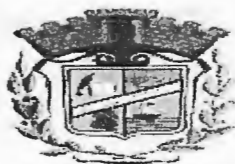


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET  
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

BC.12/2008

Université de JIJEL  
Faculté des sciences  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



## Mémoire

De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieures en  
Biologie (DES)

Option : *Biochimie*

**MECANISMES MOLECULAIRES  
CONTROLANT LE CYCLE CELLULAIRE :  
ASPECTS FONDAMENTAUX ET  
IMPLICATIONS EN CANCEROLOGIE**

Devant le jury :

Encadreur : M<sup>elle</sup> Hassiba ROUIBAH  
Examineur: M<sup>r</sup> Mohamed ALIANE

Présenté par :

HADJI Halima  
HAMAIWI Wafia  
BOUHNKA Hayet

*Promotion juin 2008*

# Remerciement

*Tout d'abord, nous remercions, Dieu, le tout puissant de nous avoir tout donné en particulier la force, la volonté et la patience dans le but d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons aussi à remercier tous ceux qui de près ou de loin, nous ont aidé à réaliser ce travail.*

*Nous tenons particulièrement, à remercier et à témoigner notre gratitude à notre encadreur **M<sup>elle</sup> Hassiba ROUIBAH** pour avoir ménagé ses efforts dans le but de nous aider, nous conseiller et nous soutenir durant toute la préparation de notre mémoire.*

*Nous présentons, aussi, nos vifs remerciements anticipés à notre examinateur **M<sup>r</sup> Mohamed ALIANE** d'avoir accepté de juger le contenu de notre mémoire.*

*Nous sollicitons, les enseignants du département de Biochimie - Microbiologie de l'université de JIJEL, particulièrement nos professeurs qui ont dédoublé leurs efforts pour nous transmettre le savoir, le savoir-faire et le savoir-être durant notre cursus de formation, nous sollicitons encore une fois d'accepter nos humbles remerciements.*

*Nous n'omettons pas de remercier nos parents respectifs, de nous avoir encouragé et conseillé, aidé et soutenu moralement et matériellement, nous embrassons leurs mains et nous implorons toujours leur bénédiction.*

*Merci, encore Merci à toutes et à tous.*

*Halima  
Wafia  
Hayet*

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## CHAPITRE I : LE CYCLE CELLULAIRE

I-1- Définition du cycle cellulaire.....	3
I-2- Les phases du cycle cellulaire.....	3
I-2-1- La phase $G_1$ .....	4
I-2-2- La phase $G_0$ et le contrôle de la croissance.....	4
I-2-3- La phase S.....	4
I-2-4- La phase $G_2$ .....	8
I-2-5- La phase M.....	9
I-2-6- La méiose.....	11
I-3- La régulation moléculaire du cycle cellulaire.....	11
I-3-1- Les protéines impliqués dans la régulation.....	11
I-3-2- Les points de contrôle.....	12
I-3-3- Régulation de la prolifération cellulaire par le point de restriction en $G_1$ .....	13
I-3-4- La phase $G_2$ et contrôle de l'entrée en mitose.....	14
I-4- La régulation moléculaire des points de surveillance du cycle cellulaire.....	15
I-4-1- En phase $G_1$ .....	15
I-4-2- En phase $G_2$ .....	16
I-5- Le cycle cellulaire, un cycle de destruction protéique.....	17
I-6- Cycle cellulaire et apoptose.....	17
I-6-1- Définition.....	17
I-6-2- Les phases de l'apoptose.....	18
I-6-3- Les protéines régulatrice de l'apoptose.....	18
I-6-4- Les voies de l'apoptose.....	19

## CHAPITRE II : GENERALITES SUR LE CANCER

II-1- Historique.....	20
II-2- Définition.....	20
II-3- Etiologie du cancer.....	20
II-3-1- Facteurs héréditaire.....	21
II-3-2- Facteurs viraux.....	21
II-3-3- Rayonnements.....	21
II-3-4- Facteurs chimiques.....	21
II-3-5- Facteurs immunitaires.....	22
II-3-6- Alimentation.....	22
II-3-7- Les médicaments.....	22
II-4- La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux.....	23
II-4-1- La cellule cancéreuse.....	23
II-4-2- Le tissu cancéreux.....	23
II-5- Les étapes de la cancérogenèse.....	24
II-5-1- L'initiation.....	24
II-5-2- La promotion.....	24

II-5-3- La progression.....	24
II-5-4- La métastase.....	25
II-6- Anomalies génétiques et cancer.....	26
II-6-1- Les proto-oncogènes.....	27
II-6-2- Les anti-oncogènes.....	27
II-6-3- Les gènes de maintien de l'intégrité.....	28
II-7- Principe du traitement des cancers.....	28
II-7-1- La chirurgie.....	28
II-7-2- La radiothérapie.....	29
II-7-3- L'immunothérapie.....	29
II-7-4- La chimiothérapie.....	29
II-7-5- La thérapie génique.....	29

### **CHAPITRE III : LES ALTERATIONS DES COMPOSANTS DU CYCLE CELLULAIRE ET LES POINTS DE SURVEILLANCE DANS LES TUMEURS**

III-1- Activation des voies moléculaires de la transition G <sub>1</sub> /S dans les cancers.....	32
III-2- Point de contrôle en G <sub>2</sub> .....	33
III-3- Déficience des points de surveillance du cycle cellulaire dans les cancers.....	34
III-4- Activation des kinases dépendantes des cyclines et inactivation des points de surveillance du cycle cellulaire( Les virus oncogènes).....	34

### **CONCLUSION**

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique  
**ADNi** : Acide Désoxyribo Nucléique Inibiteur  
**ADN-PK** : Protéine Kinase dépendante de l'ADN  
**AIF**: Apoptosis Inducing Factor  
**APC**: Anaphase Promoting Complex  
**ARN**: Acide Ribo Nucléique  
**ARN<sub>m</sub>**: Acide Ribo Nucléique messenger  
**ATM**: Ataxia – Telangiectasia - Mutated  
**ATP**: Adénosine 3-phosphate  
**ATR**: Ataxia – Telangiectasia – like and Rad<sub>3</sub> homolog  
**BaK**: Bcl<sub>2</sub> homologous Antagonist  
**Bax**: Bcl<sub>2</sub> Associated x protéine  
**Bcl<sub>2</sub>** : B cell lymphoma protéine  
**CAK** : CDK Activating Kinase  
**CDC** : Cycle de Division Cellulaire  
**Cdc6p** : Phosphatase Cdc6  
**CDK** : Kinase Dépendente des cyclines  
**Cdt1** : Cell division transcription  
**ChK**: Check point Kinase  
**Cip**: Cdk inhibiting protein  
**CKI**: CDK Inhibitor  
**dCTP**: désoxy cytosine triphosphate  
**DD**: Death Domain  
**DED**: Death Effector Domain  
**dGTP**: désoxy guanosine triphosphate  
**dTTP**: désoxy nucleotide triphosphate  
**E2F**: Elongation Factor  
**ERK** : Kinase régulée par les signaux extérieurs  
**FADD**: Fas – Associated Death Domain  
**G** : Gap  
**Hus** : sensible à l'hydroxyurée  
**INK4**: Inhibitor Kinase 4  
**Kip**: Kinase inhibiting protein  
**M**: Mitose  
**MAP kinase** : protéine kinase activée par les mitogènes  
**Mcm**: Minichromosome maintenance  
**Mdm2**: Murine double minute 2  
**ORC** : Origine Recognition Complexe  
**P21** : Protéine de 21 KD  
**P27** : Protéine de 27 KD  
**P53** : Protéine de 53 KD  
**Pb** : paire de base  
**PCNA** : Antigène Nucléaire des Cellules en Prolifération  
**PIK1** : Polo like kinase 1  
**pRb** : protéine de sensibilité au rétinoblastome  
**Rad** : sensibles aux Radiations

**RFC** : Facteur de Réplication C  
**RPA**: Replication Protein A.  
**S**: Synthèse  
**SCF**: SKp1-cullin-F-box  
**SSB** : Se fixant à un seul brin  
**TNF**: Tumor Necrosis Factor  
**TNF-R**: Tumor Necrosis Factor Récepteur  
**Tom1**: Trigger of mitotic entry

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Présentation des phases du cycle cellulaire.....	3
<b>Figure 2 :</b> Composants et évènements clés de la fourche de réplication.....	5
<b>Figure 3 :</b> Les principaux évènements de la réplication.....	7
<b>Figure 4 :</b> Etapes de la mitose dans la cellule animale.....	10
<b>Figure 5 :</b> Mécanisme du passage du point de restriction.....	13
<b>Figure 6 :</b> Résumé des rôles de la phosphorylation protéique et de la localisation subcellulaire dans la régulation du début de la mitose.....	14
<b>Figure 7 :</b> Schéma simplifié des mécanismes moléculaires du cancer.....	26
<b>Figure 8 :</b> Mécanisme simplifié de la thérapie génique.....	30

# INTRODUCTION



## INTRODUCTION

La capacité d'une cellule à se diviser est une propriété fondamentale de tout être vivant, ce concept a été formulé en 1855 par le médecin allemand "Rudolf Virchow" comme suit: "l'existence d'une cellule suppose obligatoirement la préexistence d'une autre cellule, de la même manière que l'animal ne peut naître que d'un animal et la plante d'une plante"; Virchow résuma sa pensée en un axiome: "omnis cellula a cellula" et les mécanismes perpétuels ont toujours fascinés les biologistes. Le cycle de division cellulaire représente le moyen de reproduction fondamental de tous les êtres vivants. Dans les formes de vie unicellulaire, chez les bactéries ou les levures par exemple, chaque division cellulaire produit un nouvel organisme, tandis que chez les espèces pluricellulaires, il faut de nombreux cycles de division cellulaire pour obtenir ce même résultat (**Campbell., 1995**).

La division cellulaire est un processus essentiel au développement embryonnaire, bien entendu, mais également vital pendant toute la vie de l'organisme adulte. Ainsi l'être humain adulte est constitué de 10000 milliards de cellules, provenant toutes, par divisions cellulaires successives, de la cellule initiale, l'œuf fécondé. Une fois la taille adulte atteinte, les divisions continuent. Tous les jours un milliard de cellules doivent être renouvelées, pour remplacer les cellules qui sont perdues de façon continue, en particulier au niveau de la peau, du tube digestif et du système hématopoïétique. Ce mécanisme de division cellulaire est extrêmement complexe et régulé par un grand nombre de protéines intervenant très transitoirement et dans un ordre précis, permettant ainsi la succession précise des différentes étapes du cycle cellulaire. Il arrive occasionnellement qu'une anomalie de régulation de la division apparaisse dans une cellule en cycle. Cette anomalie peut se transmettre dans les cellules filles, elle libère alors la cellule des multiples régulations qui limitent ses capacités de division. L'apparition de ces anomalies est favorisée par les produits cancérigènes (produits de combustion du tabac, amiante, etc). Une fois les anomalies établies, la cellule devient "cancéreuse". Elle va se développer librement conduisant à une tumeur, qui, par "métastase" va quitter son tissu de départ et essaimer dans tout l'organisme, entraînant des conséquences dramatiques pour tout l'organisme (**Pommier et al., 2003**).

Notre recherche bibliographique vise à:

- Etudier les mécanismes de la division cellulaire et ces régulateurs.
- Comprendre le mécanisme de déclenchement et de développement des cancers.
- Et enfin, mettre le point sur les altérations des composants du cycle cellulaire et les points de surveillance qui sont souvent à l'origine des cancers.

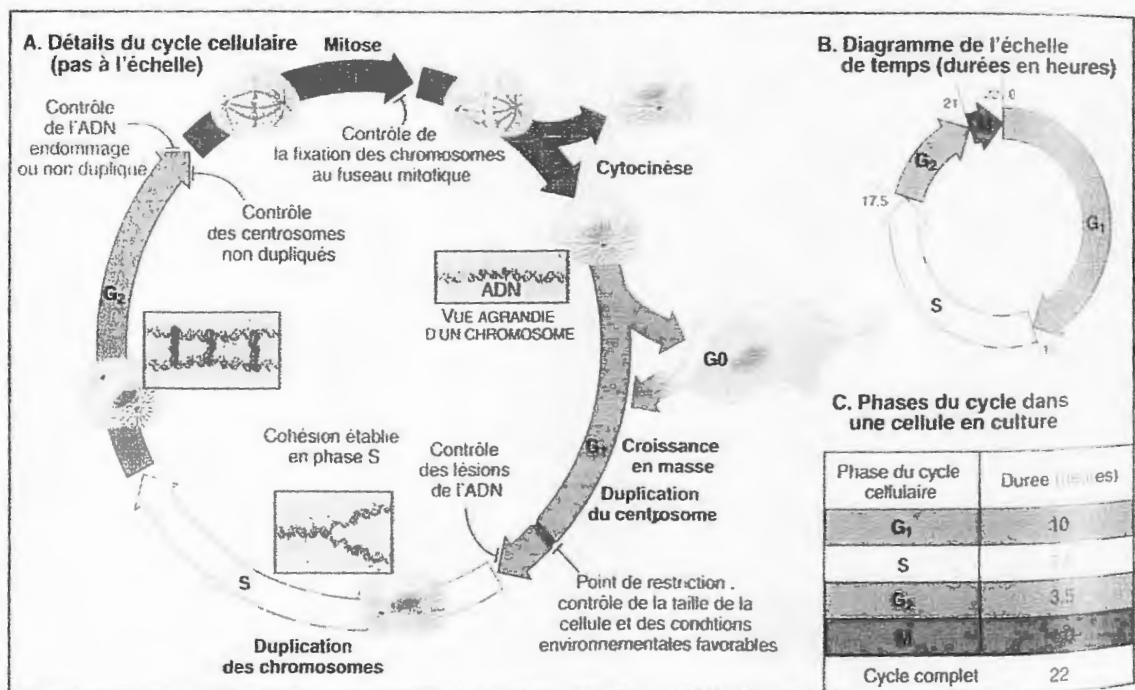
# SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

# CHAPITRE I : LE CYCLE CELLULAIRE

## I-1- Définition du cycle cellulaire

La progression d'une division cellulaire à la suivante peut être vue comme un processus cyclique, le cycle cellulaire. Pendant ce laps de temps, la cellule doit répliquer son contenu et organiser sa répartition équitable entre deux cellules filles (Winter., 2000). Si on met de côté la production des gamètes, le noyau des cellules eucaryotes se divise par mitose et, en parallèle, le cytoplasme se divise par cytotédière (cytocinèse) (Gerard.Tortora., 1993). Ces processus sont facilement accessibles à l'observation dans des cellules vivantes ou fixées. Le cycle cellulaire est le nom donné à l'intervalle de temps entre deux divisions consécutives (Winter., 2000). La réplication de l'ADN a lieu pendant une période du cycle cellulaire appelée la phase de synthèse, ou phase S (Synthesis). La période qui précède la phase S est appelée phase G<sub>1</sub> (G ou Gap, intervalle) et la période qui suit la phase S et précède la division est appelée phase G<sub>2</sub> (Winter., 2000).

## I-2- Les phases du cycle cellulaire



**Figure 1. Présentation des phases du cycle cellulaire. A. Diagrammes de la morphologie cellulaire et de la structure chromosomique à travers le cycle cellulaire. B. Echelle de temps des phases du cycle cellulaire. C. Durée des phases du cycle cellulaire dans des cellules en culture (Thomas., 2004).**

### **I-2-1- la phase G<sub>1</sub>**

La phase G<sub>1</sub> est typiquement la phase la plus longue et la plus variable du cycle cellulaire. Si les nutriments font défaut, ou si les cellules reçoivent un stimulus antiprolifératif, tel qu'un signal de commande d'une différenciation terminale, les cellules peuvent retarder leur progression dans le cycle cellulaire en phase G<sub>1</sub> ou sortir du cycle et entrer en phase G<sub>0</sub> (Petit., 1997). La progression à travers G<sub>1</sub> est régulée par deux points de contrôle du cycle cellulaire, le point de restriction et le point de contrôle des lésions de l'ADN en G<sub>1</sub>. Ces deux points de contrôle sont perdus dans de nombreuses cellules cancéreuses ; celles-ci tentent continuellement de se diviser, même en l'absence de signaux environnementaux appropriés et en présence d'ADN endommagé (Thomas., 2004).

