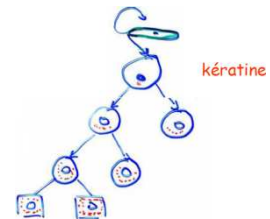


I – Prolifération Cellulaire des cellules « normales » dans l'organisme (in vivo)

- Durée de vie d'une cellule inférieure à celle de l'organisme
- Nécessité de renouvellement très variable d'un type cellulaire à un autre
- Les tissus sont faits de cellules spécialisées : différenciées grâce à une expression spécifique (transcription) de certains gènes produisant des protéines très spécifiques
 - o Globules rouges → Hémoglobine
 - o Fibroblastes → Collagène
 - o Hépatocytes → Albumine
- 3 types de renouvellements
 - o Cellules spécialisées qui ne se renouvellent pas
 - Neurone : cellule post-mitotique terminale
 - o Cellules spécialisées qui se divisent rarement
 - Hépatocytes (bloqués en G0 jusqu'à 3 ans)
 - o Cellules spécialisées qui sont renouvelées grâce à des cellules souches
 - Kératinocytes de la peau

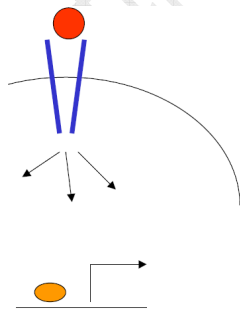
Cellule souche : va donner des cellules filles déterminées après un nombre déterminé de divisions vers une voie de différenciation



- La baisse des capacités à proliférer permet une augmentation de l'expression du gène de différenciation
- Il y a une balance différenciation - prolifération

II – Facteurs de croissance

- En culture, nécessité de sérums pour la prolifération
- Contient des facteurs de croissance qui sont des protéines identifiées
- Elles agissent sur la cellule par l'intermédiaire de récepteurs (clef – serrure)
- Le récepteur, une glycoprotéine transmembranaire induit une cascade d'évènements dans la cellule (souvent des phosphorylations) qui se termine par l'activation de facteurs de transcription et donc de l'expression de certains gènes



F de Croissance

Récepteur

**cascade =
signalisation**

transcription

- On connaît 50 facteurs de croissance différents
- Beaucoup dits « sans spécificité » (il y a TOUJOURS une spécificité, même très légère) comme PDGF (fibroblastes et cellules musculaires)
- D'autres très spécifiques comme l'érythropoïétine (érythroblastes)
- Certains peuvent diminuer la prolifération comme les TGFβ qui induisent p27 (CDI)

- In vivo, une combinaison de facteurs de croissance agit sur les cellules pour moduler leur prolifération / différenciation

III – Comportement des cellules normales et cancéreuses in vitro

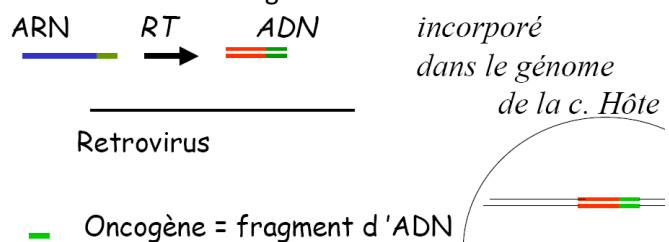
- Cellules normales
 - o Nécessité qu'il y ait du sérum dans le milieu pour qu'elles prolifèrent
 - o Se divisent un nombre limité de fois (50<) puis meurent
 - o Se divisent d'autant plus qu'elles sont issues d'un organisme jeune
 - o Induction de CDI lors de la sénescence (augmente avec le vieillissement)
 - o Elles ont une dépendance d'ancrage
 - o Elles ont une inhibition de contact : leur croissance est inhibée par la densité
- Cellules cancéreuses
 - o Pas besoin de sérum : elles fabriquent leurs propres facteurs de croissance
 - o Elles se divisent sans fin : « immortelles »
 - o Pas d'inhibition de contact (pas de CDI)
 - o Pas besoin d'adhérer pour proliférer : indépendance d'ancrage
 - o Quand elles sont injectées à un animal immunotolérant → tumeur
 - o Au labo, utilisation de « lignées » de cellules immortelles
 - Elles proviennent de tumeurs, de cellules normales immortalisées grâce à des oncogènes, de tissus embryonnaires de rongeur
- Exemple le plus banal : 3T3 : fibroblastes d'embryons de souris
 - o Se divisent indéfiniment, mais...
 - o Ont besoin de facteurs de croissance
 - o Ne forment pas de tumeurs chez l'animal car nécessité d'adhérer pour proliférer



