

COURS D'ONCOLOGIE FONDAMENTALE
DCEM1
13 décembre 2010
F. PEDEUTOUR

PROCESSUS DE CANCERISATION AU NIVEAU CELLULAIRE

Le cancer est une **maladie de la cellule**, causée par une dérégulation du programme génétique cellulaire. Ainsi, il s'agit d'une **pathologie de l'ADN** qui aura pour conséquence la **prolifération incontrôlée** de cellules anormales avec envahissement local ou à distance.

I. PROLIFERATION, DIFFERENCIATION, VIEILLISSEMENT ET MORT DES CELLULES NORMALES

La cellule se divise pour donner une autre cellule identique lors de la **mitose**, une des étapes d'un **cycle cellulaire** bien défini et contrôlé.

Au cours du cycle cellulaire normal, il existe des **étapes de contrôle**, qui peuvent conduire à :

-des arrêts temporaires, pour réparation

-des arrêts définitifs s'il s'est produit trop d'anomalies non réparables.

La cellule possède donc des outils internes de prévention, tels que des **systèmes de réparation de l'ADN**, ou de « **suicide** », pour limiter la survenue d'anomalies transmissibles aux cellules filles.

L'entrée dans le cycle cellulaire est déclenchée par une suite de signaux multiples qui entraînent l'activation successive de diverses protéines, allant de la membrane jusqu'au noyau via le cytoplasme : **signalisation en cascade**.

Les cellules d'un individu comportent le même génome mais tous les gènes (environ 25 000 chez l'homme) ne s'expriment pas de la même façon. Après l'étape de prolifération embryonnaire, les cellules normales vont se **différencier**. Elles produiront différentes protéines selon l'étape de développement, leurs fonctions et leur localisation dans le corps humain.

La cellule normale a une **durée de vie limitée**, elle ne peut pas effectuer un nombre infini de divisions. Elle vieillit en subissant un phénomène de **sénescence**. Lors de ce vieillissement, les **télomères**, qui sont les extrémités protectrices des chromosomes se raccourcissent à chaque division. Après un certain nombre de divisions, ou en cas d'anomalies non réparables du génome, la cellule entre en "**apoptose**" (**mort cellulaire programmée**).

II. CARACTERISTIQUES DES CELLULES TUMORALES : PROCESSUS DE CANCERISATION

Monoclonalité

Une tumeur est une prolifération cellulaire **monoclonale**, c'est-à-dire que toutes les cellules dérivent de la même cellule d'origine. Cette monoclonalité n'exclut pas l'hétérogénéité

d'anomalies acquises progressivement dans la tumeur par la suite. Actuellement de nombreux travaux de recherche sont menés dans le domaine des cellules souches tumorales, qui pourraient être à l'origine de clones de cellules tumorales. Ces cellules souches ont à la fois une capacité d'auto-renouvellement et un potentiel prolifératif illimité (une cellule souche produit à la fois d'autres cellules souches et des cellules tumorales proliférantes). La résistance des cellules souches aux traitements pourrait expliquer des récurrences à très long terme, alors que la tumeur semblait avoir été éradiquée.

Transformation tumorale : Processus d'étapes multiples et successives

On définit une séquence d'événements comprenant des phénomènes d'initiation, de promotion puis de progression

La transformation cancéreuse est due à une **altération de l'information génétique**. Ce processus d'étapes multiples et successives va impliquer l'apparition d'une **anomalie initiale** sous l'influence de **facteurs exogènes** (tabac, radiations, U.V, agents chimiques mutagènes, alcool, virus...) ou **endogènes** (prédisposition génétique).

L'altération initiale (mutation, perte allélique, translocation, délétion...) est suivie par l'apparition d'autres anomalies génétiques.

Phénomène de coopération

La cellule se transformera progressivement sous l'**action coopérative** de divers facteurs qui provoqueront des **gains ou des pertes de fonctions** : certains gènes vont être suractivés alors que d'autres seront inactivés.

