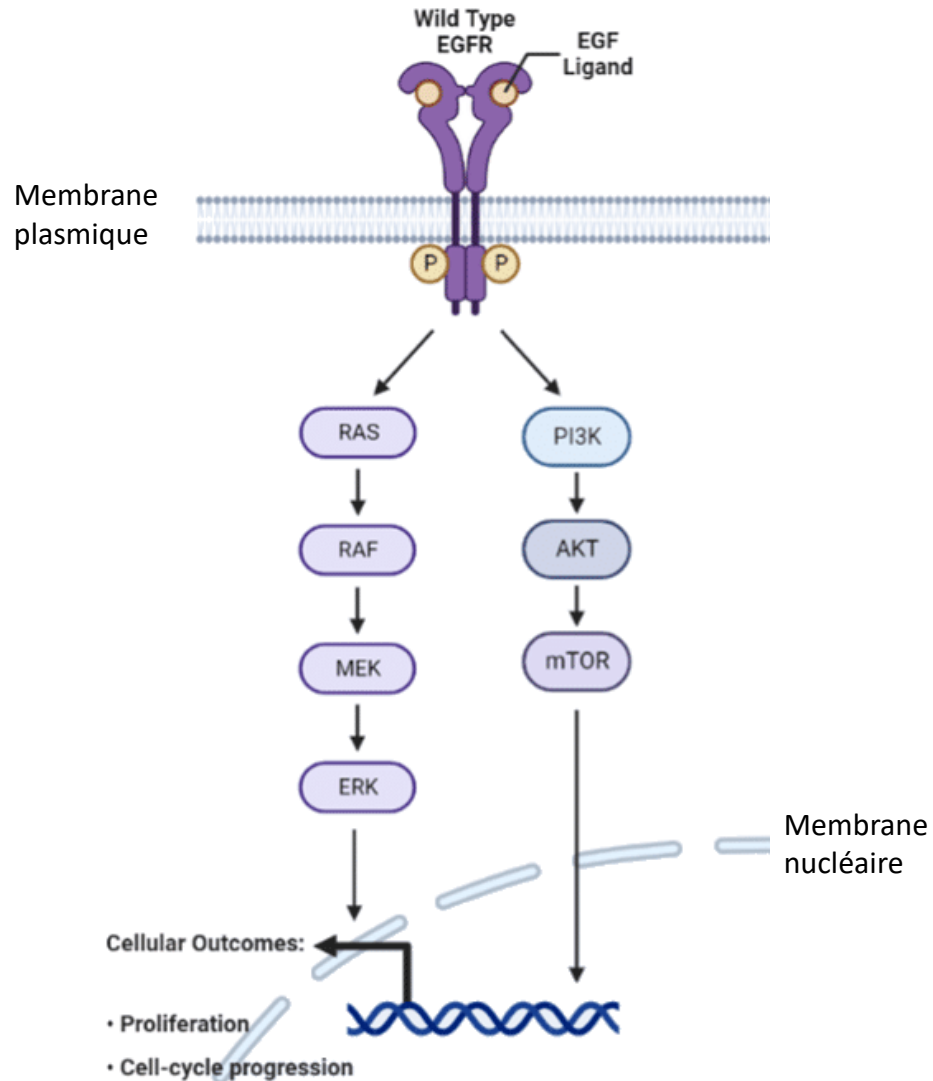
En réponse à un signal activateur

Vie naturelle d'une cellule

Ex : Peau



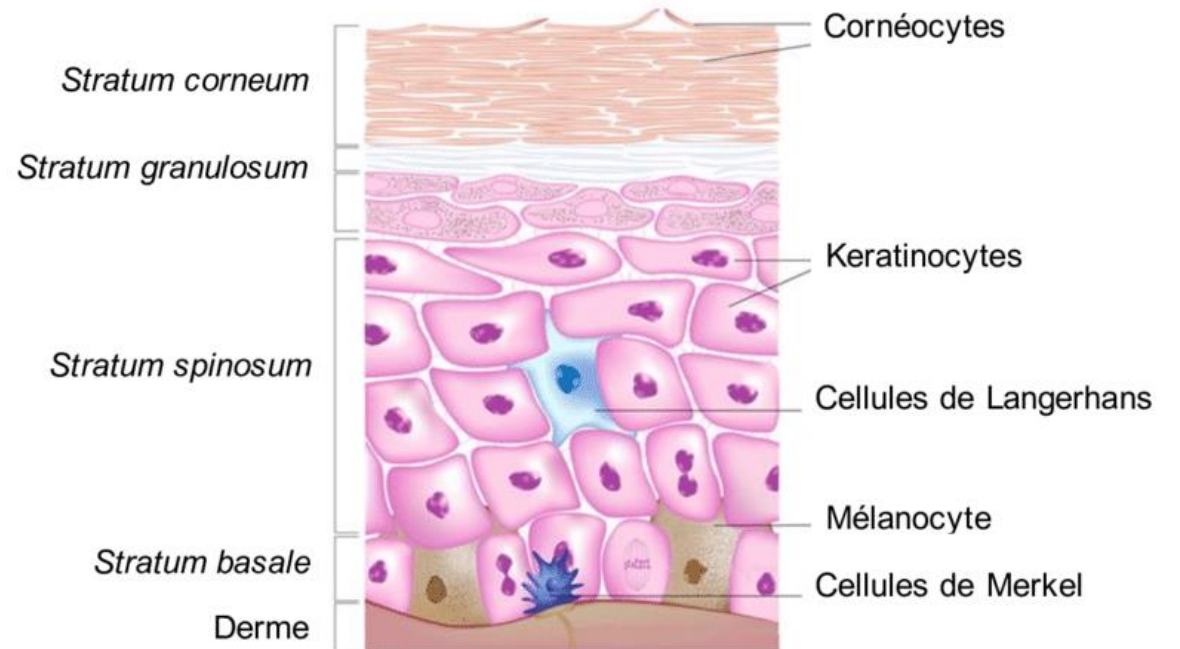
Pourquoi un cellule se divise-t-elle ?



