

Diaporama de la conférence

présentée à l'ALS

par

Marc PAULY

le 10 avril 2008

Les gènes du cancer : les oncogènes

La maladie du cancer au Luxembourg

cancer: une des causes primaires de mortalité au Luxembourg

état actuel:

1 personne sur 3 aura un cancer;

1 personne sur 4 va mourir des suites de sa maladie cancéreuse.

Cancer de la prostate: le plus fréquent chez l'homme

(110 cas pour 110 000 hommes);

Cancer du sein: le plus répandu chez la femme (1 femme sur 10);

Cancer du gros intestin et cancer des poumons:

les prochains cancers les plus fréquents pour les deux sexes.

La lutte contre la maladie du cancer au Luxembourg

Oncologie:

- science médicale spécialisée dans le dépistage et le traitement des cancers
(du grec *onkos*: enflure (équival. latin: *tumor*);
et du grec *logos*: discours, science)
- présence d'une unité clinique dans tous les grands hôpitaux



La lutte contre la maladie du cancer au Luxembourg

Campagnes d'information et de prévention, aide aux malades, et soutien financier de la recherche scientifique:



La lutte contre la maladie du cancer au Luxembourg

Recherche scientifique sur la maladie du cancer:

- étude des mécanismes de la maladie (recherche fondamentale)
- développement de nouveaux traitements (recherche appliquée)

Domaines scientifiques:

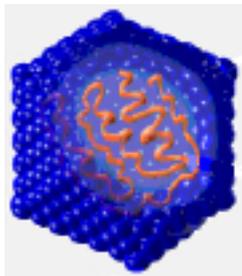
- Biochimie
- Biologie moléculaire

Biologie

(science étudiant les êtres vivants, gr.
bio-: vie, *log-*: science)



Microscope



Particule
d'un virus

Chimie

(science étudiant les substances,
arabe *al kymia*:
art de transformer les métaux)

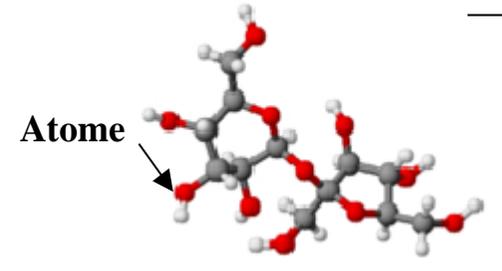


Extraction



Biochimie

(chimie étudiant les substances des êtres vivants, gr.
bio-: vie)

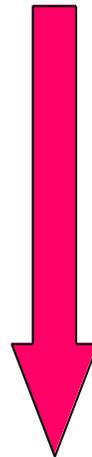
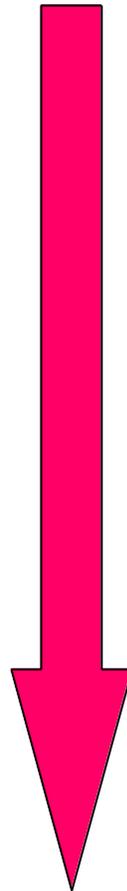


Molécule
de sucre de canne
(modèle spatial)

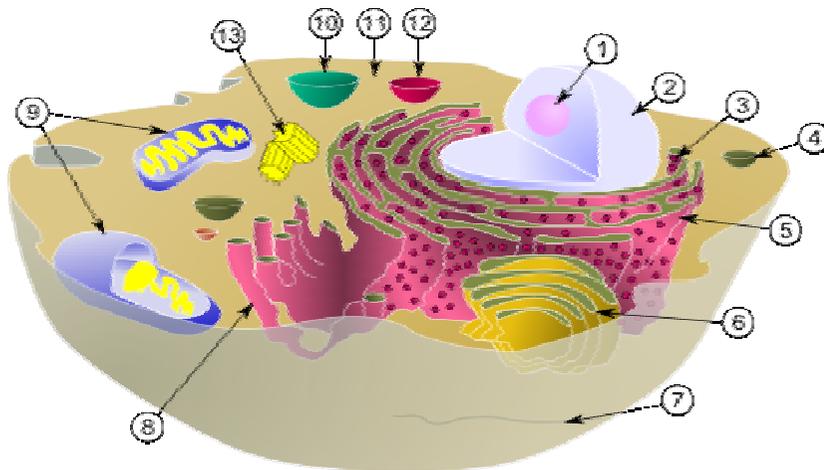
Molécule: la plus petite partie d'une substance chimique
(lat. *moleculum*: petite masse),
formée d'atomes, longtemps considérés comme la plus petite
particule de matière (gr. *a-tom-*: non-scindable)

Biologie moléculaire

(science étudiant les êtres vivants au niveau des molécules chimiques)

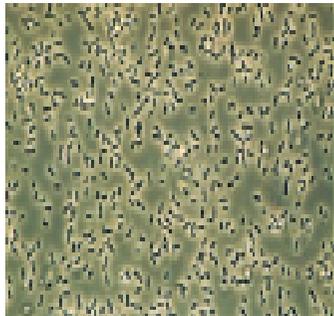


Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante



Cellule vivante:
unité fondamentale de la vie
(lat. *cellula*: petite chambre)

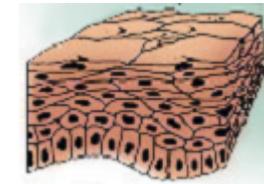
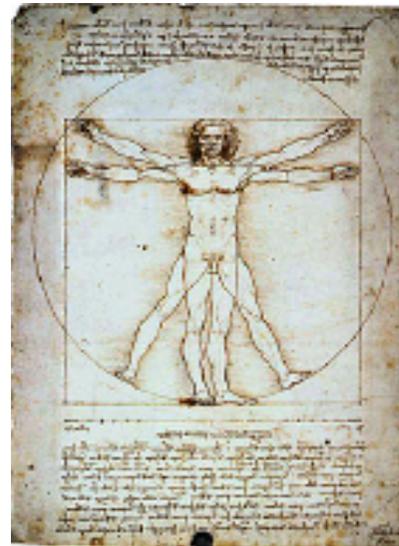
2: noyau (lat. *nucleus*)
7: membrane
11: plasma



