LE CYCLE CELLULAIRE

Coucou les P1 !! Voici la **nouvelle version du cours sur le cycle cellulaire** ! Vous verrez que la prof se répète plusieurs fois *(pour votre compréhension)* donc ne paniquez pas face au nombre de pages ! Je trouve que le cours est beaucoup plus clair que la version précédente donc vous avez intérêt à le travailler++ Si ce cours vous pose problèmes, n'hésitez pas à poser vos questions sur le forum, je suis là pour ça ! Avec ça je vous souhaite une bonne lecture ❤️‍🩹

I. Pourquoi les cellules se divisent-t-elles ?

Cette partie c'est vraiment que des rappels de l'intro lol

Dans cette partie du cours on verra les raisons qui poussent une cellule à se diviser, les différents états qu'elle peut adopter *(quiescence, senescence, apoptose, division…)*, et comment la régulation du cycle cellulaire garantit l'équilibre et le bon fonctionnement des tissus.

a) La théorie cellulaire

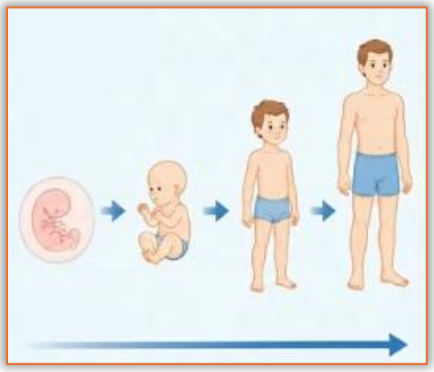
Pour comprendre le fonctionnement du cycle cellulaire, il faut revenir sur un des principes fondateurs de la biologie, à savoir la théorie cellulaire. Elle repose sur trois idées essentielles :

1. **La cellule est l'unité structurale et fonctionnelle du vivant** : tous les organismes sont formés d'une ou de plusieurs cellules, et les fonctions biologiques fondamentales sont réalisées à cette échelle

2. **Toute cellule provient d'une cellule préexistante** : une nouvelle cellule n'apparaît pas spontanément, en effet elle est issue de la division d'une autre cellule

3. **Lors d'une division, l'information génétique doit être copiée puis transmise** : l'ADN doit être copié puis correctement réparti entre les 2 cellules filles !

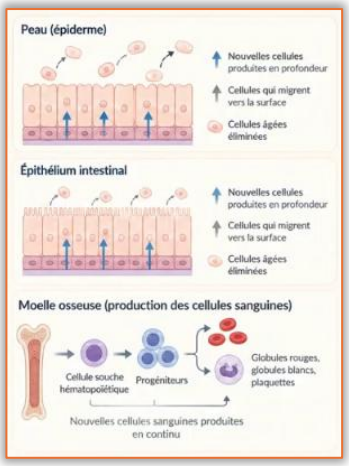
Ces principes se sont progressivement construits depuis les **premières observations microscopiques de Robert Hooke au 17ème siècle** jusqu'à l'identification de **l'ADN comme support de l'information génétique** et au **séquençage du génome humain**.



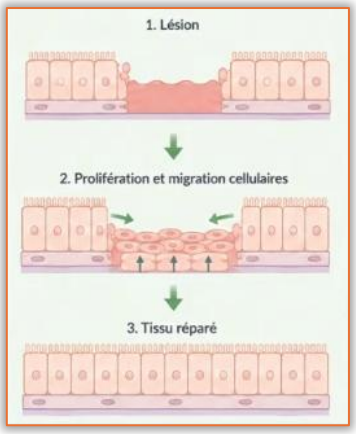
▪ **POURQUOI SE DIVISER ?**

La division cellulaire répond à **3 grands besoins physiologiques**, le premier étant **la croissance de l'organisme**. En effet, au cours du développement, les divisions successives augmentent progressivement le nombre de cellules et permettent la formation des tissus et des organes.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!



Le deuxième est le renouvellement des tissus : chez l'adulte, certains seront continuellement éliminés et doivent être remplacés. C'est notamment le cas de la peau, l'épithélium intestinal ou de la moelle osseuse qui produit en permanence des cellules sanguines.



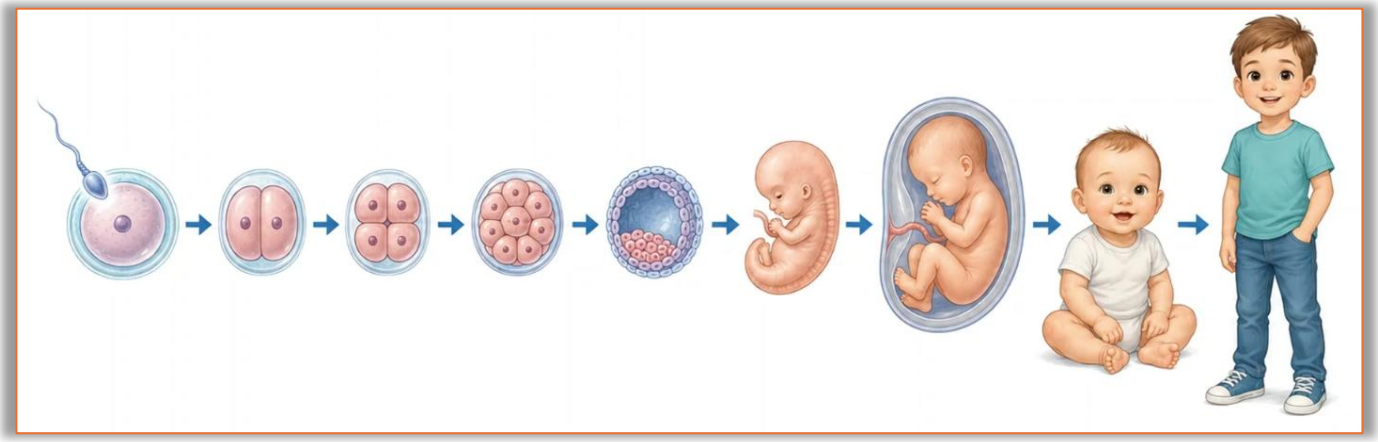
Enfin, notre **troisième besoin** est la **réparation d'une lésion**. Lorsqu'un tissu est endommagé, certaines cellules vont proliférer afin de venir restaurer la structure tissulaire et, si possible, sa fonction. Elle doit toujours être ajusté aux besoins du tissu car une division insuffisante va créer un défaut de croissance, de renouvellement ou de réparation. En revanche, une division excessive peut provoquer une accumulation anormale de cellules.

→**Message clé :** le cycle cellulaire prolonge la théorie cellulaire en expliquant comment une cellule produit deux cellules filles tout en conservant l'information génétique.

▪ DU ZYGOTE A L'ORGANISME MULTICELLULAIRE

Chez les organismes à reproduction sexuée, le développement commence par une cellule unique, le zygote, c'est-à-dire, l'ovocyte fécondé. A partir de cette cellule initiale, des divisions cellulaires successives augmentent progressivement le nombre de cellules. Ces cellules vont ensuite s'organiser et se différencier pour former des tissus puis des organes. La **division cellulaire** permet donc de passer d'un **organisme unicellulaire** à un organisme **multi-cellulaire complexe++**

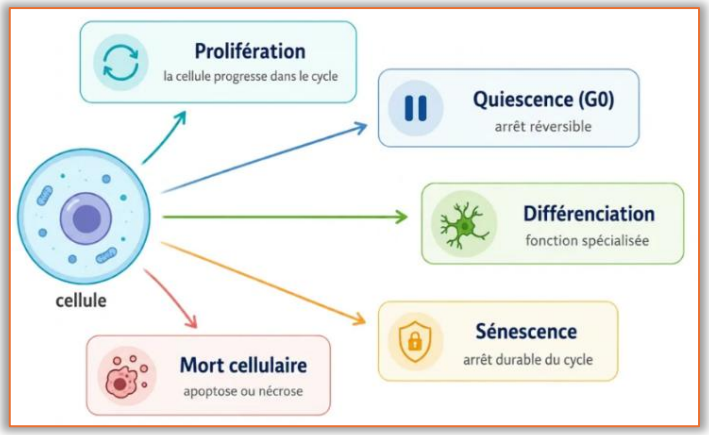
Or cette division n'est pas anarchique, elle doit être contrôlée dans le temps et l'espace afin d'assurer une **croissance harmonieuse**. On retrouve cette même logique chez l'adulte, où la division cellulaire permet le renouvellement des tissus et la réparation après une lésion.



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Il ne faut pas imaginer que toutes les cellules de l'organisme se divisent en permanence, une cellule peut adopter plusieurs destins, elle peut entrer en :

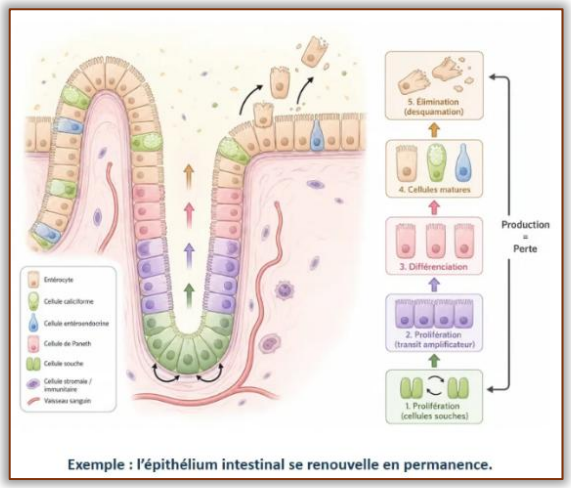
- **Prolifération** : elle progresse alors dans le cycle cellulaire afin de produire deux cellules filles
- **Quiescence** (ou **G0**) : sortie *généralement* réversible du cycle cellulaire. La cellule reste vivante et fonctionnelle, et peut parfois recommencer à se diviser si elle reçoit les signaux appropriés
- **Différenciation** : la cellule acquiert les **caractéristiques** et **les fonctions spécialisées**. Par exemple, être capable de contraction, de sécrétion, d'absorption ou de transmission d'un signal nerveux. Selon le type cellulaire, cette différenciation peut s'accompagner d'une **diminution**, voire d'une **perte** de la **capacité à se diviser**.
- **Sénescence** : a cellule reste vivante et métaboliquement active, mais elle va rester bloquée durablement hors du cycle
- **Mort cellulaire** : la cellule peut mourir par apoptose ou nécrose



Le **cycle cellulaire** n'est donc qu'une option parmi plusieurs destins possibles, déterminés par l'état de la cellule et par les signaux qu'elle reçoit de son environnement.

b) Notion d'homéostasie

Dans un tissu normal, le nombre de cellules et leurs fonctions reposent sur **un équilibre dynamique**. Certaines cellules se divisent, d'autres se différencient, tandis que d'autres vieillissent ou meurent. L'équilibre entre ces différents phénomènes permet de maintenir l'architecture et la fonction du tissu : c'est ce que l'on appelle **l'homéostasie tissulaire**.



L'épithélium intestinal est un bon exemple de cette homéostasie tissulaire : au fond des cryptes intestinales, on retrouve des cellules qui vont proliférer. Leurs descendantes, qui vont remonter le long de la crypte, vont se différencier progressivement au fur et à mesure qu'elles migrent vers la surface, et elles vont ensuite être éliminées dans la lumière intestinale. La production de nouvelles cellules compense ainsi en permanence la perte des cellules plus anciennes.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Si cet **équilibre** venait à être **perturbé**, le tissu pourrait **perdre sa fonction**. Une production **insuffisante** de cellules va compromettre le renouvellement du tissu. A l'inverse, une production **excessive** ou **mal contrôlée**, entraînera une accumulation anormale de ces cellules.

c) Les cellules souches

Le renouvellement durable des tissus repose souvent sur des cellules particulières que l'on appelle les cellules souches. Une cellule souche possède deux propriétés fondamentales :

❶ **Capacité d'auto-renouvellement** : lorsqu'elle se divise, elle peut produire au moins une cellule qui conserve ses propriétés de cellules souches. Cela permet de maintenir un réservoir de cellules non différenciées.

❷ **Différenciation** : la cellule souche peut également produire des cellules qui vont progressivement se spécialiser et assurer les fonctions d'un tissu.

Cette double propriété, d'auto-renouvellement et différenciation, permet donc de **produire de nouvelles cellules sans épuiser le stock de cellules souches**.

On retrouve ce fonctionnement dans l'épiderme, qui se renouvelle continuellement, également dans l'épithélium intestinal, dont le renouvellement est très rapide, ou encore dans la moelle osseuse, qui elle, va produire en permanence les différentes cellules du sang.

→Les **cellules souches** jouent ainsi un rôle essentiel dans la **croissance**, dans le **renouvellement** et dans la **réparation des tissus**.

▪ **LES DIFFERENT TYPES DE CELLULES SOUCHES**

Toutes les cellules souches n'ont pas le même potentiel de différenciation :

CELLULES TOTIPOTENTES	Elles possèdent le potentiel de différenciation le plus large. Le zygote et le tout premier blastomère peuvent former l'**ensemble des cellules de l'organisme**, mais également les **annexes embryonnaires** nécessaires à son développement, comme le placenta.
CELLULES PLURIPOTENTES	Elles peuvent former **tous les types cellulaires** de l'organisme. En revanche, elles ne peuvent pas à elles seules former un organisme couplé avec ces annexes embryonnaires. Des exemples de cellules pluripotentes sont les cellules souches embryonnaires issues de la **masse cellulaire interne** du blastocyste
CELLULES MULTIPOTENTES	Elles peuvent **produire plusieurs types cellulaires** qui appartiennent généralement à un **même tissu** ou à une **même lignée**. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse peuvent former les différentes cellules sanguines.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

CELLULES UNIPOTENTES	Elles ne peuvent **qu'un seul type cellulaire**.

