

PROCESSUS DE CANCERISATION

Le cancer regroupe plus d'une centaine de maladies. La quasi totalité des tissus peut-être atteint par cette pathologie. Chaque cancer a ses propres caractéristiques mais les mécanismes originels sont communs.

Quels sont ces mécanismes?

1. Prolifération cellulaire.

- **Cellules Normales.**

Les cellules normales se divisent sur l'ordre des cellules environnantes. Ce mécanisme de contrôle garantie à l'organisme pluricellulaire une taille et une architecture adaptée.

- **Mécanisme de contrôle du nombre de division cellulaire:**

Il existe un système de dénombrement du nombre de division cellulaire subit par une cellule. C'est le raccourcissement des télomères (extrémités des chromosomes). Chaque division cellulaire engendre un raccourcissement des télomères jusqu'à une taille limite qui entraînera alors la M.C.P.

« Raccourcissement des télomères » = horloge interne de la vie cellulaire.

- **Caractéristiques des cellules normales:**

Nombre de division limitées et programmées.

Cellules sensibles aux facteurs de croissance et généralement à son environnement cellulaire.

Cellules subissent l'inhibition de contact (pour les cellules adhérentes ou cellules organisées en tissus solides) c'est-à dire quand les cellules rencontrent un contact cellulaire alors elles s'arrêtent de se multiplier (ce qui limite la taille du tissu).

Peuvent subir la M.C.P. et notamment l'apoptose.

- **Cellules Transformées.**

Il s'agit des cellules qui ont subi des modifications génétiques (= 1er état de la cancérisation). Ces cellules échappent aux signaux qui limitent leur prolifération.

- **Quelques mécanismes impliqués:**

→ Résistance à l'apoptose: inactivation de P₅₃ car généralement, quand il découvre des problèmes génétiques il déclenche l'apoptose (molécule pro-apoptotique).

accumulation de Bcl2, molécule anti-apoptotique.

→ Possibilité de se multiplier à l'infini: induction d'une enzyme, la topoisomérase qui sert à réparer les télomères.

- **Quelques mécanismes impliqués:**

cf. doc. 1 .poly A

Par l'ensemble de ces procédures les cellules ne sont plus limitées dans leur multiplication; elles peuvent se multiplier à l'infini. Ces cellules transformées sont dites "immortelles".

cf. doc. 2 poly. A

2. Processus de Cancérisation.

- **Gènes régulateurs du cycle cellulaire.**

Il existe 2 catégories de gènes qui coordonnent la division cellulaire.

- **Proto-oncogènes:**

Ces gènes, ou produits de ces gènes, activent la division cellulaire = stimulant.

Quand une molécule "proto-oncogène" est mutée on parle d'oncogène.

- **Gènes supresseurs de tumeurs (anti-oncogènes):**

Ces gènes, ou produits de ces gènes, inhibent la division cellulaire.

cf. doc. 2 poly. A

cf. doc. 3 poly. A

- **Principales modifications induisant la transformation.**

- **Passage de proto-oncogène à oncogène:**

Quelques exemples:

- surexpression d'un facteur de croissance (cf. Tableau doc. 3, PDGF);
- récepteur à un facteur de croissance autoactif;
- perturbation de la cascade de transduction;
- modification des facteurs de transcription.

- **Mutation des gènes suppresseurs de tumeurs:**

- absence de produit;
- récepteur modifié (le facteur inhibiteur ne peut pas se fixer donc pas d'inhibition donc activation).

3. Aspects Physiologiques et facteurs inducteurs.

On sait aujourd'hui qu'il faut accumuler une demi-douzaine de mutations des gènes contrôleurs du cycle cellulaire pour permettre une transformation cellulaire. Dès lors la cellule normale devient immortelle.

(Fréquence très faible mais non nulle donc non négligeable)

- **Formation de tumeurs malignes.**

Les principales étapes de la formation d'une tumeur maligne d'une cellule épithéliale (forme de cancer la plus fréquente) = Carcinome.

cf. doc. 4 poly. B

- **Cellule génétiquement modifiées:**

Tout d'abord il s'agit d'une cellule qui subit une modification génétique = début de la cancérisation. Elle va alors proliférer au sein de l'épithélium indépendamment de son environnement.

- **Hyperplasie:**

La cellule originelle continue de se multiplier. Ici l'ensemble des cellules filles obtenues gardent un aspect morphologique normal.

Une cellule fille subit à nouveau une nouvelle altération des gènes de régulation du cycle cellulaire.

