

I INTRODUCTION

- Avant de traiter les mécanismes mis en jeu dans le processus de cancérisation ; il faut placer dans le contexte **les deux grandes familles de gènes** impliquées :

	Oncogènes	Suppresseurs de tumeurs
Physiologiquement	Absents	Présents
Type de gènes impliqués	Gènes spécifiques de la prolifération cellulaire (ex : RAS..)	Gènes contrôlant la réparation des dommages à l'ADN, contrôlant le cycle cellulaire .. (ex : P53, P16)
Mutations	Mutations dominantes , elles sont gain de fonction pour la cellule	Mutations récessives , elles sont pertes de fonction pour la cellule
Nombre de mutations nécessaire	La mutation d'un seul allèle suffit = Un seul évènement	La mutation de deux allèles est nécessaire = deux évènement
Exceptions		Souvent , suite à la mutation du premier allèle ; L'allèle saint restant subit une délétion , on parle de LoH (lost of hétérozygotie = perte d'hétérozygotie). La cellule perd sa fonction.

- Le processus de cancérisation est une **rupture de l'équilibre** entre les oncogènes et les supresseurs de tumeur.
 - Résultat dans le cancer, l'oncogène fait proliférer la cellule, et le supresseur de tumeurs n'est plus actif.

NB : Toutes les parties encore floues à la tutrentrée traitant de cycle cellulaire, protéine P53.. Elles seront abordées lors de cours plus tard dans le semestre, les questions au CCB de la tutrentrée porteront sur les grandes lignes, don't worry !

Toutes les parties dans ce cours ne sont pas traitées, d'un, car ça rentrer pas en une heure. De deux, car beaucoup de notion de ce cours sont abordable uniquement en ayant vu les cours précédents sur le cycle cellulaire.

- A partir des années 2000, on a commencé à reconnaître les caractéristiques **principales** acquises dans la majorité des cancers ;
- Cette liste **n'est ni exhaustive ni chronologique**, un même évènement peut voir l'apparition de plusieurs caractéristiques.

- On dénombre **6 caractéristiques** :

1. Perte de la sénescence
2. Autonomie de croissance
3. Contrôle anormal du cycle
4. Résistance à l'apoptose
5. Néo-angiogenèse
6. Invasion et métastase

- Il y a également **2 contextes** qui favorisent l'apparitions des cancers :

1. Instabilité génétique
2. L'inflammation

🌈 On va décrire à travers des exemples les différentes caractéristiques et leurs mécanismes.

A. PERTE DE LA SENESCENCE

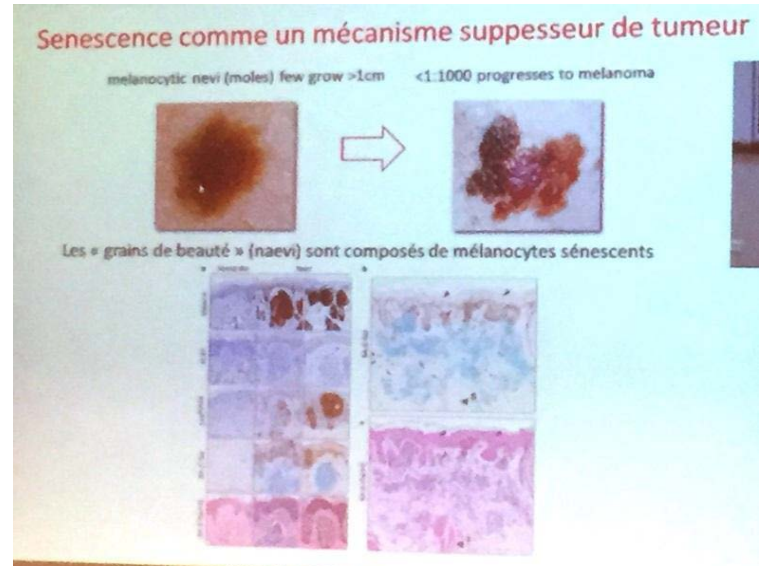
- Précédemment, on a vu que la sénescence était une barrière contre les phénomène pro-oncogénique, on va le voir dans l'exemple qui suit ;

Exemple :

Si on prend un grain de *de beauté*, il y a **1/1000** chance qu'il dérive vers un mélanome.

En effet, en les observant, on peut se rendre compte que les grains de beautés sont constitués de **cellules sénescentes** ; Surement après un épisode de stress oncogénique, de prolifération trop importante ou une altération des télomères.

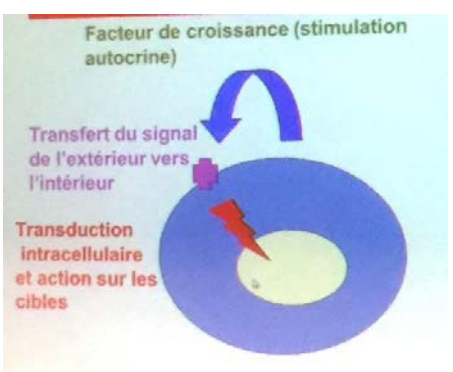
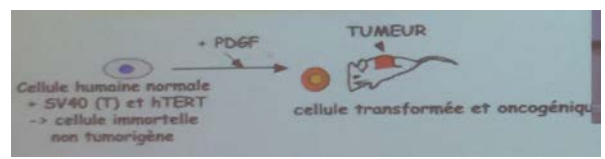
Le risque c'est que si la barrière de la sénescence se lève (après une forte exposition aux UVs par exemple), que le **processus de cancérisation** se remette en route.



