

# Biologie Cellulaire

*Intitulé du cours : La cellule cancéreuse*

*Rédacteur : Laurent Bosanow*

*Ronéo n° : 14*



**Corporation des Carabins**

**Niçois**

UFR Médecine

28, av. de Valombrose

06107 Nice Cedex 2

[www.carabinsnicois.com](http://www.carabinsnicois.com)

[vproneo.karpediem@gmail.com](mailto:vproneo.karpediem@gmail.com)

La ronéo est un peu longue : c'est parce qu'elle déborde sur le cours avant la pause !

*Partenaires*



La cellule cancéreuse échappe au processus de régulation d'homéostasie cellulaire.

Le processus tumoral est **variable d'un tissu à l'autre** selon l'origine tissulaire de la cellule cancéreuse.

### Progression multi-étape de la cellule normale à la cellule cancéreuse :

#### les 6 caractéristiques acquises par les cellules cancéreuses :

- ☑ Perte de la sénescence
- ☑ Autonomie de croissance
- ☑ Contrôle anormal du cycle
- ☑ Résistance à l'apoptose
- ☑ Néo-angiogénèse
- ☑ Invasion et métastase

} ⇒ Boucle paracrine

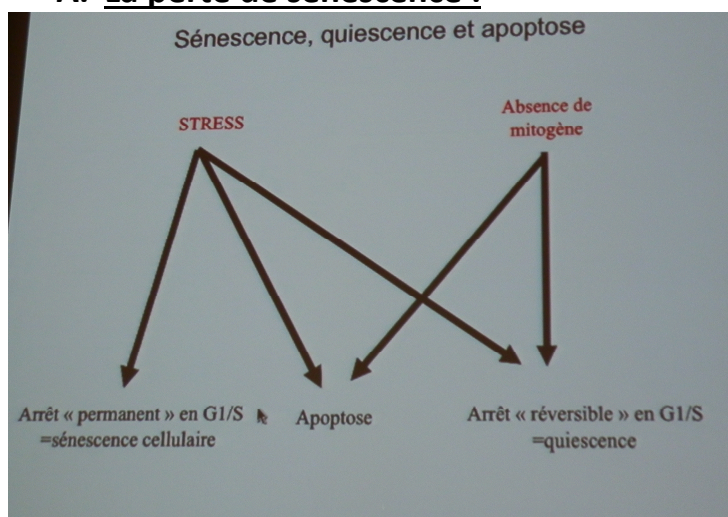
+ Instabilité génétique qui favorise leur acquisition.

Le but du cours va être de détailler chacune de ces caractéristiques.

#### Généralités en vrac :

- ☑ Pour pouvoir devenir cancéreuse, la cellule doit effectuer plusieurs étapes.
- ☑ L'ordre de ces acquisitions est indifférent, il n'y en a pas un en particulier.
- ☑ L'acquisition de ces propriétés peut résulter de mutations ou d'épimutations (rappel : le gène est normal, mais il y a une modification de sa chromatine, cf. méthylation du promoteur du gène p16 ⇒ inhibition de l'expression du gène).
- ☑ 1 mutation ou épimutation peut entraîner le gain simultané de plusieurs de ces propriétés.
- ☑ A l'inverse, certaines propriétés, pour être acquises, doivent résulter de plusieurs mutations ou épimutations.
- ☑ On considère que, pour un cancer humain, il faut environ une dizaine de mutations principales.
- ☑ Acquérir 10 mutations, c'est beaucoup : sachant que la probabilité d'avoir une mutation au cours d'un processus réplcatif est de l'ordre de  $10^{-10}$ , donc on ne devrait jamais faire de cancer (je vous laisse faire le calcul de proba, cf. cours de Staccini..). Il y a donc une autre propriété un peu à part qui va favoriser l'acquisition de ces mutations = instabilité génétique (développée à la toute fin). Le cancer touche donc les voies de contrôle de dommage à l'ADN.

### A. La perte de sénescence :



Confusion possible entre 3 événements qui peuvent tous 3 être résultant d'un stress (= rupture de l'homéostasie cellulaire). Le stress va en effet avoir plusieurs conséquences dans la cellule en fonction de son intensité, du type cellulaire, de sa nature et il faut bien distinguer :

- ☑ **Sénescence** : arrêt DEFINITIF de la croissance de la cellule (généralement en G1/S) en cas de **stress important**.

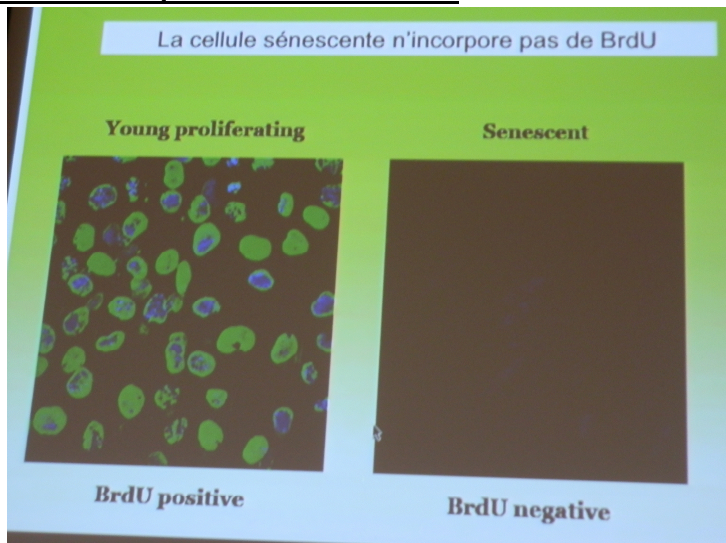
Les cellules sont métaboliquement actives, mais elles ne pourront plus se diviser, **mm en présence de FdC**.

- ☑ **Apoptose** : la cellule se suicide (phénomène altruiste pr éviter le cancer) en cas de **dommage irréparable par p53**.
- ☑ **Quiescence** : arrêt TRANSITOIRE de la cellule en cas de **petit stress** (vie quotidienne..).

Il n'y a pas que le stress qui peut entraîner ces réponses.

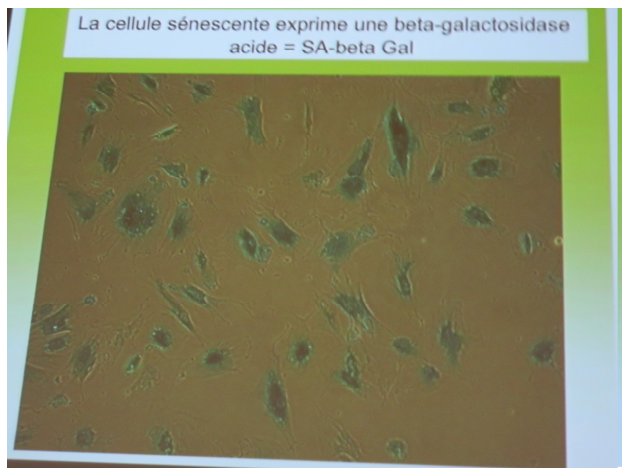
Par exemple, la quiescence est phénomène physiologique que l'on retrouve chez les lymphocytes circulants en l'absence de mitogènes (= activation du signal). L'absence de mitogènes peut d'ailleurs aussi entraîner l'apoptose.

**Caractéristiques de la sénescence :**



- ☑ **Arrêt de la division** : c'est une caractéristique non spécifique de la sénescence.

La cellule n'incorpore plus de **nucléotides**, comme le bromodeoxyuridine = **BrdU**, analogue qu'on donne aux cellules pour repérer facilement les cellules qui se divisent avec des anticorps spécifiques. Les cellules **jeunes** qui prolifèrent activement sont **positives pour le BrdU**, et les cellules **sénescents négatives** par le BrdU.



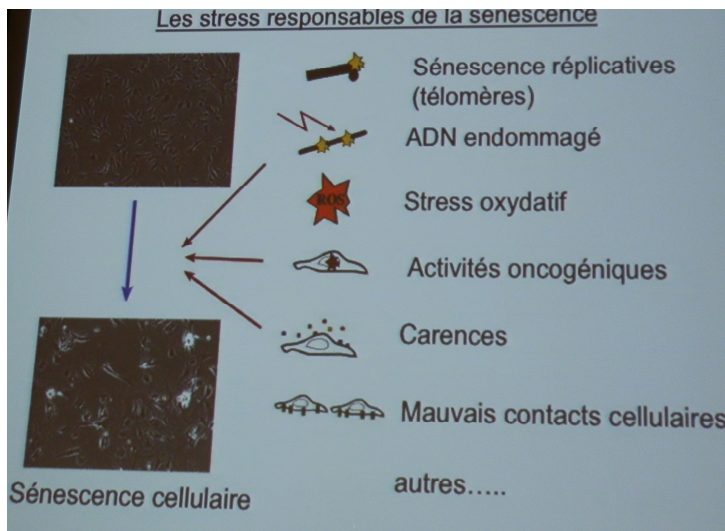
- ☑ **β-galactosidase acide** = marqueur + spécifique de la sénescence. Le **X-Gal** va devenir bleu en présence d'activité β-galactosidase.

Ce marqueur n'est en fait pas complètement spécifique de la sénescence : c'est un **marqueur de l'activité lysosomiale**. Le lysosome a toute une série d'enzymes hydrolytiques, dont la β-galactosidase acide. Les cellules sénescents vont activer supra-physiologiquement cette activité β-galactosidase. ⇒ Augmentation de l'activité lysosomiale se traduit par une augmentation de la β-galactosidase.

Pour identifier une cellule sénescence, ce n'est pas aussi simple qu'une cellule apoptotique, il y a moins de marqueur spécifique. Il faut généralement utiliser une combinaison de facteurs :

Cellules sénescents = cellules BrdU (-) et β-galactosidase (+).

Il y a aussi **une modification morphologique** des cellules lors de la sénescence : elles deviennent **+ aplaties, + importantes** (⇒ forme d'œuf au plat).



**La sénescence est résultante d'un certain nombre de stress :**

- ☑ La **sénescence répliquative** : provient de **l'érosion des télomères**, à chaque division cellulaire. Il y a une reconnaissance intrinsèque (⇒ concerne un processus intracellulaire) quand les télomères deviennent très courts, avant qu'ils entament les gènes importants à l'intérieur du chromosome. Cela va brancher les télomères vers la voie de signalisation des dommages à l'ADN ⇒ arrêt du cycle cellulaire.
- ☑ L'**ADN endommagé** : voies de réparation des dommages à l'ADN aussi.
- ☑ Le **stress oxydatif** : création de particules réactives d'oxygènes (les ROS).

☑ **L'activité oncogénique :**

Les cellules cancéreuses utilisent une signalisation autocrine et abusive : activation abusive des voies de signalisation, notamment de la voie Ras.

