

**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

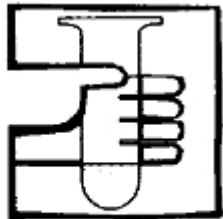
## Oncologie:

- 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:



FONDATION Recherche  
Cancer & Sang



Centre de Recherche Public - Santé



# 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:**

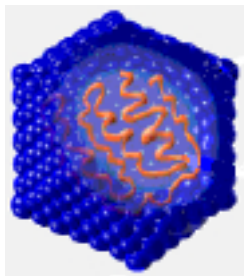
- Biochimie
- Biologie moléculaire

# 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)

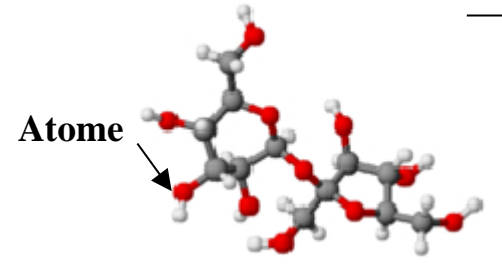


Extraction



# Biochimie

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

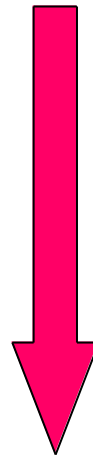
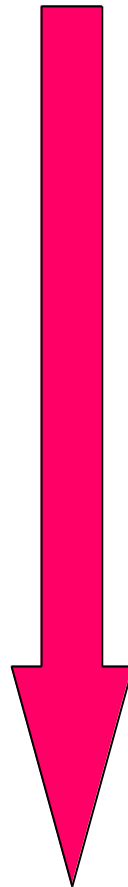


Molécule  
de sucre de canne  
(modèle spatial)

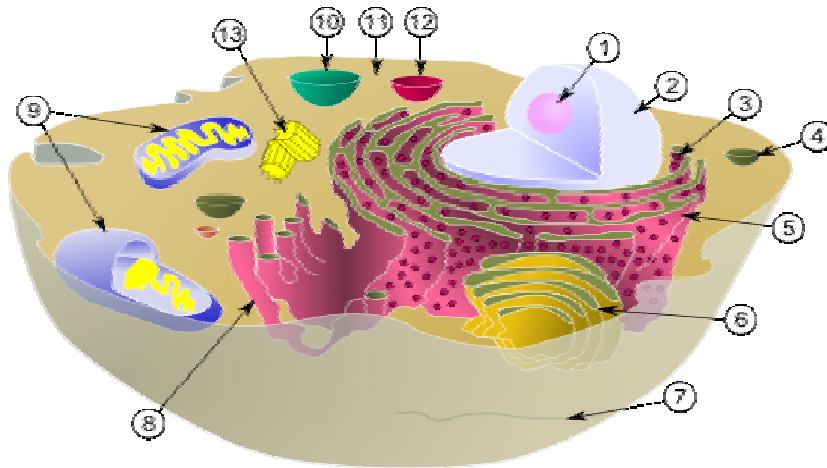
Molécule: la plus petite partie d'une substance chimique  
(lat. *moleculum*: petite masse),  
formée d'atomes, longtemps considérés comme la plus petite  
particule de matière (gr. *a-tom-*: non-scindable)

# Biologie moléculaire

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



# Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

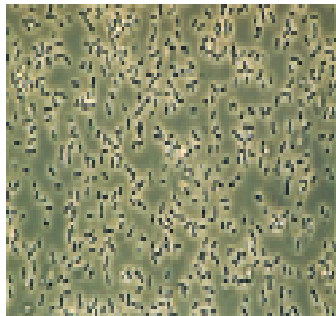


**Cellule vivante:**  
unité fondamentale de la vie  
(lat. *cellula*: petite chambre)

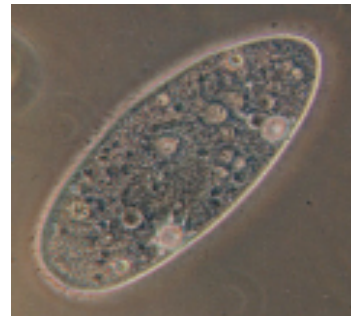
2: noyau (lat. *nucleus*)

7: membrane

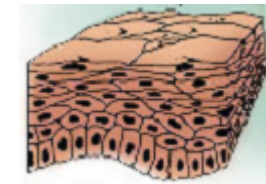
11: plasma



**Plante primitive:**  
**Bactérie:**  
1 cellule



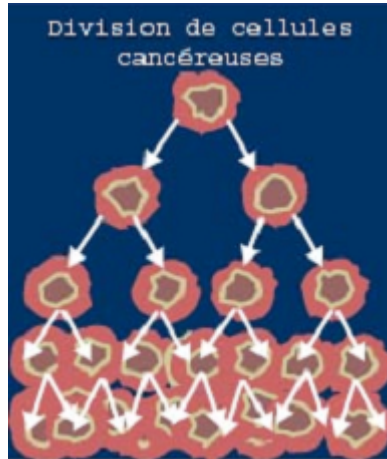
**Animal primitif:**  
**Paramécie:**  
1 cellule