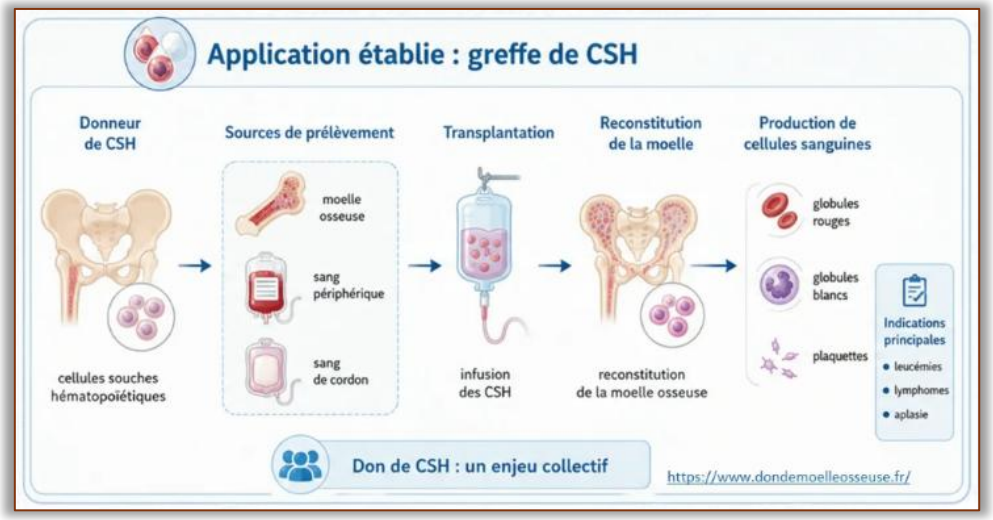
Le **potentiel de différenciation** se **restreint** donc progressivement au **cours du développement** *(les cellules totipotentes →cellules pluripotentes →puis multipotentes →cellules unipotentes)*. Ce schéma présente également le principe du **transfert nucléaire**, parfois appelé **clonage thérapeutique**.

Dans le **transfert nucléaire**, le noyau d'une cellule somatique va être transféré dans un ovocyte dont le noyau a été retiré. L'objectif ici est d'obtenir des **cellules pluripotentes génétiquement apparentées** aux donneurs du noyau et non de faire naître un individu.

▪ APPLICATIONS MEDICALES DES CELLULES SOUCHES

Les applications médicales des cellules souches se situent à des niveaux de maturité très différents. Certaines sont utilisées depuis longtemps en soins courants, tandis que d'autres relèvent encore principalement de la recherche. L'exemple le mieux établi est celui de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, que l'on appelle aussi les CSH.

Ces cellules peuvent être prélevées dans la **moelle osseuse**, dans le **sang périphérique** après leur mobilisation, ou dans le sang du **cordon ombilical**. Elles sont ensuite administrées aux patients parfois en intraveineux. Elles vont rejoindre la moelle osseuse où elles vont s'implanter et **reconstituer progressivement la production des cellules du sang** *(globules rouges, globules blancs, plaquettes)*. Cette greffe est notamment utilisée pour traiter certaines **leucémies**, certains **lymphomes** et les **aplasies médullaires**. Le don de cellules souches hématopoïétiques constitue un véritable enjeu collectif.



La compatibilité entre le donneur et le receveur dépend notamment de ce qu'on appelle les **caractéristiques HLA**. Cela explique la nécessité de disposer d'un registre qui comporte un grand nombre de donneurs pour pouvoir espérer trouver un donneur compatible pour nos patients.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Petit aparté…

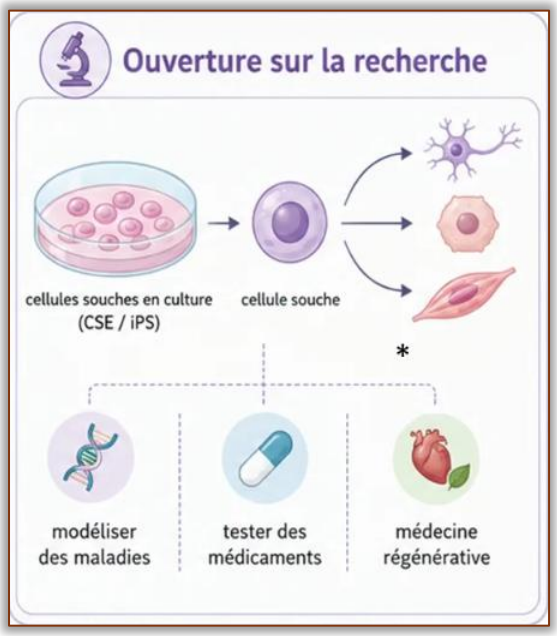
La prof vous invite à vous informer sur le don de la moelle osseuse, voir même vous inscrire en tant que donneur si vous le souhaitez ! ❤️ (*Vous savez quoi faire après l'exam lol)*

Vous retrouverez plus d'infos en cliquant ici → don de moelle osseuse



▪ APPLICATIONS EN RECHERCHE DES CELLULES SOUCHES

A côté de cette application établie, les cellules souches embryonnaires et les **cellules pluripotentes induites** (**iPS**) représentent un domaine majeur de recherche.



Les cellules IPS sont obtenues en **reprogrammant les cellules somatiques différenciées** afin de leur redonner un état **pluripotent**. Ces cellules peuvent être utilisées ensuite pour modéliser des maladies afin de mieux étudier leurs mécanismes, de tester des médicaments ou d'envisager à plus long terme des applications en médecine régénérative.

Il faut cependant distinguer les perspectives expérimentales des traitements dont l'efficacité et la sécurité sont déjà démontrées. En France, l'utilisation thérapeutique des cellules souches hématopoïétiques est bien étudiée. Les recherches portant toutefois sur les cellules souches embryonnaires et sur les cellules IPS sont **strictement encadrées** et le **clonage reproductif est interdit**.

d) Le cycle cellulaire

Quel que soit le contexte, la division cellulaire doit résoudre un problème central : **produire deux cellules filles qui sont génétiquement correctes**. Pour cela, la cellule doit d'abord grandir et produire suffisamment de constituants cellulaires, c'est-à-dire de protéines, de membranes et d'organites.

Elle doit ensuite **dupliquer son ADN**. Chaque chromosome est copié et devient constitué de deux **chromatides sœurs**. La cellule doit vérifier que cette copie s'est correctement déroulée et qu'il **n'existe pas de lésion majeure de l'ADN**. Les chromosomes dupliqués doivent ensuite être répartis entre les deux cellules filles de manière équitable.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

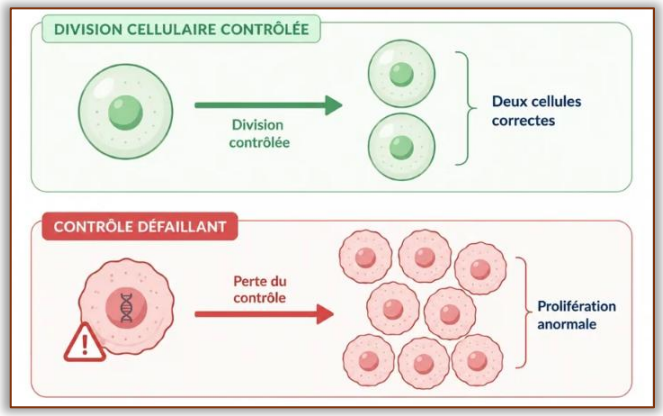
Enfin, le **cytoplasme est séparé** pour individualiser les deux cellules filles. L'enjeu ici n'est donc pas seulement de se diviser, mais il est de **transmettre à chaque cellule fille une information génétique complète et fonctionnelle**.

Le **cycle cellulaire** doit être en revanche **strictement contrôlé**, car une division mal contrôlée peut devenir dangereuse. En effet, des erreurs peuvent survenir lors de **la copie de l'ADN**, ou lors de la **répartition des chromosomes** dans les deux cellules filles, conduisant ainsi à des **anomalies** dans leur nombre ou dans leur structure.

▪ **LES MECANISMES DE SURVEILLANCE**

Lorsqu'une anomalie va être détectée, selon la nature des dommages, la cellule peut venir **réparer son ADN**, entrer en **sénescence** ou déclencher sa propre **mort**. Si ces contrôles sont défaillants, une cellule anormale peut poursuivre ses divisions.

Cela va venir favoriser une prolifération excessive, l'accumulation d'anomalies génétiques, l'instabilité chromosomique et, dans certains cas, la transformation tumorale. Un **cancer** peut donc être compris comme une **maladie de la prolifération**, mais aussi comme une **maladie de la perte des contrôles** qui empêche une cellule anormale de poursuivre son cycle.



II. Les phases G1, S, G2 et M

Dans cette deuxième partie, nous allons explorer le déroulement du cycle cellulaire eucaryote. Celui-ci se divise classiquement en **quatre grandes phases : G1, S, G2 et M**. L'objectif n'est pas simplement de mémoriser ces quatre lettres, mais de **comprendre ce qui se produit dans chacune**, **pourquoi elles s'enchaînent dans cet ordre précis**, et **quelles erreurs d'interprétation il faut éviter**.

a) Vue générale du cycle cellulaire

Le **cycle cellulaire** est souvent représenté comme un **cercle**. Une cellule qui vient de se diviser entre en phase G1, et si les conditions sont favorables, elle poursuit vers la phase S, puis vers la phase G2, et enfin vers la phase M. Les phases G1, S et G2 constituent ce que l'on appelle **l'interphase**.

▪ **INTERPHASE**

Ce terme peut être trompeur car **l'interphase** n'est pas une période de repos, c'est au contraire une **période très active**. Pendant l'interphase, la cellule croît, fonctionne, exprime ses gènes, réplique son ADN et se prépare à la division.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

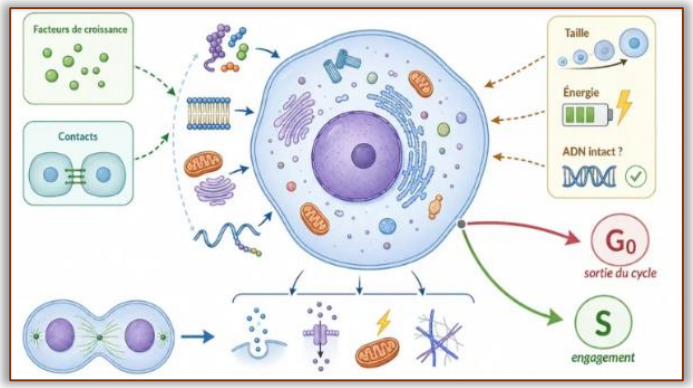
▪ PHASE M

La **phase M** correspond à la **division** proprement dite. Elle comprend la **mitose**, c'est-à-dire la division du noyau, puis généralement la **cytocinèse** *(ou cytodiérèse)*, c'est-à-dire la séparation du cytoplasme.
Les durées de ces phases sont variables selon le type cellulaire et selon les conditions de culture ou le tissu dans lequel on se trouve. Pour vous donner un ordre de grandeur, dans les cellules humaines, la phase G1 dure environ 11 heures, la phase S environ 8 heures et la phase G2 environ 4 heures. La durée de la phase G1 est souvent la plus variable.

b) Les étapes de l'interphase

▪ PHASE G1

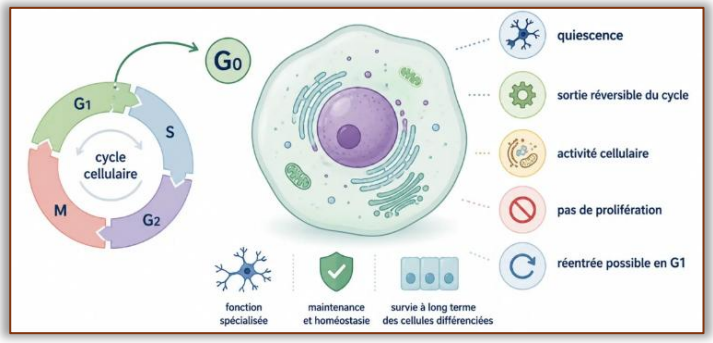
La **phase G1** *(GAP1 en anglais)* correspond à l'intervalle qui suit la mitose et qui précède la réplication de l'ADN. Pendant la phase G1, la cellule **augmente sa taille** et **synthétise** et **renouvelle ses constituants** *(ARN, protéines, lipides, membranes, organites)*. Elle peut aussi exercer ses **fonctions spécialisées**. Une cellule n'est pas inactive en phase G1, elle est au contraire **métaboliquement active**.



Le G1 est surtout une phase de **décision**. La cellule, lors de cette phase, va **intégrer des signaux externes** qui lui proviennent de l'environnement, comme les facteurs de croissance, les contacts avec les cellules voisines ou les interactions avec la matrice extracellulaire. Elle va également intégrer les **signaux internes**, sa taille, son état énergétique et l'intégrité de son ADN. Si toutes ces conditions sont favorables, la cellule va pouvoir s'engager vers la phase S où son ADN pourra alors être répliqué.

