

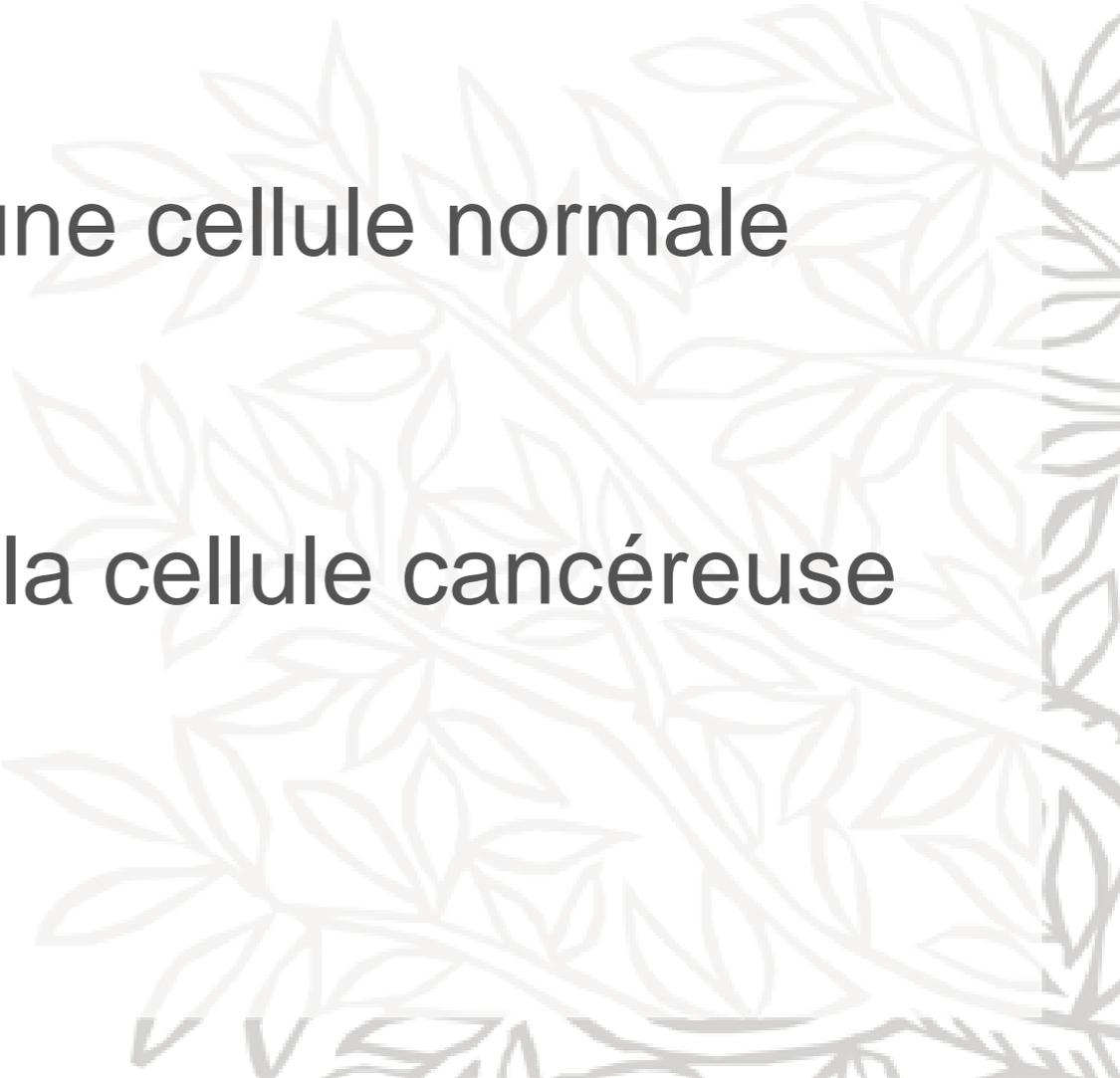
# Cancérogenèse

**Yohann SROUSSI**

Interne en Oncologie Radiothérapie 5<sup>ème</sup> semestre

[Yohann-gabriel.Sroussi@icm.unicancer.fr](mailto:Yohann-gabriel.Sroussi@icm.unicancer.fr)

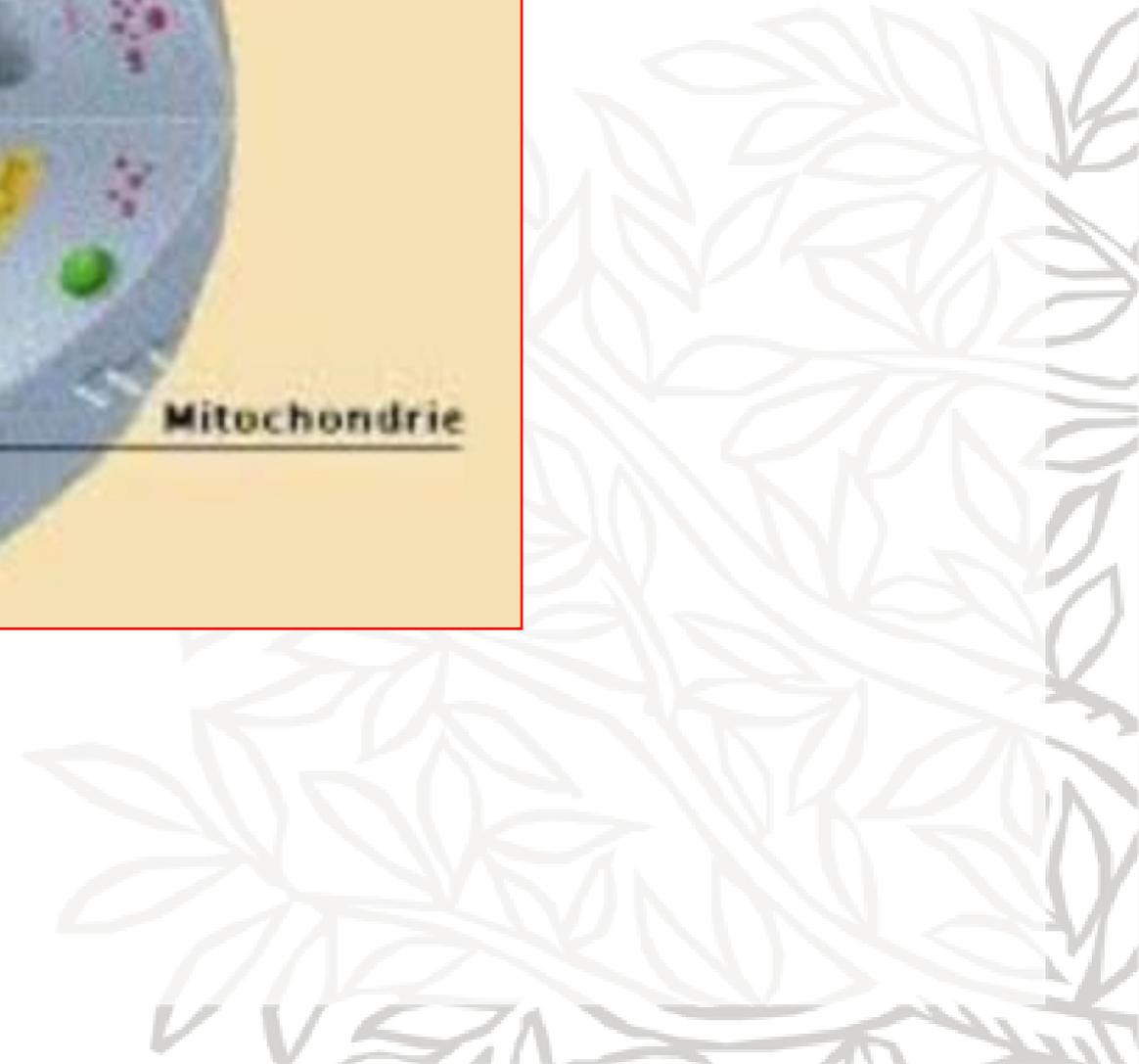
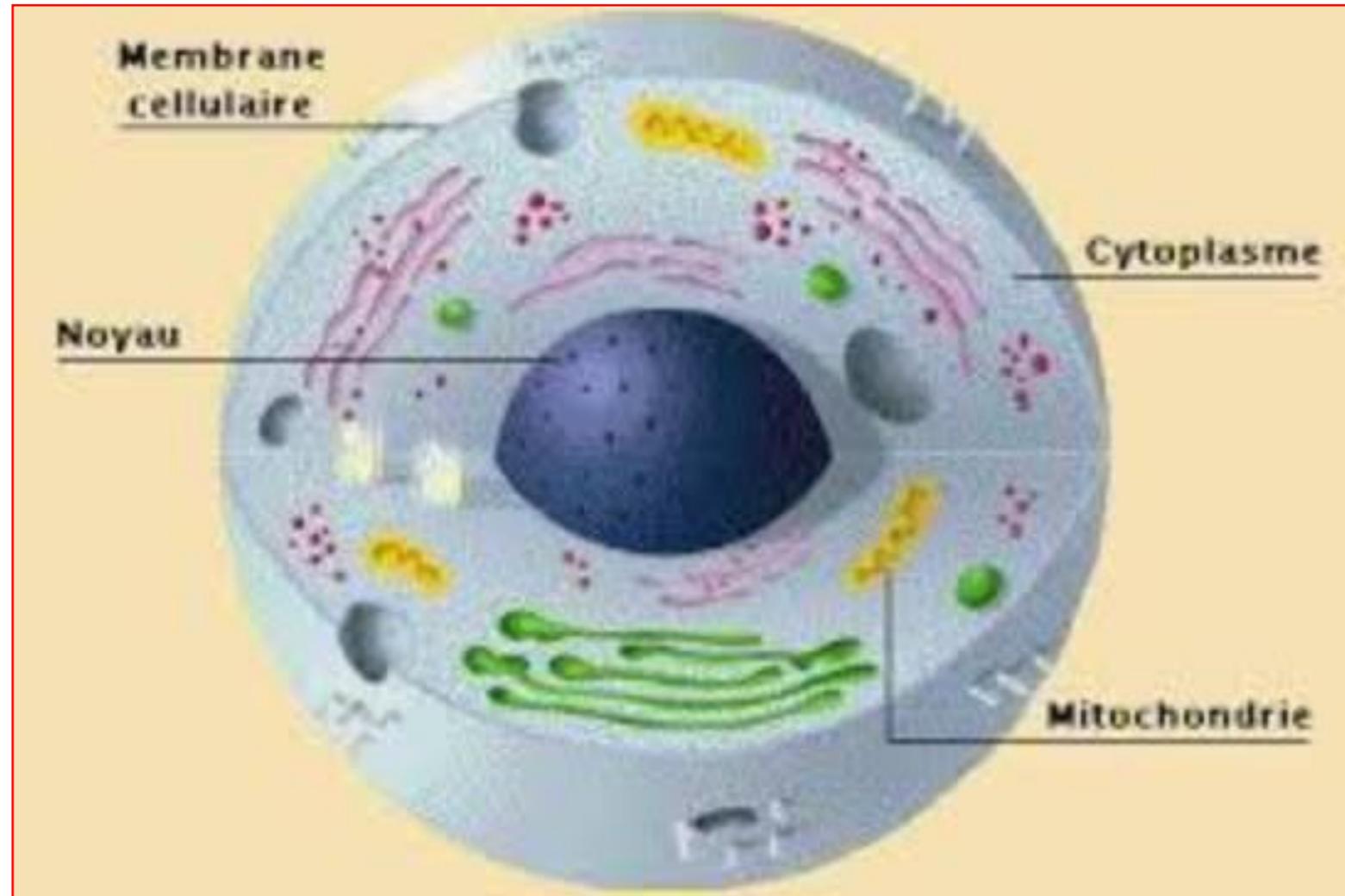
# Points clés

- ❖ Différences entre cellule normale et cancéreuse
  - ❖ Mécanismes qui transforment une cellule normale
  - ❖ Principales caractéristiques de la cellule cancéreuse
- 

# Plan du cours

- ❖ Rappels sur les généralités
  - ❖ Cancérogénèse
  - ❖ Caractéristiques de la cellule cancéreuse
  - ❖ Conséquences
- 
- A decorative graphic of a leafy branch, rendered in a light gray color, is positioned in the bottom right corner of the slide. The leaves are small and pointed, arranged along a central stem.

# La cellule normale

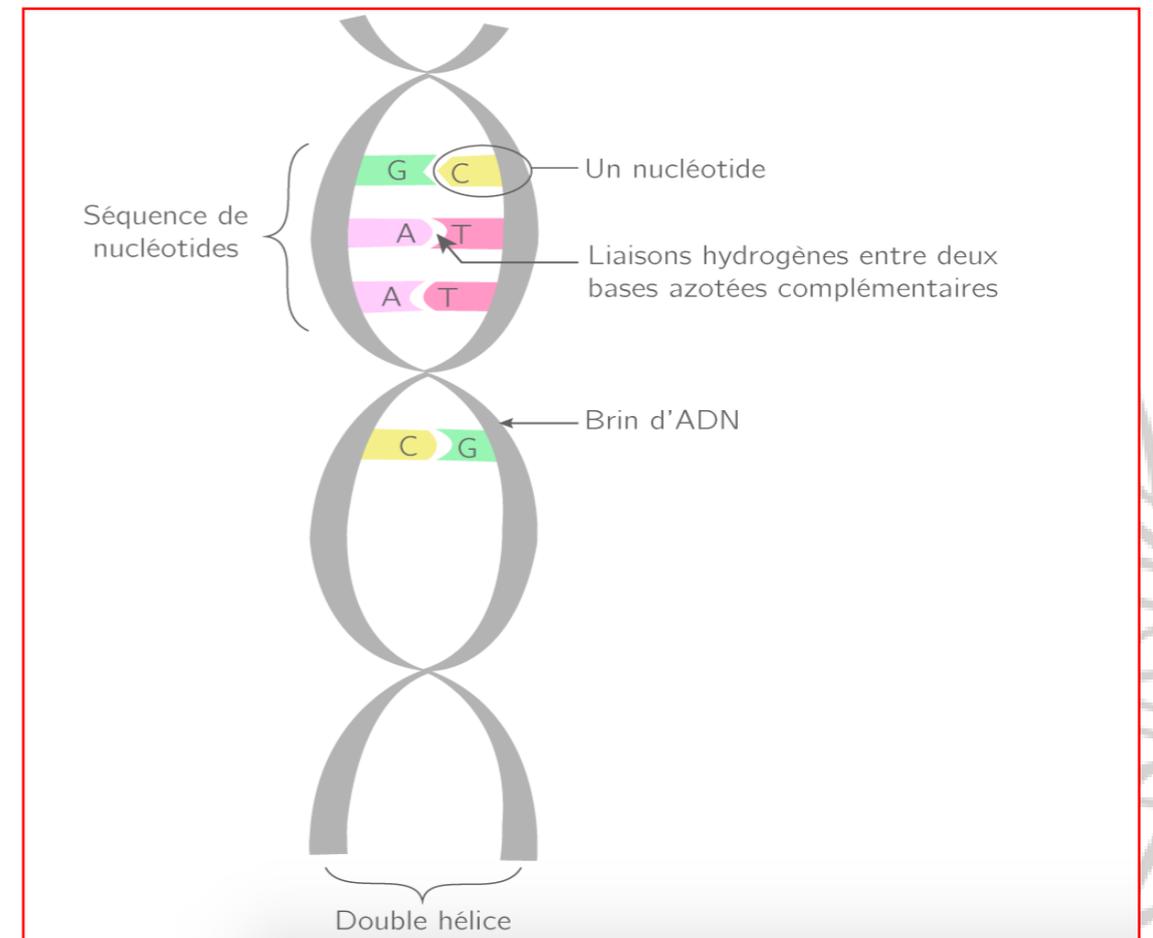


# L'ADN

- l'ADN porte l'information génétique
- Double hélice car l'ADN = deux brins enroulés dans des sens opposés
- chaque brin est un assemblage de « briques » appelées nucléotides
- Chaque brique (nucléotide) est composée d'un sucre (desoxyribose), un groupement phosphate, et une base azotée qui va conférer l'information génétique

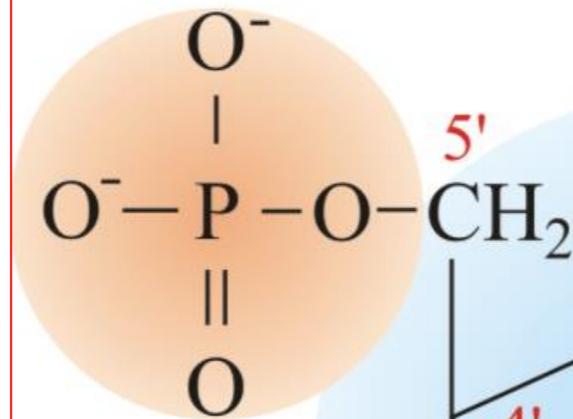
Il existe 4 bases azotées : ADENINE, GUANINE, CYTOSINE, THYMINE

- L'ordre dans lequel se succèdent les nucléotides code pour l'information génétique