Ainsi, le processus de cancérisation est un phénomène qui nécessite des étapes multiples et la coopération entre différents mécanismes.

Modification des caractéristiques de prolifération, différenciation et sénescence

Le clone cellulaire tumoral va échapper aux modes de prolifération de cohabitation cellulaire normale, ainsi qu'à la sénescence et l'apoptose. En particulier, les cellules tumorales **échappent aux points de contrôle du cycle cellulaire et aux systèmes de réparation des altérations de l'ADN**.

Modifications morphologiques

Les cellules tumorales vont acquérir des **caractéristiques morphologiques particulières**, que l'on pourra mettre en évidence lors du diagnostic cytologique ou histologique : modification de la forme du noyau, atypies, augmentation du nombre des mitoses, perte des caractères de différenciation...

III. ETAPES EXPERIMENTALES DE CANCERISATION

Le caractère multi-étapes de la prolifération tumorale apparaît également à l'observation de cellules tumorales en culture (*in vitro*) ou *in vivo*.

On distingue plusieurs stades :

- les cellules **immortalisées**, capables de prolifération illimitée *in vitro*
- les cellules **transformées**, qui ont perdu l'inhibition de contact avec les autres cellules en formant des **foyers** cellulaires et deviennent indépendantes vis-à-vis des facteurs de croissance (**autocrinie**)
- les cellules **tumorigènes**, capables d'induire la formation de tumeurs après injection chez des souris immuno-déficientes (par exemple : souris « *nude* »).

IV. LES ONCOGENES : « ACCELERATEURS » DU PROCESSUS DE TRANSFORMATION

1. Identification des oncogènes viraux et des oncogènes cellulaires : une succession de découvertes majeures en cancérologie

Les oncogènes ont été initialement identifiés par le biais de virus tumorigènes. En 1911, Peyton Rous a découvert qu'une tumeur conjonctive maligne du poulet, ou **sarcome du poulet**, pouvait être transmis d'un animal à l'autre par l'injection de particules ultra-filtrables obtenues à partir du broyat tumoral filtré (donc des particules plus petites que la taille d'une cellule). Cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1966. En 1963, Dulbecco (prix Nobel 1975) montra que l'élément tumorigène du sarcome du poulet contenu dans le filtrat était un virus. Puis, il a été démontré que le **virus du sarcome de Rous** contenait un gène, *v-src* (*prononcer « sarc »*), qui renfermait à lui seul toute l'activité transformante.

En 1979, Bishop et Varmus (prix Nobel 1989) ainsi que Stehelin ont montré que ce gène existe également de façon normale dans toutes les espèces animales, dont l'homme (ce qui a fait dire à Bishop : « les ennemis sont parmi nous »).

La découverte de ce premier oncogène, *c-SRC* grâce à l'étude d'un modèle viral a été suivie par l'identification de nombreux autres oncogènes cellulaires. Certains ont également été découverts par cette « filière virale ». D'autres oncogènes ont été identifiés par des méthodes différentes. Lorsque cela a été suivi de leur implication dans des anomalies chromosomiques observées dans des cellules tumorales, on a parlé de « filière cytogénétique ». De plus de nombreux oncogènes ont été découverts grâce à leurs propriétés transformantes, c'est à dire à leur capacité d'induire un phénotype malin à des cellules lors de manipulations expérimentales. On parle alors de « filière transformante ».

2. Définition et mode d'action des oncogènes

Un «**proto-oncogène**» est un gène normalement présent dans le génome. Les proto-oncogènes codent pour des protéines qui jouent à l'état normal un **rôle crucial dans la cascade de signalisation cellulaire**. Ce sont par exemple des facteurs de croissance, des récepteurs transmembranaires aux facteurs de croissance, des protéines cytoplasmiques de transmission du signal, ou encore des protéines nucléaires comme des facteurs de transcription ou de contrôle de la réplication de l'ADN.

Les proto-oncogènes deviennent «**oncogènes**» dans des conditions particulières à l'issue de phénomènes d'**activation** qui leur confèrent des **propriétés transformantes**.