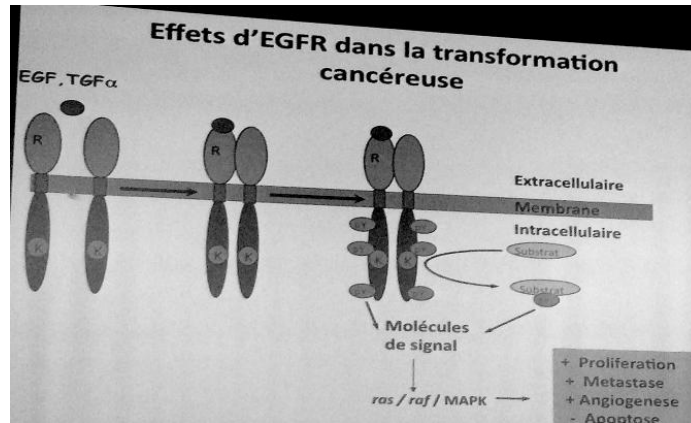
- Donc la perte de la sénescence est considérée comme une caractéristique d'une cellule potentiellement tumorale.
 - Cette perte de la sénescence peut être la conséquence d'une mutation de l'ADN causant la perte d'un gène suppresseurs de tumeur ou la synthèse de la télomérase par des cellules non concernées.

B. AUTONOMIE DE CROISSANCE

- La cellule devient autonome, elle décide elle-même de se diviser, perd son interaction avec le milieu extracellulaire. Ceci peut se produire suivant différents mécanismes :

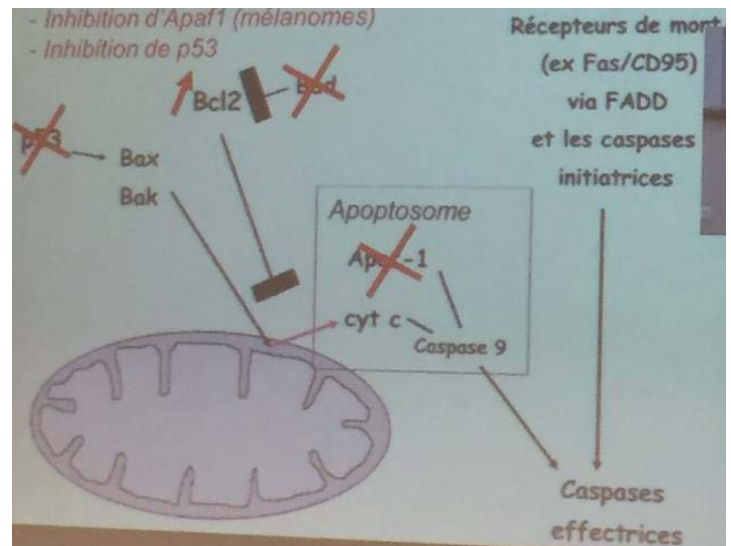
<p>Surexpression des Facteurs de croissance et des cytokines.</p>	 <p>Facteur de croissance (stimulation autocrine)</p> <p>Transfert du signal de l'extérieur vers l'intérieur</p> <p>Transduction intracellulaire et action sur les cibles</p> <p>La tumeur sécrète ses propres facteurs de croissance C'est la stimulation autocrine. Ces facteurs sont nécessaires à la prolifération oncogénique.</p>	<p><u>Expérience relatant du phénomène :</u></p>  <p>Cellule humaine normale = SV40 (T) et hTERT → cellule immortelle non tumorigène</p> <p>+ PDGF → TUMEUR</p> <p>cellule transformée et oncogénique</p> <p>Modèle animal de souris dans laquelle on introduit une cellule humaine immortalisée</p> <p>A ce moment la elle ne forme pas encore de cancer.</p> <p>On introduit du PDGF, un facteur de croissance, on a un processus oncogénique.</p>
--	---	--

Surexpression/
Sur activation du
récepteur



C. RESISTANCE A L'APOPTOSE

- Les cancers ne sont pas forcément une augmentation trop importante de cellule, parfois, c'est une **accumulation** de cellule ;
- **Plusieurs gènes** sont impliqués dans la **résistance à l'apoptose** :
 - Surexpression de Bcl-2 (Leucémies B) => **Inhibition**
 - Inhibition de p53/Bax => **Apoptosome inhibé**
 - Inhibition de Bad => **Bcl2 actif** => **Inhibition**
 - Inhibition Apaf-1 (Mélanome)



D. NEO-ANGIOGENESE

- La vitesse de croissance trop importante des tumeurs provoque un défaut de hiérarchisation vasculaire (= Les cellules de la tumeur ne sont pas assez bien vascularisées)
- Pour contrer ce phénomène, les cellules tumorales vont être capable de détourner la formation des vaisseaux (**angiogénèse**). Grâce à l'activation de gènes de l'hypoxie