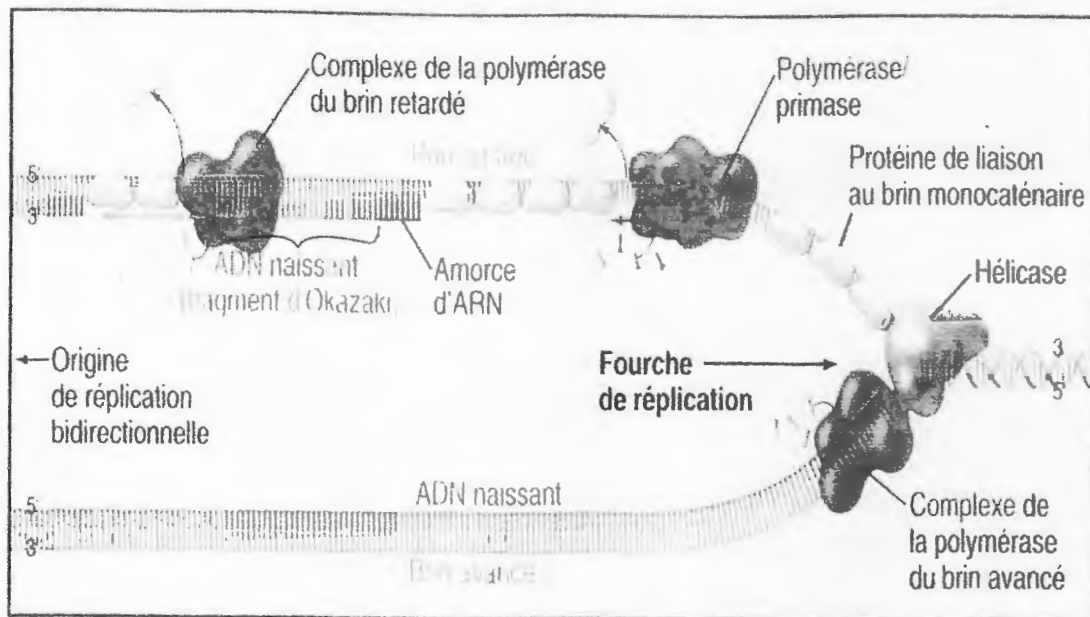
### **I-2-2- La phase G<sub>0</sub> et le contrôle de la croissance**

La plupart des cellules des organismes pluricellulaires différenciés afin d'exercer des fonctions spécialisées et ne se divisent plus. Ces cellules sont considérées comme étant dans un compartiment spécial de la phase G<sub>1</sub>, appelé phase G<sub>0</sub>. Les cellules en phase G<sub>0</sub> ne sont pas dormantes ; en effet, elles sont souvent activement engagées dans la synthèse protéique et la sécrétion et peuvent être extrêmement mobiles. La phase G<sub>0</sub> n'est pas nécessairement permanente. Dans certains cas, les cellules en phase G<sub>0</sub> peuvent être recrutées et entrer de nouveau dans le cycle cellulaire en réponse à des stimuli variés. Ce retour à la croissance est hautement régulé, car la croissance incontrôlée des cellules d'un organisme pluricellulaire peut conduire au cancer (Thomas., 2004).

### **I-2-3- La phase S**

Dite phase de synthèse et de réplication de l'ADN. La réplication d'un chromosome est initiée à de nombreux sites différents, appelés origines de réplication le long de l'ADN chromosomique. Chaque région du chromosome, se réplique à partir d'une origine unique est appelé réplicon (Lints., 1991).

Un complexe de pré-réplication s'assemble au niveau de chaque origine de réplication avant le début de la phase S qui est constitué de ORC (origine recognizing Complexe), Cdc6p (phosphatase du cycle de division cellulaire), Cdt1 (cell division transcription) et un complexe de protéine Mcm (Minichromosome maintenance). C'est au niveau de ce complexe que les origines reçoivent leur autorisation de sorte que chacune ne déclenche la réplication qu'une seule fois par cycle cellulaire. Il existe un inducteur cytoplasmique qui déclenche la transition vers la phase S. Cet inducteur est très probablement une combinaison de protéines kinases (Stillman ., 1996).



**Figure 2. Composants et événements clés de la fourche de réplication (Thomas., 2004).**

### ➤ Réplication de l'ADN

La réplication de l'ADN est catalysée par l'ADN polymérase, une enzyme qui utilise un brin d'ADN comme base de synthèse de l'autre brin par l'addition successive, sur l'extrémité 3', de nucléotides complémentaires fournis par les précurseurs dATP, dTTP, dGTP et dCTP (Alberts., 2003).

L'élongation de la chaîne d'ADN se fait donc dans le sens 5' 3'. Dans la cellule, la réplication de l'ADN double brin se fait dans une structure en forme de Y « la fourche de réplication » (Winter., 2000), celle-ci progresse graduellement le long de la double hélice parentale générant deux doubles hélices fille derrière elle, formant les deux bras du Y. Chacune avance dans une direction chimique différente 3' 5', et 5'3'. L'ADN polymérase ne fonctionne que sur des brins, dans le sens 5'3' (brin avancé). La synthèse de l'ADN sur l'autre brin (brin retardé) fait donc appel à un autre mécanisme. En effet, sur ce brin, l'ADN polymérase produit de longues séries de fragments, les fragments d'OKAZAKI, qui sont ensuite reliés les uns aux autres par une ADN ligase (Alberts., 2003).

Parmi les nombreuses protéines qui interviennent (au moins 27 au niveau de la fourche de réplication) mentionnons simplement l'ADN hélicase, qui déploie la double hélice, des protéines SSB (se fixant à un seul brin) aident à garder séparés les deux brins et l'ADN primase qui produit les amorces pour les fragments d'OKAZAKI (Albert., 2003).

### ➤ Mécanisme de synthèse de l'ADN

La réplication de l'ADN semble commencer avec la phosphorylation de Cdc6p et des protéines Mcm, un groupe de protéines apparentées du point de vue de leur structure, appelées Mcm 2-7 est nécessaire à la réplication de l'ADN. Les protéines Mcm2-7

forment un complexe hexamérique qui pourrait avoir la forme d'un beignet rond troué en son milieu. D'une manière encore indéterminée, le complexe Cdc6p-Cdt1 utilise l'hydrolyse de l'ATP pour faire passer l'ADN à travers le trou central du beignet de Mcm. Bien que la fonction des protéines Mcm ne soit pas connue avec certitude, il a été suggéré que l'hexamère Mcm est une ADN hélicase, enzyme qui utilise l'hydrolyse de l'ATP pour séparer les brins d'ADN.

La phosphorylation de Cdc6p par Cdk2-cycline A pourrait pousser cette protéine à libérer les protéines Mcm, ce qui aider à déclencher la réplication. La Cdc6p phosphorylée et Cdt1 quittent ensuite l'ADN et migrent vers le cytoplasme. La libération de Cdc6p s'accompagne de la liaison de Cdc45p et d'une protéine de liaison de l'ADN monocaténaire, RPA (Replication Protein A), à l'origine. Cdc45p et la RPA recrutent ensuite l'ADN polymérase alpha et une primase à l'origine. La primase synthétise une chaîne d'ARN complémentaire de 10 nucléotides environ, à la quelle l'ADN polymérase $\alpha$  ajoute 20 à 30 autres nucléotides appelés ADN initiateur (ADN-i).

Un complexe protéique appelé facteur de réplication C (RFC) se lie à l'extrémité 3' de l'ADN initiateur. Le RFC utilise l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP pour charger la protéine PCNA (Antigène nucléaire des cellules en prolifération) sur l'ADN. Le trimère de PCNA à une forme de beignet rond percé referme topologiquement sur l'ADN. La liaison de RFC et le chargement de PCNA déplacent la pol alpha/ Primase de l'ADN, puis le PCNA recrute l'ADN polymérase $\delta$  au niveau de l'ADN. Tout en se déplaçant avec la plateforme de PCNA glissant sur le simple brin, ces polymérases se déplacent alors le long de l'ADN, synthétisant l'ADN de façon continue sur le brin avancé. Sur le brin retardé, elles synthétise environ 250 pb d'ADN jusqu'à ce qu'elle heurtent le fragment d'Okazaki suivant. Les étapes finales de la réplication de l'ADN sont le retrait de l'amorce d'ARN et de l'ADN-i et le raccordement des segments adjacents d'ADN nouvellement synthétisés.

**(Leatherwood J., 1998).**

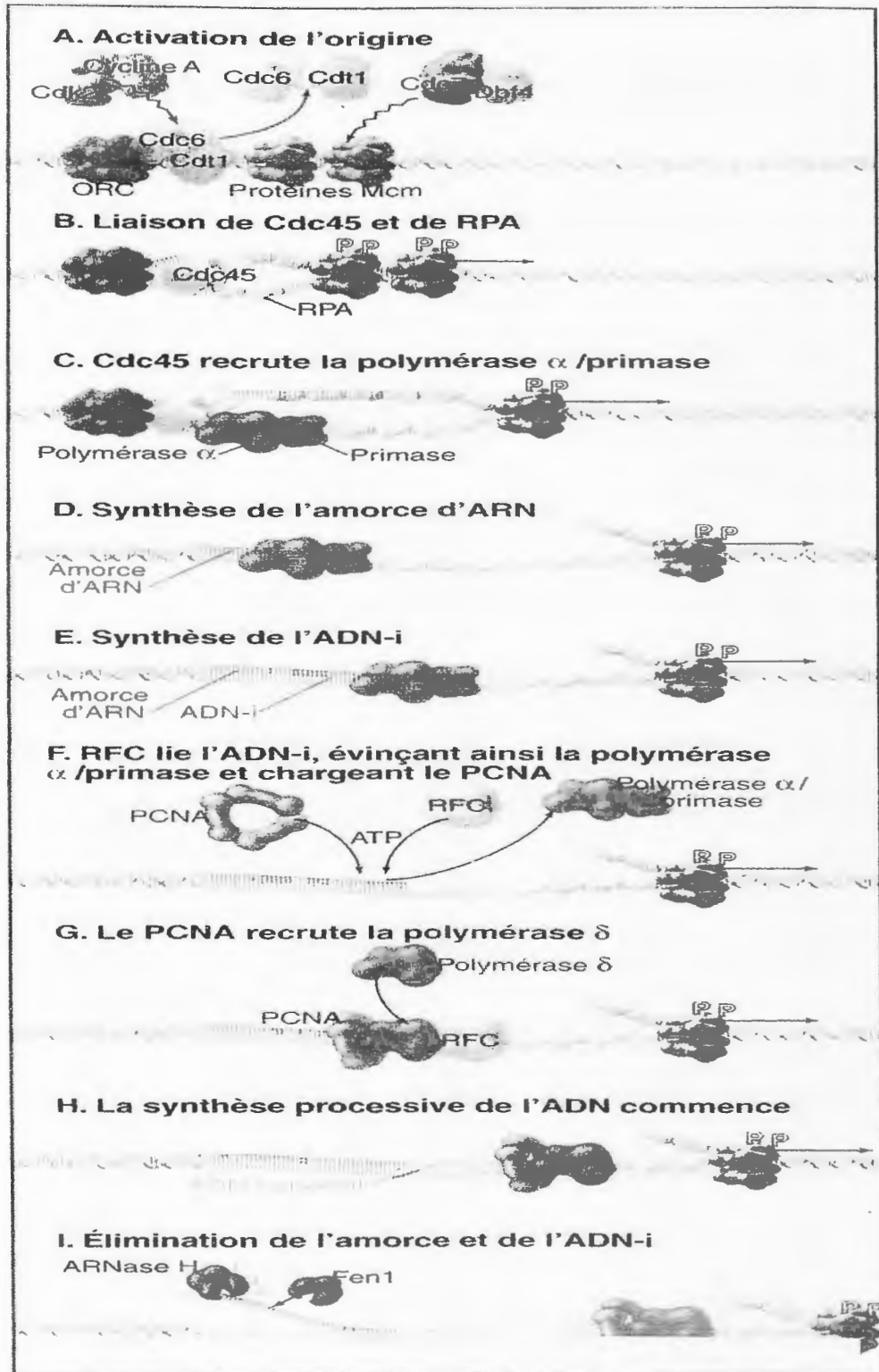


Figure 3. Les principaux évènements de la réplication (Thomas., 2004).

### ➤ Les protéines histones

Se sont des petites protéines à caractère basique riches en acides aminés tel que l'arginine et la lysine qui représentent plus de 25% de leur composition (Turner., 2000), ils possèdent ainsi de nombreuses chaînes latérales chargées positivement qui se lient aux groupements phosphate de l'ADN chargés négativement (Hames., 2000). Leur poids moléculaire varie de 11 à 23 KDa. Cinq classes d'histones ont été caractérisées en fonction de leurs proportions relatives d'acides aminés basiques : H1, H2A, H2B, H3 et H4 (Lenin., 1992) ; Les chercheurs ont récemment pu isoler H5 des érythrocytes aviaires ainsi que H6 dans les cellules germinales de poissons (CD Universalis 6., 2000).

On distingue les histones riches en arginine : H3 et H4, et les histones légèrement riches en lysine : H2A et H2B (Lenin., 1992) ; H3 et H4 sont les protéines les plus conservées au cours de l'évolution chez tous les eucaryotes. On estime le taux de mutation des histones H3 et H4 à 0,1 mutation pour 100 acides aminés en  $10^8$  années. (CD Universalis., 2000). La région la plus conservée de ces histones est leur domaine central composé du "motif histone fold" qui comprend trois hélices séparées par deux boucles. Par contre, les extrémités N- terminales de ces histones sont plus variables et sont dépourvues de structure secondaire. Ces extrémités sont particulièrement riches en résidus lysine et arginine.

Les H2A et H2B sont retrouvés chez tous les eucaryotes, mais leurs séquences présentent une variation interspécifique non négligeable. L'histone H1, la plus basique de toute, et qui est très riche en lysine, présente des variations sensibles entre tissus et espèces, elle est composée de trois domaines : un domaine globulaire central non polaire, essentiel pour les interactions avec l'ADN, et deux extrémités N- et C- terminales non structurées (Lenin., 1992).

Les histones sont sujettes à de nombreuses modifications post traductionnelles (comme l'acétylation, la phosphorylation, la méthylation, l'ubiquitination) pouvant affecter leurs charges mais aussi l'accessibilité à l'ADN. Les gènes histones sont transcrits en phase S en synchronie avec la réplication de l'ADN elle est toujours étroitement couplée avec celle de l'ADN, cette synthèse est rapide puisqu'on ne trouve jamais de segments d'ADN nus aux fourches de réplication. L'inhibition de la synthèse des histones diminue celle de l'ADN et réciproquement (CD Universalis 6., 2000).

### I-2-4- La phase G<sub>2</sub>

Au cours de la phase G<sub>2</sub>, les cellules corrigent sur épreuves la structure de l'ADN et se préparent à la mitose. Si de l'ADN endommagé ou non répliqué est détecté, une cascade de protéines kinases, appelée point de contrôle des lésions de l'ADN en G<sub>2</sub> se déclenche (Kitazono., 1998). Cette cascade aboutit à l'inactivation des kinases dépendantes des cyclines, nécessaire à l'entrée en mitose (Smits., 2001).

L'augmentation de la durée de la phase G<sub>2</sub> résultant de ces contrôles est appelée retard en G<sub>2</sub>. Les anomalies des enzymes impliquées dans la voie de ce point de contrôle peuvent être à l'origine de cancers (Thomas., 2004).



### I-2-5- La phase M

Au cours de la phase M (ou mitose) et de la cytokinèse qui s'ensuit, les chromosomes et le cytoplasme se divisent pour former deux cellules filles. La ségrégation des chromosomes est contrôlée par le point de contrôle de la métaphase, qui retarde le début de la séparation des chromatides sœurs jusqu'à ce que tous les chromosomes soient correctement alignés sur le fuseau mitotique. La mitose se compose de cinq phases distinctes : (**Gerard Tortora., 1993**).

#### ➤ La prophase

Durant cette étape la chromatine change de structure et passe de l'état diffus interphasique en structures bien définies et individualisées appelées : chromosomes, constitués chacune de deux chromatides sœurs alignées verticalement ; une région d'hyper condensation apparaît, c'est le centromère (**CAMPBELL., 1995**).

La condensation des chromosomes est parmi les premiers événements morphologiques de la division (**Meijer ., 2003**). Lorsque la condensation des chromosomes mitotique se produit, il y a phosphorylation de certaines histones, en particulier de l'histone H1. Des interactions se produisent alors entre les molécules d'histones phosphorylées et provoquent des redéploiements des chromosomes qui se condensent de ce fait. L'histone H3 aussi phosphorylée durant la mitose (**CD Universalis 6., 2000**).

On observe également la formation de complexes protéiques spécialisés appelés kinétochores qui s'associent à chaque chromatide de part et d'autre du centromère ; et qui sera plus tard le point de fixation du fuseau mitotique (**Petit., 2002**) ; le nucléole se désagrège peu à peu puis disparaît totalement (**CD collection Encarta., 2003**). Dans le cytoplasme, les unités de microtubules s'organisent en forme de fuseaux et rayonnent à partir des deux centrosomes en formation étoilée appelée aster qui tendent de s'écarter l'un de l'autre pour que chacune se place à un pôle de la cellule ; chaque centrosome se compose de deux centrioles et jouent le rôle d'un centre organisateur de microtubules (**J.M.Petit 2002**).