- **Dysplasie:**

On note que les cellules prolifèrent de façon anormales.

→ taille des cellules anormale. L'orientation des cellules est anormale.

→ à nouveaux des cellules filles subissent une nouvelle altération génétique.

- **Cancer "in situ":**

"In situ" = cellules transformées restent dans un tissu initial avec de plus en plus de cellules anormales. On parle alors de tumeur, elle peut rester confinée à ce stade indéfiniment.

Il se peut qu'une cellule subisse à nouveau une modification génétique ⇒ Cancer invasif.

- **Cancer invasif:**

Les cellules tumorales quittent le tissu originel et envahissent le tissu sous-jacent et vont atteindre le sang. A partir de ce stade là, la tumeur devient "maligne". De nouvelles tumeurs pourront alors apparaître dans tout l'organisme → métastases.

[normalement 6 mutations pour un cancer invasif, ici que 4!]

- **Facteurs inducteurs de transformation.**

Ces facteurs sont très divers et variés avec implications plus ou moins importantes.

- **Mode de vie quotidienne:**

→ alimentation déséquilibrée (indirectement)

→ tabagisme (origine de 22% des cas de cancers)

→ alcoolisme

→ U.V.b

→ polluants atmosphériques.

- **Prédispositions familiales:**

A relier avec des mutations de gènes transmissibles (gamètes) = augmente le risque d'apparition d'un cancer.

Ex: cancer du sein → mère – filles.

- **Expositions professionnelles à des substances mutagènes:**

cf. poly. C doc. 6

Effets cumulatifs à long termes.

- **Virus oncogènes:**

cf. doc. 5 poly C

Il existe 2 stratégies d'implication:

→ Le virion s'intègre = mutation par insertion. Notamment pour les rétrovirus avec les séquence "LTR" = promoteurs forts mais aussi exemple de l'Hépatite B (HBV).

→ Des protéines virales perturbent la multiplication cellulaire, le virion ne s'intègre pas. Exemple: VEB = synthèse protéique qui inhibe les molécules pro-apoptotiques et produit des protéines qui stimulent la multiplication cellulaire.

CANCER = maladie complexe multifactorielle.

Elle implique un dérèglement de fonctionnement de cycle cellulaire avec au moins 6 mutations affectant les gènes de régulations.

L'immortalité est le premier signe de transfromation cellulaire.

Document 1 : Modifications observées sur les cellules transformées

Effets sur la croissance

- Perte de l'inhibition de contact
- Indépendance vis à vis de facteurs de croissance du milieu
- Suppression de l'exigence d'un support solide
- Capacité de prolifération chez l'animal pour donner une tumeur.