Dans une cellule normale, la signalisation est inductive : elle se fait par la présence de ligands.

Dans la cellule cancéreuse, des mutations vont rendre cette signalisation constitutive, elle a lieu tt le tps (indépendamment de la présence de ligands).

⇒ Ras est activé tt le tps, il est tout le tps associé au GTP et il active les MAP kinases (cf. cascade).

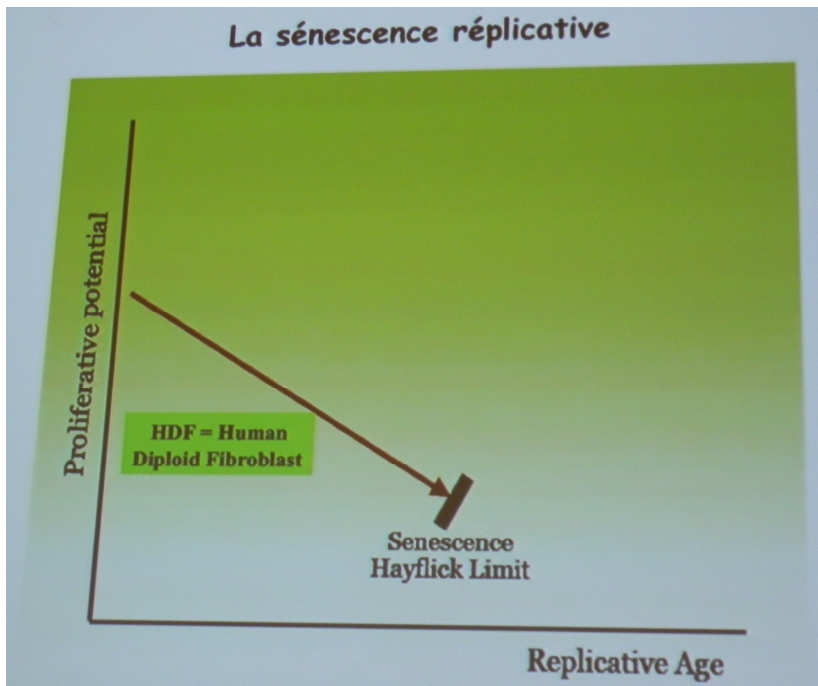
⇒ Prolifération

Dans une cellule normale, la cellule est capable de reconnaître un stress oncogénique (⇒ activation supra-physiologique de la signalisation) : elle va déclencher la sénescence.

C'est pour cela qu'un cancer doit obligatoirement acquérir la caractéristique 'perte de sénescence'.

☑ **Carences nutritionnelles**

☑ **Mauvais contact entre les cellules.**



Ce graphique reflète une propriété des cellules animales : le fait qu'elles soient **mortelles**.

Pendant une bonne partie du XXème siècle, les biologistes étaient persuadés que les cellules étaient immortelles, En effet, ils cultivaient des cellules dans des conditions 'pas très propres', elles étaient donc contaminées avec des virus oncogènes, qui supprimaient la sénescence des cellules ⇒ elles n'étaient donc pas naturellement immortelles.

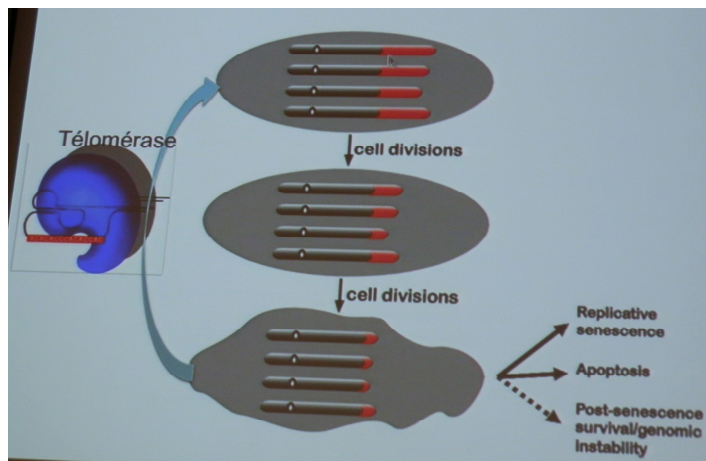
Dans les années 60, le travail ayant été fait d'une façon 'un peu + propre', le Pr. **Hayflick** s'est aperçu que les cellules étaient mortes.

Il a ainsi montré que les fibroblastes par exemple ne pouvaient faire qu'un nombre limité de divisions.

⇒ Il a appelé cela **l'âge répliquatif**.

Le nombre de division que peut faire ce fibroblaste définit la **limite de Hayflick** : les cellules ne sont plus capables de se diviser car elles ont progressivement fermé un peu leurs télomères pendant ces divisions.

Les télomères trop courts sont reconnus comme des dommages à l'ADN ⇒ cela va agir sur la sénescence répliquative.



Ce phénomène peut être empêché par l'action de l'enzyme télomérase, elle compense cette érosion télomérique en rajoutant des nucléotides (**elle ne l'empêche pas**).

**MAIS**, cette télomérase n'est pas présente ou très peu dans les cellules somatiques (du moins, il n'y en a pas assez pour compenser la perte de la division).

Elle est + présente dans les **cellules embryonnaires et germinales**, pour permettre de maintenir les télomères que l'on reçoit des parents.

**La sénescence est un phénomène suppresseur de tumeur**  
 Exemple : les naevi pigmentaires correspondent à des cellules sénescents suite à l'expression de l'oncogène BRAFV600E

**Exemple des grains de beauté :**

Le grain de beauté est dû à l'activation d'un oncogène.

Environ la moitié des grains de beauté sont dus à la mutation de RAF (première protéine de la cascade des MAP kinases) en BRAF (mutation de la Val 600 en Glu) dans les mélanocytes.

Cela va entraîner la division incontrôlée des mélanocytes ⇒ on fait un pas vers le cancer.

**MAIS**, au bout d'un certain nombre de divisions, le **mélanocyte** se rend compte de cette dérégulation et **va activer la sénescence**

⇒ en fait le grain de beauté va commencer à pousser mais il va s'arrêter parce que tous les mélanocytes vont rentrer en sénescence.

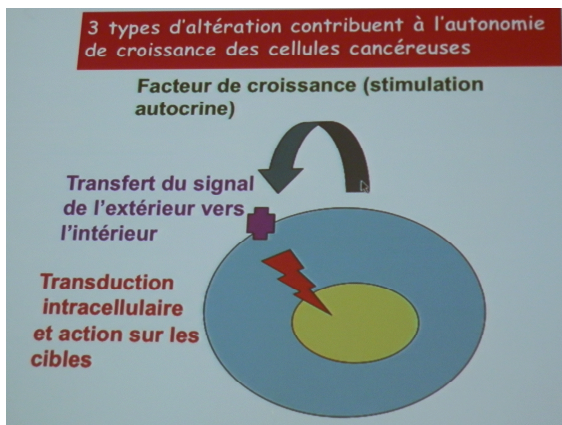
Hélas, de tps en tps, il y a un mélanocyte qui n'est plus capable de rentrer en sénescence, il a toujours la mutation BRAFV600E, et cela fait un mélanome.

Les cellules vont se mettre à proliférer ⇒ cancer.

⇒ On voit bien par cet exemple que le cancer est un processus multi-étape : à la 1ère mutation oncogénique, l'organisme sait la gérer, à la 2ème, la pédale de frein (sénescence) est levée..

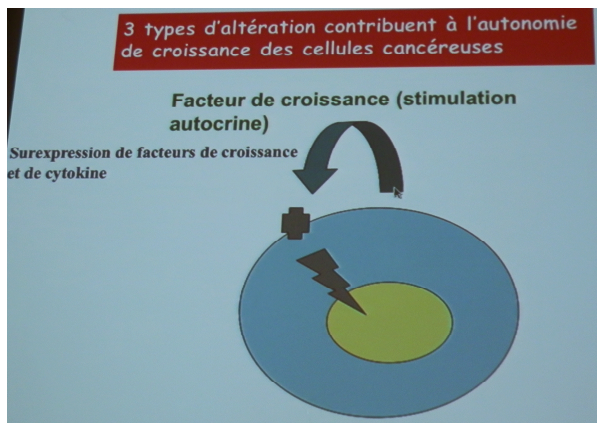
Une façon pour les cellules cancéreuses de contourner cette sénescence, c'est **d'activer la télomérase** : **90 % des cancers la surexpriment.**

**B. Autonomie de croissance :**

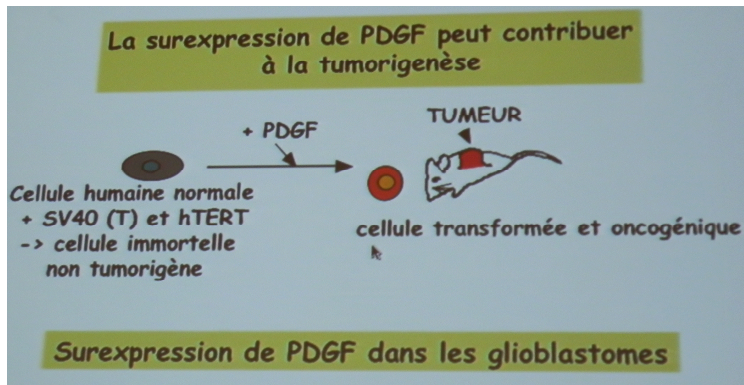


Il y a 3 façons pour une cellule d'acquérir une autonomie de croissance :

1. En sécrétant ses propres FdC = stimulation autocrine
2. En favorisant le transfert des voies de signalisation (par exemple en surexprimant le récepteur)
3. Ou par une mutation intracellulaire : voie Ras-MAP kinase



1. Souvent dans les cellules tumorales il y a une **surexpression des FdC et de cytokines**.  
 + de FdC ⇒ activation des voies de signalisation ⇒ prolifération des cellules.