- *Il est très important de noter qu'une cellule immortelle n'est pas forcément tumorale*
- *De même, les 3T3 ne sont absolument pas des cellules cancéreuses*
- *Les exemples de ce cours sont à savoir PAR CŒUR : ils tombent souvent*

IV – Oncogènes

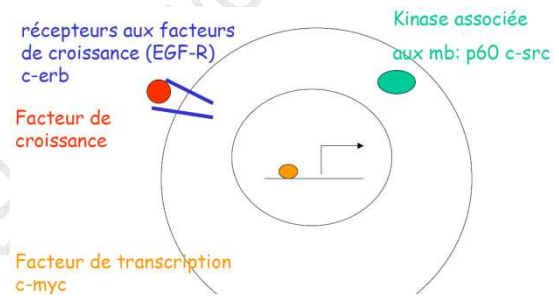
- Cancer : maladie plurifactorielle
 - o Facteurs environnementaux (hormones, irradiations, substances cancérigènes)
 - o Facteurs génétiques (tabac et cancer du poumon)
 - Le tabac cause le cancer surtout si le terrain génétique est favorable
- Pour rendre tumorale une cellule in vitro, on peut utiliser
 - o L'irradiation
 - o Des produits chimiques qui vont provoquer des mutations dans l'ADN (mutagènes)
 - o On peut aussi utiliser des virus : notion d'oncogènes
- Chez l'Homme, peu de cancers dus à des virus
- Chez l'animal, il y a fréquemment des cancers dus à des virus à ADN ou ARN
- RETROVIRUS : virus qui peut REVERSE transcrire l'ARN en ADN. La majorité est inoffensive pour la cellule mais certains induisent sa transformation maligne
- Le principe est celui d'une transcription inverse !
 - ARN → RT → ADN
 - incorporé dans le génome de la c. Hôte
- Exemple : Virus du sarcome de Rous (Poule)
 - Oncogène = fragment d'ADN



- Le fragment d'ADN viral responsable de la transformation de la cellule-hôte est v-src
- V – src est un oncogène qui code pour une protéine de 60kd : p60^{u-src} qui est une tyrosine kinase
- Un oncogène est un gène qui, introduit dans une cellule 3T3 la transforme en cellule tumorale (NB : les cellules 3T3 ne sont pas normales)
- UN oncogène ne peut à lui seul transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. Il faut au moins deux oncogènes

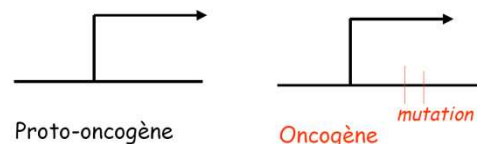
V – Oncogènes et Proto-oncogènes

- Oncogène : il en existe environ 60 différents connus, certains (rarement) proviennent de virus à ADN
 - Dans une tumeur cancéreuse, on trouve de nombreux oncogènes différents
 - Dans la majorité des cas il n'existe pas de spécificité tumeur / oncogène
 - Dans les cellules normales on trouve des gènes qui ressemblent aux oncogènes, que l'on appelle proto-oncogènes
- Proto-oncogènes
 - Dans les cellules normales, un gène « ressemble » beaucoup à v-src, on l'appelle c-src : c'est un proto-oncogène
 - 60 proto-oncogènes identifiés
 - Impliqués directement ou indirectement dans la prolifération et la différenciation
- Il existe différents oncogènes et proto-oncogènes