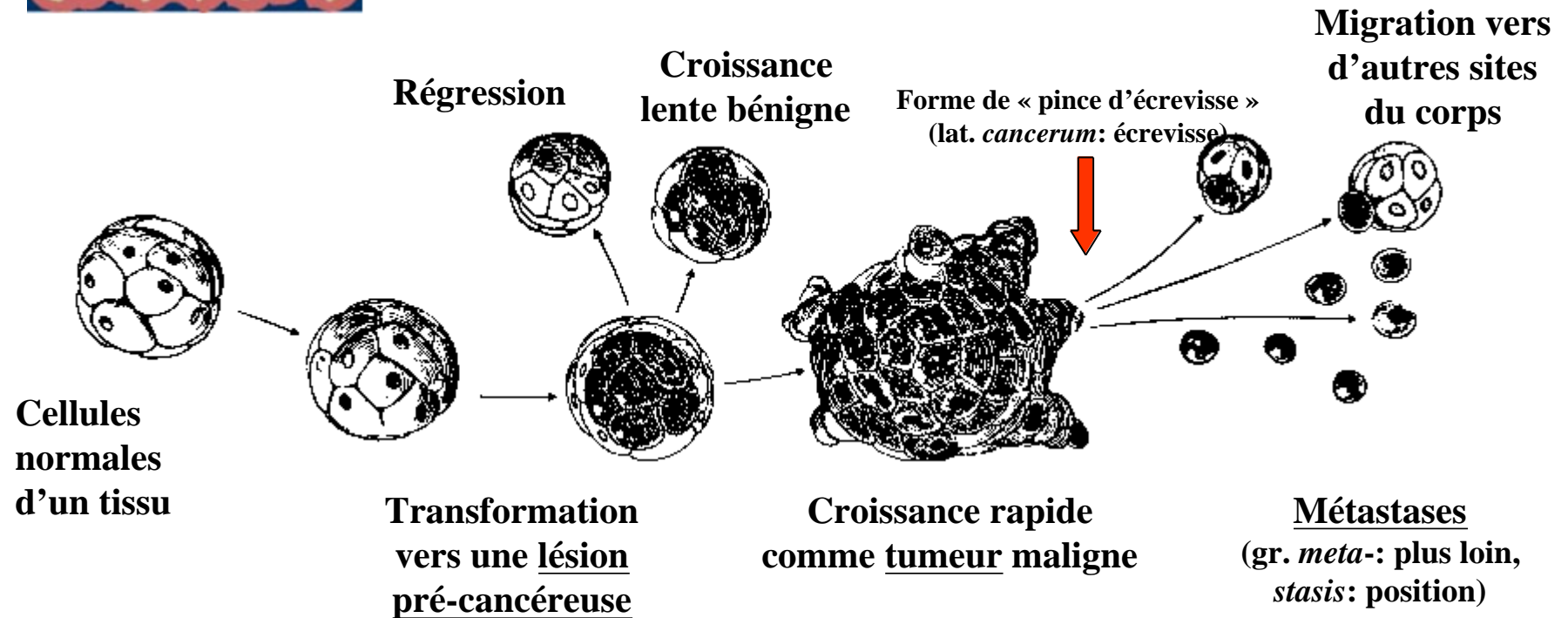
**Homme:**  
100 quadrillions ( $10^{14}$ )  
de cellules  
organisées en  
tissus spécialisés



# Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

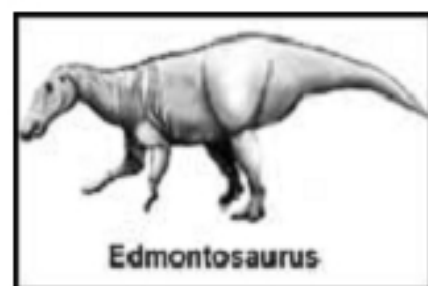


**Cancer:**  
division incontrôlée  
d'une seule cellule



Octobre 2003

## Cas de cancers chez les dinosaures



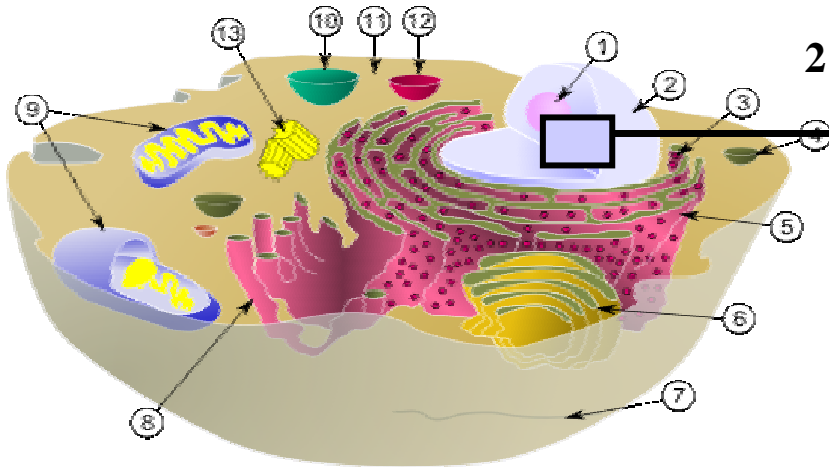
Les cancers sont courants dans le monde vivant, mais leur fréquence demeure encore inconnue pour la plupart des espèces. Certains dinosaures développaient des tumeurs.

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.

