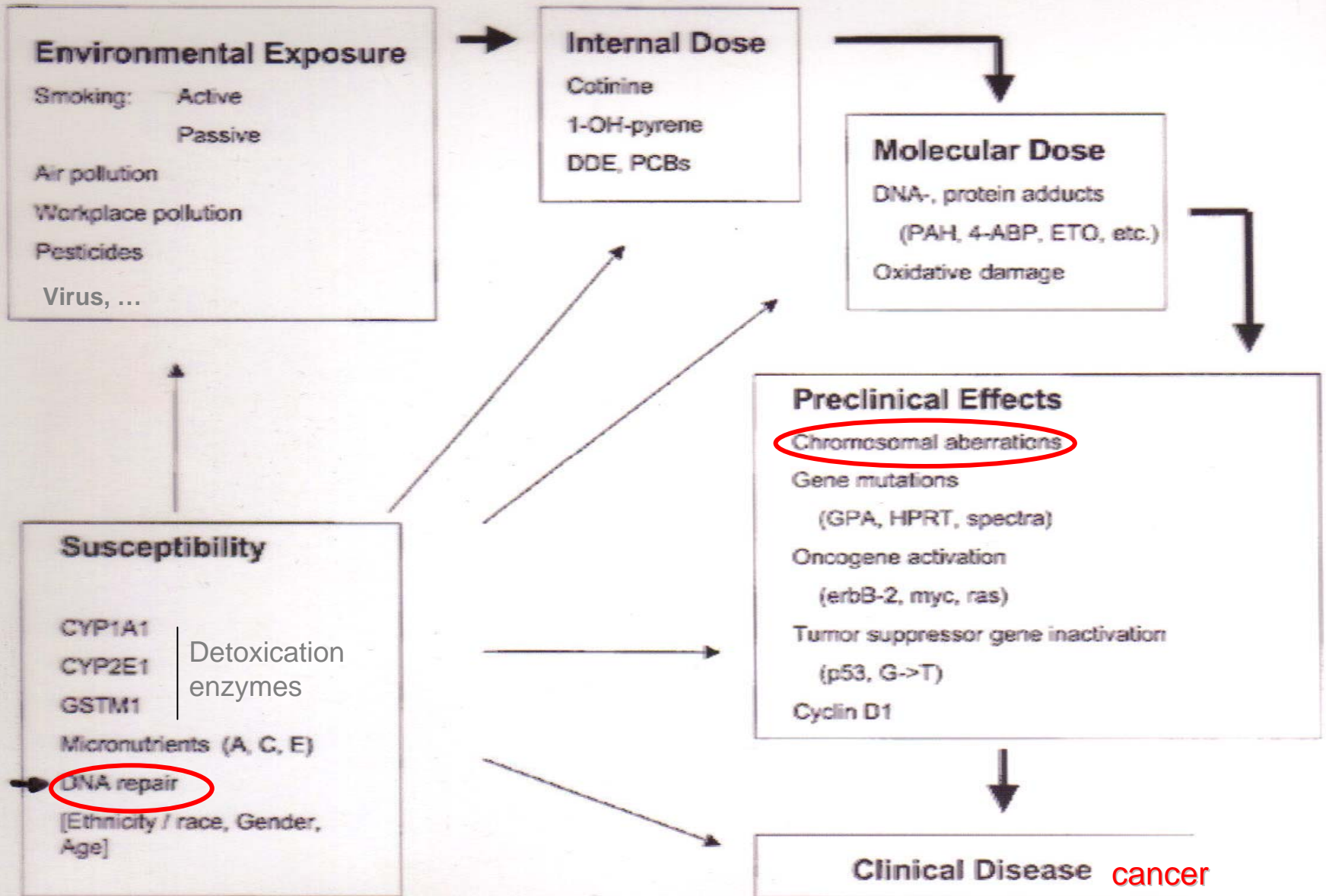
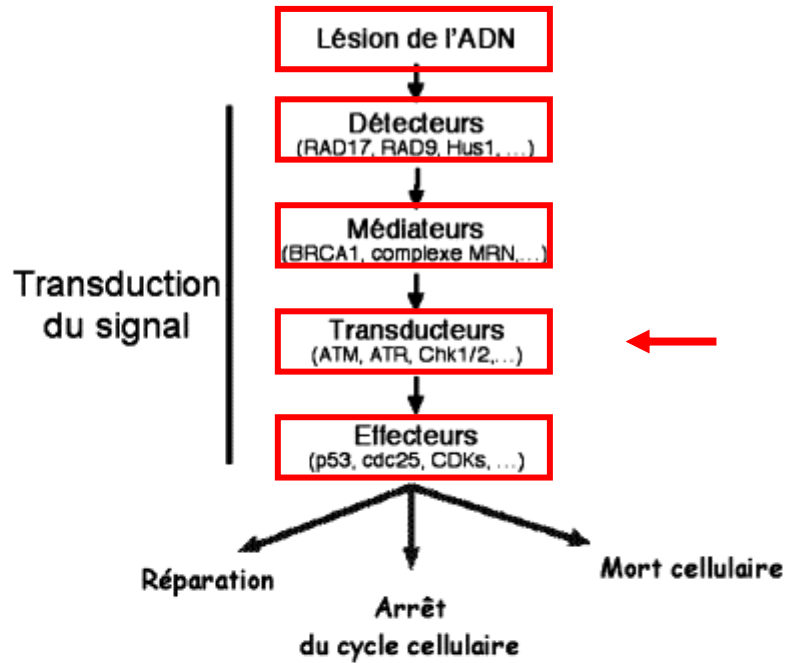


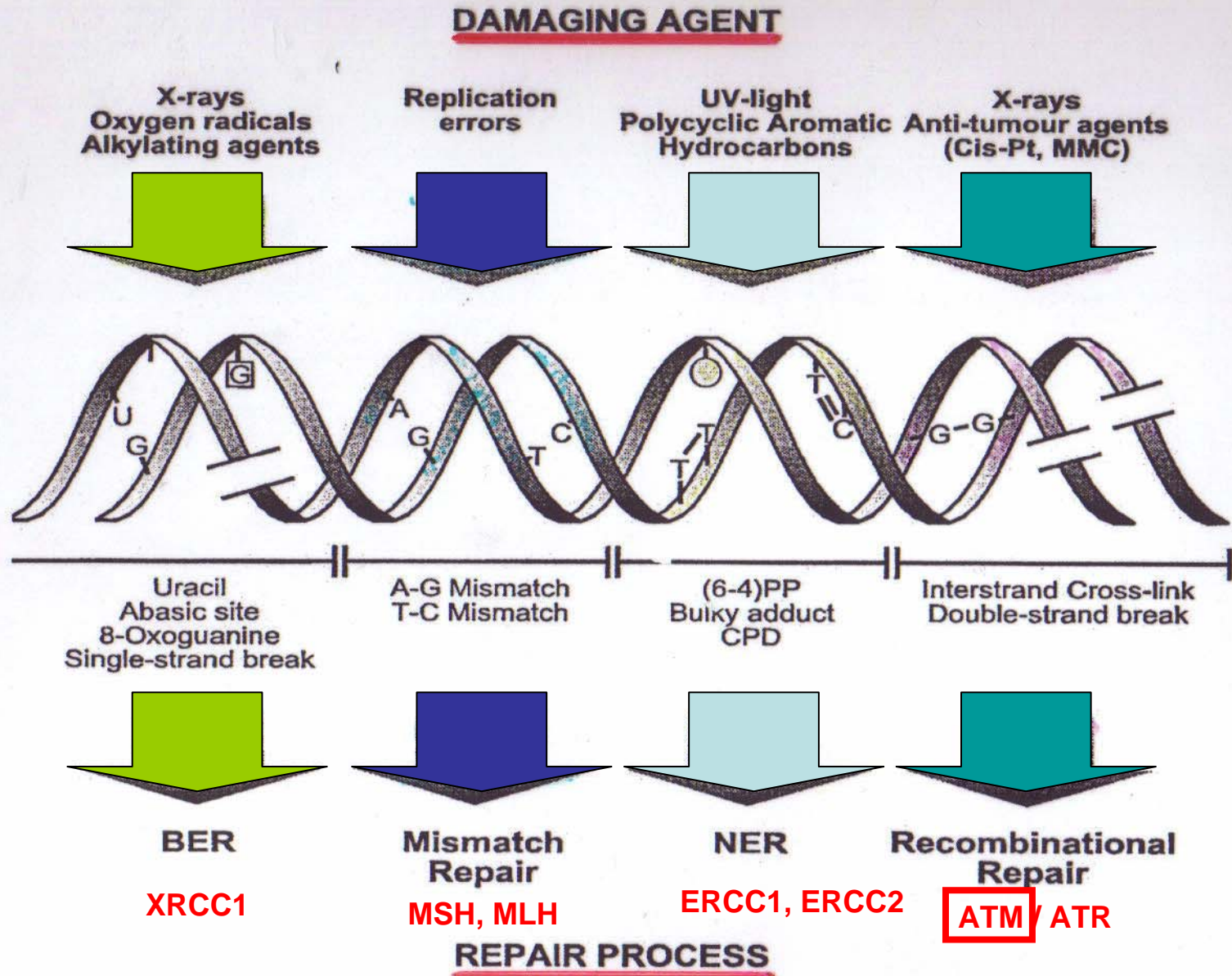
# Etiologie des affections physiopathologiques



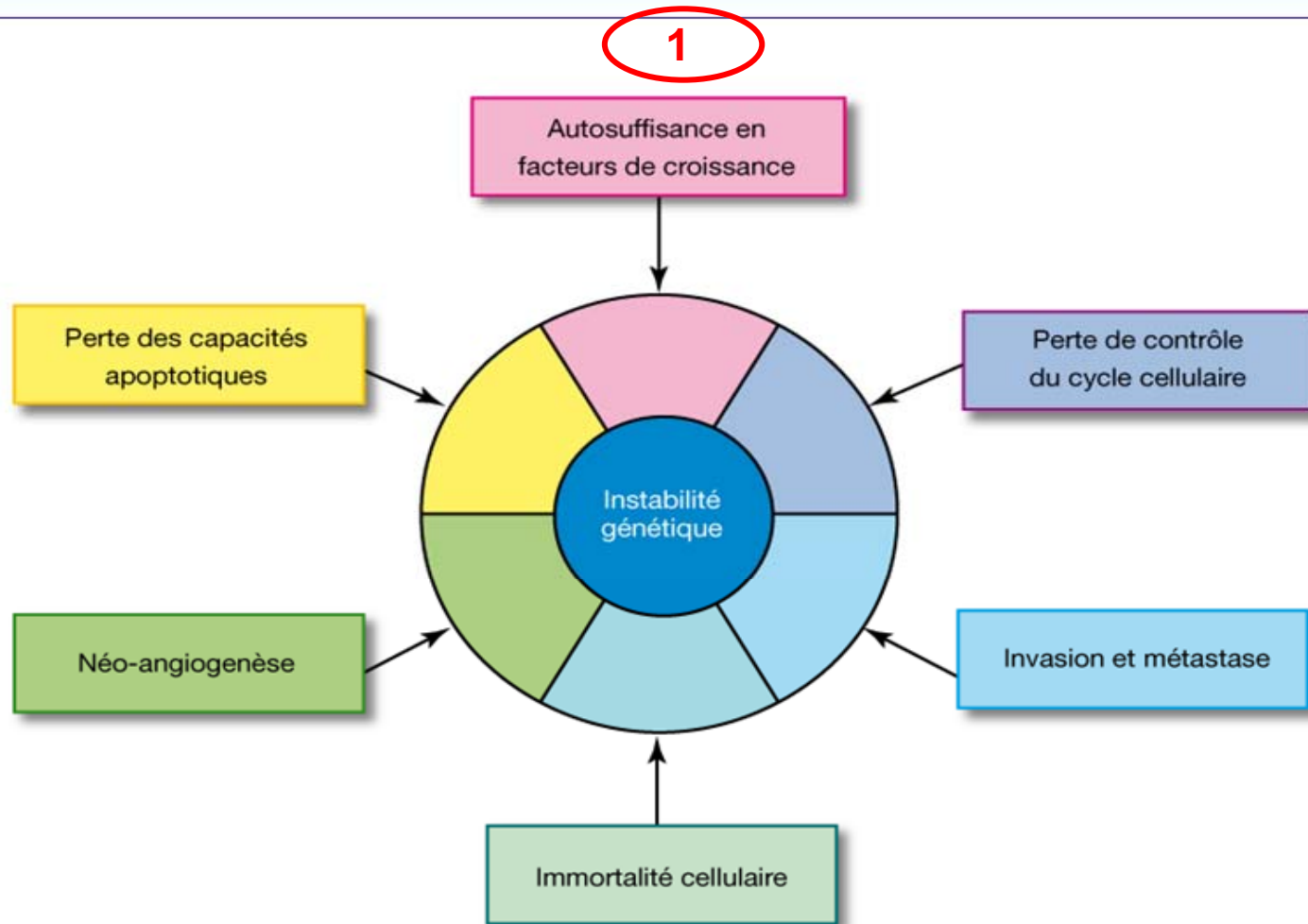


. La cascade des protéines activées après irradiation.

# Les différents dommages à l'ADN et les mécanismes de réparation mis en jeu



# Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire



## Les mécanismes de l'oncogenèse selon Hanahan et Weinberg

Un mécanisme sous-tend l'expression de chacun des autres : l'instabilité génétique, qui permet à la cellule cancéreuse d'explorer avec succès, selon le modèle de la sélection darwinienne, les voies les plus diverses qui lui permettront de subsister, de proliférer et d'envahir les tissus voisins et distants.