En réponse à un signal activateur

Vie naturelle d'une cellule

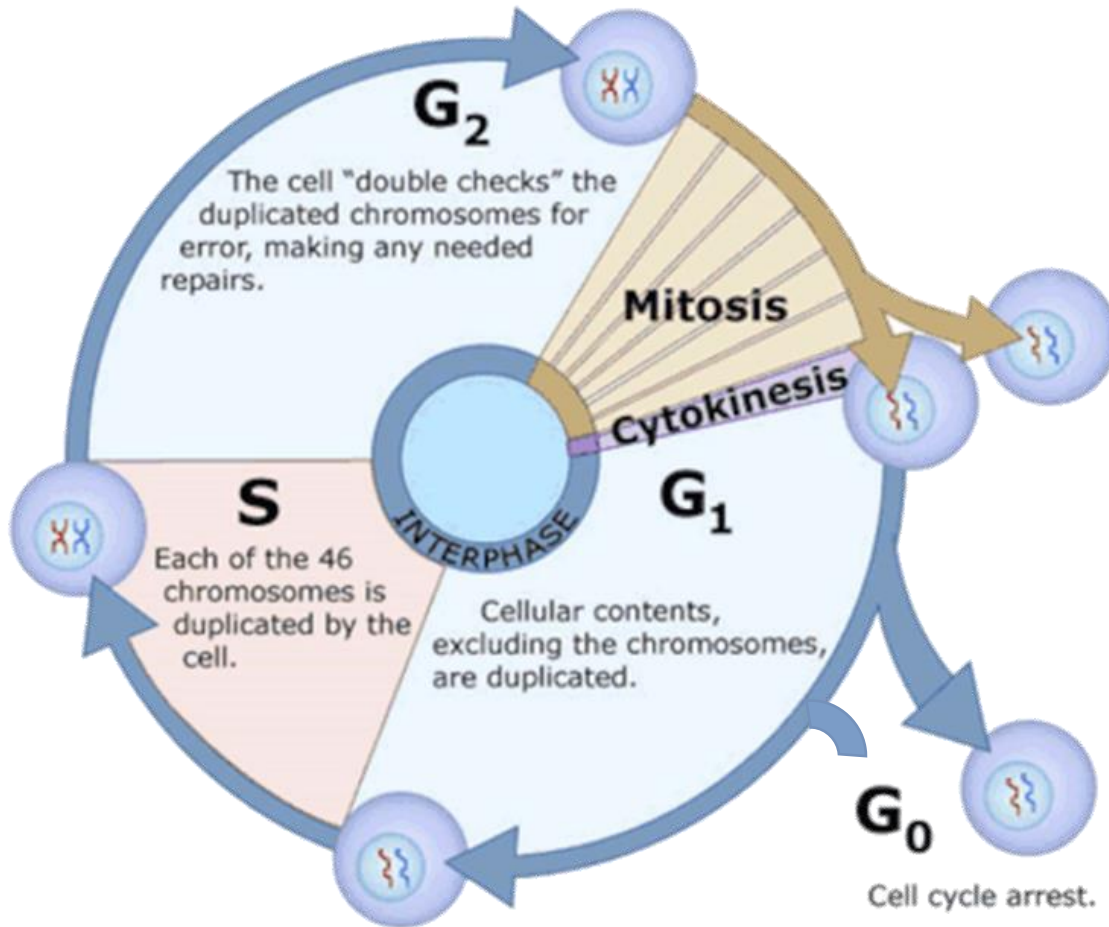
Ex : Peau



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 :

G₀ : quiescente (= au repos)