▪ PHASE G0

Si les conditions ne sont pas favorables, **la cellule peut sortir temporairement du cycle** et entrer en phase **G0**. La phase G0 correspond donc à une sortie du cycle cellulaire. Une cellule en G0 est **vivante** et **métaboliquement active**, mais elle **ne prolifère pas**.

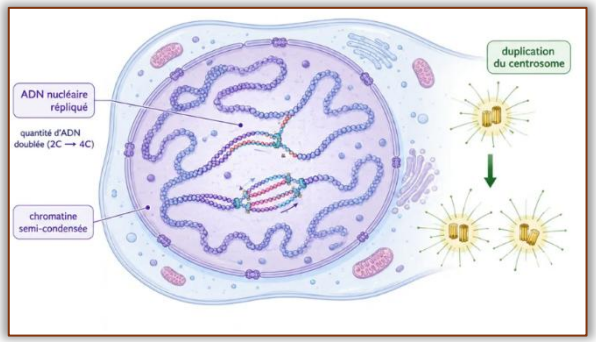


Elle ne progresse donc pas vers la réplication de l'ADN. Cette **sortie du cycle peut être réversible**, notamment pour certaines cellules quiescentes, capables de ré-entrer en G1 si elles reçoivent les bons signaux. Ce n'est pas toujours le cas : certaines **cellules très différenciées** peuvent rester durablement hors de cycle dans cette **phase G0**.

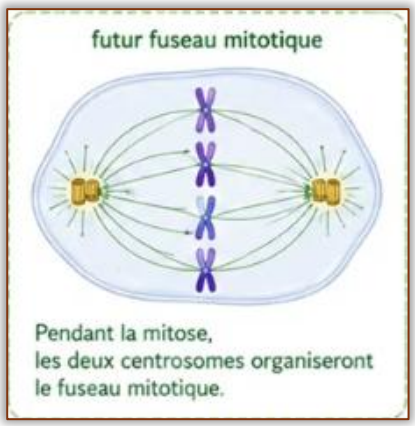
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

→Il faut donc retenir qu'en **G0**, la cellule n'est pas une mort cellulaire, c'est **un état non prolifératif** dont la réversibilité va dépendre du type cellulaire et du contexte.

▪ PHASE S



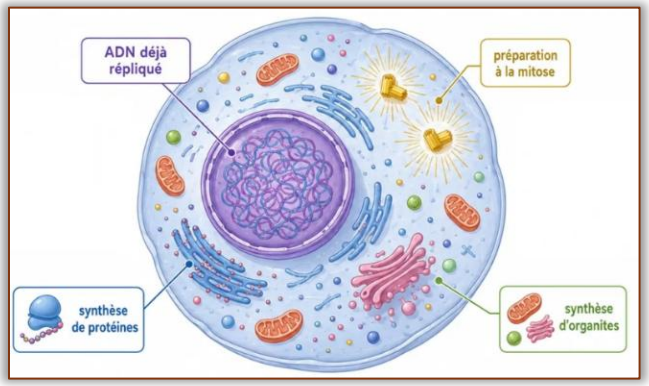
La **phase S** est la phase de synthèse de l'ADN. Pendant cette phase, **l'ADN nucléaire est répliqué**. Il reste organisé sous forme de chromatine, c'est-à-dire sous une **forme non condensée**, comme les chromosomes visibles en mitose, mais suffisamment accessibles pour permettre la réplication. A la fin de la phase S, chaque chromosome a été copié. Il est alors constitué de **deux chromatides sœurs**, **identiques**, attachés au niveau du **centromère**.



Il faut bien faire attention à une confusion fréquente : en phase S, **le nombre de chromosomes ne double pas si l'on compte les chromosomes par le nombre de centromères**, ce qui double la **quantité d'ADN**. Par exemple, dans une cellule humaine diploïde, on reste 46 chromosomes, mais chaque chromosome est réplique et possède 2 chromatides sœurs. La **quantité d'ADN est donc doublée** et passe de **2C** à **4C.** La phase S permet aussi la **duplication du centrosome**.

Les centrosomes dupliqués participeront ensuite à l'organisation des pôles du fuseau mitotique pendant la mitose.

▪ PHASE G2



Après la phase S, la cellule entre en **G2** *(Gap 2 en anglais)*. À ce stade, l'ADN a été répliqué, c'est-à-dire que chaque chromosome possède deux chromatides sœurs, mais la cellule ne va pas se diviser immédiatement. Pendant la phase G2, la cellule **poursuit sa croissance**, **synthétise des protéines** et prépare les éléments nécessaires à la mitose.

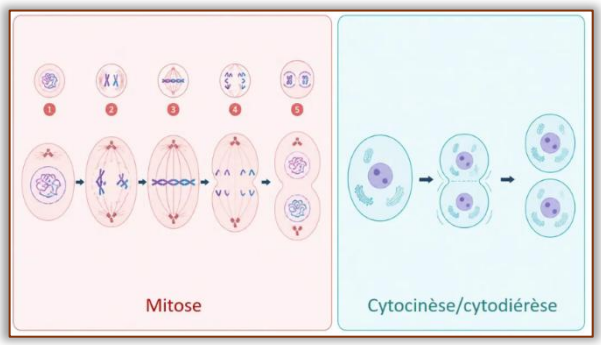
Cette phase sert aussi de phase de **vérification**. La cellule doit contrôler que la réplication est complète et que l'ADN ne présente pas de **lésions majeures**. Si le *génome* n'est pas prêt, la cellule ne doit pas entrer en mitose car elle risquerait de transmettre des anomalies aux cellules filles.

La **phase G2** est donc à la fois une phase de **préparation** et une phase de **sécurité** avant la division++

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

c) La phase M

La **phase M** correspond à la **division cellulaire** proprement dite. Elle comprend deux étapes qu'il faut distinguer :



❶ La **MITOSE** : elle correspond à la **division du noyau**. La mitose permet de **répartir les chromosomes répliqués** dans deux futurs noyaux. La mitose comprend ainsi plusieurs étapes que l'on appelle prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase.

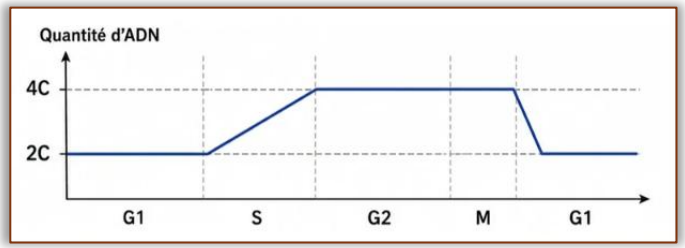
❷ La **CYTOCINESE** *(ou cytodiérèse)* : elle correspond à la **séparation du cytoplasme** et permet **d'individualiser les deux cellules filles**.

La distinction est importante : la mitose répartit le matériel nucléaire alors que la cytocinèse sépare physiquement la cellule en deux.

À la fin de la phase M, chaque cellule fille entre à nouveau en phase G1 avec un contenu en ADN revenu à l'état initial.

d) Nombre de chromosomes et quantité d'ADN

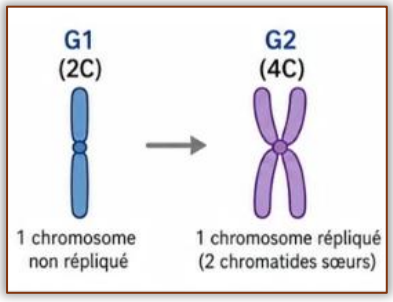
Il faut distinguer le **nombre de chromosomes** et la **quantité d'ADN**. En effet, en **G1**, une cellule humaine somatique possède **46 chromosomes non répliqués**, elle est diploïde (donc 2N) et sa **quantité d'ADN est de 2C**.



En phase **G2**, la cellule possède toujours **46 chromosomes** si on compte les chromosomes par leur nombre de centromères, mais chaque chromosome est maintenant constitué de **deux chromatides** sœurs. À ce moment-là, la **quantité d'ADN est passée à 4C**.

Au début de la **phase M**, l'ADN est encore à répartir. La cellule contient donc des chromosomes répliqués et une **quantité d'ADN de 4C**. Après la **cytocinèse**, chaque cellule fille reçoit 46 chromosomes et une **quantité d'ADN de 2C**.

À RETENIR ++: en phase S, le nombre de chromosomes ne double pas ! C'est la quantité d'ADN qui passe progressivement de 2C à 4C !!



À un niveau plus fin, pendant **l'anaphase**, les chromatides se sont séparés et peuvent alors être considérés comme **chromosomes individualisés**. Pour comprendre la logique générale de la phase S et de G2, le point important est bien cette distinction entre nombre de chromosomes et quantité d'ADN.

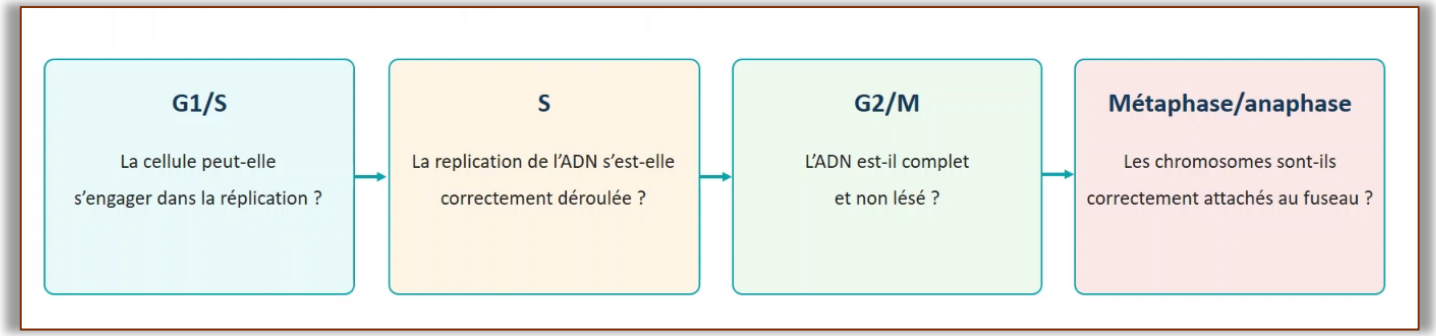
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

e) Les points de contrôle

Le cycle cellulaire ne progresse pas automatiquement. À certains moments clés, la cellule va vérifier si elle peut ou non poursuivre. Ces vérifications sont appelées **points de contrôle** *(les checkpoints)*. Au passage **G1/S**, la cellule vérifie si elle **peut s'engager dans la réplication de son ADN**.

Pendant la **phase S**, ou à la transition vers G2, la cellule **surveille le pont de déroulement de la réplication**. Au passage de **G2 à M**, la cellule vérifie que **l'ADN est bien entièrement répliqué** et qu'il n'est pas lésé. Enfin, pendant la **mitose**, au moment du passage entre la métaphase et l'anaphase *(le checkpoint mitotique)*, la cellule va vérifier que les chromosomes sont c**orrectement attachés au fuseau mitotique** avant de séparer les chromatides sœurs.

Ces points de contrôle ne sont pas des phases supplémentaires du cycle. Ce sont réellement des **mécanismes de surveillance** qui autorisent ou bloquent la progression du cycle.



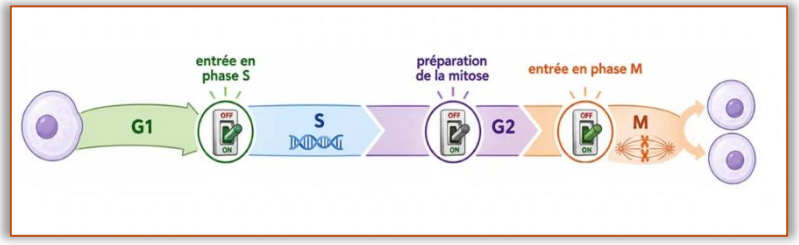
III. Cyclines CDK, moteurs moléculaires du cycle cellulaire

Dans cette partie du cours on va essayer de comprendre comment fonctionnent les complexes cyclines-CDK, pourquoi l'activité des CDK varie au cours du cycle alors que leur quantité reste stable, et comment certains complexes pilotent les grandes transitions comme le passage G1/S ou l'entrée en mitose. Nous verrons aussi quels sont les freins du cycle, notamment les inhibiteurs de CDK, les checkpoints et les mécanismes de dégradation des cyclines.

a) Régulation du cycle par les complexes cycline-CDK

Le cycle cellulaire ne progresse pas simplement parce qu'on change le nom de la phase. Pour entrer en phase S, on prépare la mitose, ou pour entrer en phase M. La cellule doit donc **activer des programmes moléculaires**.