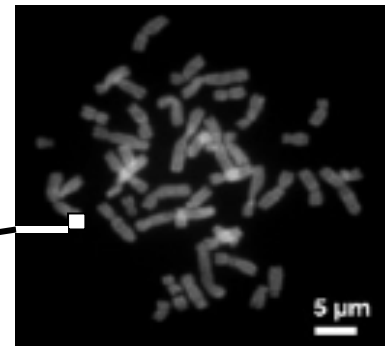


© Centre International de Recherche Scientifique

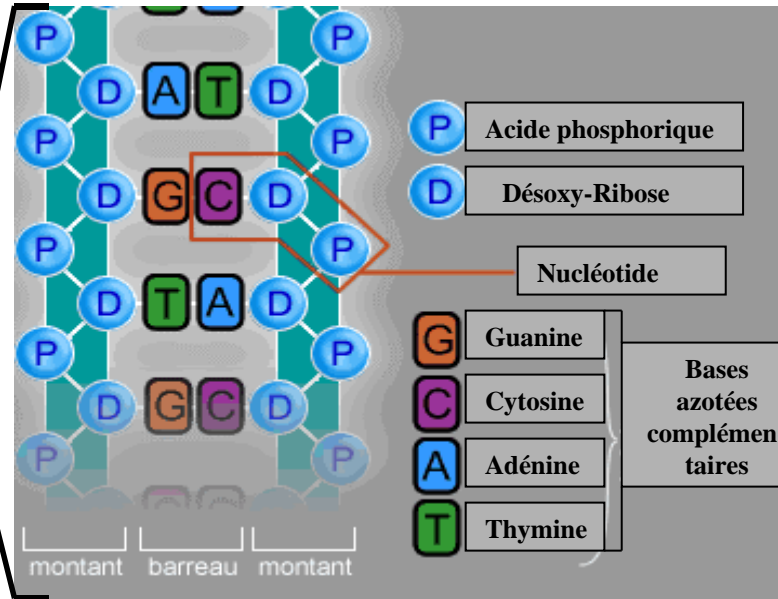
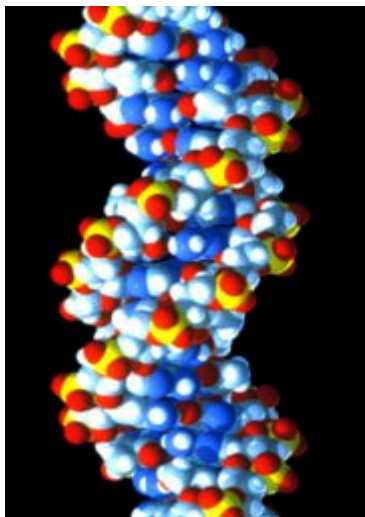
# Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante



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**

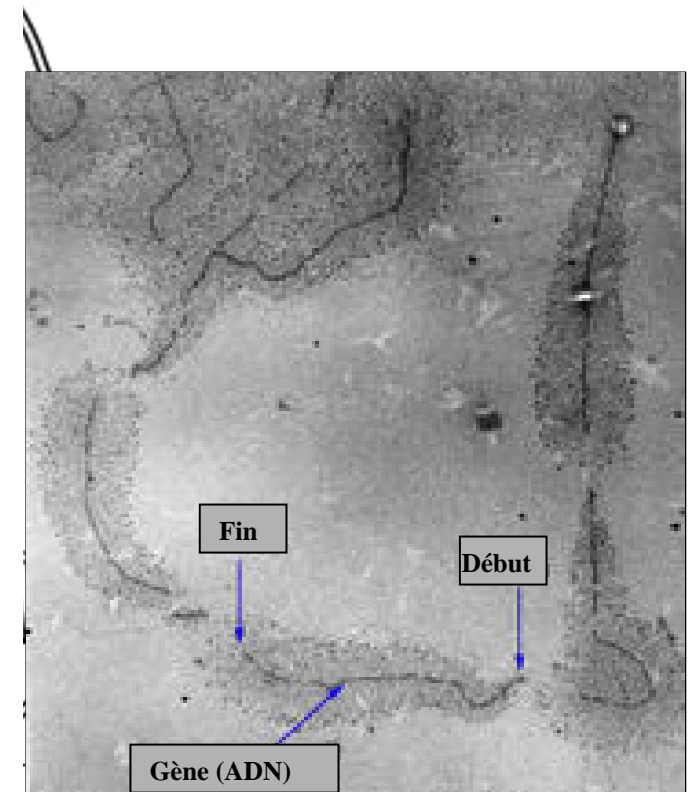
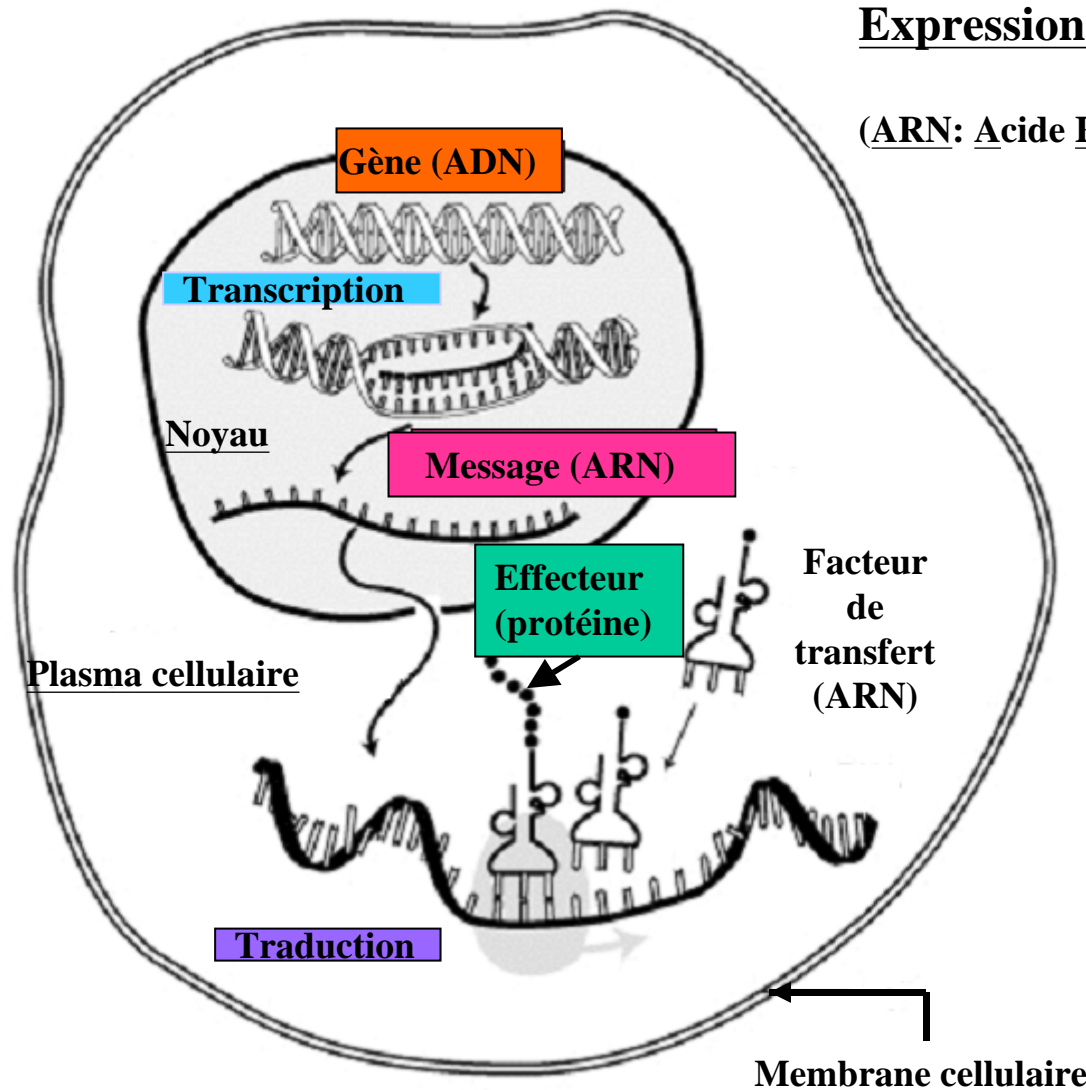
**RIB-ose:** sucre découvert au  
**Rockefeller Institute of Biochemistry;**  
**Nucléique:** du noyau cellulaire;