#### ➤ La pro-métaphase

Les chromosomes se sont encore épaissis et raccourcis par resserrement de leurs spiralizations (**CAMPBELL., 1995**). La membrane nucléaire se fragmente suite à la phosphorylation des lamines, protéines constitutives de la face membranaire interne du noyau. La dissociation réversible des protéines de la lamina est en relation avec leur degré de phosphorylation ; à l'état dépolymérisé, ces protéines ont un degré de phosphorylation très supérieur à celui qui les caractérise (**Petit., 2002**).

Cette dissolution laisse le matériel génétique à découvert permettant au fuseau mitotique de se fixer sur les centromères chromosomiques au niveau des kinétochores, ainsi, les chromosomes se trouvent relier au fuseau mitotique et orienter perpendiculairement à l'axe des pôles (**Petit., 2002**). Les microtubules qui forment les fuseaux attachés aux centromères sont appelés microtubules kinétochoriens par opposition à d'autre qui rayonnent des deux pôles vers l'équateur sans s'attacher à des chromosomes appelés microtubules polaires (**CD collection Encarta.,2003**).

### ➤ La métaphase

La tension exercée par les microtubules aligne et maintient les chromosomes au niveau équatorial de la cellule (formation de la plaque métaphasique) à mi-chemin entre les deux pôles. Les deux chromatides sœurs fixées à des microtubules distincts chacun relié à l'un des deux pôles du fuseau (Collura., 2005).

### ➤ L'anaphase

Se caractérise par la séparation des deux chromatides sœurs (appelées à partir de ce moment chromosomes) au niveau de leur centromère (Lodish et al., 1997). La transition métaphase-anaphase requiert la dégradation protéolytique des molécules qui régulent l'appariement des chromatides sœurs. Durant l'anaphase, les chromatides sœurs séparées se dirigent en direction des deux pôles du fuseau, qui eux même s'éloignent l'un de l'autre (Tomas., 2004).

### ➤ La télophase

A la télophase, la disparition des microtubules kinétochoriens et le regroupement des chromosomes fils aux pôles de la cellule, marque la fin (telo : fin) de la mitose. Une enveloppe nucléaire s'organise au niveau de chaque lot de chromosome fils qui commencent à se décondenser et les nucléoles réapparaissent (J.M.Petit., 1997).

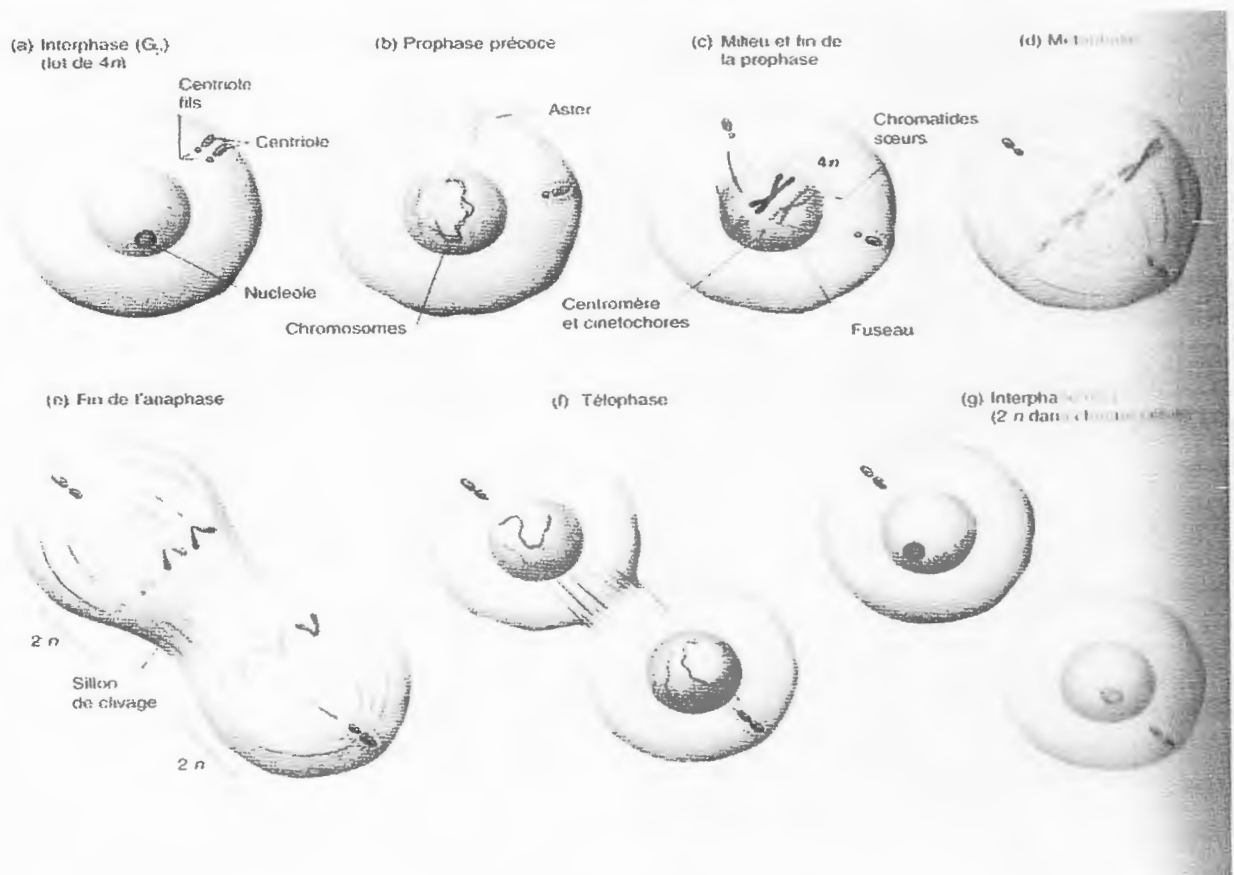


Figure 4. Etapes de la mitose dans la cellule animale (Lodish., 1997).

### ➤ La cytokinèse

C'est la division du cytoplasme qui est un phénomène distinct de la mitose mais qui se produit en corrélation avec elle (CD Universalis 6., 2000).

Elle débute dès la fin de l'anaphase avec la formation d'un sillon de division par invagination de la membrane à l'équateur de la cellule, perpendiculairement à l'axe longitudinal du fuseau mitotique. La division en deux cellules filles s'effectue grâce à l'élaboration d'un anneau contractile, composé d'un fuseau de filaments d'actine et de myosine, associé à la face interne de la membrane plasmique (Winter., 2000). Lorsque le sillon ainsi formé s'invagine, il y a perte progressive de filaments au niveau de l'anneau contractile jusqu'à ce que seul demeure un pont étroit entre les deux cellules filles. La cytokinèse s'achève avec la rupture de ce pont (Petit., 1997).

### I-2-6- La méiose

La méiose est un type particulier de division cellulaire qui assure la production de gamètes haploïdes à partir de cellules parentales diploïdes. Lors de la méiose, une seule réplication de l'ADN est suivie de deux divisions successives. Alors que la méiose II est semblable à une mitose puis qu'elle permet la ségrégation de chromatides sœurs (Tourte., 2003). La méiose I (dite division réductionnelle) présente certaines particularités. Notamment, au cours de la prophase de méiose I, chaque chromosome dupliqué s'apparie avec son homologue formant ainsi une structure appelée bivalent qui contient alors quatre chromatides, deux maternelles et deux paternelles. Lors de la méiose I, se sont les chromosomes homologues qui se séparent et non les chromatides sœurs (Gerard Tortora ., 1993).

## I-2- La régulation moléculaire du cycle cellulaire

### I-2-1- Les protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire

#### ➤ Les kinases dépendantes des cyclines (CDK)

Ce sont des petites protéines qui forment une nouvelle classe de kinase. En effet, ces kinases ne sont actives qu'associées à des cycline (Morgan ., 1997). La première étudiée a été Cdk1 tout d'abord appelée Cdc2, semble intervenir principalement dans la régulation de la transition G<sub>2</sub>/M, tandis que Cdk2 participe à la régulation des transitions G<sub>1</sub>/S et G<sub>2</sub>/M. Les Cdk4 et Cdk6 interviennent dans le passage du point de restriction, Cdk7 est importante pour l'activation d'autres Cdk et semble également participer à la transcription de l'ARN et la réplication de l'ADN endommagé (Thomas ., 2004).

La régulation des Cdk comporte de multiples facettes, notamment la liaison des cofacteurs cyclines, l'inhibition et l'activation par phosphorylation, la liaison de molécules inhibitrices et la distribution cellulaire des cyclines. Les Cdk sont activées par la phosphorylation d'une thréonine dans la portion carboxyterminale des Cdk par les kinases CAK (Cyclin-Activated-Kinase) ou complexe Cdk7-cycline H (Pommier., 2003). Inversement, les Cdk sont activées par phosphorylation du site ATP dans leur

portion aminoterminal (Tyrosine 15 et Thréonine 14) par les kinases Wee-1 et Myt-1 (Morgan.,1997).

L'activation des Cdk peut également être obtenue par déphosphorylation de leur résidu tyrosine 15 ou thréonine 14 par les phosphatases de la famille Cdc25 (Nelsson., 2000). La distribution cellulaire des cyclines est également un élément régulateur de l'activité des complexes Cdk-cycline. Par exemple pendant l'interphase, la cycline B1 est principalement dans le cytoplasme. En revanche, au moment de la transition G<sub>2</sub>/M, la phosphorylation de la cycline B1 bloque sa sortie du noyau, ce qui concentre les complexes Cdk1-cycline B au niveau nucléaire et leur permet d'activer leurs substrats (Nigg., 2001).

### ➤ Les inhibiteurs physiologiques des Cdk (CKI)

L'activité des complexes Cdk-cycline est contrôlée par les CKI (Cycline-dependent-Kinases-Inhibiteurs), appartenant aux familles INK4 (Inhibitor-Kinase 4) et cip/kip (cip : Cdk inhibiting protein, kip : kinase inhibiting protein) (Borgne., 1999). Les membres de la famille INK4 (p16<sup>INK4a</sup>, p15<sup>INK4b</sup>), se lient spécifiquement aux kinases Cdk4 et Cdk6 qu'ils inhibent, en empêchant la liaison de la cycline D. La p16<sup>INK4a</sup> et p15<sup>INK4b</sup> ont donc un rôle important en empêchant le déclenchement de la prolifération cellulaire, et sont de ce fait des gènes suppresseurs de tumeurs, fréquemment altérés dans les tumeurs. Les membres de la famille cip/kip (p21<sup>cip1</sup>, p27<sup>kip1</sup> et p57<sup>kip2</sup>) inactivent toutes les Cdk impliquées dans la progression du cycle cellulaire (Sherr., 1999).

### I-2-2- Les points de contrôle

Les points de contrôle modulent la progression des cellules à travers le cycle en réponse à des signaux externes et internes. Quatre points de contrôles sont particulièrement bien caractérisés (Hrtwell., 1989).

#### ➤ Le point de restriction

Le point de restriction de la phase G<sub>1</sub> est un point de contrôle précoce du cycle cellulaire, il est sensible à la taille et à l'état physiologique de la cellule, ainsi qu'à ses interactions avec la matrice extracellulaire environnante. Les cellules qui ne reçoivent pas les stimuli de croissance appropriés de leur environnement s'arrêtent à ce point de phase G<sub>1</sub> et peuvent se suicider par apoptose (Planas., 1997).

#### ➤ Les points de contrôle des lésions de l'ADN

Surveillent l'intégrité de l'ADN. Les cellules présentant un ADN endommagé ou partiellement répliqué arrêtent leur progression à travers le cycle à la fin de la phase G<sub>1</sub> ou en G<sub>2</sub>, de sorte que la lésion soit réparée, ou que la cellule subisse la mort cellulaire programmée (Zhou., 2000).

### ➤ Le point de contrôle de la métaphase

Également appelé point de contrôle de l'assemblage du fuseau, retarde le début de la ségrégation des chromosomes lors de la mitose jusqu'à ce que tous les chromosomes se soient attachés convenablement au fuseau mitotique (Russell., 1998).

Les points de contrôle fonctionnent notamment en modulant l'activité des kinases dépendantes des cyclines par un grand nombre de mécanisme (Elledge., 1996).

### I-2-3- Régulation de la prolifération cellulaire par le point de restriction en G<sub>1</sub>

Le point de restriction est un point de contrôle, ou une porte donnant accès à la progression du cycle cellulaire, qui régule l'expression des gènes nécessaires à la progression du cycle cellulaire. Cette porte est basée sur la pRb (protéine de sensibilité au rétinoblastome) et sur une famille de facteurs de transcription essentiels appelés E2F (Elongation Factor) (Kitazono., 1998). L'interaction de ces deux protéines avec les promoteurs cibles inhibe de nombreux gènes et bloque la progression du cycle cellulaire, l'inhibition de la transcription des gènes s'exerce également sous l'action du recrutement, par les protéines pRb, de désacétylases des histones, qui ont pour effet de compacter la chromatine et de la rendre inaccessible aux facteurs de transcription en particulier E2F (Planas., 1997).

Le passage du point de restriction a lieu lorsque les Cdk (Cdk4 ou 6) phosphoryle la pRb et la libère du E2F (Ekholms SV., 2000). L'activité des Cdk (4 ou 6) est régulée par l'ajustement des niveaux relatifs des cyclines D et des petites protéines inhibitrices p27<sup>Kip1</sup> et p21<sup>cip1</sup> (Johnson DG., 1999). La libération du pRb de E2F permet à ce dernier d'activer au lieu de réprimer la transcription des gènes cibles (les gènes codant pour les protéines nécessaires à la synthèse d'ADN et les protéines qui favorisent la progression du cycle cellulaire telles que cyclines E et A) (Ren B., 2002). Les cellules capables de phosphoryler pRb franchissent le point de restriction et terminent leur cycle cellulaire, tandis que celles qui ne peuvent pas phosphoryler pRb restent arrêter en phase G<sub>1</sub>.

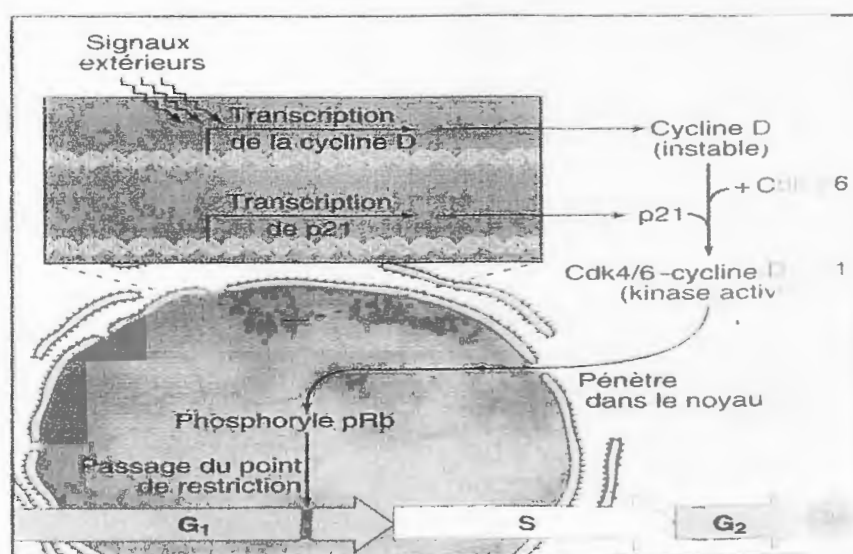


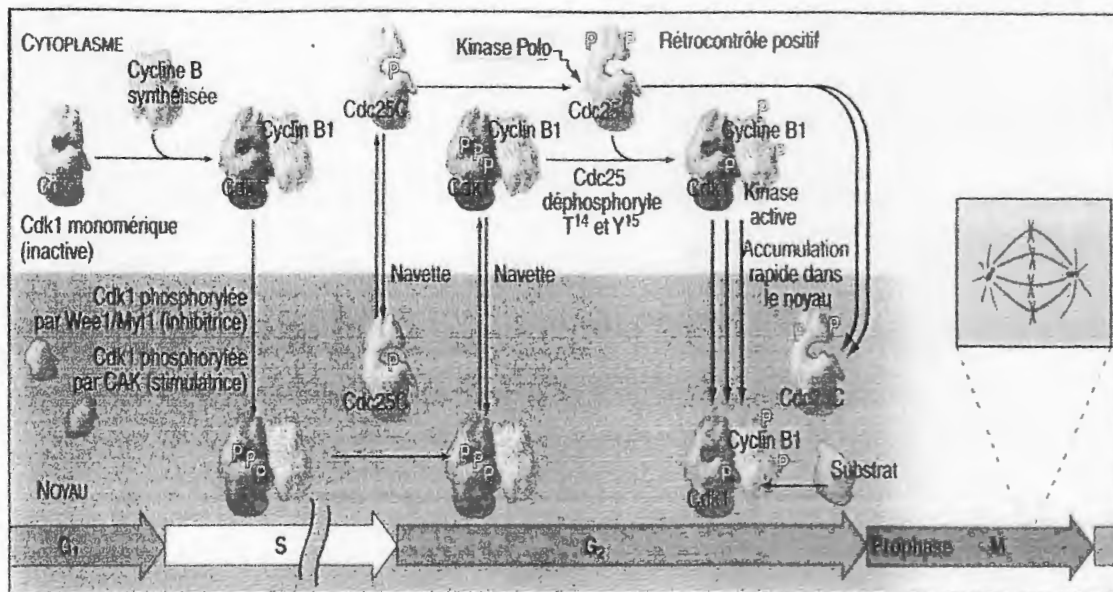
Figure 5. Mécanisme du passage du point de restriction (Thomas., 2004).