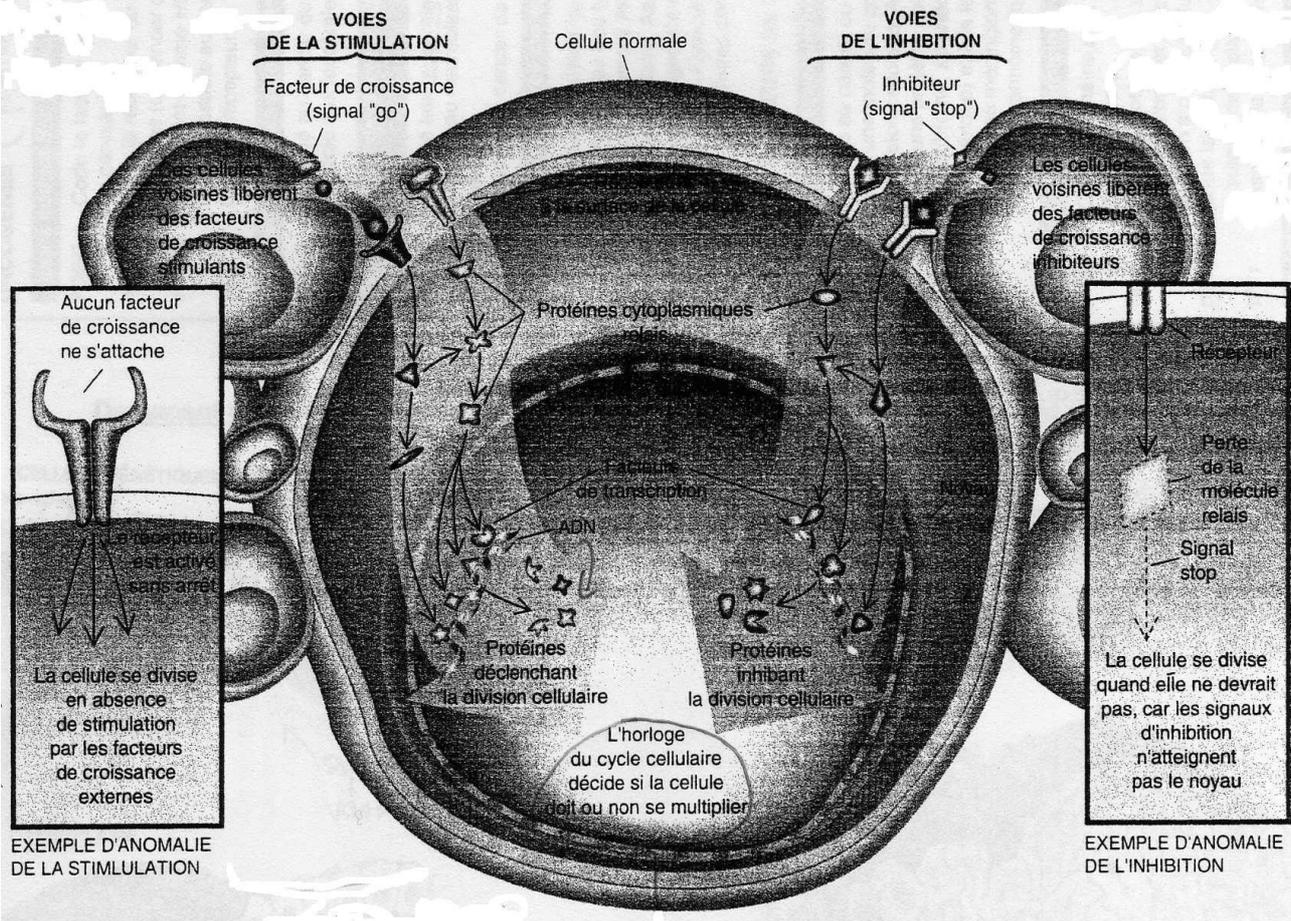
Modifications fonctionnelles de la surface cellulaire

- Augmentation du transport des métabolites
- Augmentation de la mobilité des constituants de la membrane (récepteurs)
- Diminution des composants de la matrice extracellulaire (fibronectine)
- Augmentation de la sécrétion de protéases

Modifications morphologiques

- Perte de l'adhérence et morphologie arrondie
- Perte des câbles d'actine
- Réorganisation du cytosquelette

Document 2 : Processus prolifératifs d'une cellule normale



Document 3 : Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

ONCOGÈNES

Gènes codant des facteurs de croissance ou leurs récepteurs
PDGF Code le facteur de croissance des plaquettes associé au gliome (un cancer du cerveau).
erb-B Code le récepteur du facteur de croissance de l'épiderme. Associé au glioblastome (un cancer du cerveau) et au cancer du sein.
erb-B2 Également nommé *HER-2* ou *neu*. Code un récepteur de facteur de croissance. Associé au cancer du sein, des glandes salivaires et de l'ovaire.
RET Code un récepteur de facteur de croissance. Associé au cancer de la thyroïde.

Gènes codant des relais cytoplasmiques dans les voies de stimulation
Ki-ras Associé au cancer du poumon, de l'ovaire, du côlon et du pancréas.
N-ras Associé aux leucémies.

Gènes codant des facteurs de transcription qui activent les gènes favorisant la croissance
c-myc Associé aux leucémies et au cancer du sein, de l'estomac et du poumon.
N-myc Associé au neuroblastome (un cancer des cellules nerveuses) et au glioblastome.
L-myc Associé au cancer du poumon.

Gènes codant d'autres molécules
Bcl-2 Code une protéine qui, normalement, bloque le suicide cellulaire. Associé aux lymphomes des lymphocytes B.
Bcl-1 Également nommé *PRAD1*. Code la cycline D1, un activateur de l'horloge du cycle cellulaire. Associé au cancer du sein, de la tête et du cou.
MDM2 Code un antagoniste de la protéine produite par le gène suppresseur de tumeurs *p53*. Associé aux sarcomes (des cancers du tissu conjonctif) et à d'autres cancers.