**Par exemple :** c'est le cas du FdC PDGF, qui est très souvent associé au cancer (notamment dans les glioblastomes = tumeurs très graves des tissus neuronaux).  
**But :** On prend une cellule humaine normale qu'on va rendre cancéreuse. (⇒ pour avoir un 'certain contrôle de la situation')  
 ⇒ Il faut donc lui faire acquérir les 6 propriétés avec un **minimum de mutations :**

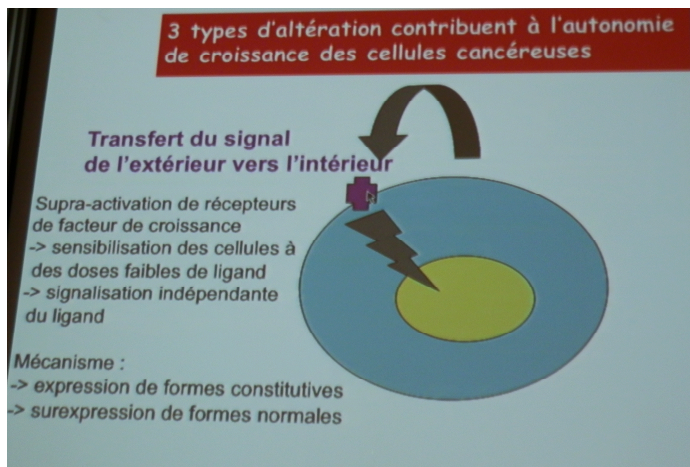
- ☑ La cellule va **surexprimer la télomérase**. Le gène qui détermine la synthèse de l'activité catalytique de la télomérase est le gène **hTERT**.
  - ☑ On va inactiver les voies de checkpoints en activant un gène viral du virus SV40 = virus oncogène, virus à ADN  
 ⇒ ce virus induit le cancer dans les cellules qu'il intègre grâce à l'expression d'une protéine = **antigène T** qui va **inactiver à la fois p53 et Rb** = les 2 voies majeures de contrôle du cycle.
- ⇒ La cellule devient donc immortelle car elle ne sera plus capable de rentrer en sénescence et en apoptose.

**MAIS**, elle n'est pas capable de former une tumeur pour l'instant.

Pour le montrer, on leur fait un test : on injecte ces cellules humaines dans des souris immuno-supprimées (pour éviter tout problème de rejet), et on regarde si les cellules sont capables en sous-cutanée de faire une tumeur.

**Résultat :** On peut transformer les cellules immortelles en cellules tumorigènes **UNIQUEMENT** si on augmente la concentration en PDGF dans le milieu.

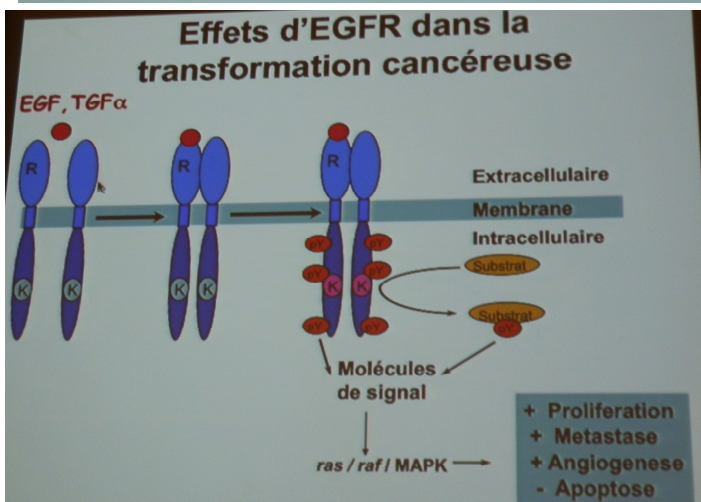
⇒ C'est la **démonstration expérimentale** que c'est **UNIQUEMENT** le PDGF qui permet de passer d'un état précancéreux à un état cancéreux.



2. On peut avoir des **mutations de récepteurs** = mutations gains de fonction.  
 ⇒ supra-activation du récepteur (+sensible ou activation du récepteur en l'absence du ligand ⇒ homodimérisation).

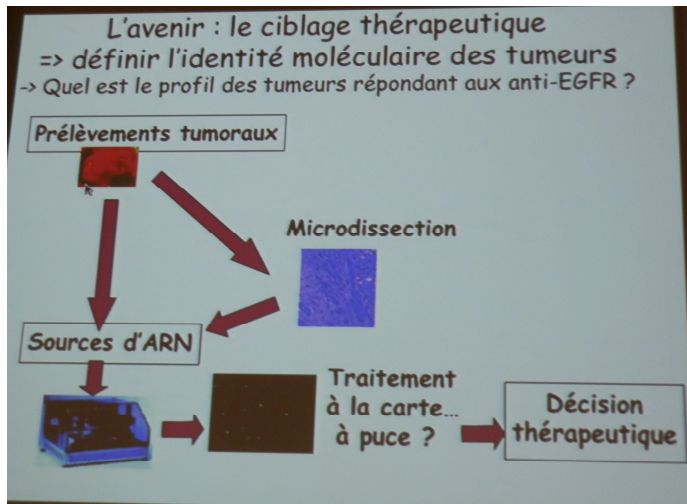
Se fait 2 façons :

- ☑ En surexprimant la forme normale : on en fait + ⇒ on déplace l'équilibre vers l'activation.
- ☑ En exprimant des formes constitutives (=mutées)



Mutation que l'on retrouve souvent dans les cancers : mutation du récepteur à l'EGF (=EGFR).  
 Normalement, l'homodimérisation d'EGFR répond à EGF et TGFα, puis phosphorylation des Tyr ⇒ activation Ras/Raf/MAPK ⇒ se fait de manière contrôlée en présence du ligand.

Cela peut se faire de manière incontrôlée par surexpression du récepteur EGFR (qu'on retrouve dans beaucoup de cancers) ou par excès de ligand.



Maintenant, ces mécanismes commencent à être connus.

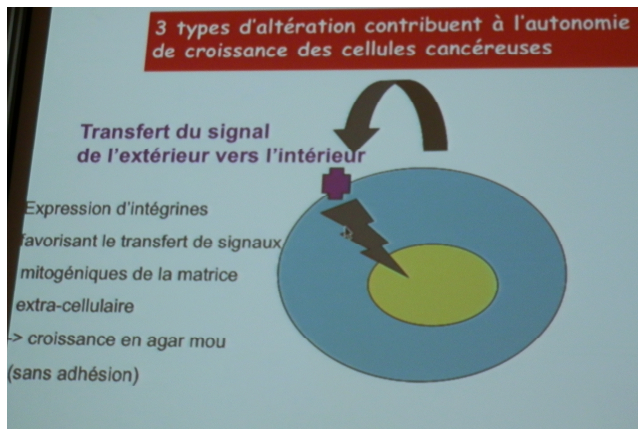
⇒ Développement de la **thérapeutique ciblée**.

**Objectif** : modifier spécifiquement les défauts de chacun des constituants.

Chaque patient est pris individuellement, on extrait son ARN et on regarde s'il a une mutation de l'EGFR. Si oui, on lui donne ce médicament.

Série de médicaments : base de molécules anticancéreuses qui sont développées actuellement, pour aller cibler spécifiquement ces défauts dans les différentes voies de signalisation (récepteurs, kinases effectrices..).

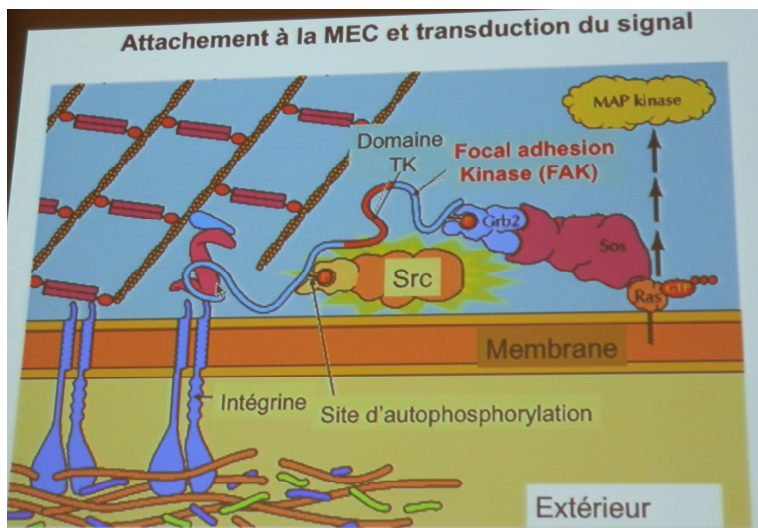
**Exemple** : une certaine molécule (dont le nom n'est pas à connaître) va inhiber la voie des MAP kinases. (Elle a été obtenu par un criblage de banques de millions de molécules à haut débit..)



**Empêcher la cellule de reconnaître ses interactions cellule-cellule.**

Les intégrines favorisent le transfert des signaux mitogéniques de la MEC.

Quand on a une perte de la reconnaissance de la MEC, les cellules vont se mettre à proliférer. (à la fin du cours, cette partie est + que développée).

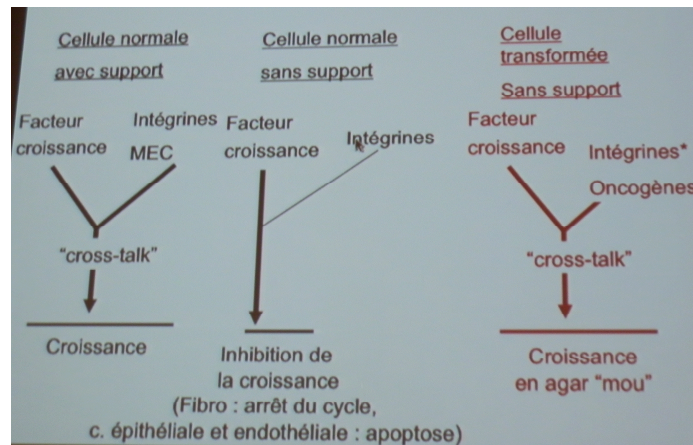


**Fonctionnement des intégrines :**

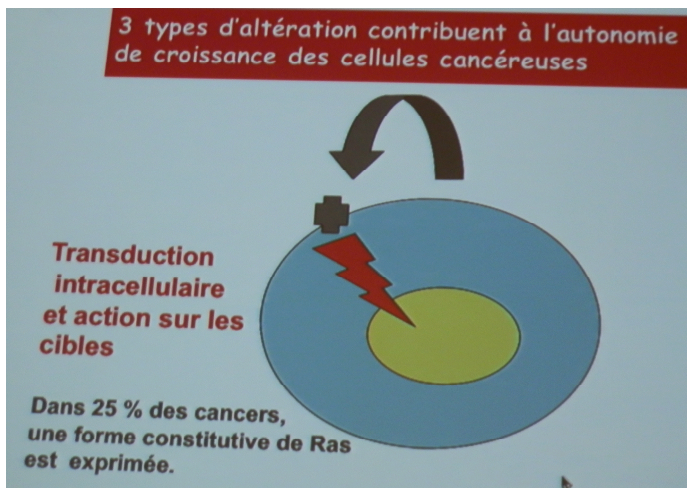
Les intégrines interagissent avec les filaments d'actine du côté intracellulaire et avec la MEC du côté extracellulaire.

Si la cellule s'accroche au niveau de la MEC, les intégrines vont transduire un signal qui va passer par l'activation de la kinase FAK ⇒ puis échafaudage classique : Grb2, Sos, Ras-GTP qui va activer la voie des MAP kinases.