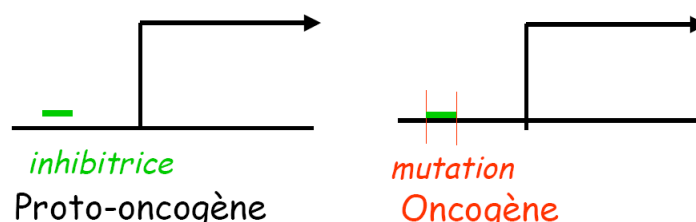
A – Mutations qualitatives

- Mutation dans la séquence codante → protéines non identiques
 - V-src et C-src : protéines kinase mais V-src est plus active que C-src
 - V-erb et C-erb : récepteurs EGF, la forme V-erb est constitutionnellement activée, sans qu'il y ait besoin pour cela de facteurs de croissance
 - V-ras et C-ras : protéines G : V-ras a été modifiée et reste sans fin sous forme active (liée au GTP)



B – Mutations quantitatives

- Mutation de la séquence régulatrice du promoteur

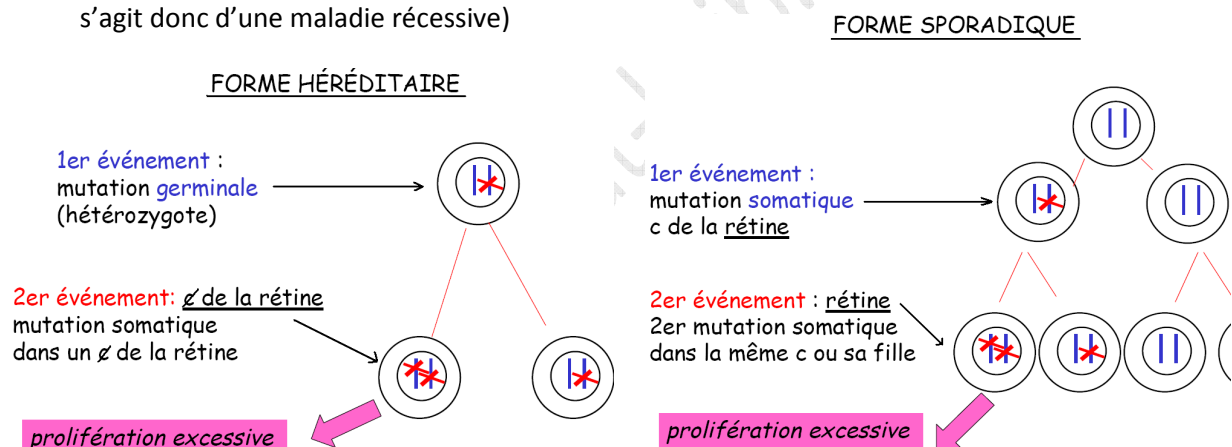


C – Amplification génique et translocation

- L'amplification génique est très fréquente dans les cellules cancéreuses, avec une multiplication par 50 du gène portant le proto-oncogène (comme C-myc)
- Le proto-oncogène est transloqué sur un autre chromosome et est placé sous le contrôle du promoteur d'un gène fréquemment transcrit dans une cellule
 - o Dans le lymphome de Burkitt : C-myc est sous le contrôle du promoteur des Immunoglobulines (Ig)

VI – Gènes suppresseurs de tumeurs

- Difficiles à mettre en évidence (perte de quelque chose)
- Découverts sur une tumeur héréditaire de l'enfant : le rétinoblastome : cancer de la rétine et des os, rare et héréditaire à 30% (sporadique dans 70% des cas)
- Chez les patients ayant la forme héréditaire, on observe une délétion sur le chromosome 13 dans toutes les cellules, de même dans les tumeurs rétinienne des patients atteints de la forme sporadique
- Pour que la tumeur se développe il faut qu'il y ait mutation sur les 2 chromosomes 13 (il s'agit donc d'une maladie récessive)



- Le gène qui est délété s'appelle Rb → Gène suppresseur de tumeur
- Il code pour une protéine de 110kd : pRb (protéine nucléaire présente dans toutes les cellules)
- D'autres cancers héréditaires ont permis de mettre en évidence d'autres gènes (héréditaires) ayant la même fonction
- Ces gènes peuvent être mutés dans des cancers non familiaux uniquement dans la tumeur (pas dans toutes les cellules de l'organisme)
- Dans 50% des cas de tumeurs le gène de la p53 situé sur le chromosome 11 est muté !

