

## Cours n°1 : UE bio cellulaire :

### Les différents dommages à l'ADN et les mécanismes de réparation mis en jeu :

- BER : Base Excision Repair (XRCC1) -> Concerne les lésions produites par les rayons X, les radicaux de l'oxygène et les agents alkylants.
- Mismatch Repair (MSU et MLH) -> Concerne les lésions produites par les réplifications de l'ADN.
- NER : Nucleotide Excision Repair ( ERCC1 et ERCC2) -> Concerne les lésions produites par les rayons UV, les aromatiques polycycliques...
- Recombinational Repair ( ATM et ATR) -> Concerne les lésions produites par les rayons X et les agents anti-tumeurs.

### Les 6 processus de dérégulation dans la cancérisation cellulaire :

- Autosuffisance en facteurs de croissance -> activation des oncogènes
- Perte de contrôle du cycle cellulaire -> mutation des gènes suppresseurs de tumeurs
- Invasion et métastase -> transition épithélio-mésenchymateuse
- Immortalité cellulaire -> réactivation de la télomérase
- Néo-angiogenèse -> switch angiogénique
- Perte de capacités apoptotiques -> mutation des certains gènes

#### 1. Activation des oncogènes :

- Altérations qualitatives de gènes soit par mutation (ras, kinases src, EGFR),  
Soit par remaniement (bcr-abl t(9 ;22) dans les LMC)
- Altérations quantitatives soit par surexpression du gène (par amplification : erbB2, myc, REGF ; par hypertranscription dû à la mutation du promoteur ; par passage du gène sous le contrôle d'un promoteur fort),  
Soit par expression du gène à un moment inadéquat (par dérégulation de son contrôle à cause de la mutation de son promoteur ou d'une anomalie du facteur de transcription)

#### 2. Perte du contrôle du cycle cellulaire :

#### Gènes suppresseurs de tumeurs mutés :

- La protéine p53 est impliquée dans l'arrêt du cycle cellulaire en fin de phase G1 s'il y a des dommages dans l'ADN.  
Or, cette protéine est mutée dans plus de 50% de tous les cancers confondus.  
P53 est donc la gardienne du génome...

- La protéine APC empêche la libération et l'accumulation de  $\beta$ -caténine. En effet, si celle-ci est libérée, elle se fixe à l'ADN et entraîne la transcription de myc (voie Wnt). Cette protéine est mutée dans les carcinomes intestinaux.
- La BRCA1 et BRCA2 sont impliqués dans la reconnaissance et la réparation de l'ADN. Ces protéines sont mutées dans les cancers du sein et de l'ovaire familiaux. Plus les gènes de prédisposition sont majeurs (risque élevé), plus leur fréquence dans la population est faible.
- On retrouve également la protéine PTEN mutée dans les cancers cérébraux.

### 3. Immortalité cellulaire :

Les cellules ne peuvent plus se diviser si leurs télomères ne mesurent plus que 5 kb. Dans la quasi-totalité des tissus tumoraux, la télomérase est réactivée.

Structure de la télomérase :

s.u TERT : télomérase reverse transcriptase → ADN polymérase ARN-dépendante

s.u TERC : télomérase RNA component → ARN qui sert de matrice

Structure des télomères : TTAGGG

### 4. Perte des capacités apoptotiques :

La mutation ou la surexpression d'Akt est rencontrée dans de nombreux cancers.

La protéine Akt entraîne un blocage des gènes de la mort cellulaire et une activation des gènes de survie, notamment en activant la protéine mTOR.

La protéine mTOR est activée (via Akt) par les nutriments ou les facteurs de croissance. L'activation de mTOR stimule l'angiogenèse, la croissance cellulaire, la synthèse de transporteurs de nutriments et le métabolisme. Il n'est donc pas étonnant de voir que cette protéine est dérégulée dans certains cancers.

La combinaison d'inhibiteurs ciblant mTOR et les facteurs de croissance (donc Akt) peut être une bonne stratégie de traitement.

### 5. Néo-angiogenèse :

Entre la phase dormante avasculaire et la phase vasculaire d'une tumeur, il se passe un switch angiogénique résultant de la surexpression des facteurs pro-angiogéniques et la sous-expression des facteurs anti-angiogéniques.

- Prolifération : VEGF (sécrété par la tumeur) et VEGF receptor (sur l'endothélium), mais aussi PDGF-PDGF receptor et FGF-FGF receptor.
- Invasion, migration et dégradation de la membrane basale : MMPs (les métalloprotéinases) sécrétés par la matrice extracellulaire. Les MMPs se retrouvent dans des processus physiologiques et pathologiques. Elles ont un rôle très complexe puisque qu'elles peuvent être sécrétées lors de cancer, ou avoir des effets anti-tumoral, ou bien les deux. De ce fait, peu d'essais cliniques les concernant sont réalisés.
- L'hypoxie joue également un rôle, en effet au cœur de la tumeur les cellules meurent d'ischémie et il y a sécrétion d'HIF (Hypoxia Inductible Factor). HIF est « un master gene » impliqué dans de nombreux cancers et ayant de nombreuses cibles.

Nouveau traitement : 1<sup>er</sup> anti-VEGF, ce sont des anticorps monoclonaux humanisés, ce traitement a montré une amélioration significative de la survie globale dans plusieurs cancers dont le cancer colorectal métastatique.

#### 6. Invasion et métastase :

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) peut être physiologique et tumorale.

Lors de cette transition du phénotype épithélial au phénotype mésenchymateux, il y a apparition de certains marqueurs.

Des marqueurs de fonctionnalité : migration augmentée, invasion augmentée, élongation de la forme de la cellule...

Des marqueurs moléculaires : N-cadhérine, vimentine et fibronectine sur-exprimées ; E-cadhérine sous-exprimée ; et  $\beta$ -caténine s'accumulant dans le noyau.

- La voie Wnt est impliquée dans le processus de métastase : accumulation de  $\beta$ -caténine dans le noyau et perte des E-cadhérine (perte de l'inhibition de contact).
- L'HIF agit aussi sur le processus d'invasion et de métastase : HIF entraîne la transition épithélio-mésenchymateuse.

Conclusion : Plusieurs altérations sont nécessaires pour acquérir le phénotype tumoral. Toutes ces possibilités de mutation obligent à des traitements variés et de multiples combinaisons d'inhibiteurs doivent être délivrées.