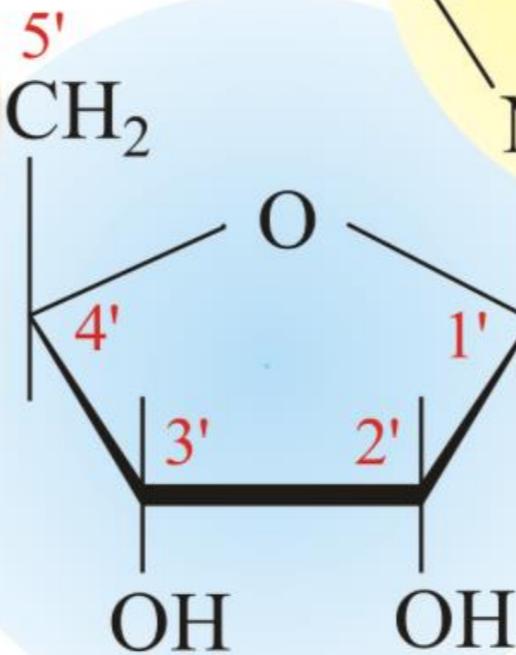


# Le nucléotide: brique de l'ADN

Acide phosphorique

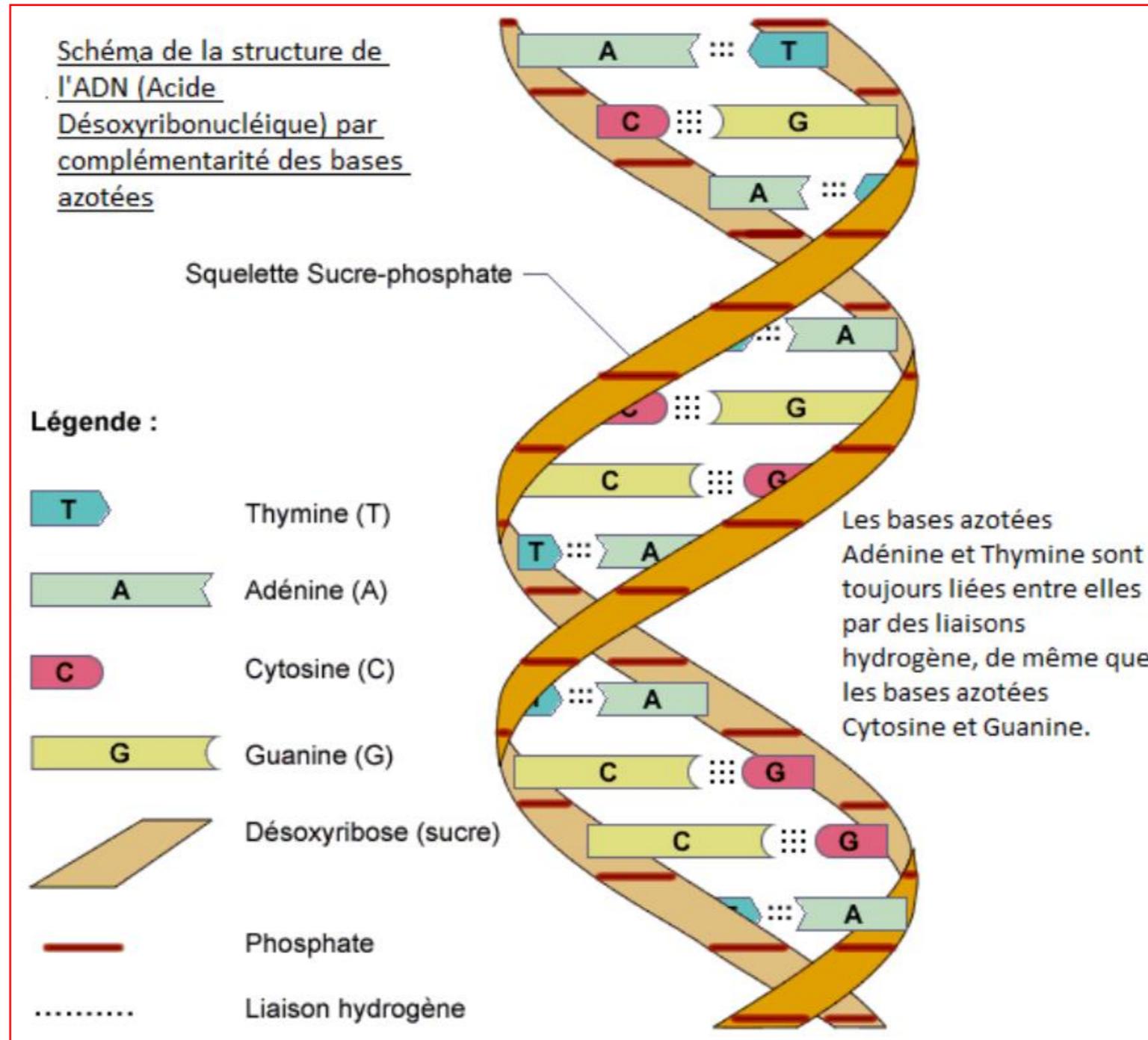


Base azotée



sucres

# L'ADN



**L'ADN est une molécule très longue, il faut ensuite la compacter dans le noyau de la cellule (au final, 2 mètres d'ADN sont compactés dans un tout petit noyau):**

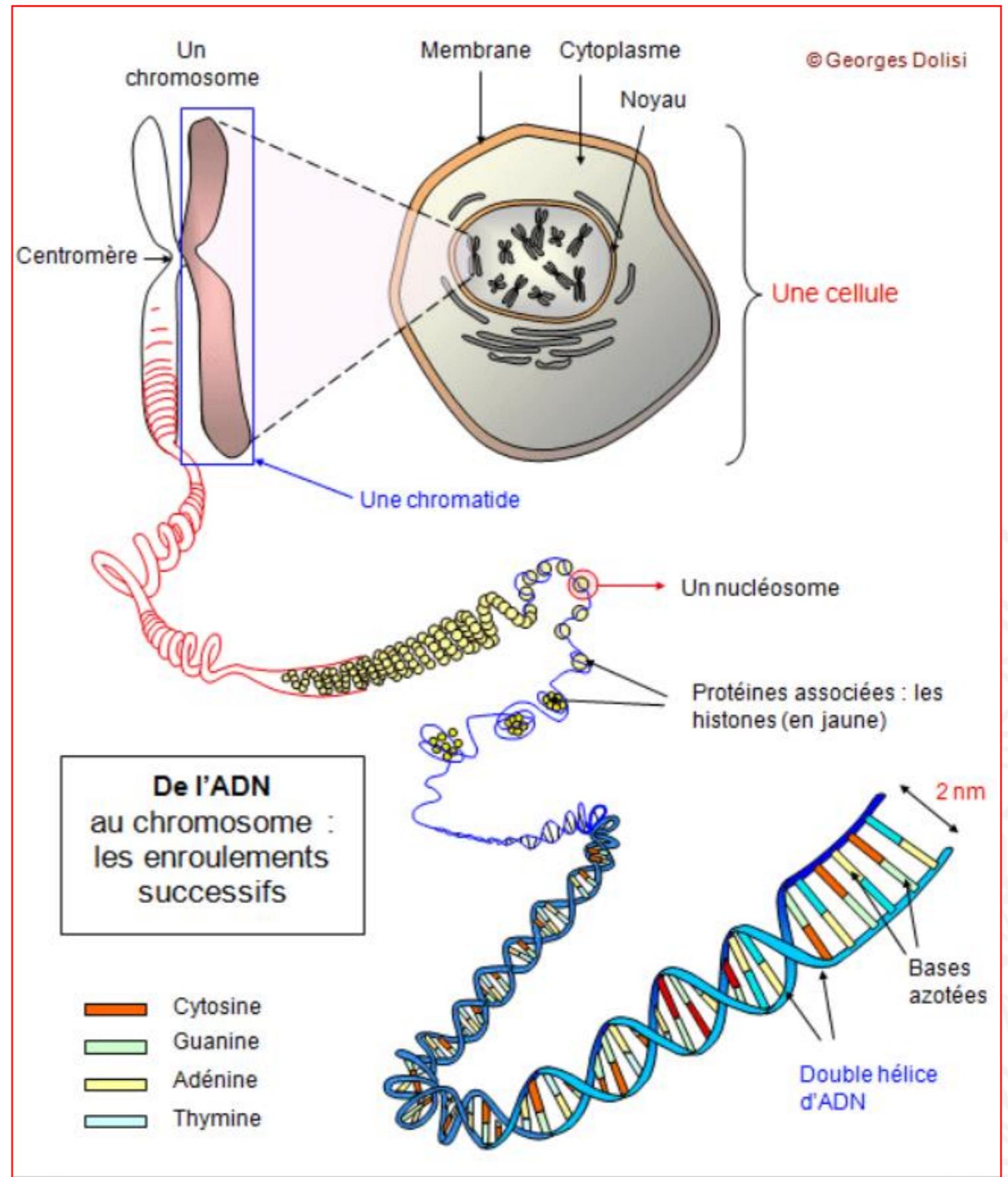
1/ L'ADN = double brin qui s'enroulent entre eux dans une structure ressemblant à une double hélice, chaque brin est composé d'une succession de nucléotides

2/ l'ADN s'enroule comme un collier de perle autour de protéines qui s'appellent « histones », cela forme le « nucléosome »

3/ l'ensemble de ces nucléosomes successifs forment une structure plus moins condensée qui s'appelle la chromatine (plus la chromatine est condensée, moins elle est accessible aux enzymes)

4/ Lorsque la chromatine est très condensée, on obtient un chromosome

*L'aspect du chromosome varie selon la phase du cycle cellulaire (cf après), il peut être composé d'une seule chromatine, ou bien de deux chromatines identiques reliées par le centromère*

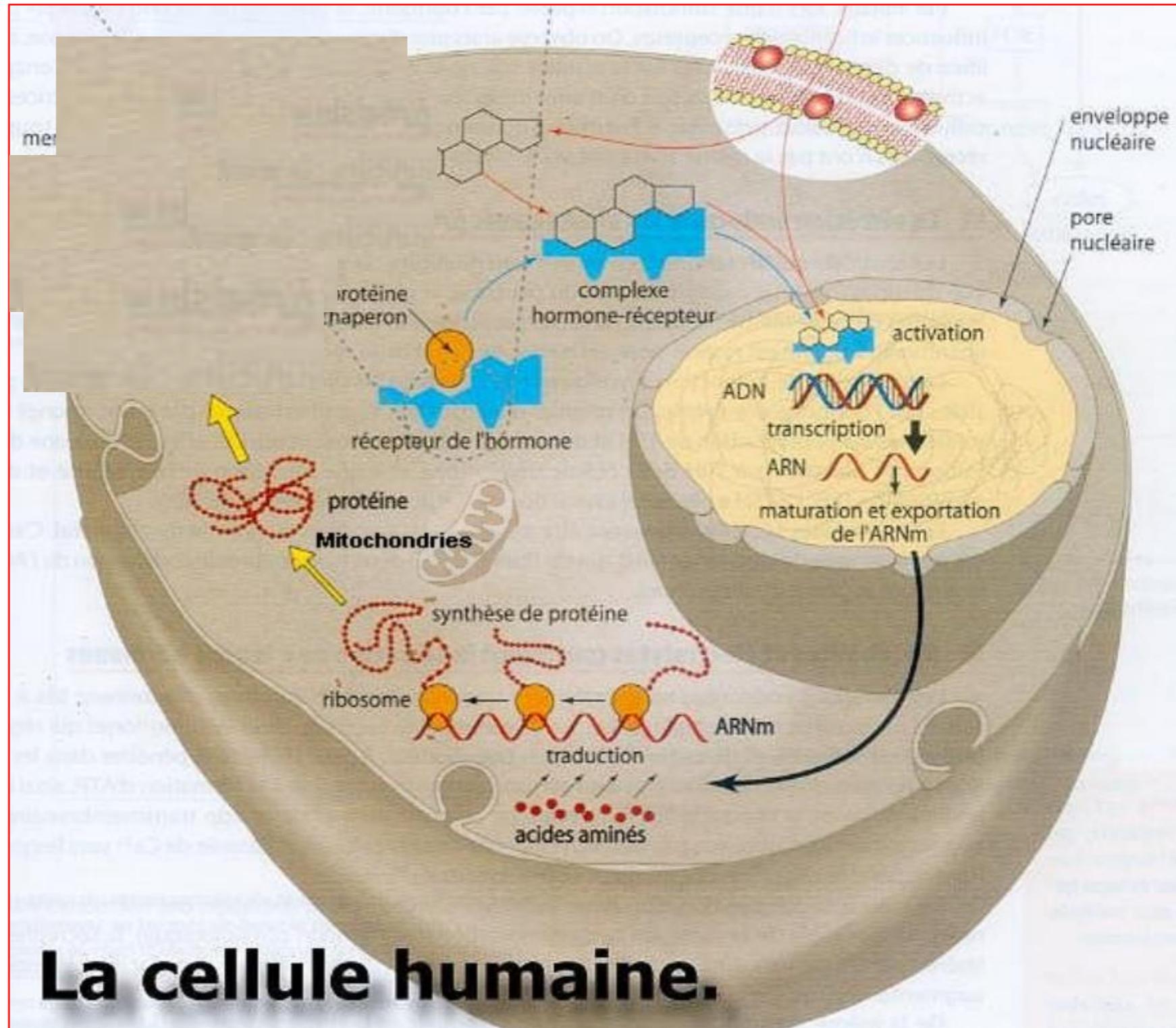


# La cellule normale

La molécule d'ADN peut alors être :

- 1/ Copiée, « transcrite », en ARN messenger
- 2/ L'ARN messenger sort du noyau vers le cytoplasme
- 3/ l'ARNm est ensuite traduite en protéines par les ribosomes

Divers signaux peuvent activer ou inactiver cette chaîne, des signaux extrinsèques (hormones, facteurs de croissance etc..) ou intrinsèques



# La cellule normale

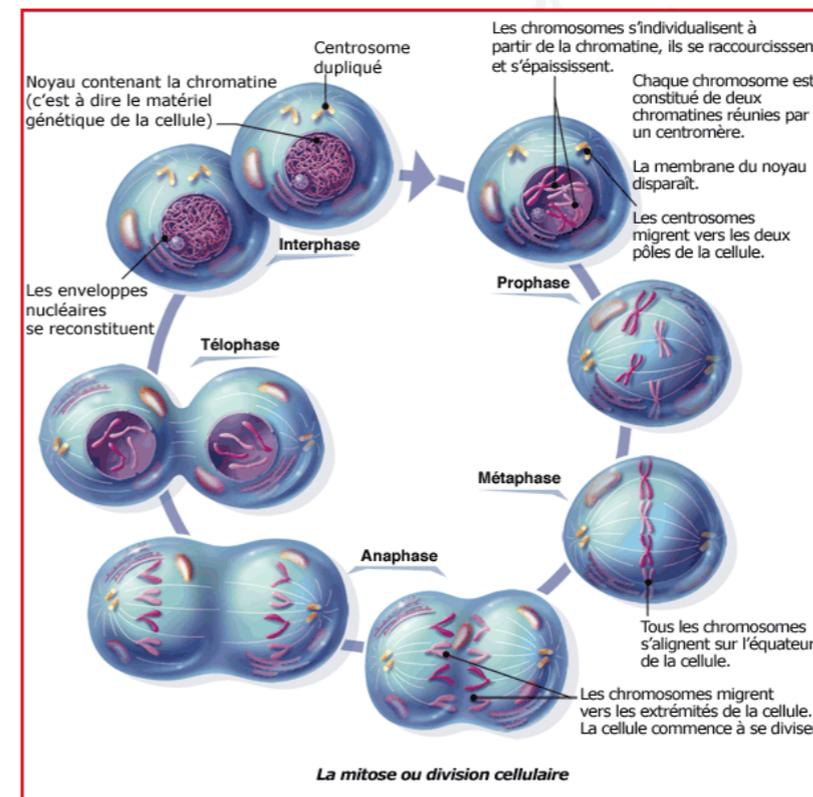


En permanence => équilibre délicat entre signaux de survie et signaux de mort

Elle est amenée à se diviser pour :

- croissance tissulaire
- remplacement des tissus sénescents
- réparation des tissus endommagés

Division (1 cellule-mère - 2 cellules-filles)  
=> **LA MITOSE = division cellulaire**



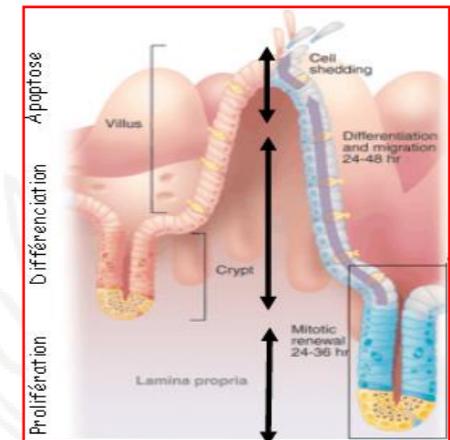
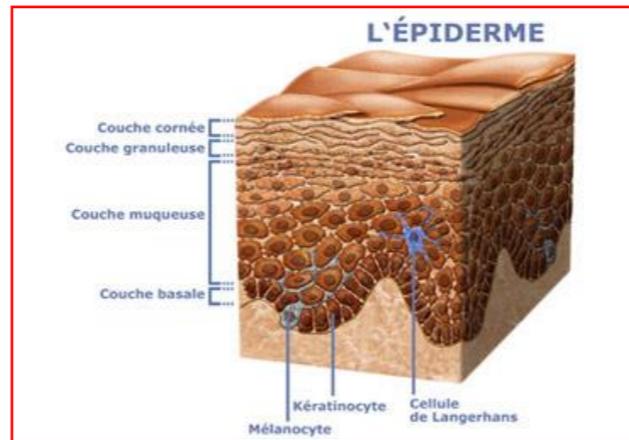
# Physiologie

- croissance  
De l'enfance à l'âge adulte



- remplacement des  
tissus sénescents

Ex : renouvellement de la peau en 30-45 jours  
renouvellement de l'épithélium intestinal 3 jours  
demi-vie des globules rouges 120 jours

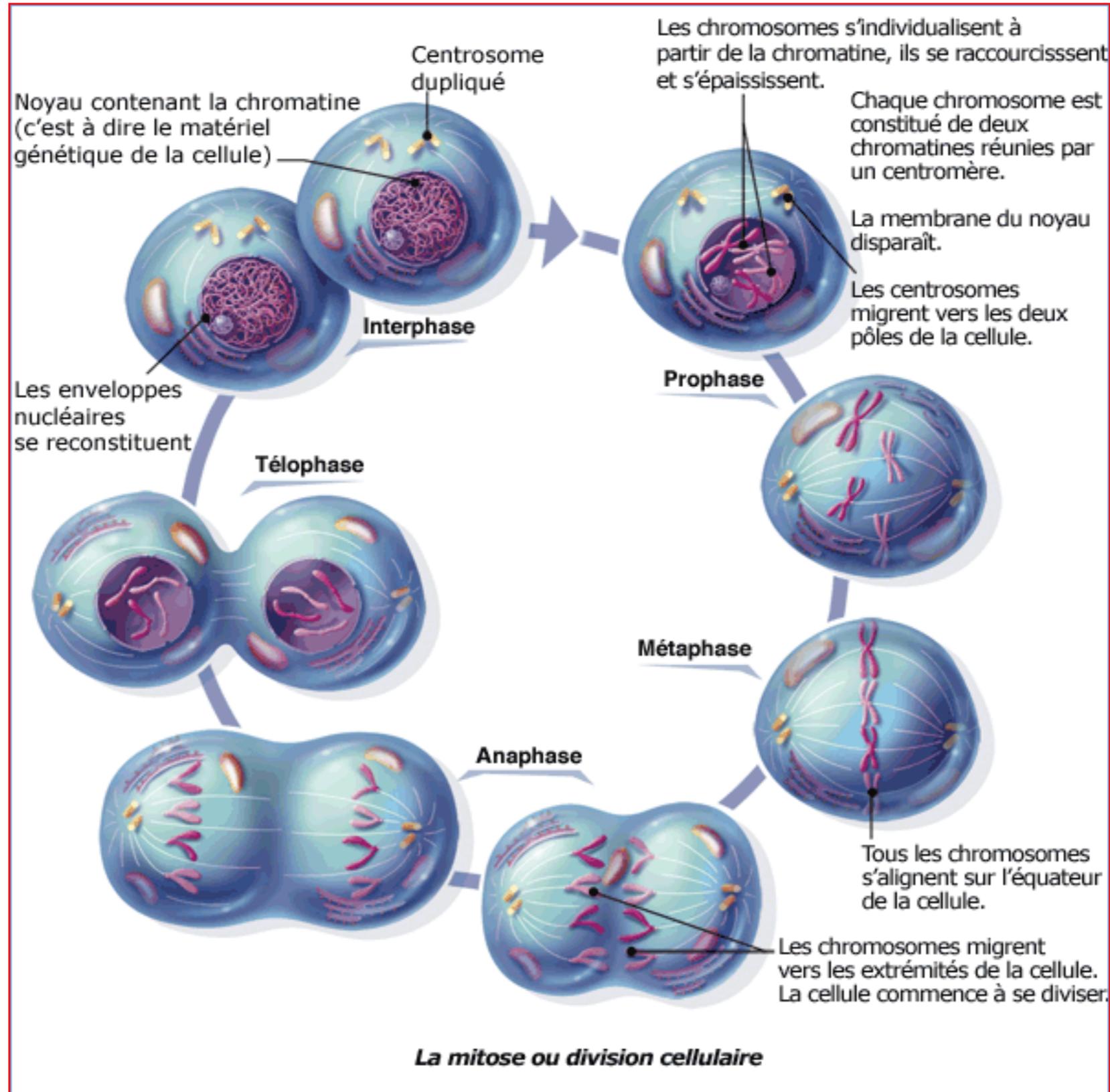


- réparation des tissus endommagés  
Ex : plaies, fractures, post-infectieux...