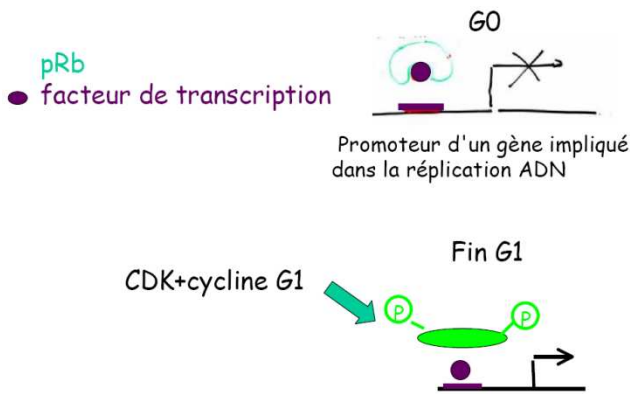
VII – Contrôle du cycle cellulaire

A – Relation entre cancers et protéines contrôlant le cycle cellulaire

- Dans certaines tumeurs, on observe une forte expression de CDK (notamment 1 et 4) ou de certaines cyclines. Mais on ne sait laquelle a augmenté en première et a de ce fait entraîné l'augmentation de son cofacteur (c'est en quelque sorte l'analogie : « l'œuf ou la poule, qui était là le premier ? »)
- Dans certaines tumeurs, il y a des mutations homozygotes inactivatrices dans les gènes qui codent pour les CDI : p16 et p21

B – Gènes suppresseurs de tumeurs : protéines Rb (pRb)

- pRb est phosphorylée ou non sur des sérines et thréonines en fonction des phases du cycle cellulaire
- Il faut bien saisir que pRb est un frein extrêmement puissant du cycle cellulaire sous sa forme déphosphorylée
- A l'inverse sous forme phosphorylée pRb ne bloque plus rien dans le cycle



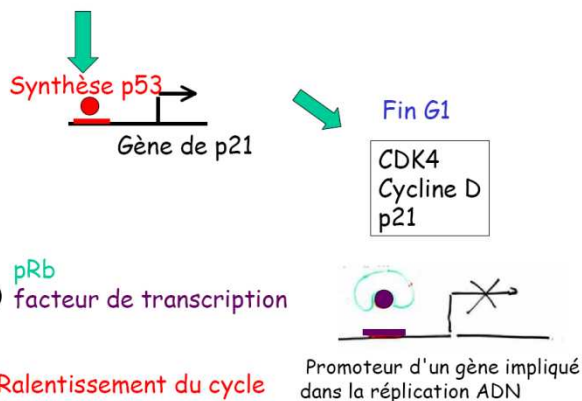
- pRb est un substrat des cyclines G1 + CDK et notamment Cycline D + CDK4
- pRb déphosphorylée empêche un facteur de transcription (E2F) de se lier sur un promoteur de gène et d'entraîner une réplication
- p21 maintient pRb déphosphorylée
- pRb est une protéine nucléaire
- pRb n'est PAS un facteur de transcription

- pRb est phosphorylée en fin de G1 et déphosphorylée lors de la mitose

C – Gènes suppresseurs de tumeurs : protéines p53

- p53 est une protéine nucléaire et un facteur de transcription
- S'il y a une anomalie dans l'ADN elle va bloquer le cycle avant la phase S et va l'empêcher de se répliquer jusqu'à réparation (évite ainsi la fixation des erreurs)
- Si l'ADN est lésé et qu'il n'y a pas de p53, il y a un risque de réplication de l'ADN et de cancer