Ces programmes reposent largement sur des **phosphorylations** de protéines cibles. Une phosphorylation correspond à l'ajout d'un **groupement phosphate** sur une protéine. Cette modification peut changer l'activité de la protéine, ou peut changer sa localisation, sa stabilité, ou encore ses interactions avec d'autres protéines. Autrement dit, les transitions du cycle sont de véritables **décisions biochimiques** : passer une transition, c'est modifier l'état moléculaire de la

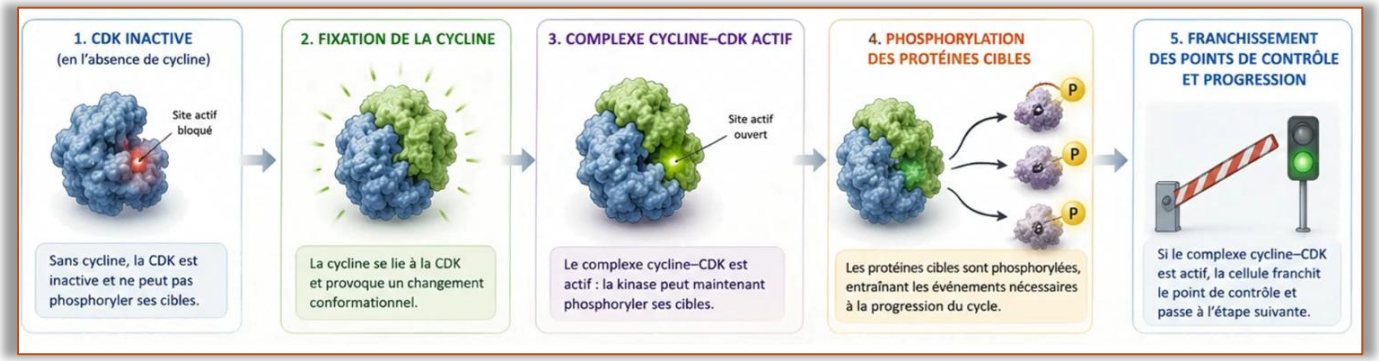


Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

cellule pour rendre possible l'étape suivante.

Les **CDK** sont des **kinases dépendant des cyclines**. Une kinase, c'est une enzyme capable d'ajouter ce fameux groupement phosphate sur des protéines cibles. Une **CDK seule est peu active**, pour pouvoir devenir active, elle doit **s'associer à une cycline**.

Un **complexe cycline-CDK** peut alors **phosphoryler** des protéines cibles, ce qui déclenche ou accompagne les événements nécessaires à la progression du cycle cellulaire. Il faut cependant retenir une nuance importante : **l'association à une cycline est nécessaire**, mais elle **n'est pas toujours suffisante** pour obtenir une **activité maximale**. En effet, l'activité du complexe peut aussi dépendre de **phosphorylations activatrices ou inhibitrices**, **d'inhibiteurs de CDK** ou de la **dégradation des cyclines**.



Les **CDK** sont présents de façon relativement **stable** dans la cellule. Ce qui varie fortement au cours du cycle, ce sont les cyclines. Les **cyclines** sont **synthétisées**, puis **s'accumulent**, **activent des CDK** et enfin sont **dégradées** au bon moment. C'est pour cette raison qu'elles sont appelées des cyclines. Leur concentration suit une **évolution cyclique** au cours du cycle cellulaire.

→Mémo technique de la prof :

Les cyclines donnent le tempo, les CDK exécutent le programme

Quand une **cycline apparaît**, elle va venir **activer une CDK** et permettre une transition. Lorsque cette **cycline disparaît**, **l'activité correspondante va s'éteindre ++**

b) Les principaux complexes cyclines-CDK

MOMENT	COMPLEXE DOMINANT	EFFET PRINCIPAL
G1	**Cycline D- CDK4/6**	Progression dans la phase G1 et préparation à l'engagement vers la phase S
G1/S	**Cycline E-CDK2**	Engagement vers/ entrée en phase S

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

S/G2	**Cycline A-CDK2** puis **Cycline A-CDK1**	Réplication, progression en S et préparation à la G2/M
G2/M	**Cycline B-CDK1**	Entrée en mitose

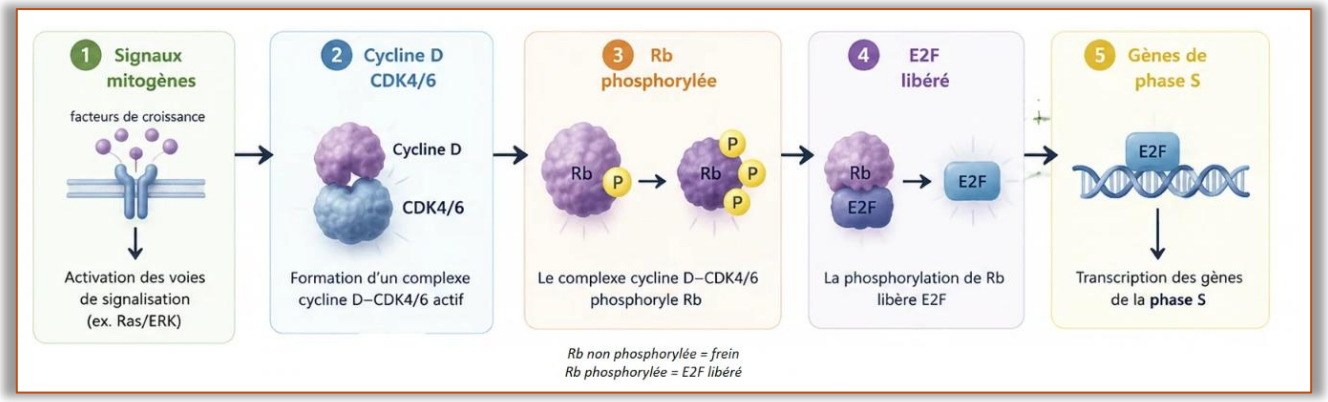
→**ATTENTION :** Ce tableau est une simplification ! Dans la réalité, ces complexes ont des chevauchements d'activité, mais il nous permet ici de comprendre la logique générale. À chaque grande période du cycle correspond une combinaison dominante de complexes cyclines CDK.

c) La transition G1/S

En **phase G1**, la cellule doit décider si elle s'engage dans la réplication de l'ADN ou non. Ce passage dépend notamment de la **voie Rb-E2F**.

Rb est une protéine qui agit comme un **frein**. Quand **Rb est active**, elle **retient E2F** et limite l'expression des gènes nécessaires à l'entrée en phase S. En présence de **signaux mitogènes**, les complexes **cyclines D-CDK4/6 sont activés**, et ils vont alors venir **phosphoryler la protéine Rb**.

Lorsque **Rb est phosphorylé**, son **frein est levé** : E2F va alors être libéré et va venir activer l'expression de gènes nécessaires à la phase S, permettant à la cellule de franchir le point de restriction et de s'engager vers la réplication de son ADN. Cette étape est importante car une fois l'engagement vers la phase S réalisé, le retour en arrière est très difficile.

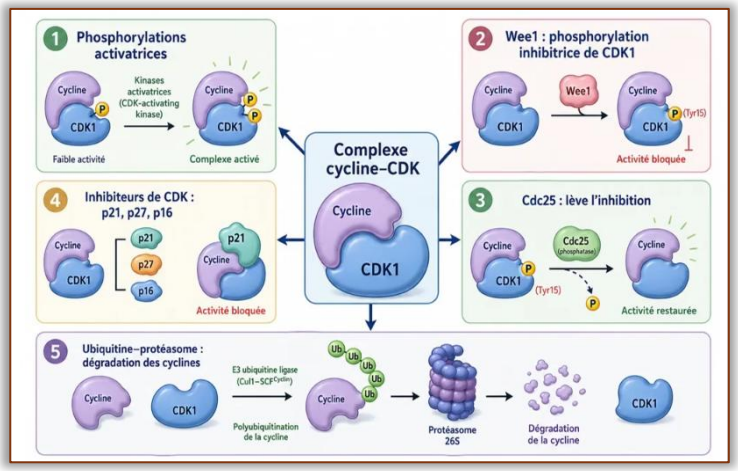


Associer une cycline et une CDK est une étape centrale, mais ce n'est pas le seul niveau de régulation. L'activité du complexe peut être modulée par des **phosphorylations activatrices** ou **inhibitrices**. Par exemple, **Wee1** peut **inhiber CDK1** par phosphorylation inhibitrice.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

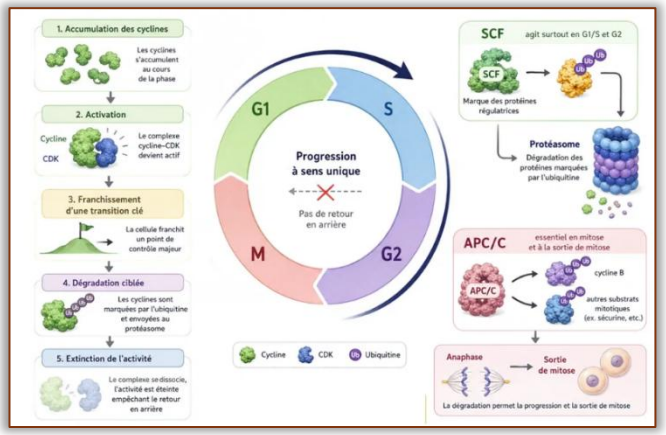
A l'inverse, **CDC25** peut **lever cette inhibition** en retirant certains phosphates et contribuer ainsi à activer CDK1 et à permettre l'entrée en mitose. La cellule utilise aussi des inhibiteurs de CDK comme **p21**, **p27** ou **p16**. Ces protéines peuvent **bloquer** certains complexes **cycline-CDK**.

Enfin, les cyclines sont détruites au moment par le **système ubiquitine-protéasome**. Cette dégradation permet **d'éteindre une activité CDK** et contribue au caractère irréversible de certaines transitions.



▪ LES PROTEINES SCF ET APC/C

Le **cycle cellulaire** a une **seule direction**. Une cellule qui a franchi une transition majeure **ne doit pas revenir en arrière**. Cette directionnalité repose notamment sur la dégradation ciblée de protéines. Les cyclines s'accumulent pour activer les CDK, mais elles sont ensuite dégradées.

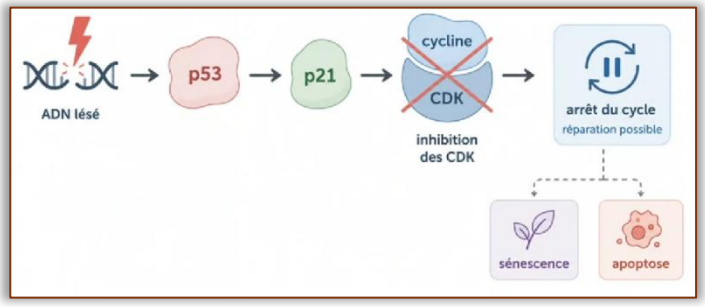


De grandes ubiquitines ligases interviennent dans le cycle : **SCF** et **APC/C**. Elles marquent certaines protéines par ubiquitination pour les diriger vers le protéasome. Le protéasome dégrade ensuite ces protéines.

L'APC/C est particulièrement **importante** pendant la **mitose** et la sortie de la mitose car il permet la **dégradation de la cycline**, ce qui contribue à **l'extinction du CDK1** et à la sortie de la mitose. La notion importante est qu'un moteur moléculaire doit être activé puis éteint au bon moment.

▪ LE RÔLE DES CHECKPOINTS

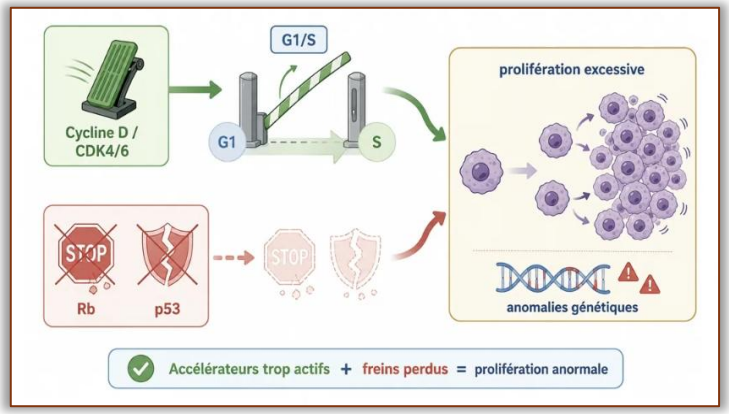
Les checkpoints sont des mécanismes de surveillance mais pour arrêter le cycle, il doit agir sur le moteur moléculaire. Par exemple, en cas de dommage de l'ADN, **la protéine p53 peut être stabilisée**. **p53** est une protéine qui **favorise l'expression de p21**, lui-même un **inhibiteur de CDK** *(ou CDKI)*.



p21 va **inhiber** certains **complexes cyclines-CDK**, ce qui peut **bloquer la progression du cycle**, notamment avant l'entrée en phase S ou avant l'entrée en mitose, selon le contexte dans lequel on se trouve. Cet arrêt va pouvoir donner à la cellule suffisamment de temps pour pouvoir réparer son ADN.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Si les lésions sont trop importantes, d'autres destins peuvent être déclenchés, comme la **sénescence** ou **l'apoptose**. Le point essentiel à retenir est que les checkpoints contrôlent le cycle en modulant l'activité des cycles et des CDK. Cette logique permet de comprendre le lien entre le cycle cellulaire et la survenue d'un cancer.



Si les accélérateurs du cycle sont trop actifs, par exemple la **cycline D** ou un **CDK4 /6**, la cellule peut **franchir plus facilement le passage de G1 vers S.**

Si les freins sont perdus, comme **Rb** ou **p53**, une cellule anormale peut continuer à proliférer malgré des signaux qui devraient l'arrêter. Le résultat peut être une prolifération excessive et l'accumulation d'anomalies génétiques.

C'est pour cela que les voies du cycle cellulaire sont très importantes en cancérologie. Par exemple, **les inhibiteurs de CDK4-6** peuvent **freiner** certaines **tumeurs** dépendantes de cette voie.