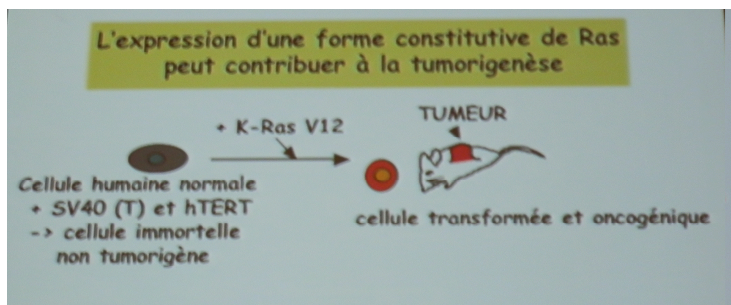
Quand la cellule est en contact avec la MEC, elle en a besoin pour se diviser : la division se fait par activation de la voie des MAP kinases, via l'interaction de FAK et des intégrines activées.



Cellule normale avec un support	Cellule sans support	Cellule cancéreuse
<p>Support = MEC (en labo, boîte de pétri)                      Pour qu'une cellule animale se divise : il faut <b>FdC + contact avec la MEC via les intégrines</b>.                      ⇒ il y a des processus de dialogue, comme les MAP kinases.</p>	<p>Par exemple, en labo : agar mou/ in vivo : désordre de la MEC.                      Il y a <b>toujours des FdC</b>.                      Mais les <b>intégrines ne sont plus en interaction avec la MEC</b>.                      ⇒ <b>inhibition de la croissance</b></p>	<p>En l'absence de support, il va y avoir quand même croissance.                      En présence de <b>FdC</b> et d'<b>intégrines modifiées</b>, il va y avoir une croissance sans support.                      ⇒ C'est ce qui permet aux cellules cancéreuses de s'évader des tissus, puisqu'elles ne sont plus dépendantes de l'environnement naturel.</p>



3. Transduction de manière constitutive en intracellulaire de tous ces signaux  
 ⇒ On s'affranchit du milieu extracellulaire.  
 25% des cancers exprime une protéine qui est la forme oncogénique mutée de Ras **activée de manière constitutive**.

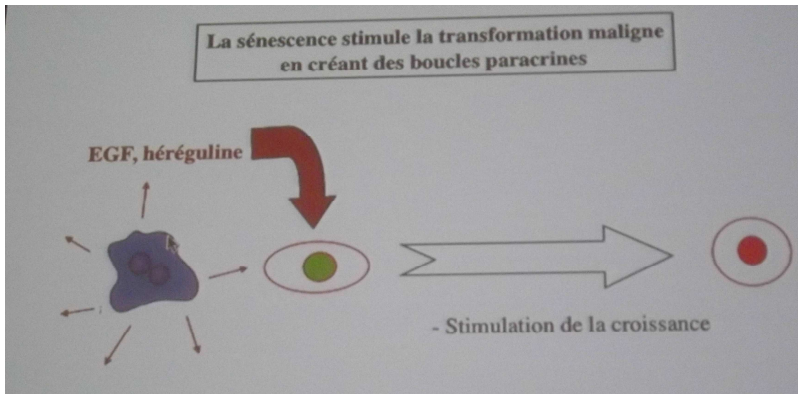


On peut rendre une cellule normale immortelle grâce à l'antigène T.  
 On peut la rendre cancérogène en surexprimant PDGF, mais aussi **en activant en intracellulaire Ras de manière constitutive** (en exprimant un allèle V12).

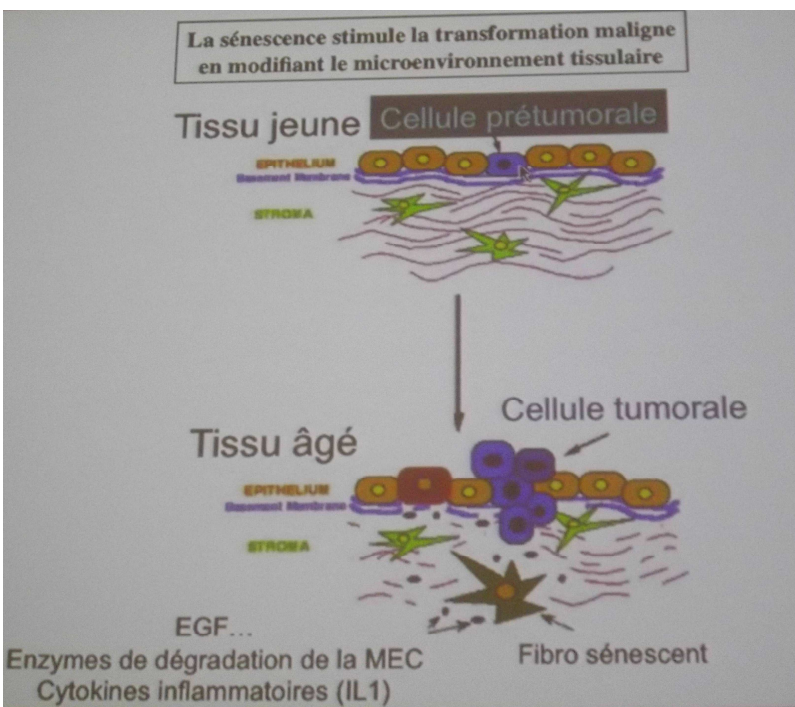
Toutes ces voies de régulation, ainsi que d'autres peuvent être dérégulées..

**C. Boucle paracrine** (revenir au schéma de la 1ère page si besoin !)

L'exemple de la boucle paracrine prouve bien que les ≠ propriétés des cellules cancéreuses n'agissent pas de manière indépendante, puisqu'elle utilise 2 de ses propriétés = perte de la sénescence + autonomie de croissance.



**Principe :** Certaines cellules non cancéreuses peuvent aider les cellules cancéreuses.



**Illustration d'un adénocarcinome (cancer de cellules épithéliales) :**

**Dans un tissu jeune :** il y a parfois des cellules pré-tumorales (les phases de précancer passent en général inaperçues). Elles sont éliminées ⇒ no cancer.

**Dans un tissu âgé :** en vieillissant, certains fibroblastes du stroma sont sénescents : ils ont des télomères beaucoup + courts car ils ont subi + de stress. Ces fibroblastes qui sont **NON CANCEREUX** vont sécréter des facteurs qui vont stimuler la croissance des cellules épithéliales **CANCEREUSES**. ⇒ C'est une sécrétion **paracrine**.

Ces facteurs sont : des facteurs de dégradation de la MEC, des cytokines, des FdC comme l'EGF.. Ces facteurs vont **coopérer** avec les cellules épithéliales précancéreuses pour **modifier la MEC**, stimuler leur croissance.

⇒ contribution au processus carcinogénique.

**D. Contrôle anormal du cycle**

**Rappel :** la transition G1/S est dérégulée lors des cancers.

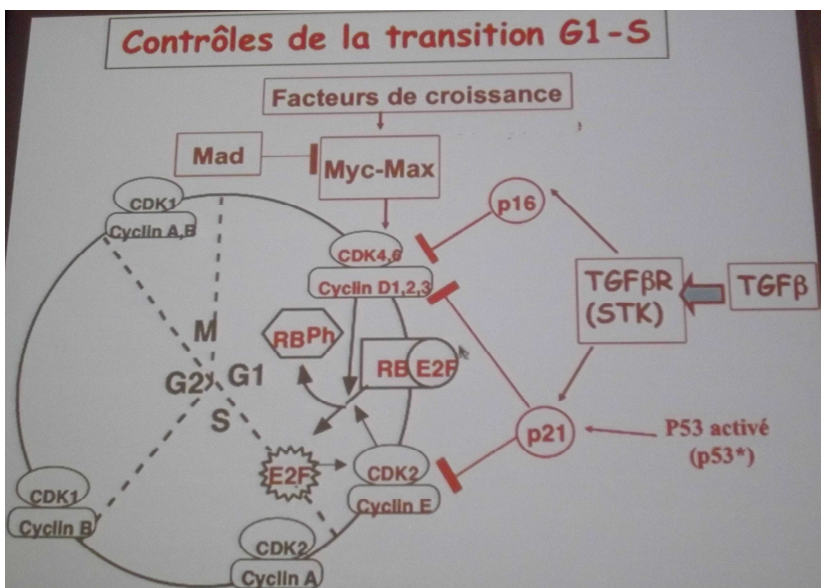
On a l'action successive de 2 complexes cycline-CDK :

- ☑ **CDK4,6-Cycline D** va faire une 1ère phosphorylation de Rb non suffisante pour lever l'inhibition d'E2F,
- ☑ **CDK2-Cycline E** effectue une 2ème phosphorylation : Rb hyperphosphorylé libère E2F.

E2F active les gènes de la réplication.

**Pédales de frein :**

- ☑ **p21** (contrôlée par p53) va inhiber à la fois CDK4 et CDK2
- ☑ **p16** spécifique de CDK4.



L'ensemble de ces acteurs de la transition G1/S est régulé par des contrôles supérieurs **extracellulaires** :

⇒ **FdC** vont activer le facteur de transcription **Myc** associé à son co-activateur **Max**, ce complexe va activer la synthèse de CDK4 ⇒ prolifération de la cellule.

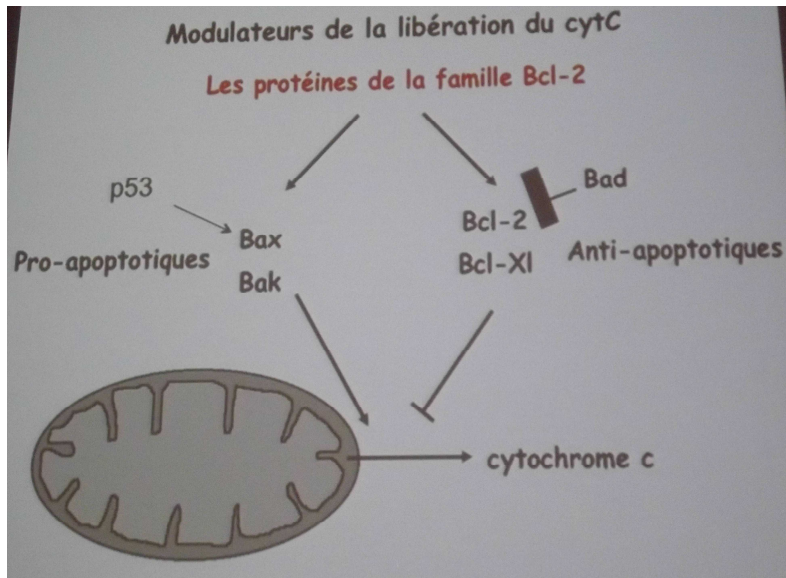
Le complexe Myc-Max est inhibé par **Mad**.

⇒ **TGFβ** va activer p16 et p21 via son récepteur **TGFβR**.