**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)

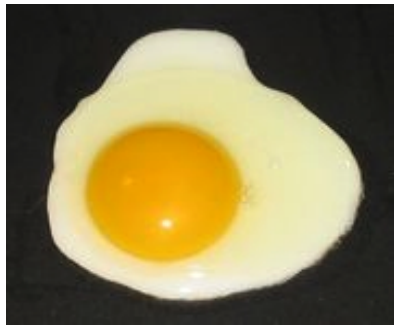


Transcription très active de gènes  
(image de microscopie électronique)

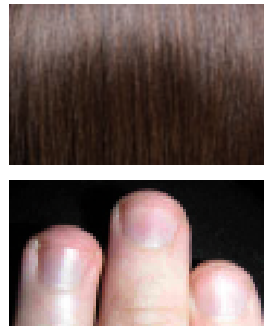
# Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

## 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)

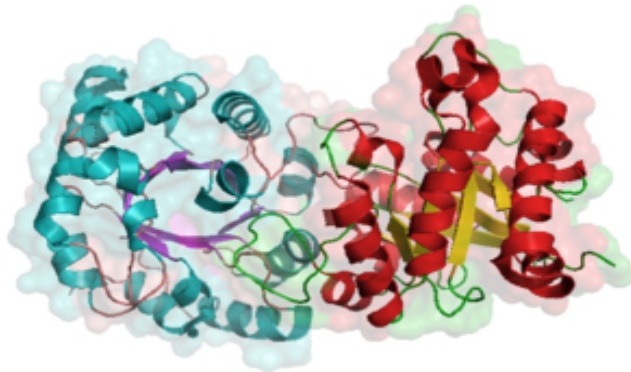


muscle:  
protéine:  
*myosine*  
(gr. *myo-*: muscle)

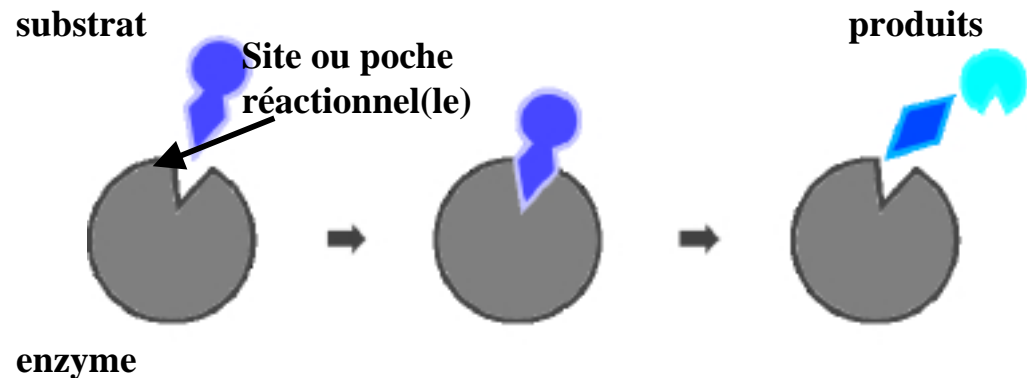
# Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