Ici, il ne s'agit pas de retenir les indications thérapeutiques, mais de comprendre le principe : **bloquer un accélérateur du cycle peut ralentir une prolifération tumorale++**

IV. Points de contrôle et erreurs du cycle cellulaire

Dans cette partie du cours, nous allons comprendre comment les cellules contrôlent leur progression dans le cycle, identifier les différents points de contrôle clés (G1/S, phase S, G2/M et fuseau mitotique), voir comment les dommages de l'ADN activent la voie p53/p21 pour provoquer un arrêt transitoire, et enfin expliquer les conséquences d'un contrôle défaillant comme l'apparition de mutations, d'aneuploïdies ou de cancers.

a) Les principaux points de contrôle

→Un checkpoint n'est pas une phase du cycle. C'est une vérification qui autorise ou bloque la progression

Il faut **vérifier** chaque **transition du cycle cellulaire** car chacune engage la cellule dans une **étape difficilement réversible**. Pour obtenir deux cellules filles correctes, la cellule doit franchir plusieurs étapes avec précision.

Elle doit d'abord produire une copie double de son matériel génétique. Les ADN doivent ensuite être entièrement répliqués. Puis, les chromosomes doivent être correctement répartis entre les deux futures cellules filles. Si tout se passe **correctement**, on obtient alors **deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère**.

Or, si une **anomalie** est détectée, la cellule doit pouvoir avoir la capacité de **ralentir** ou **d'arrêter** son cycle pour permettre la **réparation**. A l'inverse, **si le contrôle échoue**, une anomalie peut être propagée au cours des lignées suivantes. Le message clé est donc que le **checkpoint protège l'intégrité du génome avant les transitions majeures++**

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Les **points de contrôle** sont placés aux **transitions sensibles** du cycle.

▪ **LES DIFFERENTS POINTS DE CONTRÔLE**

CHECKPOINT G1/S	La cellule décide si elle peut ou non **s'engager** dans la **réplication de l'ADN**.
CHECKPOINT S	La cellule **surveille la progression de la réplication**. Elle vérifie que les fourches de **réplication avancent correctement** et que **l'ADN** reste **intact**.
CHECKPOINT G2/M	Ce checkpoint vérifie que **l'ADN est entièrement répliqué** et **non lésé** avant l'entrée en mitose de la cellule.
CHECKPOINT METAPHASE/ANAPHASE ou CHECKPOINT DE FUSION	Se trouve entre la métaphase et l'anaphase, il vérifie que les **chromosomes sont correctement attachés au fuseau mitotique** avant la séparation des chromatides sœurs.

On se rappelle que ces points de contrôle sont intégrés dans le cycle cellulaire, mais ils ne constituent pas une phase supplémentaire++

b) La transition G1/S

Le **passage G1/S** est une **étape majeure** du cycle cellulaire. Il correspond à la **décision d'entrer ou non en phase S**, c'est-à-dire de s'engager dans la **réplication de l'ADN**. Cette décision dépend à la fois de conditions extracellulaires et intracellulaires :

- Du côté **extracellulaire**, la cellule doit recevoir des **signaux favorables**, par exemple des facteurs de croissance. En absence de signaux de croissance, beaucoup de cellules vont rester en phase G0, ou ne progressent pas vers la phase S.
- Du côté **intracellulaire**, la cellule doit vérifier que sa **taille** et son niveau **d'énergie** sont suffisants, que **l'ADN n'est pas endommagé** et que la **voie Rb-E2F** autorise l'expression de gènes nécessaires à la phase S.

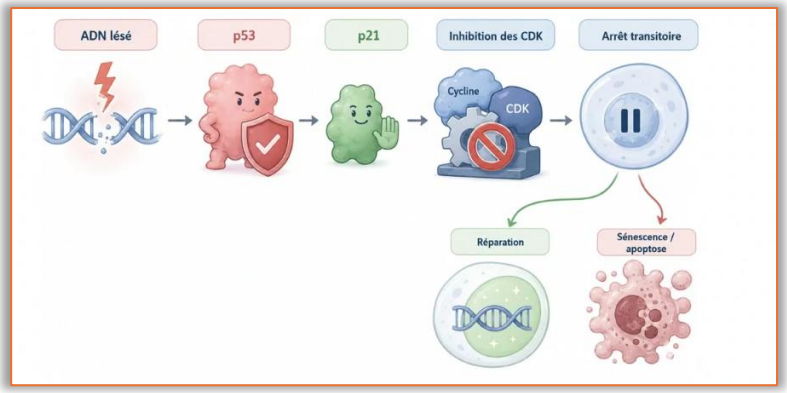
Si toutes ces conditions sont favorables, la **cellule franchit le point de restriction** et s'engage dans la réplication de l'ADN. Ce passage est important, car une fois franchi, la cellule devient beaucoup plus engagée pour la poursuite du cycle.

▪ **EXEMPLE DE LA REPONSE p53-p21**

Si l'ADN est lésé, **la cellule ne doit pas continuer à progresser** comme si de rien n'était. Un mécanisme important repose sur la **voie p53-p21**. En cas de dommage de l'ADN, **p53** peut être **stabilisée**, favorisant ensuite **l'expression de p21**.

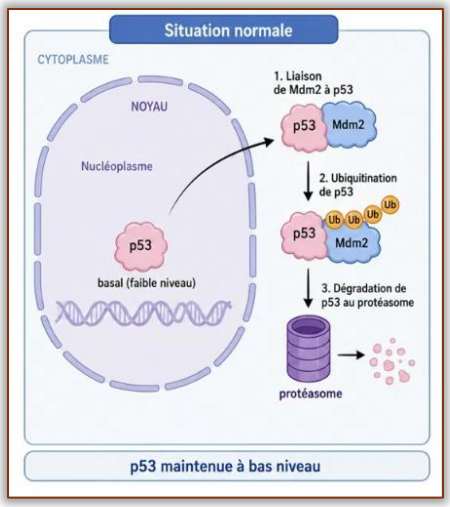
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

p21 est un **inhibiteur de CDK**. Il peut **bloquer** certains complexes **cycline-CDK**, c'est-à-dire, agir directement sur le **moteur moléculaire du cycle**. Cette inhibition entraîne un **arrêt transitoire** du cycle, ce qui va pouvoir laisser du temps à la cellule de **réparer son ADN**.



Si la cellule a pu effectuer une réparation efficace, elle peut reprendre son cycle. Mais si les lésions sont trop importantes, d'autres réponses peuvent être déclenchées, comme la **sénescence** ou **l'apoptose**.

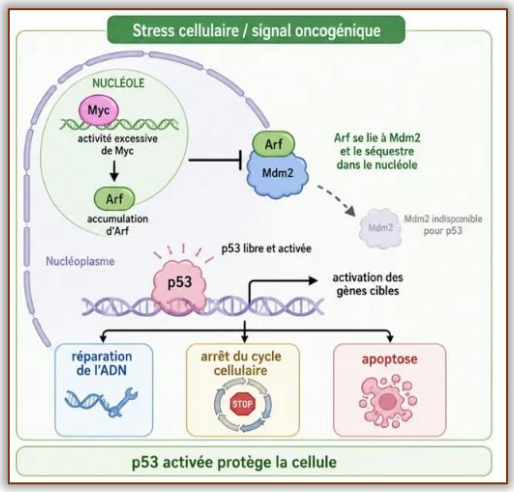
→Le point essentiel ici est que **le checkpoint n'arrête pas le cycle de façon abstraite**. *Il va agir sur les cyclines et les CDK dont on a besoin pour réparer.*



p53 est une protéine très importante pour la surveillance du cycle cellulaire car c'est un **facteur de transcription suppresseur de tumeur**. Cela signifie **qu'elle peut activer** l'expression de gènes impliqués dans la **réparation de l'ADN**, **l'arrêt du cycle** ou la **mort cellulaire**.

→En **situation normale**, **p53** est maintenu à un **niveau bas**. L'un des régulateurs importants de p53 est **MDM2** : il va **limiter l'accumulation de p53**, notamment en favorisant sa dégradation par le système ubiquitine-protéasome.

→En cas de **stress cellulaire** ou de **dommage de l'ADN**, **p53** peut **s'accumuler** et devenir **active**. Selon l'intensité du stress, p53 peut favoriser une réponse de réparation, un arrêt transitoire du cycle, une sénescence ou encore une apoptose.



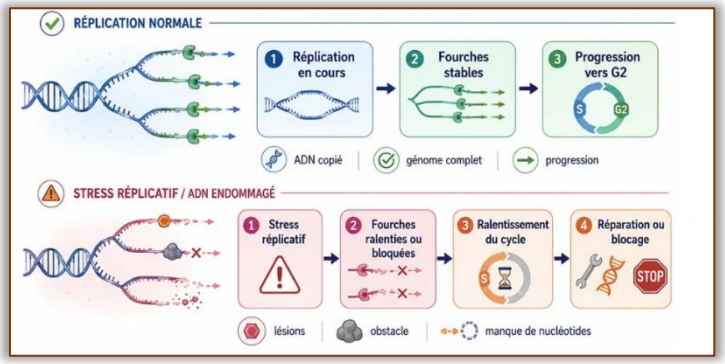
C'est une notion importante, **p53** ne déclenche **pas toujours la même réponse**. Sa réponse va dépendre du contexte et de l'intensité des anomalies. C'est aussi pour cela que les altérations de p53 sont fréquentes dans les cancers. En effet, si frein est perdu, les cellules anormales peuvent continuer à proliférer.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

c) La phase S

La **phase S** n'est pas seulement une phase de copie de l'ADN, c'est aussi une **phase de surveillance**. Pendant la réplication, la cellule surveille la progression des fourches de réplication. Une **fourche de réplication** correspond à la **zone où l'ADN est ouvert et copié**. Pour que la réplication soit correcte, ces fourches doivent progresser de façon stable.

La cellule surveille aussi **l'intégrité de l'ADN**. Elle doit pouvoir détecter les lésions, les cassures ou les obstacles qui peuvent bloquer la progression de la réplication.



Si tout se passe bien, **la réplication progresse** et la cellule peut aller vers la **fin de la phase S** puis vers la **phase G2**.

En revanche, en cas de **stress réplicatif** ou **d'ADN endommagé**, la cellule peut ralentir son cycle, stabiliser les fourches, activer des mécanismes de réparation ou bloquer la progression.

Le message clé est simple : il faut **éviter d'entrer en G2 puis en mitose avec un ADN incomplet ou endommagé++**

d) La transition G2/M

Le **passage G2/M** est un autre point de contrôle majeur, il empêche la cellule d'entrer en mitose trop tôt. Pour entrer en mitose, plusieurs conditions doivent être remplies :

- **L'ADN** doit être **entièrement répliqué**
- Il doit y avoir **peu ou pas de lésions**
- Les **centrosomes** doivent être prêts
- Le **complexe CDK1- cycline B** doit être **activé**

Si toutes ces conditions sont favorables, la cellule va pouvoir **entrer en mitose**.

Si au contraire la réplication est incomplète ou si l'ADN est endommagé, **l'entrée en mitose doit être retardée**. Le **contrôle CDK1 est un élément central** : Wee1 peut freiner CDK1 par phosphorylation inhibitrice. **CDC25**, à l'inverse, peut **lever ce frein** en retirant certains phosphates.

Autrement dit, l'entrée en **mitose** dépend d'un **équilibre entre freinage et activation de CDK1**. Ce point de contrôle protège la cellule contre une situation très dangereuse, à savoir, tenter de séparer un génome qui n'est pas encore complet ou endommagé.

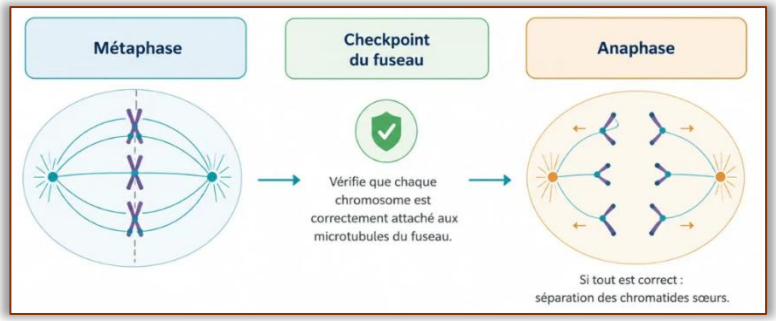
e) Le point de contrôle métaphase/anaphase et anomalies

Le dernier point de contrôle que nous verrons intervient pendant la mitose, au moment du passage entre **la métaphase et l'anaphase**. En **métaphase**, les chromosomes sont alignés sur la plaque équatoriale.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Pour que l'anaphase puisse commencer, **chaque chromosome doit être correctement attaché aux microtubules du fuseau mitotique**. L'objectif ici est que les chromatide sœurs partent dans des directions opposées vers les deux pôles de la cellule. Si un chromosome est mal attaché ou s'il n'est attaché qu'à un seul pôle, la **séparation** des chromatides peut être **incorrecte**.

Le checkpoint du fuseau retarde donc **l'anaphase** tant que tous les chromosomes ne sont pas correctement attachés. Un seul chromosome mal attaché suffit à retarder l'anaphase. Ce contrôle est absolument essentiel pour éviter une mauvaise répartition des chromosomes. C'est ce que l'on appelle **l'aneuploïdie**.