G₁ : duplication du bagage cellulaire

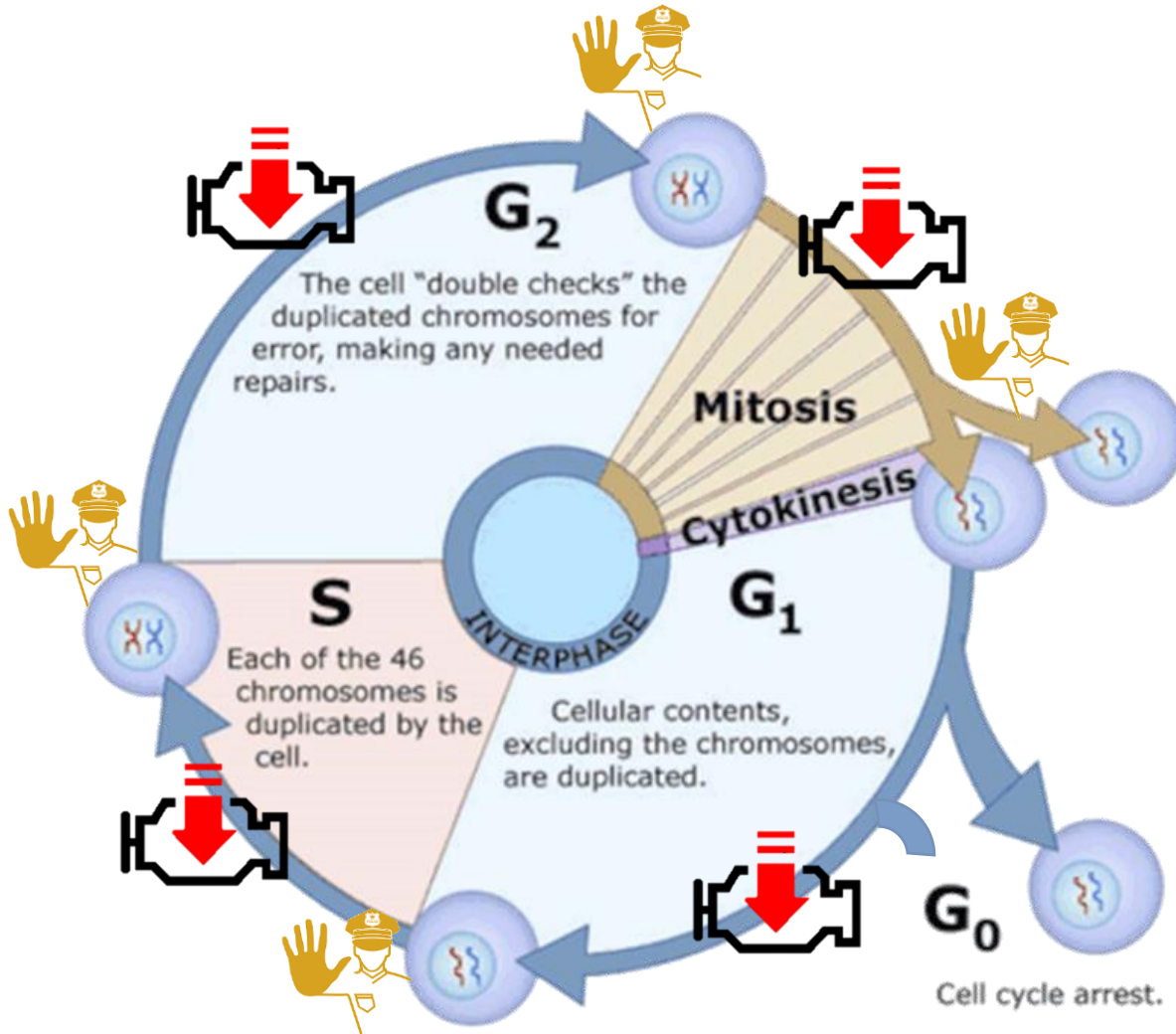
S : duplication de l'ADN

G₂ : 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 G₁/S

P53 (TP53) G₂/M

BRCA1 – BRCA2 : Réparation

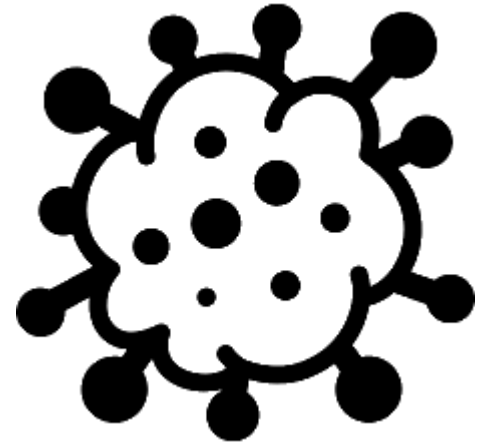
Plan

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

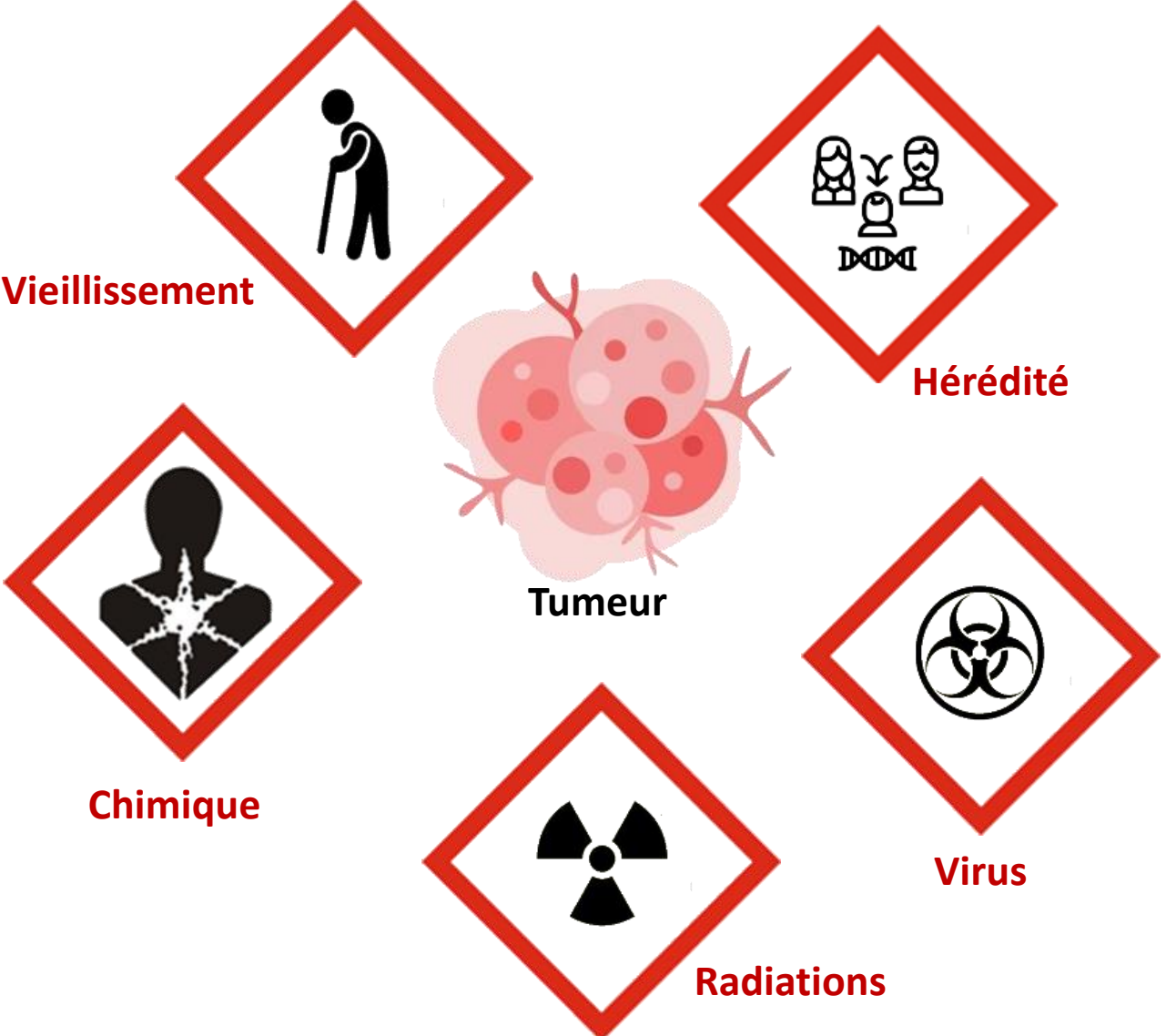