## 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

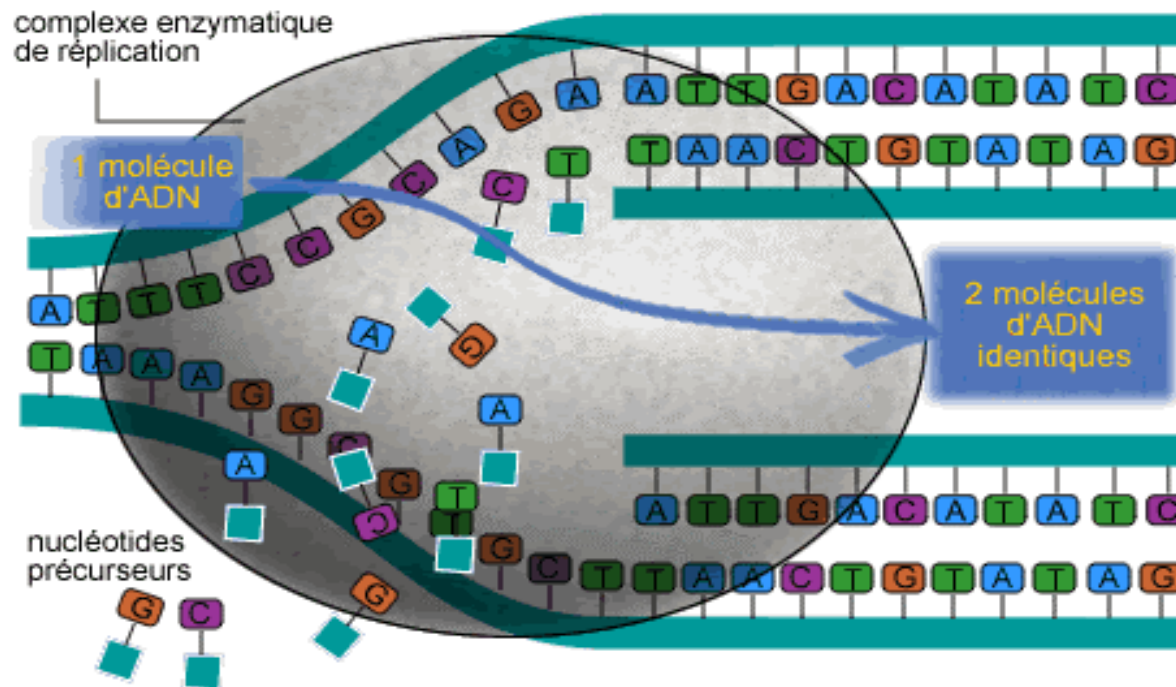


Modèle de l'action enzymatique

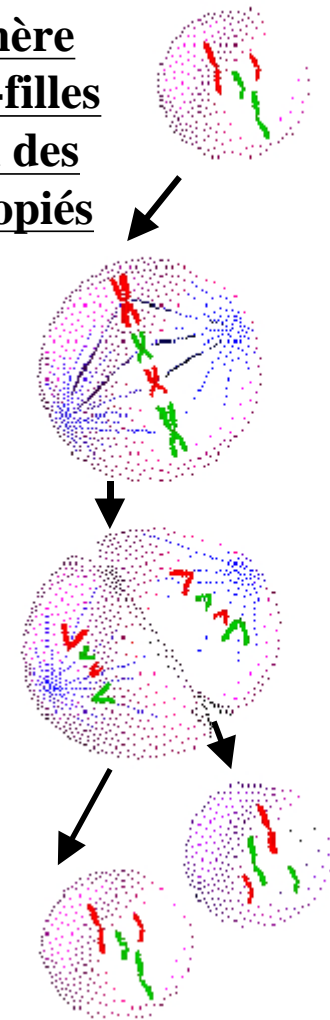
# Le siège de la maladie du cancer: la cellule vivante