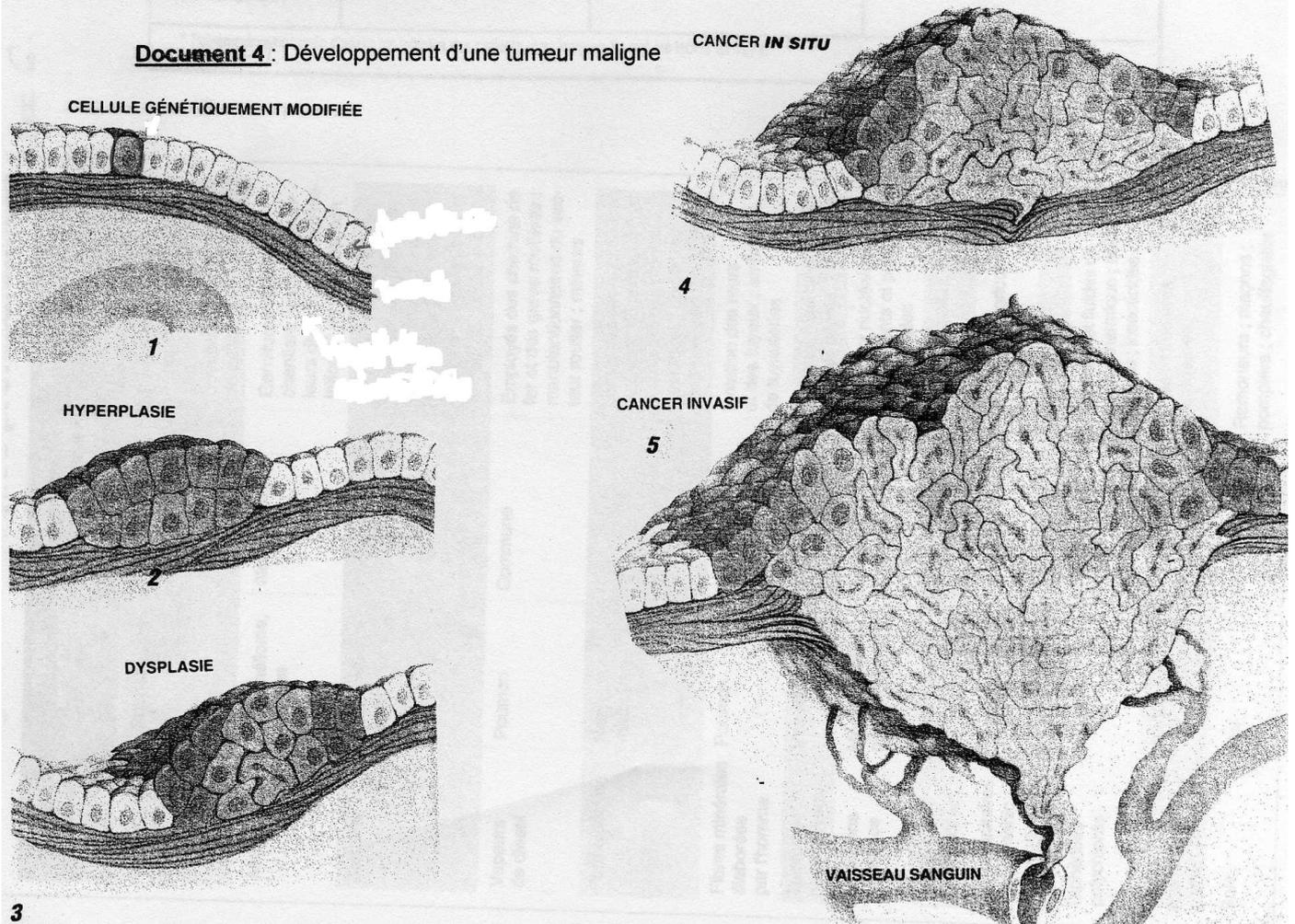
GÈNES SUPPESSEURS DE TUMEURS

Gènes codant des protéines du cytoplasme
APC Associé au cancer du côlon et de l'estomac.
DPC4 Code une molécule qui sert de relais dans une voie de signalisation inhibant la division cellulaire. Associé au cancer du pancréas.
NF-1 Code une protéine qui inhibe une protéine stimulante (Ras). Associé au neurofibrome, au phéochromocytome (des cancers du système nerveux périphérique) et à la leucémie myéloïde.
NF-2 Associé au méningiome et à l'épendymome (des cancers du cerveau), ainsi qu'au schwannome (qui atteint les gaines des nerfs périphériques).