Pourquoi et comment une cellule se divise t'elle ?

Pourquoi une cellule ne contrôle plus son cycle ?

5 exemples...



Pourquoi le cycle cellulaire n'est plus contrôlé ?



Le vieillissement comme carcinogène naturel



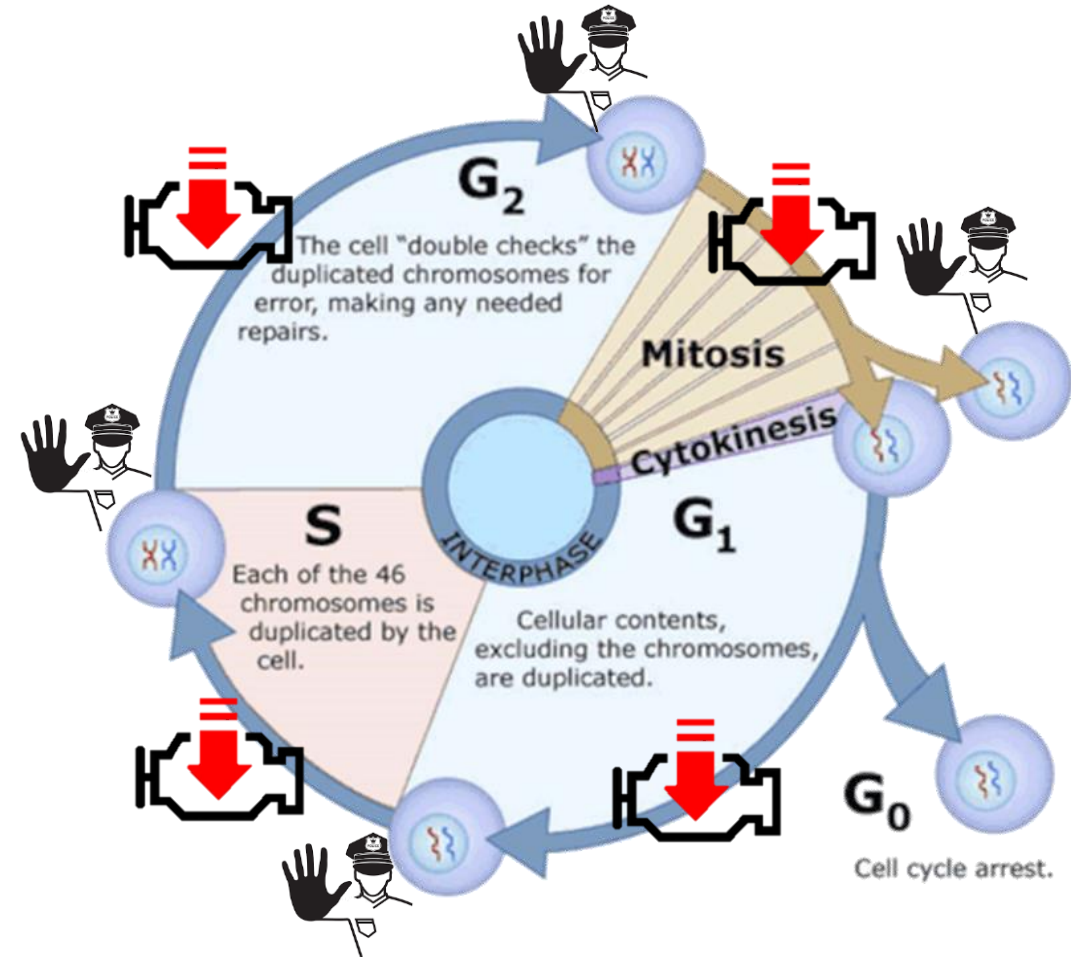
Petites erreurs cumulées au hasard avec le nombre de division au cours de la vie de la cellule