Liaison p53 et Rb :
si lésion de l'ADN



- L'absence de p53 n'est pas grave tant qu'il n'y a pas de lésions dans l'ADN (analogie : une voiture à l'arrêt sur du plat n'a pas besoin de freins)
- Le taux de p53 augmente lorsqu'il y a une lésion de l'ADN → frein de sécurité
- La p53 induit la transcription des gènes codant pour p21

- La p53 est très importante, elle est donc régulée par Mdm2
- La p53 stimule la transcription de Mdm2
- Mdm2 induit l'exportation hors du noyau de p53 et son ubiquitination dans le cytoplasme
- Mdm2 maintient donc un taux faible de p53 dans le noyau ce qui permet au cycle cellulaire de ne pas être stoppé

Rétrocontrôle négatif : *en réponse à un signal oncogénique, p19^{ARF} séquestre Mdm2 dans le nucléole, l'empêchant d'exporter p53 dans le cytoplasme ce qui par accumulation rend p53 active et stoppe le cycle cellulaire par induction de p21 qui va maintenir pRb déphosphorylée ce qui va bloquer la transcription de facteurs de croissance*



Si vous avez compris la phrase en italique, vous avez tout compris au contrôle du cycle cellulaire par des protéines – ce qu'est un oncogène est dur à saisir mais essentiel

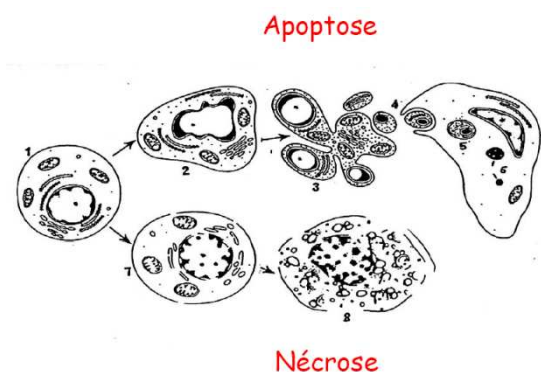
VIII – Mort cellulaire (processus indispensable indépendant du cycle cellulaire)

A – Mort accidentelle : NECROSE

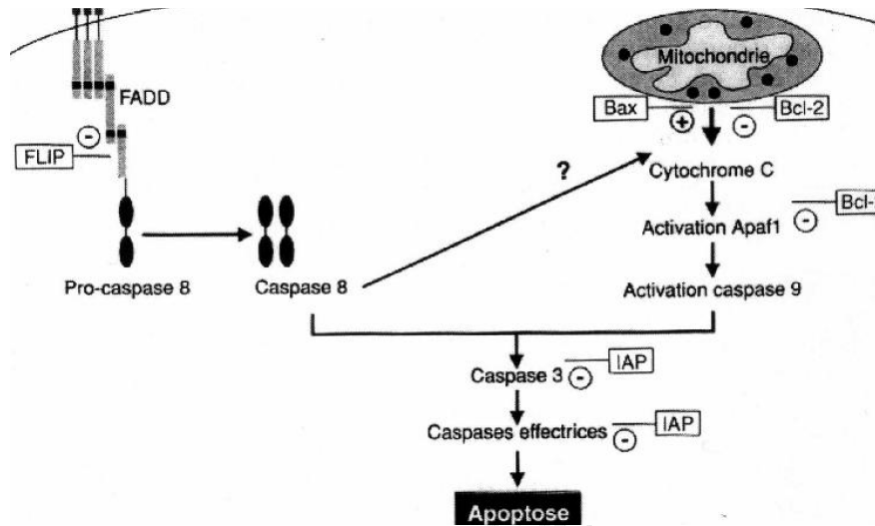
- Si hyperthermie, traumatisme, agression biochimique, absence de vascularisation
- Déroulement
 - o Condensation au hasard de la chromatine
 - o Gonflement du cytoplasme
 - o Rupture des membranes
 - o Désintégration des organelles intracellulaires
 - o Inflammation autour de la cellule détruite