Plante primitive:
Bactérie:
1 cellule

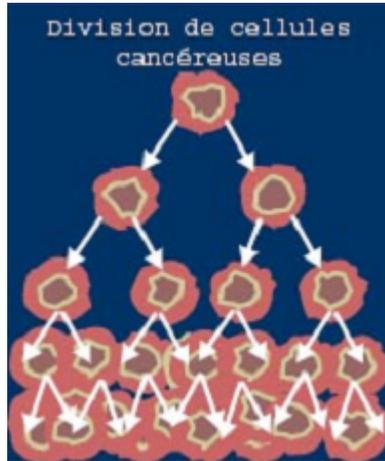


Animal primitif:
Paramécie:
1 cellule

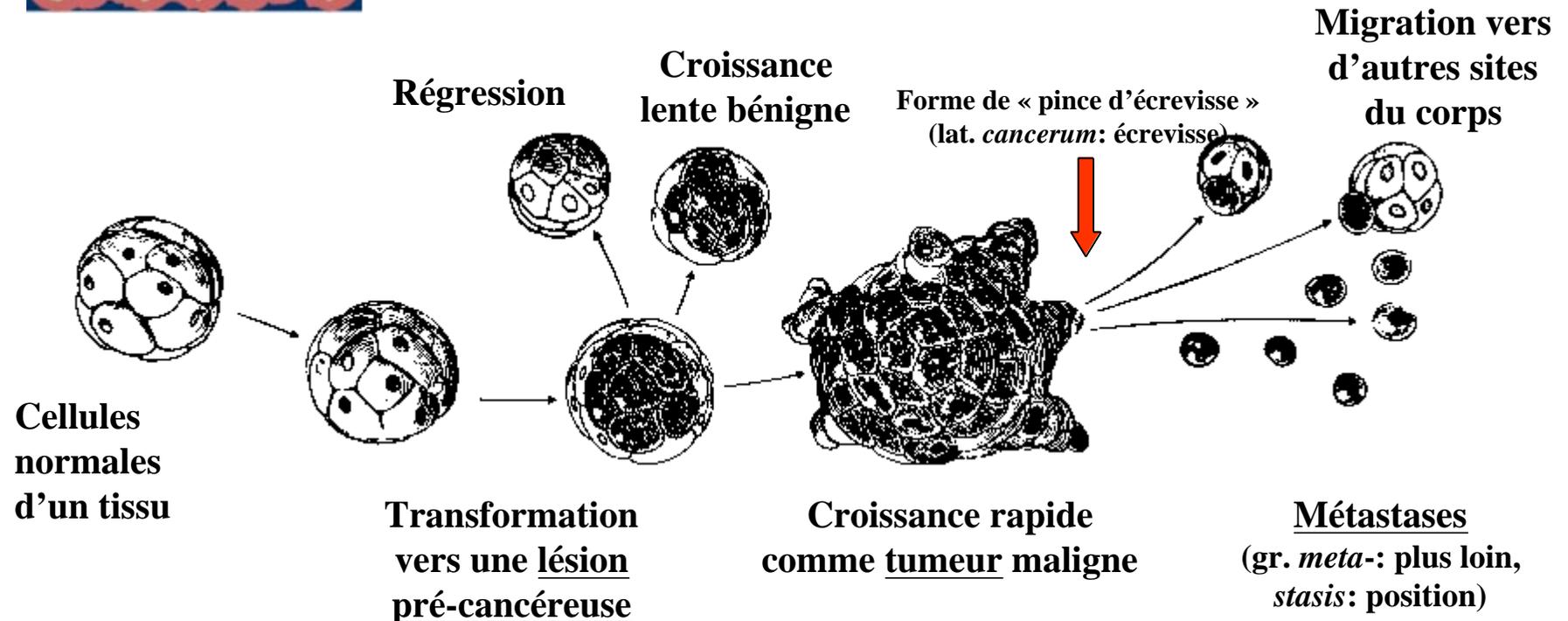


Homme:
100 quadrillions (10^{14})
de cellules
organisées en
tissus spécialisés

Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

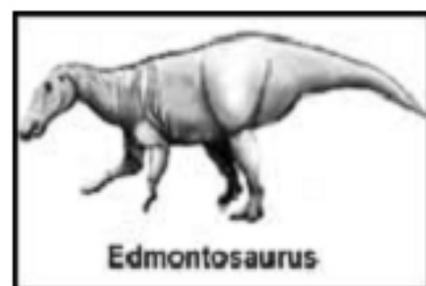


Cancer:
division incontrôlée
d'une seule cellule



Octobre 2003

Cas de cancers chez les dinosaures



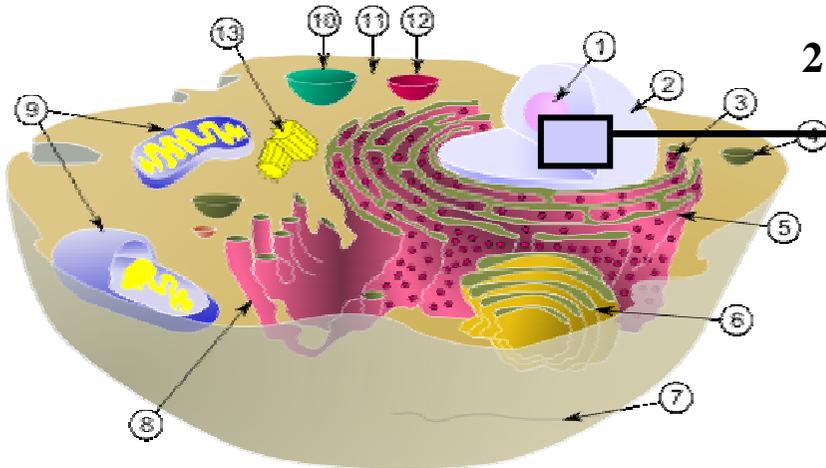
Les cancers sont courants dans le monde vivant, mais leur fréquence demeure encore inconnue pour la plupart des espèces. Certains dinosaures développaient des tumeurs.

Celles-ci auraient ressemblé à celles retrouvées chez les humains. Cette pathologie serait ainsi restée globalement inchangée depuis très longtemps, indépendamment de la créature affectée.