Lorsque les **contrôles** deviennent **insuffisants**, la cellule peut progresser dans le cycle malgré des signaux qui devraient normalement l'arrêter. Dans une **cellule cancéreuse**, plusieurs types d'anomalies peuvent contribuer à cette situation :

- D'abord, la cellule peut recevoir un signal de **croissance autonome**. Par exemple, un récepteur de facteur de croissance peut être **activé** même en l'absence du facteur de croissance lui-même.
- Ensuite, les **freins du cycle** peuvent également **être perdus** comme p53 ou Rb. Dans ce contexte, le passage G1/S peut être franchi trop facilement. La cellule peut alors répliquer son ADN malgré des lésions mal réparées, ou poursuivre vers des divisions où la répartition génétique peut devenir incorrecte. Les conséquences de tout ceci peuvent être des mutations, des cassures chromosomiques, une aneuploïdie, puis une instabilité génomique.

Cette accumulation d'anomalies peut favoriser une **prolifération anormale**. Le cancer peut donc être vu ici comme une **perte de contrôle de la prolifération**, mais également comme une **perte de contrôle de l'intégrité du génome**.

V. Dérèglements du cycle cellulaire et cancers

Dans cette partie du cours, nous allons distinguer les oncogènes des gènes suppresseurs de tumeur, comprendre comment les couples cyclines/CDK et Rb/E2F contrôlent le passage G1/S, analyser le rôle central de p53 dans la réponse aux lésions de l'ADN, et expliquer comment leurs dérèglements conduisent à l'instabilité génomique et favorisent le développement du cancer.

a) Un équilibre entre accélérateurs et freins

Dans une **cellule normale**, le cycle cellulaire dépend d'un **équilibre** entre ses signaux **accélérateurs** et ses signaux **freinateurs** :

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

- Les **accélérateurs** favorisent **l'entrée** et la **progression** dans le **cycle cellulaire**. On peut parmi eux citer les facteurs de croissance, les voies de signalisation mitogènes, la cycline D-CDK4/6 ou encore E2F qui activent les gènes nécessaires à la phase S.
- Les **freins empêchent** la **progression inappropriée** dans le cycle. Parmi eux, on a Rb qui peut retenir E2F et contrôler ainsi le passage G1/S. Il y a p53 qui, via p21, peut également ralentir le cycle en cas de dommage de l'ADN.

Les **checkpoints**, quant à eux, vérifient aussi que les étapes critiques se déroulent correctement.

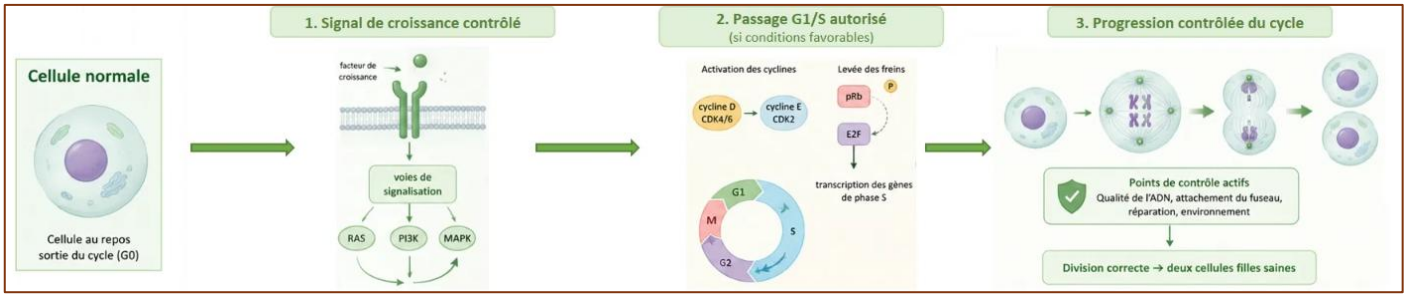
Une **cellule normale** ne progresse donc pas simplement parce qu'un accélérateur est présent, elle **progresse lorsque les signaux accélérateurs et freinateurs sont cohérents**, que les freins autorisent également la progression.

C'est cet **équilibre** qui assure une **prolifération maîtrisée**, une **réparation efficace** et une **stabilité génétique**.

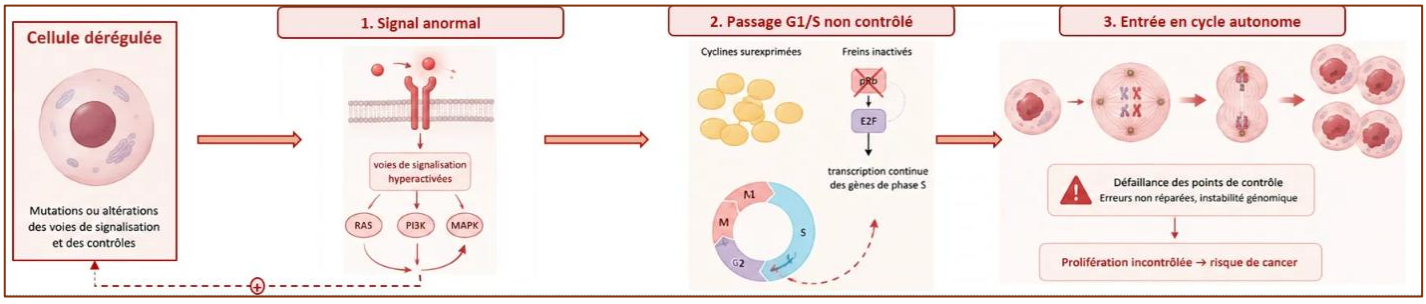
▪ COMPARAISON D'UN CYCLE NORMAL vs UN CYCLE ALTERE

Nous allons comparer une cellule normale et une cellule dérégulée.

Dans une **cellule normale**, l'entrée en cycle dépend d'un **signal approprié**. Par exemple, un **facteur de croissance** va venir se fixer à son récepteur cellulaire, va activer une voie de signalisation et va indiquer à la cellule qu'elle peut franchir le point G1/S à condition que toutes les conditions soient favorables *(les conditions environnementales, les conditions internes à la cellule)*.



Dans une **cellule altérée**, ce **contrôle** peut être **contourné**. Par exemple, un récepteur peut être activé de façon excessive. Ou en aval, une voie de signalisation peut rester active en absence de son ligand. La cellule reçoit alors un **signal de croissance autonome ou inapproprié**. Dans ce contexte, le passage G1/S devient trop facile à franchir. La cellule peut **entrer en phase S** alors que son environnement ou son état interne ne devraient pas l'autoriser.



Cette idée est centrale en **cancérologie**. Une cellule tumorale peut devenir moins dépendante des signaux physiologiques de croissance.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

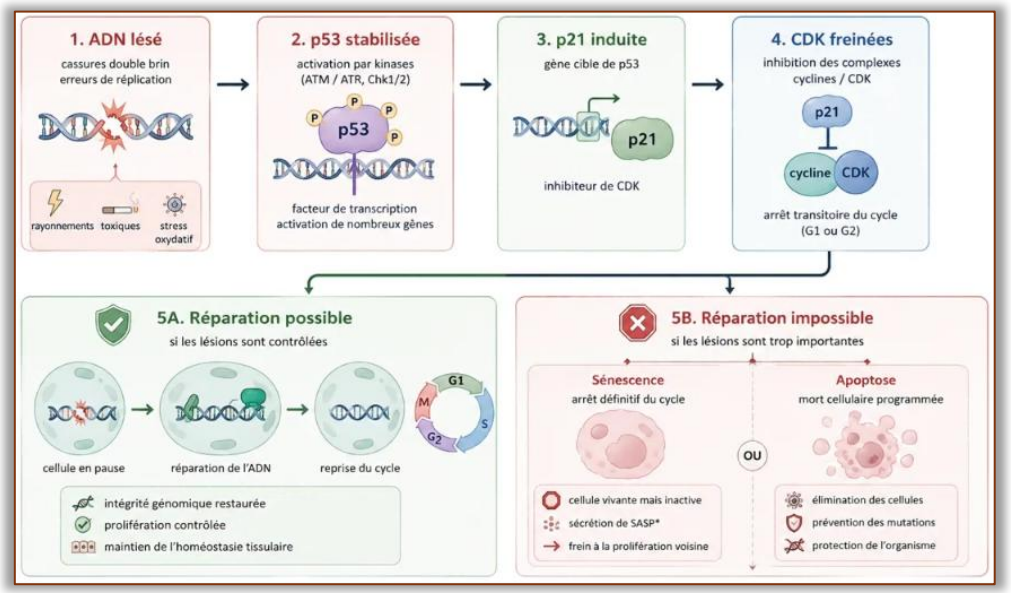
b) p53 et Rb : les freins essentiels du cycle cellulaire et leur rôle dans la stabilité génomique

Parmi les exemples majeurs de freins du cycle cellulaire, il y a celui de **p53**. Lorsque **l'ADN est lésé**, par exemple en cas de cassure ou d'erreur de réplication, la cellule doit **éviter de poursuivre le cycle trop rapidement**. C'est à ce moment-là qu'intervient la protéine p53 : **p53**, dans ce contexte, va alors être **stabilisé** et **activé**. Il s'agit d'un **facteur de transcription**, c'est-à-dire qu'elle est capable de modifier l'expression de nombreux gènes.

Parmi les gènes cibles, on trouve **p21**. p21 est un **inhibiteur de CDK**. En inhibant certains complexes cyclines-CDK, p21 va pouvoir **freiner la progression du cycle**. Cela va alors pouvoir provoquer un arrêt transitoire au cycle, notamment en G1 ou en G2, selon le contexte. Cet arrêt est utile, il va pouvoir **donner du temps** à la cellule pour **réparer son ADN** :

A) Si les lésions sont contrôlées, que la **réparation** est **possible**, la cellule pourra éventuellement **reprendre son cycle**.
B) Si les lésions sont trop importantes, la cellule va alors pouvoir décider d'entrer en **sénescence**, c'est-à-dire un arrêt durable, ou alors de déclencher son **apoptose** qui la correspond à une mort cellulaire programmée.

→Le but de cette réponse est simple : **empêcher la propagation des erreurs génétiques dans les cellules filles**.



Ces gènes, comme p53, Rb, sont appelés des **gènes suppresseurs de tumeurs** car leur rôle est de **limiter la prolifération des cellules anormales**.

- **EXEMPLE DE p53**

Quand **p53 est fonctionnel**, une cellule qui présente des lésions de l'ADN peut **s'arrêter**, **réparer** ou si nécessaire entrer en **apoptose**.

Si **p53 est altérée**, la cellule va davantage **tolérer ce type d'anomalie**. Elle peut alors continuer à **progresser** alors que son ADN est endommagé.

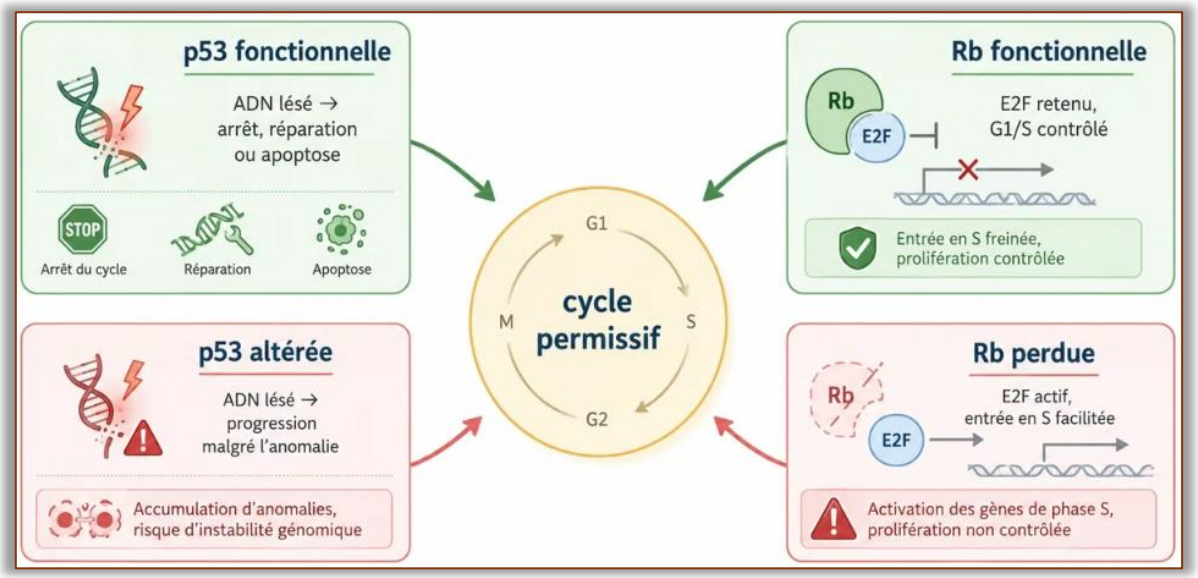
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

▪ EXEMPLE DE Rb

De la même façon, **Rb contrôle** normalement **E2F**. Quand **Rb est fonctionnel**, **E2F reste retenu** tant que les conditions ne sont pas favorables au cycle. Le passage G1/S est ainsi contrôlé.

Si **Rb est perdu** ou est **inactive**, **E2F** devient plus **facilement actif**. Les gènes de la phase S peuvent alors être exprimés plus facilement et **l'entrée en phase S est facilitée**.