À titre indicatif

# La mitose



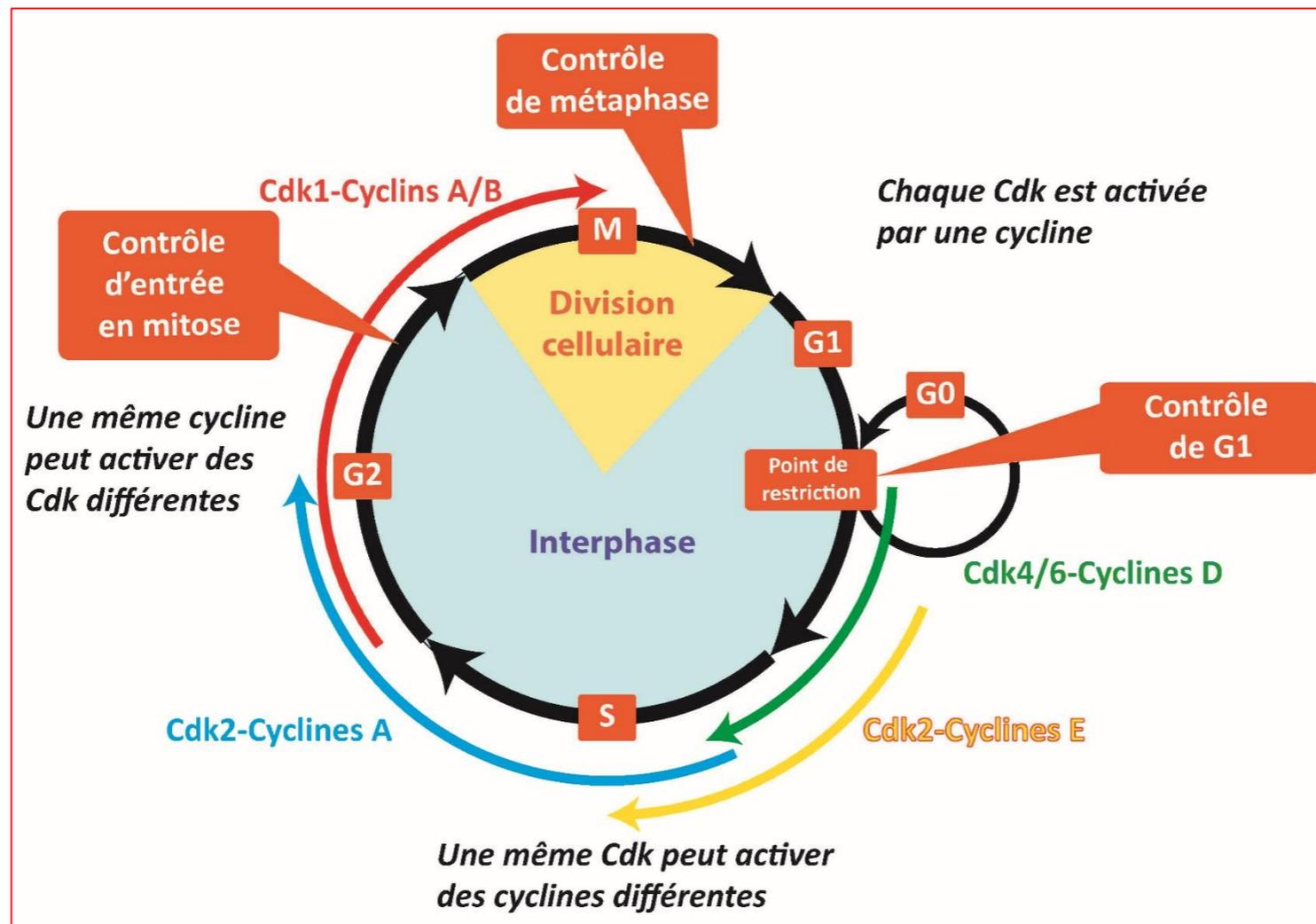
# Le cycle cellulaire

Une fois la croissance terminée, les tissus sénescents remplacés ou la réparation des tissus endommagés terminée, les cellules cessent de se multiplier.

**Elles ne prolifèrent pas indéfiniment :**

- grâce à un contrôle intelligent de leur programme de division
- et suite à l'arrêt des stimuli de prolifération

Ce programme de division est appelé cycle cellulaire



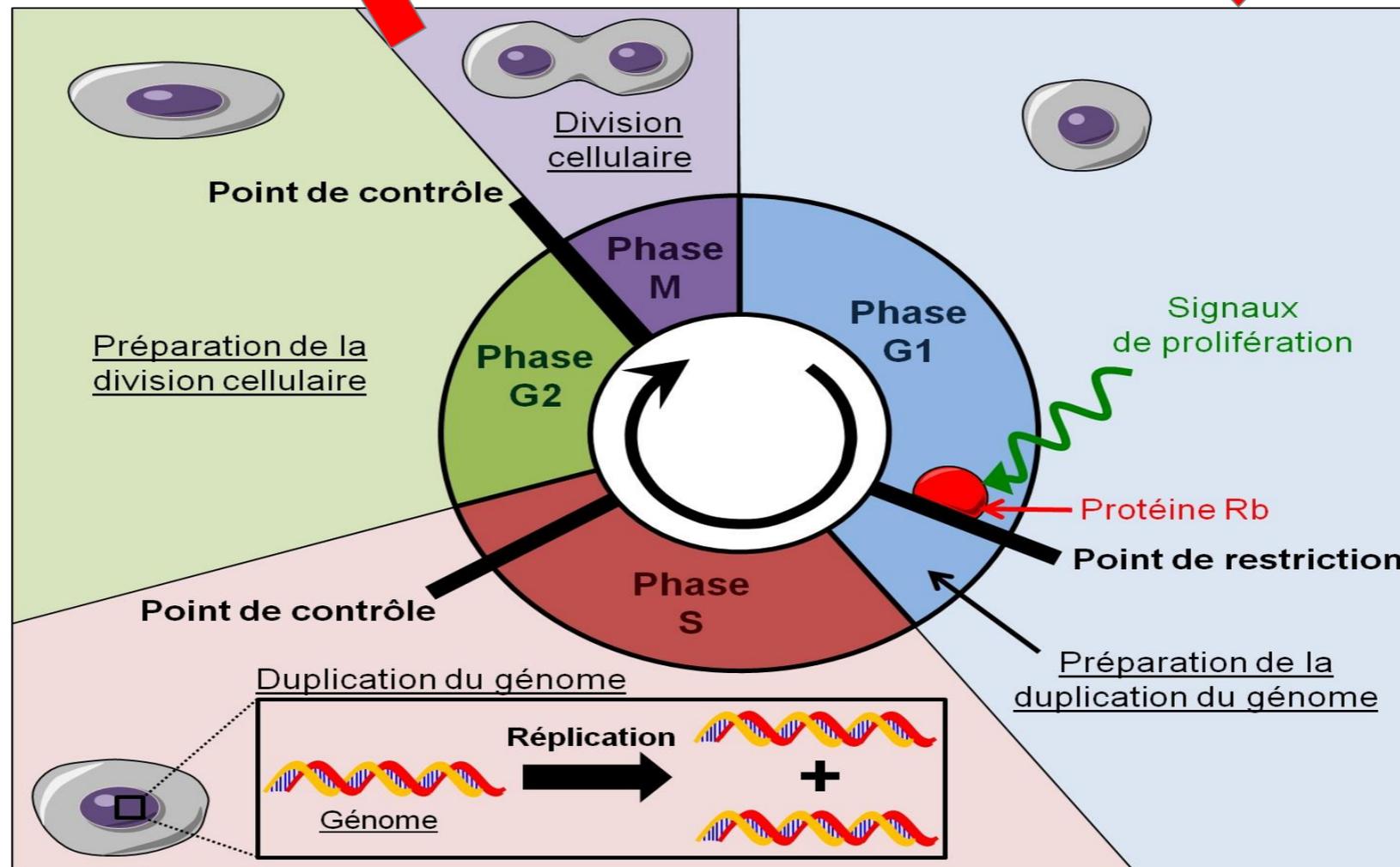
À titre indicatif, ne pas Apprendre le schéma

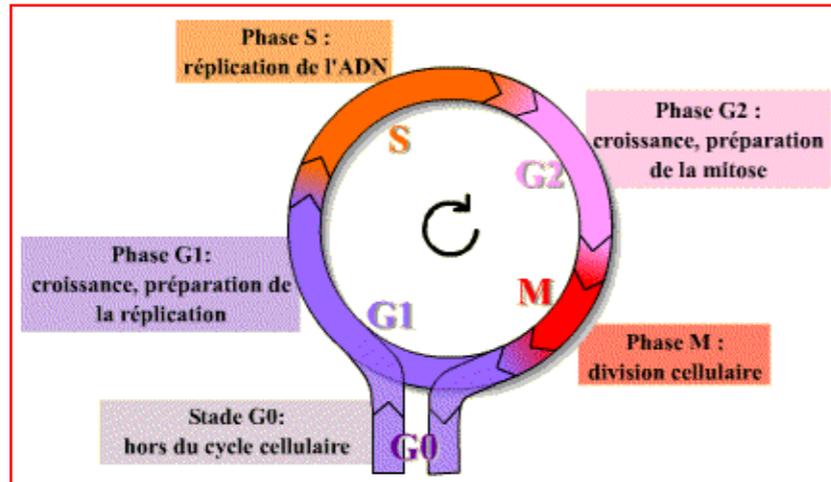
# Le cycle cellulaire

Phase G0 « quiescente »

Job terminé

- croissance
- sénescence
- réparation

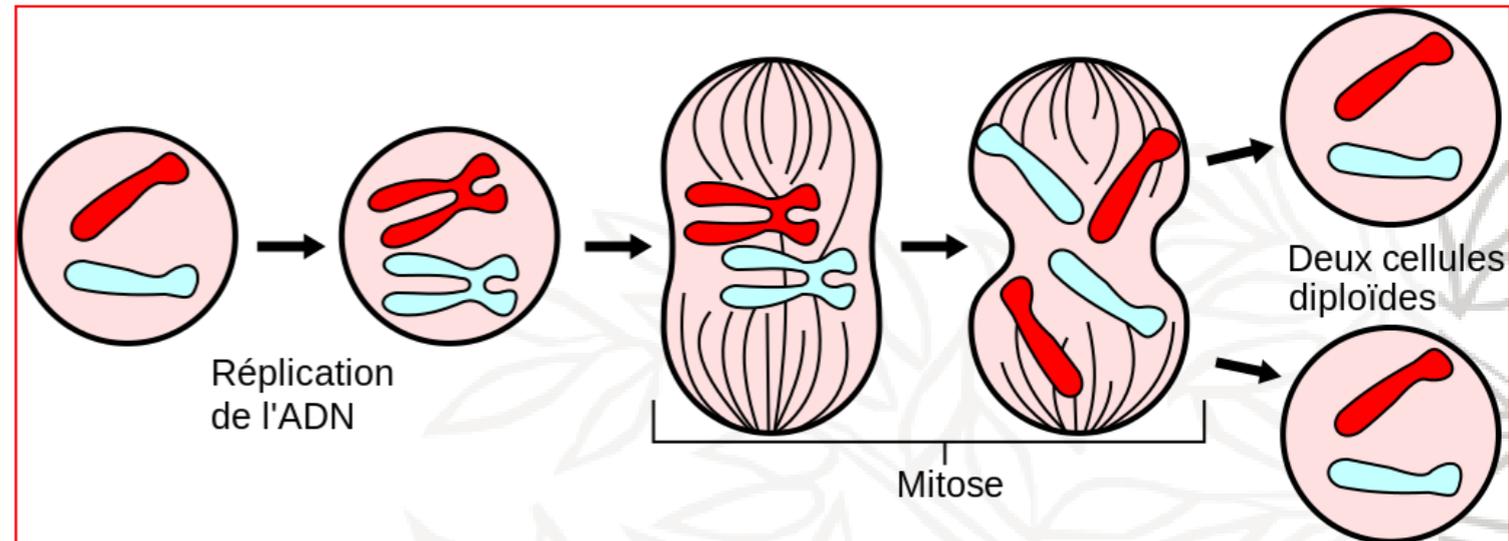




Le cycle cellulaire, qui représente l'ensemble des phases nécessaires avant la mitose, est hautement régulé

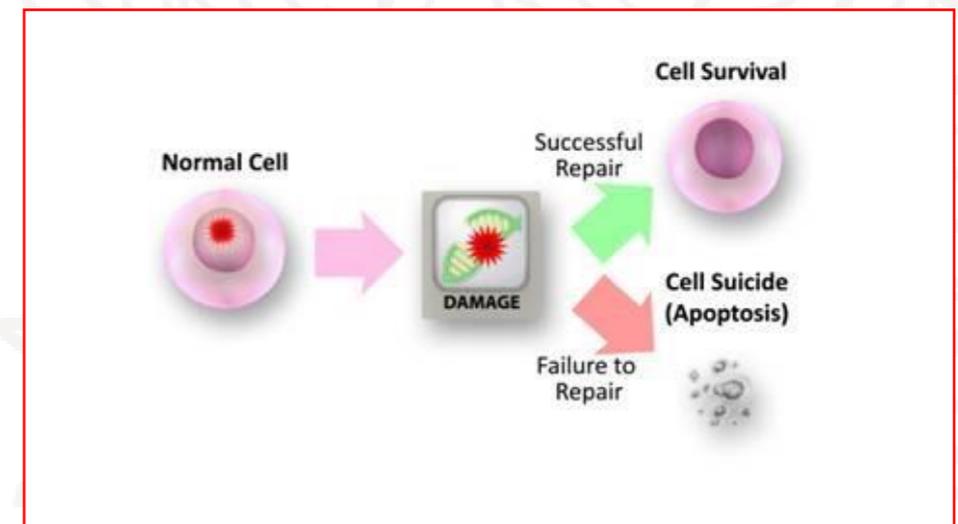


Le patrimoine génétique de la cellule est répliqué en 2 copies identiques au cours de la phase S, avant d'être partagé entre les 2 cellules-filles au cours de la mitose



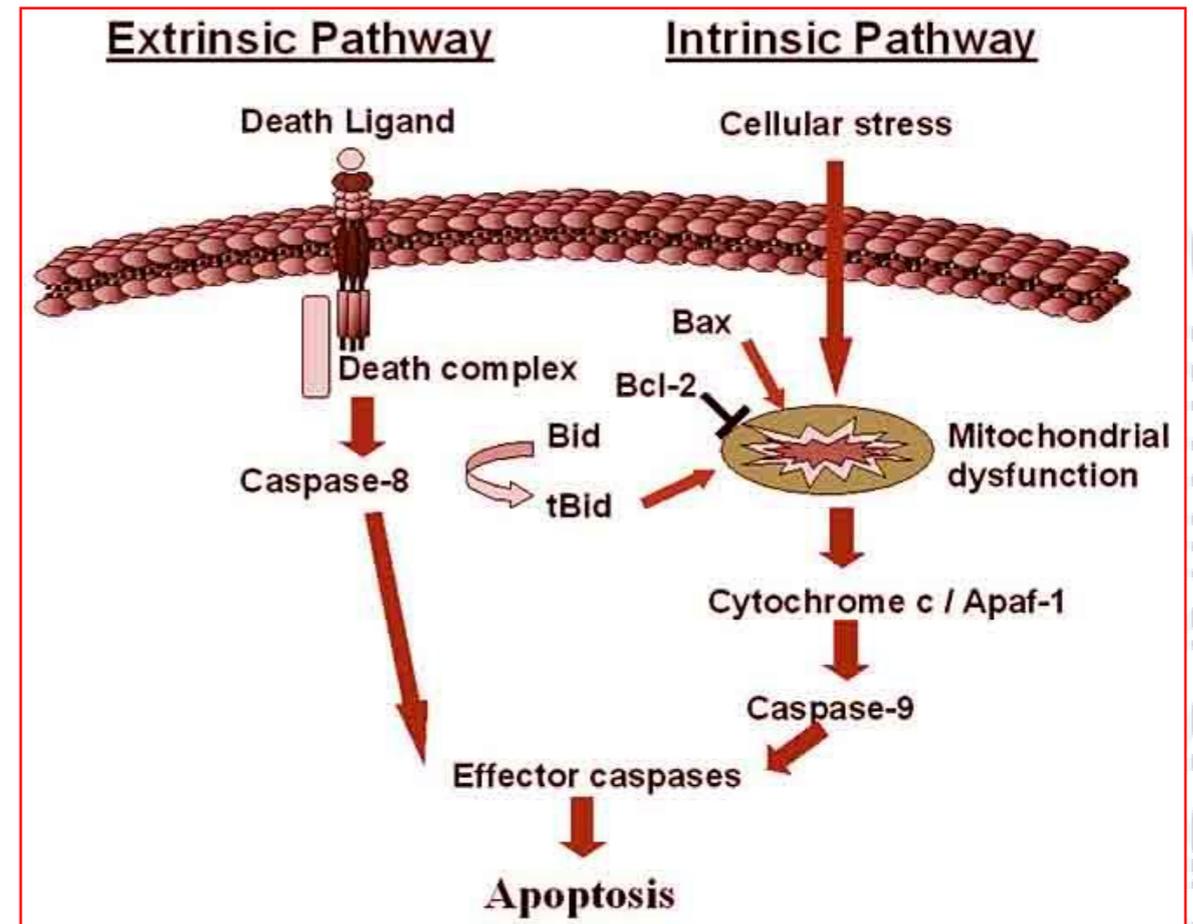
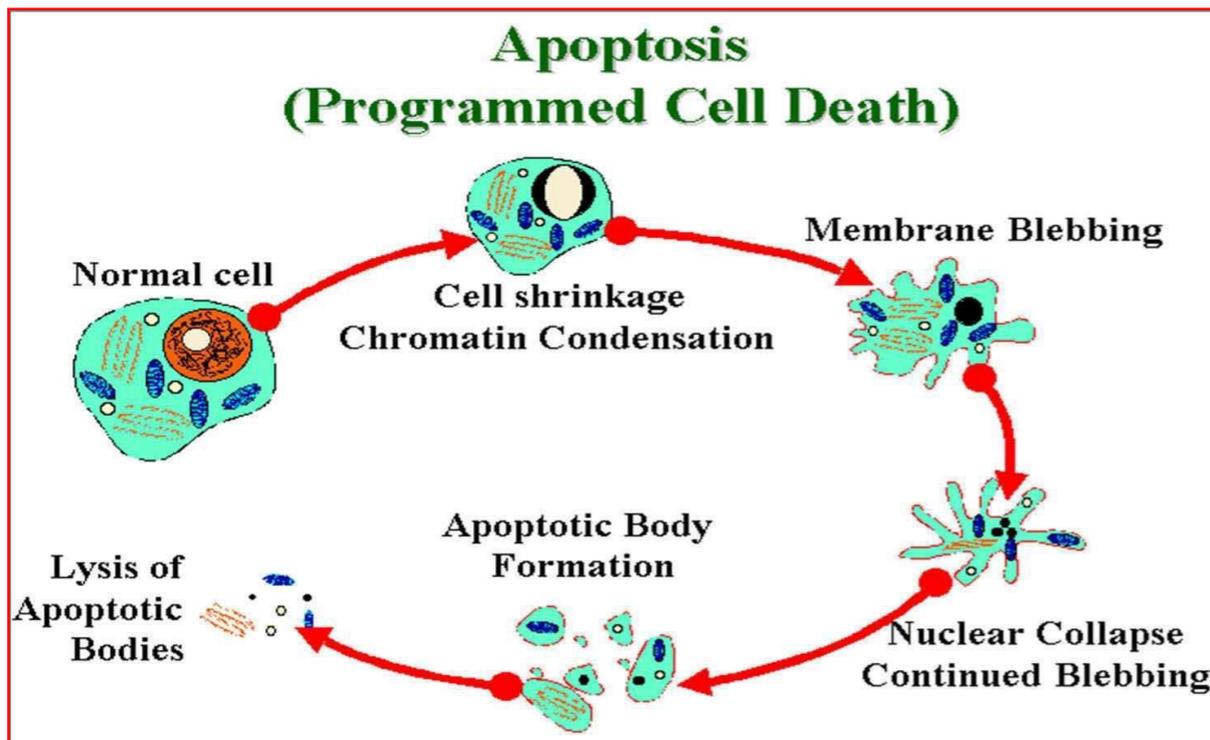
A la moindre anomalie, le cycle cellulaire s'arrête. La cellule tente alors de corriger cette anomalie :