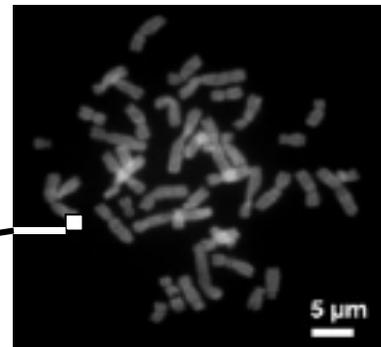


© Centre International de Recherche Scientifique

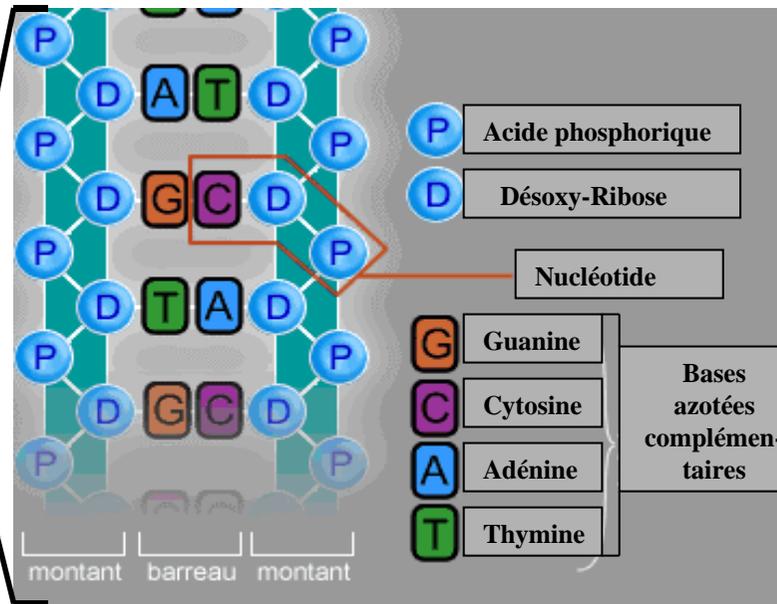
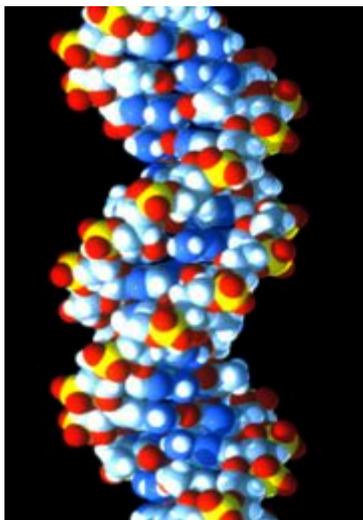
Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante



2: Noyau (lat. *nucleus*)



Chromosomes:
(gr. *soma*: corps;
chromo-: coloré):
support de
l'information cellulaire
dirigeant les structures
et fonctions de la
cellule. Elle est
organisée en unités, les
gènes, dont l'ensemble
est le génome.



ADN:
Acide
Désoxy-ribo-
Nucléique

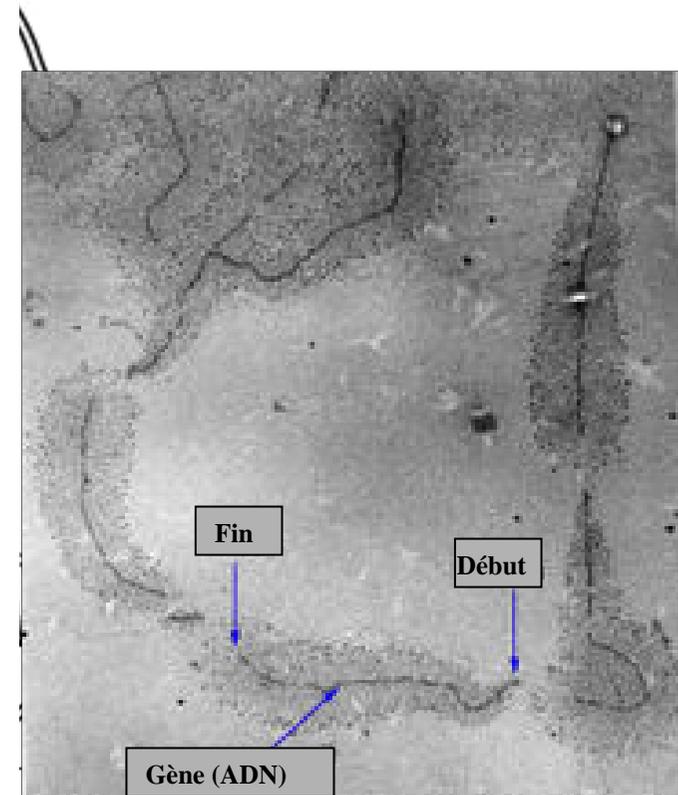
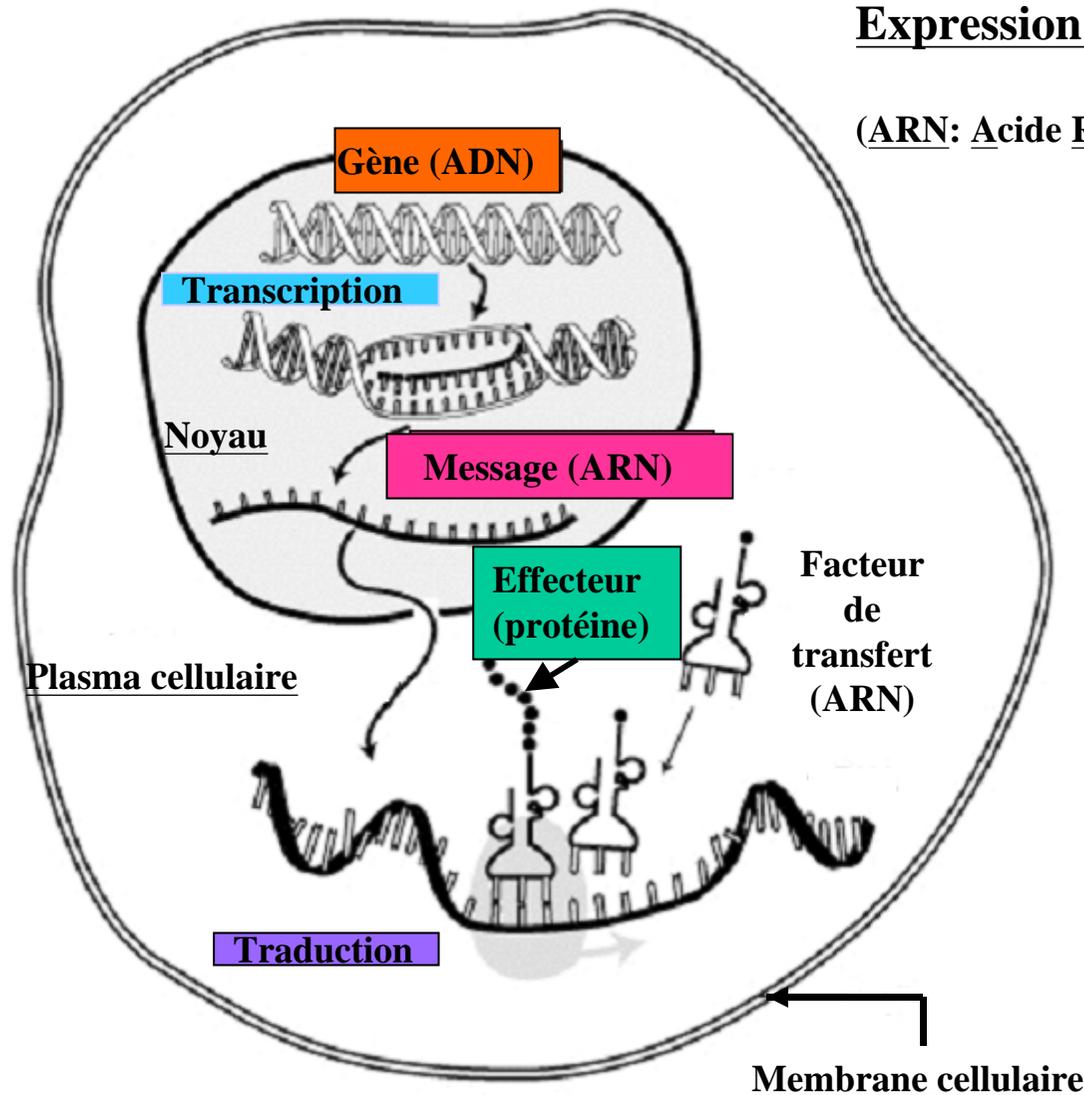
RIB-ose: sucre découvert au
Rockefeller Institute of Biochemistry;
Nucléique: du noyau cellulaire;