**I-2-4- La phase G<sub>2</sub> et le contrôle de l'entrée en mitose**

La transition G<sub>2</sub>/M, qui prépare à la mitose, est principalement contrôlée par le complexe kinase Cdk1- cycline B (Sherr., 2000). La protéine Cdk1 et la cycline B s'associent, et jouent un rôle essentiel, pour déclencher l'entrée en mitose. Les divers enzymes impliqués seront activés ou inactivés par phosphorylation ou déphosphorylation, selon les cas. Ainsi Cdk1 doit tout d'abord être phosphorylée sur la Thréonine 161 par une kinase- kinase appelée CAK (Cdk- Activating- Kinase). Puis elle sera maintenue inhibée par la phosphorylation d'autres résidus (Thréonine 14 et Tyrosine 15), effectuée par une kinase-kinase appelée Wee1 (Bartek., 2001), elle sera activé lorsque tyrosine 15 et thréonine 14 seront phosphorylées par une phosphatase appelée cdc25C (Kohn., 1999). Cdc25C peut être activée par phosphorylation par le polo kinase et par le complexe Cdk1- cycline B ce qui produit une boucle de contrôle positif pour l'activation de ce complexe (Bartek., 2001).

La déphosphorylation de Cdk1 déclenche donc le passage G<sub>2</sub>/M c'est-à-dire l'entrée en mitose mais l'activité de Cdk1 sera de courte durée grâce à la dégradation de la cycline B par protéolyse, la protéine Cdk1 n'étant plus associée à la cycline B redevient inactive (Etiénne., 1999).

La mitose est terminée; c'est donc l'interphase et le cycle recommence : La cycline B sera resynthétisée, etc, on soit maintenant que la phosphatase cdc25 est inactive, au début du cycle, mais sera activée dès qu'un certains taux de cycline B sera atteint, à son tour cdc25 activera Cdk1 (Etiénne., 1999).



**Figure 6. Résumé des rôles de la phosphorylation protéique et de la localisation subcellulaire dans la régulation du début de la mitose (Thomas., 2004).**

### I-3- Régulation moléculaire des points de surveillance du cycle cellulaire

#### I-3-1- En phase G<sub>1</sub>

Les cellules sont dotées d'un mécanisme de contrôle qualité qui veille à ce que l'ADN ne comporte aucune lésion avant d'être répliqué pendant la phase S. Ce mécanisme de contrôle qualité fait intervenir un point de contrôle à la fin de la phase G<sub>1</sub>. Lorsqu'ils sont activés, les points de contrôle bloquent la progression à travers le cycle, soit temporairement, soit dans certains cas de façon permanente. Les points de contrôle sont activés par les points de détection qui détectent les problèmes, le plus souvent les lésions de l'ADN. Les protéines de détection activent les protéines kinases qui modifient les protéines cibles qui par la suite bloquent le déroulement du cycle cellulaire (Thomas., 2004).

La protéine suppresseur de tumeur p53 est essentielle au point de contrôle des lésions de l'ADN en G<sub>1</sub>, c'est un facteur de transcription dont le rôle à ce point semble impliquer l'activation d'un groupe de gènes cibles, notamment l'inhibiteur des Cdk P21<sup>cip1</sup> qui s'accompagne de l'arrêt du cycle cellulaire (Thomas., 2004).

Les points de contrôle sont avant tout des mécanismes de contrôle qui prennent en charge les problèmes qui surviennent lors de la progression du cycle cellulaire. Toutefois le taux élevé de cancers dans le syndrome de Li-Fraumeni due à une mutation d'un allèle de P53 indique qu'en dépit du fait que p53 n'est pas essentiel au passage de chaque cycle cellulaire, il est essentiel à la stabilité génétique et au maintien d'un équilibre adéquat entre la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort tout au long de la vie d'un mammifère (Thomas., 2004).

P53 est un remède très puissant pour le cycle cellulaire. Si cette protéine est exprimée en quantités excessives, elle est extrêmement toxique. C'est pourquoi p53 est régulé par une protéine partenaire appelée Mdm2 ubiquitine ligase (E3) dont la mission consiste à maintenir de faibles niveaux de p53 dans des conditions de déroulement normal du cycle cellulaire, lors que ces deux protéines s'associent dans le cytoplasme, Mdm2 stimule la dégradation rapide de p53 par le système ubiquitine/protéasome (Daujat., 2001). Etant donné que P53 stimule l'expression de Mdm2, un mécanisme de rétrocontrôle négatif maintient P53 à de faibles niveaux (Levine., 1997).

Suite à une lésion de l'ADN, P53 est phosphorylée par plusieurs protéines kinases, notamment la kinase ATM (mutée dans l'ataxie télangiectasie) et l'ADN-PK (protéine kinase dépendante de l'ADN) qui phosphoryle également Mdm2, ces phosphorylation empêchent la liaison de Mdm2 à p53. Par conséquent, p53 est stabilisée et sa concentration dans le noyau augmente. Cela aboutit à une explosion de la transcription des gènes régulés par P53 (Thomas., 2004).

### I-3-2- En phase G<sub>2</sub>

Ces points de contrôle assurent le contrôle de qualité du cycle cellulaire, et en particulier de la fidélité de la duplication du matériel génétique. En cas d'anomalie ces mécanismes de contrôle stoppent la progression du cycle cellulaire et activent des processus de réparation ou de mort cellulaire par apoptose. Ce système de régulation est organisé en trois niveaux : des détecteurs, des kinases et des effecteurs (Zhou., 2000).

Lorsque les détecteurs détectent des lésions de l'ADN, ils deviennent actifs. A leur tour, ils activent des protéines kinases spécialisées qui transmettent l'information à une série de molécules effectrices. Les effecteurs bloquent ensuite, soit directement, soit indirectement le déroulement du cycle cellulaire (Durocher., 2001).

Les gènes Rad (sensibles aux radiations) sont ainsi nommés parce que les mutants de ces gènes sont hypersensibles aux radiations ionisantes. Les mutants Hus (sensible à l'hydroxyurée, qui est un inhibiteur de la réplication de l'ADN) sont incapable de détecter l'ADN non répliqué et présentent un point de contrôle de Rad et de Hus qui opèrent en parallèle et sont généralement regroupés sous les termes point de contrôle en G<sub>2</sub> ou point de contrôle de la structure de l'ADN (Thomas., 2004).

Après avoir détecté des lésions, les divers détecteurs transmettent cette information à une famille de très grande protéines kinases qui ressemble à la lipide kinase phosphatidyl inositol-3-kinase. Trois de ces kinases sont directement activées en présence de coupures de l'ADN : la kinase ATM, la kinase ATR et la kinase DNA-PK (Durocher., 2001).

La kinase ATR étant essentiel à la survie cellulaire. Néanmoins, des travaux récents démontrent l'importance de la kinase ATR dans le signalement des anomalies au niveau des fourches de réplication, qui peuvent être observées au cours des lésions induites par les rayons ultraviolets ou les compto-thécines, inhibiteurs des topo-isomérases I utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, produisant des coupures doubles brin de l'ADN au niveau des fourches de réplication (Pommier., 1994).

La kinase ATM est activée par des coupures double brin de l'ADN produits par des divers agents tels que les radiations ionisantes ou l'inhibiteurs des topo-isomérases II. La kinase DNA-PK est non seulement impliquée dans le point de surveillance du cycle cellulaire, mais aussi dans les recombinaisons non homologues de l'ADN, elle est activée par les coupures double brin de l'ADN (Pommier., 1994).

Le rôle central des kinases ATM et ATR, et peut être de la DNA-PK dans les points de surveillance du cycle cellulaire est attesté par l'activité régulatrice de ces protéines kinases sur des protéines clés effectrices de la surveillance cellulaire tels que Chk1 et Chk2 (Check point kinase) (Durocher., 2001). Chk1 et Chk2 sont deux sérine-thréonine kinase activées par ATM et ATR (Chk1 activée par ATR et Chk2 activée par ATM), jouent un rôle prédominant dans la réponse rapide, en phosphorylant cdc25 sur la serine 216. Cette phosphorylation crée un site d'attachement par la protéine 14.3.3, ce qui entraîne la séquestration de cdc25C dans le cytoplasme à distance de son substrat



nucléaire, cdk1, cette liaison pourrait également contribuer au blocage de la transition G<sub>2</sub>/M (Xie., 2001).

La compréhension de la régulation du point de contrôle en réponse à des lésions de l'ADN progresse rapidement et il est probable que beaucoup de nouvelles cibles de la voie de signalisation par la kinase ATM/ATR seront encore identifiées. Toutefois l'ensemble de nos connaissances actuelles a permis de cerner les stratégies que les cellules utilisent pour bloquer la transition G<sub>2</sub>/M en réponse à des problèmes au niveau de la structure ou de la réplication de l'ADN (Thomas., 2004).

#### I-4- Le cycle cellulaire, un cycle de destruction protéolytique

A plusieurs reprises, nous avons vu l'importance des destructions spécifiques de certains régulateurs du cycle cellulaire dans la succession des phases de la division cellulaire. On peut en effet avoir le cycle cellulaire comme un cycle coordonné de synthèse, d'activations transitoires et de destructions protéolytiques (Nakayamk., 2001).

La dégradation spécifique se fait par protéasome, un complexe macromoléculaire. Pour être pris en charge par les protéases du protéasome, la cible protéique à dégrader doit être ubiquitinée (Meijert., 2003). Les processus d'ubiquitination fait intervenir une succession d'enzymes (E1 : ubiquitin activating enzyme, E2 : ubiquitinating conjugating enzyme, E3 : ubiquitinating ligase)

La p27<sup>kip1</sup> est détruite en fin de G<sub>1</sub> ; permettant l'activation de la Cdk2 (Bloom J., 2003). Plus tard dans le cycle, la destruction de la kinase Wee1, par l'intermédiaire de Tome1 (Trigger of mitotic entry), contribue à l'activation de Cdk1-cycline B. Plus tard encore, la destruction de Tome1, en fin de phase M, permet la réapparition de Wee1, et donc l'accumulation en G<sub>1</sub> de Cdk2 inactive (Krschner., 1999).

La destruction de la cycline B est importante, elle permet l'inactivation de Cdk1 et la poursuite du cycle cellulaire au delà de la métaphase, ainsi que, la dégradation de la cycline E joue un rôle important dans la progression de la prolifération cellulaire. Amplification génétique ou déficience des voies de dégradation pourraient être toutes deux à l'origine d'une élévation des niveaux de cycline D et E en particulier, et donc d'une activation des complexes Cdk-cycline dans certains cancers (Barteh., 2001).

La cytokinèse semble également régulée par la destruction protéolytique, APC (anaphase promoting complex) dépendante, mais aussi sans doute SCF (SKP1-cullin-F-box) dépendante, de substrats encore non identifiés (Meijer., 2003).

#### I-5- Le cycle cellulaire et apoptose

##### I-5-1- Définition

L'apoptose est un mécanisme intracellulaire, aussi important que la mitose génétiquement déterminé, de destruction de la cellule, sans réaction inflammatoire, appelé aussi mort cellulaire programmé, qui caractérisée par une réorganisation nucléaire (densification de la chromatine), des altérations de la membrane plasmique et une ultime

fragmentation de la cellule en corps apoptotique. L'apoptose est un mécanisme régulateur essentiel, qui intervient dans l'homéostasie tissulaire. Il permet l'élimination des cellules superflues ou indésirables (Maillet., 2000).

### I.5.2. Les phases de l'apoptose

La réception des signaux de mort qui sont soit d'origine extracellulaire soit d'origine intracellulaire déclenchent la mise en marche du programme apoptotique et intervenant dans sa régulation (Meier, et al., 2000).

#### ➤ La phase d'initialisation

Ou pré-mitochondriale elle est réversible et très variée, pendant la quelle se déroule la séquence des événements biochimiques qui dépend de la nature de l'inducteur et du type cellulaire ciblé par cette dernière (Meier, et al., 2000).

#### ➤ La phase de décision

Ou mitochondriale au cours de la quelle la cellule intègre, en fonction de leur génotype et de leur phénotype à ce moment donné, les différentes informations reçues et décide de s'engager ou non dans la voie d'apoptose (Meier, et al., 2000).

#### ➤ La phase d'exécution

Ou post-mitochondriale, tendent à devenir irréversible, au cours de laquelle la cellule exécute la décision prise d'entrer en apoptose par une activation de protéases (les caspases) et de nucléases ; l'acquisition du morphotype apoptotique est contemporaine de cette phase (Meier, et al., 2000).

### I-5-3- Les protéines régulatrices de l'apoptose

#### ➤ Les caspases

Les caspases (cysteinyl aspartate specific protéinases) sont des protéases apoptogènes ou des protéases à cystéine qui possèdent une spécificité stricte de clivage de leur substrat après un résidu d'acide aspartique (Alnemri., 1996). Les caspases implique dans l'apoptose peuvent subdivisées en caspases initiatrices et caspases effectrices (Muzio., 1998). Le rôle fondamental des caspases est d'inactiver des protéines impliquées dans le maintien de l'intégrité cellulaire ou la résistance à l'apoptose (Jean Ehrland).

#### ➤ Les membres de la famille Bcl<sub>2</sub>

Les protéines de la famille Bcl<sub>2</sub> (B cell lymphoma) sont les principales actrices de la régulation du processus apoptotique. A l'origine, le gène Bcl<sub>2</sub> a été identifié au point de cassure de la translocation d'un lymphoma B (Nicolas 2003).

Les membres de cette famille peuvent être divisés en deux groupes en fonction de leur activité : les protéines possédant une activité antiapoptotique comme Bcl<sub>2</sub>, Bcl<sub>xL</sub>, ces protéines pourraient empêcher directement ou indirectement la libération du cytochrome C par la mitochondrie et inhibe l'activation de Bax (Bcl<sub>2</sub> associated x protein) (Green et Reed., 1998; Zamzami et al., 2001), et les protéines possédant une activité pro-

apoptotique comme Bax et Bak ( Bcl<sub>2</sub> homologue antagoniste), se sont des protéines très important dans l'induction du processus apoptotique mitochondrial puisque la délétion de ces protéines inhibe la sortie du cytochrome C de la mitochondrie (Wie et al., 2001).

#### **I-5-4- Les voies de l'apoptose**

Les voies apoptotiques peuvent être divisées en deux catégories principales : la voie intrinsèque est induit par la relâche de protéine mitochondriale et la voie extrinsèque située dans la membrane plasmique (Hengarter H., 2000).

##### **➤ La voie intrinsèque ou la voie mitochondriale**

La mitochondrie a un rôle central dans la transduction du message apoptotique, dans la majorité des cas, elle constitue un passage obligé, mais parfois, seulement un lieu de potentialisation de l'apoptose. Au cours de ce type de mort cellulaire on observe une perturbation dans la chaîne de transport d'électron dans la phosphorylation oxydative et aussi dans la production d'ATP (Pelletier., 2004).

La voie mitochondriale est caractérisée par la libération de protéines apoptotiques séquestrées dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie (Virot., 2004). Elle sont associées soit à une mitochondrie caspase dépendante comme le cytochrome C, soit à une voie mitochondriale caspase indépendante comme l'AIF (Apoptosis Inducing Factor) et endonucléase (Green., 1998).

##### **➤ La voie extrinsèque ou la voie de récepteur dépendant**

Le sentier extrinsèque de l'apoptose est souvent appelé le sentier des récepteurs de la mort cellulaire impliqué une réception du signal au niveau de la membrane plasmique. Plusieurs récepteurs connus appartiennent à la famille des récepteurs TNFR (Tumor Necrosis Factor Récepteur) (Poalin., 2005) tels que Fas, TNF (Tumor Necrosis Factor). Une fois le message perçu, la transmission du message s'effectue par l'intermédiaire de la protéine adaptative FADD (Fas Associated Death Domain). FADD présente la particularité de posséder, en plus de son DD (Death Domain). Un domaine effecteur de mort cellulaire DED (Death Effector Domain) qui interagit avec la caspase 8. L'activation subséquente de la caspase 3, 6 et 7 par un clivage protéolytique de la caspase 8 induit l'autorisation cellulaire en clivant les composants essentiels au maintien de la vie cellulaire (Reed., 2003).