**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**



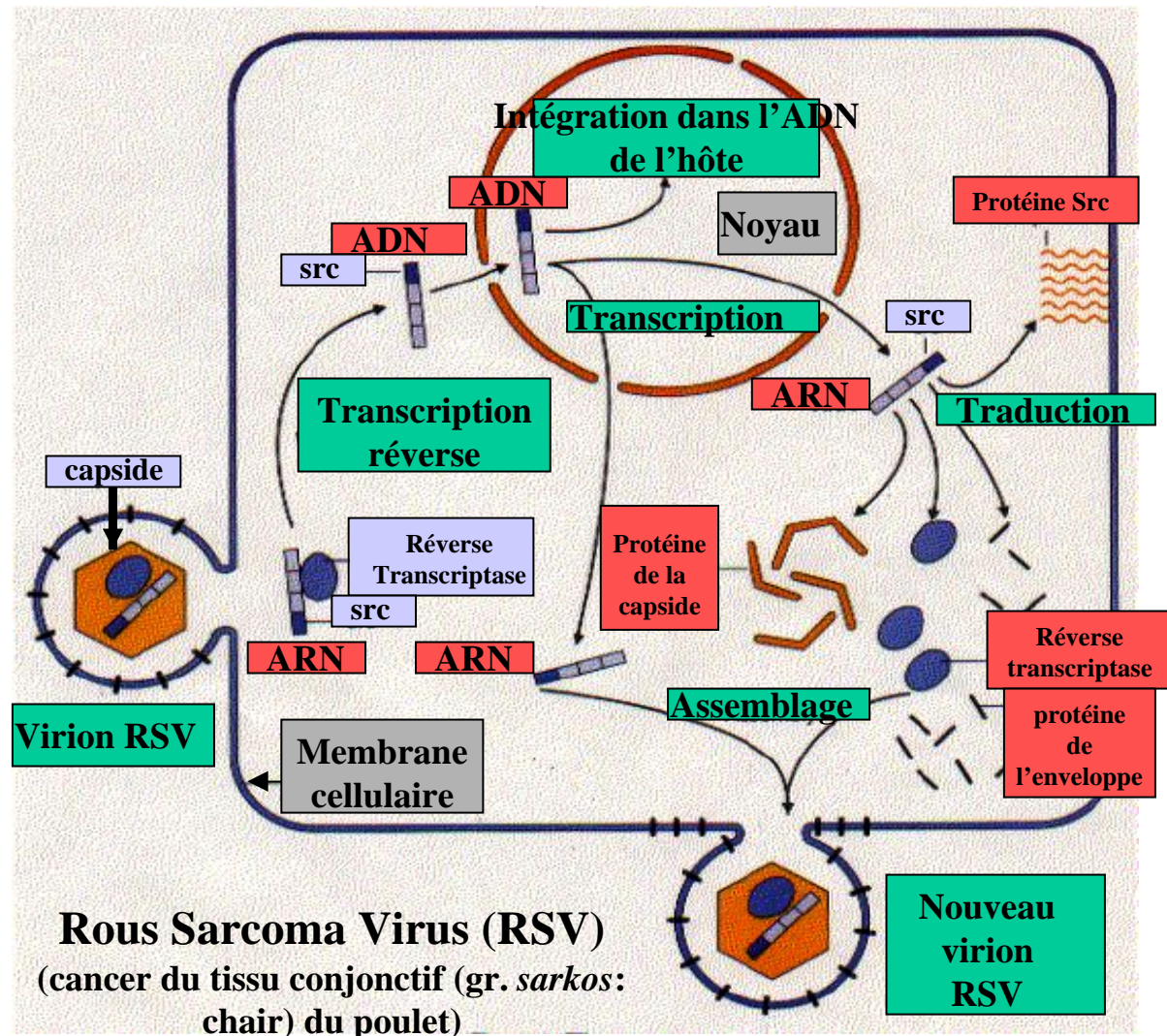
# Les causes de la maladie du cancer: les rétrovirus et les oncogènes viraux



**Peyton Rous**

Nobel Prize  
in Physiology/ Medicine  
1966

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



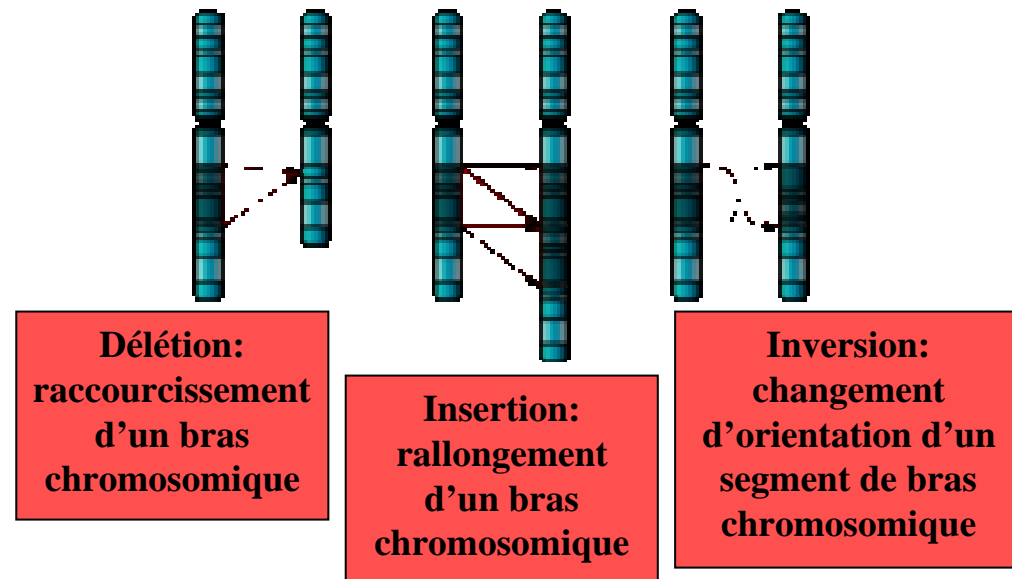


# Les causes de la maladie du cancer: anomalies des chromosomes

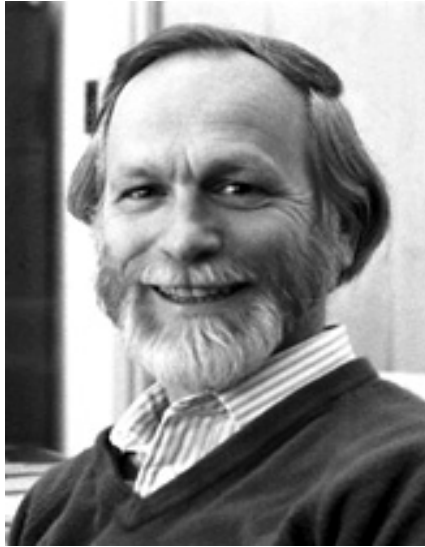


**Theodor Boveri**  
père de la  
génétique moléculaire  
du cancer

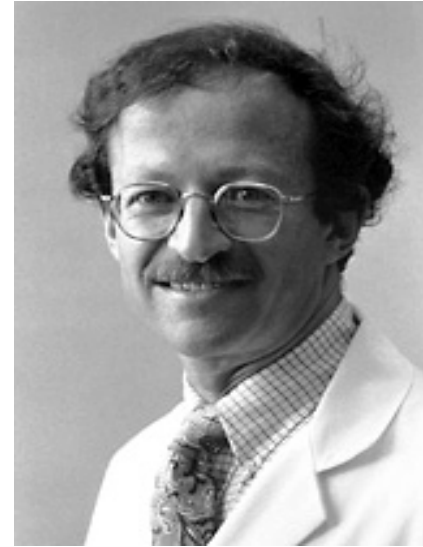
Découverte d'anomalies chromosomiques  
dans des cellules cancéreuses:  
théorie d'une cause génétique du cancer (1914)



## **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**

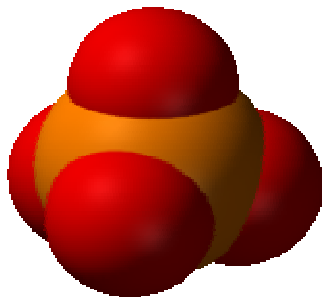
## Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires

- **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.