Guanine: de *guano*: déchets de mouettes;
Cytosine: gr. *kyto-*: cellule;
Adénine: gr. *adên-*: glande
Thymine: du thymus (glande)

Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

Expression d'un gène

(ARN: Acide Ribo-Nucléique: renferme le sucre ribose)

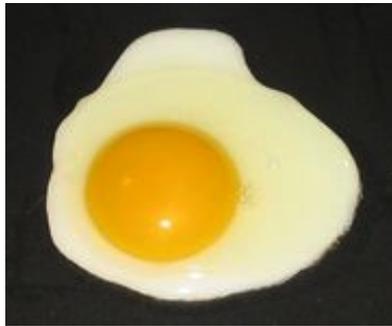


Transcription très active de gènes
(image de microscopie électronique)

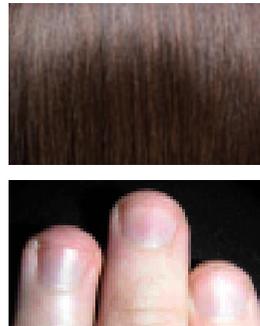
Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

Les effecteurs des fonctions des gènes: les protéines:

- produits des gènes assemblés selon leurs instructions et selon le « code génétique »;
- substances biochimiques renfermant de l'azote;
- éléments de construction: 20 acides aminés;
- des milliers d'espèces différentes;
- de première importance pour la vie (gr. *proto-*: premier).



blanc d'œuf:
protéine:
ovalbumine
(lat. *ovum*: œuf, *album*: blanc,
allem.: « Eiweiss »)



cheveux, ongles:
protéine:
kératine
(gr. *kerato-*: corne)

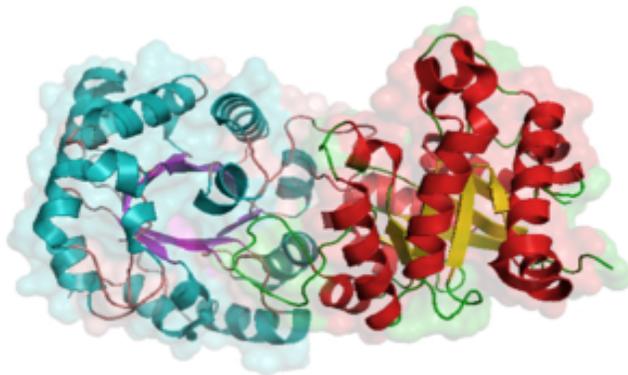


muscle:
protéine:
myosine
(gr. *myo-*: muscle)

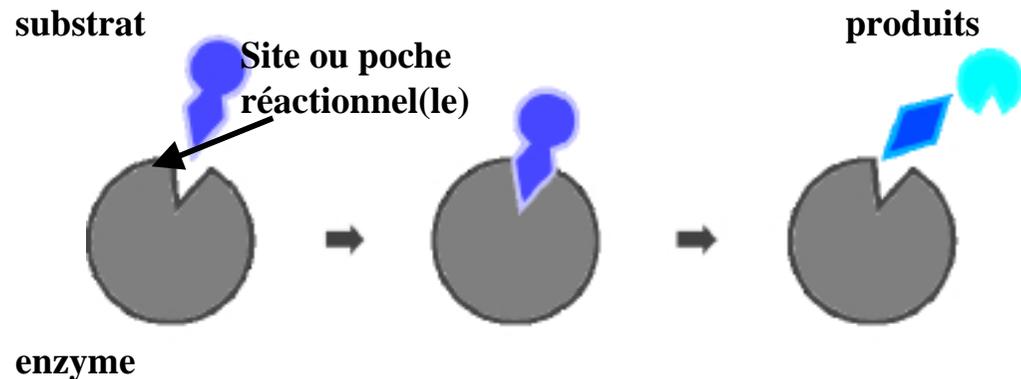
Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