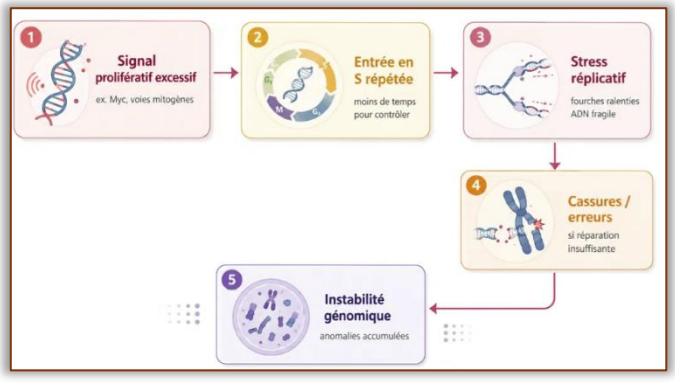
> ⚠️ **Il faut garder une nuance en tête :**
>
> La **perte d'un seul frein ne suffit pas à transformer une cellule en cellule cancéreuse**, mais elle va **augmenter la permissivité du cycle** et favoriser l'**accumulation d'autres anomalies**.



La prolifération excessive peut elle-même devenir une **source de stress**. Lorsqu'un signal prolifératif est trop fort, par exemple via MYC ou via des voies mitogènes hyperactives, la cellule peut **entrer de façon répétée en phase S**. Cette prolifération plus rapide va laisser moins de temps à la cellule pour vérifier correctement l'état de son génome.

La **réplication de l'ADN** peut alors devenir **plus difficile**, les fourches de réplication peuvent ralentir, se bloquer ou devenir instables. C'est ce que l'on appelle le **stress réplicatif** : si la réparation est insuffisante, ce stress peut favoriser les cassures de l'ADN et des erreurs. Ces anomalies peuvent ensuite s'accumuler au fur et à mesure des divisions successives et contribuer à l'instabilité génomique.

Il y a donc **un paradoxe** ici, un signal qui pousse trop fortement la cellule à proliférer, aussi augmenter le risque d'erreur génétique.
En gros, de ce que j'ai compris de cette phrase, plus la cellule est poussée à entrer en cycle, plus elle augmente son risque d'erreurs génétiques.



Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

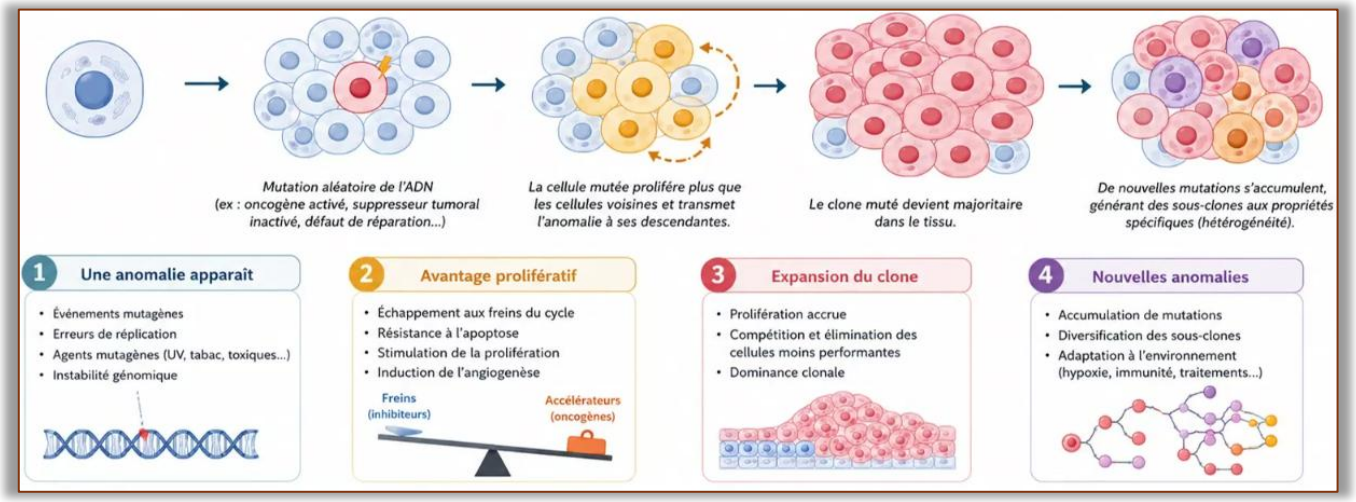
c) Instabilité génomique et évolution tumorale

Les anomalies ne concernent pas seulement la séquence de l'ADN, elles peuvent aussi concerner le nombre ou **l'organisation des chromosomes**. Des erreurs de réplication ou une réparation imparfaite peuvent provoquer des **mutations** ou des **cassures chromosomiques**.

Mais des erreurs pendant la mitose peuvent également entraîner une **mauvaise ségrégation des chromosomes**, par exemple, une non-disjonction ou un défaut d'attachement au fuseau. Ces anomalies peuvent conduire à une cellule fille qui va gagner ou perdre un chromosome.

Ce gain ou cette perte de chromosome est appelé **l'aneuploïdie**. Une **cellule** peut donc **accumuler** à la fois des **anomalies de séquences**, des **cassures** ou des **anomalies du nombre chromosomique**. Si ces anomalies ne sont pas corrigées ou si la cellule n'est pas éliminée, elles **peuvent être transmises aux descendantes**, c'est-à-dire aux cellules filles. C'est ainsi que va se développer progressivement **l'instabilité génomique**. Cette instabilité n'est pas toujours présente dès le départ, mais elle va s'aggraver au fur et à mesure de la progression tumorale.

La **transformation cancéreuse** est généralement un **processus progressif**. D'abord, il y a une première anomalie qui apparaît dans une cellule. Il peut donc s'agir d'une mutation qui va venir activer un oncogène, ou d'une perte d'un gène suppresseur de tumeur, ou d'un défaut de réparation.



Si cette **anomalie** donne un **avantage** à la cellule, elle va **proliférer plus vite** que ses voisines. Ses descendantes, sa cellule fille, héritent de cette anomalie. On parle **d'expansion clonale**. Le clone muté peut devenir progressivement majoritaire dans la population cellulaire d'un tissu, puisqu'il pourrait faire plus vite que les autres. Mais le processus ne va pas s'arrêter là : au fur et à mesure des divisions, de nouvelles anomalies peuvent apparaître. Cela va générer des **sous-clones différents** avec des propriétés variables. Certains clones vont être capables de **proliférer plus vite**, certains vont **résister mieux à l'apoptose**, d'autres vont **s'adapter mieux à leur environnement**.

Cette diversité dans les cellules tumorales est appelée **l'hétérogénéité tumorale**. Cette notion est importante puisqu'elle va favoriser la progression de la maladie, l'adaptation au micro-environnement de la tumeur et parfois même la résistance au traitement.

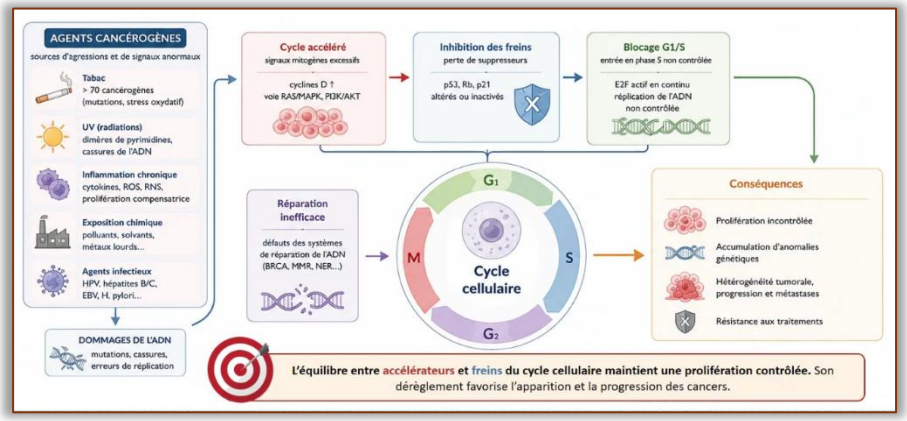
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Plusieurs types d'anomalies peuvent donc rompre l'équilibre entre prolifération et contrôle :

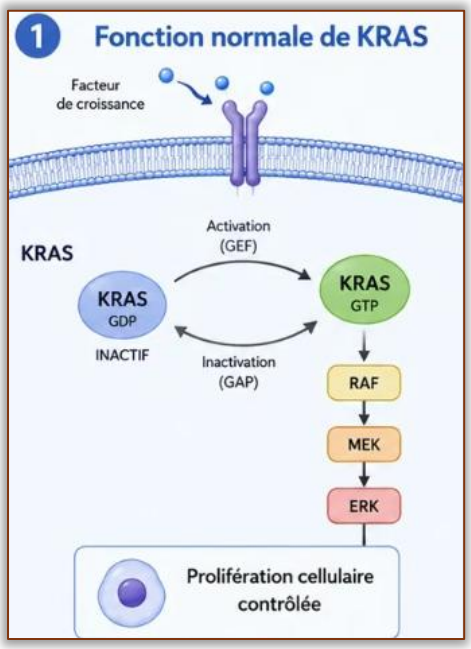
1. Les **signaux mitogènes** peuvent être excessifs. Un facteur de croissance, un récepteur, ou une voie de signalisation peut être activée de façon anormale.
2. Les **accélérateurs du cycle** peuvent être trop actifs : cycline D, CDK4/6, MIC ou encore d'autres régulateurs de la prolifération.
3. Les **freins peuvent être perdus** : par exemple, cela peut être le cas lorsque p53, Rb ou p21 sont altérés ou insuffisants.
4. Les **dommages de l'ADN** constituent une autre source d'anomalies, cassures, erreurs de réplication ou lésions induites par des agents mutagènes.
5. Les **checkpoints** peuvent également être défaillants : si les contrôles G1/S, G2/M ou le fuseau mitotique ne fonctionnent pas correctement, la cellule progresse malgré les anomalies.
6. Les **erreurs mitotiques** ou de **ségrégation** peuvent produire une aneuploïdie.

Les agents cancérogènes vont s'intégrer dans cette logique. Par exemple, le tabac ou les rayons ultraviolets du soleil induisent surtout les lésions de l'ADN et des mutations. L'inflammation chronique peut à la fois produire des espèces réactives, favoriser les dommages de l'ADN et entretenir des signaux de prolifération et de réparation tissulaire.

Tous ces **facteurs cancérogènes** n'agissent donc pas tous au même niveau, mais ils vont converger dans les mêmes conséquences, **rendre le cycle moins contrôlé**.



▪ EXEMPLE DE MUTATION SOMATIQUE : la mutation de KRAS



KRAS est un gène qui code pour une **petite protéine G** de la famille **Ras**. Dans une cellule normale, **KRAS** fonctionne comme un **interrupteur moléculaire**. Quand il est **lié au GDP**, il est **inactif**.

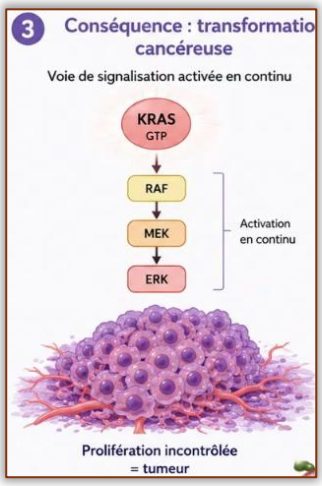
Quand il est **lié au GTP**, il est **actif**. Après son activation par un facteur de croissance, KRAS va transmettre un signal à des voies de signalisation en aval, notamment la **voie RAF-MEK-ERK**. Cette voie favorise des programmes de **prolifération**, de **survie** et de **différenciation**.

Dans une cellule normale, **KRAS s'active transitoirement**. Il peut ensuite être inactivé grâce à son activité GTPase, facilitée par des protéines régulatrices que l'on appelle des **protéines GAP**.

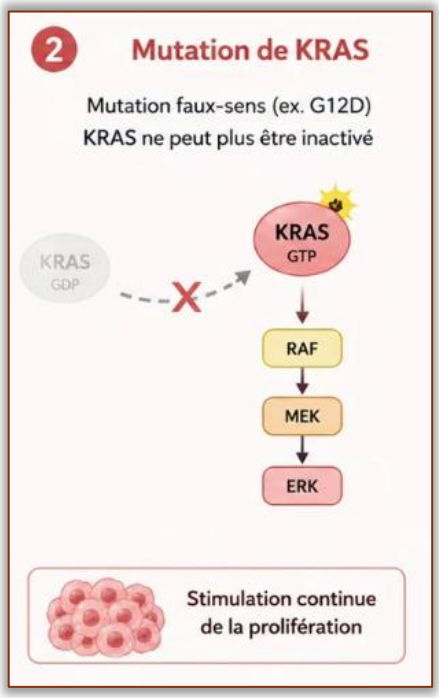
Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

Dans certains cancers, **KRAS est muté**. Certaines mutations vont empêcher cette inactivation de manière efficace. KRAS va alors rester **bloqué dans un état actif lié au GTP**.