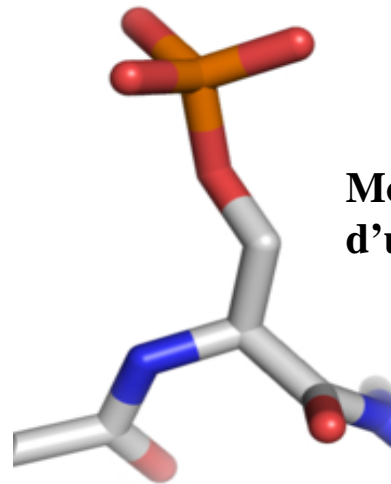
# Les causes de la maladie du cancer: oncogènes cellulaires

## 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)

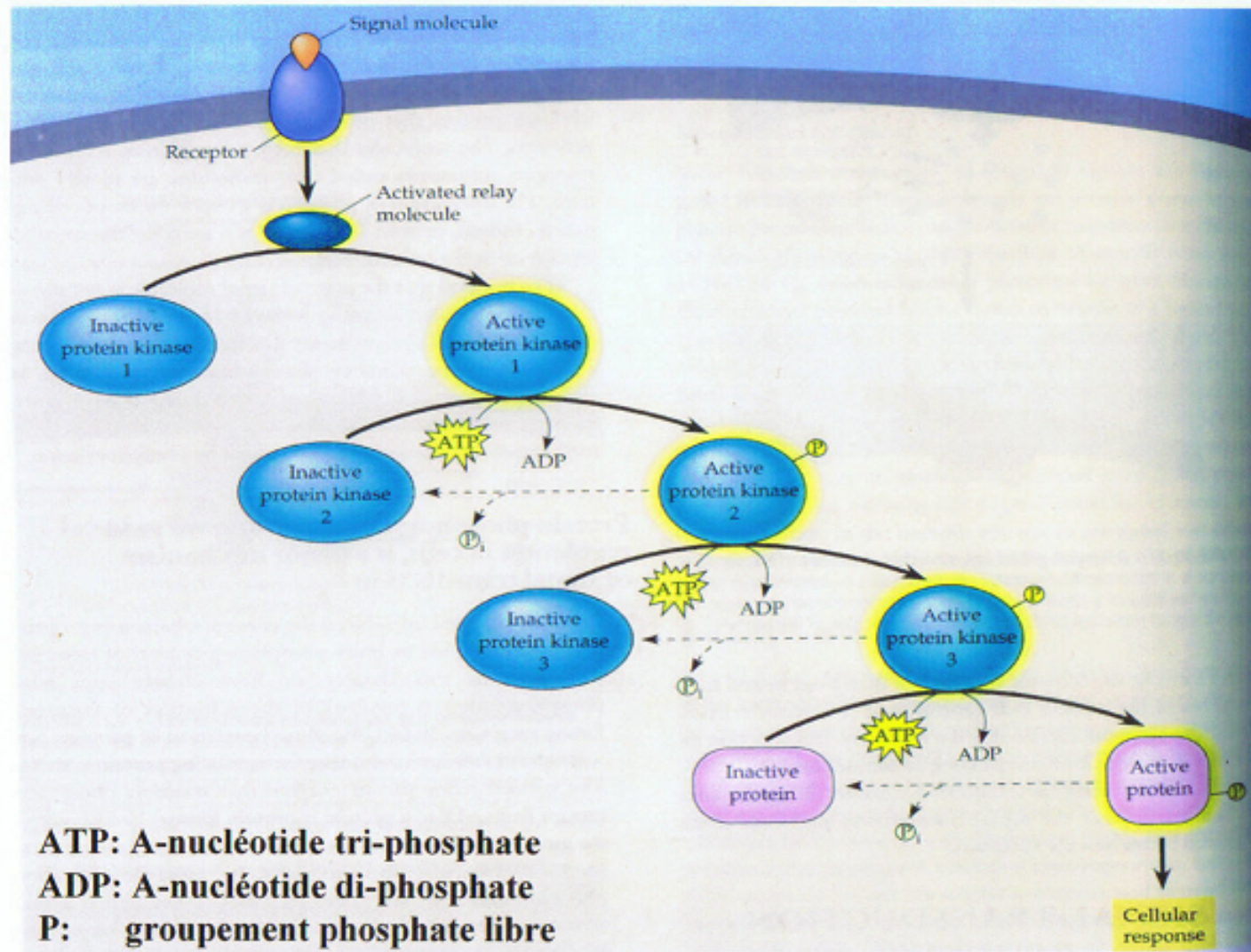


Modèle d'un groupement  
phosphate (-PO<sub>4</sub>)



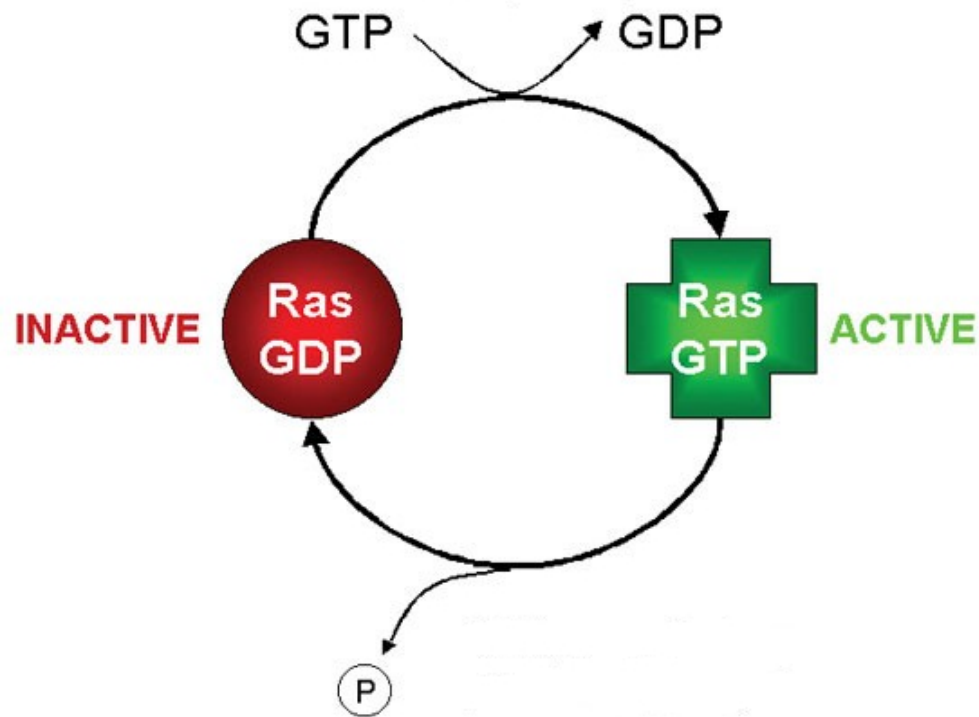
Modèle de la chaîne latérale  
d'une protéine phosphorylée

## 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)

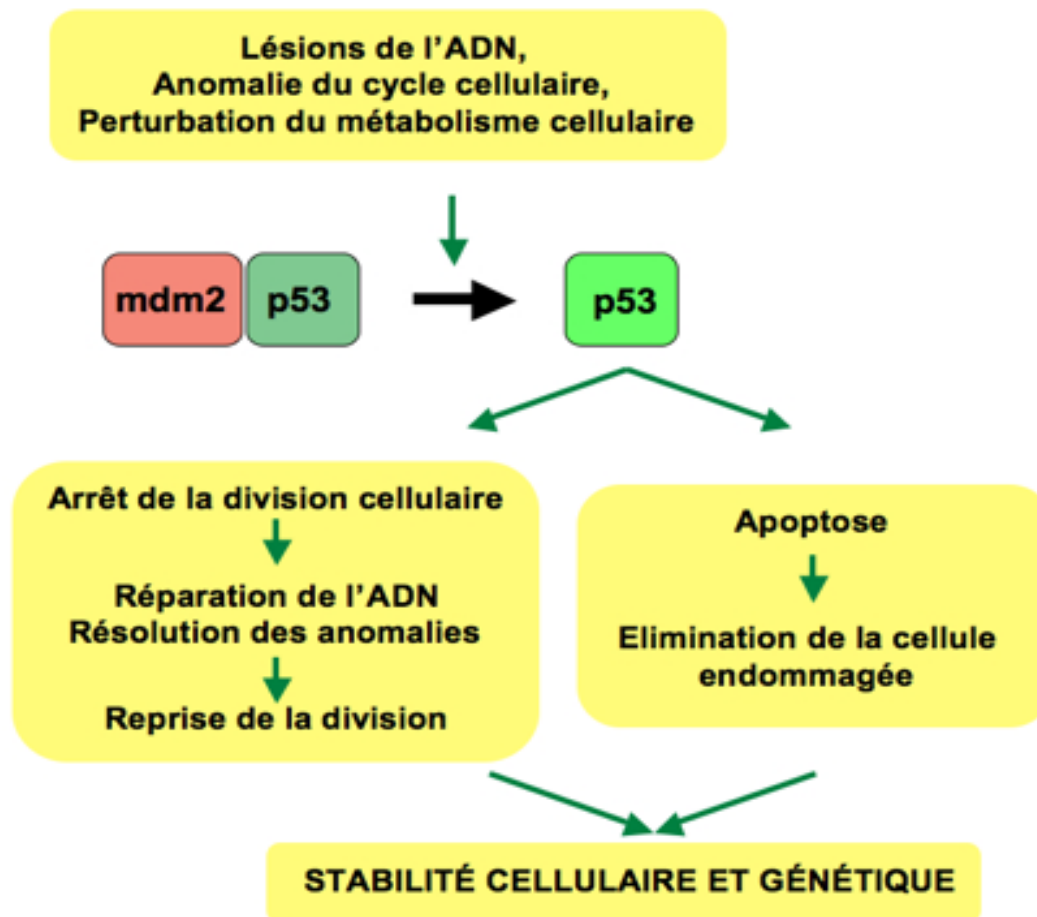


**GTP:** G nucléotide tri-phosphate  
**GDP:** G nucléotide di-phosphate  
**Ras:** protéine du gène *ras*  
à activité enzymatique  
dégradant le GTP  
(= activité GTP-ase)  
**P:** groupement phosphate libéré

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)