## II- GENERALITES SUR LE CANCER

### II-1- Historique

Le cancer constitue un problème majeur de santé publique, il semble être du au dérèglement de la division de quelque unes des milliards de cellules qui constituent les êtres pluricellulaires. Le cancer n'est pas une maladie nouvelle car il existe depuis que la vie existe aussi bien chez les plantes que chez les animaux. Au 4<sup>ème</sup> siècle avant J. C, Hippocrate donne la 1<sup>ère</sup> définition de ce mal sous le nom de "carcino" qui signifie "crabe" ; les latins le traduisant en cancer. Il se définit comme une tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récurrence et à la généralisation (Cabbanne., 1980).

Au 129 après J. C, Galien attribue l'étiologie du cancer à un déséquilibre de la bile noire. Dans la 1599-1674 et suite à la découverte du système lymphatique, Descartes a dit que le coagulat du lymph est le responsable de la formation de tumeur et non plus la bile noire. Un siècle plus tard, le chirurgien anglais John Hunter (1728-1793) affirme que ce n'est pas une lymph coagulée et inerte qui en cause mais une lymph active qui "sue" hors des vaisseaux et qui est secrétée par les tissus enflammés. Avec le 18<sup>ème</sup> siècle se structure peu à peu, scientifiquement, l'idée que le cancer est une maladie locale. A la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, Biochat arrivait à comprendre que les diverses localisations d'un cancer ne sont qu'une seule maladie. Claude Anthelme Récamier (1774-1852) introduit la notion de métastase. Après avoir maladie de l'organisme puis de tissus, le cancer devient la maladie de la cellule, à partir de 1802 du fait Biochat puis laeene, déclarent la théorie cellulaire moderne du cancer. A partir de 1912 et encore aujourd'hui, on oriente les recherches sur le noyau cellulaire (Larra., 1984).

### II-2- Définition

Le cancer est une maladie du fonctionnement même de nos cellules qui, progressivement, perdent le contrôle de leur prolifération, deviennent immortelles et se développent de manière anarchique dans l'organisme (Nowell., 1974).

Cette prolifération anarchique du cancer s'oppose à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement. Le terme cancer recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les tissus à partir des quels les cancer se forment. La tumeur développée dans un organe (tumeurs primitives) va se greffer à distance sur d'autres organes (cerveau, foie, etc), et passant par les voies lymphatiques ou sanguines. Ces tumeurs secondaires, qui reproduisent la structure de tumeur mère, s'appellent des métastases (Larousse médicale. 2003).

### II-3- Etiologie des cancers

Il existe un certain nombre de facteurs favorisant le développement d'un cancer. Parmi ceux-ci, on distingue les facteurs biologiques (hérédité, virus, déficiences du système immunitaire), les facteurs physiques (rayonnements ionisants) et les facteurs chimiques (Encarta., 2006).

### II-3-1- Facteurs héréditaires

On estime que seulement 20 % des cancers sont dus à une prédisposition héréditaire (simple augmentation du risque d'être atteint), qui ne devient que très rarement une transmission nettement héréditaire.

Il existe plusieurs types de cancers familiaux, par exemple, certaines variétés de cancer du sein ou de cancer du colon sont plus répandues dans les familles à risque. Dans ces familles, une personne peut recevoir de ses parents et transmettre à ses enfants un gène, présent dans toutes ses cellules, qui favorise le mécanisme de développement d'un cancer (Encarta., 2006).

### II-3-2- Facteurs viraux

Les agents infectieux représentent l'une des principales causes de cancer, responsables de 18% des cas dans le monde, la majorité survenant dans les pays en développement (Pisani., 1997). Les localisations organiques les plus fréquemment touchées sont le foie (hépatite B et C, douves du foie), le col utérin (virus du papillome humain), les tissus lymphoïdes (virus d'Esptein-Barr), l'estomac (*Helicobacter pylori*) et l'appareil urinaire (*Schistosoma haematobium*) (IARC., 1995).

Le mécanisme de la cancérogénicité associée aux agents infectieux peut être direct, par exemple par l'intermédiaire de protéines oncogènes produites par l'agent infectieux (virus de papillome humain) ou indirect, en entraînant une inflammation chronique avec nécrose des tissus et régénération (IARC., 1994 ; Zurhansen., 1999).

### II-3-3- Rayonnements

Les rayonnements ionisants de source naturelle, industrielle, médicale ou autre sont responsables de modifications de l'ADN, telles que des mutations, des ruptures et des transpositions. Elles déclenchent le phénomène de carcinogenèse qui se traduira par un cancer après quelques années de latence telle que la leucémie, le cancer du sein et de la thyroïde (United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation. 1994). Le rayonnement solaire est de loin la source la plus importante d'irradiation aux UV et provoque plusieurs types de cancers de la peau (IRAC., 1992).

### II-3-4- Facteurs chimiques

Les composés cancérogènes sont également responsables de ruptures et de translocations chromosomiques. De nombreux agents chimiques sont susceptibles de provoquer directement des cancers à la suite d'une seule exposition, tandis que d'autres sont des initiateurs de cancers, ceux-ci se développant souvent après une longue période de latence ou rencontre avec un autre agent dit promoteur (Encarta., 2006).

Les initiateurs produisent des modifications irréversibles de l'ADN, tandis que les promoteurs stimulent la synthèse d'ADN et l'expression des gènes. Toutefois, si le promoteur affecte l'organisme avant l'agent initiateur, son action est sans conséquence. L'organisme doit être exposé plusieurs fois à ces facteurs, après avoir rencontré l'agent initiateur, pour développer un cancer (Encarta., 2006).

### ▪ Le tabac

La consommation du tabac provoque, en plus de cancer du poumon (Boyle., 1995) des tumeurs du larynx, du pancréas, du rein et de la vessie associée à la consommation d'alcool, elle entraîne aussi une forte incidence de carcinomes de la cavité buccale et de l'œsophage (IARC., 1986). Dans la plupart des pays développés, le tabac est le responsable de plus de 30% des tumeurs malignes (Doll., 1981).

Le risque de cancer du poumon est déterminé par la quantité de tabac consommée quotidiennement, la durée du tabagisme et la profondeur d'inhalation (Boyle., 1995). Pour les fumeurs réguliers, le risque relatif de développer un cancer est plus de 20 fois supérieur à celui des non fumeurs. La fumée du tabac environnementale (tabagisme passif) est également cancérogène, mais le risque est beaucoup moins important (Law., 1996).

### ▪ L'alcool

Chez l'homme, l'alcool est un facteur de risque pour les cancers de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage et du foie (Organisation Mondiale de la Santé., 1999) et peut augmenter le risque du cancer du sein et du cancer colorectal (IARC., 1988). Enfin, l'effet conjugué de l'alcool et du tabac correspond à des risques plus élevés que la somme des risques pris isolément (effet multiplicatif) (Tuyn., 1988).

## II-3-5- Facteurs immunitaires

Le système immunitaire est en mesure de reconnaître les antigènes anormaux qui se trouvent en surface des cellules cancéreuses et de détruire ces dernières. Autrement dit, un cancer ne se développe que lorsque le système immunitaire ne peut plus assumer son rôle. Aussi, tout facteur induisant un déficit immunitaire est susceptible de favoriser le développement d'un cancer. On compte parmi ces facteurs : le sida, les immunodéficits congénitaux et la prise de médicaments (Encarta., 2006).

## II-3-6- L'alimentation

Des études ont attiré l'attention sur le rôle de l'alimentation dans la genèse de certains cancer, les aliments étant incriminés tant que tels (graisse), par déficience (fibres, vitamines) ou par contamination intermédiaire (aflatoxine, nitrites). Le rôle des graisses dans la carcinogenèse est suspecté principalement dans le cas de cancers colorectaux, mais également dans les cancers du sein, de l'endomètre et de la prostate. Les nitrites, provenant du sel utilisé comme conservateur alimentaire, sont accusés d'avoir augmenté les risques de cancer de l'estomac. L'aflatoxine, contaminant de la nourriture stockée en milieu chaud et humide, est incriminée dans les cancers primitifs du foie, en association avec le virus de l'hépatite B (Tubiana., 1991).

## II-3-7- Les médicaments

Certains médicaments utilisés pour le traitement des tumeurs malignes peuvent parfois provoquer des tumeurs secondaires (Selbey ., 1996). Les médicaments exerçant une activité hormonale ou bloquant les effets des hormones peuvent augmenter le risque de certains cancers, hormono-dépendants, tout en réduisant le risque d'autres cancers (White., 2001). Des médicaments comme le diéthylstilbestol, provoquant le cancer du

vagin suite à une exposition transplacentaire, ont été interdits, alors que l'utilisation d'autres médicaments comme la phénacétine (à l'origine de tumeurs urothéliales) a été restreinte (IARC., 2000).

#### **II-4- La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux**

##### **II-4-1- La cellule cancéreuse**

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine puis de l'organe entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). Ces cellules dérivent d'une monoclonale ou de plusieurs cellules d'origine. Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'anomalies de leur génome (génotype). Ces anomalies sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales). Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver, certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (=phénotype) (Costes., 2005).

La cellule tumorale est souvent plus grande que la cellule qui lui a donné naissance, jusqu'à devenir dans certains cas une cellule géante, l'augmentation de taille des cellules n'est pas uniforme au sein d'une même population. Ce phénomène est désigné par le terme d'anisocytose. Cette caractéristique n'est cependant pas spécifique aux lignées cancéreuses (Leclers., 2004). Le plasmolème est modifié, sa teneur en acides sialiques et en glycosides est augmentée. La mobilité latérale de ces protéines intrinsèques est souvent augmentée (Leclers., 2004). Le cytoplasme présente généralement une basophilie accrue, par augmentation de la quantité d'ARNm. Il est peu abondant, souvent vacuolisé, avec un réseau de filaments d'actines désorganisé et une augmentation du nombre des ribosomes (Hamahand., 1996). Le noyau plus volumineux, il est souvent hyperchromatique et les nucléoles sont plus nombreux et mieux visibles (Scotté., 2002). La membrane nucléaire est épaissie et forme souvent des invaginations intranucléaires. Le nombre des mitochondries est réduit, celles-ci sont parfois fragmentées et présentent un nombre de crêtes inférieures à celui des cellules non cancéreuses. De plus, les enzymes mitochondriaux peuvent être altérées ou quantitativement réduites (Hamahand., 1996).

##### **II-4-2- Le tissu cancéreux**

Le tissu cancéreux est constitué d'une prolifération cellulaire néoplasique ou parenchyme tumoral et d'un tissu conjonctivo-vasculaire normal ou stroma tumoral (Yeker., 1985).

La classification du parenchyme cancéreux est établie en fonction de la disposition des cellules, on distingue : un dispositif massif; on a beaucoup de cellules et peu de stroma, un dispositif figuré; il peut être cordonal, glanduliforme, papillaire ou alvéolaire, un dispositif dispersé; les cellules y sont dispersées et indépendantes, un dispositif remanié; les remaniements sont notamment de type circulatoire et provoquent des nécroses et des hémorragies (Coster., 2005).

Le stroma est un tissu conjonctivo-vasculaire nourricier et de soutien qui se développe à partir du tissu normal de l'hôte, au fur et à mesure que la tumeur augmente de volume. La prolifération cellulaire néoplasique stimule le développement du tissu conjonctif et des vaisseaux qui vont ainsi entourer et pénétrer le parenchyme néoplasique. L'importance du volume tumoral résulte ainsi à la fois de la prolifération néoplasique et du stroma conjonctivo-vasculaire dont le développement est induit par le parenchyme tumorale (Yaker., 1985).

## II-5- Les étapes de la cancérogenèse

Le cancer se présente habituellement comme une tumeur formée d'une masse cellulaire qui est l'aboutissement d'une série de transformation pouvant se dérouler sur une période de plusieurs années. La cancérogenèse est donc un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et, finalement, à un stade précoce de cancer. Le développement du cancer se divise en trois grandes étapes initiation, promotion et progression (Medi-Sphere., 1998).

### II-5-1- L'initiation

L'initiation est la première phase de la cancérogenèse. Elle ne concerne qu'une seule cellule qui est ainsi "initiée" sur la voie de la cancérisation (Scotté., 2002).

Cette étape correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral,...). On admet généralement que la transformation maligne ne touche qu'une cellule (leucémie myéloïde chronique) ou un petit nombre de cellule (cancer du sein, de l'estomac, de la peau) (Dustin et al, 1981). Les altérations du matériel génétique sont de différents types selon qu'il s'agit de mutations, d'aberration chromosomiques ou de dommages primaires de l'ADN. Si cette altération est stabilisée après une ou deux réplifications cellulaires, les cellules sont alors dites "initrées". L'exposition à des agents initiateurs peut induire une mutation dans un proto-oncogène ou des gènes suppresseurs de tumeurs. Ces gènes interviennent entre autres dans la transduction des signaux mitogènes, le contrôle de la transcription et la régulation du cycle cellulaire. Les cellules perdent le contrôle de la division homéostatique, de la différenciation ou de la mort cellulaire programmée (apoptose) (Volgestein et Finzler., 1993).

### II-5-2- La promotion

La promotion est un processus pouvant se prolonger pendant plusieurs décades au cours du quel la cellule initiée se transforme en cellule pré-néoplasique (Palan., 1996). Cette phase se traduit par une multiplication active des éléments cellulaires. Elle est la conséquence de perturbations de mécanismes régulateurs de la prolifération cellulaire. Elle résulterait de l'action prolongée (plusieurs années) de facteurs promoteurs (carcinogènes) dont l'action s'exercerait sur les cellules par le truchement de la membrane cellulaire (Yaker., 1985).

### II-5-3- La progression

Au cours de cette phase, les cellules pré-néoplasique évoluent en cellules néoplasiques ou cancéreuses correspond à un emballement du processus tumoral dû à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales les cellules cancéreuses, à la



persistance du facteur causal ou à des perturbations dans les mécanismes de défense (Palan., 1996).

Cette phase se caractérise par une grande instabilité génomique faisant appel à des remaniements de gènes et/ou de chromosomes, à des translocations, des recombinaisons, des amplifications de gènes. Des mutations d'oncogènes et/ou de gènes suppresseurs de tumeurs sont également impliquées dans cette étape de progression (Boyer et al, 1999). Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus avoisinants ou essaimer vers d'autres organes et former des tumeurs secondaires appelées métastases (Palan., 1996).

#### II-5-4- La métastase

La métastase est définie par la capacité des cellules tumorales à quitter la tumeur primitive, à migrer et à s'implanter dans un organe à distance puis à proliférer, formant ainsi de nouveaux foyers tumoraux (Plussière., 2007).

Le processus métastatique est régulé par les gènes suppresseurs de métastases qui sont caractérisés par une diminution de l'expression dans les cellules métastatiques par rapport aux cellules tumorales non métastatiques. Le clinicien sait que tous les cancers ne fournissent pas des métastases avec la même fréquence (Magnol et al., 1983; Lrra.,1984; steeg.,2003). La notion de métastase est intimement liée à celle de tumeur maligne. En effet, à de rares exceptions près (carcinome basocellulaire) tous les cancers sont métastasiants. En revanche, les tumeurs bénignes ne possèdent pas cette propriété à l'exception de rares tumeurs (Yaker., 1985).

La dissémination métastatique est associée à l'invasivité tissulaire locale des cellules tumorales, caractérisée par la propriété de ces cellules de pénétrer et de migrer dans les tissus normaux voisins du foyer tumoral (Palussière., 2007), alors que, les cellules cancéreuses migrantes vont se disséminer par deux voies: lymphatique et sanguine (Yaker., 1985).

##### ▪ Voie lymphatique

Les métastases migrent jusqu'au ganglion le plus proche, les coulées néoplasiques effondrent la paroi des vaisseaux lymphatiques peri-tumoraux et pénètrent leur lumière. Le destin des cellules est variable, elles peuvent être détruites ou y rester quiescentes, elles se fixent dans les ganglions, s'y multiplient et donnent lieu alors à une métastase ganglionnaire, elles peuvent traverser le ganglion et gagner ainsi les lymphatiques efférents. Après plusieurs relais ganglionnaires, les cellules atteignent le canal thoracique et se déversent dans la circulation sanguine (Larra., 1984).

##### ▪ Voie sanguine

Les métastases empreintes la circulation veineuse jusqu'au cœur d'où elles sont renvoyées vers de multiples organes. Il peut aussi exister une thrombose tumorale des veines, s'étendant de proche en proche. Connaissant le siège de la tumeur primitive et le schéma général de la circulation sanguine, il est facile de prévoir la topographie des métastases, nous distinguerons un type pulmonaire, un type hépatique, un type cave et un

type porte (Magnol et al., 1983; Larra., 1984). Les métastases ont des destinations privilégiées: les poumons, le foie, les ganglions, le cerveau, les os et plus particulièrement la moelle osseuse. Elles peuvent y rester inactives pendant plusieurs années avant de se mettre à proliférer. Une dernière étape est l'acquisition d'une résistance aux défenses naturelles de l'organisme ainsi qu'aux traitements (Almehdi et al., 2000).

## II-6- Anomalies génétiques et cancer

Le point de départ du processus de cancérisation est l'altération du matériel génétique d'une cellule. Toutes les mutations ne sont toutefois pas susceptibles d'entraîner la formation d'un cancer. Un des gènes qui régule les mécanismes vitaux de la cellule comme la division, la différenciation, la réparation au niveau de l'ADN ou l'apoptose, doit être touché. De plus, une seule mutation n'est pas suffisante pour transformer une cellule saine en cellule cancéreuse.

La cancérogenèse est un processus à multi-étapes dans le quel les cellules normales acquièrent une malignité complète. Ces incidences donnent lieu conjointement à l'activation d'un oncogène, provoquant une prolifération incontrôlée de la cellule et à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur qui déjoue l'élimination par apoptose, des cellules endommagées (Busch., 1982; Weinberg., 1984).

Les principaux gènes impliqués dans le phénomène de la cancérisation sont les proto-oncogènes et les anti-oncogènes.

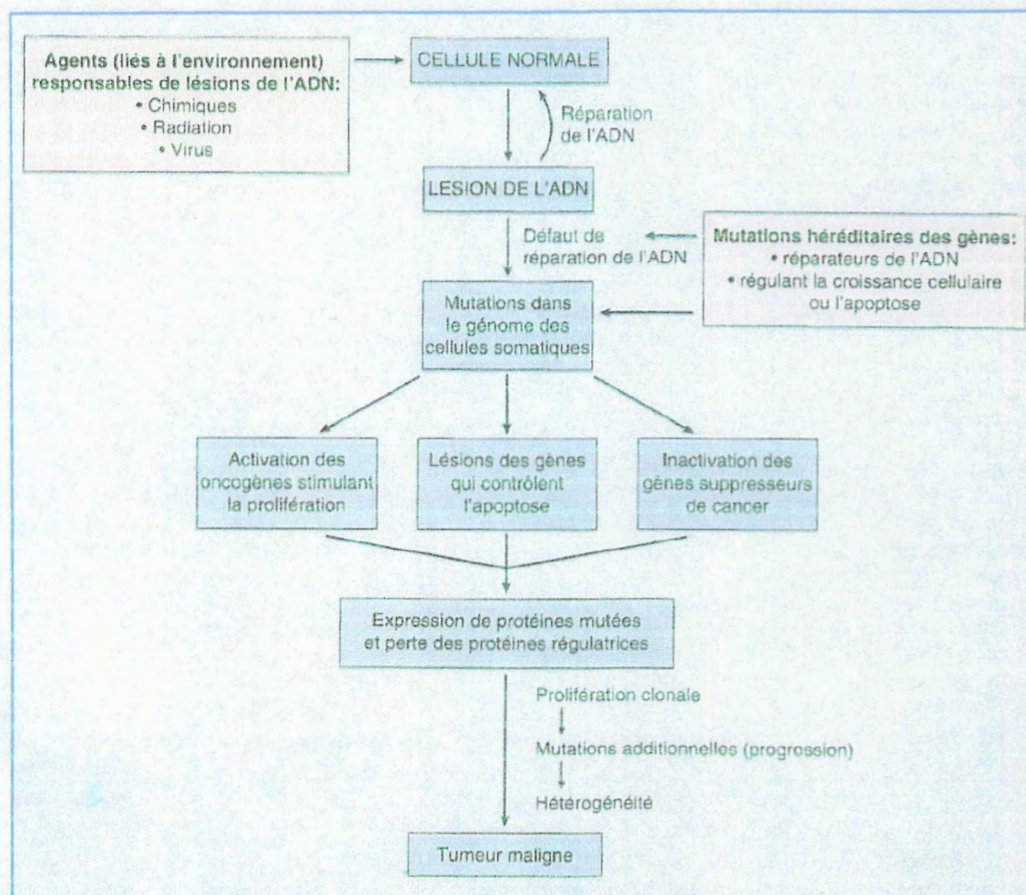


Figure 7. Schéma simplifié des mécanismes moléculaires du cancer (Dr GUEJ., 2005).

### II-6-1- Les proto-oncogènes

Ces gènes codent pour des protéines de fonctions variées favorisant la croissance cellulaire. Un grand nombre d'entre elles sont des facteurs de transcription, des effecteurs intracellulaires de la transmission du signal telles que les protéines G et les tyrosines kinases. D'autres jouent un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire comme la protéine anti-apoptotique bcl-2 mais aussi des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine (Wack., 2005). Lorsqu'ils sont activés par des mutations, ils deviennent des oncogènes, c'est-à-dire qu'ils contribuent au passage des cellules d'un phénotype normal à un phénotype cancéreux (Hollestein et al., 1991; Seeiro et al., 2000).

La production exagérée de protéines oncogènes peut être due à l'expression exagérée d'oncogènes: cette expression exagérée peut être liée à une duplication du gène, à un mal positionnement du gène qui l'active spécifiquement, toutes aboutissent à l'augmentation de production de protéines oncogènes. Cette hyperproduction stimulant la prolifération cellulaire (Scotté., 2002).

#### ▪ La protéine Ras

Des protéines normales codées par les proto-oncogènes "ras" (gènes normaux) transmettent à l'état normal des signaux de stimulation, dans le sens: récepteurs aux facteurs de croissance; protéine Ras activée transférant une information dans le hyaloplasme. Si les gènes ras sont mutés (oncogènes), les protéines synthétisées sous contrôle de ces oncogènes sont constamment activées, même en l'absence de facteur de croissance. Ces produits d'oncogènes que sont les protéines Ras hyperactives, sont présents dans 25 % des cas de tumeurs solides (épithélium respiratoire, digestif, cutané). (Lodich., 2005).

#### ▪ La protéine Myc

Les cellules normales produisent des facteurs de transcription Myc en cas de stimulation de leurs récepteurs de surface par des facteurs de croissance. Ces protéines activent des gènes de prolifération cellulaire. L'oncogène myc produira d'importantes quantités de protéine nucléaire Myc, et cela en l'absence de facteurs de croissance.

De manière similaire, les gènes codant pour des récepteurs peuvent être aussi des oncogènes : dans ces conditions, des récepteurs anormaux émettront en continu des signaux de prolifération dans le hyaloplasme. Les cellules de cancer du sein ou de l'ovaire possèdent ainsi fréquemment des récepteurs anormaux (Lodich., 2005).

### II-6-2- Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Les anti-oncogènes ou onco-suppresseurs sont des gènes qui, curieusement, peuvent, lorsqu'ils sont absents (perte d'une partie de chromosome), ou déficients, être à l'origine de certains types de cancers. Ces gènes codent des protéines ayant (directement ou non) un effet répresseur sur certains oncogènes. On comprend donc que leur déficience permette l'expression de ces oncogènes. Les tumeurs observées dans ce type de déficience ont le plus souvent un caractère héréditaire. Il s'agit alors d'une transmission récessive. Un seul exemplaire du gène normal suffit au fonctionnement de la cellule. Les tumeurs ne s'expriment que si la délétion est homozygote. La première délétion est

d'origine héréditaire : sur les deux allèles d'un anti-oncogène transmis par les parents, l'un est défectueux (Etienne., 1999).

L'anomalie reste muette tant que l'autre allèle suffit aux besoins cellulaires. Ce sera donc la délétion ou la mutation du deuxième allèle sain situé sur l'autre chromosome qui révélera l'anomalie en déclenchant ou participant à la cancérogenèse (Etienne., 1999; Scotté., 2002).

Le gène suppresseur de tumeur qui a été le plus étudié est p53. Il est ainsi nommé car il code une phosphoprotéine nucléaire de 53KD qui fonctionne comme un facteur de transcription (Winter., 2000). Le gène est muté dans plus de 40%des tumeurs humaines. P53 est impliqué dans plusieurs processus cellulaires. Son a un rôle majeur dans la transition de la phase G<sub>1</sub> à la phase S du cycle cellulaire. Dans sa forme native, p53 empêche à la cellule d'entrer en phase S, mais lorsqu'il est phosphorylé, cette fonction est perdue. Ceci fait partie de la régulation normale du cycle cellulaire. Les mutants p53 ne parviennent pas à arrêter leur cycle en ce point de contrôle. On a également montré que p53 régule la réponse de la cellule à un endommagement de l'ADN (Winter., 2000), ceci via deux voies séparées: le niveau de protéine p53 dans le noyau augmente après un endommagement de l'ADN. Ceci peut empêcher la cellule d'entrer en phase S avant réparation des dégâts (Maltzman., 1984), ou bien p53 peut être impliqué dans l'induction de la mort cellulaire via l'apoptose (Lotem., 1991).

Les deux processus réduisent le risque d'endommagement de l'ADN qui peuvent conduire à des mutations qui peuvent elles mêmes provoquer la formation de tumeurs en raison de ces fonctions, p53 a été surnommé le "gardien de génome" (Winter., 2000).

### II-6-3- Les gènes de maintien de l'intégrité (care takers)

Des agents toxiques (rayon X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner les lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité code pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome. En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place, s'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. Au cours du cycle cellulaire, il existe des points de contrôle systématiques où le génome est vérifié. L'altération des allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue au cancer, par instabilité génétique (accumulation de mutation conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes). Ils sont impliqués dans la progression tumorale sur le mode récessif (Costes et al., 2005).

## II-7- Principes du traitement des cancers

### II-7-1- La chirurgie

La chirurgie est la modalité thérapeutique la plus ancienne et la mieux connue du traitement des tumeurs solides. Son but est d'enlever la totalité de la tumeur ainsi que ses prolongements éventuels dans les tissus voisins (Yaker., 1985).

### II-7-2- La radiothérapie

La radiothérapie constitue un traitement qui utilise la propriété qu'ont les radiations ionisantes de détruire les cellules tumorales, par la rupture des chaînes d'ADN et d'ARN. Ses indications dépendent essentiellement de l'extension du volume de la tumeur et de sa situation topographique (Yaker., 1985; Magniol et al., 1983; Larra., 1984).

### II-7-3- L'immunothérapie

L'objectif des traitements est de détruire les cellules tumorales par l'induction d'une réponse immunitaire cytotoxique et spécifique. Les systèmes effecteurs impliqués sont des anticorps et des cellules T8 cytotoxiques (Negrier., 1998).

### II-7-4- La chimiothérapie

La chimiothérapie constitue le traitement médicamenteux du cancer. Cette voie thérapeutique, qui connaît des progrès de plus en plus marqués; utilise des substances cytotoxiques. L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir une concentration suffisante de la substance cytotoxique dans la tumeur pendant une durée qui permet une efficacité maximale (Scotté., 2002).

### II-7-5- La thérapie génique

Depuis les dernières années, cette thérapie connaît une progression fulgurante. Bien qu'elle se présente comme une méthode révolutionnaire et très prometteuse, il n'en reste pas moins que les recherches à son sujet sont loin d'être achevées. A l'évidence, si le champ d'applications de la thérapie génique apparaît immense, la tâche qui reste à accomplir l'est également. En revanche, il est possible de postuler que d'ici une vingtaine d'années, cette technique permettra de guérir des maladies actuellement incurables. Dès 1978, date de l'isolement des premiers gènes humains, l'identification de plusieurs d'entre eux a été faite dans le but de mieux les connaître et de comprendre leur fonction. De surcroît, le mauvais fonctionnement de certains gènes a été associé à une maladie en particulier. Ces dernières résultent généralement du fait que le gène en question déclenche une production insuffisante de protéines. C'est à ce niveau là que la thérapie génique intervient en corrigeant le défaut du gène incriminé (Wack., 2005).

La thérapie génique est l'insertion délibérée de matériel génétique dans l'organisme d'un patient pour corriger un défaut précis à l'origine d'une pathologie, que ce soit à titre curatif ou préventif (Rapport de l'Office of Technology Assesment OTA., 1984).

Cette définition inclut à la fois la thérapie du gène c'est-à-dire la réparation de gènes dont l'altération est responsable de maladies, objectif qui prévalait en 1983 pour les maladies génétiques après la mise au point des premiers vecteurs, et l'utilisation de gènes comme nouveaux types de médicament (Wack., 2005).

A l'origine, la cible la plus logique de la thérapie génique a paru être le domaine des maladies mono géniques héréditaires : cette approche repose sur la certitude que pour ces affections, les personnes porteuses d'un gène sain, ne développeraient pas la maladie. Par ailleurs, les gènes responsables de nombreuses maladies génétiques étaient connus avec précision, grâce à l'action menée notamment par l'association française contre les

myopathies. Mais les champs d'application de la thérapie génique se sont ensuite diversifiés (Wack., 2005).

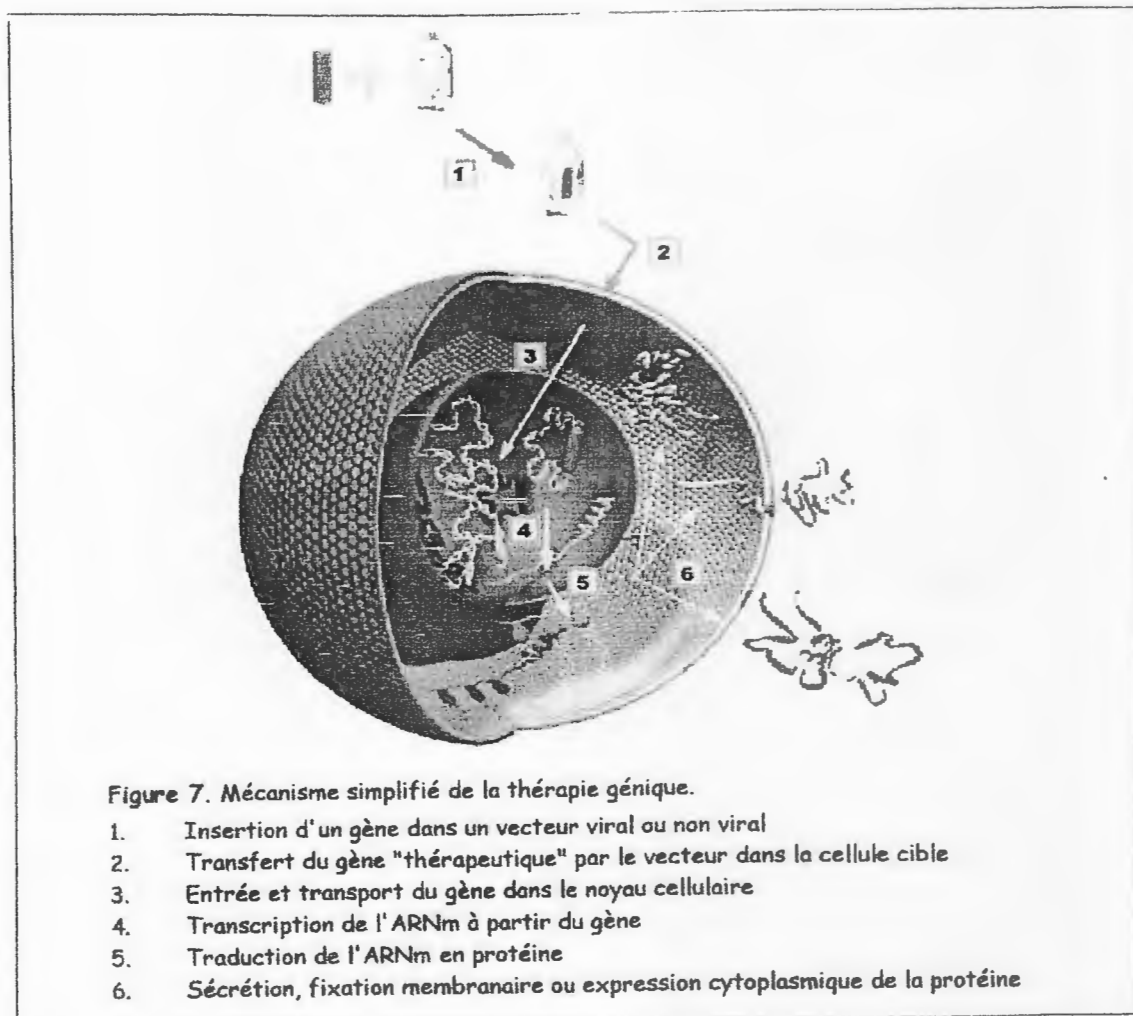


Figure 8: Mécanisme simplifié de la thérapie génique (Wack., 2005).