Des protéines particulières à activité biochimique: les enzymes:

- catalyseurs de dégradations d'autres substances (digestions)
(gr. *kata-*: vers le bas, *lysis*: dissolution);
- catalyseurs de transformations d'autres substances (fermentations)
(d'où leur nom, gr. *en-*: à l'intérieur (de la cellule), *zym-*: faire fermenter);
- catalyseurs de constructions d'autres substances;
- ensemble des réactions enzymatiques de la cellule appelé « métabolisme »
(gr. *meta-*: plus loin, *bolê*: action de jeter)



Modèle superposé atomique et à rubans
d'une molécule d'enzyme

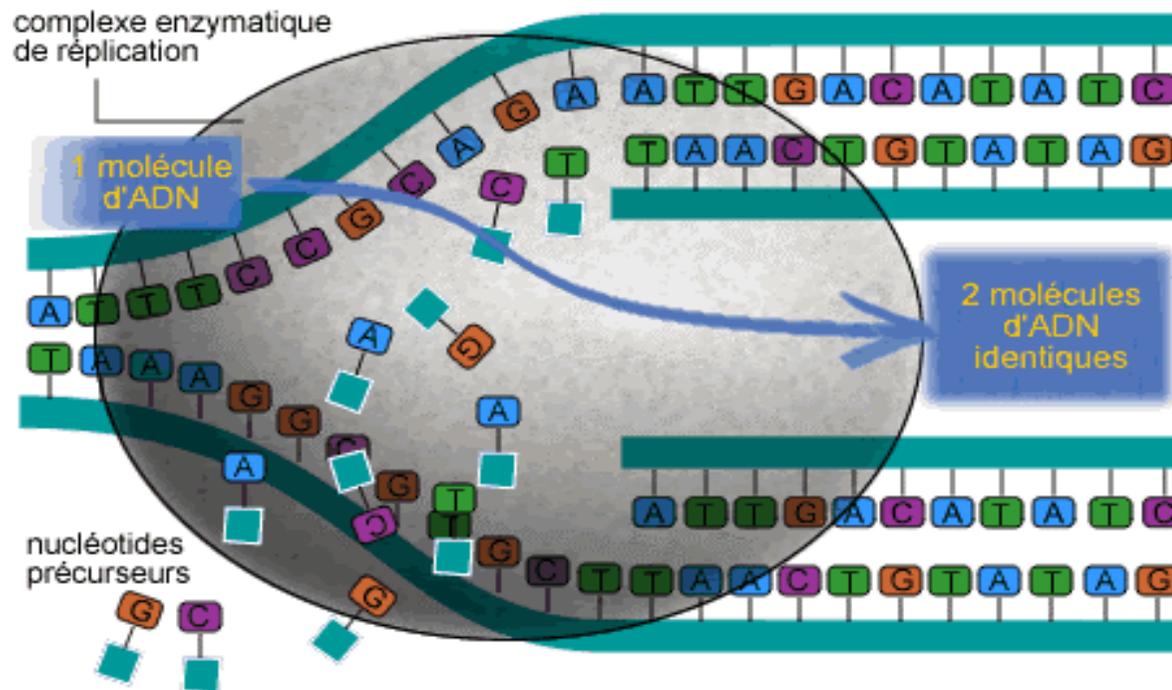


Modèle de l'action enzymatique

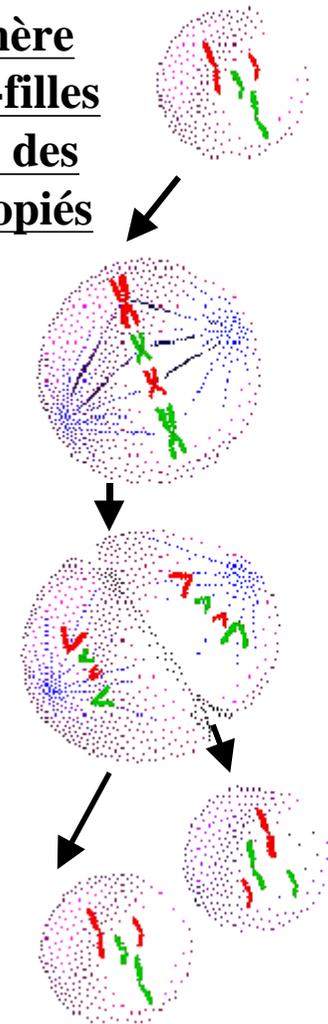
Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

L'information cellulaire est héréditaire:
elle se transmet d'une génération à la suivante (d'où le nom de « gène »: de « génération », et de « génétique »: science de l'hérédité).

Réplication (= duplication) de l'ADN



Division
d'une cellule-mère
en deux cellules-filles
et transmission des
chromosomes copiés