# ACTIVATION DES ONCOGÈNES

Altérations quantitatives ou qualitatives du gène

⇒ altérations correspondantes de la protéine

## 1. Altérations qualitatives

Mutations : cas typique de *ras*

cas de certains GF et GF-R : EGFR

cas de certaines protéine kinases : src

Remaniements du gène : cas de *bcr-abl t(9;22)*, PDGFR

## 2. Altérations quantitatives

Surexpression du gène

par amplification du gène : cas de *erbB2*, REGF

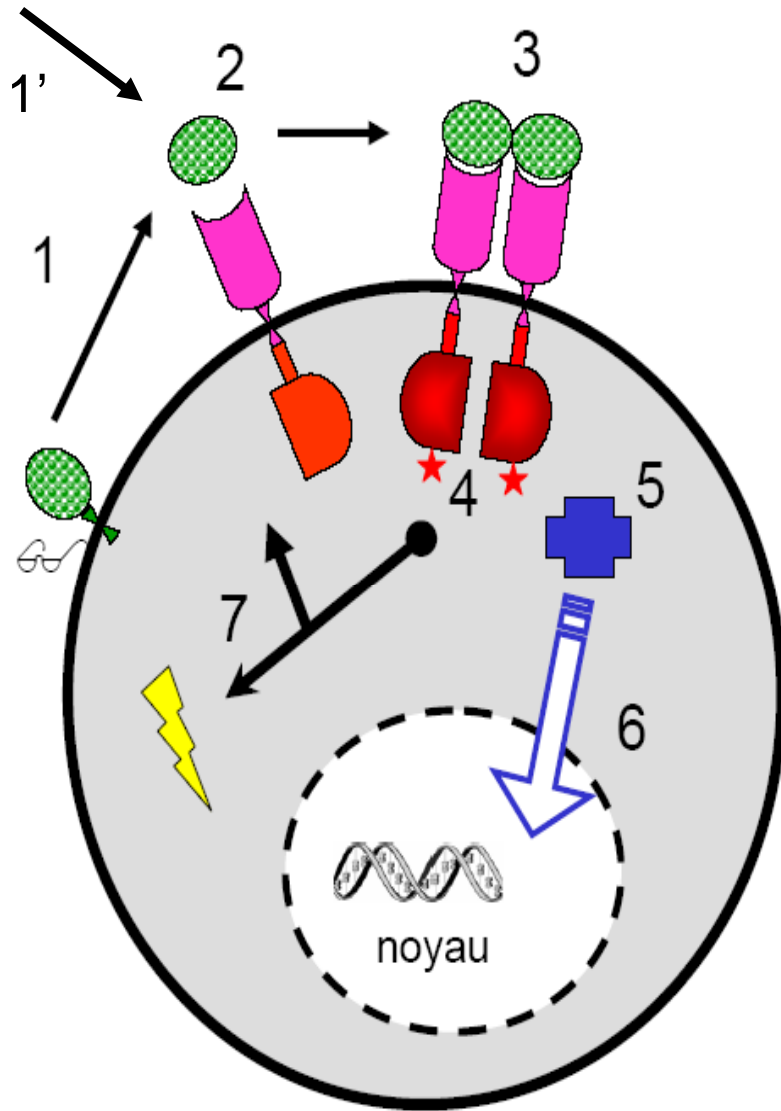
par hypertranscription : mutation du promoteur du gène

passage du gène sous le contrôle d'un promoteur fort : lymphomes

Expression du gène à un moment inadéquat

par dérégulation de son contrôle : mutation de son promoteur

anomalie du facteur de transcription



1 : libération des ligands par protéolyse ←

2 : liaison du ligand

3 : dimérisation du récepteur

4 : autophosphorylation

5 : recrutement de protéines adaptatrices

6 : cascades de signalisation

7 : internalisation, arrêt du signal,  
dégradation / recyclage

Identification du récepteur de l'EGF  
1978

Découverte de HER2 / erbB2  
1985

1<sup>ère</sup> structure cristallographique d'une protéine kinase  
1991

Historique de l'EGF et ses récepteurs

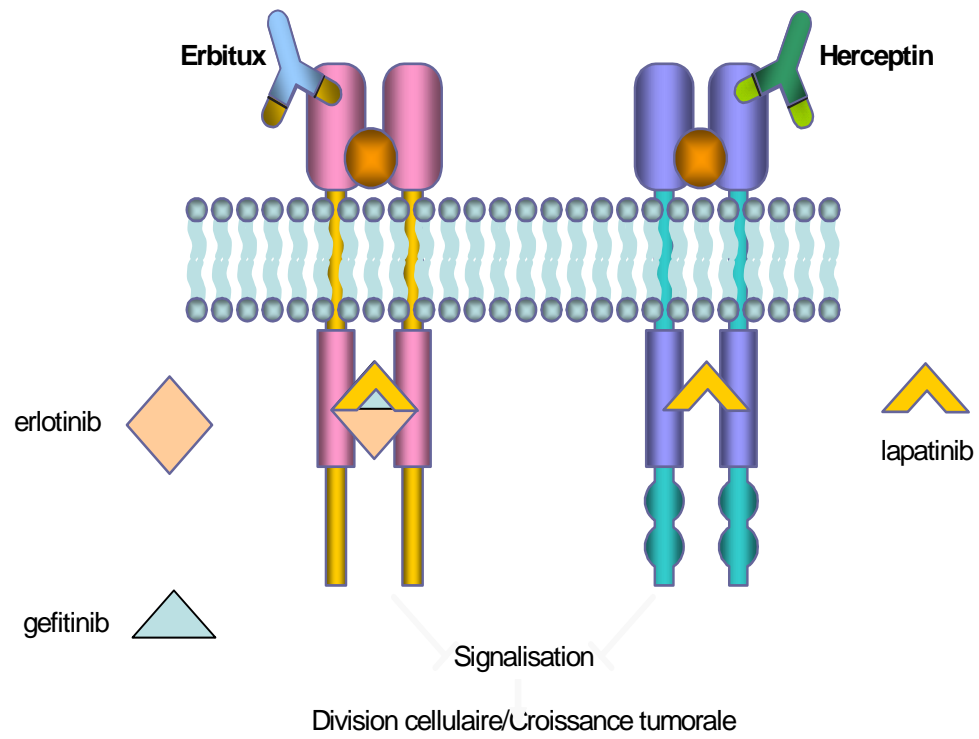
1962  
Découverte de l'EGF

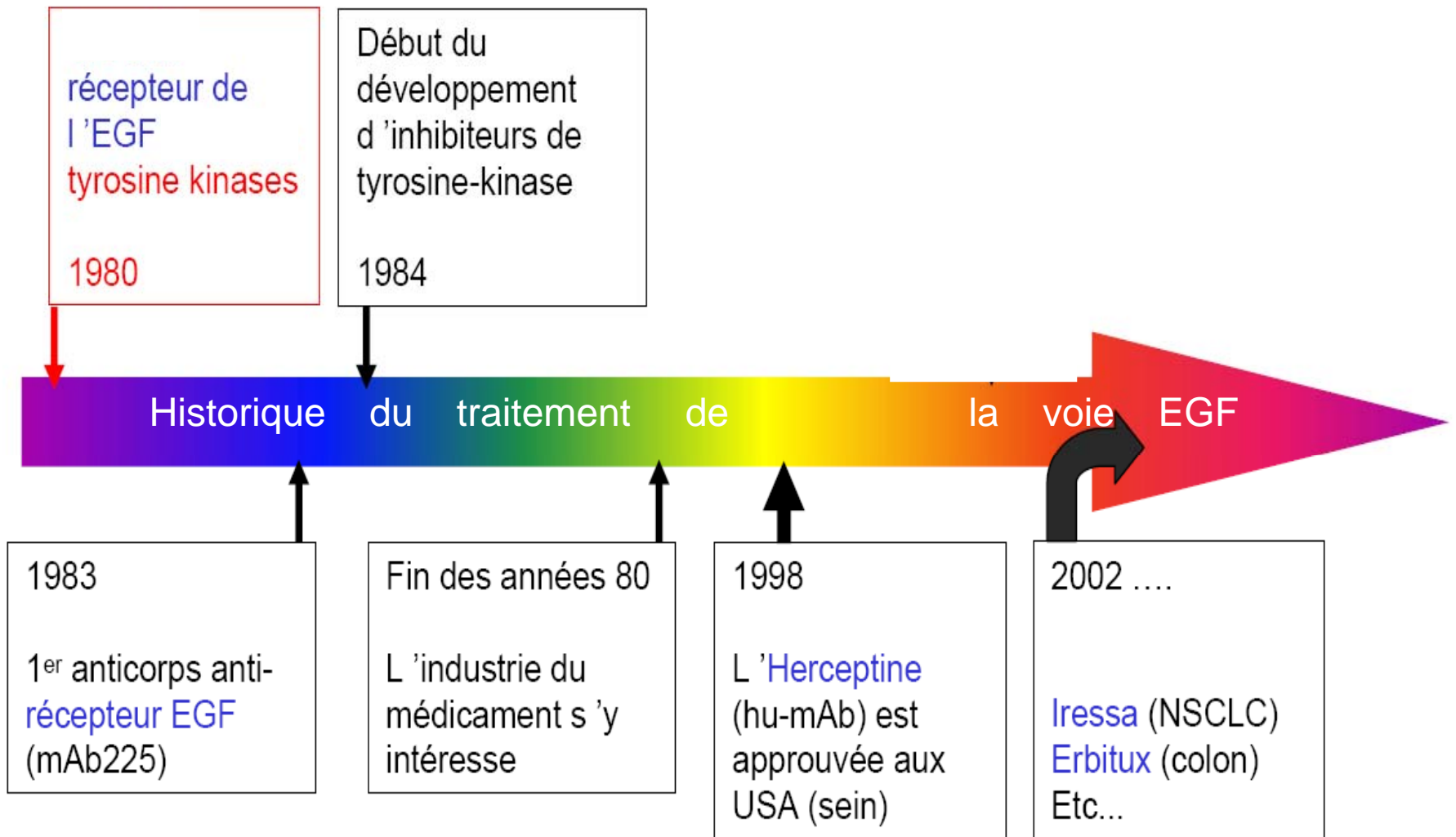
1980  
Le récepteur de l'EGF est une tyrosine kinase

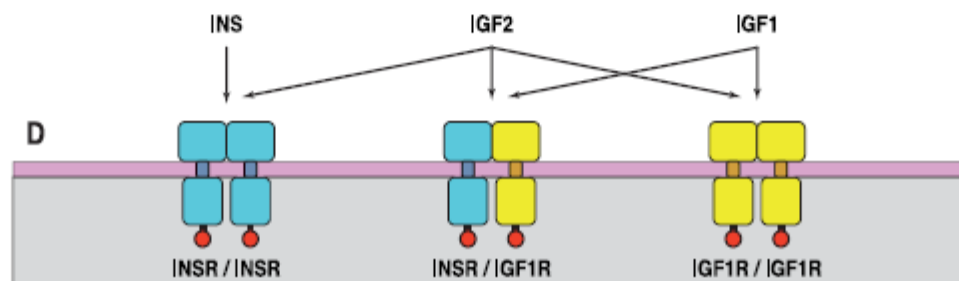
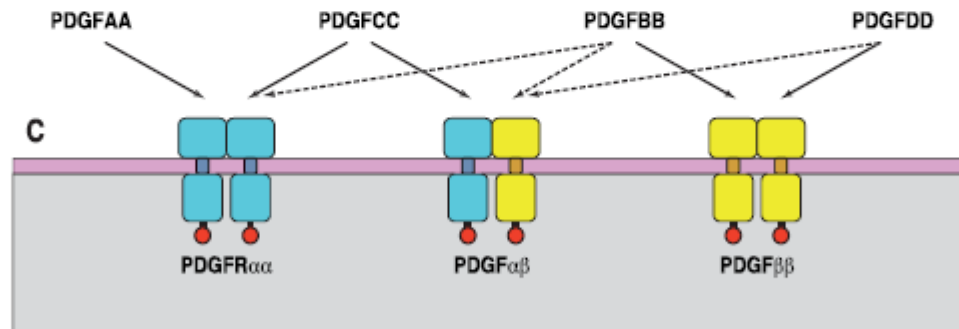
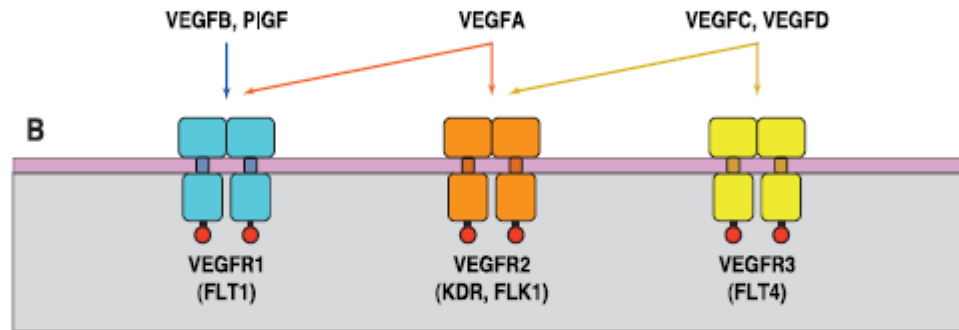
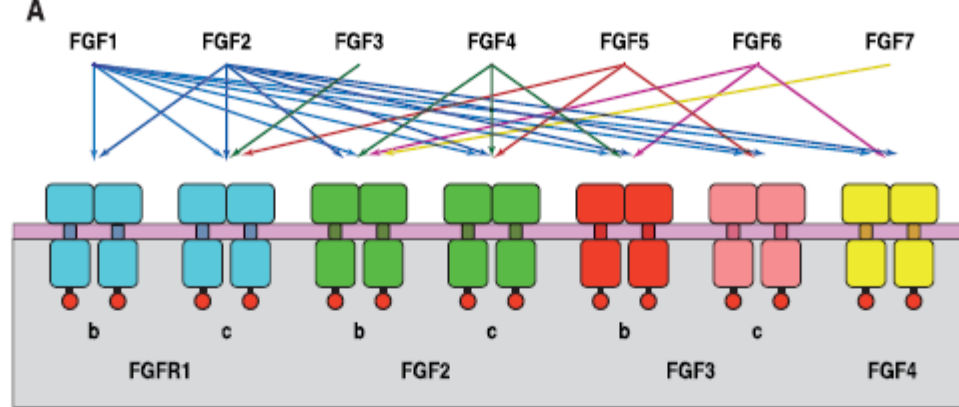
1984  
Clonage du gène du récepteur de l'EGF  
Homologie avec *v-erbB*