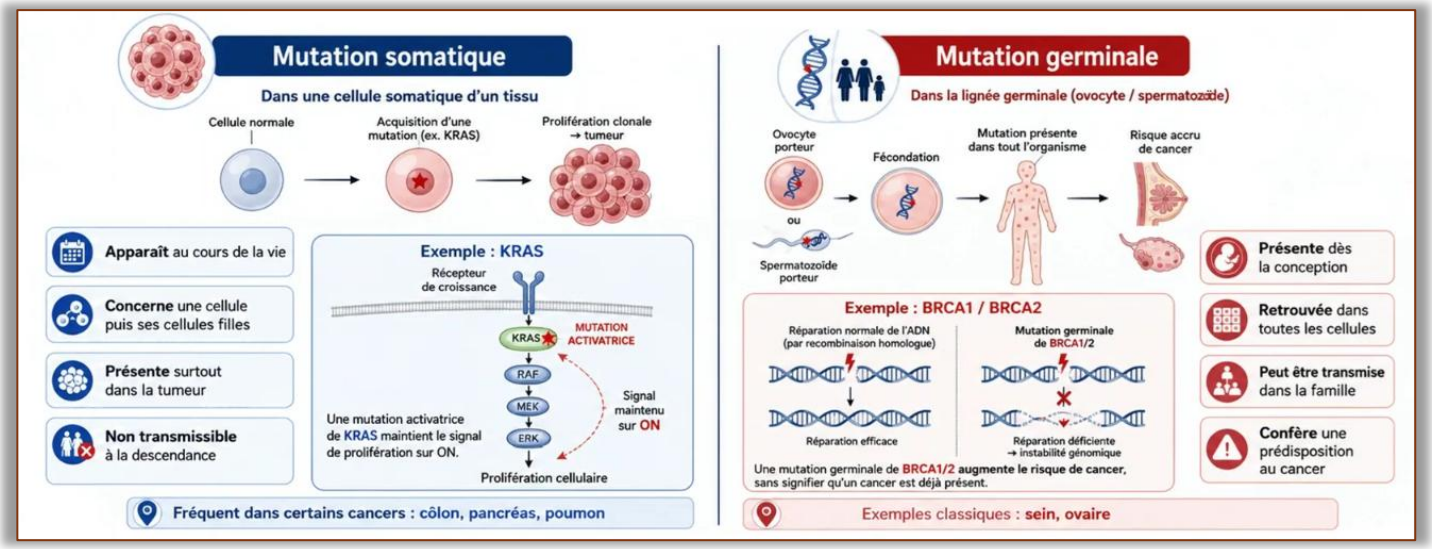
Le signal de croissance devient alors un signal continu, même en l'absence de signal normal *(en absence de ligand)*. Cela va favoriser une **prolifération incontrôlée cellulaire**.



KRAS est fréquemment muté dans plusieurs cancers. On va notamment retrouver les mutations de KRAS dans les cancers du pancréas, du côlon ou dans des cancers du poumon. Ici, il nous sert d'exemple d'oncogène activé.



!! IL FAUT BIEN DISTINGUER MUTATION SOMATIQUE ET MUTATION GERMINALE !!



Lorsque l'on parle de la mutation de **KRAS**, dans la diapositive précédente, on parle de **mutation somatique**, c'est-à-dire une mutation acquise par une cellule au cours de la vie. C'est une mutation qui **n'est pas** présente dans toutes les cellules de l'organisme et qui **n'est pas transmise à la descendance**, à nos enfants.

Dans le cancer, une mutation somatique peut apparaître dans une cellule qui deviendra par la suite tumorale. KRAS est ici un bon exemple car dans de nombreux cancers, la mutation de KRAS est une mutation acquise par la tumeur.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

▪ EXEMPLE DE MUTATION GERMINALE : la mutation des gènes BRCA

Ensuite, on voit une mutation qui, à l'inverse, est une **mutation germinale**, c'est-à-dire une mutation qui est **présente dès la conception**, que l'on va donc retrouver dans toutes les cellules de l'organisme. C'est une mutation qui **peut être transmise à notre descendance**. C'est par exemple le cas des mutations germinales des gènes BRCA1 ou BRCA2, fréquemment impliqués dans les tumeurs du sein ou des ovaires héréditaires.

Cela **ne signifie pas qu'une tumeur est déjà présente**, mais ces mutations vont créer chez les individus atteints une **prédisposition héréditaire** en diminuant l'efficacité de certains mécanismes de réparation de l'ADN.

→Le message clé ici est donc le suivant :

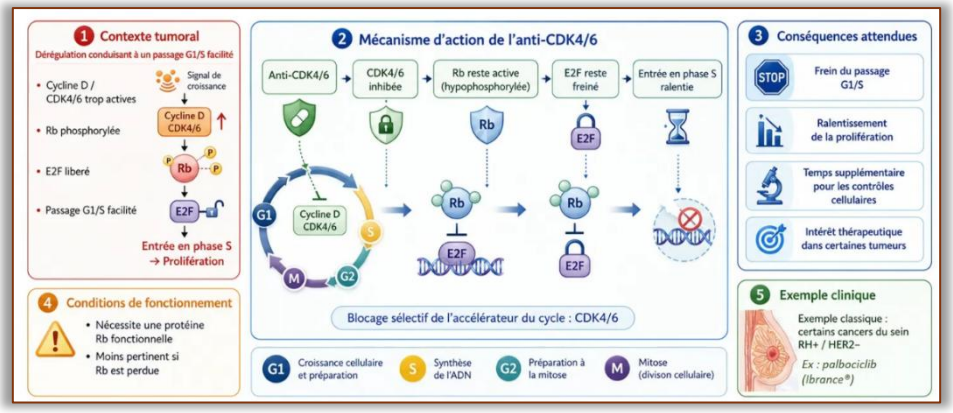
KRAS illustre une **mutation somatique** acquise par la tumeur, alors que **BRCA1/2** illustre une **mutation germinale** responsable d'une prédisposition héréditaire au cancer.

Un gène peut toutefois être impliqué dans des contextes différents. Ce qui compte ici, c'est de comprendre la différence entre origine somatique et origine germinale de la mutation !

▪ LES PISTES THERAPEUTIQUES

Comprendre le cycle cellulaire permet aussi de **comprendre certaines stratégies thérapeutiques**. Dans certains cancers, la voie cycline D, CDK4/6, Rb, E2F est trop active. L'idée des **inhibiteurs** de CDK4/6 est de réintroduire un **frein pharmacologique** : on vient inhiber CDK4/6 et on va alors limiter la phosphorylation de Rb. Rb peut donc mieux retenir E2F, ce qui va **ralentir l'expression des gènes de la phase S**. Le résultat attendu par ce blocage est un blocage en aval ou un ralentissement du passage de la phase G1 à la phase S.

Un exemple de traitement inhibiteur de CDK4-6, c'est le palbociclib que l'on commercialise sous le nom Ibrance. Il est utilisé notamment dans certains cancers du sein avancés ou métastatiques, associés à une hormonothérapie.



L'objectif ici n'est pas de détailler toute l'oncologie médicale, bien entendu, mais de comprendre le principe biologique. On cible un moteur du cycle pour ralentir la prolifération tumorale ! D'autres traitements explorent d'autres vulnérabilités des cellules tumorales, par exemple les défauts de réparation de l'ADN.

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

▪ CONCLUSION

Pour synthétiser, un cycle cellulaire tumoral résulte souvent de plusieurs anomalies combinées :

- Des **signaux de croissance** peuvent devenir **excessifs** ou **autonomes**
- Le **passage G1/S** peut devenir trop **facile à franchir**
- Les **freins** comme les p53 ou Rb peuvent être **altérés**
- Les **checkpoints** peuvent devenir **insuffisants**
- Les **erreurs de réplication** ou de **ségrégation** peuvent être **tolérées** puis **transmises**.

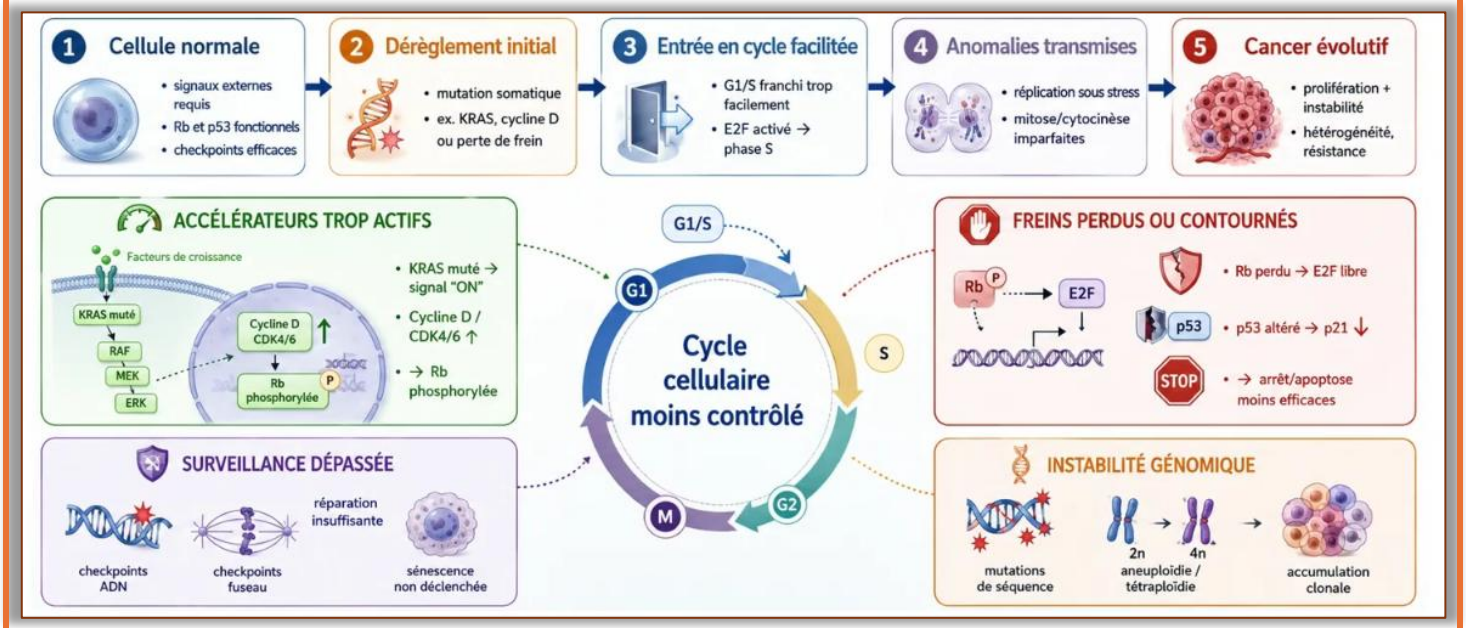
Toutes ces anomalies vont pouvoir se cumuler. Au fil des divisions, les **clones** qui possèdent un **avantage prolifératif** vont être **sélectionnés**. C'est un **avantage sélectif**.

La **progression tumorale** repose donc sur une logique intégrée :

Avantage de prolifération + transmission d'anomalie + instabilité génomique + sélection des clones les plus adaptés à leur environnement

↓

PROGRESSION TUMORALE



Petit schéma récap fait par la prof que pour vous ❤️ ✨

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!

✨ 🧣 !!!! DEDIIIIIIISS !!!! 🧣 ✨

-Ma 1ere dédi va à ma grande sœur d'amour ✨ **Asia** ✨ qui a toujours été là pour moi (*depuis ma naissance carrément mdr)*. Merci d'avoir été aussi patiente avec moi quand je te posais 1000 fois les mêmes questions, de m'avoir motivé à travailler, et surtout d'avoir toujours cru en moi !! Tout le monde mérite une Asia dans leur vie 💗 *(mais pas la mienne, trouvez-vous qqn d'autre 🧣)*

-Dédi à Sandrine et Charlotte ces reines qui ont toujours été là pour moi aussi 👑 ❤️‍🩹

- Dédi à Iris, Roxane et Lucie, les meilleures rencontres de ma LAS1 ❤️‍🩹

- Dédi au Tutorat sans lequel je n'aurais jamais réussi à passer en P2 !

-Dédi à la LAS2 SV, jamais dans la vie j'aurais cru faire cette dédi mais franchement c'était une année cool (mais pas à refaire 💀)

- Dédi aux LAS2 SV, ce n'est pas facile mais avec du travail et de la persévérance vous pouvez y arriver, il y en a plein qui réussissent tous les ans donc ne vous faites pas démoraliser par la charge de travail!! Surtout n'hésitez pas à utiliser les supports proposés sur le drive *(c'est très important)* et à me poser des questions si jamais vous avez des soucis, on est là pour ça !!

- Dédi à mes co-tuts d'amour ❤️‍🩹

- Dédi à la TTR ❤️‍🩹

- **PAS DEDI** aux trois tuteurs de prépa qui ont essayé de s'infiltrer au cours du samedi matin de la TTR en amphi 5 *(ils vont se reconnaître)* ... Le **cirque** se situe à 49 Avenue de Monplaisir (06100 Nice) 🤡🎪 !!

Et enfin...

✨ DEDIS A TOI POUR AVOIR FINI CE COURS DE BIOCELL !! ✨

Franchement la prof vous a gâté avec ce cours ! Certes il est plus long, mais il est beaucoup plus abordable que la version précédente et **SURTOUT** vous avez déjà les bases donc ça va aller assez rapidement !

N'hésitez pas à faire les QCMs proposés par la prof à la fin de chaque capsule, je vous sortirais un "DM'' où j'ai retranscrit les questions pour ceux qui ne veulent pas perdre du temps à aller voir la fin de chaque capsule ! *(je comprends, c'est long mdr)*

Je vous sortirais également un DM de cours un peu plus représentatif *(à mon avis)* de ce qui pourrait tomber à l'exam !! ❤️‍🩹

Le Tutorat Niçois est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite !!