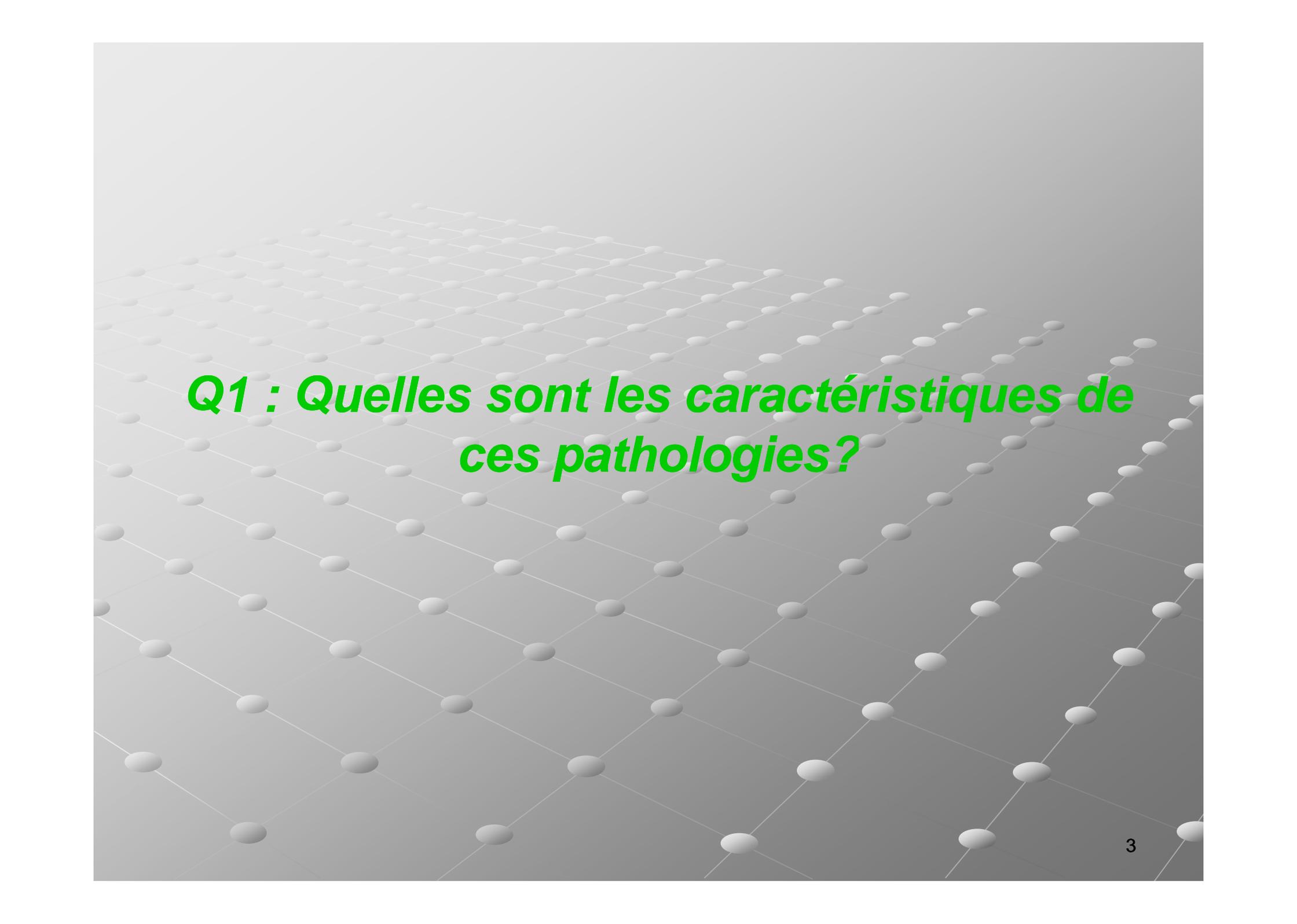




CANCEROGENESE

1. Problème

« Comment les modifications des caractères génétiques entraînent-elles des pathologies? »



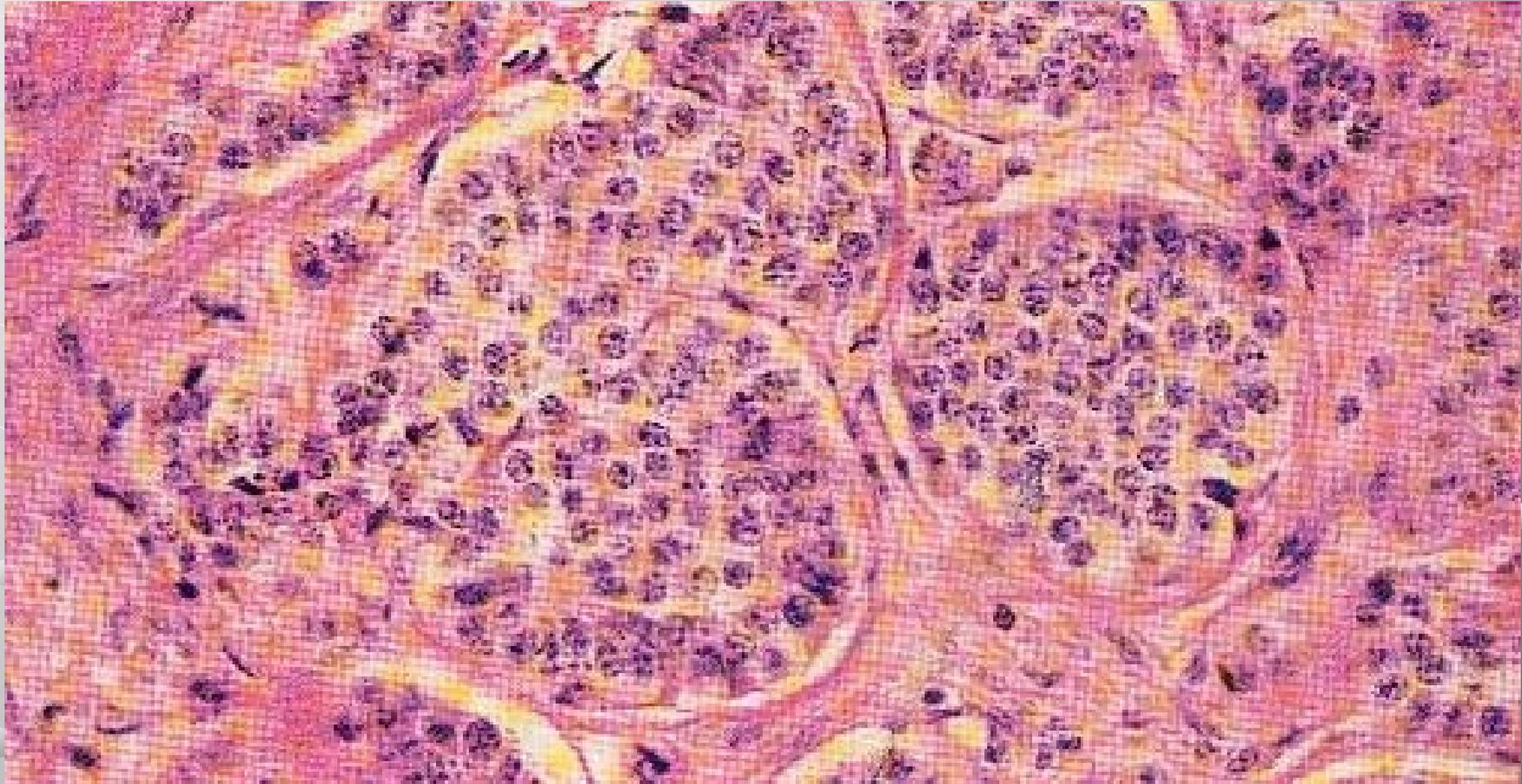
Q1 : Quelles sont les caractéristiques de ces pathologies?

2. Faits d'observation

2.1. A l'échelle de la tumeur :

2.1.1. Etude histologique d'une tumeur bénigne

Tumeur d'origine neuroendocrine



2. Faits d'observation

2.1. A l'échelle de la tumeur :

2.1.2. Aspect histologique d'un foie rempli de nodules métastatiques de tumeur pulmonaire

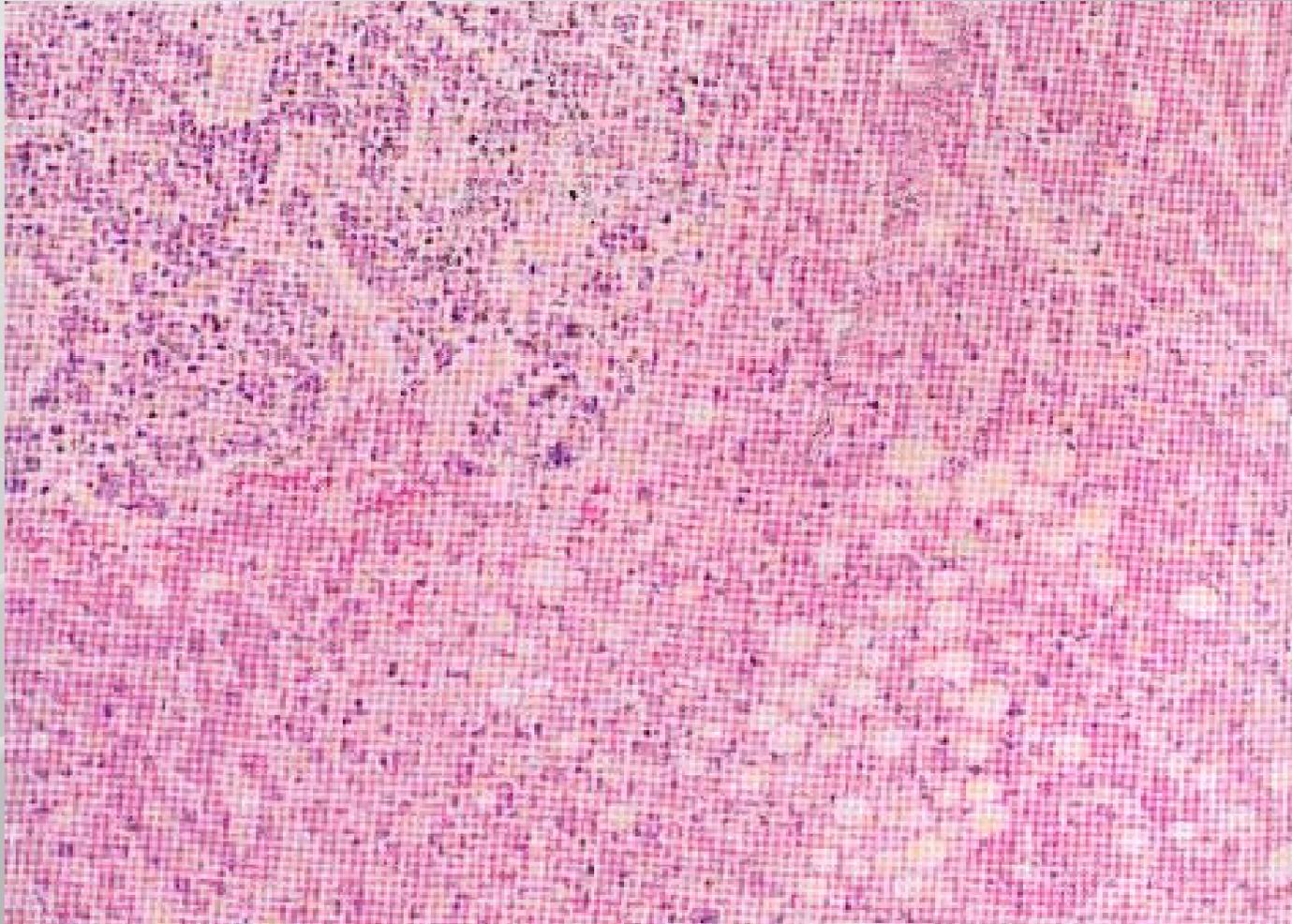


2. Faits d'observation

2.1. A l'échelle de la tumeur :

2.1.2. Etude histologique d'une tumeur maligne

Tumeur maligne d'origine pulmonaire dans un foie humain



2. Faits d'observation

2.1. A l'échelle de la tumeur :

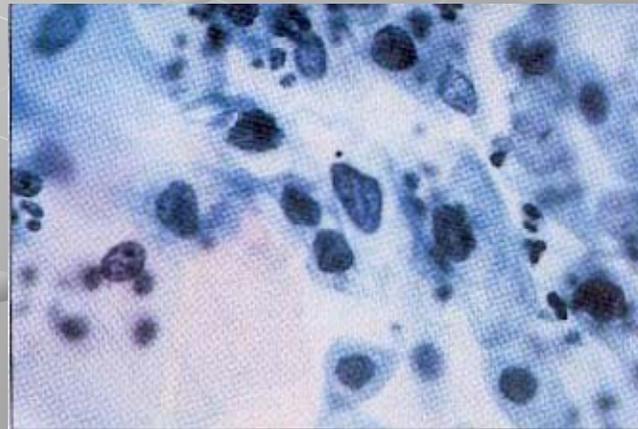
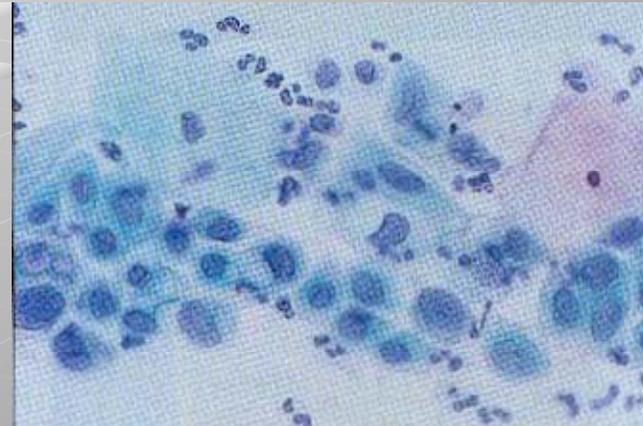
2.1.3. Tableau comparatif de caractéristiques des 2 types de tumeurs

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
<i>Bien limitée</i> <i>Encapsulée</i>	<i>Mal limitée</i> <i>Non encapsulée</i>
<i>Histologiquement semblable au tissu d'origine</i>	<i>Plus ou moins semblable au tissu d'origine, (dédifférenciation, différenciation aberrante)</i>
<i>Cellules régulières</i>	<i>Cellules irrégulières</i>
<i>Croissance lente, refoulement sans destruction des tissus voisins</i>	<i>Croissance rapide avec destruction des tissus voisins</i>
<i>Pas de métastase</i>	<i>Métastase</i>
<i>Pas de récurrence locale après exérèse complète</i>	<i>Récurrence possible après exérèse supposée totale</i>

2. Faits d'observation

2.2. A l'échelle de la cellule :

2.2.1. Frottis du col utérin (coloration de Papanicolaou)



2. Faits d'observation

2.2. A l'échelle de la cellule :

2.2.2. Caractéristiques des cellules tumorales

- Perte de spécialisation \Leftrightarrow dédifférenciation générale, synthèse de molécules présentes normalement chez l'embryon *intérêt diagnostic!*
- Augmentation du rapport nucléo plasmatique
- Multiplications incontrôlées
- **Anomalies chromosomiques**
- **Excès de synthèses**
- **Insensibles à l'appauvrissement du milieu de culture**
- **Perte de l'inhibition de contact**
- **Capacité à envahir les tissus voisins**

3. Le cycle cellulaire et sa régulation

Puisque le processus de tumorigenèse montre des modifications de comportement cellulaire :

- il conviendra de s'interroger sur les raisons possibles de ces défaillances cellulaires

- il serait auparavant intéressant de rappeler quelques caractéristiques d'un pluricellulaire, le cycle cellulaire normal et quelques unes de ses caractéristiques

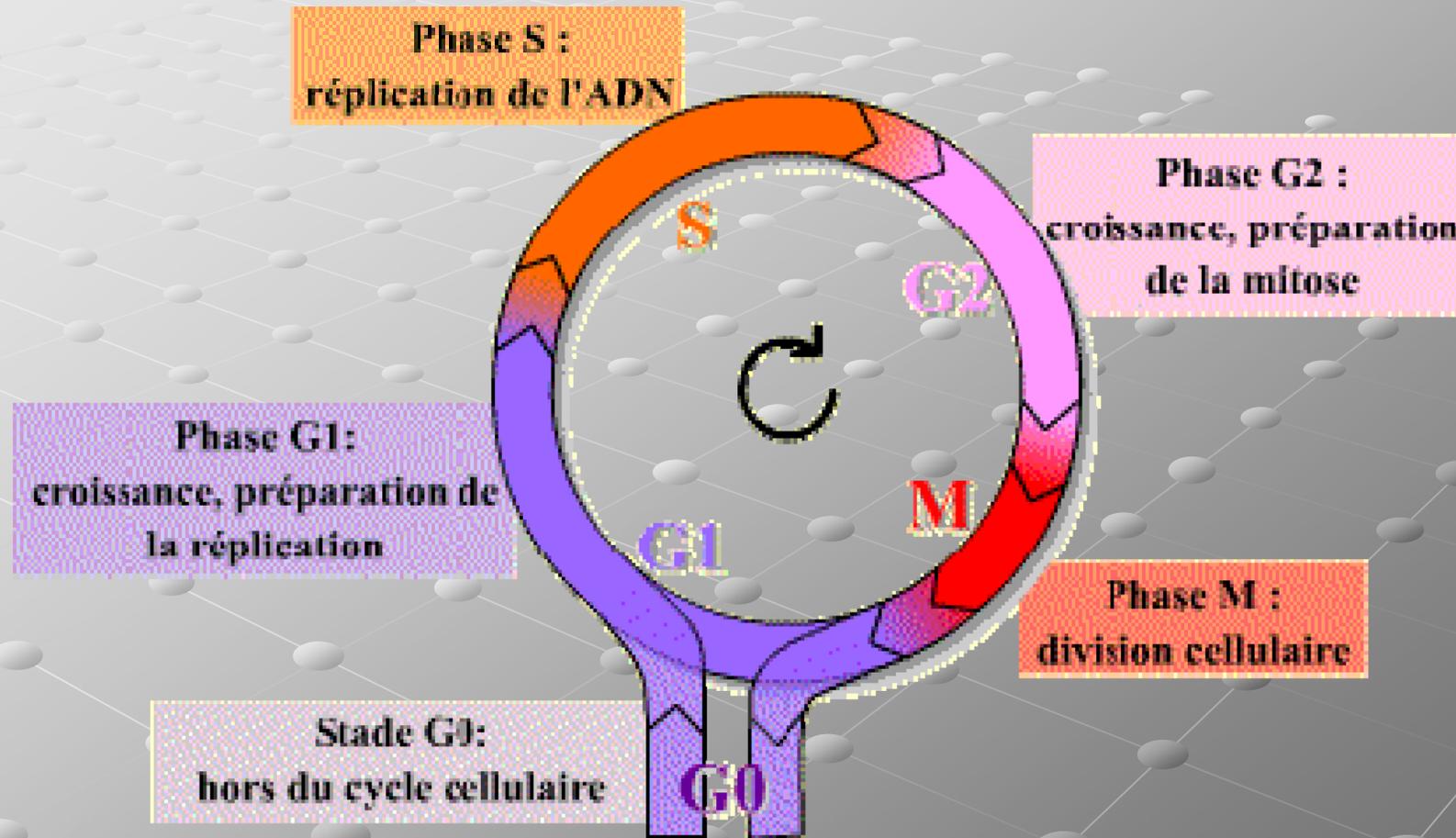
3. Le cycle cellulaire

3.1. La prolifération cellulaire des cellules normales dans l'organisme

- La plupart des cellules ont une durée de vie inférieure à celle de l'organisme ➤ **nécessité d'un renouvellement**
- Les tissus sont faits de cellules spécialisées ➤ **différenciation cellulaire** ⇔ **expression spécifique de certains gènes lors de la transcription**
- La différenciation cellulaire augmente au cours des divisions cellulaires ➤ **si la différenciation augmente, la prolifération diminue**
- Trois types de renouvellement :
 - cellules spécialisées sans renouvellement ⇔ **pas remplacées à leur mort (neurones)**
 - cellules spécialisées avec long cycle cellulaire ⇔ **divisions rares (hépatocytes)**
 - cellules spécialisées se renouvelant grâce à cellules souches ⇔ **divisions (kératinocytes)**

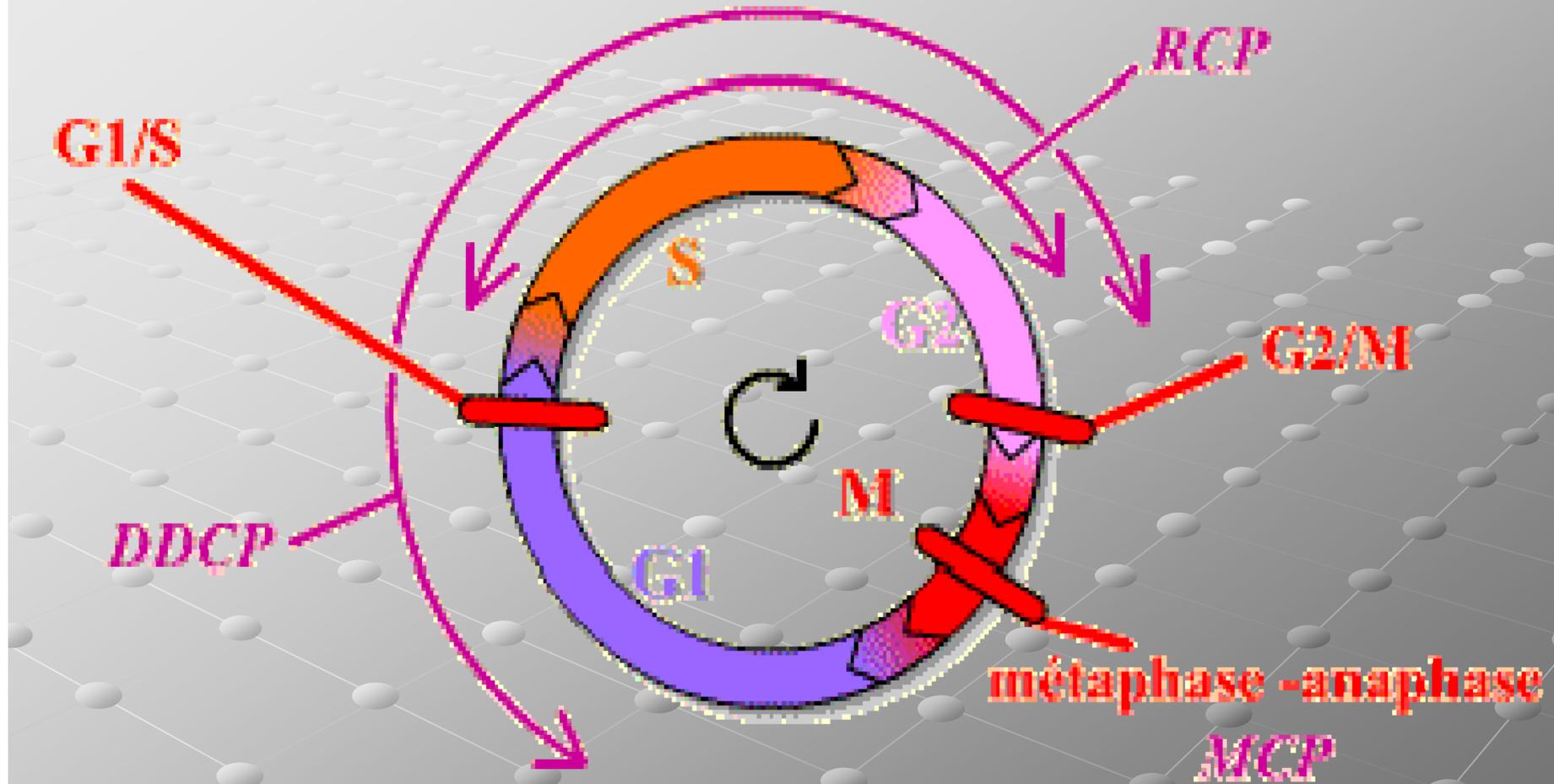
3. Le cycle cellulaire

3.2. Rappel du cycle cellulaire



3. Le cycle cellulaire :

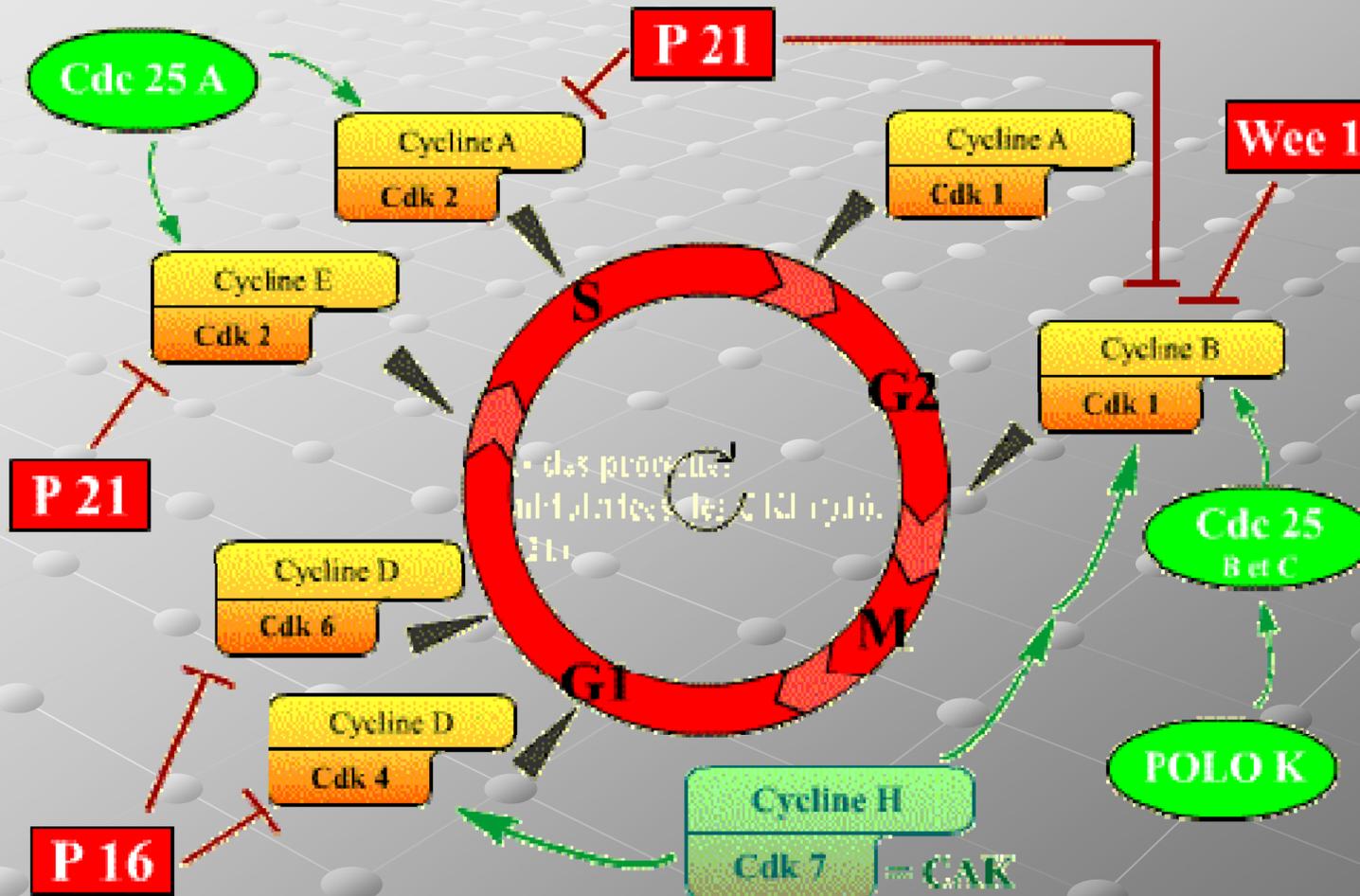
3.2. Les points de contrôle



3. Le cycle cellulaire :

3.3. La régulation de la succession des 4 phases du cycle

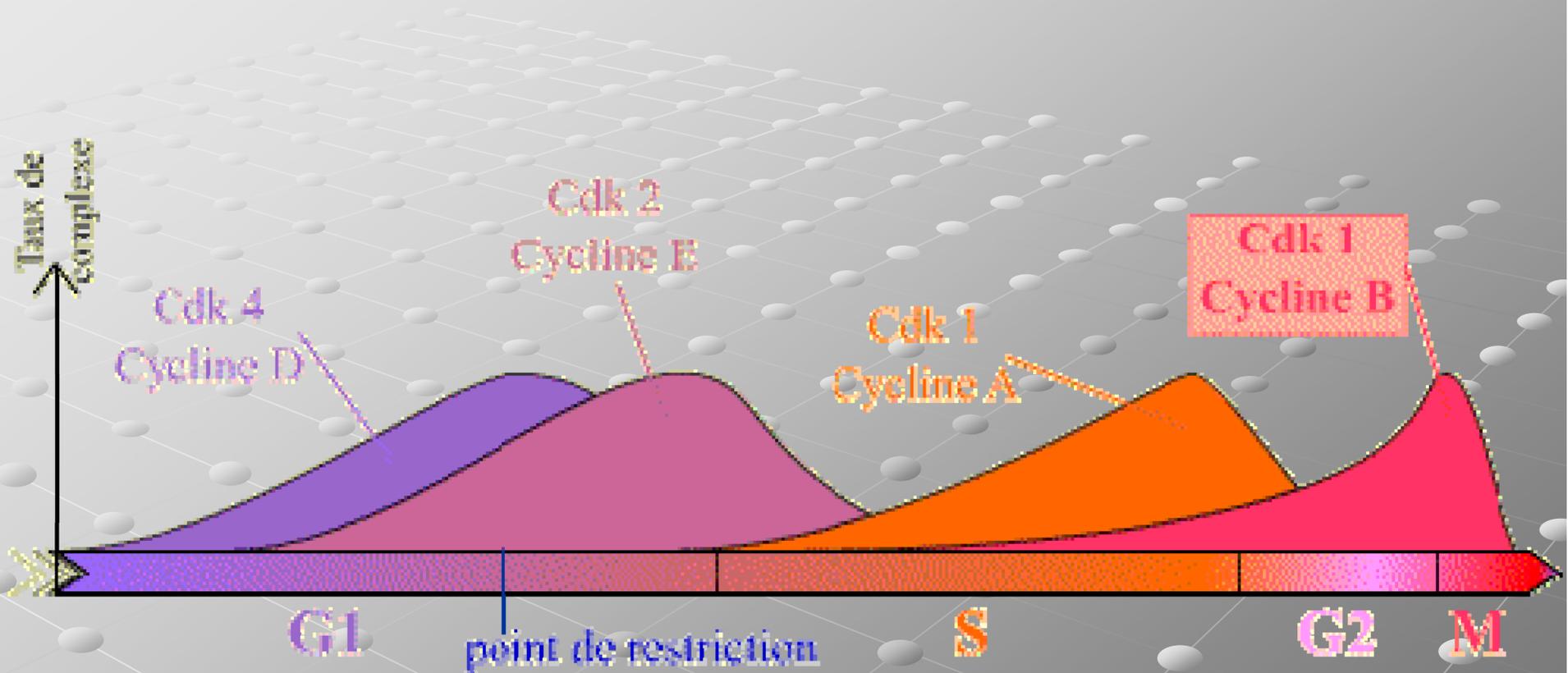
Régulation de l'activité des Cdk : **inhibitions** et **activations**



Les processus cellulaires sont contrôlés par de nombreux systèmes régulateurs différents

3. Le cycle cellulaire :

3.3. La progression des phases du cycle : variation du taux des dimères Cdk/cyclines



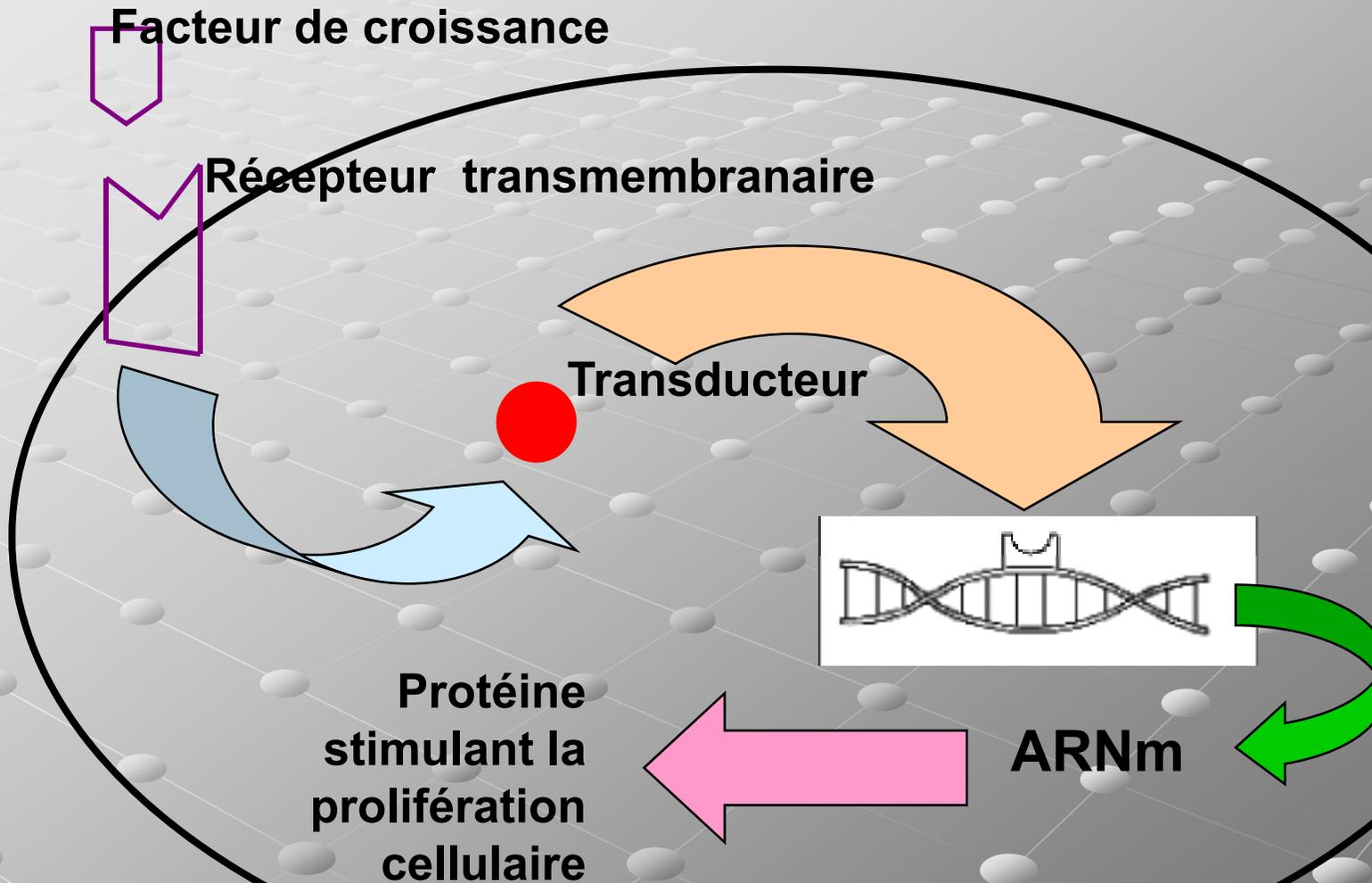
<http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>

Q2 : à quel(s) niveau(x) possibles des régulations cellulaires se situent les défaillances qui sont à l'origine par exemple des multiplications incontrôlées des cellules utérines ?

- **Modification du taux de sécrétion des complexes CdK/Cyclines**
- **Dysfonctionnement des points de contrôle du cycle cellulaire**
- **Dysfonctionnement dans la communication cellulaire**

4. Les niveaux de défaillance cellulaire

4.1. La communication cellulaire



4. Les niveaux de défaillance cellulaire

4.1. Les facteurs de croissance

A- Facteur de croissance = protéine qui agit sur la cellule par un récepteur : modèle clé-serrure/enzyme-substrat

B- Récepteur = glycoprotéine transmembranaire

C- Le récepteur induit plusieurs évènements dans la cellule jusqu'à l'activation des facteurs de transcription et l'expression de certains gènes

D- On connaît environ 50 FdC différents

- sans spécificité : PDGF (Platelet Derived Growth Factor)
- sur des cellules particulières : EPO (erythropoïétine)
- diminuent la prolifération : TGF β

E- in vivo, c'est la combinaison de plusieurs FdC qui agissent sur la cellule pour moduler sa prolifération et sa différenciation

4. Les niveaux de défaillance cellulaire

4.2. L'origine de la cancérogenèse

L'origine de la cancérogenèse est donc à chercher

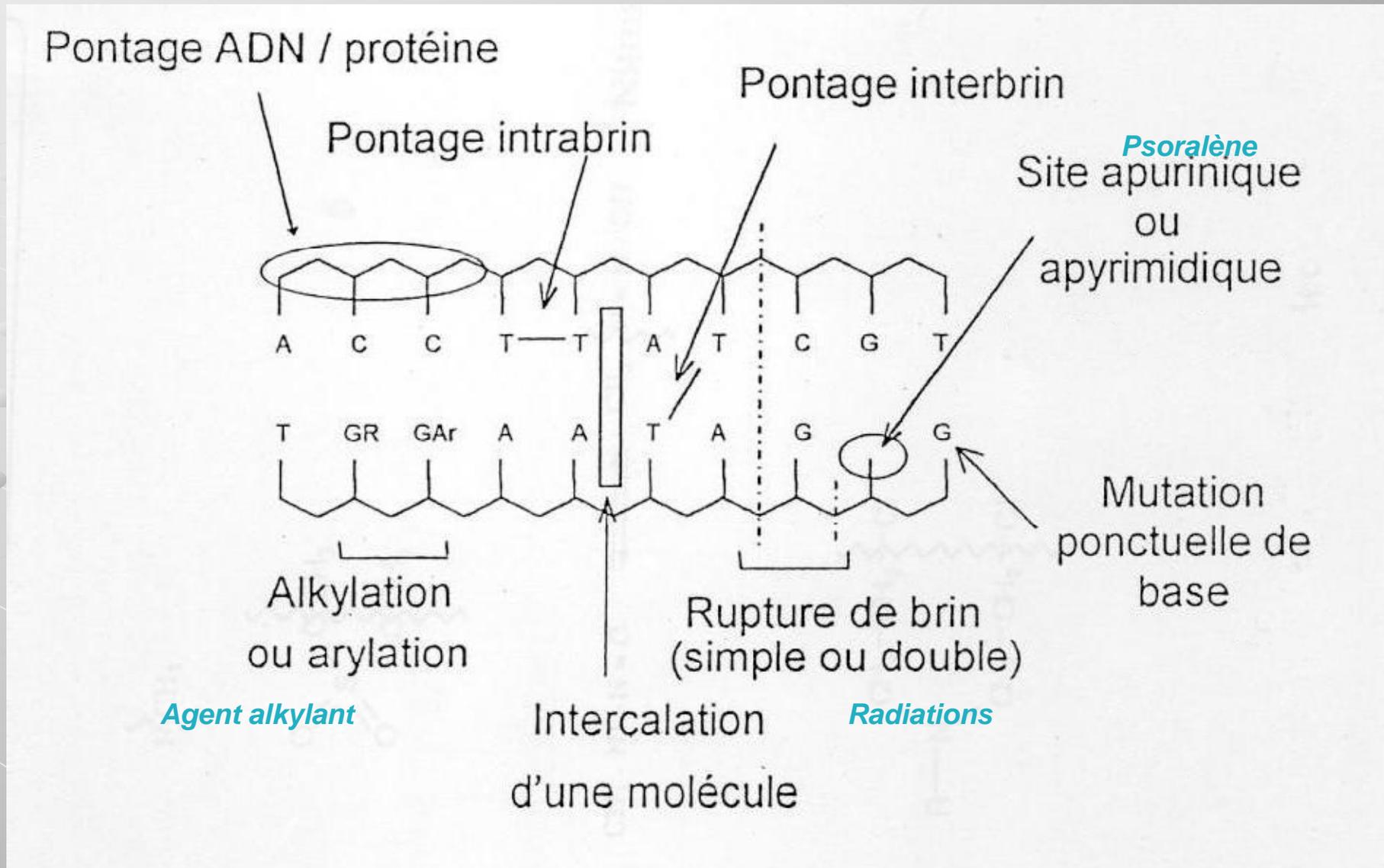
- **au niveau intracellulaire : perte de spécialisation par dysfonctionnement des régulations internes**
- **au niveau extracellulaire : mitoses non contrôlées par dysfonctionnement des régulations externes**

C'est le génome qui subit des modifications :

- **comment est contrôlée la division cellulaire**
- **quels sont les facteurs responsables des modifications géniques?**
- **quelles sont les modifications induites par ces facteurs?**
- **comment ces modifications peuvent-elles expliquer les métastases?**

4. Les niveaux de défaillance cellulaire

4.2. L'origine de la cancérogenèse



4. Les niveaux de défaillance cellulaire

4.3. Les 6 propriétés caractérisant la transformation

Il a été proposé par R.A. Weinberg Department of Biology, Massachusetts

Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139, USA que

la transformation passe par l'acquisition d'au moins six propriétés :

- **Indépendance vis à vis des signaux stimulant la prolifération**
- **Insensibilité aux signaux inhibiteurs**
- **Abolition de l'apoptose**
- **Capacité proliférative illimitée**
- **Capacité de susciter l'angiogenèse**
- **Acquisition d'un pouvoir invasif**

Q 3 : Quels sont les facteurs responsables de l'apparition d'un cancer?

5. Les carcinogènes

5.1. Les carcinogènes chimiques

Le cancer des ramoneurs, causé par l'accumulation de suie sur le scrotum a été décrit en 1775 par Percival Pott : c'est le premier cancer professionnel décrit .

Agents mutagènes ou initiateurs : endommagent l'ADN	Amiante = cancer des voies respiratoires
	Cadmium = cancer de la prostate
	Fumée de tabac qui contient benzo(a)pyrène, diméthylnitrosamine, nickelcarbonyle
Promoteurs tumoraux : stimulent la prolifération cellulaire	Aflatoxine = puissant cancérogène produit par certains champignons contaminant les fruits secs et les cacahuètes conservés dans de mauvaises conditions
	Ester de phorbol = prolifération des cellules par activation de voies de régulation passant par une protéine kinase
	Oestrogènes = prolifération des cellules de l'endomètre utérin, cancer du sein

5. Les carcinogènes

5.2. Les carcinogènes physiques

Les rayonnements UV, solaires ou artificiels
cause principale des cancers de la peau

Les radiations ionisantes
rayons X, radioactivité

5. Les carcinogènes

5.3. Les carcinogènes biologiques

5.3.1. Des parasites

**ver parasite plat
(= schistosome)**

Les relations les mieux connues entre un parasite et un cancer sont celles de la bilharziose et du cancer de la vessie dans des pays comme l'Egypte.

La bilharziose est causée par le schistosome qui entre dans le corps à partir de l'eau infestée et elle se traduit par un envahissement en oeufs dans les tissus hépatiques et vésicaux. Ces oeufs perforent les parois et les adultes sécrètent des substances qui entraînent la synthèse excessive d'anticorps. Les personnes atteintes de bilharziose sont davantage susceptibles d'avoir un cancer de la vessie que les personnes non infestées.

5. Les carcinogènes

5.3. Les carcinogènes biologiques

5.3.2. Des virus

Virus de l'hépatite B : HBV	<p>Ce virus provoque des lésions immédiates du tissu hépatique : hépatite avec les signes associés : jaunisse et transaminases sériques très augmentées.</p> <p>Chez 5 à 10% des patients, il n'y a pas de guérison et établissement d'une infection chronique.</p> <p>Incidence 100 fois plus élevée sur le cancer du foie. Le cancer serait dû à l'expression d'un gène viral (gène X) stimulant la surexpression de gènes gouvernant la prolifération cellulaire</p>
Papilloma virus	<p>On connaît plus de 60 souches différentes de papillomavirus humains, qui infectent les cellules épithéliales.</p> <p>Ils sont responsables de tumeurs bénignes comme les verrues, ou malignes comme le carcinome du col utérin.</p> <p>La transformation cellulaire provoque la destruction de protéines synthétisées par les anti-oncogènes</p>

5. Les carcinogènes

5.3. Les carcinogènes biologiques

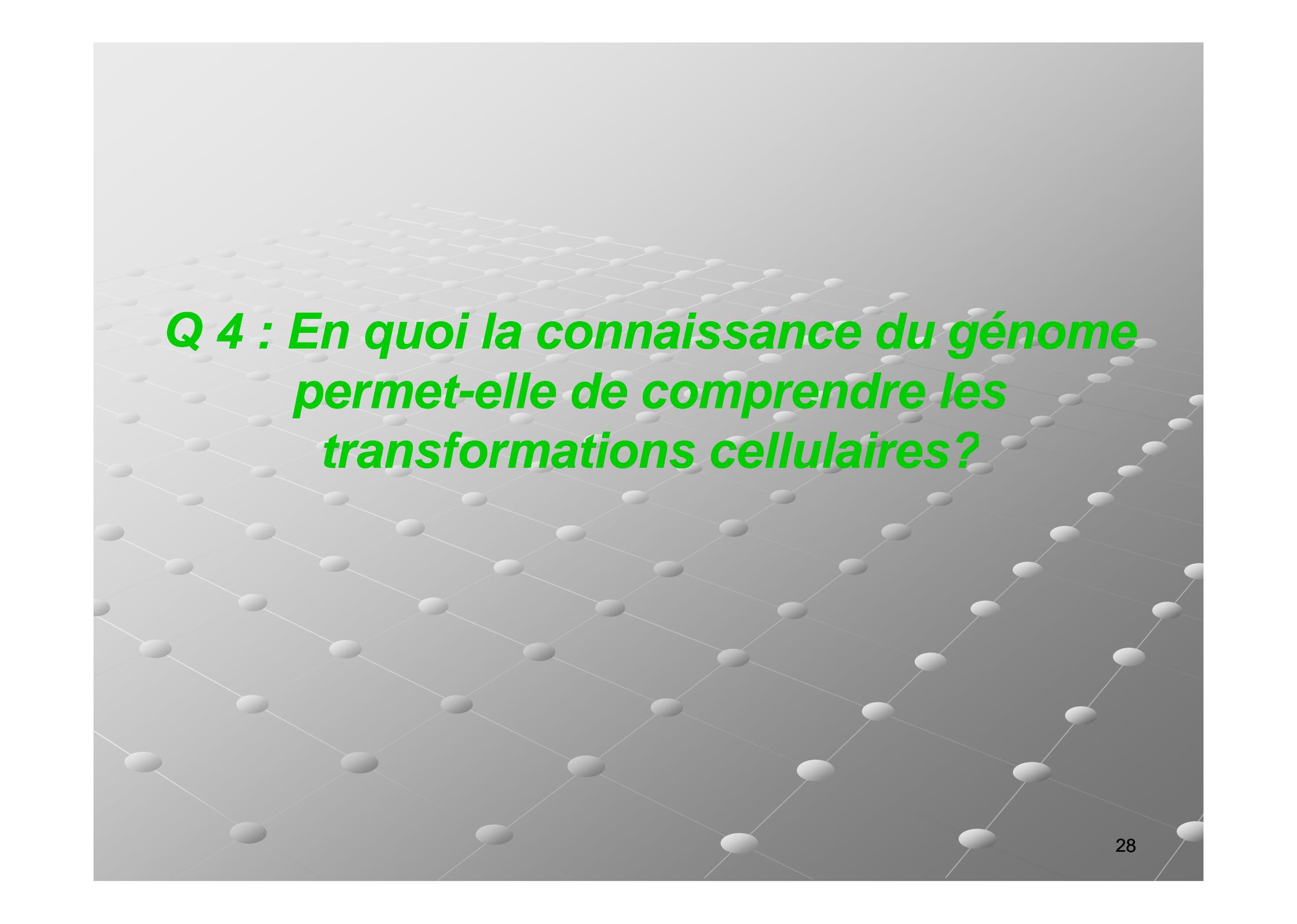
5.3.2. Des virus

Rétrovirus

Virus humain lymphotrope T, de type 1 = HTLV1, responsable de leucémies à cellules T de l'adulte, fréquente au Japon, Caraïbes et en Afrique.

Virus de l'immunodéficience humaine = HIV, responsable du SIDA. Il n'entraîne pas directement de cancer, mais provoque une forte augmentation de l'apparition du sarcome de Kaposi (probablement dérivé de l'endothélium vasculaire) et de lymphomes.

Virus du sarcome de Rous = RSV, responsable du sarcome du poulet. Son étude a permis en 1972 la découverte des premiers oncogènes, et en 1976 la mise en évidence du premier proto-oncogène.



Q 4 : En quoi la connaissance du génome permet-elle de comprendre les transformations cellulaires?

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.1. Les proto oncogènes

6.1.1. Définition

Un proto oncogène est un gène indispensable au bon fonctionnement de toutes les cellules.

Les proto oncogènes interviennent à chacune des étapes qui jalonnent les processus complexes de la prolifération cellulaire des eucaryotes et de la différenciation des tissus.

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.1. Les proto oncogènes

6.1.2. Fonctions

Les protéines produites par les proto-oncogènes ont des rôles variés :

- ❖ des **facteurs de croissance** pour stimuler la prolifération de leurs cellules-cibles.
- ❖ des **récepteurs** de ces facteurs de croissance présents dans la membrane cytoplasmique (par exemple c-erbB1 qui produit le récepteur du facteur de croissance épidermique EGF).
- ❖ des **transducteurs**, où interviennent de nombreux proto-oncogènes (par exemple c-ras ou c-src), sont nécessaires pour acheminer ce signal jusqu'à l'ADN du noyau où se prennent les décisions de prolifération ou de différenciation (par exemple sous contrôle de c-myc, c-jun, c-fos ou c-erbA)
- ❖ des **molécules impliquées dans l'adhésion** des cellules.

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.1. Les proto oncogènes

6.1.3. Caractéristiques

- **Gènes susceptibles d'acquérir, après activation, les propriétés cancérogènes d'un oncogène et, à ce titre, de participer au processus de dégénérescence maligne**
- **Les gènes découverts dans les rétrovirus, et responsables de leurs propriétés cancérogènes, sont des versions modifiées de gènes présents dans toutes les cellules normales : on les appelle pour cette raison des proto-oncogènes. Ils sont désignés du terme générique de c-onc par analogie avec les oncogènes viraux v-onc.**

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.1. Les proto oncogènes

6.1.3. Caractéristiques

- **Les modifications subies par les proto-oncogènes touchent à la fois la nature de la protéine pour laquelle ils codent, et sa régulation puisque le virus, lorsqu'il est présent, impose alors son propre contrôle. Ces modifications activent leur potentiel cancérogène latent**
- **Cette activation ne passe pas nécessairement par un virus : le proto-oncogène peut être modifié (muté) par différents agents mutagènes comme les rayons X ou ultra-violetts ou encore par des substances chimiques cancérogènes**

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.1. Définition

On nomme « oncogène cellulaire » toute séquence d'ADN dont la modification qualitative ou quantitative conduit à la transformation cellulaire. Les oncoprotéines sont actives en l'absence de toute stimulation physiologique.

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.2. Origine

En général, on considère qu'il existe trois grands types de modifications génétiques qui peuvent altérer un proto-oncogène :

- les **mutations**
- les **translocations**
- les **amplifications** géniques.

Dans tous les cas, on obtient un produit hyperactif qui stimule la division cellulaire de sorte qu'elle échappe à la régulation normale.

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.2. Origine

Les mutations :

Un des proto-oncogènes mutés dans les cancers humains est le gène H-ras. Sous sa forme normale (non mutée), la protéine H-ras stimule la multiplication cellulaire uniquement lorsqu'elle reçoit un signal de prolifération.

Sous sa forme mutée, le **gène H-ras** code une protéine qui stimule la multiplication cellulaire indépendamment de tout signal **cancers de la vessie, mammaires, colorectaux**

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.2. Origine

Les amplifications géniques :

Correspondent à l'augmentation du nombre de copies d'un proto-oncogène => surproduction protéique



L'amplification du **gène N-myc** est fréquente dans les neuroblastomes

L'amplification du **gène erbB2** est fréquente dans les cancers du sein.

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.2. Origine

Les translocations :

Cet évènement peut générer deux types de modifications :

- **quantitatives** : la translocation change complètement l'environnement génétique des gènes présents et dérègle leur expression
- **qualitatives** : la translocation peut engendrer la synthèse de protéines ayant des fonctions aberrantes.

Les translocations sont très fréquentes dans les **leucémies, les lymphomes** (lymphome folliculaire, lymphome de Burkitt -initié par EBV-)

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

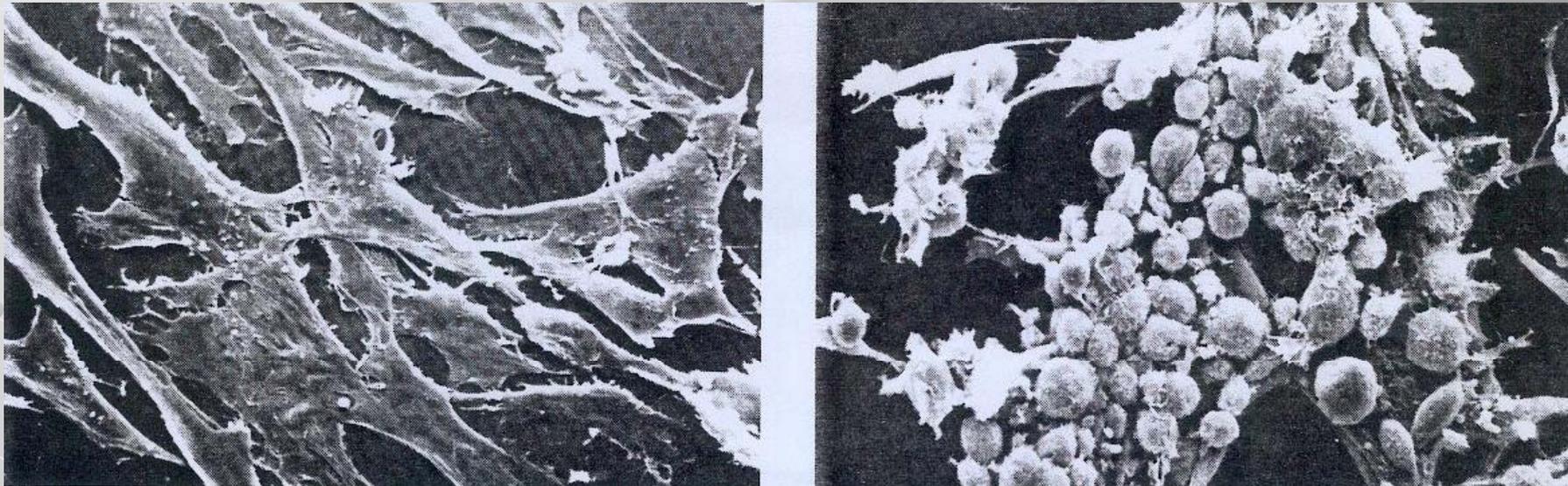
6.2.3. Rôles des protéines codées par les oncogènes (oncoprotéines)

- **Facteurs de croissance** : qui stimulent les cellules productrices → croissance cellulaire anarchique qui aboutira à une tumeur
- **Récepteurs de facteurs de croissance** : qui, mutés, deviennent actifs en permanence, et simulent la présence du facteur de croissance → croissance cellulaire anarchique.
- **Protéine activatrices des facteurs de transcription** : gènes myc par exemple.
- **Facteurs de régulation du cycle cellulaire** contrôlant le passage de la phase G1 à la phase S.
- **Inhibiteur de la différenciation cellulaire** : les cellules restent dans un état indifférencié et continuent de se multiplier au lieu d'entrer en phase de spécialisation.
- **Protéine contrecarrant l'apoptose.**

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.4. Exemple de l'action de RSV

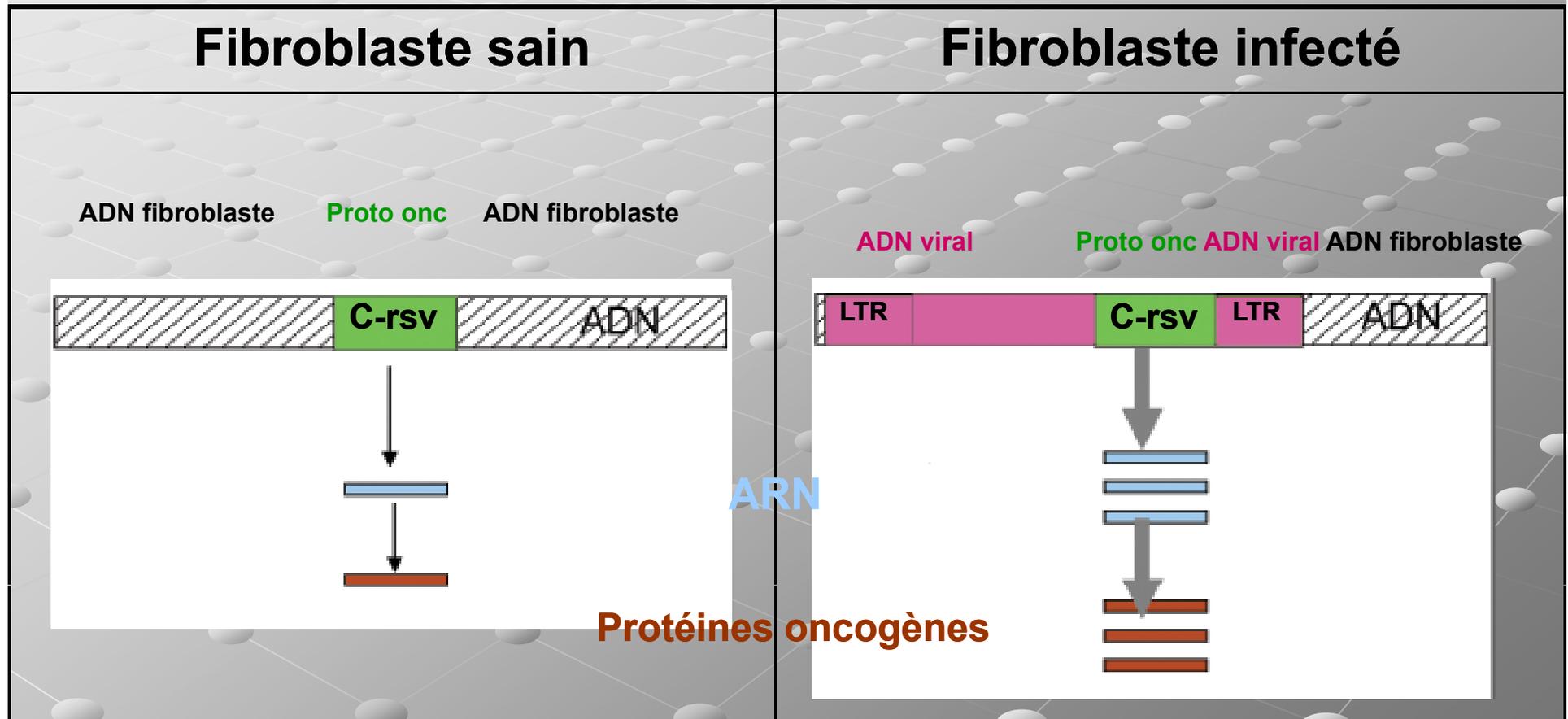


Pour la Science

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.2. Les oncogènes

6.2.4. Exemple de l'action de RSV



6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.3. Les anti oncogènes

6.3.1. Définition

Ce sont des gènes suppresseurs de tumeur.

Ils contrôlent la croissance et la différenciation des cellules en s'opposant aux oncogènes.

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.3. Les anti oncogènes

6.3.2. Rôle des protéines codées par les anti oncogènes

Dans l'ensemble, ces gènes codent pour des protéines qui freinent la prolifération cellulaire.

Gène *NF1* : la protéine ***NF1*** inhibe l'activité de la protéine Ras
/ gène **H-ras**

Gène *Rb* : la protéine ***pRb*** est une protéine qui bloque la cellule au point de contrôle de G1, empêchant la cellule d'entrer en phase S.

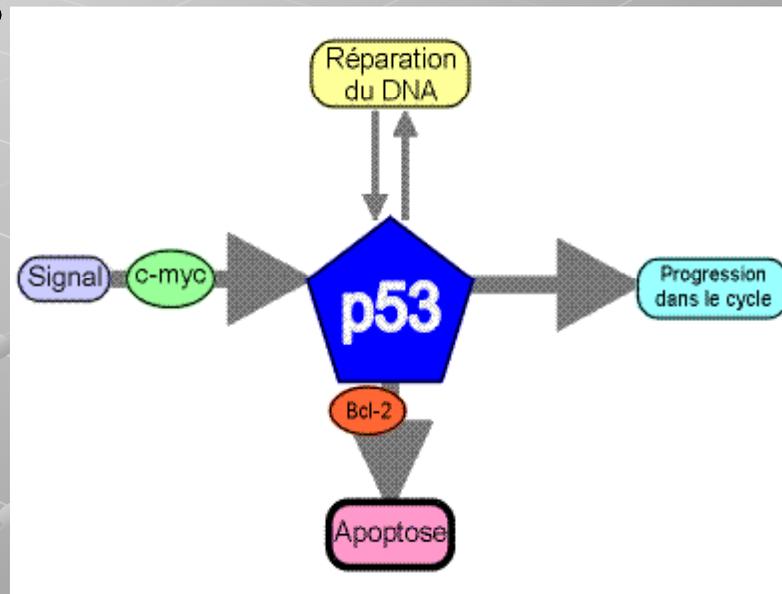
6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.3. Les anti oncogènes

6.3.3. Rôle des protéines codées par les anti oncogènes

Gène p53 : la protéine p53 provoque l'arrêt du cycle cellulaire en réponse à tout dommage sur l'ADN.

Elle laisse le temps à la cellule de réparer ces dommages avant de poursuivre le cycle, ce qui évite de transmettre des mutations

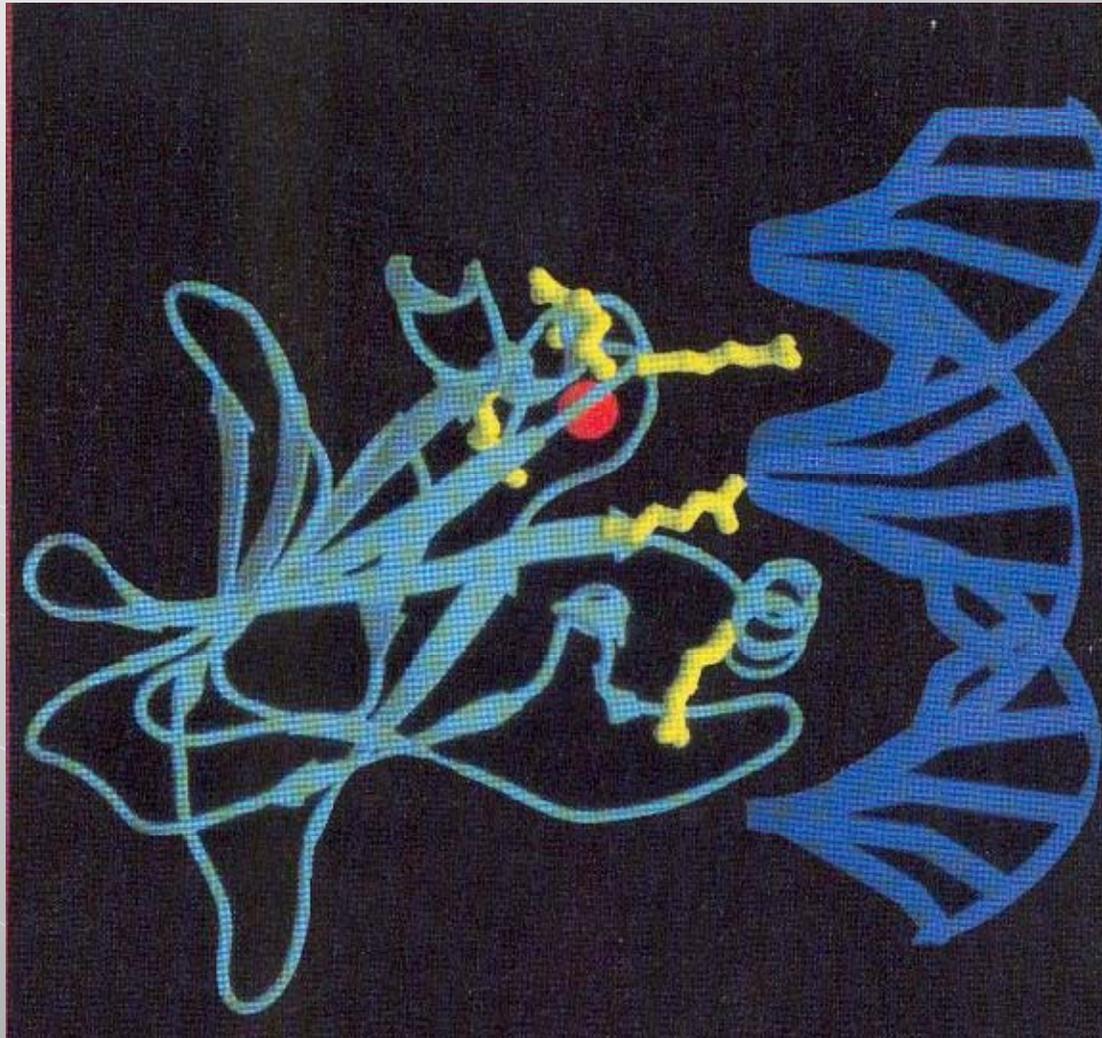


Si le dommage persiste, la protéine p53 entraîne la cellule vers l'apoptose

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.3. Les anti oncogènes

6.3.3. Rôle des protéines codées par les anti oncogènes



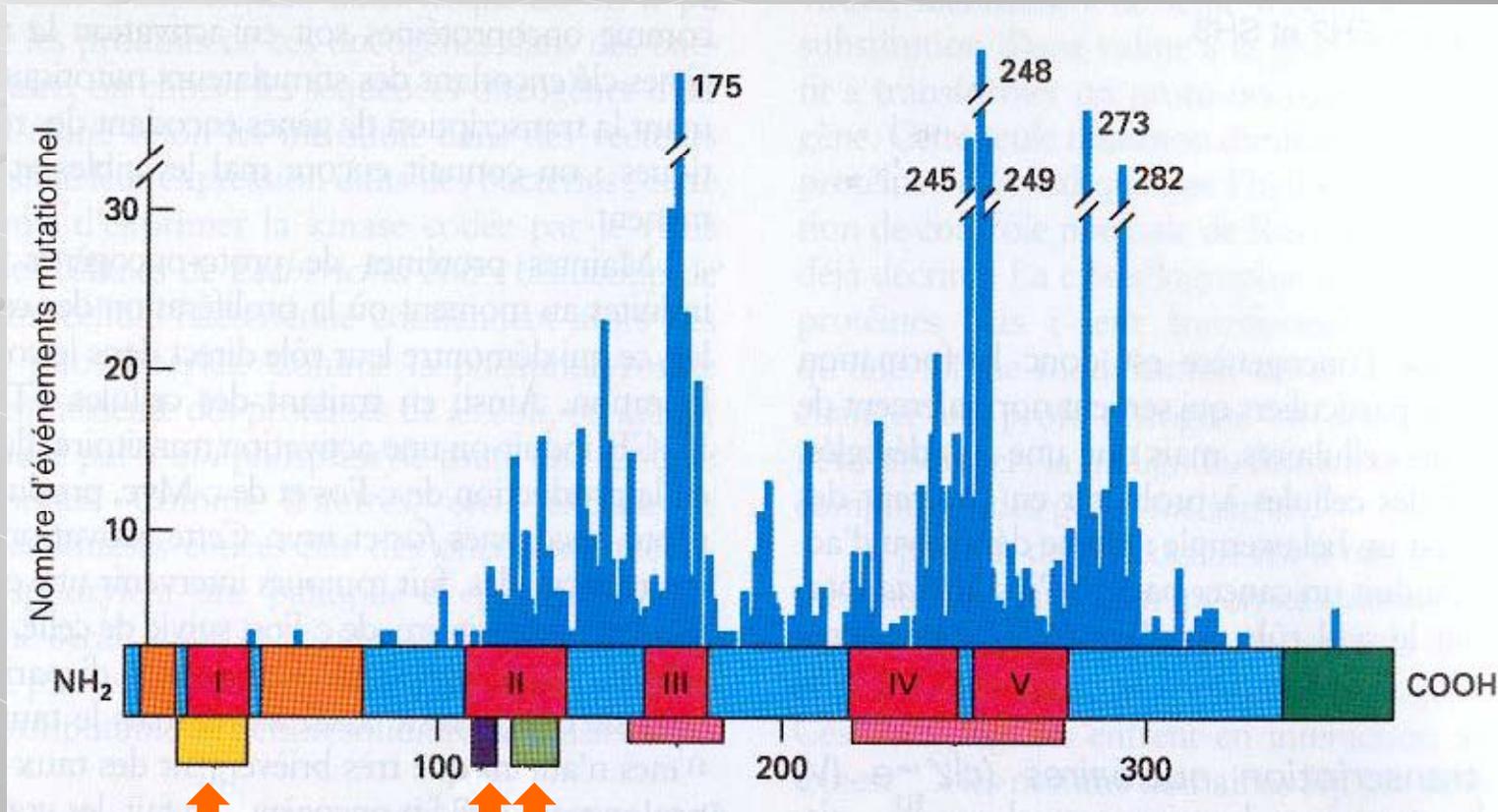
Biologie moléculaire de la cellule – Lodich, Baltimore & all. – Ed De Boeck Université

6. Les gènes concernés par la cancérogenèse

6.3. Les anti oncogènes

6.3.3. Rôle des protéines codées par les anti oncogènes

Mutations inactivant p53 dans les tumeurs humaines



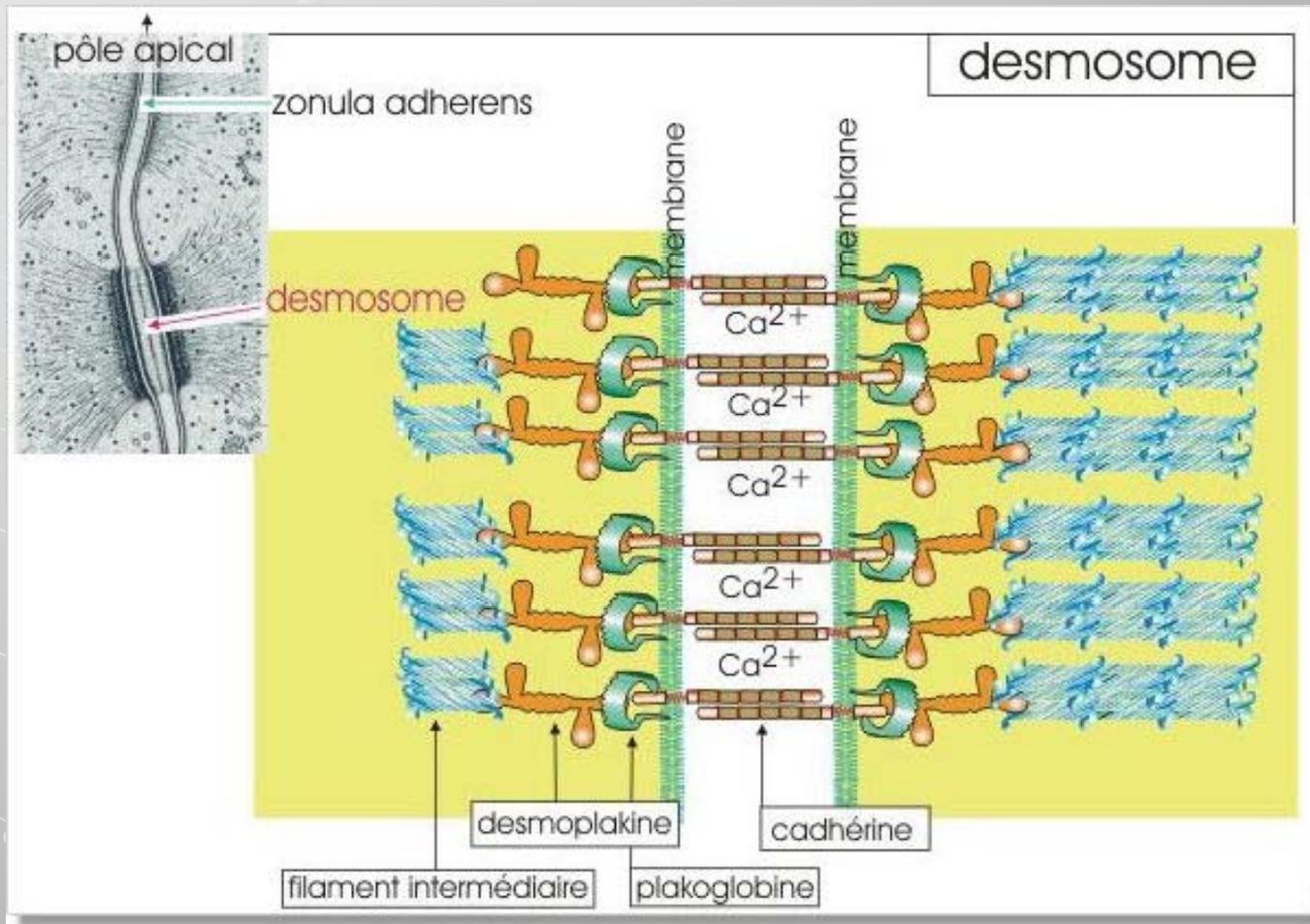
sites de liaison de mdm2, E1B, E6

C.C. Harris , 1993 - Science

Q5 : quels mécanismes contribuent à la formation des métastases?

7. La formation des métastases

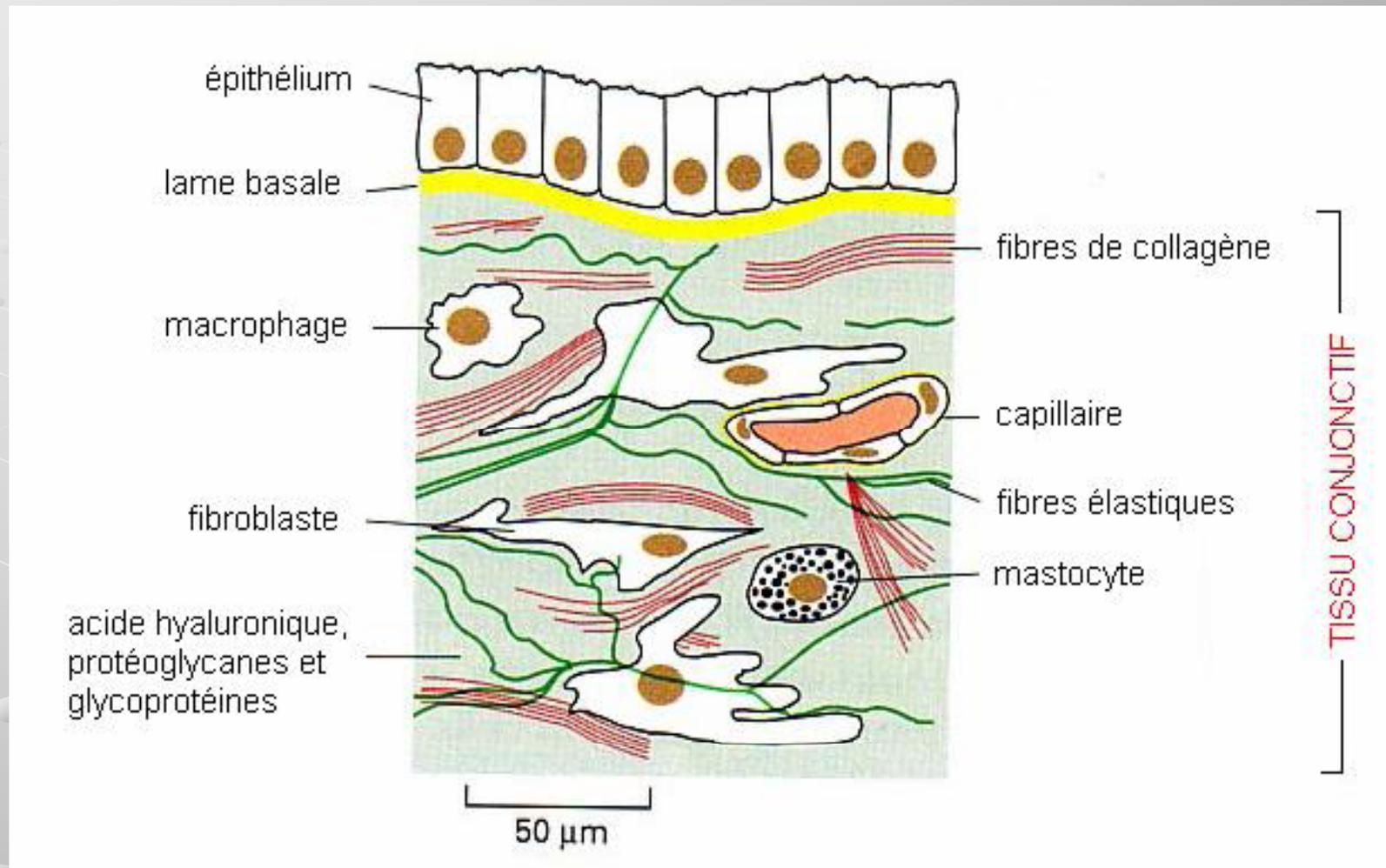
7.1. La liaison horizontale entre les cellules



http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/#item03

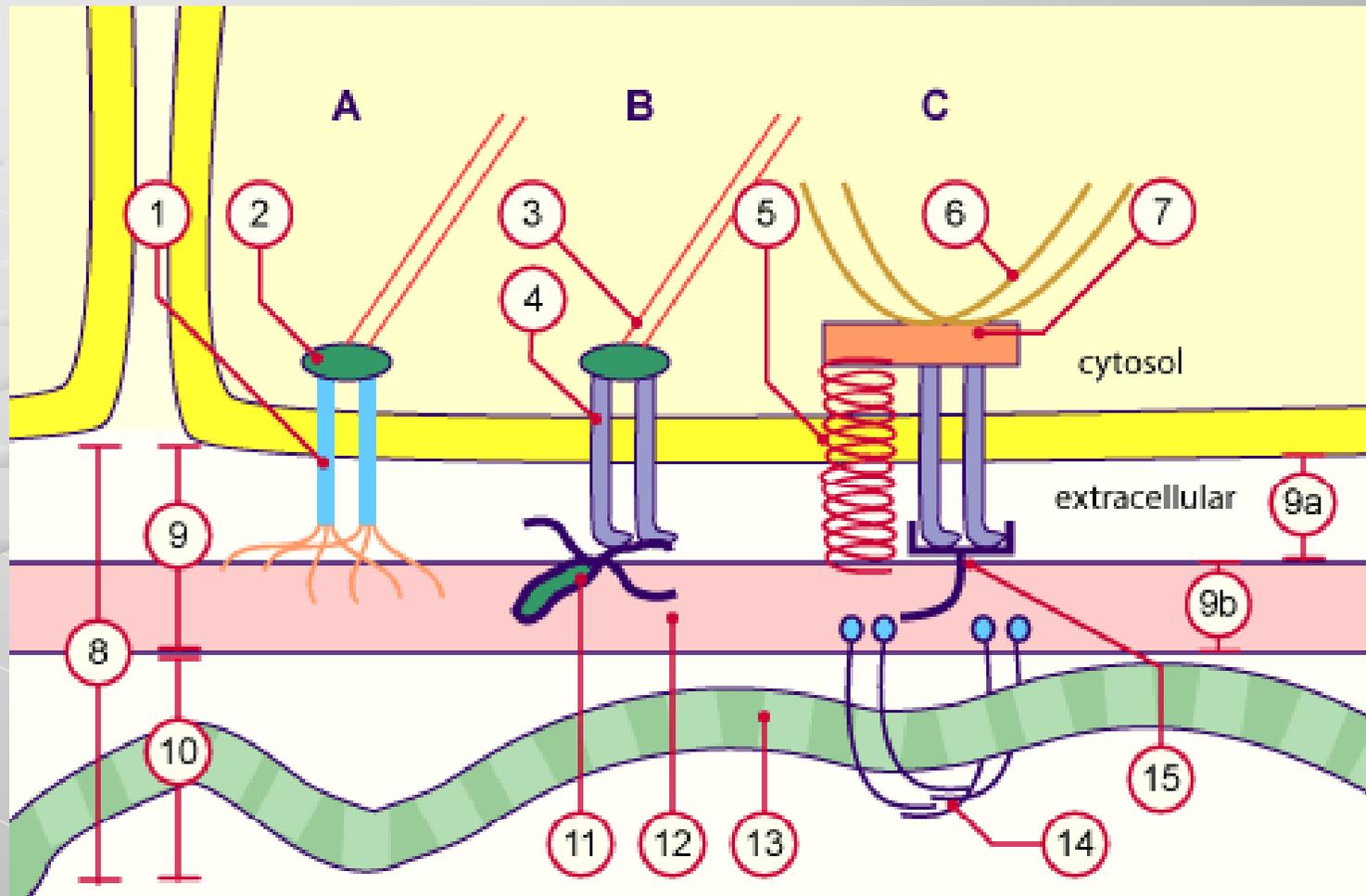
7. La formation des métastases

7.2. La liaison verticale



7. La formation des métastases

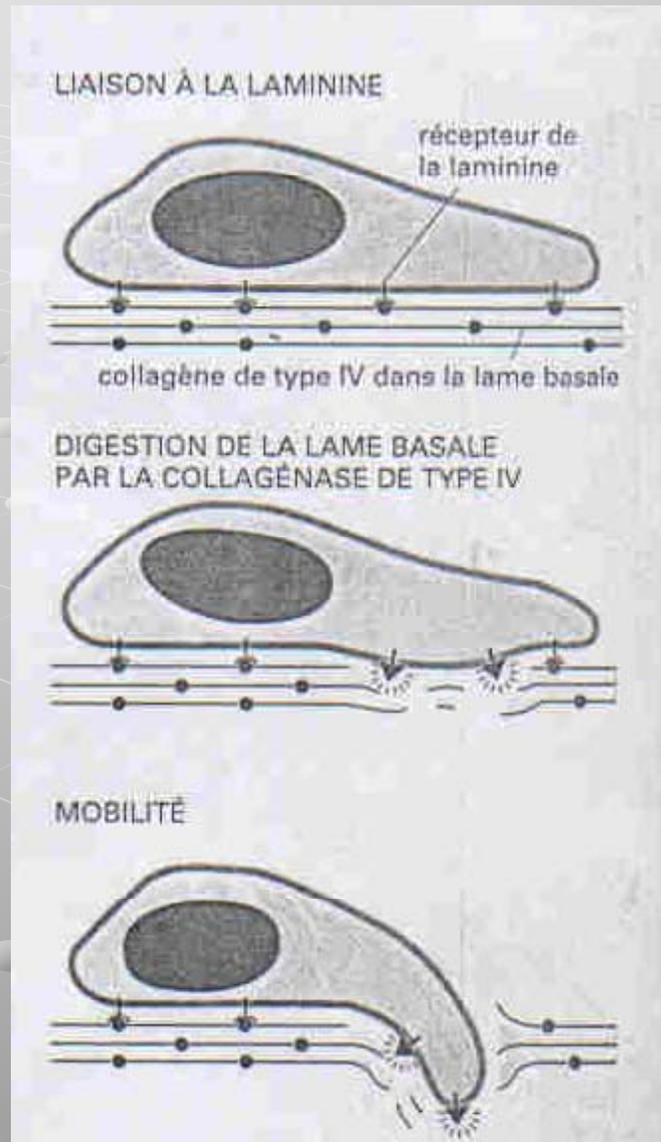
7.2. La liaison verticale



www.unifr.ch/anatomy/elearningfree/francais/bindegewebe/funktion/stuetze/f-stuetze.php

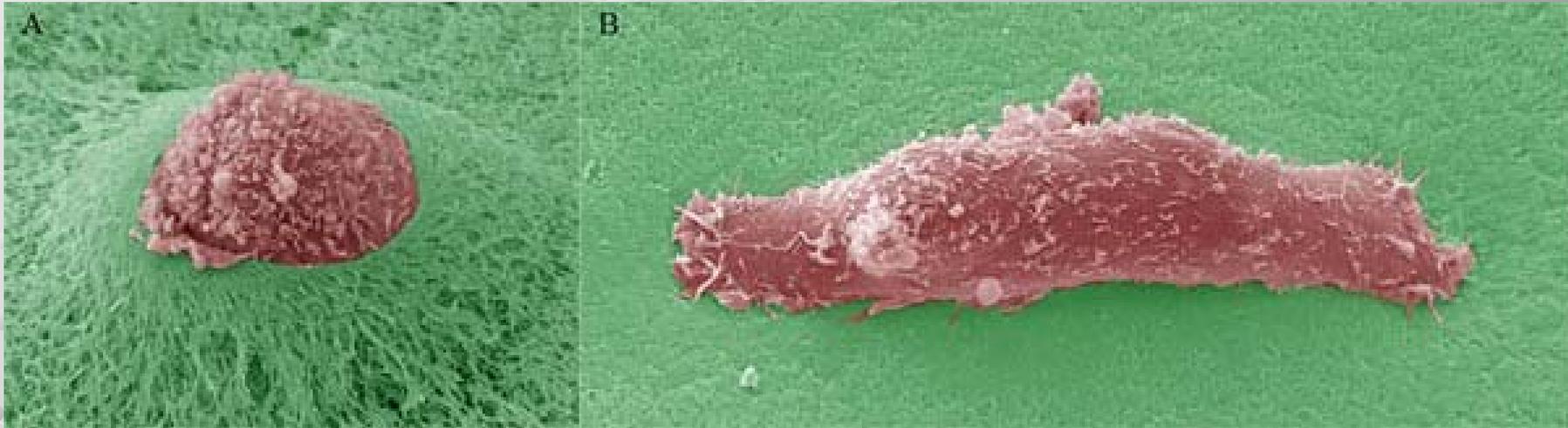
7. La formation des métastases

7.3. Le franchissement de la basale



7. La formation des métastases

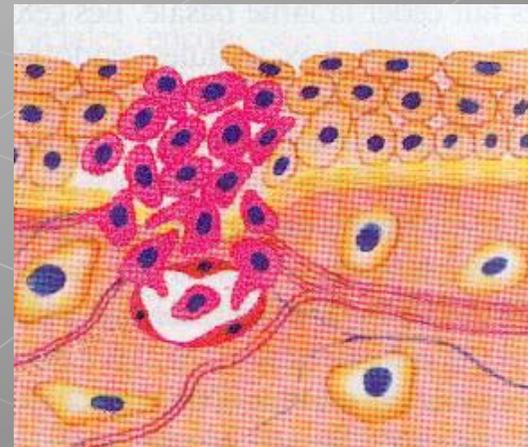
7.3. La pénétration dans la membrane basale



www.curie.fr/recherche/themes/equipe_pop_img.cfm/lang/_fr/img_rapport/1355.htm

7. La formation des métastases

7.4. Schéma récapitulatif



En guise de conclusion : modèle de carcinogenèse de la muqueuse du colon

ASPECT MORHOLOGIQUE

LESION MOLECULAIRE

Epithélium normal

Perte ou mutation du locus APC
sur le chromosome 5q

Epithélium proliférant

Perte de la méthylation de l'ADN

Phase débutante de l'adénome

Mutation du gène ras sur le
chromosome 12p

Phase intermédiaire de l'adénome

Perte d'un suppresseur de tumeur
sur le chromosome 18q

Phase tardive de l'adénome

Perte du gène p53 sur le
chromosome 17p

Carcinome