1987  
HER2 est amplifié dans 30 % des cancers du sein invasifs

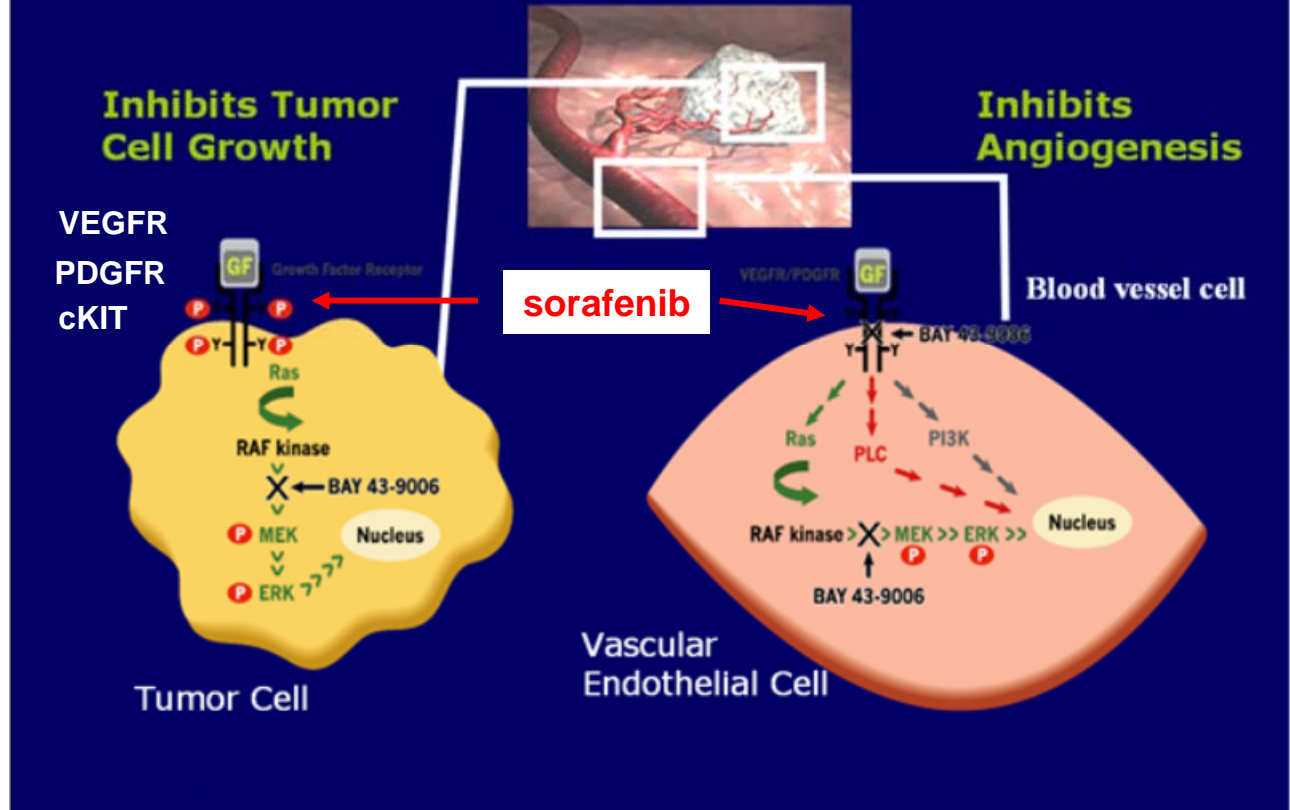
2002  
Structure cristallographique de domaines extra-cellulaires (R-EGF, erbB2, erbB3) et kinase (R-EGF)







# Sorafenib is a Multikinase Inhibitor



**Quelques exemples d'amplification d'oncogène observés dans des cancers humains\***

<b>Tumeur ou lignée</b>	<b>Oncogène amplifié</b>	<b>Amplification</b>
HL-60 (leucémie à promyélocytes)	<u><i>c-myc</i></u>	20
COLO 320 (carcinome colique)	<u><i>c-myc</i></u>	50
Adénocarcinome gastrique	<u><i>c-myc</i></u>	15-30
Cancer pulmonaire à petites cellules	<u><i>c-myc</i></u>	20-75
Cancer pulmonaire à petites cellules	<u><i>L-myc</i></u>	10-20
Neuroblastome	<u><i>N-myc</i></u>	140
Rétinoblastome	<u><i>N-myc</i></u>	20
K562 (Lignée de leucémie myéloïde)	<u><i>c-abl</i></u>	10
Glioblastomes	<u><i>c-erb B</i></u>	10-60
Carcinome mammaire	<i>neu</i>	10

\* D'après S. Saule,

## Réarrangements chromosomiques et moléculaires dans les

### lymphomes

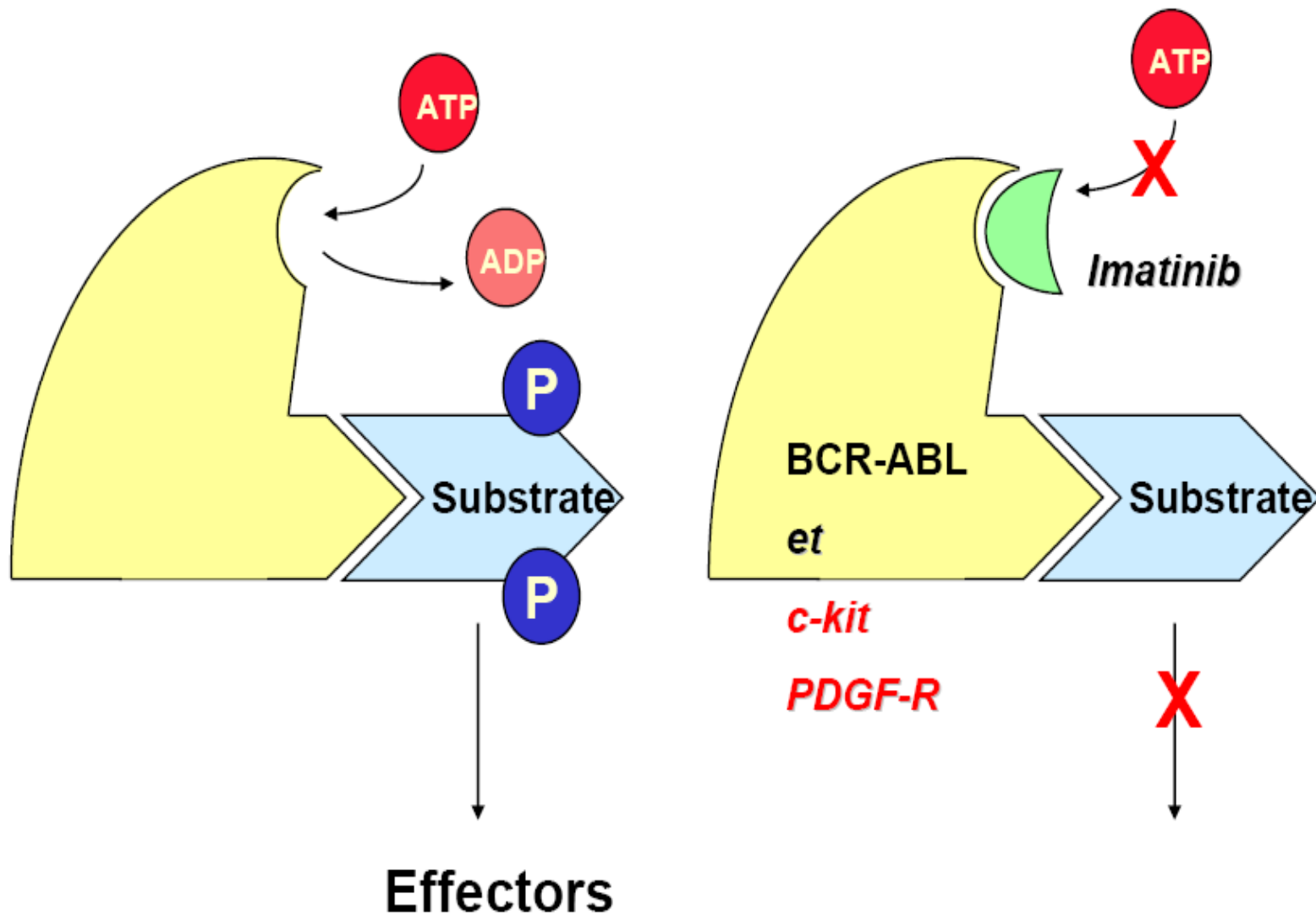
Type cellulaire	Variété hématologique	Translocation ( <i>localisation</i> )	Gènes de l'immunité		Proto-oncogène partenaire
Cellules B	Lymphome de Burkitt	t(8;14)	IgH (14q32)	←	<b>c-myc</b> (8q24)
		t(8;22)	Igλ (22q11)	→	<b>c-myc</b> (8q24)
		t(2;8)	Igκ (2p12)	→	<b>c-myc</b> (8q24)
Cellules B	Lymphome folliculaire	t(14;18)	IgH (14q32)	←	<b>bcl-2</b> (18q21)
	Leucémie lymphoïde chronique	t(11;14)	IgH (14q32)	←	<b>bcl-1</b> (11q13)
Cellules T	Leucémie à T-lymphocytes	t(11;14)	TCR α (14q11)	↔	« tcl-1 » (11p13)
	Leucémie à T-lymphocytes	t(8;14)	TCR α (14q11)	→	<b>c-myc</b> (8q24)

Les lymphomes B et T sont des proliférations malignes monoclonales dans lesquelles il existe pratiquement toujours une translocation chromosomique spécifique. Celle-ci amène la juxtaposition de séquences de DNA appartenant à la superfamille des **gènes de l'immunité** (immunoglobulines ou récepteur des cellules T) et de gènes appartenant à la catégorie des **proto-oncogènes**. Le symbole « tcl-1 » désigne un oncogène putatif. La flèche rouge indique le sens du déplacement ayant abouti à cette juxtaposition. On admet que celle-ci est responsable de l'activation du proto-oncogène. Celui-ci peut être soit déplacé vers la séquence partenaire (flèche de droite à gauche), soit recevoir la séquence partenaire (flèche de gauche à droite).