Emballlement des cyclines / CDK

Perte de fonction de TP53

Perte de fonction Rb1

Prolifération non contrôlée



Le vieillissement comme carcinogène naturel



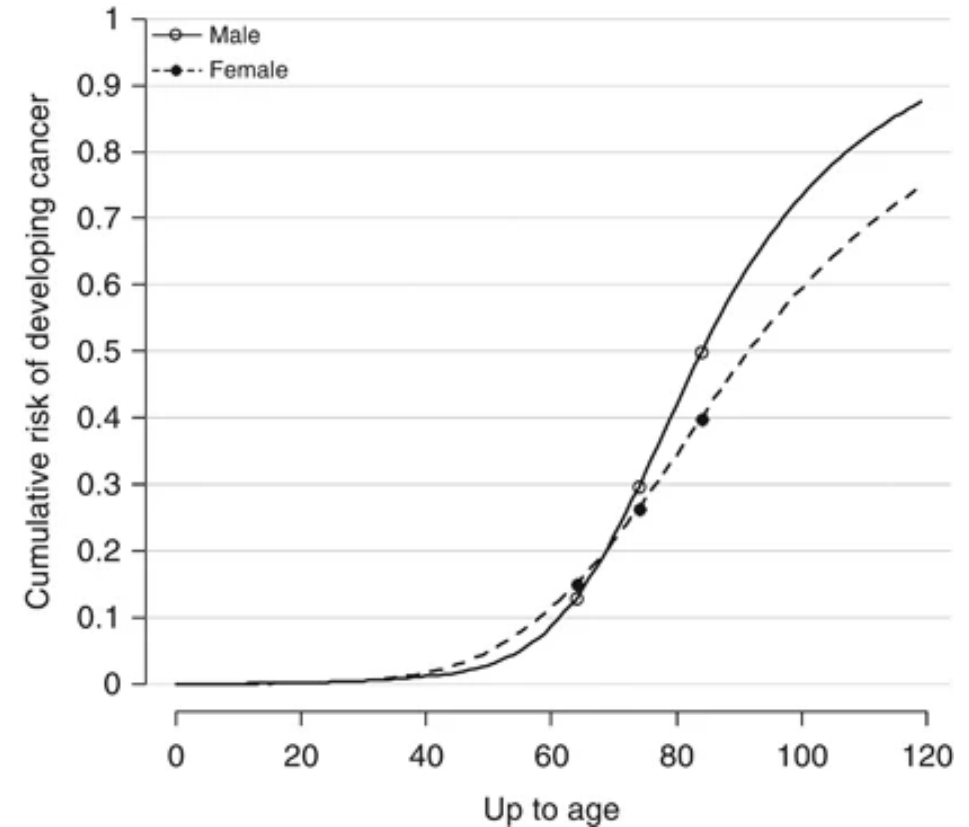
Petites erreurs cumulées au hasard avec le nombre de division au cours de la vie de la cellule