- En cas de réussite, le cycle se poursuit normalement
- En cas d'échec, la cellule se suicide, c'est l'apoptose



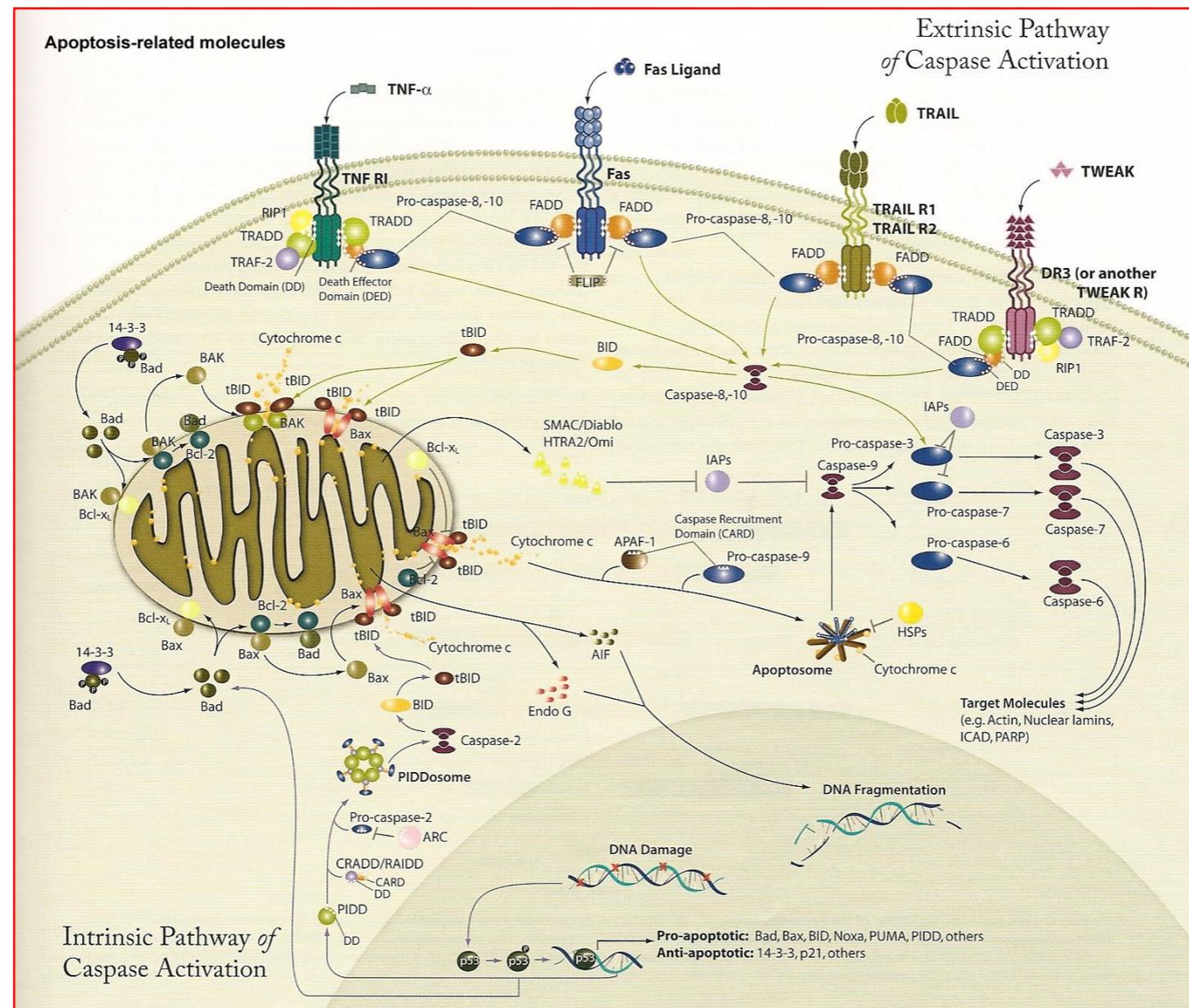
# L'apoptose

Tout dommage cellulaire sévère, qui est non réparable par la cellule, déclenche le programme de mort cellulaire programmée, c'est **l'apoptose**.

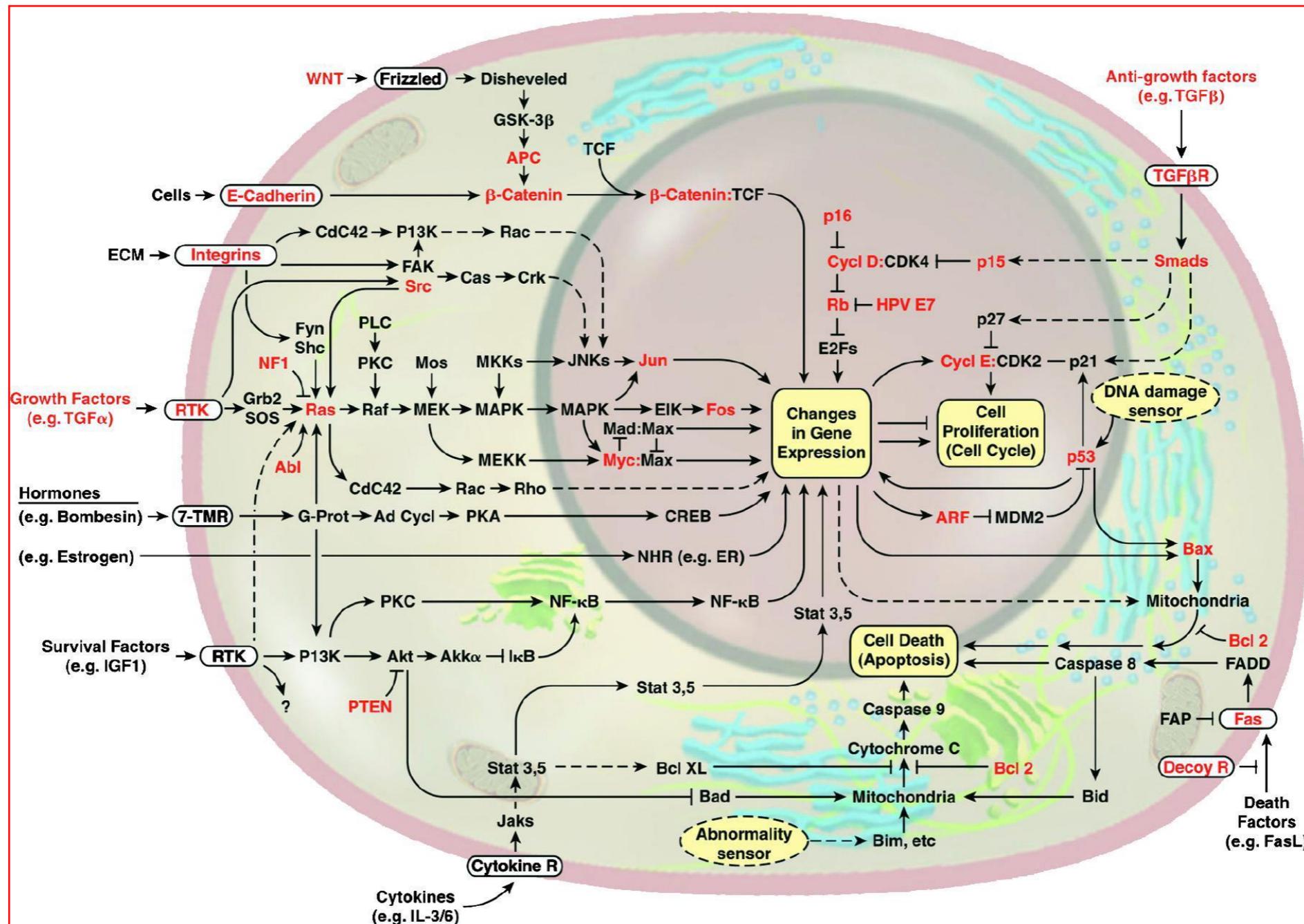


À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)

# L'apoptose: un mécanisme hautement régulé



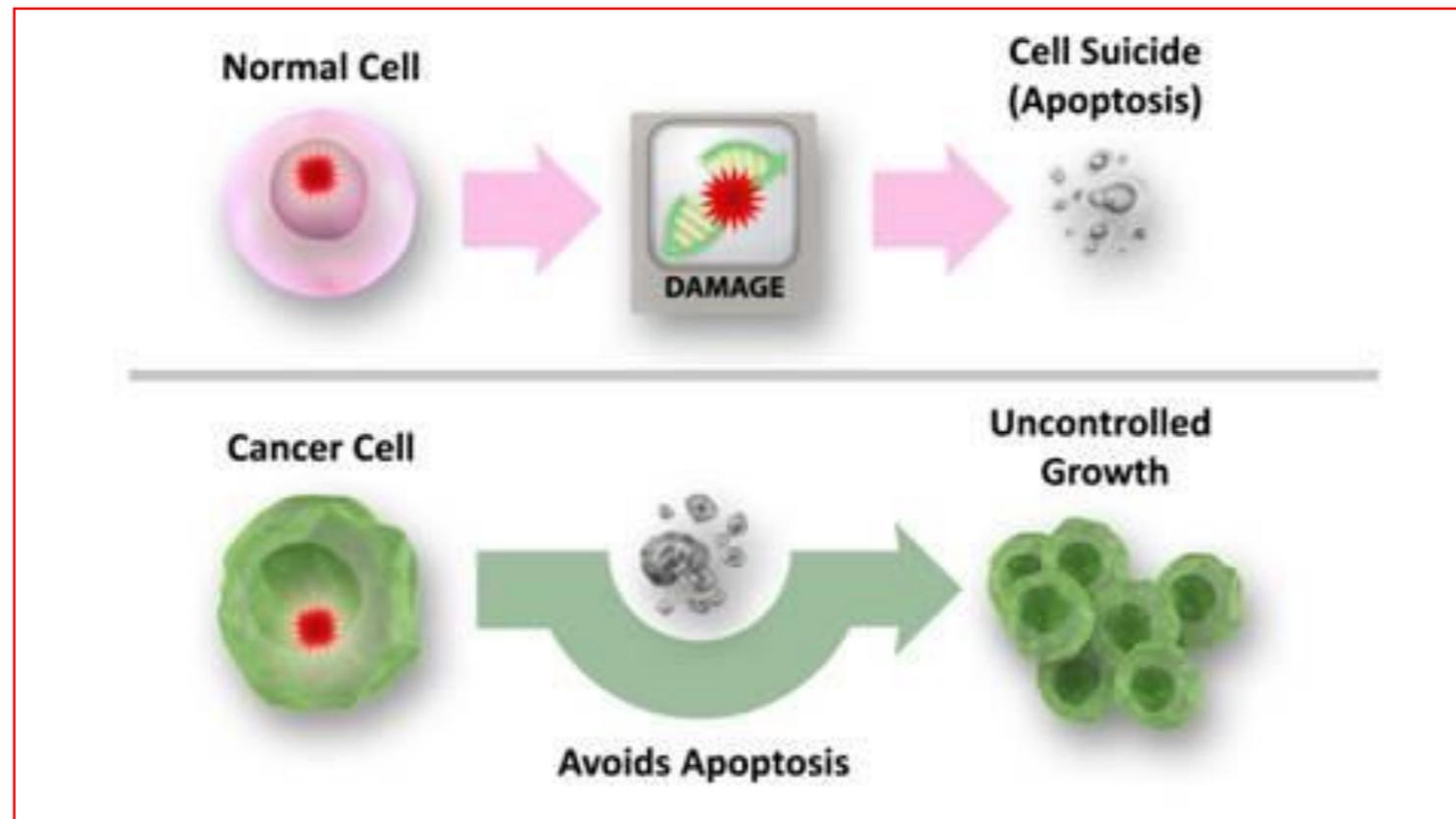
À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)



Et l'équilibre survie cellulaire / apoptose est encore plus finement régulé...

À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)

# La cellule tumorale s'échappe de l'apoptose



- Pourquoi ?
- Comment ?
- Quelles conséquences ?

# Déséquilibre

Signaux  
anti-prolifératifs



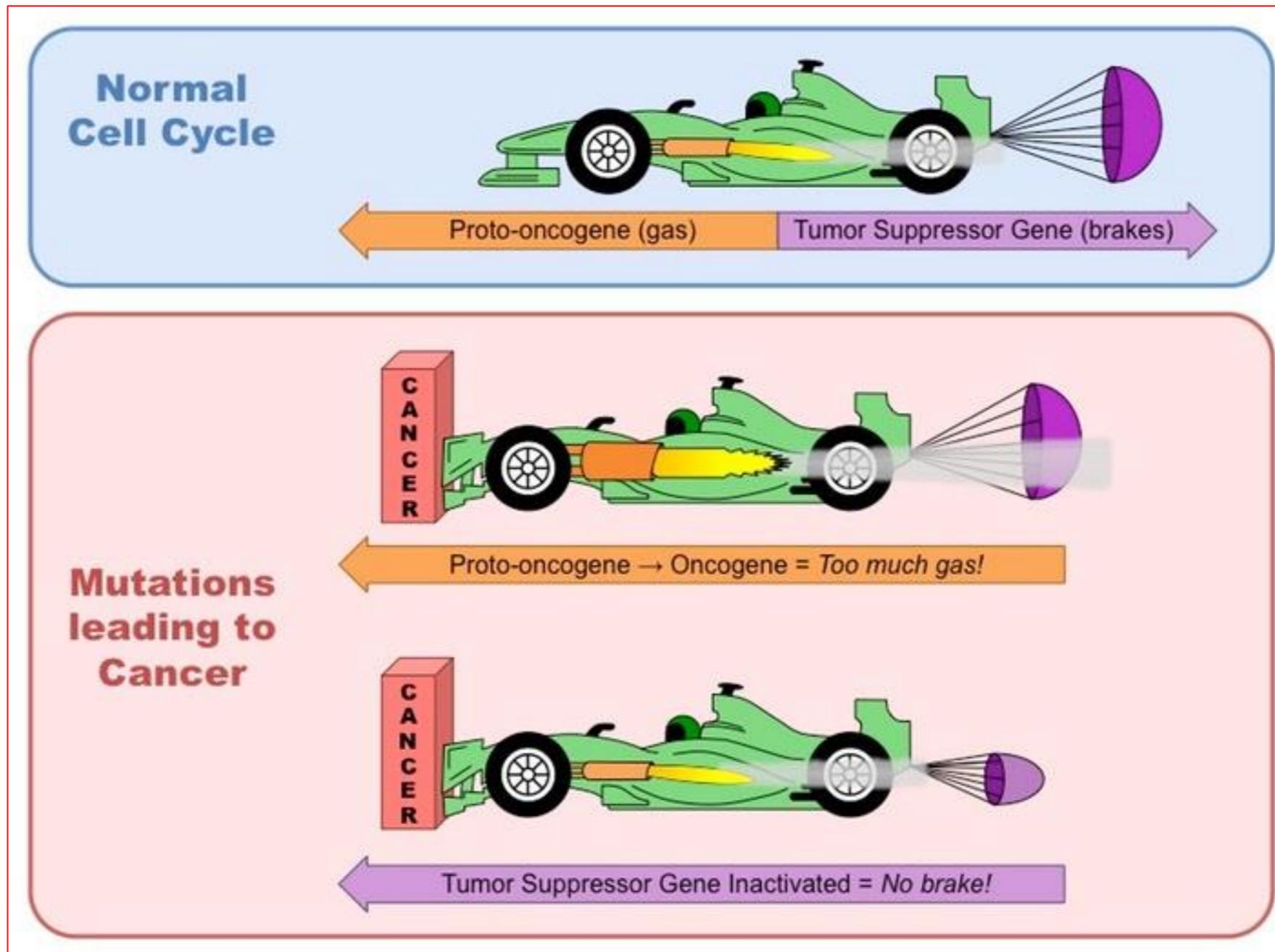
Signaux de  
survie  
cellulaire



# Deux classes de gènes

- **Gènes suppresseurs de tumeurs** : impliqués dans la répression de la prolifération cellulaire et/ou la réparation de l'ADN
  - mutation = inactivation : le frein ne fonctionne plus
- **(Proto)-Oncogènes** : impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire
  - mutation = activation constitutive : l'accélérateur est continuellement enfoncé