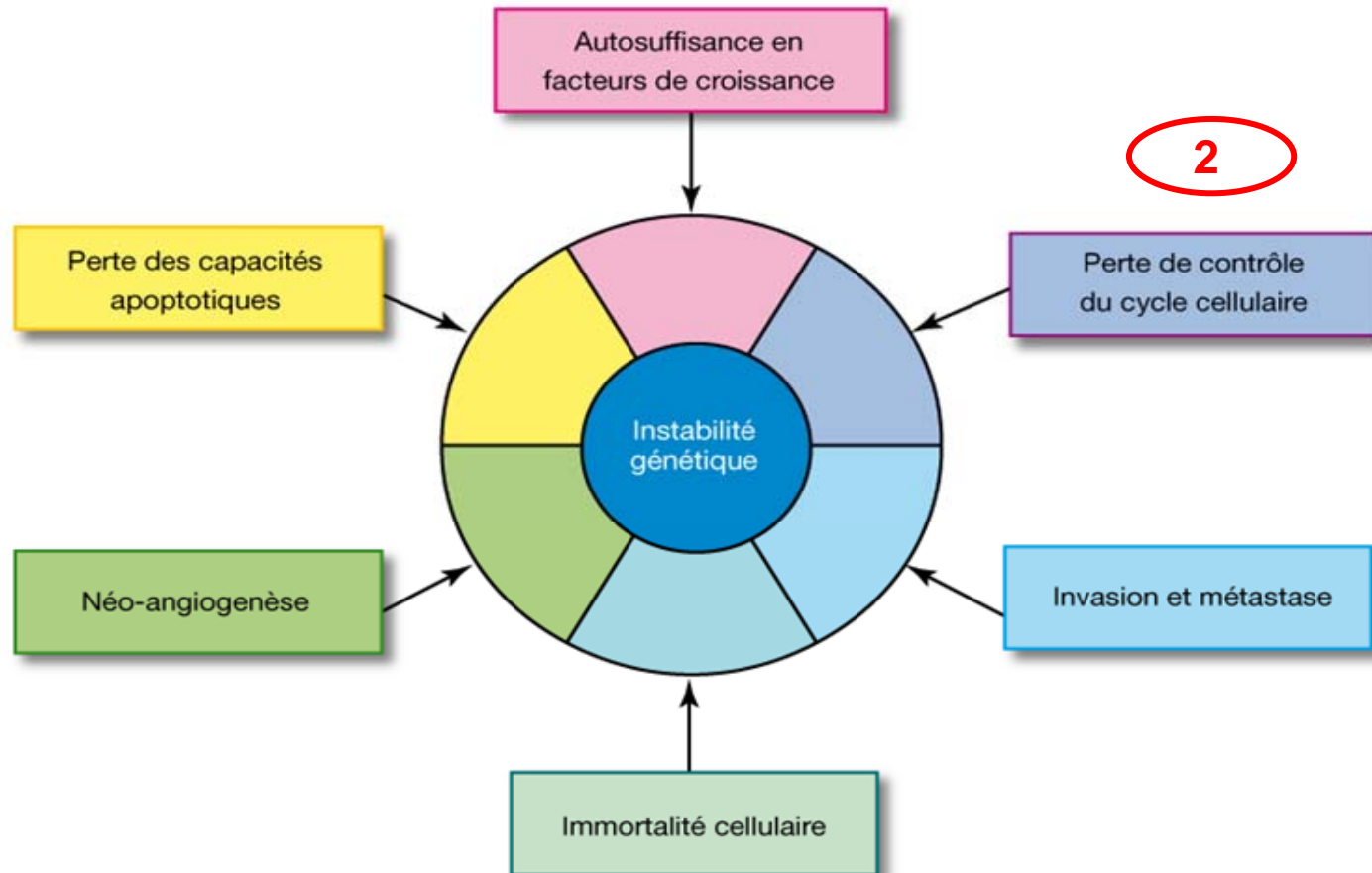
**LMC (CML)**

t(9;22) BCR(22q11) ← **c-Abl** (Chr9) Phi+

# Un inhibiteur *pas si* “sélectif” de tyrosine kinase : l’imatinib



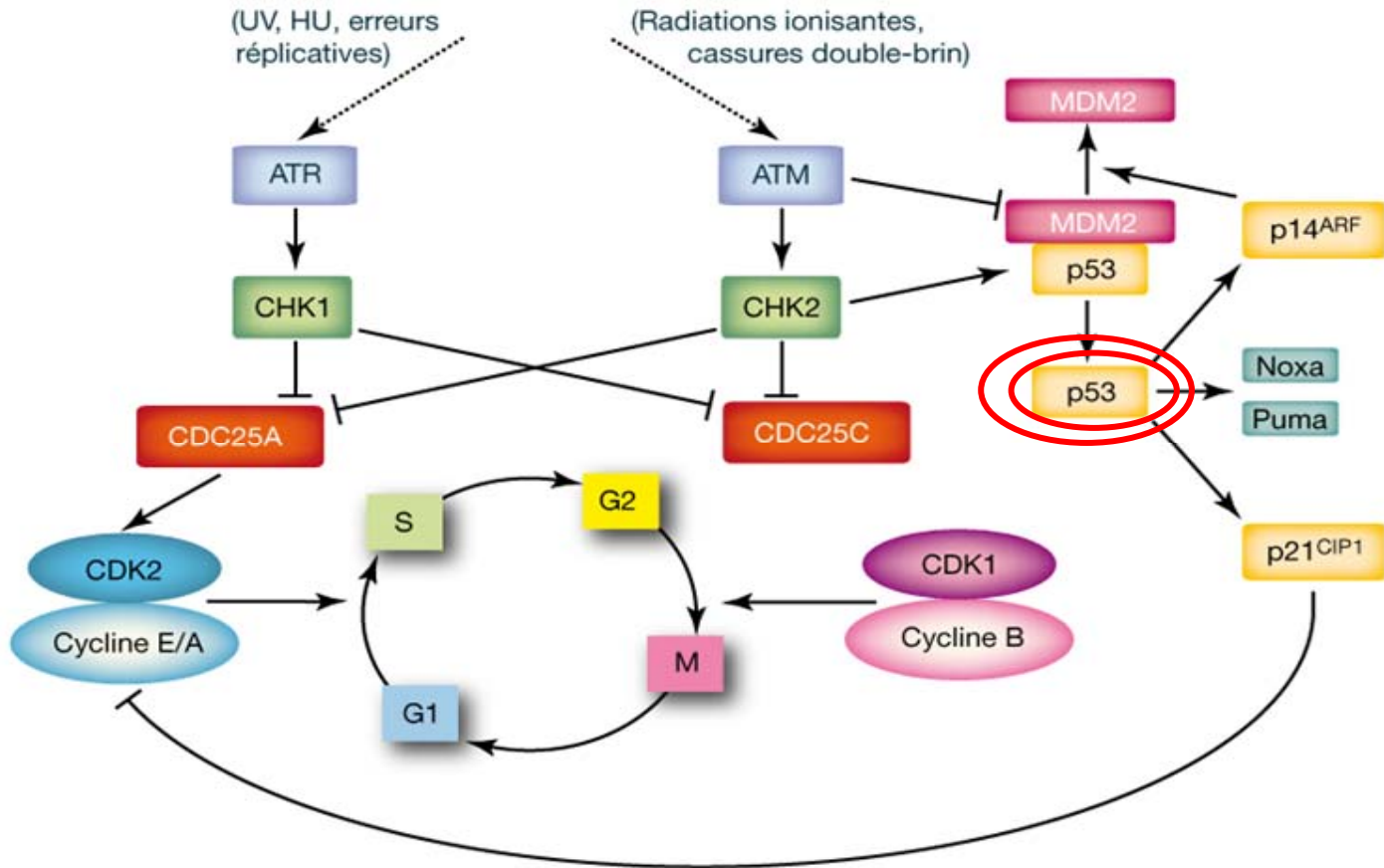
# Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire



**Figure 1. Les mécanismes de l'oncogenèse selon Hanahan et Weinberg [4].**

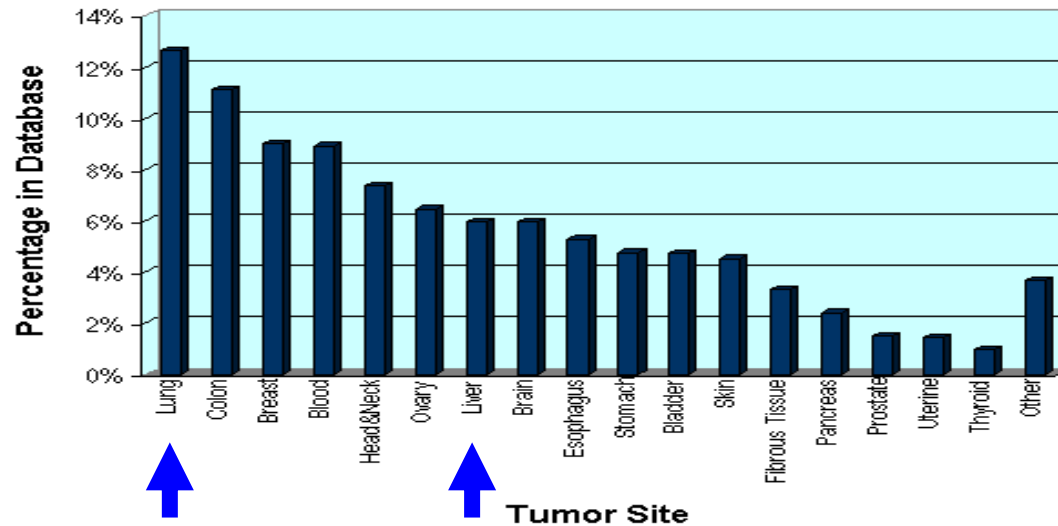
Un mécanisme sous-tend l'expression de chacun des autres : l'instabilité génétique, qui permet à la cellule cancéreuse d'explorer avec succès, selon le modèle de la sélection darwinienne, les voies les plus diverses qui lui permettront de subsister, de proliférer et d'envahir les tissus voisins et distants.

# P53, la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN



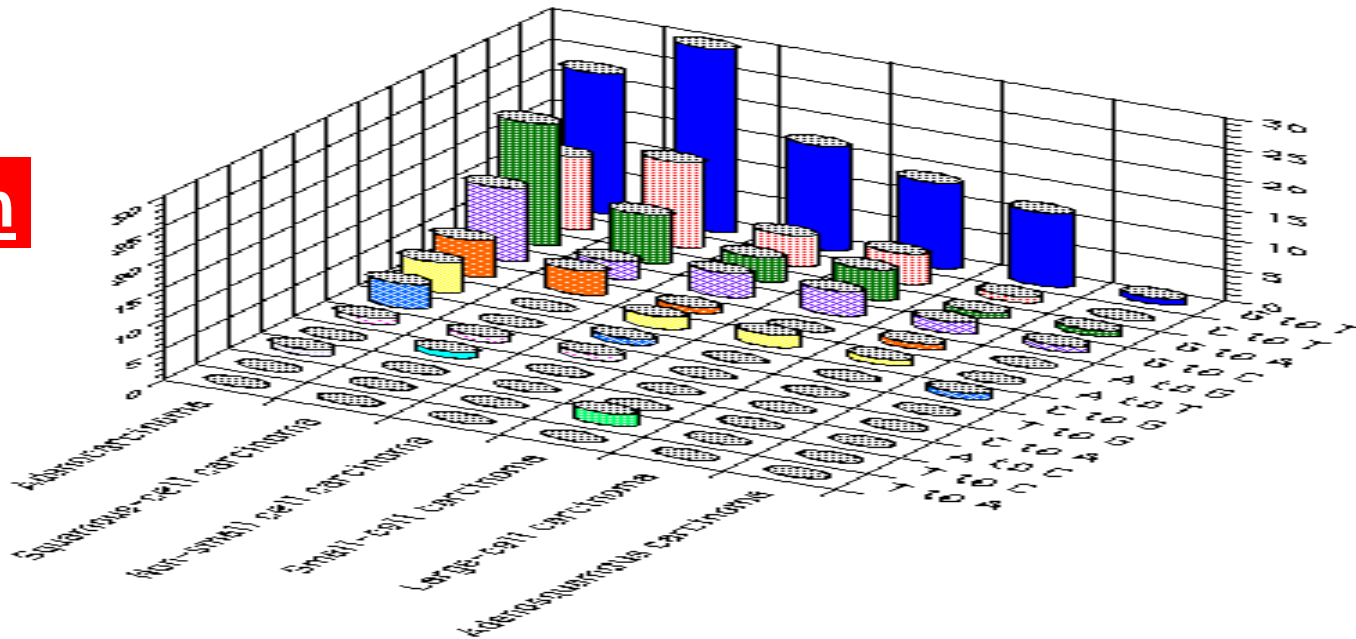
**P53 est mutée dans 50% des cancers tous types confondus**