B – Mort programmée : APOPTOSE

- Survient dans toutes les cellules
- Dans le développement embryonnaire
- Pour se débarrasser de cellules indésirables (infectées par un virus ou avec ADN muté)
- Déroulement de l'apoptose
 - o Condensation de la chromatine le long de l'enveloppe nucléaire
 - o Condensation du cytoplasme
 - o Bourgeonnement de l'enveloppe nucléaire
 - o Fragmentation noyau et bourgeonnement de la membrane cytoplasmique
 - o Individualisation des corps apoptotiques limités par une membrane
 - o Phagocytose de ces corps par les cellules adjacentes sans inflammation
 - o Dure 1h et touche une cellule ou un groupe de cellules

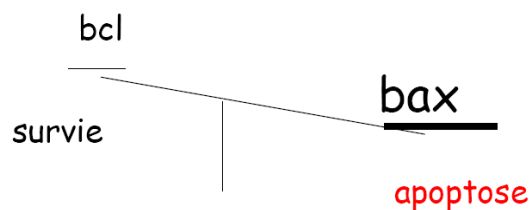


- Caractéristiques biochimiques de l'apoptose
 - o ADN clivé en fragments de 180 à 200 paires de bases
 - o Clivage inter-nucléosomique par une DNAase dépendante des caspases
 - o Les caspases sont des protéines indispensables à la mort cellulaire ayant pour substrat les lamines, les topoisomérases (c'est loin çà ;-)) et les DNAases
 - o Les caspases sont sécrétées sous formes inactives, activables si signal de mort extérieur ou intérieur → après cascade de caspases



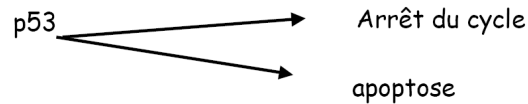
- Voie extérieure : une protéine signal (cytokine) se lie à un récepteur membranaire spécifique et active le récepteur de la mort ce qui active une cascade de caspases et l'apoptose comme finalité
- Voie interne (souvent en cas de mutation de l'ADN) : activation des caspases par des protéines relarguées de la mitochondrie : le complexe Cytochrome C + Apaf1

Système régulateur de la voie interne : équilibre Bcl / Bax



- Les protéines de la famille Bcl favorisent la survie des cellules : elles sont anti-apoptotiques
- Les protéines de la famille Bax favorisent la mort des cellules : elles sont pro-apoptotiques
- Ce sont des mono ou hétérodimères
- Il y a une balance entre les deux qui va déterminer si la cellule va entrer en apoptose ou non
- Les dimères se lient à la membrane extérieure de la mitochondrie et inhibent ou favorisent le relargage du Cytochrome C de la mitochondrie
- *Analogie : les bcl sont comme des ballons à hélium et les bax comme des lests : tant qu'il y a plus de bcl que de bax, le cytochrome C ne tombe pas en dehors de la mitochondrie*

Apoptose et cancer



- Lors de cancers, il y a augmentation de la prolifération et / ou baisse de l'apoptose
- Un signal commun possible : p53 qui induit l'apoptose, en particulier en favorisant la transcription de Bax
- Quand p53 induit-elle l'arrêt du cycle plutôt que l'apoptose ?
 - o On ne le sait pas encore vraiment
 - o On suppose que quand les dégâts sur l'ADN sont trop importants → apoptose
 - o Suite à l'activation d'oncogènes on peut avoir une interaction Bax-p53



- Le tableau des caspases n'était pas à savoir l'an passé, écoutez bien en amphitheâtre pour savoir si c'est toujours le cas !
- Ce cours n'est pas dur ni trop long mais il faut vraiment parfaitement savoir les exemples et avoir parfaitement dans la tête les voies de contrôle du cycle cellulaire et de la mort cellulaire
- Les QCM sont souvent particulièrement vicieux sur ce cours, raison de plus pour le savoir parfaitement ;-)

Bon courage !

Ce document, ainsi que l'intégralité des cours de P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://coursp1bichat-larib.weebly.com>