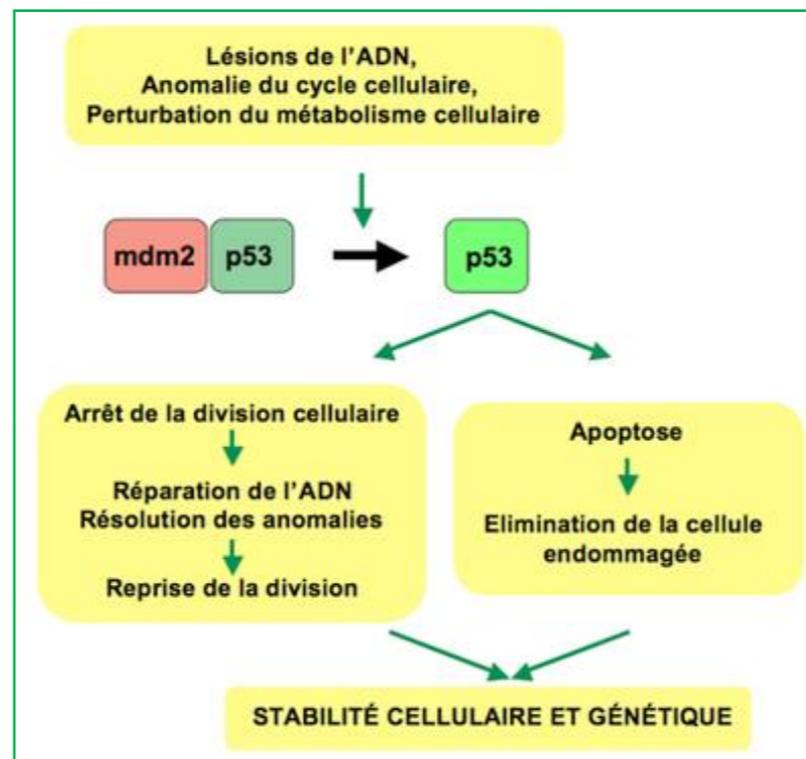
# Deux classes de gènes



# Gènes suppresseurs de tumeurs

⌘ Ensemble de gènes impliqués dans :

- le contrôle du cycle cellulaire (ex : p53)
- l'apoptose (mort cellulaire programmée) (ex : Bax)
- la réparation de l'ADN (ex : BRCA1, BRCA2)
- Le maintien de la stabilité du génome (ex : ATM)



À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)

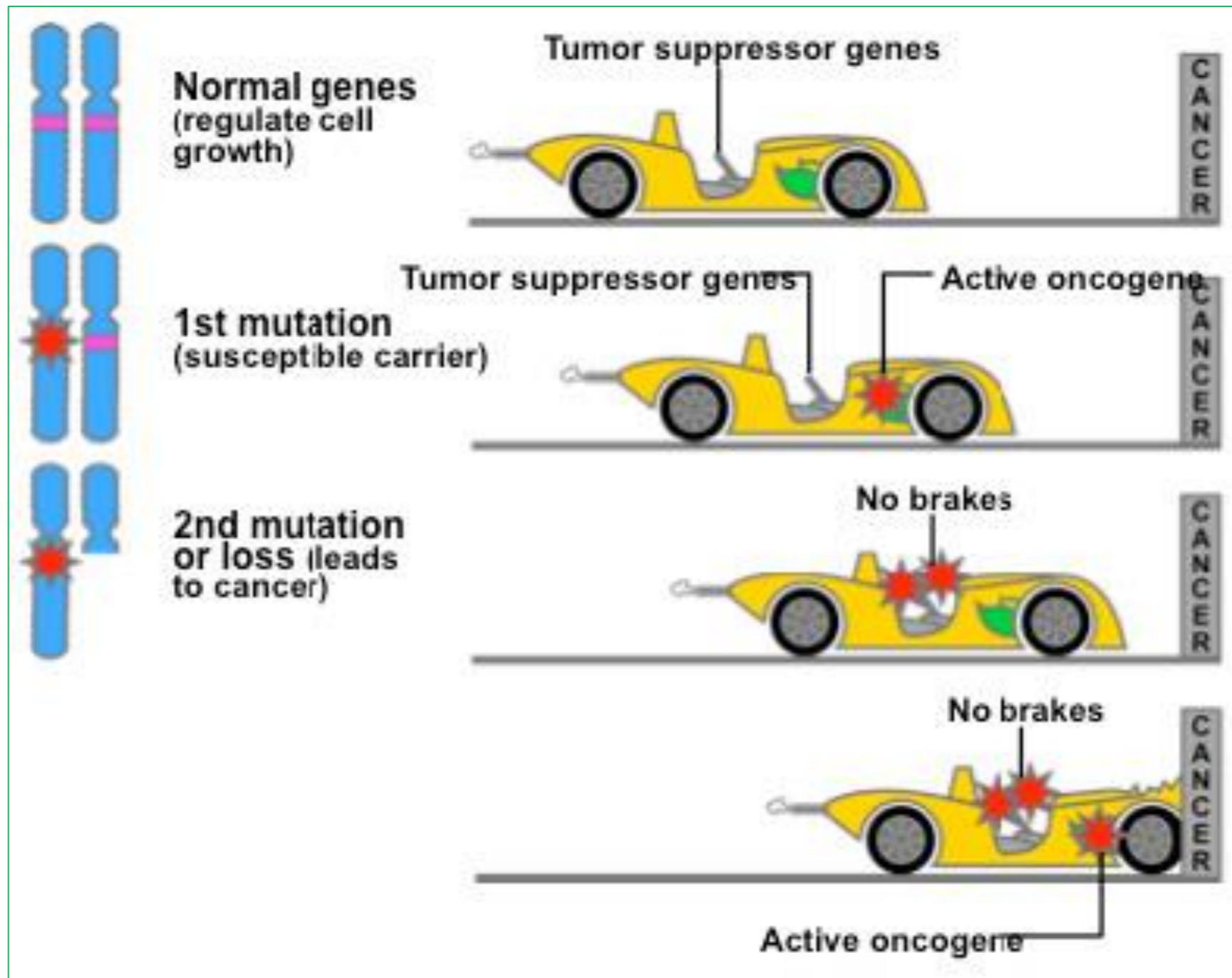
# Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs

Gènes suppresseurs de tumeurs et cancers *		
Gène suppresseur de tumeur	Cancers associés à une mutation germinale	Cancers associés à une altération somatique
p53	Syndrome de Li-Fraumeni (nombreux types de cancers)	Pratiquement tous les types de cancers humains
BRCA1	Cancers du sein et de l'ovaire familiaux	Cancers du sein (rare)
BRCA2	Cancers du sein familiaux	très peu fréquent
APC	Polypose Colique familiale	Cancer du colon (80 %)
MLH1, MSH2, (MSH6 rare)	Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer	Cancer du colon
RB1	Rétinoblastomes familiaux	Rétinoblastomes sporadiques, sarcomes, cancers bronchiques
VHL	Syndrome de Von Hippel Lindau (tumeur du rein)	Cancer du rein
WT1	syndromes de WAGR ou Denys-Brash associés à des tumeurs uro-génitales chez le jeune enfant (tumeurs de Wilms)	Tumeurs de Wilms sporadiques (rare)
PTCH	Syndrome de Gorlin (prédisposition aux cancers de la peau)	Cancers de la peau de type baso-cellulaires
NF1	Neurofibromatose de type I	Peu courant, melanomes, neuroblastomes

(\*) liste non exhaustive

*À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)*

# Gènes suppresseurs de tumeurs



# Proto-oncogènes

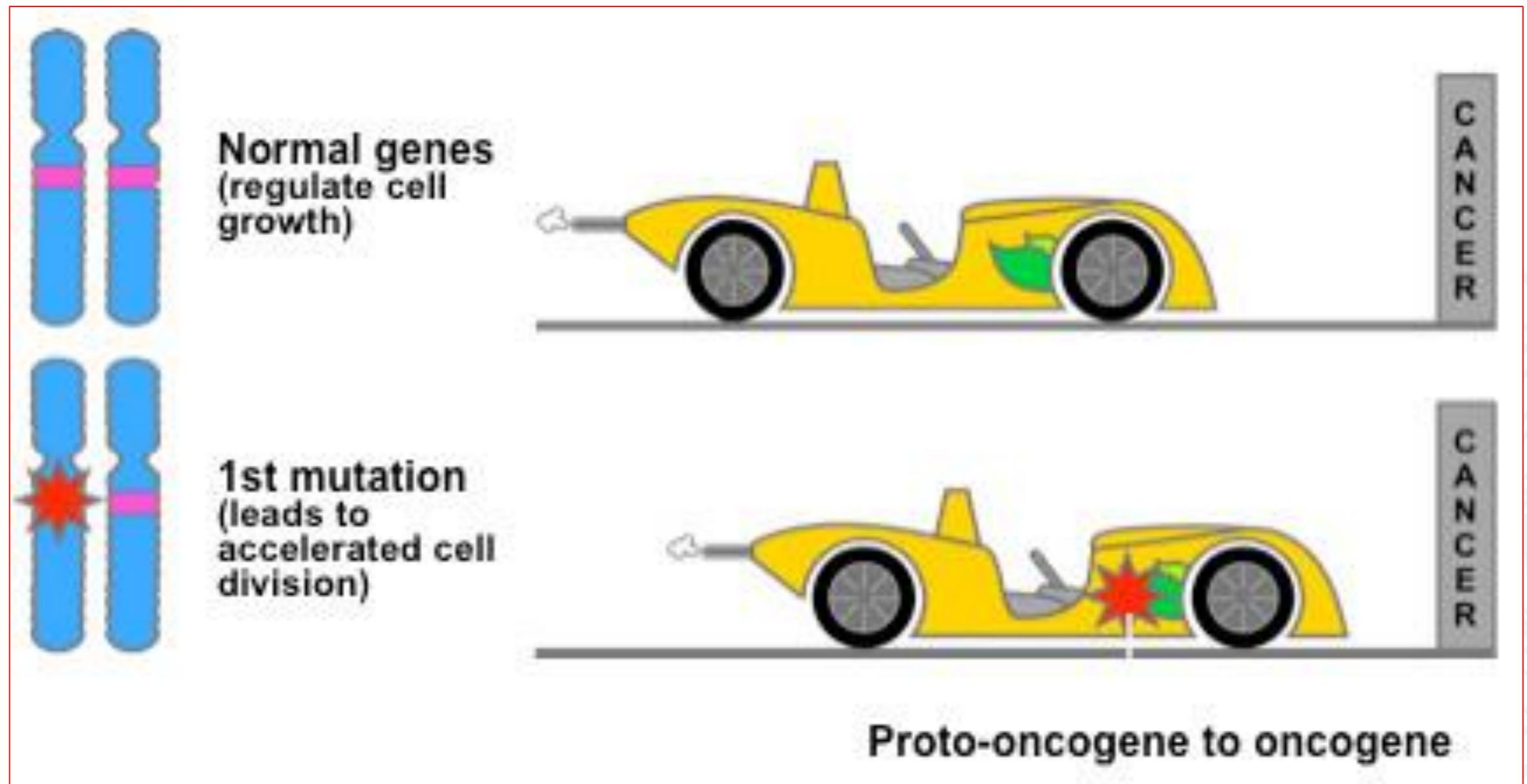
- Ensemble de gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire
- Ces gènes s'expriment de manière adaptée lorsque survie et prolifération sont nécessaire à l'organisme → proto-oncogènes

***Tout moteur a besoin d'un accélérateur !***

- Des altérations de ces gènes entraînent une survie et une prolifération cellulaire inadaptée → transformation en oncogènes

***Mais l'accélérateur ne doit pas être continuellement enfoncé...***

# Du proto-oncogène à l'oncogène



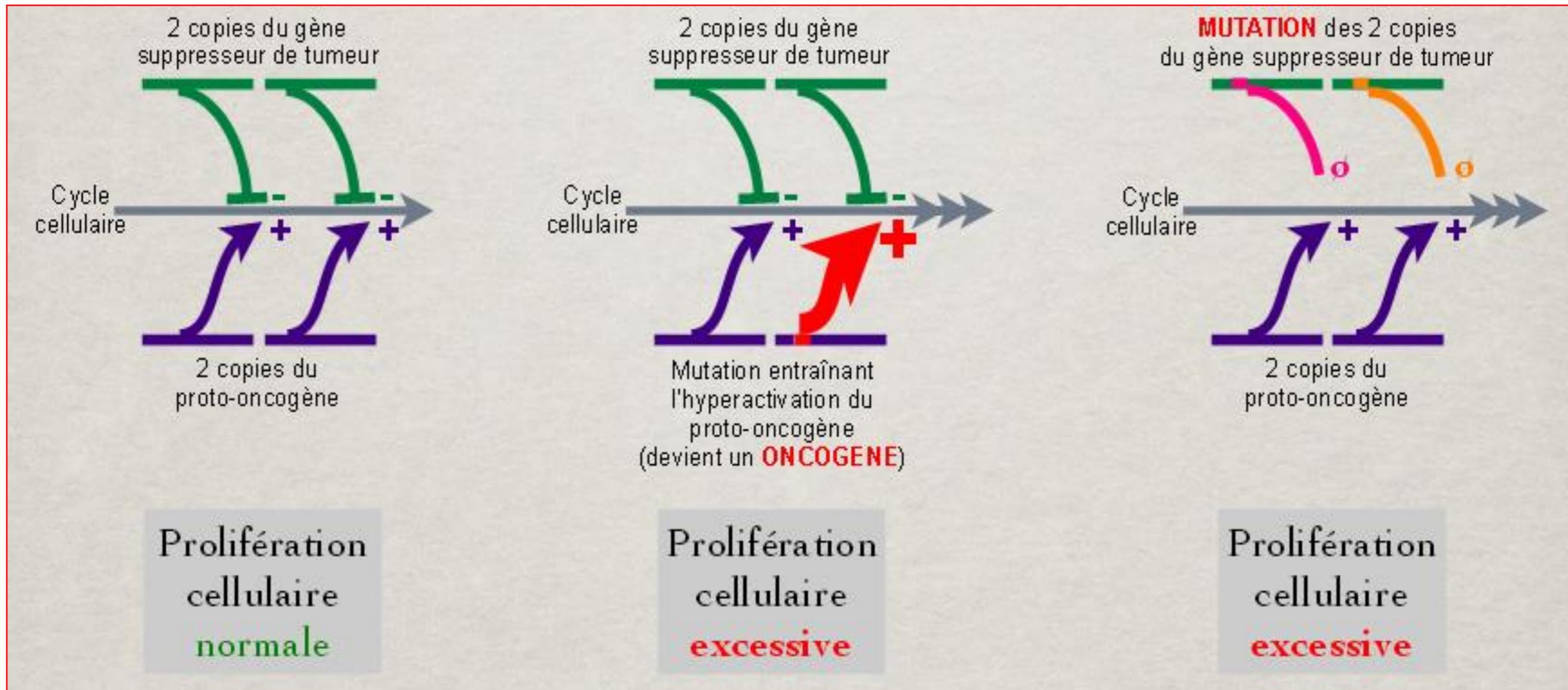
## Exemples de proto-oncogènes, dont l'altération favorise l'apparition de tumeurs

Oncogènes cellulaires et cancer humain		
Nom	Cancer (*)	Type d'altération (**)
Ha-ras / Ki-Ras et N-ras	Pratiquement tous les cancers humains	Mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13
Her2 (ErbB2 ou neu)	Cancer du sein (30 %)	Amplification du gène
Hdm2	Sarcomes	Amplification du gène
N-Myc	Neuroblastomes (20 %)	Amplification du gène
TAL1	Leucémie a cellules T (30 % des ALL-T)	Réarrangement du gène
Fli-1	Sarcome d'Ewing (80 %)	Translocation chromosomique
MLL	Leucémies d'origines diverses	Translocation chromosomique
CCND1 (cycline D1)	Cancers du sein (15 %), Tête et cou (30 %)	Amplification du gène
RET	Cancer médullaire de la thyroïde (35 %)	Translocation chromosomique
PML	Leucémie aigües promyélocitaires	Translocation chromosomique
Beta caténine	Cancer du colon	Mutations ponctuelles
Abl	Leucémie Myéloïde Chronique (95 %)	Translocation chromosomique
c-myc	Pratiquement tous les cancers humains	Translocation chromosomique, amplification du gène

(\*) seuls les cancers les plus fréquents sont indiqués (\*\*) seules les modifications les plus fréquentes sont indiquées

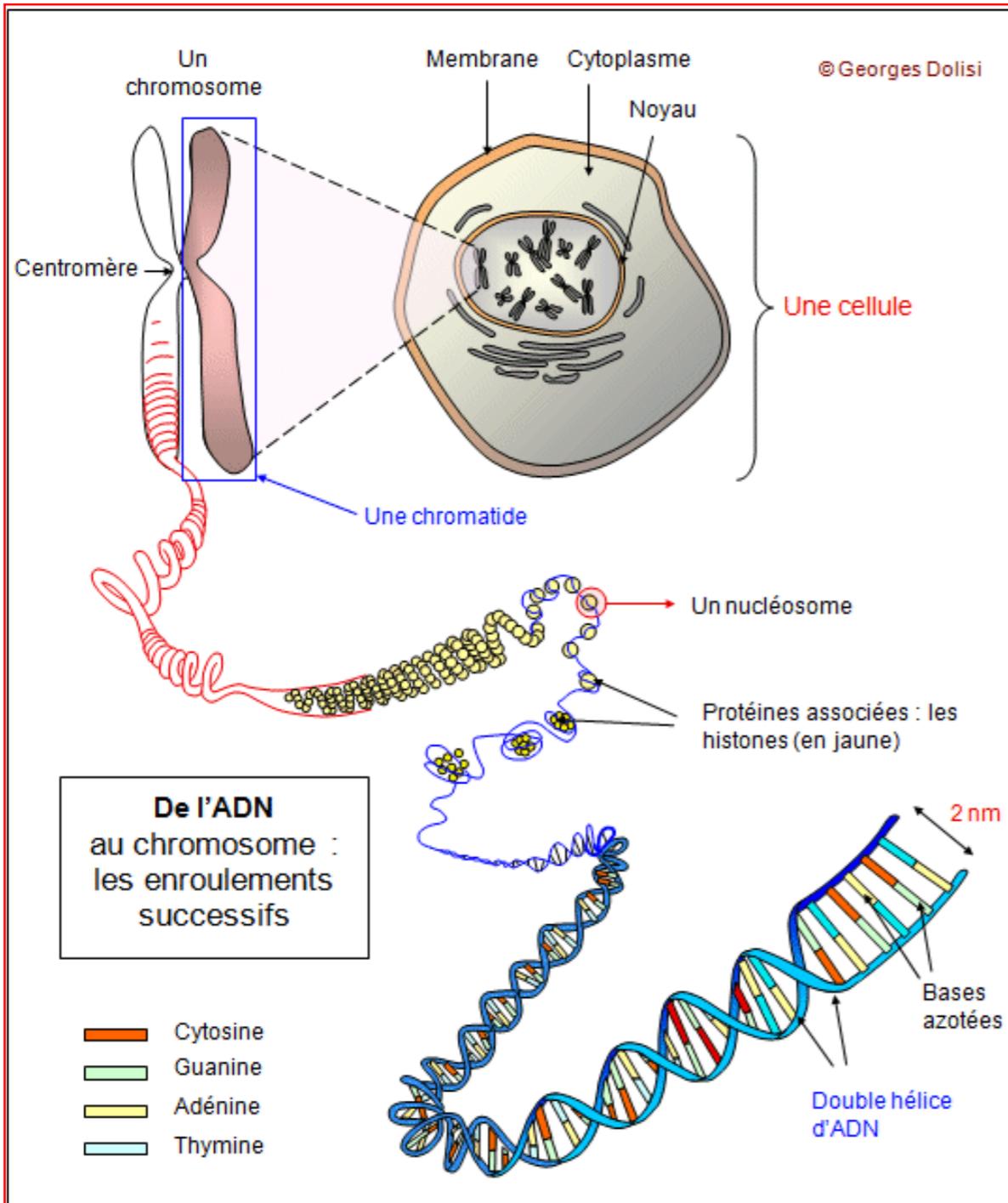
À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)

# Déséquilibre

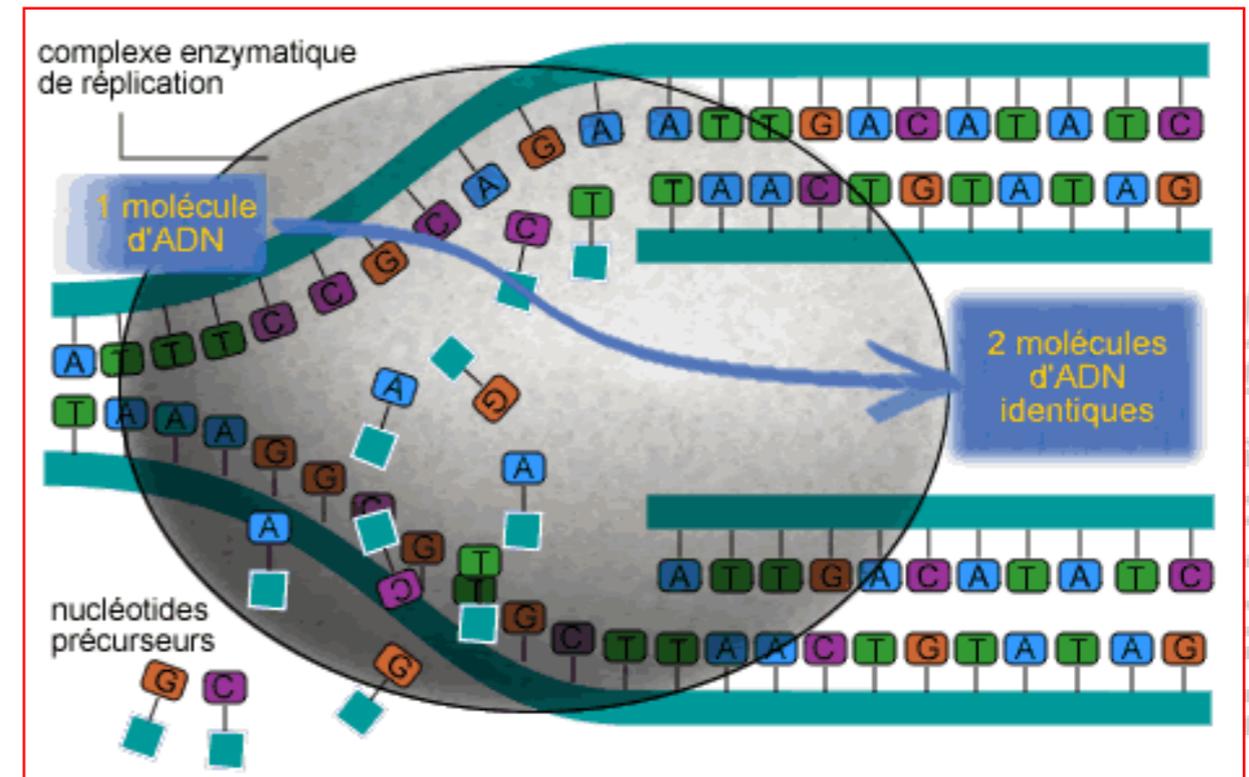


À titre indicatif, ne pas apprendre le(s) schéma(s)

# Phase S de replication: source de mutation



Phase où l'ADN de la cellule mère est répliqué en 2 copies identiques pour être partagé entre les 2 cellules filles



Parfois, erreurs lors de la copie  
→ **mutations génétiques**

# Agents mutagènes

## Agents chimiques

- Tabac
- Alcool
- Benzène et dérivés
- Certains agents de chimiothérapie

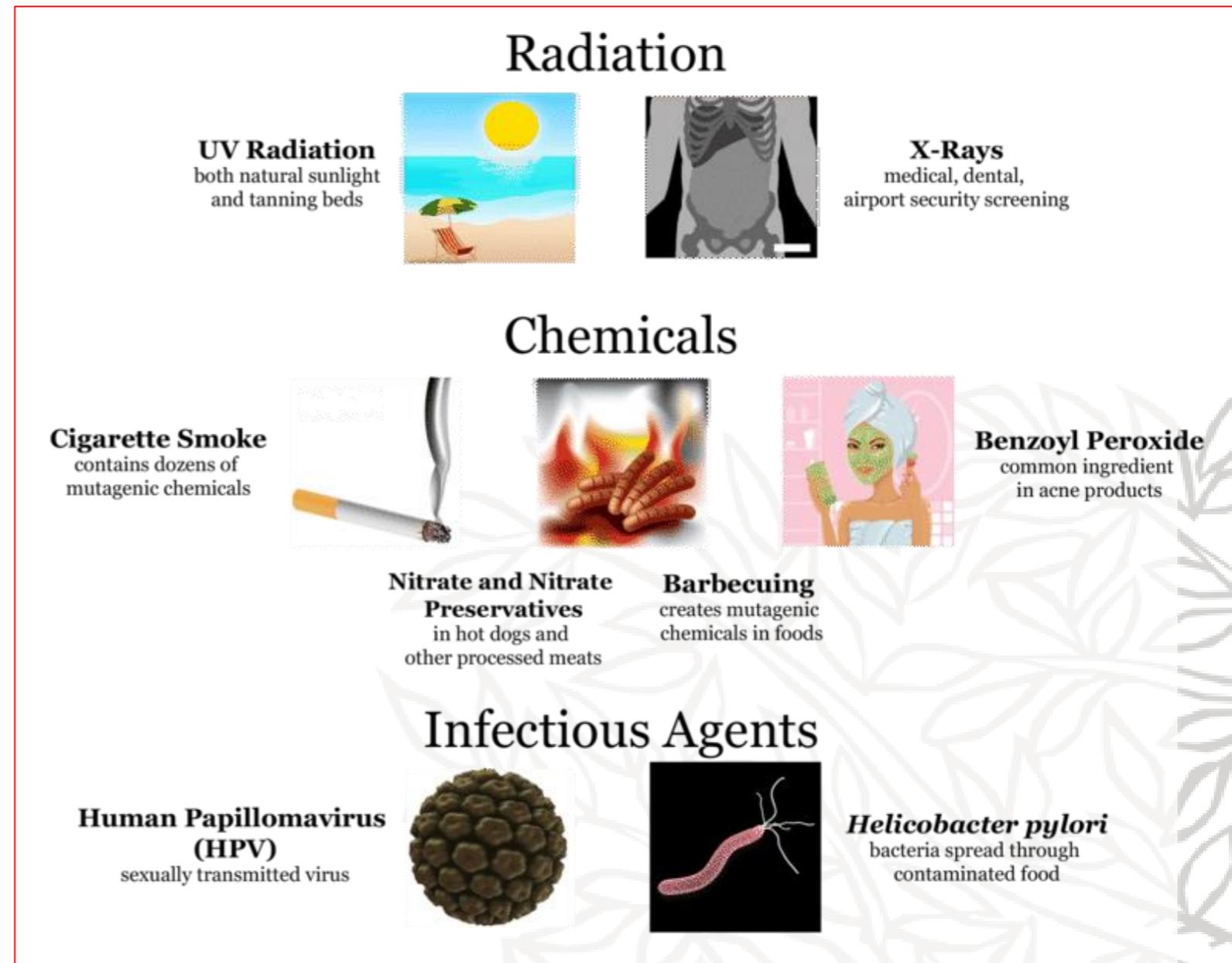
## Agents physiques

- UV
- Radiations ionisantes

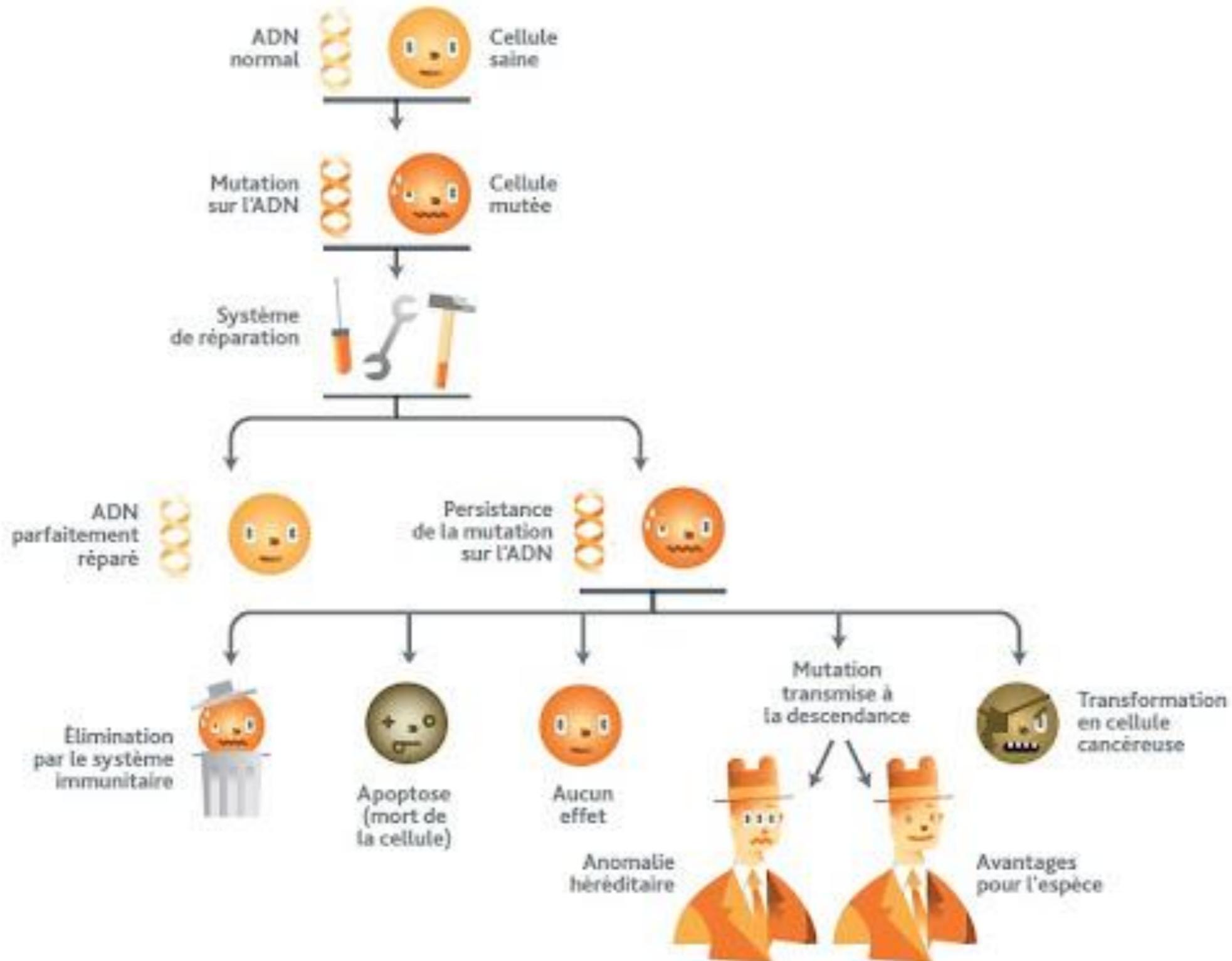
## Agents infectieux

- Virus : HPV, EBV, VHB, VHC...
- Bactéries : *helicobacter pylori*...

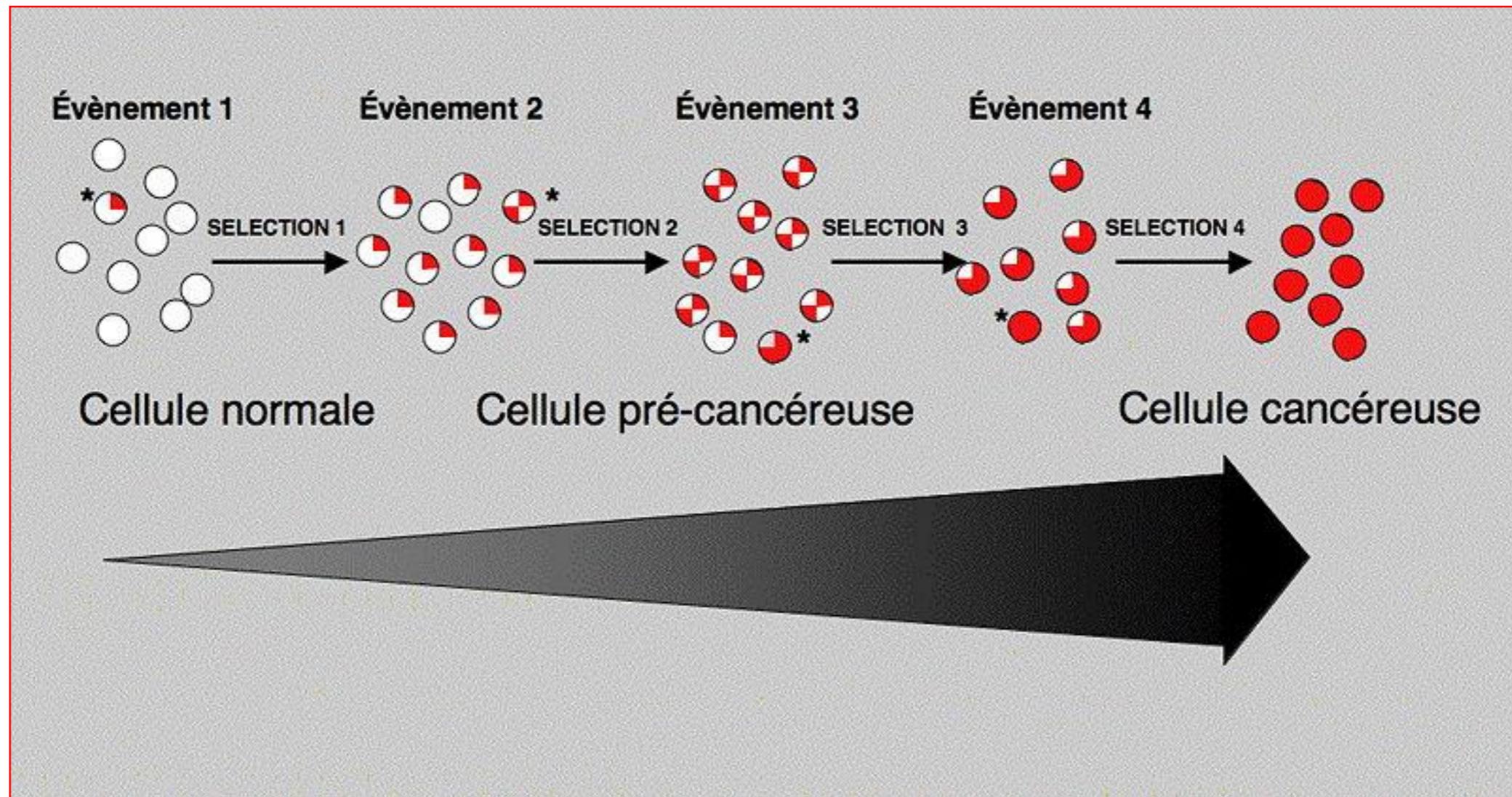
## Environnement et mode de vie



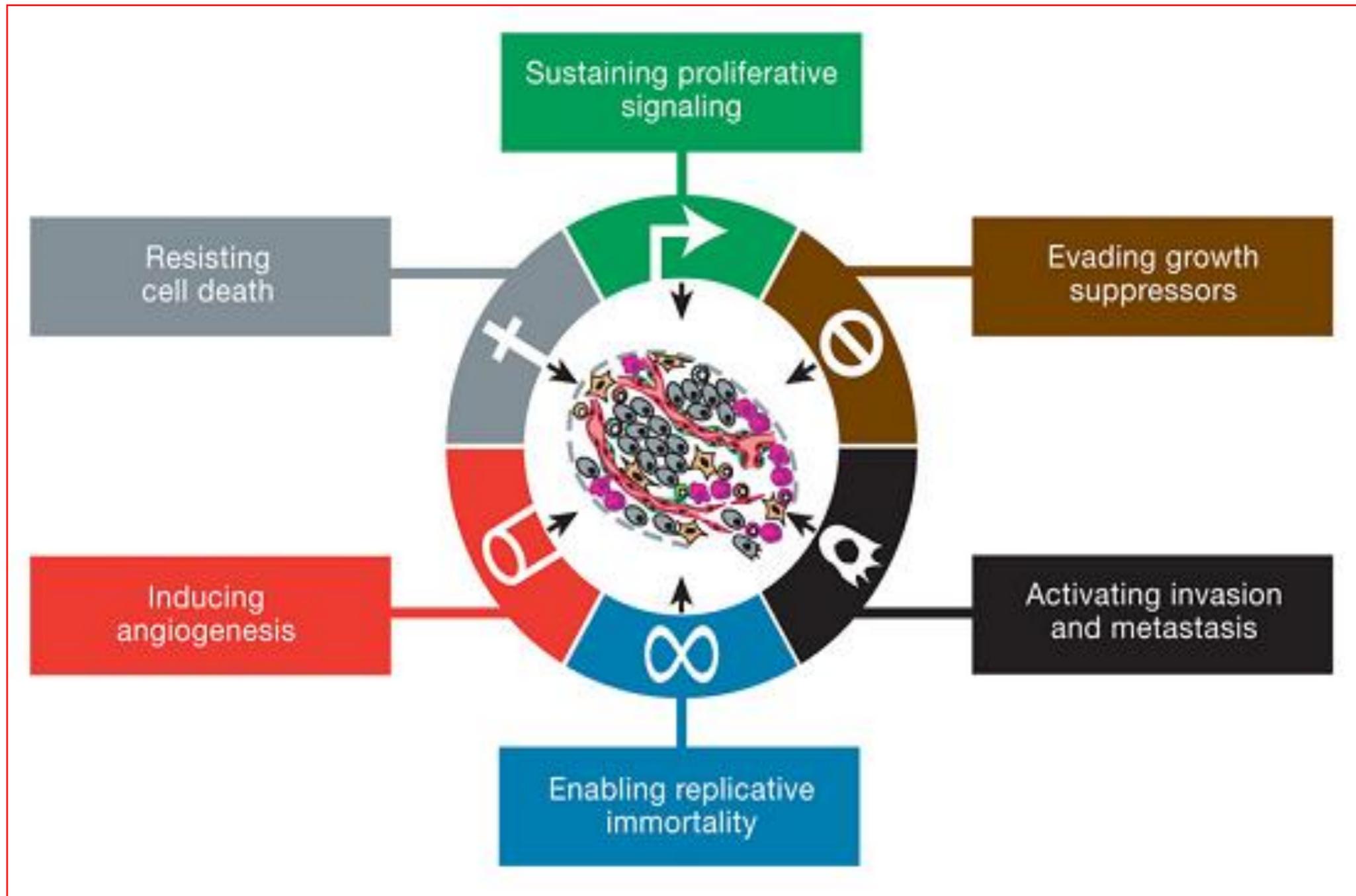
# Synthèse



# La cancérogénèse ne se limite pas à la mutation d'un gène critique



# Première synthèse en 2000



*The hallmarks of cancer, Hanahan, Cell (2000)*

# Les caractéristiques de la cellule tumorale

1 - Prolifération illimitée

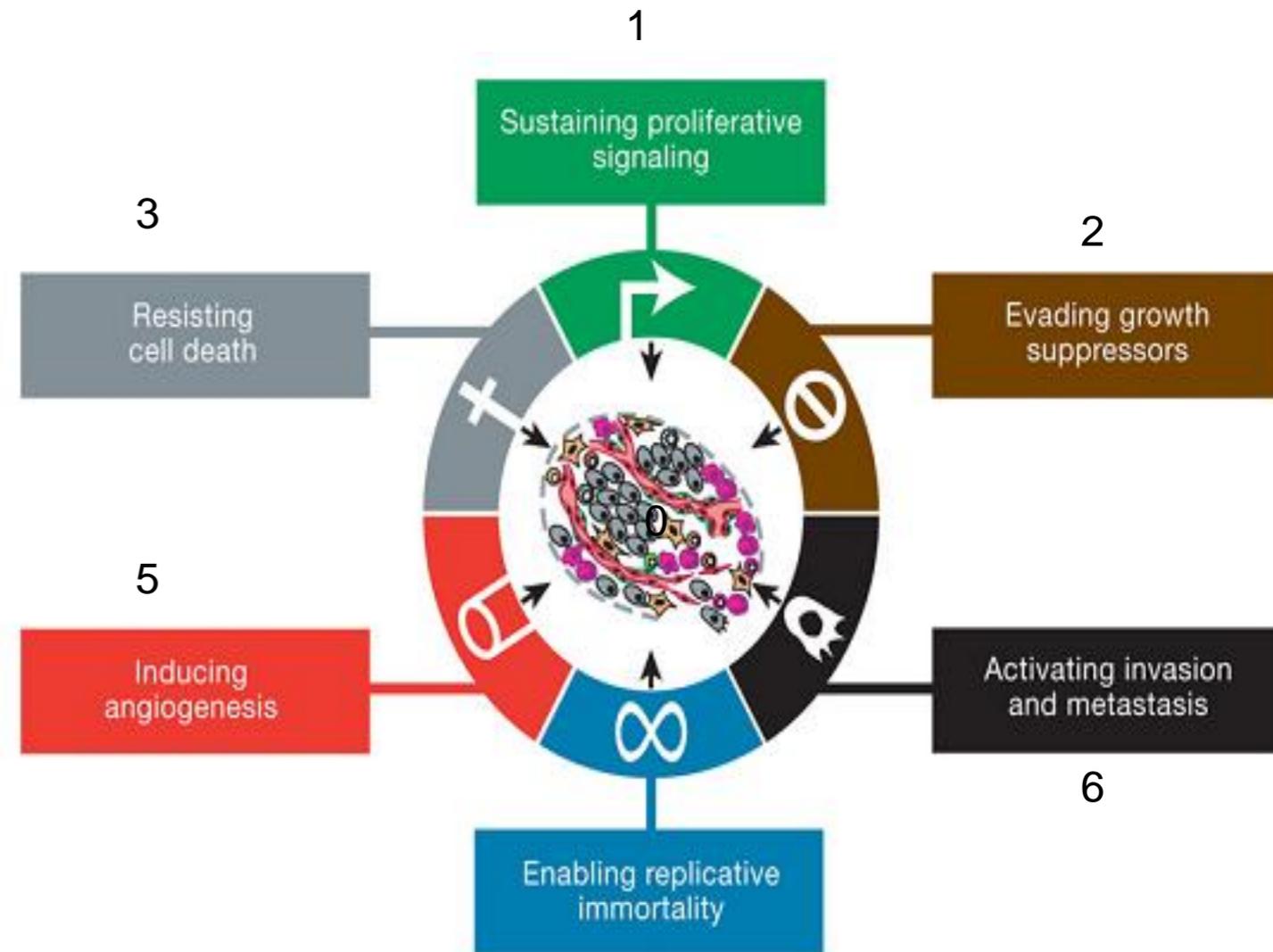
2 - Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs

3 - Résistance à l'apoptose

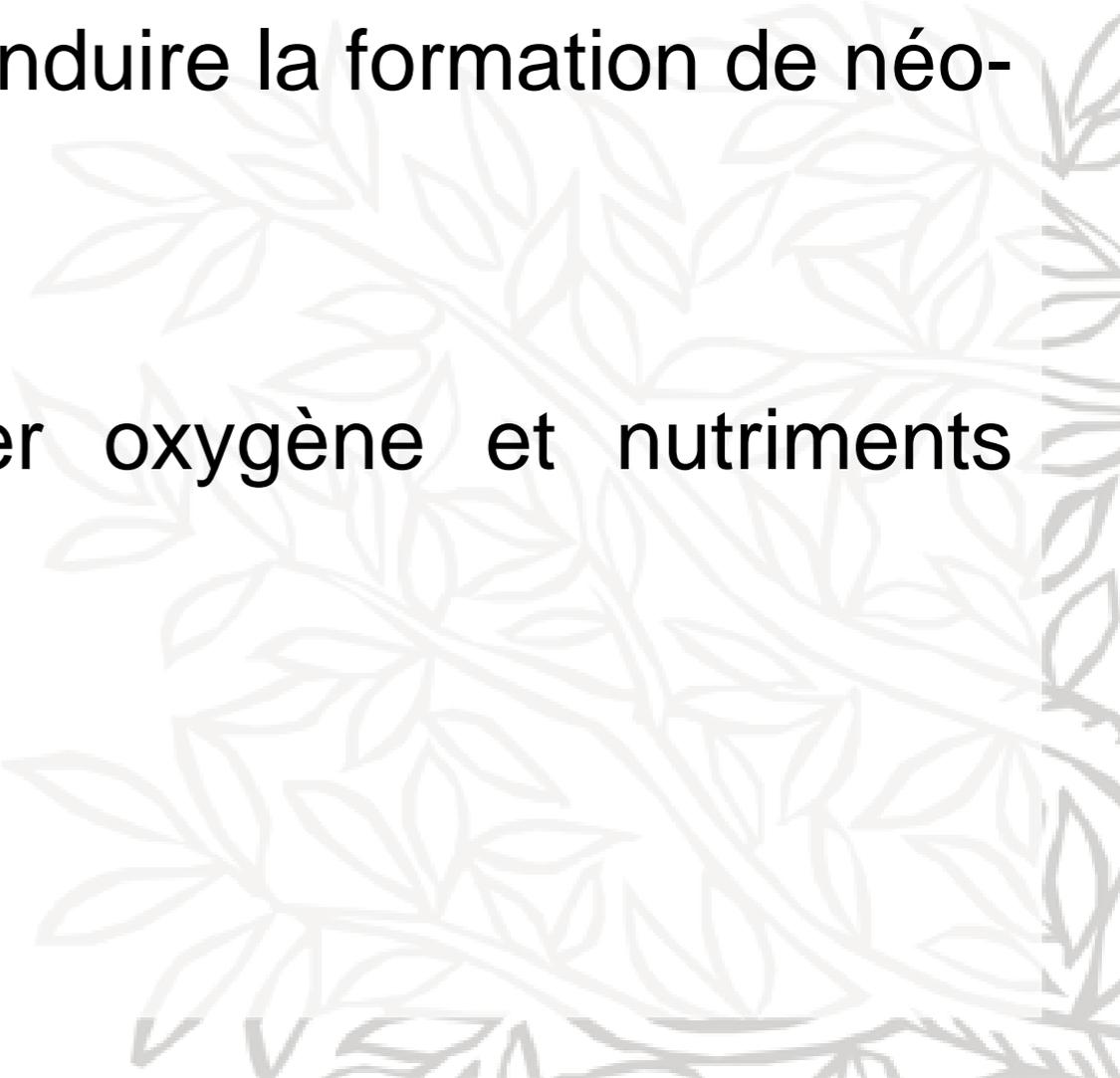
4 - Immortalité

5 - Capacité à induire l'angiogénèse

6 - Capacité d'invasion tissulaire



# Angiogenèse et progression tumorale

- mécanisme-clé: prolifération tumorale, tant au sein du tissu primitif que des organes-hôtes lors de l'évolution métastatique
  - Capacité des cellules tumorales à induire la formation de néo-vaisseaux sanguins...
  - ... dans le but de leur apporter oxygène et nutriments nécessaires à leur survie
- 

# Angiogenèse et progression tumorale



❖ Judah Folkman (1933- 2008)

- ❖ Une tumeur solide ne peut pas se développer au delà d'une certaine taille(1 à 2 mm<sup>3</sup>) en l'absence de néovascularisation

New England Journal of Medicine 1971 :

« Tumor angiogenesis: therapeutics implications »

« ...antiangiogenesis therapy , perhaps by immunization against TAF, should provide a powerful adjunct to the control of solid neoplasms. »