Certains signaux extracellulaires peuvent donc appuyer sur la pédale de frein.

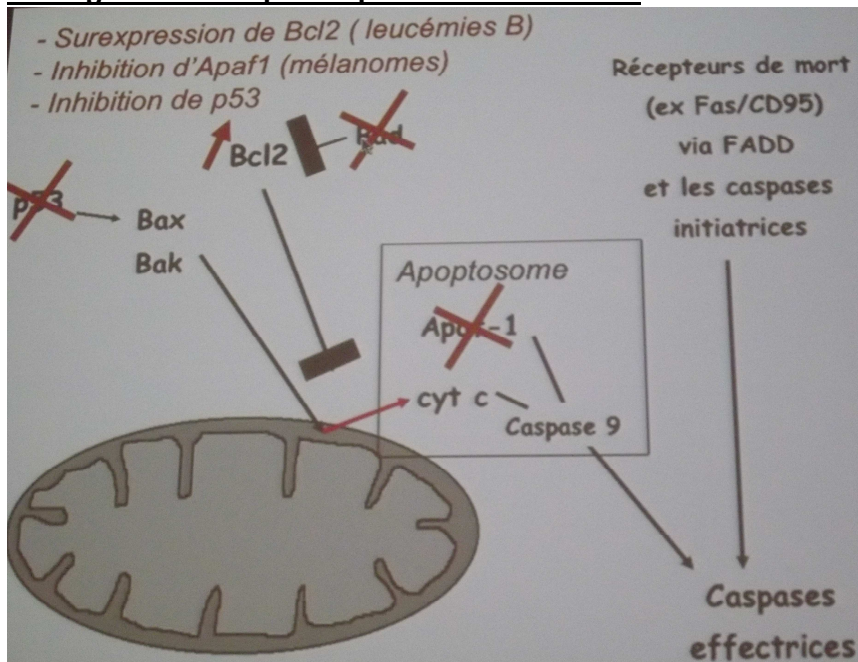
C'est la balance entre FdC et facteurs d'inhibition de croissance qui va déterminer le destin de la cellule et son entrée dans le cycle ou pas.

### E. Résistance à l'apoptose



Ce sont les processus physiologiques. Ils vont être contournés dans les processus tumoraux.

#### Stratégies utilisées par les processus tumoraux :



☑ **Surexpression de Bcl-2 :**

Dans la B-CLL  
 = Leucémie Lymphoïde Chronique des Cellules B  
 La protéine Bcl-2 (pour B-cell leukemia = leucémie des lymphocytes B) est surexprimée dans les LB pour empêcher les empêcher d'entrer en apoptose, qui est un phénomène normal des LB après leur activation. Il ne va pas y avoir augmentation de la prolifération des LB, mais inhibition de leur mort  
 ⇒ leucémie.

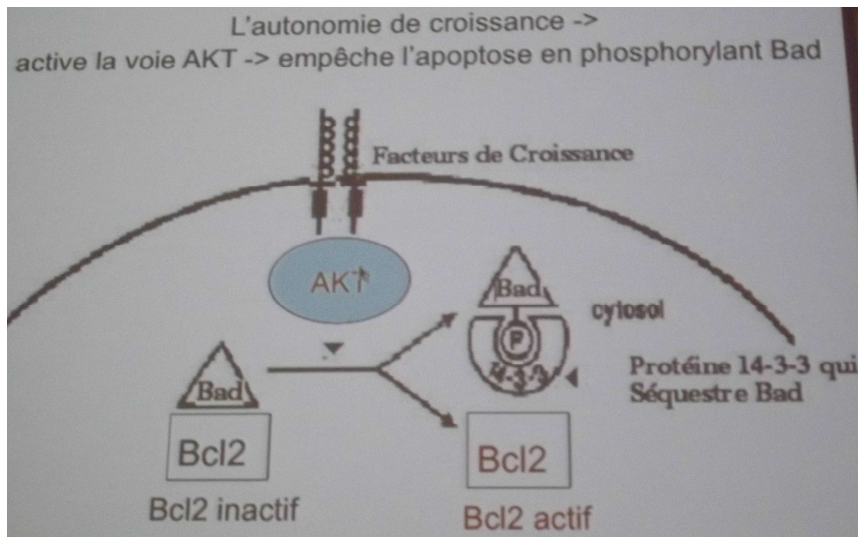
☑ **Inhibition de Bad :**

= Inhibition d'un inhibiteur de Bcl-2

☑ **Inhibition de p53** (rappel : muté dans la moitié des cancers) :

Parmi ses cibles, il y a **Bax** = facteur **pro-apoptotique** qui agit sur la libération du cytochrome c.

☑ **Inhibition d'Apaf 1 :** = un des constituants de l'apoptosome, nécessaire pour activer les caspases effectrices.

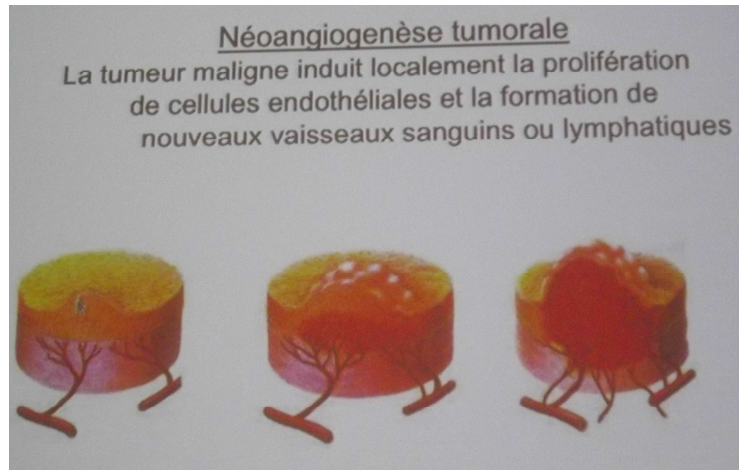
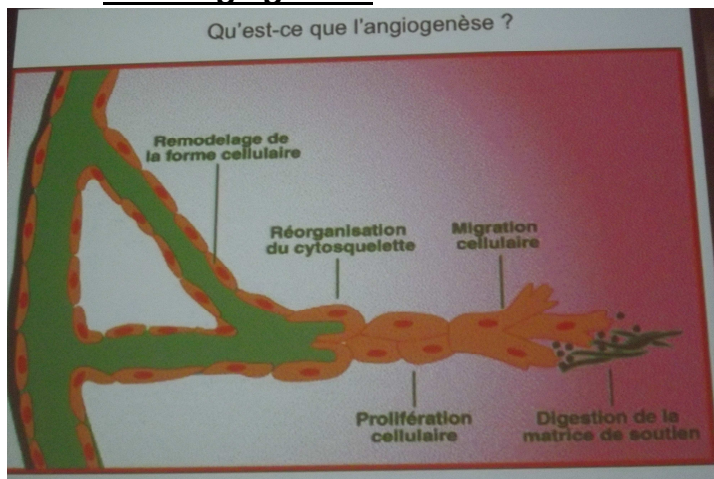


L'autonomie de croissance peut aussi résulter de **l'activation de la voie AKT**, activée par **PI-3K**.

AKT est activé par l'interaction avec IP3. Il peut alors libérer Bcl-2 de son interaction avec Bad, et le rendre ainsi actif.

⇒ **phénomène anti-apoptotique**

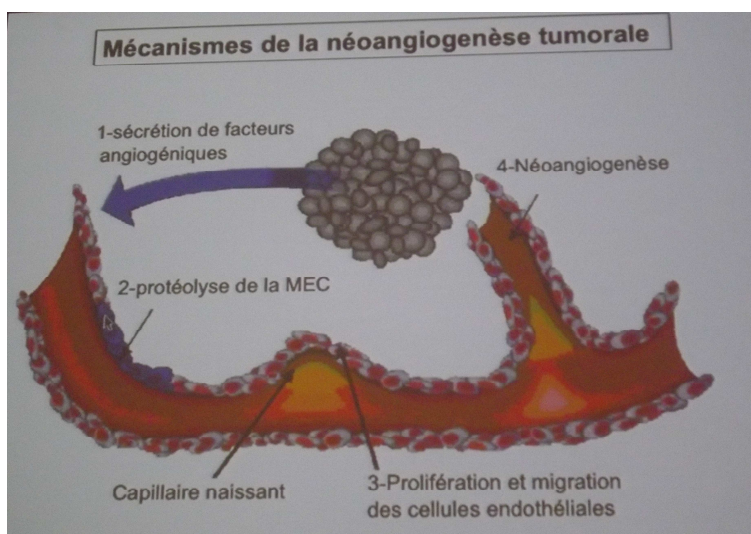
## F. Néo-angiogénèse



Quand la tumeur est **petite**, l'oxygène environnant est **suffisant**.

Mais qd la tumeur devient **grosse** (qqs mm = très rapide), elle a besoin de **vsx sanguins supplémentaires** pour pouvoir subvenir à ses besoins en oxygène. Elle crée sa propre vascularisation = néo-angiogénèse

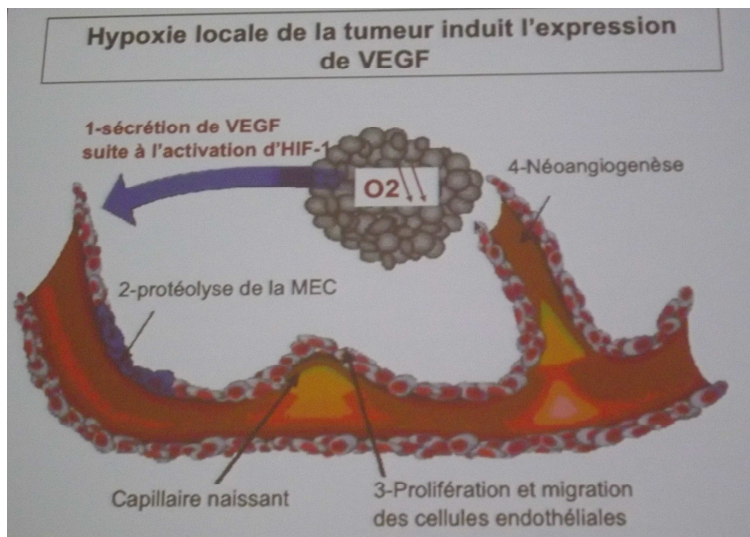
⇒ la tumeur va sécréter des facteurs qui vont activer la formation de vsx (sanguins ou lymphatiques).