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



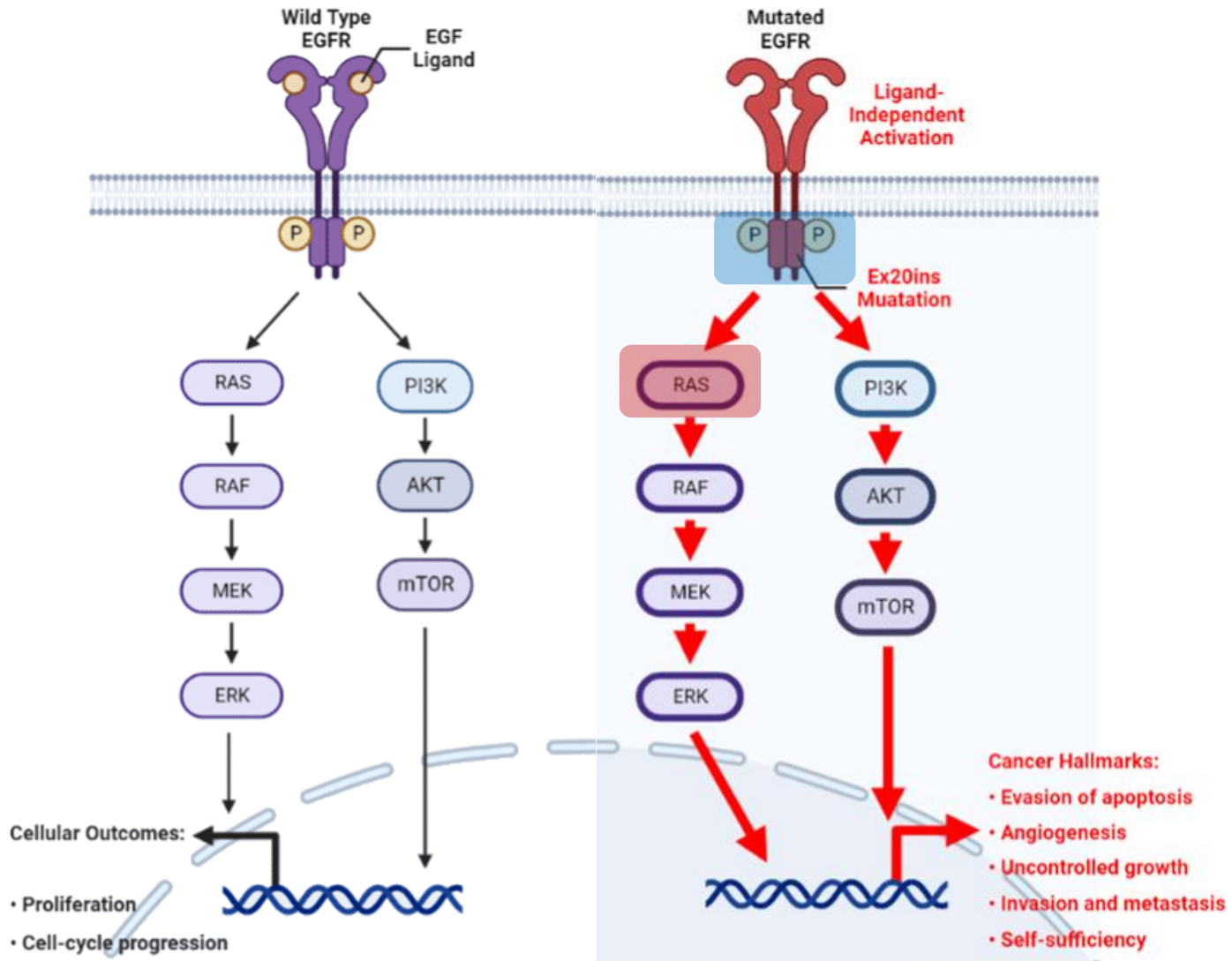
+ 70 molécules cancérigènes dans la fumée

Kc Poumon, vessie, ORL, estomac...