### Localisation tissulaire des p53 mutées

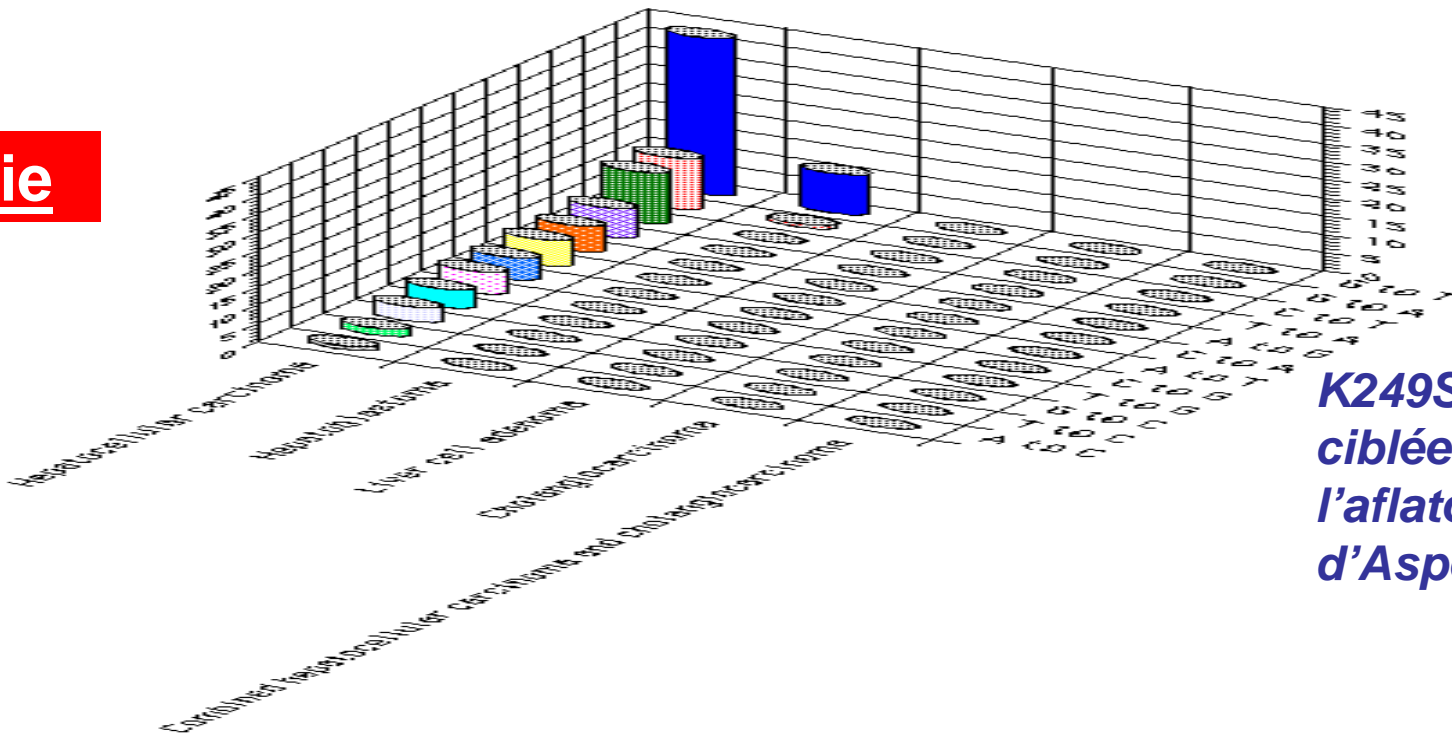


**P53 est le Gardien du génome**

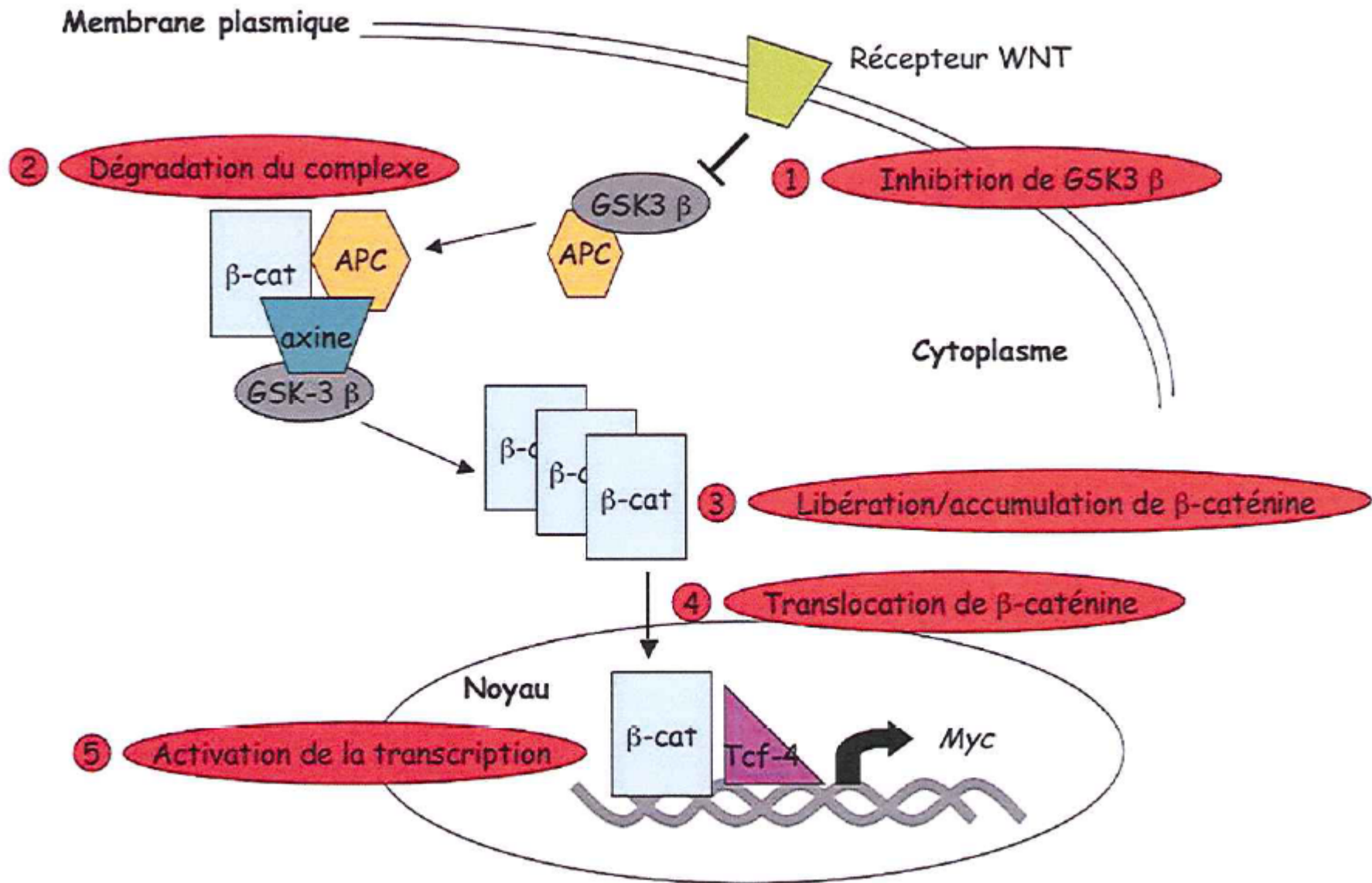
# Poumon



# Foie



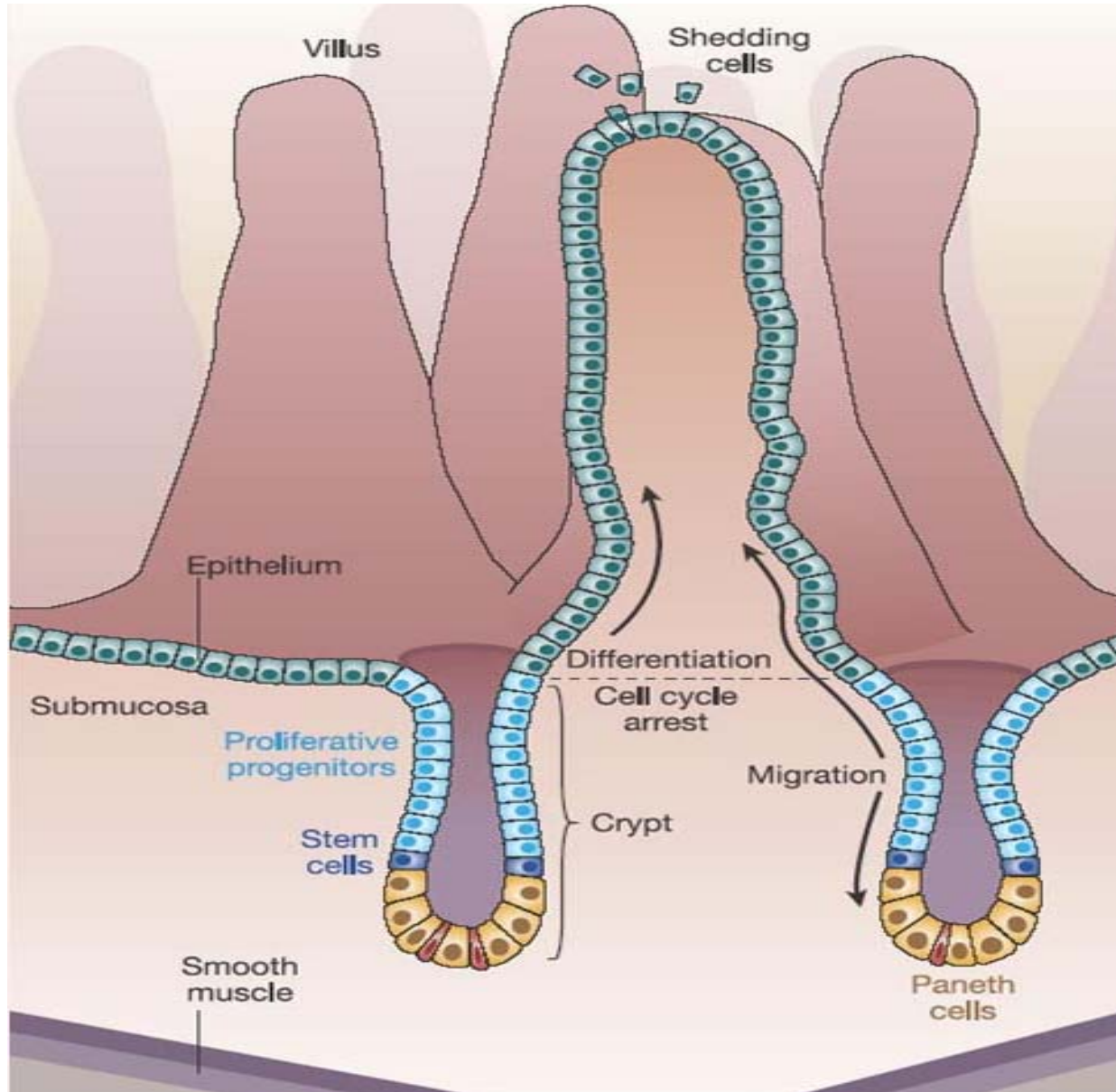
**K249S**  
ciblée par  
l'aflatoxine B1  
d'Aspergillus



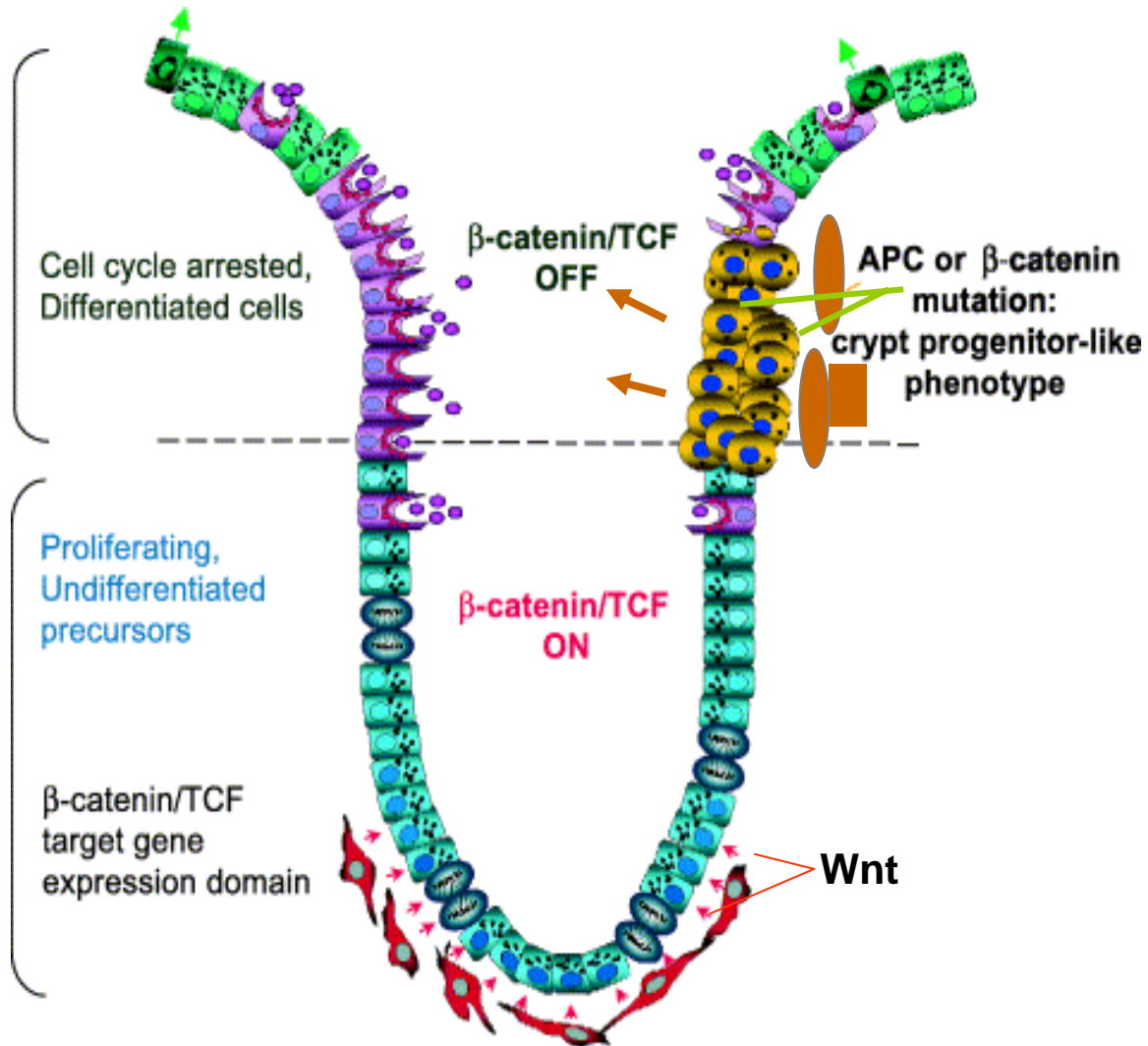
**Un exemple :**

**l'épithélium intestinal**

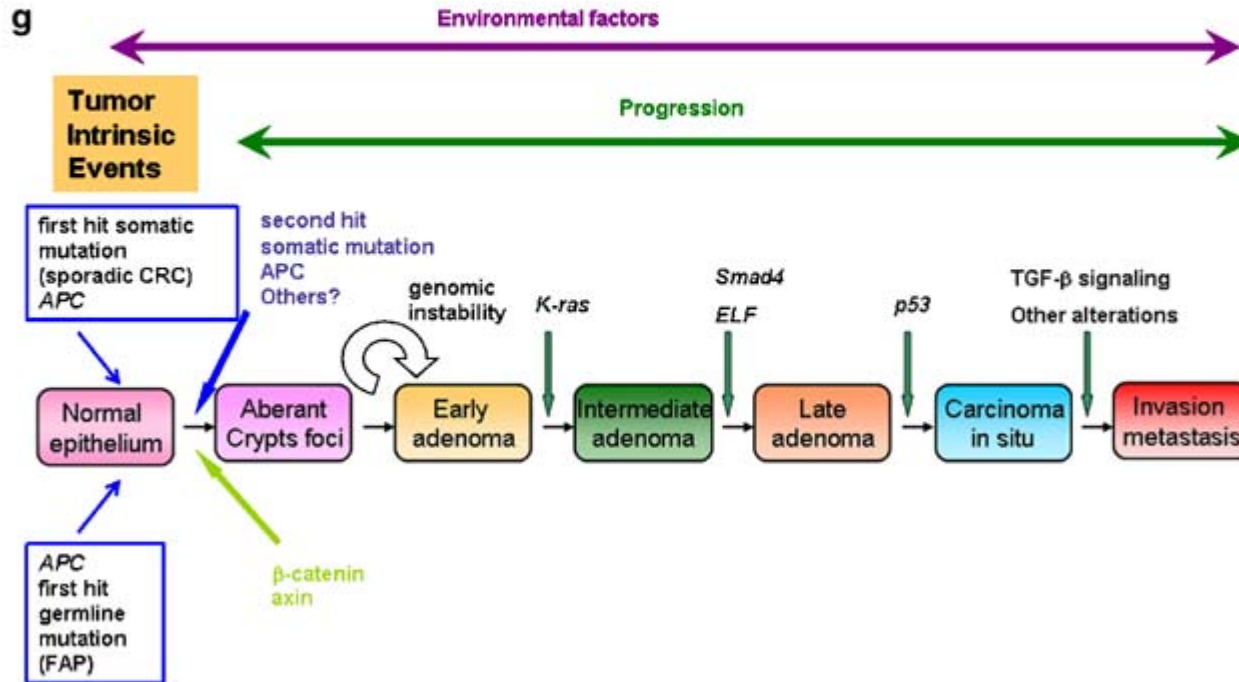
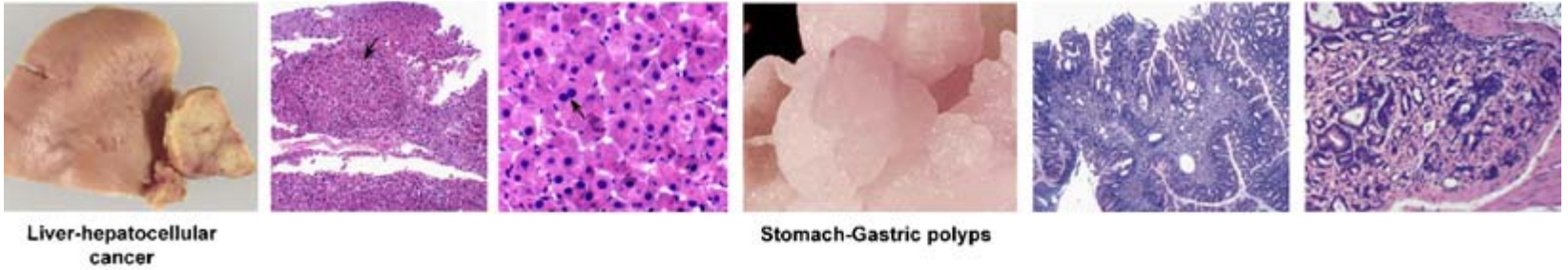
# Principes de régénération de l'épithélium intestinal