Il est à noter qu'actuellement on tend à ne plus employer le terme « proto-oncogène », mais seulement le terme « oncogène », pour simplifier, que l'on parle de la forme non activée ou activée.

Le résultat de cette activation est un **gain de fonction**. L'activation d'un oncogène aura un **effet dominant** : l'activation d'un seul des deux allèles sera suffisante. Cette activation se produit sous l'influence de différents mécanismes.

Schématiquement, nous distinguerons **cinq principaux mécanismes de gains de fonction par activation des oncogènes** :

a) Augmentation du nombre de copies par phénomène d'amplification génomique

L'amplification génomique est l'**augmentation anormale du nombre de copies** d'un gène ou d'une région chromosomique (de 5 à plus de 100 copies au lieu des deux exemplaires comme dans les cellules normales).

L'amplification d'un oncogène entraîne une **augmentation de son expression**, ce qui confère un **avantage sélectif** à la cellule tumorale. Les gènes fréquemment amplifiés dans les tumeurs appartiennent souvent à la famille des oncogènes *MYC* et *RAS*, aux familles de récepteurs de facteurs de croissance comme *ERBB1*, *ERBB2*, *FGFR1*, *FGRF2*, ou des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire comme *CCND1*, *MDM2*, *CDK4*...

b) Activation d'un oncogène par remaniement de structure chromosomique

Certains remaniements chromosomiques, comme les **translocations** (échange de fragments chromosomiques entre deux chromosomes) sont responsables de l'activation d'un oncogène situé à **proximité immédiate ou dans un des points de cassure** sur le chromosome. La filière cytogénétique, c'est-à-dire l'étude du caryotype des cellules tumorales a permis au cours des 20 dernières années l'identification de nombreux oncogènes activés dans des types variés de cancers (leucémies, lymphomes, carcinomes, sarcomes...).

Exemple d'activation par formation d'un gène de fusion : modèle de la leucémie myéloïde chronique

Dans de nombreuses tumeurs, le caryotype montre des translocations chromosomiques spécifiques qui vont avoir pour conséquence la **fusion anormale de deux gènes** et la formation d'un **gène hybride ou « chimérique »**. La première translocation de ce type ayant été identifiée est la **translocation t(9;22) observée dans la leucémie myéloïde chronique**. Cette translocation entraîne la cassure de l'oncogène *ABL*, situé sur le chromosome 9 et du gène *BCR* situé sur le chromosome 22. La cassure est suivie de l'échange des fragments chromosomiques puis de la fusion de la partie 3' de *ABL* avec la partie 5' de *BCR*. Le gène hybride ou chimérique *5'BCR-ABL 3'* code pour une **protéine anormale**, composée d'une partie de la protéine BCR et d'une partie de la protéine ABL, qui a une activité tyrosine kinase.

La détection du gène de fusion *BCR-ABL* est un moyen d'aider au diagnostic d'une leucémie myéloïde chronique, en complément des paramètres biologiques et cytologiques, et de suivre l'évolution de la maladie chez un patient. De plus, il a été récemment mis au point des médicaments qui agissent spécifiquement sur l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL. Nous pouvons citer l'imatinib mesylate (nom commercial : Glivec) qui est un de ces inhibiteurs de tyrosine kinase actif sur la protéine BCR-ABL. **Ainsi, la découverte des oncogènes impliqués dans la translocation t(9;22) des leucémies myéloïdes chroniques a été directement utile pour le suivi et le traitement des patients.**

c) Activation d'un oncogène par mutation ponctuelle : modèle des gènes de la famille *RAS*

Lorsqu'on transfecte de l'ADN tumoral dans des cellules normales, elles acquièrent un pouvoir transformant. Il est ensuite possible d'isoler le **gène responsable de la transformation** (variable selon le type d'ADN tumoral). Ce type d'expérimentation d'acquisition de pouvoir transformant (« filière transformante ») a permis par exemple d'identifier la famille des oncogènes *RAS*.