KRAS / TP53

Non fumeur EGFR

Connaissance importante pour le traitement



Carcinogène par radiations : ex. du soleil

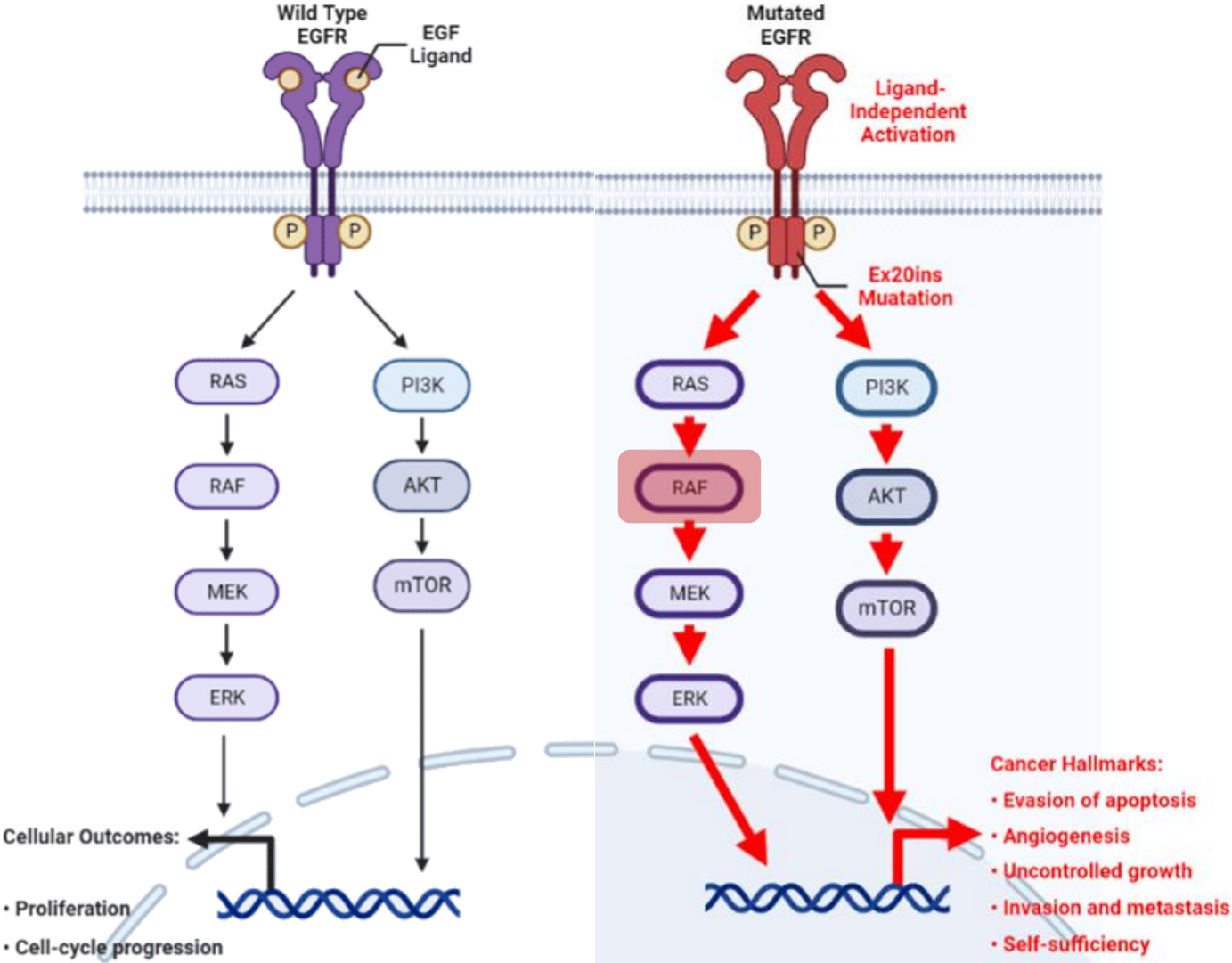


Les radiations ultra-violettes sont cancérogènes :
UVB

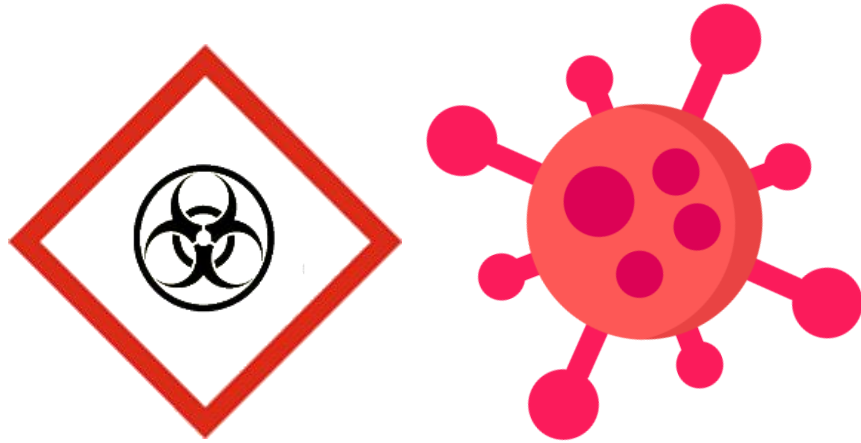
Kc cutanés +++ : mélanome

BRAF - NRAS
TP53

Importance de la protection solaire



Carcinogène viral: ex. de l'HPV

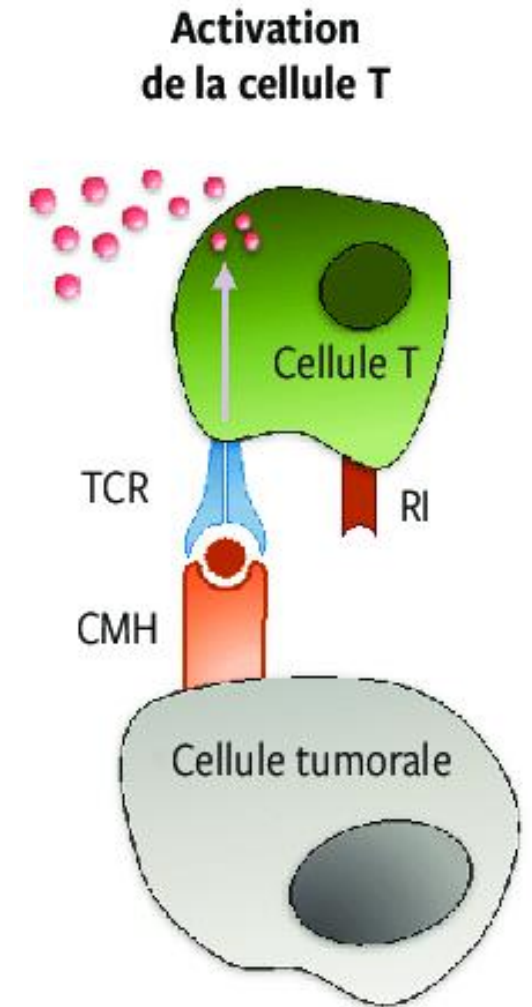
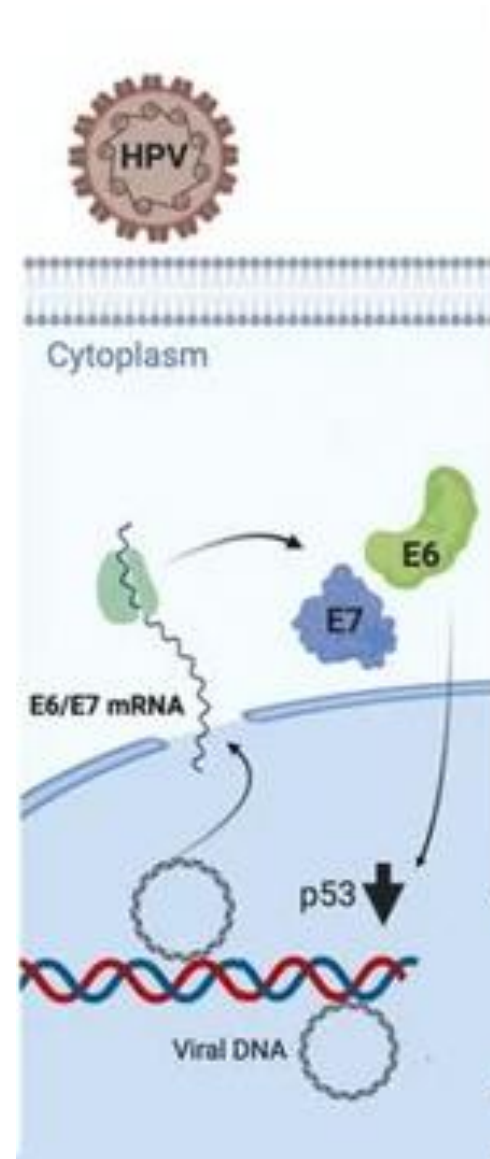