# Modèle de formation du polype



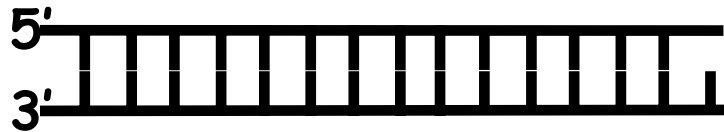
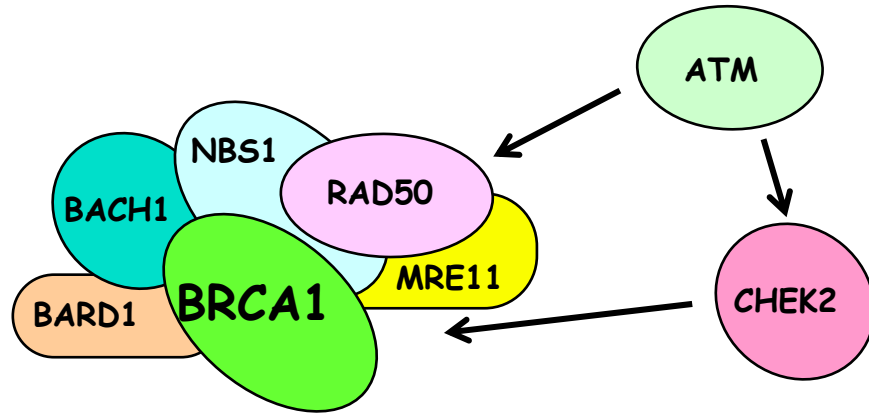
# Progression des carcinomes avec APC mutée



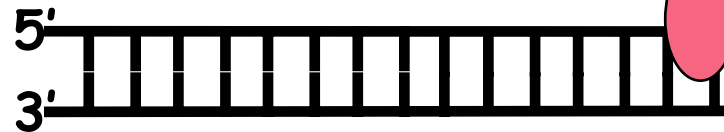
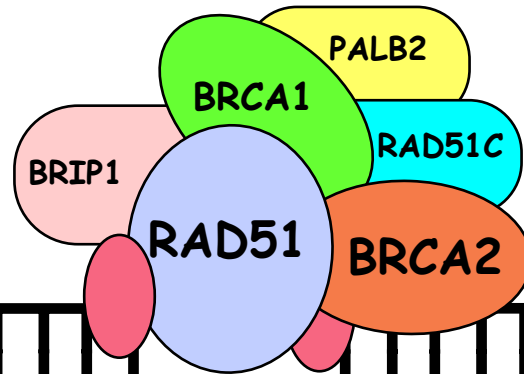
# Representative Tumor Suppressor Genes

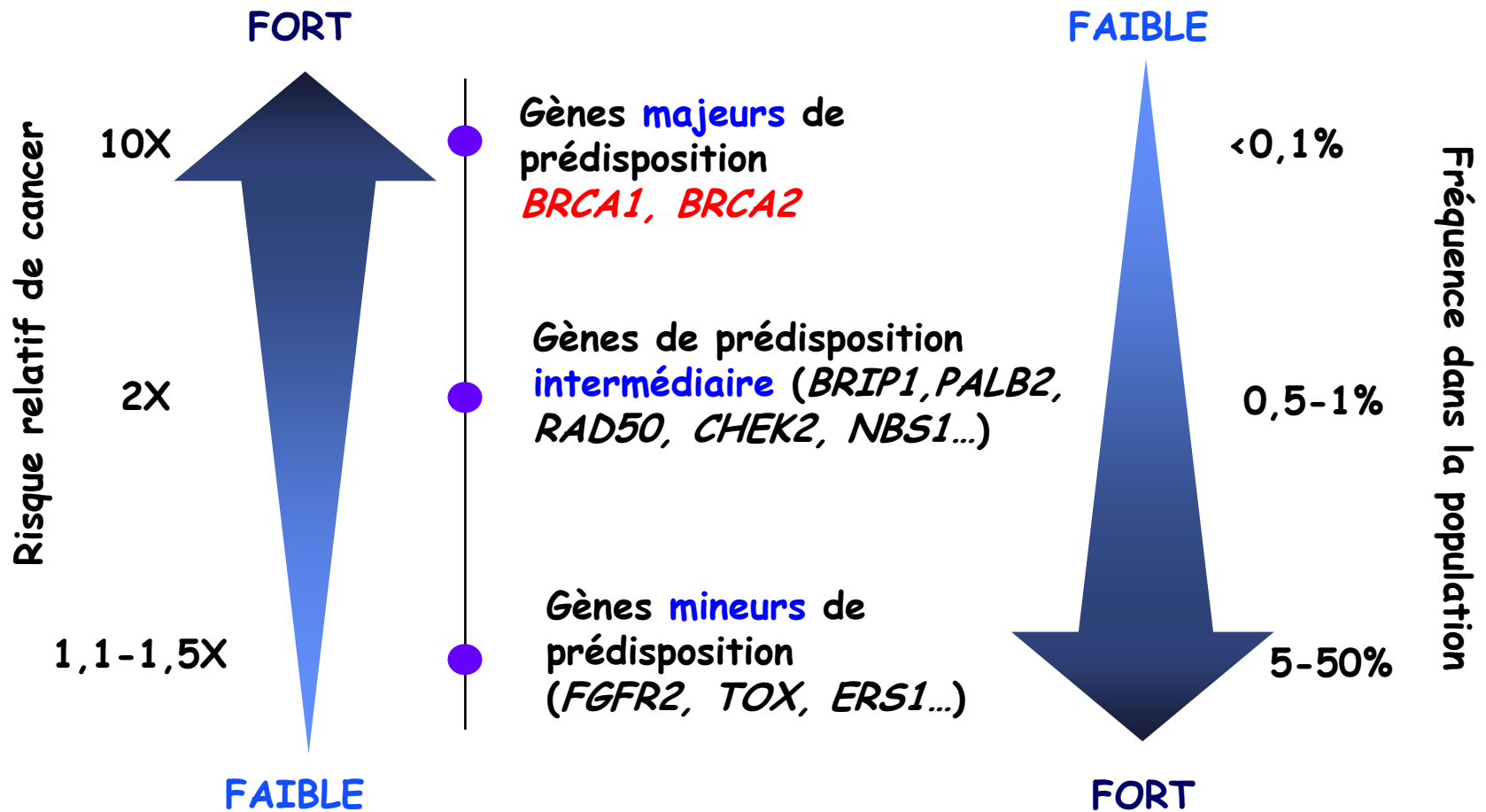
Gene	Function	Familial Cancer Association	Other Major Tumor Types
<b>p53</b>	Transcription factor	Li-Fraumeni syndrome	>50% of cancers
<b>RB</b>	Transcriptional corepression	Retinoblastoma	Many
<b>INK4a (p16)</b>	Cdk inhibitor (RB activation)	Melanoma	Many
<b>ARF</b>	Mdm2 antagonist (p53 activation)	Melanoma	Many
<b>APC</b>	Wnt/Wingless signaling	Familial adenomatous polyposis	Colorectal cancer
<b>PTCH</b>	Hedgehog signaling (receptor)	Basal cell nevus (Gorlin) syndrome	Medulloblastoma, basal cell carcinoma, rhabdomyosarcoma
<b>SMAD4/DPC4</b>	TGF- $\beta$ signaling (Transcription factor)	Juvenile polyposis (hamartomas)	Pancreatic and colon cancer
<b>PTEN</b>	Lipid phosphatase (phosphoinositide metabolism)	Cowden syndrome	Glioblastoma, endometrial, thyroid, and prostate cancers
<b>TSC1,2</b>	GTPase activating protein complex (mTOR inhibition)	Tuberous sclerosis (hamartomas)	Renal cell carcinoma (rare), angiofibromas
<b>NF1</b>	GTPase activating protein for Ras	Neurofibromatosis	Sarcomas, gliomas
<b>WT1</b>	Transcription factor	Wilm's tumor	
<b>MSH2 and MLH1</b>	DNA mismatch repair	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome)	Endometrial, gastric, ovarian, bladder cancer
<b>ATM</b>	DNA damage sensor (protein kinase)	Ataxia telangiectasia (T-cell lymphoma)	Lymphoreticular malignancies
<b>NBS1</b>	DNA repair, S phase checkpoint control	Nijmegen breakage syndrome (T cell lymphoma)	Lymphoreticular malignancies
<b>CHK2</b>	Protein kinase (G1 checkpoint control)	Li-Fraumeni syndrome	
<b>BRCA1, BRCA2</b>	DNA repair	Familial breast and ovarian cancer	
<b>FA genes</b>	DNA repair, S phase checkpoint	Fanconi Anemia	Acute myelogenous leukemia
<b>VHL</b>	E3 ligase recognition factor for HIF $1\alpha$	Von Hippel-Lindau syndrome	Renal cell carcinoma, cerebellar hemangiosarcoma