Gènes codant des protéines du noyau
MTS1 Code la protéine p16, un frein de l'horloge du cycle cellulaire. Associé à divers cancers.
RB Code la protéine RB, un frein essentiel du cycle cellulaire. Associé au rétinoblastome et au cancer des os et de la vessie, ainsi qu'au cancer du poumon à petites cellules et au cancer du sein.
p53 Code la protéine p53, qui peut interrompre la division cellulaire et déclencher le suicide des cellules anormales. Associé à divers cancers.
WT1 Associé à la tumeur de Wilms du rein.

Gènes codant d'autres protéines
BRCA-1 Associé au cancer du sein et de l'ovaire.
BRCA-2 Associé au cancer du sein.
VHL Associé au cancer des cellules rénales.

Document 4 : Développement d'une tumeur maligne



Document 5 : Facteurs inducteurs de cancer

Virus humains associés ou potentiellement impliqués dans l'étiologie de cancers humains			
- D'après J.S. Butel (2000) <i>Carcinogenesis</i> 21 (3), 405-426.			
Famille de virus (acide nucléique)	Implication dans les cancers humains		Type de cancer associé
	acquise	potentielle	
Hepadnaviridae (ADN double brin)	Virus de l'hépatite B (VHB)		Carcinome du foie
Herpesviridae (ADN double brin)	Virus d'Epstein-Barr (VEB)		Lymphome de Burkitt, cancer nasopharyngé, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer gastrique, cancer du sein (à confirmer)
	HHV-8/KSHV		Sarcome de Kaposi (SK), lymphome primitif des séreuses (PEL), maladie de Castleman multifocale (MCD)
Papovaviridae Papillomavirus (ADN double brin)	VPH (types à haut risque, 16, 18, ...)		Col de l'utérus, peau, tête et cou, nasopharynx
		VPH (autres types)	Inconnu
Polyomavirus (ADN double brin)?		Virus simien SV40 Virus BK et JC (BKV, JCV*)	Cerveau, os, mésothéliome (cancer de l'endothélium des séreuses)
Poxviridae (ADN double brin)		Virus du molluscum contagiosum (MCV)	Molluscum contagiosum (tumeur épithéliale bénigne)
Retroviridae (ARN simple brin)		Virus des lymphomes T (Human T leukemia virus 1, HTLV-I)	Leucémie des cellules T
Flaviviridae (ARN simple brin)		Virus de l'hépatite C (VHC)	Carcinome du foie

* Polyomavirus nommés d'après les initiales des patients chez lesquels ils ont été isolés en 1971.

Agents chimiques/physiques	Types de cancers	Exposition de la population dans son ensemble	Sources d'expositions et exemples de travailleurs fréquemment exposés
Arsenic	Poumon, peau	Rare	Personnel chargé de la vaporisation d'insecticides et d'herbicides ; tanneurs ; ouvriers des raffineries de pétrole
Amiante	Mésotéliome, poumon	Non commune	Garnitures de freins ; chantiers navals ; travailleurs des secteurs de l'isolation et de la démolition
Benzène	Leucémie myélocytique	Commune	Peintres ; travailleurs des distilleries et de l'industrie pétrochimique ; utilisateurs de teintures ; finisseurs de meubles ; travailleurs du secteur du caoutchouc
Vapeurs de diesel	Poumon	Commune	Employés des chemins de fer et des gares routières ; manutentionnaires du secteur routier ; mineurs
Formaldéhyde	Nez, rhinopharynx	Rare	Usines des secteurs du bois, du papier, du textile, de l'habillement et des produits métalliques ; personnels hospitaliers et laborantins
Fibres minérales élaborées par l'homme	Poumon	Non commune	Isolation des murs et des tuyaux ; emballage de tuyauteries
Teintures pour cheveux	Vessie	Non commune	Coiffeurs (pas de preuves pour les clients)
Radiations ionisantes	Moelle épinière, plusieurs autres	Commune	Matériaux nucléaires ; médicaments et procédures médicales
Huiles minérales	Peau	Commune	Usinage métallique
Phytosanitaires sans arsenic	Poumon	Commune	Travailleurs agricoles
Peintures	Poumon	Non commune	Peintres
Biphényles polychlorés	Foie, peau	Non commune	Lubrifiants et fluides de transfert thermique ; encres ; adhésifs ; insecticides
Radon (particules alpha)	Poumon	Non commune	Mines ; structures souterraines
Sole	Peau	Non commune	Ramoneurs ; maçons ; pompiers ; chauffagistes