Remodelage de cellules endothéliales = pls étapes :

- ☑ **sécrétion de facteurs angiogéniques** par la tumeur
- ☑ **protéolyse de la MEC**
- ☑ **formation d'un capillaire naissant** (⇒ **prolifération et migration** des cellules endothéliales)
- ☑ **formation du vaisseau**

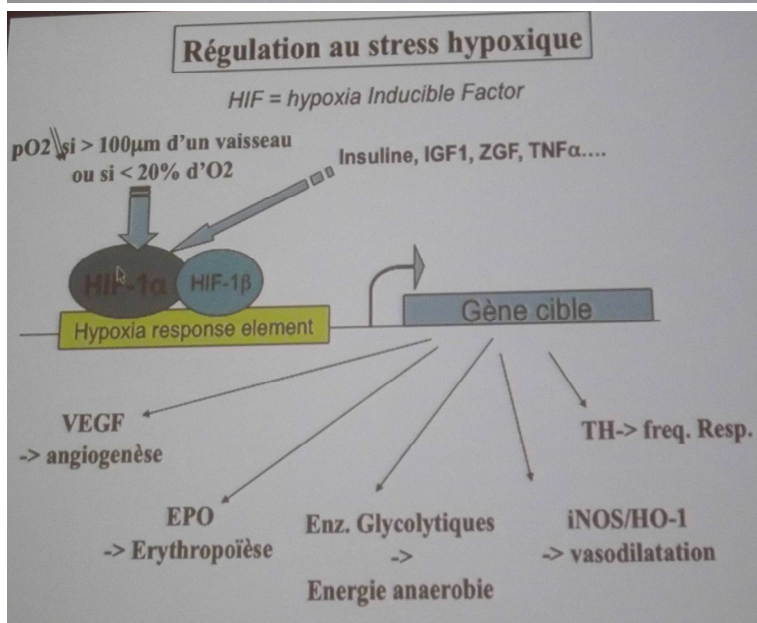
Le vaisseau va être attiré par la tumeur du fait du gradient de concentration des molécules pro-angiogéniques sécrétées par la tumeur.



Qd la tumeur décide-t-elle de sécréter les facteurs angiogéniques ? ⇨ **En réponse à un stress hypoxique.**

En fait, cette réponse est une voie normale (physiologique), utilisée de manière aberrante par la tumeur.

Activation d'un facteur de transcription = **facteur HIF-1**, contrôle la transcription de facteurs angiogéniques, dont **VEGF**.



De façon physiologique, quand l'organisme doit créer de nouveaux vaisseaux sanguins, il utilise également le processus de **régulation au stress hypoxique** :

1) La protéine HIF-1 est inactive en l'absence de stress hypoxique.

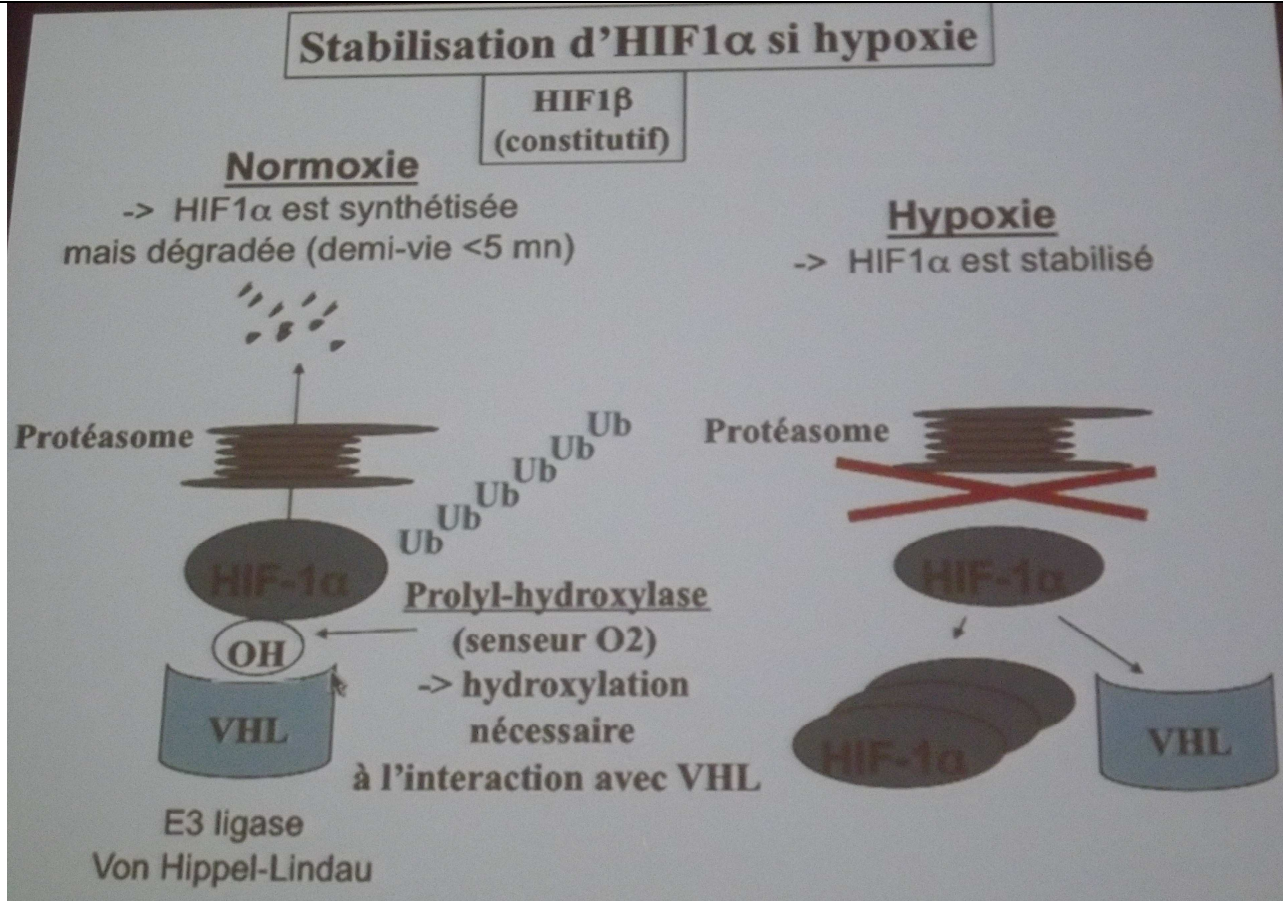
2) Si la pression en oxygène diminue, il va y avoir son activation : formation d'un **hétérodimère HIF-1α/β**. Il va se fixer à un élément de réponse à l'hypoxie (⇨ en amont des gènes cibles).

Ces gènes cibles activent :

- ☑ la synthèse de **VEGF** : formation de nouveaux vsx
- ☑ la synthèse de l'**EPO** : stimule l'érythropoïèse
- ☑ la synthèse d'**enzymes glycolytiques** : permettent le métabolisme anaérobie, très présent en hypoxie
- ☑ la synthèse d'**INOS/HO-1** : pour augmenter le diamètre des vsx = vasodilatation
- ☑ et la synthèse de **TH** : pr augmenter la fréquence respiratoire.

⇨ Il y a donc une action à des niveaux **cellulaires** et **systemiques**.

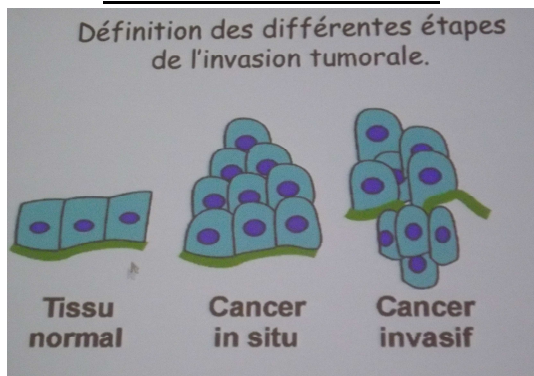
**Comment HIF-1 est-elle activée en l'absence d'oxygène ?**



Si normoxie	Si hypoxie
<p>HIF-1α est hydroxylée par la <b>prolyl-hydroxylase</b> (HIF-1β est exprimé de manière + constitutive). Cette hydroxylation va lui permettre d'agir avec le facteur VHL (Von Hippel-Lindau) = E3 ligase = <b>Ubiquitine ligase</b>. VHL va donc <b>polyubiquitiner HIF-1α</b>. Il y a donc ciblage de HIF-1α dans le protéasome, où il est dégradé. La synthèse et la dégradation de HIF-1α est très proche ⇒ sa <b>demi-vie est très courte</b>. Il est ainsi <b>inutilisable en tant que facteur de transcription</b>.</p>	<p>L'hydroxylation ne va plus pouvoir se faire en l'absence d'oxygène (il n'y a plus de O, donc plus non plus de liaison -OH..) ⇒ <b>L'hydroxylation de HIF-1α va donc servir de senseur (=détecteur) d'oxygène. Elle est centrale dans le processus.</b> HIF-1α non hydroxylée ne sera plus reconnue par le facteur VHL. Il ne sera donc plus dégradé par le protéasome et va s'accumuler. ⇒ <b>Il va pouvoir agir en tant que FdT.</b></p>

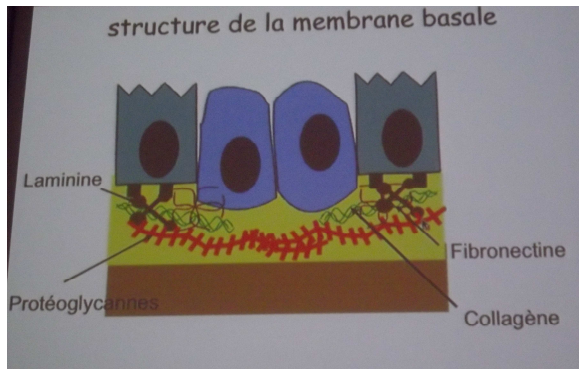
La cellule cancéreuse utilise le mm principe quand elle devient hypoxique (augmentation de la synthèse d'HIF-1α) pour activer la néoangiogénèse.

**G. Invasion et métastase**

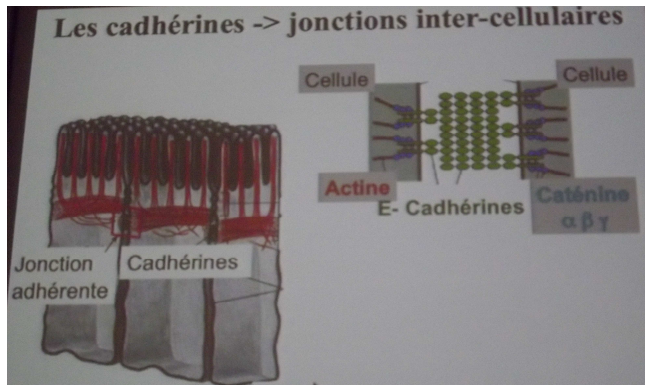


L'intégrité ou non de la lame basale est un élément important pour différencier les ≠ types de cancer.