## Reconnaissance



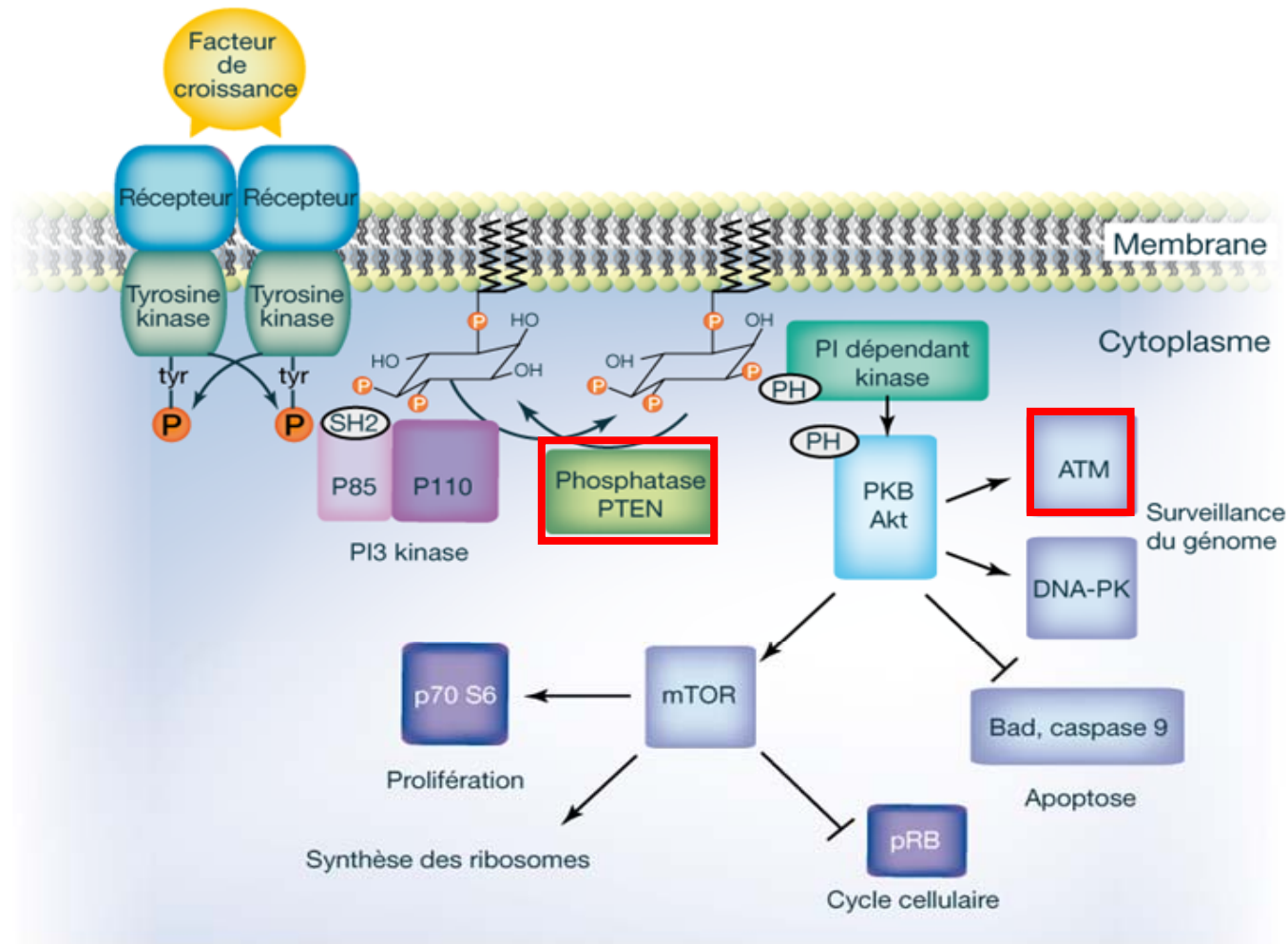
## Réparation





# Representative Tumor Suppressor Genes

Gene	Function	Familial Cancer Association	Other Major Tumor Types
<b>p53</b>	Transcription factor	Li-Fraumeni syndrome	>50% of cancers
<b>RB</b>	Transcriptional corepression	Retinoblastoma	Many
<b>INK4a (p16)</b>	Cdk inhibitor (RB activation)	Melanoma	Many
<b>ARF</b>	Mdm2 antagonist (p53 activation)	Melanoma	Many
<b>APC</b>	Wnt/Wingless signaling	Familial adenomatous polyposis	Colorectal cancer
<b>PTCH</b>	Hedgehog signaling (receptor)	Basal cell nevus (Gorlin) syndrome	Medulloblastoma, basal cell carcinoma, rhabdomyosarcoma
<b>SMAD4/DPC4</b>	TGF- $\beta$ signaling (Transcription factor)	Juvenile polyposis (hamartomas)	Pancreatic and colon cancer
<b>PTEN</b>	Lipid phosphatase (phosphoinositide metabolism)	Cowden syndrome	Glioblastoma, endometrial, thyroid, and prostate cancers
<b>TSC1,2</b>	GTPase activating protein complex (mTOR inhibition)	Tuberous sclerosis (hamartomas)	Renal cell carcinoma (rare), angiofibromas
<b>NF1</b>	GTPase activating protein for Ras	Neurofibromatosis	Sarcomas, gliomas
<b>WT1</b>	Transcription factor	Wilm's tumor	
<b>MSH2 and MLH1</b>	DNA mismatch repair	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome)	Endometrial, gastric, ovarian, bladder cancer
<b>ATM</b>	DNA damage sensor (protein kinase)	Ataxia telangiectasia (T-cell lymphoma)	Lymphoreticular malignancies
<b>NBS1</b>	DNA repair, S phase checkpoint control	Nijmegen breakage syndrome (T cell lymphoma)	Lymphoreticular malignancies
<b>CHK2</b>	Protein kinase (G1 checkpoint control)	Li-Fraumeni syndrome	
<b>BRCA1, BRCA2</b>	DNA repair	Familial breast and ovarian cancer	
<b>FA genes</b>	DNA repair, S phase checkpoint	Fanconi Anemia	Acute myelogenous leukemia
<b>VHL</b>	E3 ligase recognition factor for HIF $1\alpha$	Von Hippel-Lindau syndrome	Renal cell carcinoma, cerebellar hemangiosarcoma



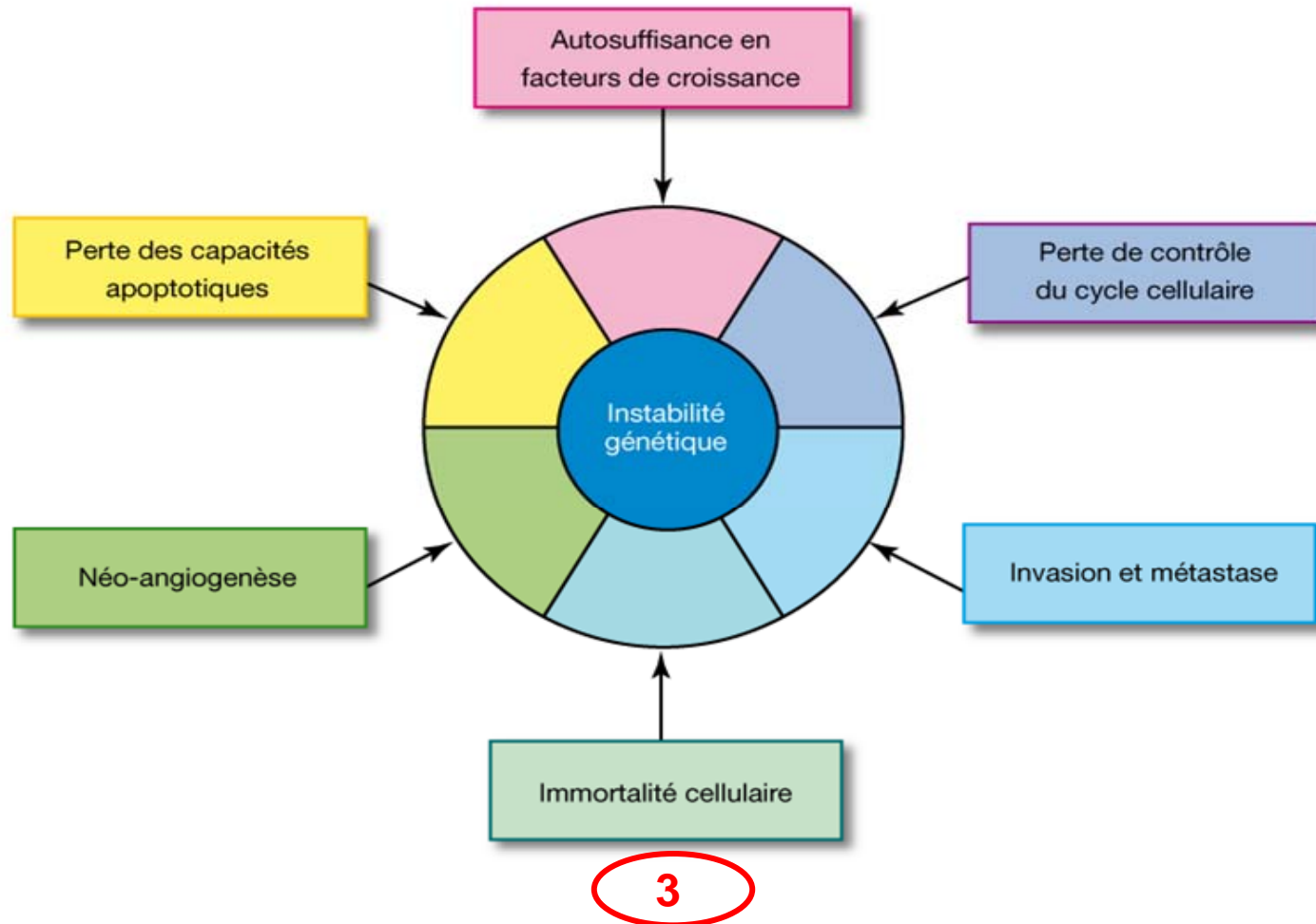
### Schéma simplifié de la voie de la PI3 kinase.

La reconnaissance des tyrosines phosphates du récepteur activé se fait par la sous-unité régulatrice de la PI3K (p85), qui active la sous-unité catalytique (p110). Cette dernière phosphoryle un lipide membranaire, le phosphatidylinositol. La fonction 3-phosphate du lipide est reconnue par des protéines kinases, en particulier la protéine Akt, dont un des substrats est la kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Les protéines Akt et mTOR sont capables d'activer de nombreux processus cellulaires, comme la traduction des ARN messagers, en particulier ceux codant pour les protéines ribosomiques, qui concourent tous à la prolifération cellulaire ou à l'inhibition de l'apoptose.

# Representative Tumor Suppressor Genes

Gene	Function	Familial Cancer Association	Other Major Tumor Types
<b>p53</b>	Transcription factor	Li-Fraumeni syndrome	>50% of cancers
<b>RB</b>	Transcriptional corepression	Retinoblastoma	Many
<b>INK4a (p16)</b>	Cdk inhibitor (RB activation)	Melanoma	Many
<b>ARF</b>	Mdm2 antagonist (p53 activation)	Melanoma	Many
<b>APC</b>	Wnt/Wingless signaling	Familial adenomatous polyposis	Colorectal cancer
<b>PTCH</b>	Hedgehog signaling (receptor)	Basal cell nevus (Gorlin) syndrome	Medulloblastoma, basal cell carcinoma, rhabdomyosarcoma
<b>SMAD4/DPC4</b>	TGF- $\beta$ signaling (Transcription factor)	Juvenile polyposis (hamartomas)	Pancreatic and colon cancer
<b>PTEN</b>	Lipid phosphatase (phosphoinositide metabolism)	Cowden syndrome	Glioblastoma, endometrial, thyroid, and prostate cancers
<b>TSC1,2</b>	GTPase activating protein complex (mTOR inhibition)	Tuberous sclerosis (hamartomas)	Renal cell carcinoma (rare), angiofibromas
<b>NF1</b>	GTPase activating protein for Ras	Neurofibromatosis	Sarcomas, gliomas
<b>WT1</b>	Transcription factor	Wilm's tumor	
<b>MSH2 and MLH1</b>	DNA mismatch repair	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome)	Endometrial, gastric, ovarian, bladder cancer
<b>ATM</b>	DNA damage sensor (protein kinase)	Ataxia telangiectasia (T-cell lymphoma)	Lymphoreticular malignancies
<b>NBS1</b>	DNA repair, S phase checkpoint control	Nijmegen breakage syndrome (T cell lymphoma)	Lymphoreticular malignancies
<b>CHK2</b>	Protein kinase (G1 checkpoint control)	Li-Fraumeni syndrome	
<b>BRCA1, BRCA2</b>	DNA repair	Familial breast and ovarian cancer	
<b>FA genes</b>	DNA repair, S phase checkpoint	Fanconi Anemia	Acute myelogenous leukemia
<b>VHL</b>	E3 ligase recognition factor for HIF $1\alpha$	Von Hippel-Lindau syndrome	Renal cell carcinoma, cerebellar hemangiosarcoma

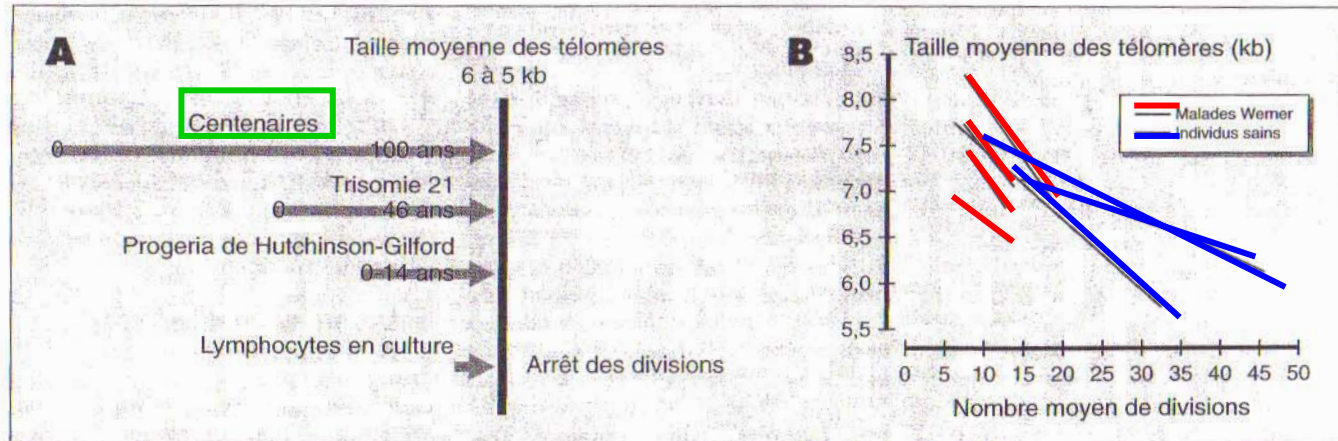
# Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire



## Les mécanismes de l'oncogenèse selon Hanahan et Weinberg [4].

Un mécanisme sous-tend l'expression de chacun des autres : l'instabilité génétique, qui permet à la cellule cancéreuse d'explorer avec succès, selon le modèle de la sélection darwinienne, les voies les plus diverses qui lui permettront de subsister, de proliférer et d'envahir les tissus voisins et distants.

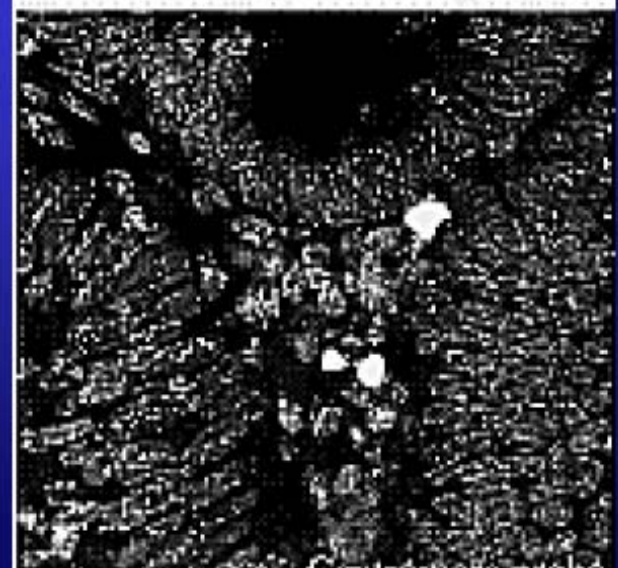
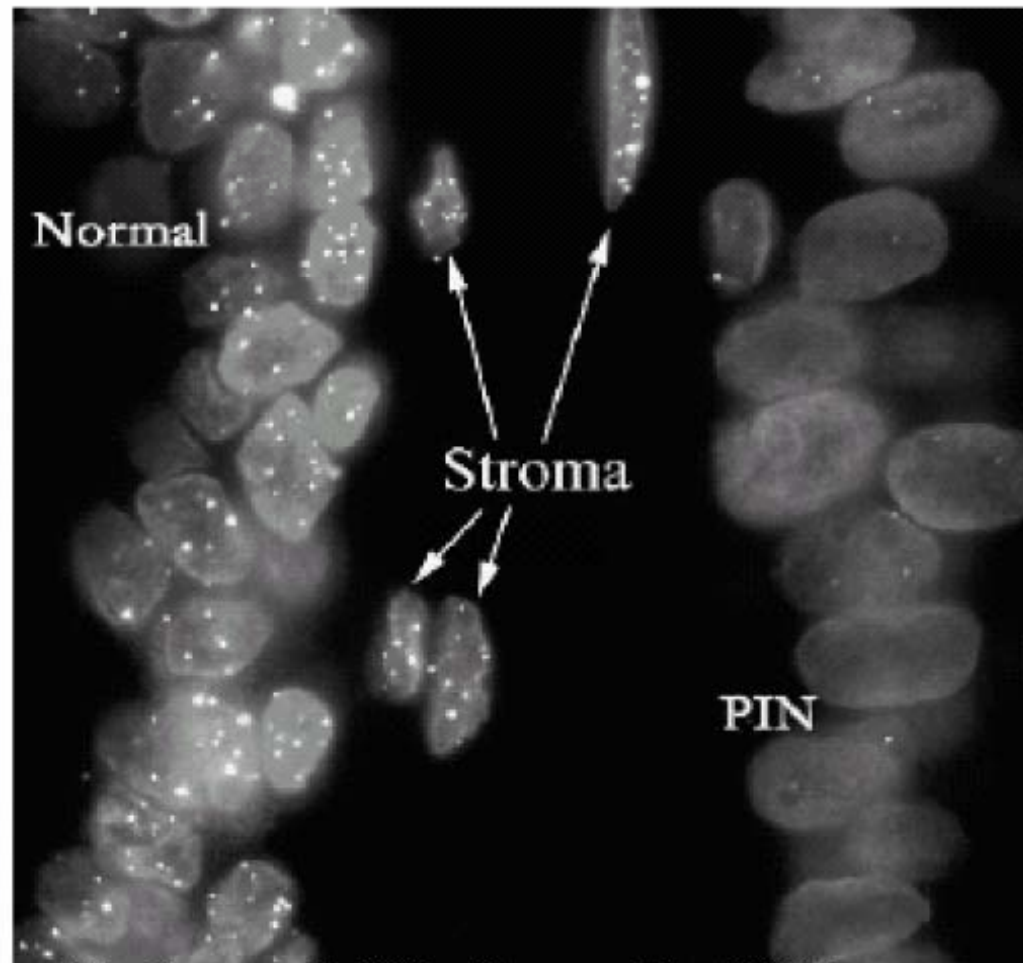
## Quelques maladies télomériques