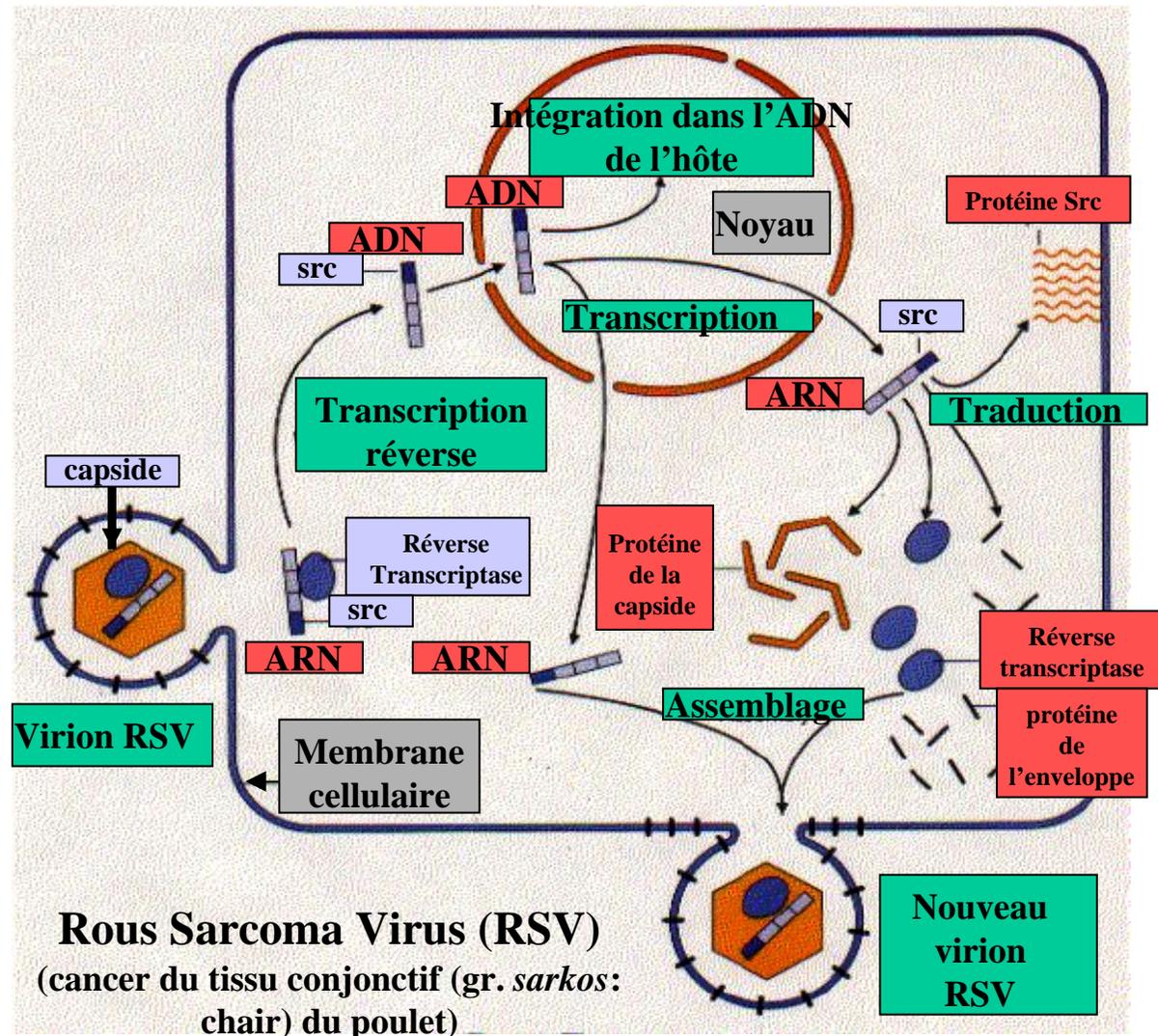
Les causes de la maladie du cancer: les rétrovirus et les oncogènes viraux



Peyton Rous

Nobel Prize
in Physiology/ Medicine
1966

Découverte du premier
oncogène viral *src* (de
sarcome) (1911)

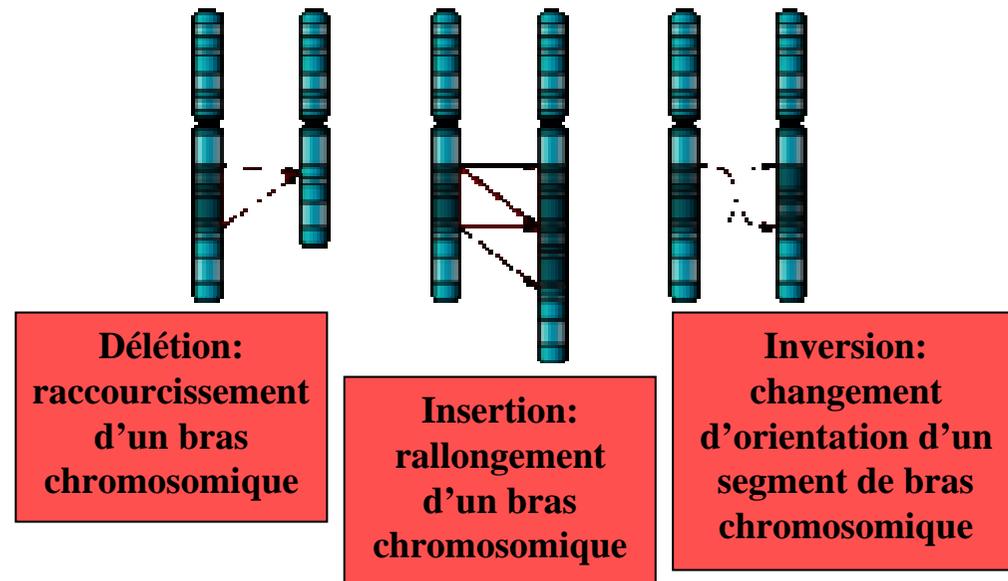


Les causes de la maladie du cancer: anomalies des chromosomes



Theodor Boveri
père de la
génétique moléculaire
du cancer

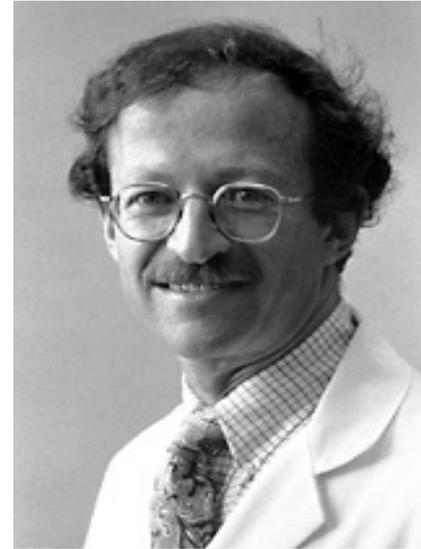
Découverte d'anomalies chromosomiques
dans des cellules cancéreuses:
théorie d'une cause génétique du cancer (1914)



Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires



J. Michael Bishop



Harold E. Varmus

Prix Nobel de Physiologie/ Médecine 1989

Découverte de l'origine cellulaire des oncogènes rétroviraux

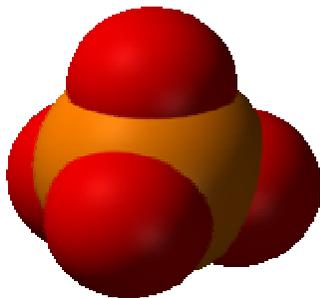
Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires

- **proto-oncogènes**: gènes normaux contrôlant la croissance (division) cellulaire (gr. *proto-*: premier);
- **oncogènes**: proto-oncogènes activés par un événement accidentel, p.ex. par une mutation (lat. *mutation-*: changement) dans leur séquence de nucléotides, le plus souvent provoquée par un agent carcinogène (radiation de haute énergie, subst. chimique) (gr. *karkino-*: cancer, *gen-*: produire); les protéines correspondantes seront altérées et incapables d'effectuer leur fonction normale;
- 2 grandes classes d'oncogènes:
oncogènes stimulant la division cellulaire (oncogènes proprement dits)
oncogènes inhibant la division cellulaire, appelés:
anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs;
- division cellulaire contrôlée par l'équilibre entre ces deux classes d'oncogènes, dont la destruction favorisera la croissance excessive et le développement d'une tumeur à partir d'une seule cellule au départ.

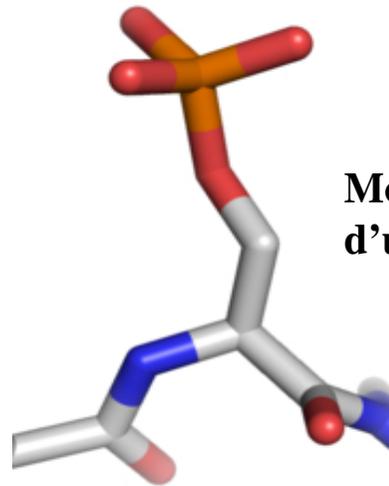
Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires

Mécanisme d'action de base: la kination:

- mode de régulation cellulaire le plus fréquent;
- consiste en un transfert d'un groupement phosphate d'un donneur (nucléotide, protéine) vers un accepteur (protéine), catalysé par une enzyme appelée *kinase* (gr. *kinesis*: mouvement);
- modification de la structure dans l'espace de la protéine réceptrice (transfert d'énergie biochimique)

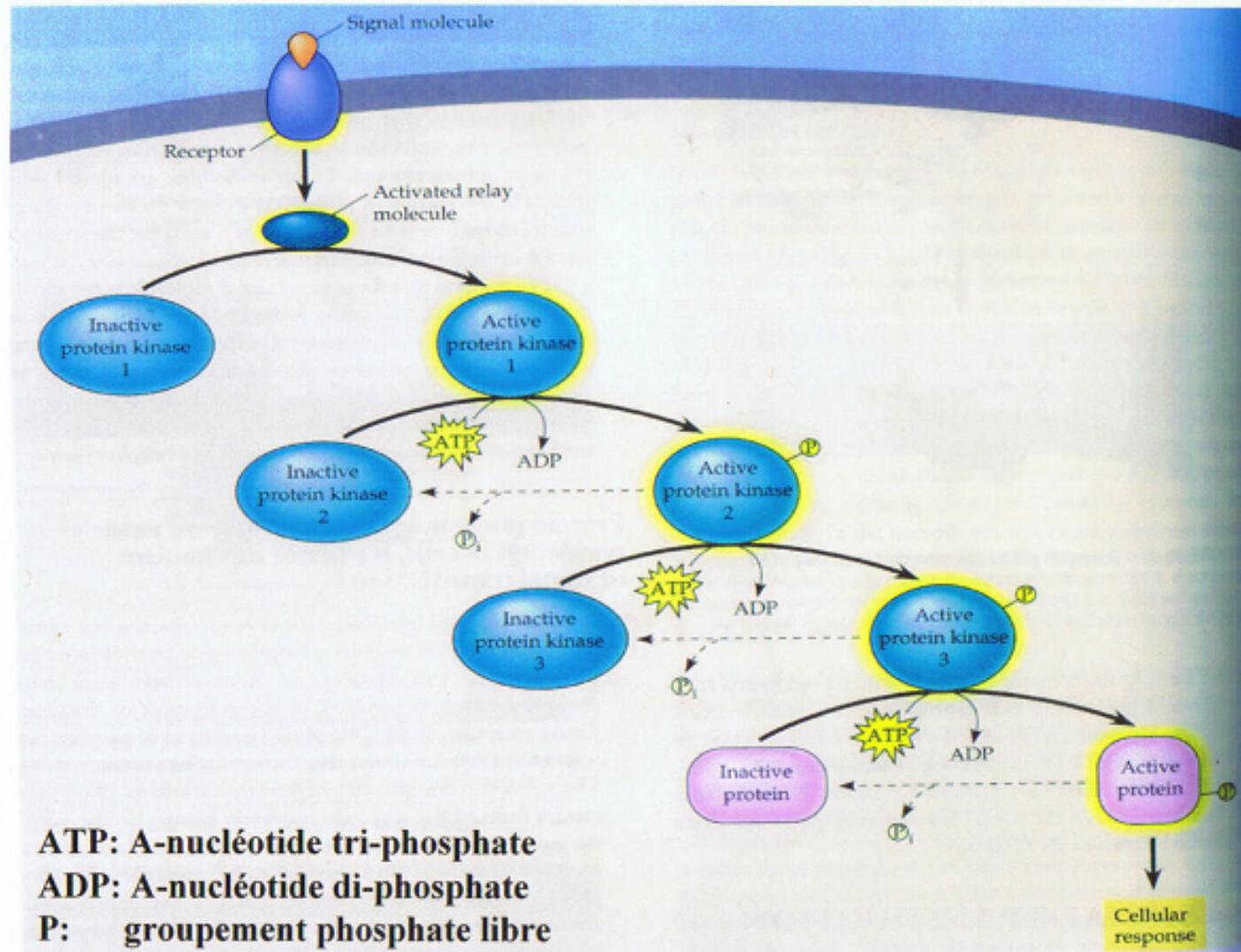


Modèle d'un groupement
phosphate (-PO₄)