Human Papilloma Virus = HPV16 /HPV18

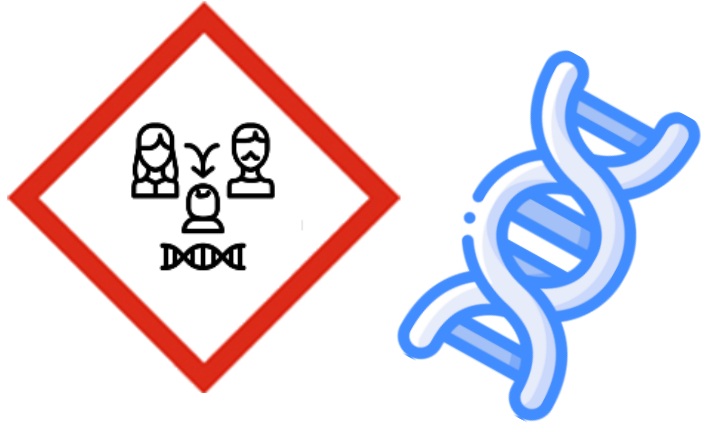
Kc cutanés et muqueuses

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



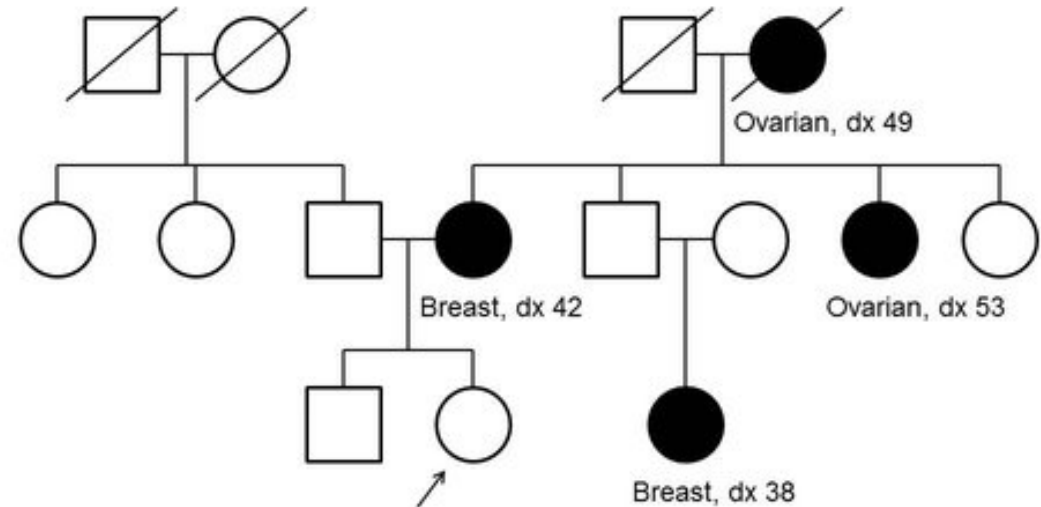
Transmission d'un allèle altérée (ou pas fonctionnel)
d'un gardien du génome à la descendance

Prédispositions aux cancers

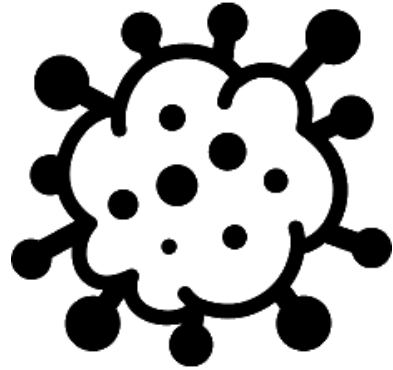
BRCA1/BRCA2 : gynécologiques, prostatiques et
pancréatiques

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 :

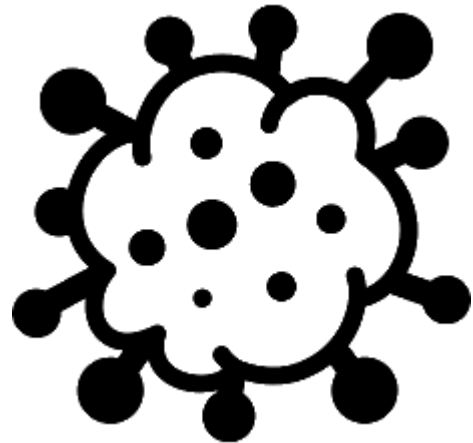
ADN

Allèle

Phénotype

Mitose

Gardien du génome (TP53)



Grands principes de l'oncogénèse

Valentin Derangère

MCU-PH, PharmD, PhD

vderangere@cgfl.fr