Il existe trois méthodes :

- La thérapie génique *ex vivo* qui consiste à prélever sur le patient les cellules cibles, à les modifier génétiquement avec le vecteur porteur du gène thérapeutique puis à les réintroduire chez le patient. Cette méthode est utilisée en particulier pour les cellules sanguines qui sont facile à prélever et à réintroduire dans l'organisme.

-La thérapie génique *in situ* qui consiste à placer directement au sein du tissu cible le vecteur de transfert. Cette technique est expérimentée, notamment, dans les cas de mucoviscidose (transfert de vecteurs dans la trachée et les bronches), de cancer (injection dans la tumeur d'un vecteur portant le gène d'une toxine, par exemple), ou de dystrophie musculaire (injection dans le muscle d'un vecteur porteur du gène de la dystrophie).

-La thérapie génique *in vivo* qui consiste à injecter le vecteur portant le gène thérapeutique directement dans la circulation sanguine; le vecteur est alors censé atteindre spécifiquement les cellules cibles.

### ▪ Thérapie génique et cancer

La majorité des essais cliniques impliquant une thérapie génique a été dirigée contre des cellules tumorales. Sachant que les tumeurs prennent naissance par suite d'une mutation d'un gène, il est théoriquement possible d'empêcher la croissance ultérieure de cellules tumorales en remplaçant les gènes suppresseurs de tumeurs défectueux. Une grande variété d'approches est actuellement en cours de développement du fait de la grande diversité des gènes- médicaments utilisés. La thérapie suppose nécessairement plusieurs éléments:

- Un gène "médicament", qui peut avoir diverses fonctions;
  - Une fonction de stimulation du système immunitaire directement contre la tumeur; ceci est l'immunothérapie.
  - Une fonction de restauration de l'expression du produit des gènes perdus au cours de la cancérogenèse tels que des anti-oncogènes ou la forme sauvage des gènes suppresseurs de tumeurs.
  - Une fonction "suicide", par des gènes qui codent pour des enzymes permettant la transformation d'une prodrogue en une drogue cytotoxique.
- Un vecteur, pour transporter ce gène, qui peut être un virus modifié ou de nature chimique; polymère ou lipide.
- Une cellule cible ou le gène va s'exprimer.

En thérapie génique, les trois impératifs distincts à prendre en considération, sont: une délivrance du gène dans la tumeur, une régulation de l'expression de ce gène et une efficacité thérapeutique (Wack., 2005).

Une approche potentiellement utile pour tuer spécifiquement les cellules tumorales est leur transfection avec le gène de la thymidine kinase du virus de l'herpès. Cette enzyme diffère considérablement de son équivalent humain et peut phosphoryler un plus large spectre de substrats. Un substrat ne pouvant être utilisé par la thymidine kinase humaine est le gancyclovir. Ce composé n'est toxique dans les cellules humaines, mais, ses dérivés phosphorylés sont très toxiques. Transférer le gène de la thymidine kinase de l'herpès à des cellules tumorales les rend donc spécifiquement sensibles à un traitement par du gancyclovir. Il y a deux autres avantages à cette méthodologie:

- La thymidine kinase n'est active que dans les cellules qui répliquent leur ADN et ainsi les cellules non tumorales ont moins de chance d'être affectées.
- Les molécules de gancyclovir phosphorylé, qui ne sont produites que dans les cellules tumorales ayant acquis le gène, sont exportées vers les cellules tumorales qui les entourent par des jonctions gap. Ceci conduit à augmenter grandement la proportion de cellules tumorales affectées. Cette approche, utilisée dans des tumeurs ovariennes et cérébrales (Winter., 2000).

Jusqu'ici, aucune approche de thérapie génique n'a été en mesure d'éradiquer toutes les cellules tumorales d'un patient. Il se pourrait que la thérapie génique ne soit jamais suffisante par elle-même mais devienne un traitement additionnel à utiliser en conjonction avec de la chirurgie et des thérapies conventionnelles par des médicaments ou des radiations (Winter., 2000).

## CHAPITRE III : LES ALTERATIONS DES COMPOSANTS DU CYCLE CELLULAIRE ET LES POINTS DE SURVEILLANCE DANS LES TUMEURS HUMAINES

Le cancer est une classe de maladies dans lesquelles des modifications génétiques se produisant à l'intérieur de clones cellulaires entraînant la production de populations cellulaires dont la croissance incontrôlée peut perturber la fonction tissulaire et aboutir à la mort de l'organisme. Une personne sur trois environ est touchée par le cancer au cours de sa vie. Ce chiffre peut paraître extrêmement élevé, mais si l'on considère les  $10^{14}$  cellules environ qui composent l'être humain, chacune d'elles pouvant, en théorie, se transformer en cellule cancéreuse au cours de nombreuses dizaines d'années de vie, cette maladie est en réalité remarquablement rare à l'échelle cellulaire. Comment cela est-il possible ? Le cancer est rare, en partie du moins parce que de multiples altérations génétiques sont nécessaires pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. En outre le cycle cellulaire est hautement régulé et les activités qui tendent à entraîner la prolifération cellulaire sont régulées par un réseau de voies de rétrocontrôle. Signalons également que certaines mutations provoquant le cancer sont délétères pour les cellules normales. Grâce à ces contrôles, la plupart des cellules dont les voies de contrôle de la croissance sont perturbées sont éliminées par des mécanismes de soutien qui les poussent au suicide par apoptose. De nombreux types de cancer, mais pas tous, sont dus à une mauvaise régulation de la croissance lors des phases  $G_1$  et  $G_2$ . Les cellules qui ont perdu cet aspect de régulation de la croissance sont dites transformées (Thomas., 2004).

### III-1- Activation des voies moléculaires de la transition $G_1/S$ dans les cancers

Les cellules cancéreuses présentent des anomalies de l'activité de deux classes de gènes. Les oncogènes sont des gènes dont l'activation inappropriée peut entraîner la transformation oncogénique (cancéreuse) des cellules. Les produits protéiques de la plupart des oncogènes sont des régulateurs de la croissance et de la prolifération cellulaire, généralement des composants de voies de transduction de signaux contrôlés par des mécanismes de rétrocontrôle. Les suppresseurs de tumeurs sont des gènes dont l'inactivation peut aboutir à la transformation cancéreuse. Leurs produits protéiques inhibent généralement les produits des oncogènes ou régulent négativement la prolifération cellulaire. Plusieurs gènes intervenant dans le contrôle du point de restriction peuvent agir comme des oncogènes. Et au moins deux peuvent agir comme des suppresseurs de tumeurs (Thomas., 2004).

La plupart des oncogènes fonctionnent normalement dans les voies de transduction des signaux qui ont lieu en aval des signaux stimulant le déroulement du cycle cellulaire. Leur activation inappropriée peut imiter les effets d'une stimulation mitogène persistante, soustrayant ainsi les cellules aux contrôles environnementaux normaux et les conduisant à la prolifération incontrôlée et au cancer. Par exemple, les protéines Ras participent aux voies de signalisation qui mènent à l'activation de la cascade des MAP/ERK kinases (MAP kinase: protéine kinase activées par les mitogènes; ERK: kinase régulée par les signaux extracellulaires) et à l'expression de la cycline D. l'activation inappropriée de Ras dupe la cellule en lui faisant croire qu'elle reçoit des signaux mitogènes, l'amenant ainsi à exprimer la cycline D, à phosphoryler pRb et à proliférer. Les gènes des protéines Ras font partie des gènes les plus fréquents mutés dans les cancers humains (Thomas., 2004).



D'autres protéines participant au contrôle du point de restriction peuvent également fonctionner comme des oncogènes si elles sont hyperactivées. Il s'agit notamment de E2F, de la cycline D et de CDK4. Dans chaque cas, l'activation de la protéine déclenche la transcription inappropriée des gènes promoteurs du déroulement du cycle cellulaire, court-circuitant le point de restriction et conduisant à des cycles cellulaires incontrôlés et à la transformation cancéreuse (Thomas., 2004).

Le gène pRb compte parmi les suppresseurs de tumeurs les mieux caractérisés. Comme mentionné précédemment, la fonction première du gène pRb est de bloquer le déroulement du cycle cellulaire jusqu'à ce qu'il soit inactivé en réponse à une stimulation mitogène. Il n'est donc pas surprenant que la perte de pRb puisse entraîner un déroulement anormal du cycle cellulaire, puis le cancer. Les rares personnes qui héritent d'un gène Rb inactivé sont prédisposées aux rétinoblastomes pendant leur enfance et aux ostéosarcomes pendant leur vie d'adulte. L'absence localisée d'un autre gène Rb due à une mutation somatique dans une cellule unique pendant la vieillesse peut déclencher le développement du cancer (Thomas., 2004).

E2F est un suppresseur de tumeur, car il s'oppose au déroulement du cycle cellulaire avant le point de restriction lorsqu'il est associé à la protéine pRb; cependant, il peut également fonctionner comme un oncogène, puisqu'il favorise le cycle cellulaire lorsque le pRb est inactivée (Thomas., 2004).

Dans bon nombre de cancers humains, les cyclines D et leurs kinases associées (Cdk4, Cdk6) sont activées directement, ou indirectement par l'intermédiaire de déficiences en CKI (Malumbres., 2001). Par exemple, la cycline D1 est surexprimée dans 70% des lymphomes du manteau. La cycline E est fréquemment amplifiée dans les tumeurs humaines, et une élévation de la cycline E est corrélée avec des taux faibles de p27<sup>kip1</sup> et un mauvais pronostic chez les jeunes patientes atteintes du cancer du sein. Le facteur p27<sup>kip1</sup> est fréquemment sous exprimé dans différents carcinomes (sein, colon, estomac, poumons et prostate). D'autres anomalies génétiques affectent les protéines Cdk4, Cdk2, cycline E, ainsi que les CKI p15<sup>INK4B</sup>, p16<sup>INK4A</sup> et p57<sup>kip2</sup> (Grandori ., 2000; Felsher., 1999).

### III-2- Point de contrôle en G<sub>2</sub>

Les défauts du point de contrôle en G<sub>2</sub> sont associés au cancer. Cela peut paraître étrange étant donné que les cellules n'atteignent pas la phase G<sub>2</sub> à moins d'être déjà engagées dans un cycle de prolifération. En réalité, les erreurs qui se produisent lors de la mitose sont le plus susceptibles d'aboutir au cancer lorsqu'elles perturbent la fonction du point de contrôle en G<sub>1</sub>, lors du cycle cellulaire suivant. Un exemple spécifique permet probablement de mieux comprendre ce processus.

Supposons qu'une cellule reçoive une dose de radiations qui endommage une base nucléotidique dans le gène codant la protéine de sensibilité au rétinoblastome (pRb). Si cette lésion se produit au cours des phases S ou G<sub>2</sub>, l'information contenue dans la copie du gène non lésé peut être utilisée pour réparer la lésion. Le retard du cycle cellulaire augmente les chances de réussite de la réparation. En revanche, si le point de contrôle échoue, la cellule entre en mitose, les chromatides sœurs sont séparées l'une de l'autre et cette lésion n'est jamais réparée. Par conséquent, une cellule fille issue de cette division

contient un gène de la protéine pRb déficient, ce qui affaiblit sa capacité à réguler sa croissance au moment du point de restriction de la phase G<sub>1</sub> suivante. La perte de gènes suppresseurs de tumeurs, tels que pRb et p53, est une cause majeure de cancer.

Le point de contrôle en G<sub>2</sub> évite ces problèmes en détectant les lésions de l'ADN et en retardant l'entrée en mitose jusqu'à ce que la lésion soit réparée ou en déclenchant le suicide par apoptose de la cellule. Ce point de contrôle fonctionne en modulant les activités des composants qui contrôlent la transition G<sub>2</sub>/M (Thomas., 2004).

### III-3- Déficience des points de surveillance du cycle cellulaire dans les cancers

Le gène suppresseur de tumeur p53 est muté dans environ 50% des cancers. En effet, les anomalies de la voie p53 sont fréquentes, même en l'absence de mutation de p53: c'est le cas des amplifications de Mdm2 (qui ont pour effet d'augmenter la dégradation de p53) dans les ostéosarcomes. Les patients porteurs de mutations héréditaires de p53 (environ 80% des sujets atteints du syndrome de Li-Fraumni, une forme héréditaire de cancers touchant l'enfant et l'adulte jeune) présentent une prédisposition aux cancers, avec une incidence élevée de sarcomes, de carcinomes mammaires, cérébraux et de la surrenale, ainsi qu'une fréquence anormale de leucémies (Lane., 1999).

Récemment, des mutations de Chk2 ont été identifiées dans un sous groupe de patients atteints d'un syndrome de Li-Fraumni, mais dont la p53 est normale. Cela souligne l'importance de Chk2 comme gène suppresseur de tumeurs, et de p53 comme substrat de Chk2 (phosphorylation sur la sérine 20) (Lee., 2001).

La kinase ATM est inactivée par mutation de son gène chez les malades atteints d'ataxie-télangiectasie, maladie autosomique récessive dont la caractéristique cellulaire est une déficience des points de surveillances du cycle cellulaire. Ainsi, malgré la présence de coupures dans l'ADN, les cellules de patients atteints d'ataxie-télangiectasie continuent de proliférer et de synthétiser leur ADN, sans s'arrêter ni en phase S, ni en phase G<sub>2</sub>, c'est-à-dire sans laisser au système de réparation de l'ADN le temps d'agir. Il en résulte une hypersensibilité aux radiations ionisantes et aux agents inducteurs de lésions de l'ADN (Sihloh et al., 2003).

### III-4- Activation des kinases dépendantes des cyclines et inactivation des points de surveillance du cycle cellulaire (exemples des virus oncogènes)

L'inactivation par des protéines virales des voies pRb et p53 représente l'un des mécanismes permettant la réplication virale, par induction de la division de la cellule hôte et blocage de sa mort par apoptose. Par exemple, le virus de papillome humain (HPV), responsable de carcinomes du col utérin, contient deux gènes essentiels, E6 et E7. La protéine E6 se lie à p53 et induit sa dégradation, tandis que la protéine E7 se lie à pRb et conduit à sa dégradation. De plus, E7 inactive les CKI (cycline kinase inhibitors) tels que p21cip1. Dans le cas du virus SV40, la même protéine, l'antigène grand T, inactive à la fois p53 et pRb. Certains virus oncogènes peuvent activer directement les complexes cyclines-kinases de la phase G<sub>1</sub>, indépendamment de la protéine p53. Ainsi, le virus du sarcome de kaposi (KSHV/HHV8) code pour une protéine homologue de la cycline D2 qui forme un complexe actif avec la protéine kinase Cdk6. Ce complexe induit également

la dégradation de p27<sup>kip1</sup>, ce qui contribue à l'activation des complexes Cdk4/6-cyclineD (Pommier et., 2003).

**CONCLUSION**

## Conclusion

Les comportements cellulaires sont tous des manifestations du cycle cellulaire, terme à l'origine utilisé pour décrire le comportement des cellules au cours de leur croissance et de leur division. La durée du cycle cellulaire ainsi que son déroulement sont contrôlés aux différents points de transition  $G_1/S$  et  $G_2/M$  mais aussi dans la phase S par des complexes protéiques : cyclines kinases dépendantes des cyclines (CDK). L'activation de ces complexes entraîne la progression de la cellule dans les différentes phases du cycle cellulaire. Une meilleure compréhension des événements moléculaires impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire a révélé que les composants qui régulent la croissance et la division cellulaire jouent également un rôle fondamental dans l'arrêt de la division cellulaire qui accompagne la différenciation cellulaire. Le contrôle du cycle cellulaire est d'une importance capitale dans les maladies humaines tel le cancer, qui est du à une perturbation de la régulation normale du cycle cellulaire.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Alberts B., 2003.** DNA replication and recombination. *Nature*. 421:431-5.

**Al-Mehdi A.B., 2000.** Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attacked tumor cells; a new model for metastasis. *Nat Med*. 6 (1): p.100-2.

**Alnemris ES., Livingston DJ., Nicholson DW., Salvesen G., Thornberry NA., Wong WW and Yuan J., 1996.** Human ICE/CED-3 protease nomenclature. *Cell*, 87-171.

**Arcangioli B., 2003.** Le cycle cellulaire.

**Bartek J., Falck J., Lukas J., 2001.** Chk2 kinase abusymessenger. *Net Rev Mol Cell Bio*, 2: 877-86.

**Bartek J., Lukas J., 2001.** Cell cycle: order from destruction. *Science*, 294: 66-7.

**Bloom J., Pagano M., 2003.** Deregulated degradation of the cdk p27 and malignant transformation. *Seminars Cancer Bio* 13.