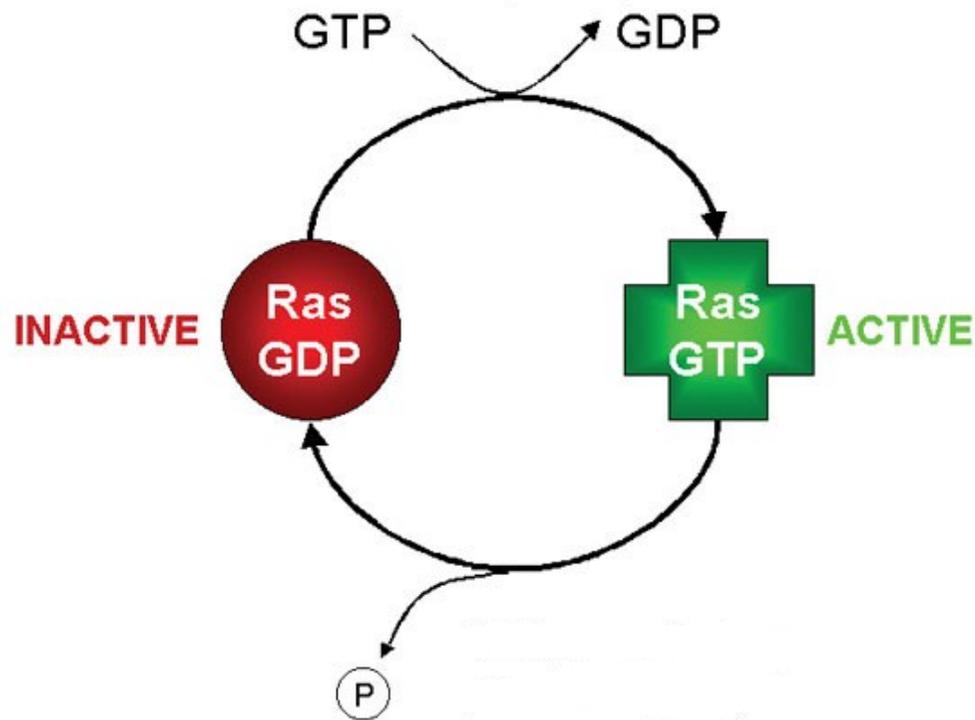
Modèle de la chaîne latérale
d'une protéine phosphorylée

Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires



Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires

Exemple d'un oncogène stimulant la croissance cellulaire: l'oncogène *ras*
(rat sarcoma)

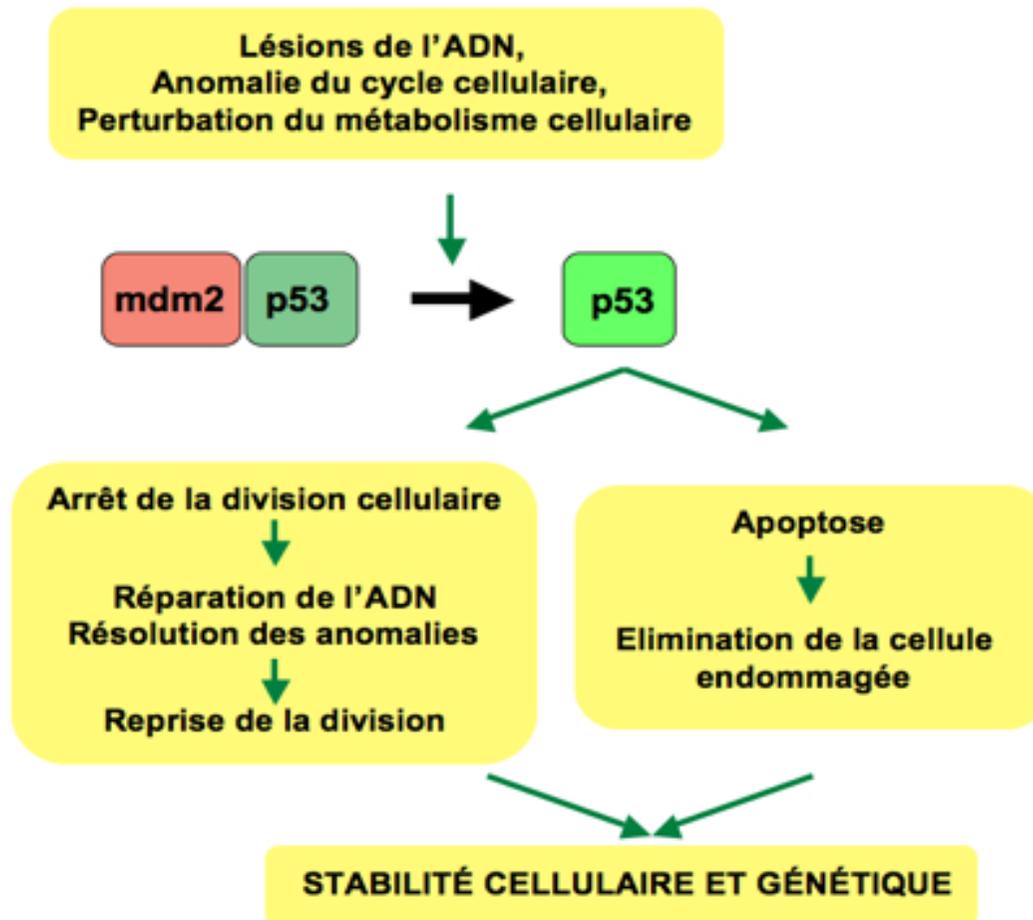


GTP: G nucléotide tri-phosphate
GDP: G nucléotide di-phosphate
Ras: protéine du gène *ras*
à activité enzymatique
dégradant le GTP
(= activité GTP-ase)
P: groupement phosphate libéré

Une mutation accidentelle en un endroit précis du proto-oncogène *ras* avec, comme conséquence, un changement de l'acide aminé à l'endroit correspondant de la protéine Ras fait garder à cette dernière la structure active en permanence

Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires

Exemple d'un oncogène inhibant la croissance cellulaire: l'anti-oncogène *p53* (protéine 53000)



Une mutation accidentelle qui altère l'anti-oncogène *p53* et, par conséquent, la protéine correspondante P53, rend cette dernière non-fonctionnelle et supprime les voies qui mènent à l'arrêt de la division cellulaire et/ou à la mort cellulaire programmée (gr. *apoptosis*: chute)

Exemple du « cancer du gros intestin » (cancer colorectal)