- ☑ En cas de prolifération anormale des cellules épithéliales locale et sans rupture de la lame basale : on parle de **cancer in situ**.
- ☑ En cas de rupture de la lame basale : **cancer invasif**. Il y a alors dissémination des cellules cancéreuses dans les tissus : par interaction dans le stroma avec fibroblastes sénescents ou activés ou par des sécrétions de la cellule tumorale elle-mm.



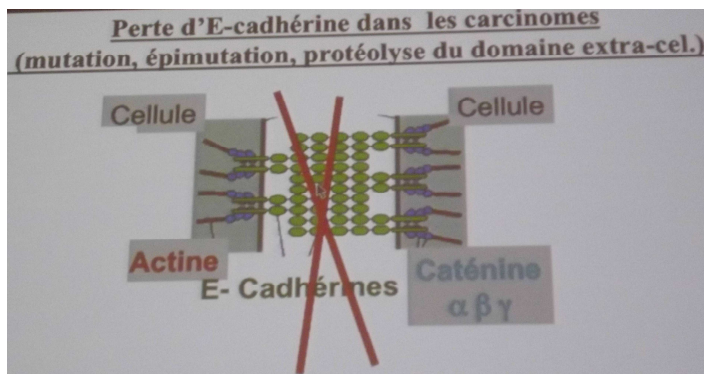
La structure de la lame basale est très importante pour limiter l'invasion.



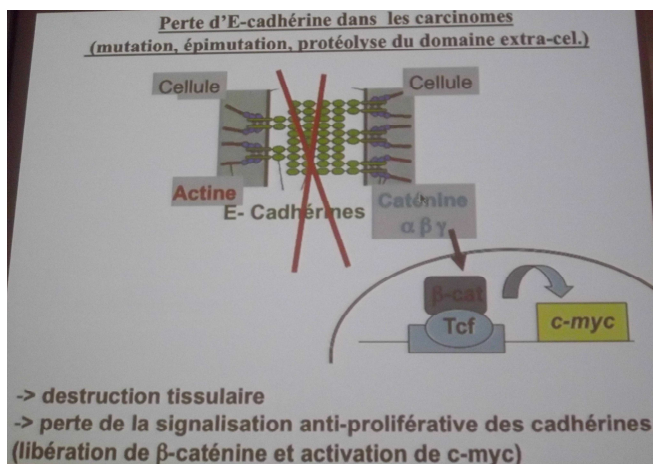
Dans le cas des carcinomes ou cancers épithéliaux, l'organisation tissulaire est très importante pour comprendre le processus tumoral, notamment les **jonctions intercellulaires**.

Dans le processus normal, elles ont pour support les **cadhérines** ⇒ ce sont des **jonctions adhérentes**.

Les cadhérines sont associées aux microfilaments par les caténines  $\alpha\beta\gamma$ .



Dans le processus tumoral, les cellules cancéreuses doivent échapper à ces jonctions intercellulaires pour envahir. Il y a donc une perte des E-Cadhérines dans les carcinomes par mutation, épimutation, protéolyse du milieu extracellulaire.

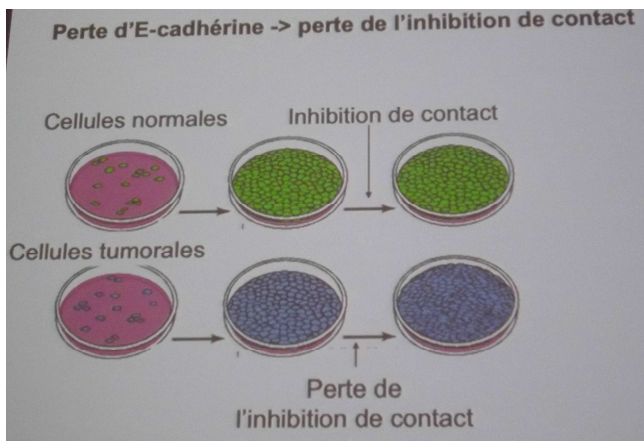


Quand on a une inhibition de ces cadhérines, il va y avoir également une **libération des caténines**, notamment de la  **$\beta$ -caténine**, qui va avoir un **effet 2ndaire** pour pousser toujours + la cellule vers la prolifération.

- En effet,  $\beta$ -caténine a une double-fonction :
- ☑ elle joue le rôle d'**intermédiaire entre les caténines et le cytosquelette**
  - ☑ elle est aussi un **co-facteur de transcription** qui peut se transloquer dans le noyau et s'associer avec une protéine d'interaction avec l'ADN = **Tcf**, et ainsi **activer des gènes de prolifération**.

⇒ Quand on va détruire les cadhérines, on va libérer  $\beta$ -caténine qui va activer des gènes de prolifération en interagissant avec Tcf.

On peut étudier cette perte de cadhérines in vitro.

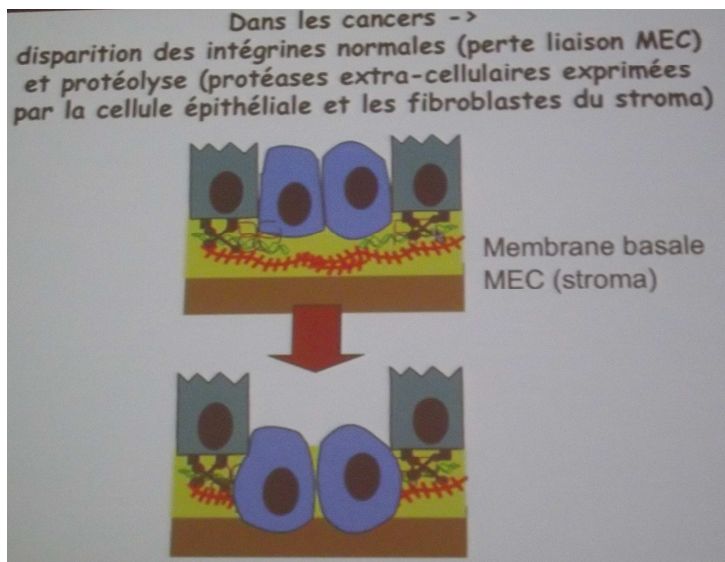


Il s'agit de la mise en évidence d'un phénomène cellulaire classique : **l'inhibition de contact**.

**Culture de cellules normales** : on l'ensemence à faible densité, **chaque cellule va se diviser jusqu'à ce que toutes les cellules soient en contact les unes avec les autres**.

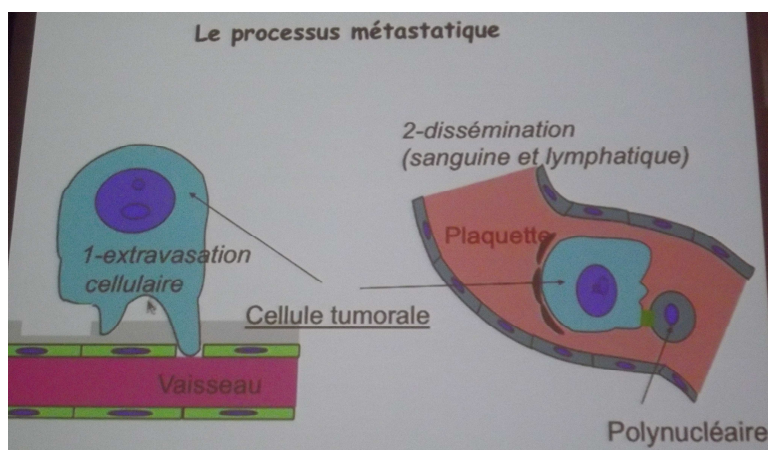
⇒ A ce moment elles vont s'arrêter de se diviser parce qu'elles forment justement ces **jonctions cadhérines**.  
 ⇒ inhibition de contact

**Culture de cellules tumorales** : il y a une **perte de cadhérines**, les cellules vont pousser, mais une fois qu'elles sont en confluence, **elles n'ont pas l'inhibition de contact**. Elles vont continuer à se diviser en se chevauchant les unes avec les autres..



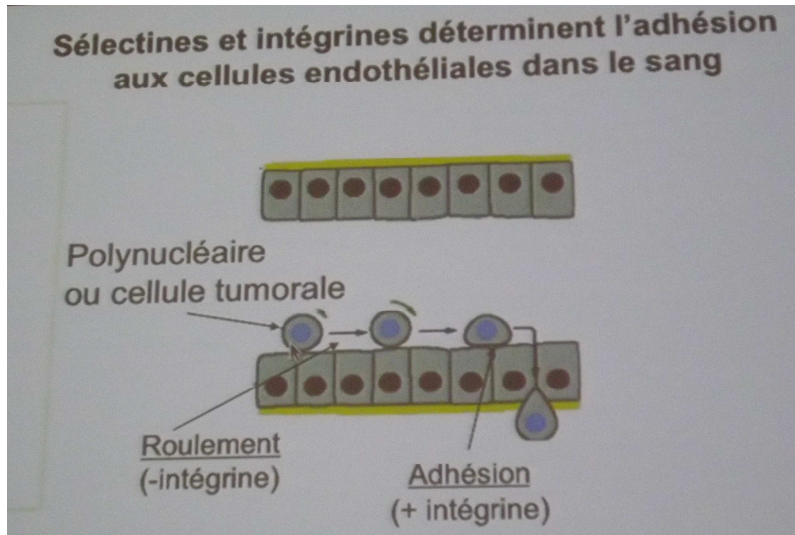
Dans les cancers, il y a une perte des cadhérines, mais aussi des **intégrines** normales ⇒ perte de la liaison avec la MEC.

Il y a invasion, échappement de la cellule épithéliale à travers la membrane basale, et migration vers la MEC.



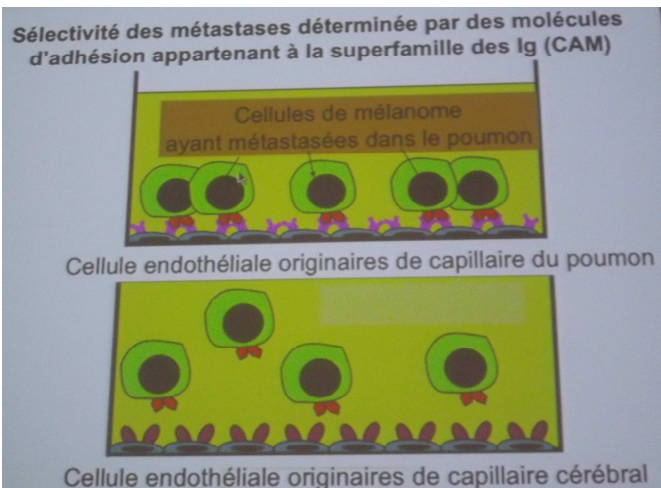
On a la cellule dans le stroma, elle va entamer un processus qui est **l'extravasation cellulaire** : la cellule va déformer sa membrane plasmique pour passer entre les cellules épithéliales d'un vaisseau sanguin, elle va donc complètement traverser la barrière endothéliale pour rentrer dans la circulation sanguine.

Une fois dans la circulation, elle va **s'associer** à d'autres cellules comme les plaquettes et les PN.



Dans la circulation, elle voyage **par roulement**, comme une cellule PN dans les vsx sanguins. Elle va rouler **tant qu'elle ne rencontre pas une cellule qui lui permette de s'adhérer**. Quand elle va reconnaître une cellule à laquelle elle va s'adhérer grâce à des interactions **intégrines spécifiques**, elle va s'arrêter de rouler, et elle va **retraverser en sens inverse** les cellules endothéliales pour se retrouver dans le tissu correspondant. La cellule va a priori pouvoir aller dans toute la circulation sanguine. **MAIS** elle ne s'arrêtera que dans les tissus qui ont des intégrines qui correspondent à sa composition de la surface.

⇒ c'est pour cela que les **métastases peuvent être spécifiques d'organes**.



Cela peut être mimé en labo pour expliquer la **sélectivité des métastases par la composition en molécules d'adhésion des cellules tumorales**.

Dans cet exemple, les **cellules endothéliales originaires de capillaire du poumon ont des récepteurs qui reconnaissent les molécules I-CAM** (pour intercellular CAM) de la cellule tumorale

⇒ c'est pourquoi les cellules de mélanomes ont métastasé dans le poumon.

Alors que les **cellules endothéliale originaires de capillaire cérébral n'en ont pas** ⇒ no invasion.

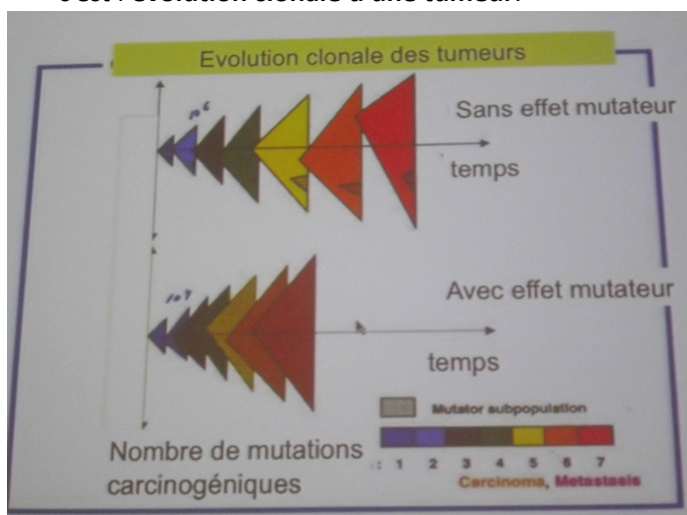
Cela explique la sélectivité ici des mélanomes pour le poumon.

## H. Instabilité génétique

Rappel : normalement, le temps d'apparition de toutes les mutations carcinogéniques (nécessaires au processus tumoral) devrait être supérieur à l'espérance de vie.

⇒ la cellule cancéreuse a en fait « besoin » **d'accélérer l'acquisition des mutations**.

= c'est **l'évolution clonale d'une tumeur**.



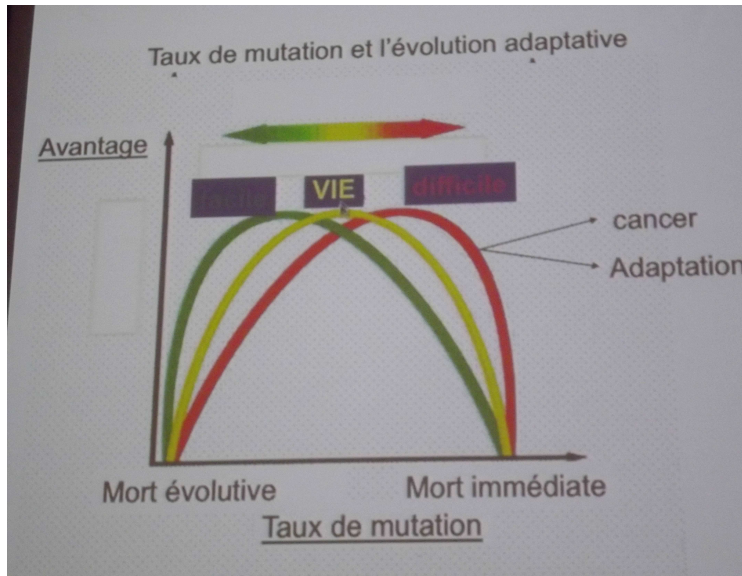
Il y a environ **une dizaine de mutations carcinogéniques** (⇒ ici, on a une échelle de couleur qui représente 7 mutations). Chaque triangle représente **l'expansion clonale d'une cellule**.

**Situation normale** : Une cellule a une première mutation qui se développe (par ex. un mélanocyte développe un grain de beauté), puis une 2ème mutation apparaît dans une cellule de cette première expansion (un mélanocyte devient sénéscent dans ce mm grain de beauté) qui va lui permettre de proliférer. Elle va se mettre à proliférer et il y aura une 2ème barrière à la formation d'un cancer.. et ainsi de suite..

**Evolution générale du cancer** : Ce processus est trop lent, pour avoir une dizaine de mutations, il y a une accélération des mutations, cela va se compacter dans le tps.

⇒ Il faut un **effet mutagène**.

La cellule cancéreuse, par un certain nombre de dérégulations, va avoir + de mutations du génome.



D'une manière très générale, on peut définir un **état d'homéostasie cellulaire normal**, comme étant un **bon compromis entre trop de mutations et pas assez**.

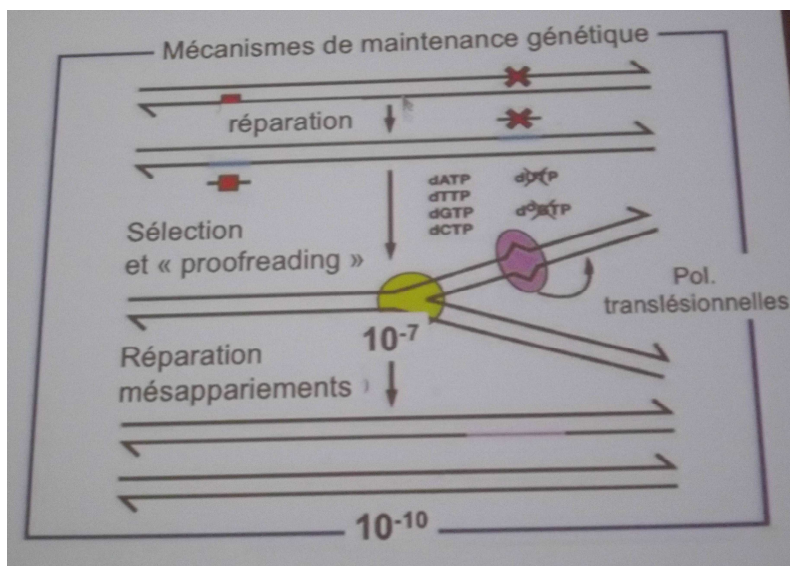
**Cas où on aurait pas assez de mutations :** ce serait mieux (imaginons qu'on est 0 mutation ⇒ le must !) Mais dans ce cas-là, on aurait ce qu'on appelle la **mort évolutive**.

En effet, ce seraient des cellules qui seraient **incapables d'acquérir de nouvelles propriétés** et n'existeraient pas.

**Cas où on aurait trop de mutations :** Peut être favorable quand il s'agit d'une mutation pour s'adapter, mais quand il y en a trop, il y a **+ de risques de provoquer un cancer**.

Un organisme donné va décider de son **taux de mutation** (abscisses) qui va être le + optimum.

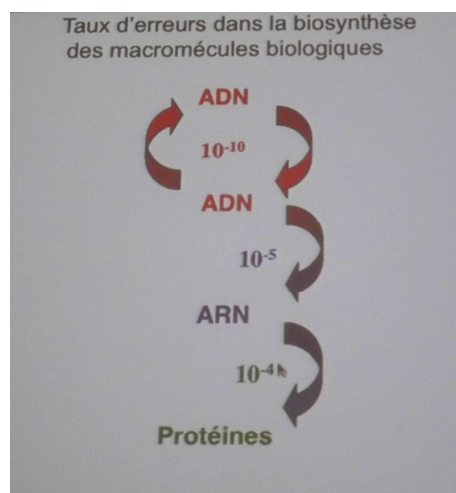
Chez l'homme, c'est  $10^{-10}$ . Chez d'autres espèces, il peut être ≠ (en fonction des avantages que confère ce taux de mutation entre la cellule et l'extérieur).



Au niveau de l'ADN, le taux de mutation =  $10^{-10}$ .

On a des phénomènes de **réparation** et de **phénomènes liés à la réplication** (=correction de l'épreuve), les **polymérase translésionnelles** qui permettent à la réplication de continuer en cas de dommages à l'ADN. Tout cela arrive à un taux d'erreur d'environ  $10^{-7}$

La **réparation des mésappariements** (souvent mutés dans les cancers) permet d'arriver à un taux de  $10^{-10}$ .



L'ADN est très fidèle ( $10^{-10}$ ). Mais la transcription est moins fidèle ( $10^{-5}$ ), et la traduction encore moins ( $10^{-4}$ ).

Il y a des **niveaux de dérégulation** qui peuvent aussi agir au niveau de la **fidélité de la transcription** et de la **fidélité de la traduction**.

## Maladies génétiques de la réparation -> susceptibilité accrue aux cancers

- (1) Défaut en réparation par excision:  
-*Xeroderma pigmentosum*
- (2) Défaut en réparation des mésappariements des bases:  
-Syndrome de *Lynch (HNPCC)* - cancer colorectal  
-10-30% de toutes tumeurs humaines
- (3) Défaut en ADN hélicases (famille *RecQ*)  
-Syndrome de *Bloom* (cancers)  
-Syndrome de *Werner* (vieillesse prématurée)
- (4) Défaut en réparation par recombinaison  
-Anémie de *Fanconi (BRCA2/BRCA1)* - cancer
- (5) Défaut en ADN polymérase spécialisées (SOS ou TLS pol)  
*Xeroderma pigmentosum variant (pol eta)* - cancer
- (6) Défaut en réparation couplée avec la transcription (TCR)  
-Syndrome de *Cockayne*
- (7) Défauts en cycle cellulaire, signalisation de la lésion, apoptose  
-*Ataxia telangiectasia (ATM/ATR)*, *Syndrome Li-Fraumeni (p53)*

Beaucoup de maladies qui ont une susceptibilité accrue aux cancers sont des maladies génétiques de la réparation. La liste n'est pas exhaustive !



Maintenant que tous les supports sont dans tes mains, dis-toi qu'il n'y a plus aucune ronéo qui va se rajouter. Est-ce ça le bonheur ?