# Seconde synthèse en 2011

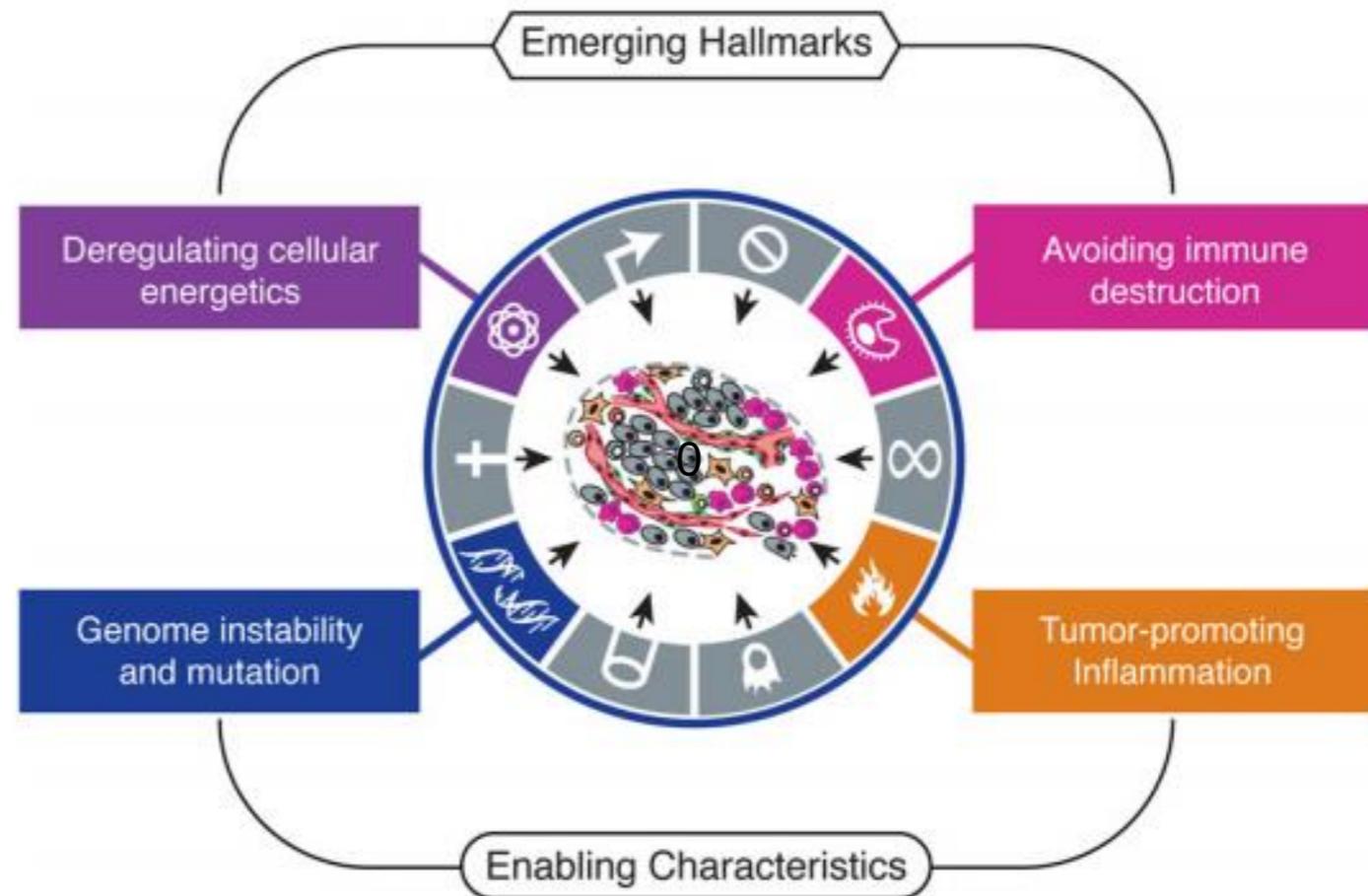
1 Dérégulation du métabolisme

2 Échappement immunitaire

3 Instabilité génétique

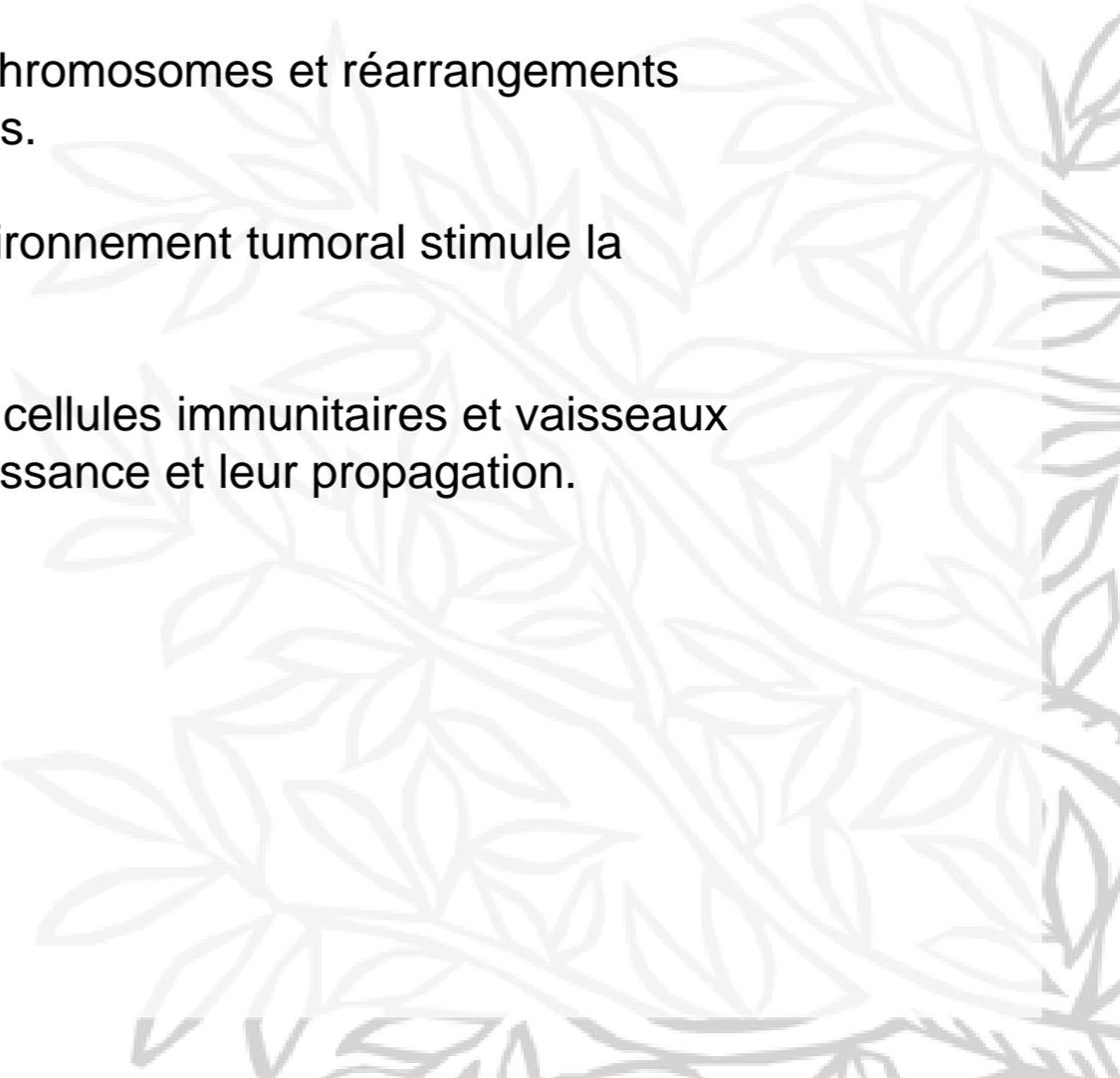
4 Inflammation tumorale

+ importance du micro-environnement

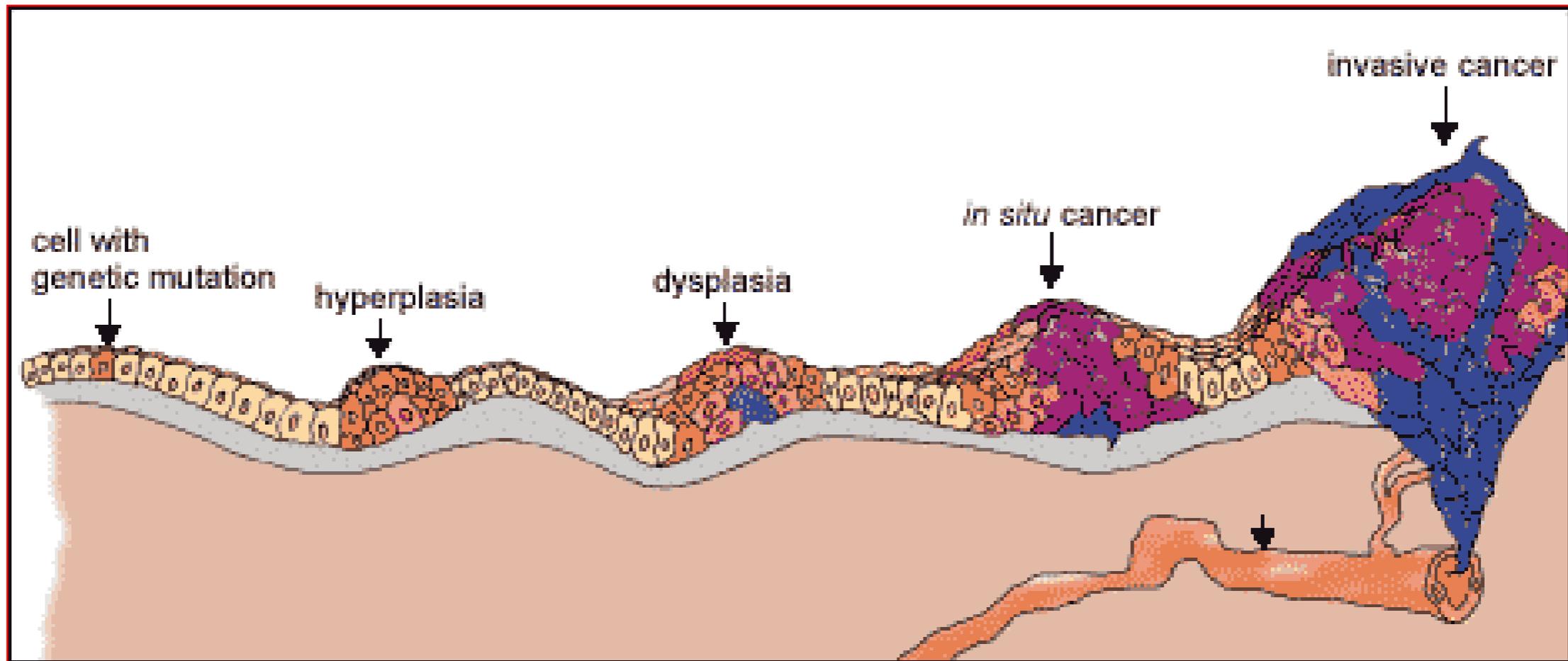


*Hallmarks of cancer : the next generation, Hanahan, Cell (2011)*

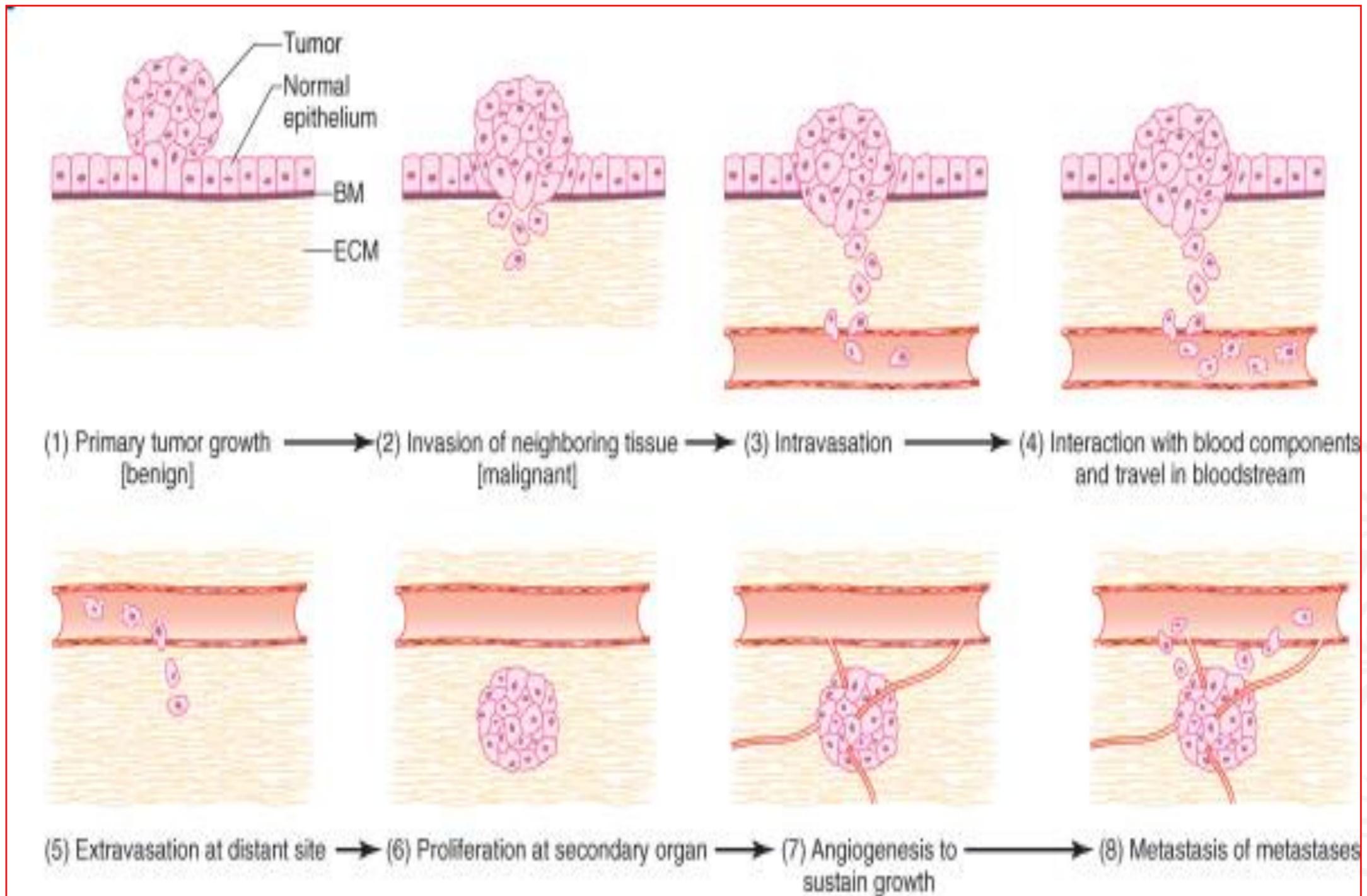
# Seconde synthèse en 2011

- **Dérégulation du métabolisme** : Les cellules tumorales modifient leur métabolisme pour favoriser une croissance rapide, privilégiant la glycolyse même en présence d'oxygène (effet Warburg).
  - **Échappement immunitaire** : Elles échappent à la surveillance du système immunitaire en exprimant des molécules inhibitrices (comme PD-L1) et en recrutant des cellules immunosuppressives.
  - **Instabilité génétique** : Accumulation rapide de mutations, perte de chromosomes et réarrangements génétiques, ce qui favorise l'agressivité et la résistance aux traitements.
  - **Inflammation tumorale** : L'inflammation chronique dans le microenvironnement tumoral stimule la prolifération des cellules tumorales, leur survie et l'angiogenèse.
  - **Microenvironnement tumoral** : Les cellules stromales, fibroblastes, cellules immunitaires et vaisseaux sanguins interagissent avec les cellules tumorales, soutenant leur croissance et leur propagation.
- 

# Vision extra-cellulaire

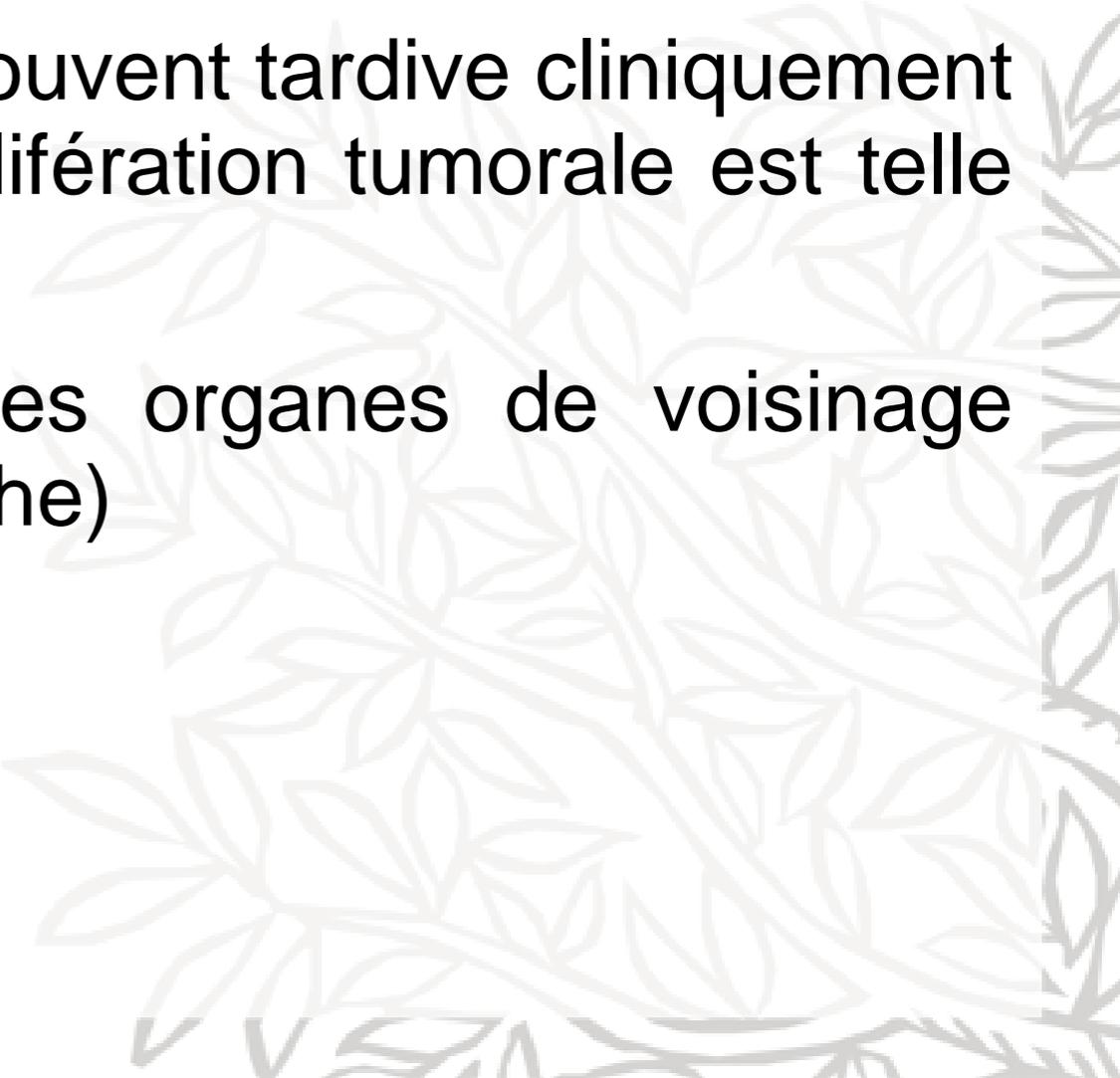


De la mutation initiale à la tumeur primitive...



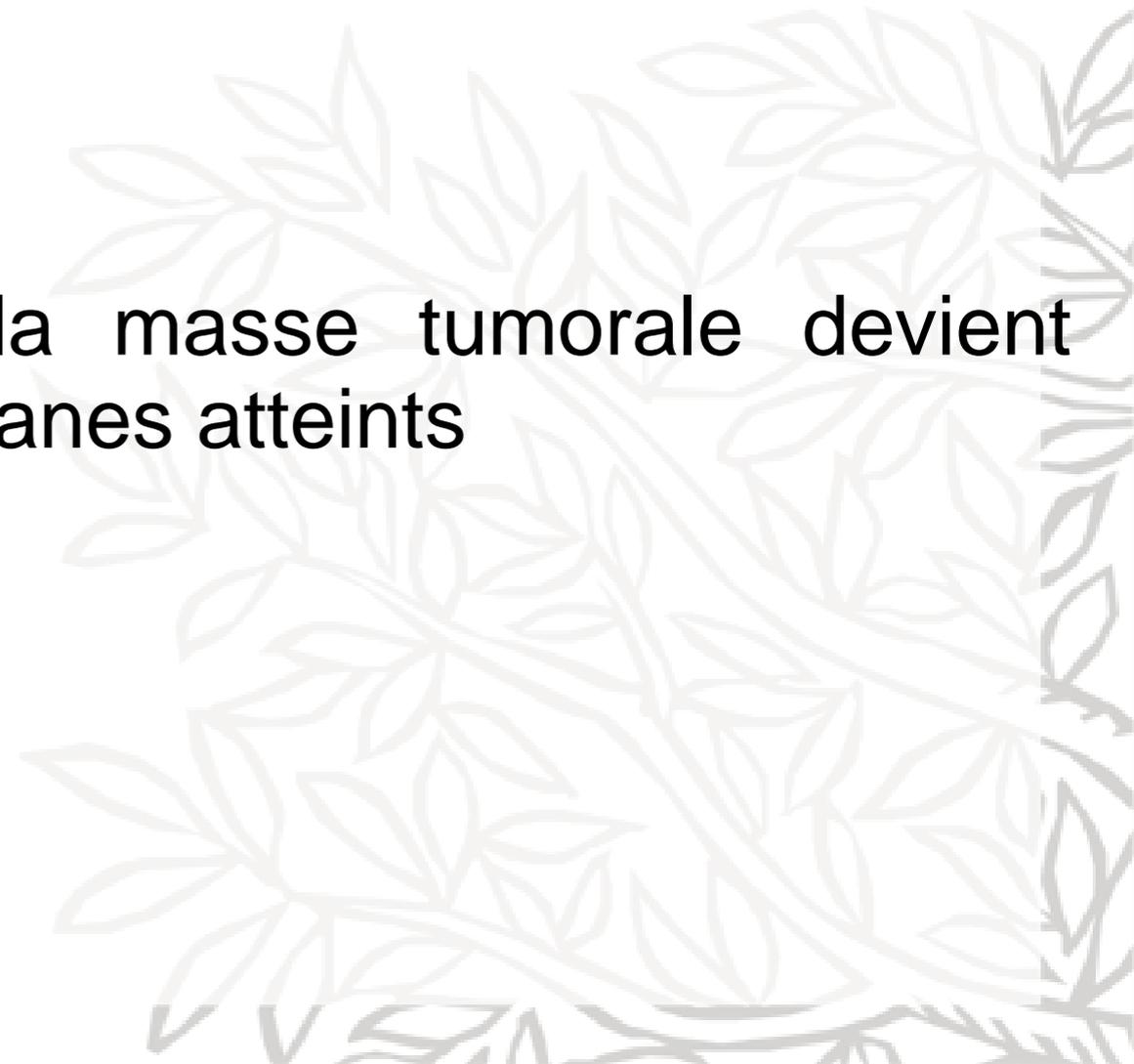
... Et de la tumeur primitive à la métastase

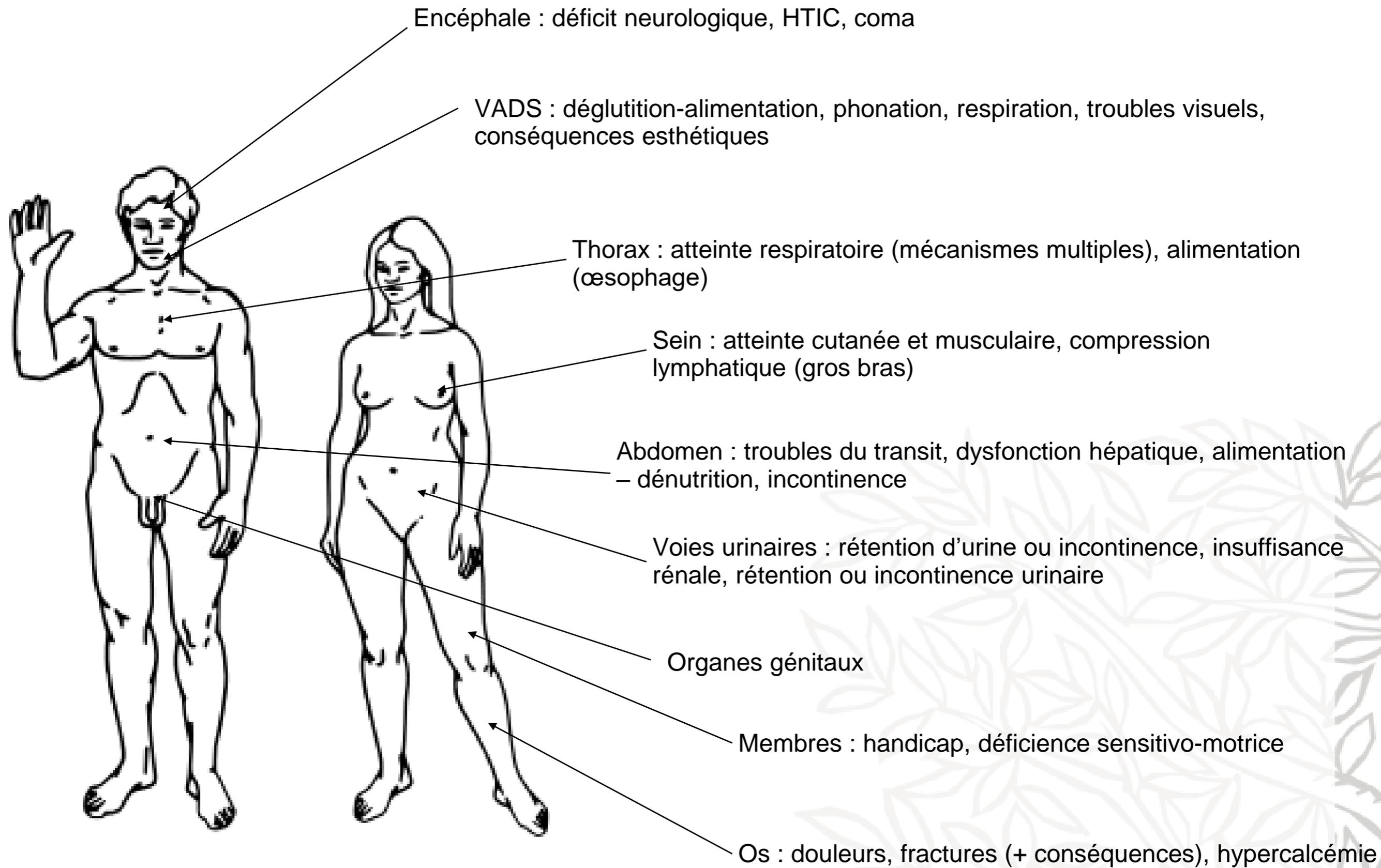
# Conséquences locales/régionales

- Elles résultent de l'atteinte de l'organe dont est issu le cancer
  - Au départ, pas de symptômes
  - La dysfonction de cet organe est souvent tardive cliniquement parlant, elle survient quand la prolifération tumorale est telle qu'elle gêne la fonction de l'organe
  - Puis envahissement progressif des organes de voisinage (envahissement de proche en proche)
- 

# Conséquences à distance: de la métastase

- Diffusion métastatique : envahissement d'organes à distance du cancer primitif
  - Par voie lymphatique
  - Par voie hématogène
- Elle entraîne également, quand la masse tumorale devient importante, une dysfonction des organes atteints





# Conclusion

- ❖ Cellule normale *versus* cancéreuse : succession de mutations génétiques (gènes suppresseurs de tumeur *versus* proto-oncogènes)
  - ❖ Acquisition de caractéristiques spécifiques
  - ❖ Coopération du micro-environnement
  - ❖ Formation d'une tumeur d'abord locale...
  - ❖ ...puis localement évoluée...
  - ❖ ...puis envahissement d'organes à distance
- 
- A decorative graphic of stylized leaves and branches in a light gray color, located in the bottom right corner of the slide.