**Borgne A., Meijer L., 1999.** Inhibiteurs chimiques des kinases dépendantes des cyclines: recherches et applications thérapeutiques potentielles. *Med Sci*, 15: 496-503.

**Boyer B, Jouanneau J, Tucker G, Valles A.M, Sastre X, Moens G, and Thiery J.P., 1999.** La métastase cancéreuse. *Médecine Sciences* 6, 442.

**Boyle P. Maisonneuve P., 1995.** Lung cancer and tobacco smoking *Lung cancer*, 12: 167-181.

**Busch H., 1984.** Onc genes and other new targets for cancer chemotherapy. *J cancer Res Clin Oncol*. 107 (1):1-14.

**Cabanne. F et Bon enfant J. L., 1980.** Anatomie pathologique (principe de pathologie générale et spéciale). Les presses et l'université laval, Québec. Malouine S. A. éditeur, Paris.

**Campbell NA., 1995.** Biologie. De Boeck, wesmeal,s,a; Bruxelles.  
cancérogène génotoxique ou épigénique ? Recherche des effets génotoxiques par la technique de post-marquage de l'ADN au P<sup>32</sup> en relation avec la métabolisation de l'ochratoxine A.

**CD Collaction Encarta., 2003.**

**CD Universalis 6., 2000.**

**Costes V, Chalet F. P., 2005.** Cellule et tissu cancéreux. Faculté de médecine Necker enfants malade, chap. 9 : 1-4.

- Costes V, Chatelet FP., Mai 2005.** La cellule cancéreuse et le tissu. Chapitre 8 : 1-2
- Daujat S., Neel H., Piette J., 2001.** MDM2: Life without p53. *Trends Genet*, 17: 459-64.
- Doll R, Peto R., 1981.** The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in USA today. *J Natl cancer Inst*, 66: 1191-1308.
- Durocher D., Jackson SP., 2001.** DNA PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme? *Curr Opin Cell Bio*, 13: 225-31.
- Dustin P et Dourov N., 1981.** Leçon d'anatomie pathologique générale. Maloine éditeur, Paris (3<sup>ème</sup> édition) : 292-353.  
Editeur, Paris.
- Ekholm SV., Reed SL., 2000.** Regulation of G<sub>1</sub> cyclin dependent kinases in the mammalian cell cycle. *Curr Opin Cell Biol*, 12: 676-684.
- Elledge SJ., 1996.** Cell cycle checkpoints: Preventing and identity crisis. *Science*, 274: 1664-1672.
- Encarta 2006.**
- Etienne J., 1999.** Biochimie génétique biologie moléculaire, p : 200-346.
- Faucet-Marquis V., 2005.** L'ochratoxine A, contaminant alimentaire, est-elle un
- Freeman L., Kurumizaka H and Alamp, Wolffe., 1996.** Functionnal domains for assembly of histone H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub> into the chromatine of xenopus embryos. En ligne laboratory of molecular embryolog, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda.
- Green DR and Reed JC., 1998.** Mitochondrial apoptosis. *Science*, 281: 1309-12.
- Hames BD., Hooper NM., Houghton JD., 2000.** L'essentiel en biochimie. Porte royal livre BERTI Edition. Paris.
- Hartwell LH., Weinert TA., 1989.** Checkpoints controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 246:629-643.
- Hengarter MO., 2000.** The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 407: 770-776.
- Hmahand W ; Wenberg R., 1996.** Article de référence sur la biologie moléculaire du cancer the hallmarks of cancer cell. 100, 86 : 353-364.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, and Harris C.C., 1991.** P53 mutations human cancers. *Science* 253, 49-53.



- IARC., 1986.** Tobacco smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, vol. 38), Lyon, IARC.
- IARC., 1988.** Alcohol Drinking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 44) , Lyon , IARC Press.
- IARC., 1994.** Hepatitis Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 59), Lyon, IARC Press.
- IARC., 1994.** Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 61), Lyon, IARC.
- IARC., 1995.** Humman papiollomaviruses (IARC Monographs on the evolution of cancerogenic. Risks to humans Vol.64 Lyon. IARCPress.
- IARC., 2000.** Some antiviral and antineoplastic drugs and other pharmaceutical agents (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 76), Lyon, IARC Press.
- Johnson DG., Walker CL., 1999.** Cyclins and cell cycle checkpoints. Annu Rev Pharmacol Toxicol,39: 295-312.
- Kirsch M., 1999.** Intracellular proteolysis. Trends Cell Bio, 9: M42-M45.
- Kitazono A., Matsumoto T: “Isogaba Maware”., 1998.** Quality control of genome DNA by checkpoints. Bio Essays 20: 391-399.
- Kohnk W., 1999.** Molecular interaction map of the mammalian cell cycle control and DNA repair systems. Mol Bio Cell, 10: 2703-34.
- Lacoste N., Côté J., 2003.** Le code épigénétique des histones En ligne. Institut de recherche en santé de Canada (IRSC).
- Larra. F., 1984.** Manuel de cancérologie . Doin éditeurs 1<sup>er</sup> édition troisième tirage. Paris : 5-120.
- Law MR, Hackshaw AK., 1996.** Environmental tobacco smoke. Br Med Bull, 52: 22-34.
- Leatherwood J., 1998.** Emerging mechanisms of eucaryotic DNA replication initiation. Curr Open Cell Bio. 10:742-748.
- Leclers D., 2004.** Conception de récepteurs circulants antilymphangiogénique par clonage de la séquence codante du gène humain VEGF : R3. Application en cancérologie. Thèse N° 100 F, Université de Limoges, Faculté de médecine.
- Levine AJ., 1997.** p53, the cellular gatekeeper for growth and division cell, 88: 323-31.
- Linin B., 1992.** Gènes. Médecins sciences. FLAMMARION. France.

**Lints F., 1991.** Génétique 3 p: 45

**Lodish., Baltimore., Berk., Zipursky., Matsudaira., Darnell., 1997.** Biologie moléculaire de la cellule, p: 178-179.

**Lodish, Baltimore, Berk, Zipursky, Matsudaira, Darnell., 2005.** Biologie moléculaire de la cellule.

**Magnol J.P et Achache S., 1983.** Cancérologie vétérinaire et comparée. Maloine S.A.

**Maltzman W, Czyzyl L., 1984.** UV irradiation stimulates levels of P53 cellular tumor antigen in non transformed mouse cells. Mol cell Biol. 4: 1689-94.

**Marc Maillet., 2000.** Biologie cellulaire c Masson Paris 8<sup>ème</sup> édition, p: 279-311.

**Medi-sphere., 1998.** 83 : 23-7.

**Meijer L., Jezequel A., Roberge M., 2003.** Cell Cycle Regulator s as Therapeutic Target. Progress in Cell Cycle Ressearch, Vol 5. Edition "Life in progress" Roscoff (54 chapitres),549pp.

**Meir P, Finch A , Evan G., 2000.** Apoptosis in development. Nature: 407: 796-801.

**Morgan DO., 1997.** Cyclin dependent kinases: Engines, clocks and microprocessors . Annu Rev Cell Bio, 13:261-291.

**Morin Y., 2003.** La rousse medical p: 160.

**Muzio., Stockwell BR., Stennick HR., Salvesen GS and Dixit VM., 1998.** Aninduced proximity model for caspase 8 activation. J Biol Chem, 273: 30-2926.

**Nakayama KI., Hatakeyma S., Nakayama K., 2001.** Regulation of the cell cycle at the G<sub>1</sub>/S transition by proteolysis of cyclin E and p27<sup>kip1</sup>. Biochim Biophys Res Commun, 282: 853-60.

**Nelsson I., Hoffman I., 2000.** Cell cycle regulation by the cdc25 phosphatase family. Prog cell cycle Res, 4: 107-14.

**Nigg EA., 2001.** Cell division : Mitotic kinase as regulators of cell division an dits checkpoints. Nat Rev Mol Cell Biol 2: 21-32.

**Nowell PC., 1974.** Diagnostic and pronostic value of chromosome studies in cancer. Ann Clin Lab Sci. 4 (4) : 234-40.

**Organisation mondiale de la santé., 1999.** Global Status Report on alcohol, Geneva, OMS.

**Palan RR., 1996.** Clin cancer Res ; 2 :181-5.

**Pelletier M and Valette FM., 2001.** Apoptose et maladies neurodégénératives. La lettre du pharmacologue, 15: 159-167.

**Petit JM., Meftaah A., Julien R., 2002.** Biologie cellulaire.

**Petit JM., Meftah A., Julien R., 1997.** Biologie cellulaire p:55-58.

**Pisani P. Parkin DM, Munoz N, Ferlay J., 1997.** Cancer and infection estimates of the attributable fraction in 1990.

**Planas-Silva MD., Weinberg RA., 1997.** The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Bio*, 9:768-772.

**Pointillart V, Ravaud A et Palussière J., 2005.** Métastase vertébrales, deuxième édition.

**Pommier Y et Kohn KW., 2003.** Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *Médecine Sciences*, 19 : 173-86.

**Pommier Y., 1994.** Les ADN topoisomérases, gardes-barrières du génome et leur sabotage par les antibiotiques et anticancéreux. *Med Sci*, 10: 953-5.

**Potter JD., 1997.** Food, Nutrition and the prevention of cancer a global perspective, Washington, DC, American Institute for Cancer Research.

**Ren B., Cam H., Takahashi Y ., 2002.** E2F integrates cell cycle progression with DNA repair, replication and G<sub>2</sub>/M checkpoints. *Genes Dev*, 16: 245-56.

**RICCI JE.** Les mécanismes moléculaires de l'apoptose en ligne INSERM 4526, Nice, France.

**Ridgway P., Almouzni G.** Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. En ligne.

**Rolon PA, Smith JS, Muflorz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch X, Liamosas F, Meijer**

**Russell P., 1998.** Checkpoints on the road to mitosis. *Trends Biochem Sci*, 23:399-402.

**Scotté , Colonna P, Andrien JM., 2002.** Cancérologie générale. 8-35.

**Seeiro R.A, Jenkins G.J, Lyons B.P, Harvey J.S, and Parry J.M., 2000.** Genotypic mutation analysis in the p53 gene of benzo (a) pyrene-treated European loounder (*Platichthys flesus*). *Mutation Research* 468, 63-71.

**Selbey JV, Friedman GD, Herrinton LJ., 1996.** Pharmaceuticals other than Hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds, *cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press 489-501.

- Sherr CJ., Roberts JM., 1999.** CDK inhibitors: positive and negative regulators of G<sub>1</sub> phase progress. *Genes Dev*, 13:1501-12.
- Smits VA, Medema RH., 2001.** Checking out the G<sub>2</sub>/M transition. *Biochim Biophys Acta* 1519: 1-12.
- Steeg P.S., 2003.** Métastase suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev cancer*. 3 (1): p.55-63.
- Stilman B., 1996.** Cell cycle control of DNA replication. *Science*, 274:1659-1664.
- tobacco and alcohol: IARC international case-control study in turin and varese (Italy), Zaragaza and Navarra (spain), Genera (Switzerland) and Calvados (France) *Int J cancer*, 41: 483-491)
- Tomas D., Pollard-Wiliam C., Earnshow., 2004.** *Biologie cellulaire* p: 721-774.
- Tortora GJ., Reynolds Grabowski S., Parent JC., 1993.** *Principes d'anatomie et de physiologie* p: 83-85.
- Tourte M., 2003.** *Biologie cellulaire* p: 23-25.
- Travers J., 1997.** *Immunobiologie*. De Boeck et larrier S.a, department de Boeck university, Paris, Bruxelles.
- Tubiana M., 1991.** *La lumière dans l'ombre: le cancer hier et demain*, Paris, Odile Jacob.
- Turner PC., McLena AG., Bates AD et MRH White., 2000.** *L'essentiel en biologie moléculaire*. Porte royal livre BERTI.
- Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Rerrino F, Benhamou E, Blanchet F, Boffetta P,**
- Crosingnani P, Moral A, Lelmann W., 1998.** Cancer of the larynx/ hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in turin and varese (Italy), Zarakaza and Navarra (Spain), Genera (Switzerland) and Calavados (France) *Int J cancer*, 41:486-491.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation., 1994.** *Sources and Effects of Ionizing Radiation: 1994 Report*, Vienna, UNSC EAP.
- Virots S., 2004.** *Les petites protéines de stress et leur rôle dans la mort cellulaire*.
- Volgestein B et Finzler K.M., 1993.** The multistep nature of cancer. *Trends Genet*. 9 : 138-141.
- WACK S., 2005.** *Etude de modalités Multithérapeutique et Diagnostique Appliquées Au Cancer Du Pancreas*.
- Walboomers JM., 2000.** Human papilloma virus infection and invasive cervical cancer in Peraguay. *Int J Cancer*, 85: 486-491.

**weinberg RA., 1984.** Oncogenes and the molecular basis of cancer. Harvey Lect. 80: 129-36

**White IN., 2001.** Anti-oestrogenic drugs and endometrial cancers toxicol Lett, 120: 21-22

**Wie MC., Zang WX., Cheng EH., Lidstent., Panoutsakopoulou V., Ross AJ., Roth KA., Mac Gregor GR., Thompson CB., Korsmeyer SJ., 2001.** Proapoptotic Bax and Bak: arequisite gateway to mitochondriale dysfunction and death. Science, 292: 727-730.

**Winter PC., Hickey GI., Fletcher HL., 2000.**L'essentiel en génétique p : 81-360.

**Xie S., Wu H., Wang Q., 2001.** Plk3 fonctionnelly links DNA dammage to cell cycle arrest and apoptosis at least in part via the p53 pathway. J Biol Chem, 276: 43305-12.

**Yaker A., 1985.** Cancérologie générale. Anatomie pathologique Ed. 1638 Ben Aknoun Alger. 109-131.

**Yonish-Rouach E, Resnitzky D, Lotem J, Sachs L, Kimchi A, Oren M., 1991.** Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that is inhibited by interleukin-6- Nature. 352: 345-7.

**Zamzami N and Kraemer G., 2001.** The mitochondria in apoptosis l'owpandovas box opens Nat Rev Mol Cell Bio, 2: 7-67.

**Zhou BB., Elledge SJ., 2000.** The DNA dammage response: putting checkpoints in perspective. Nature, 408: 433-9.

**Zur Hausen H., 1999.** Viruses in human cancers. Eur J. Cancer.35: 1174-1181.

Date de soutenance : 21/06/2008

Encadreur : Hassiba ROUIBAH Présenté et soutenu par : HADJI Halima, HAMAIWI Wafia, BOUHNKA Hayet

**MECANISME CELLULAIRE CONTROLANT LE CYCLE  
CELLULAIRE : ASPECT FONDAMENTAUX ET IMPLICATION EN  
CANCEROLOGIE**

**RESUME**

Le cycle cellulaire est une série d'activités par lesquelles passe une cellule depuis la formation jusqu'à la reproduction de cette cellule. Il s'agit de la croissance et de la division d'une cellule unique en cellules filles. Les dérèglements du cycle cellulaire conduisent à des proliférations anarchiques. L'intérêt majeur de l'étude de la régulation du cycle cellulaire et de ces points de surveillance réside dans le fait que ces processus sont souvent déréglés dans les cancers. La connaissance de la régulation du cycle cellulaire est donc fondamentale pour la cancérologie et peut servir à mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques.

**Mots clés :** cycle cellulaire, régulation du cycle cellulaire, points de surveillance, cancers

**SUMMARY**

The cellular cycle is a series of activities through which passes a cell from its formation until its reproduction. The question is the growth and the division of one cell into small cells. The irregularities of the cellular cycle lead to anarchic proliferations. The major interest of the study of the cellular cycle regulation and its supervision lies in the fact that these processes are often irregular in cancers. The knowledge of this regulation is fundamental for cancerology and can help to establish new therapeutic approaches.

**Key words:** cellular cycle, regulation of cellular cycle, supervision lies, cancers

**ملخص**

الدورة الخلوية هي سلسلة من النشاطات التي تمر عبرها الخلية منذ تكوينها إلى غاية تكاثرها. و يتعلق الأمر بالنمو و الإنقسام لخلية واحدة إلى الخلايا البنات. إن خلل الدورة الخلوية يؤدي إلى تكاثر فوضوي. إن الأهمية الكبرى لدراسة تنظيم الدورة الخلوية و نقاط مراقبتها تكمن في أن تطورها غالبا ما يكون غير منظم في أمراض السرطان. إن معرفة تنظيم الدورة الخلوية تكون جد أساسية بالنسبة لعلم السرطان كما يمكن أن تساعد على اكتشاف طرق جديدة للعلاج

الكلمات المفتاحية: الدورة الخلوية، تنظيم الدورة الخلوية، نقاط المراقبة، السرطان.

Jun 2008