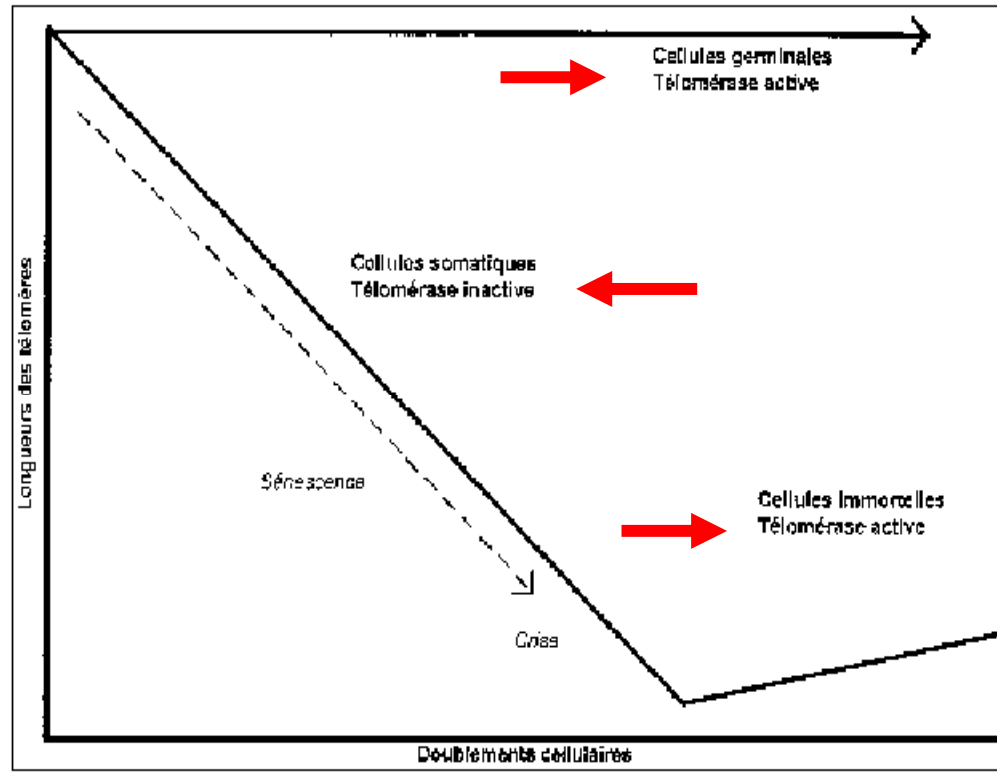


**Vieillessement prématuré.** **A.** Les télomères de cellules de personnes atteintes de trisomie 21 ou de progeria de Hutchinson Gilford mesurent environ 5 kb à la fin de leur vie (symbolisée par la flèche grise). Cette taille limite (barre rouge verticale) correspond à celle des télomères de personnes centenaires ainsi qu'à celle des télomères de lymphocytes en culture entrant en sénescence. **B.** Déclin de la taille des télomères au cours des divisions de fibroblastes de peau prélevés sur des malades Werner (rouge) ou des individus sains (noir) [35]. Les cellules de malades Werner voient leur potentiel réplcatif épuisé lorsque leurs télomères atteignent une taille supérieure à celle des télomères de fibroblastes normaux entrant en sénescence.

# Altérations de la taille des télomères dans certaines lésions pré-cancéreuses

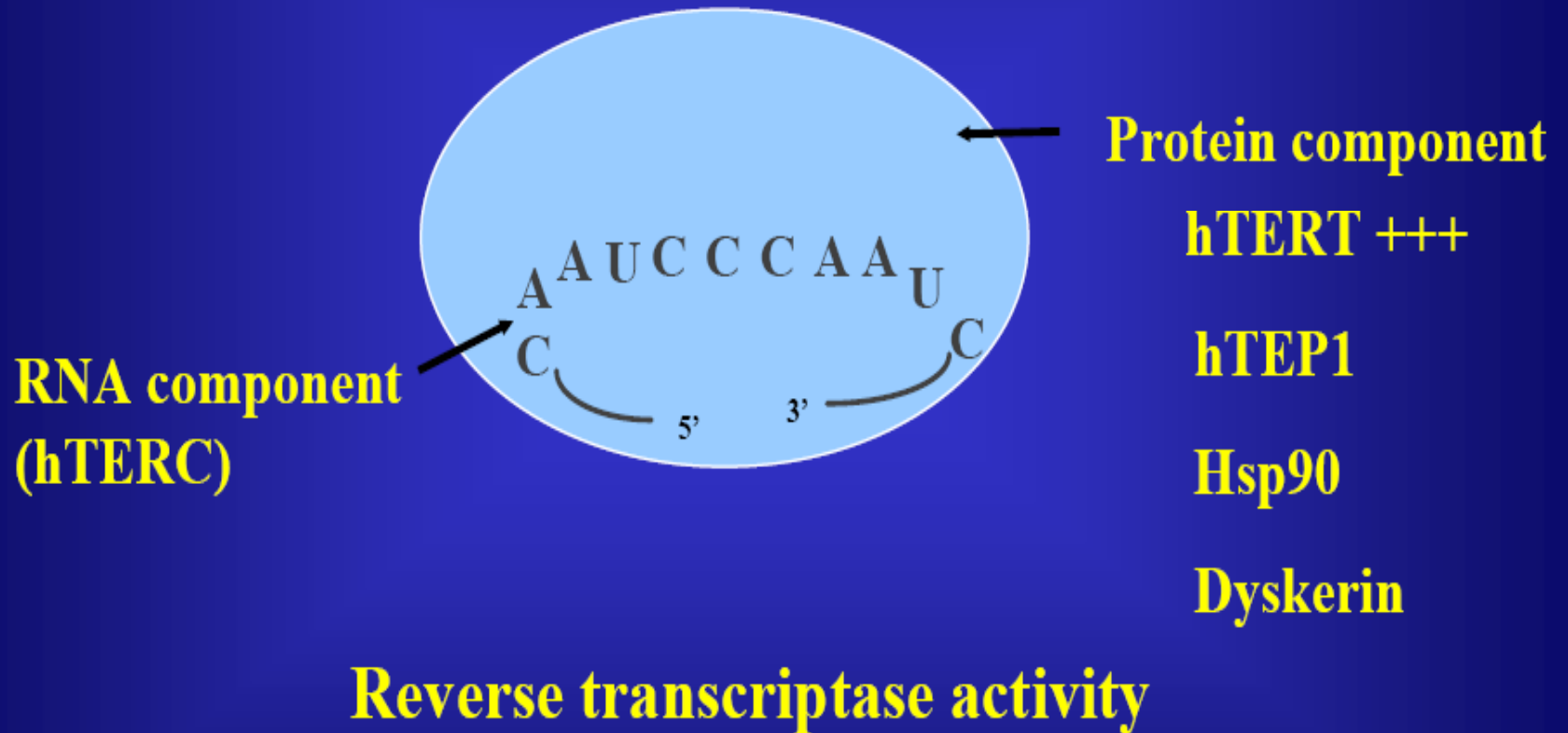
Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) reveals telomere shortening in premalignant human prostate cancer precursor lesion





# TELOMERASE

Ribonucleoprotein



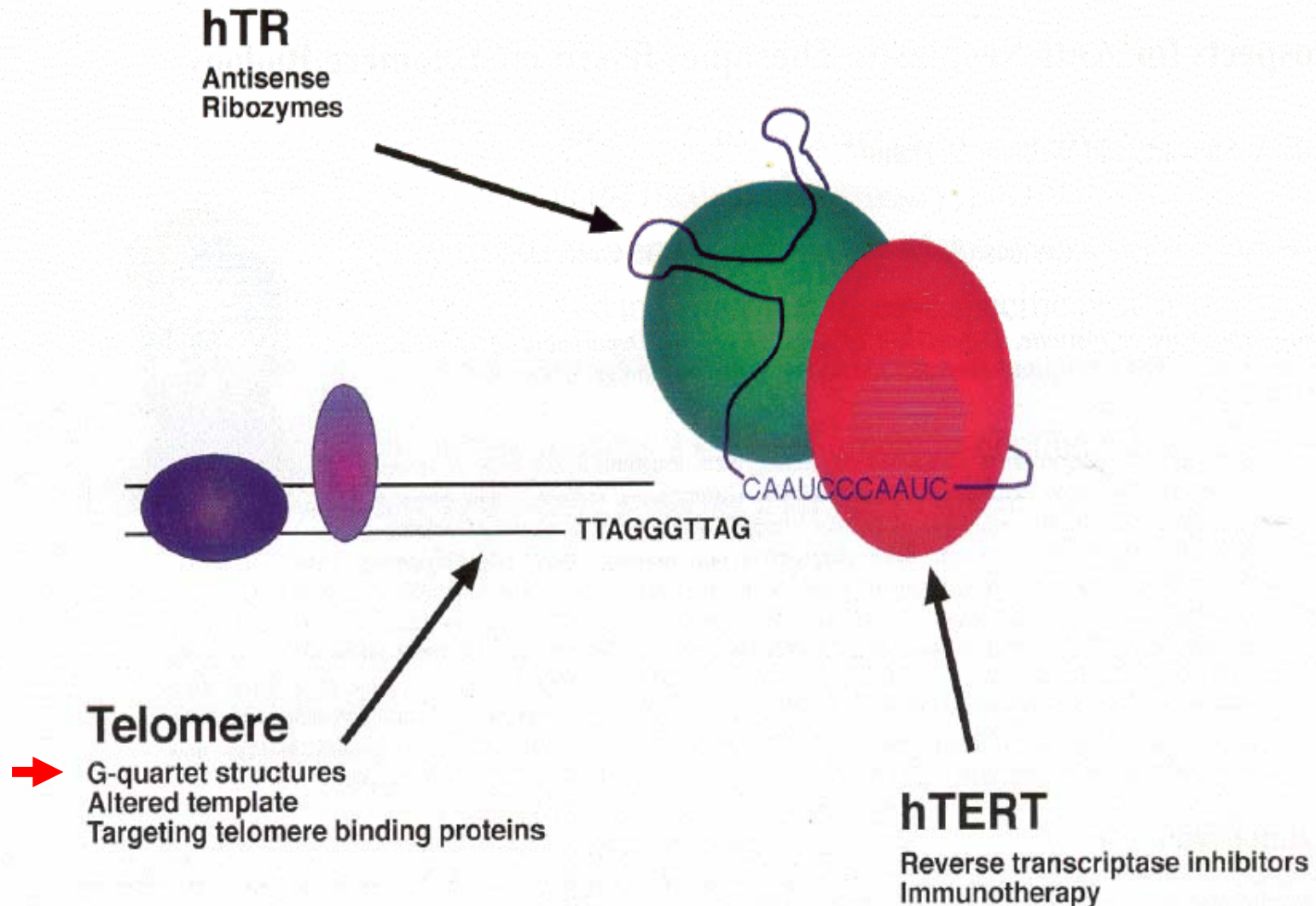
**TELOMERASE ACTIVITY IN HUMAN  
MALIGNANT TUMOR TISSUES  
(% OF TISSUE POSITIVE PER THOSE TESTED)**

<b>&gt; 75 % positive</b>	<b>50 to 75 % positive</b>	<b>&lt; 50 % positive</b>
Chronic myeloid Leukemia	Chronic lymphoid Leukemia (late)	Chronic lymphoid Leukemia (early)
High-grade lymphoma		
Myeloma	Acute myeloid leukemia	Retinoblastoma
Breast		
Lung	Acute lymphoid leukemia	
Prostate		
Bladder	Low-grade lymphoma	
Ureter		
Colon	Kidney	
Gastric		
Pancreas	Glioblastoma	
Hepatocellular cancer		
Ovarian		
Cervical		
Endometrial		
Follicular thyroid Carcinoma		
Head and neck		
Neuroblastoma		
Malignant meningioma		
Melanoma		

# Targeting telomerase and telomeres

2 *Current Cancer Drug Targets, 2002, Vol. 2, No. 1*

*Stewart and Hahn*



# G-quartet structures

- Inhibition of telomerase by stabilization of the G-quadruplexes

- Large list

  - porphyrin derivatives

  - acridine derivatives

  - anthraquinones

  - fluorenone-based compounds