Les protéines *RAS* intra-membranaires sont des petites protéines du type « G ». Elles font partie de système de transduction des signaux mitogènes vers le noyau. Cela veut dire que lorsqu'un signal active ces protéines, elles vont elles-mêmes déclencher une cascade d'activation en chaîne qui entraînera l'entrée de la cellule en mitose. Par exemple, l'activation du récepteur du facteur de croissance épithélial REGF (ou *EGFR* : *epithelial growth factor receptor*) qui est situé sur la membrane cytoplasmique va entraîner l'activation de la protéine K-RAS, située en aval, sous la membrane.

De nombreux types de cancers, dont 50% des cancers du côlon et 70% des cancers du pancréas, sont associés à une **mutation d'un gène RAS**. Ce sont généralement des **mutations ponctuelles** (c'est-à-dire des mutations n'affectant qu'une paire de base, non visibles au caryotype) affectant toujours les mêmes codons, en particulier les codons n°12 et 13 du deuxième exon.

La mutation du gène RAS va rendre la protéine RAS active en permanence, ce qui aura un effet sur la cascade de signalisation cellulaire par la voie des MAP-kinases et une activation permanente anormale de la mitose. Si l'oncogène *K-RAS* est muté, des médicaments de type anticorps monoclonaux qui inhibent REGF ne vont pas pouvoir être actifs. En effet ces anticorps inhibent l'activation de K-RAS induite par l'activation de REGF, mais si K-RAS est activé de façon permanente par la mutation de son gène, l'administration de l'anticorps n'a pas d'effet. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché de ce type de médicaments dans le cas des cancers colo-rectaux indique qu'une analyse moléculaire de la tumeur doit être pratiquée avant toute prescription, afin de déterminer le statut mutationnel de K-RAS. Si K-RAS est muté, il sera inutile, de prescrire ce type d'anticorps au patient.

d) Activation d'un oncogène par intervention d'un virus

Après infection d'une cellule par un virus, l'insertion du génome viral à proximité immédiate d'un oncogène peut entraîner une dérégulation activatrice de ce gène. Il s'agit d'un phénomène décrit dans des cancers chez **l'animal**. Citons par exemple le virus de la leucose aviaire (qui est un virus de type « oncogène lent cis-activateur ») qui active l'oncogène *c-myc*. Mais ce mécanisme d'activation n'est pas répandu chez l'homme.

En effet, chez l'homme, si environ 15% des cancers sont dus à des virus (cancer du col de l'utérus, hépatocarcinome...) l'intégration du virus dans le génome de la cellule tumorale se produit généralement de manière aléatoire (et non pas à proximité d'un oncogène spécifique). Le génome viral intégré dans le génome cellulaire hôte codera ensuite pour des protéines qui interféreront avec d'autres protéines cellulaires de l'hôte (par exemple inactivation de P53, RB ...) et participeront ainsi de manière indirecte au mécanisme de cancérisation.

e) Modifications épigénétiques

L'information génétique peut parfois être perturbée par des mécanismes qui n'affectent pas directement la séquence d'ADN en elle-même (c'est à dire qu'il n'y a pas d'anomalie quantitative de l'ADN ni de modification de la séquence nucléotidique de l'ADN). Il peut se produire des modifications **épigénétiques** touchant l'environnement immédiat des gènes et qui altèrent leur expression (cela peut être une surexpression comme au contraire une inhibition de l'expression). Ainsi ces modifications peuvent être réversibles, mais elles peuvent aussi s'installer durablement et se propager aux cellules filles.

Les principales modifications épigénétiques sont: 1) des modifications des histones (protéines constituant la chromatine); 2) des modifications chimiques (méthylation notamment) ; 3) un remodelage de la chromatine

Par exemple, une hypométhylation entrainera une surexpression d'un gène.

On emploie le terme de « méthylome » pour l'étude des profils de méthylation dans un génome.

f) Conclusion

Ainsi, quel que soit le mécanisme d'activation d'un oncogène : amplification, translocation chromosomique, mutation ponctuelle, hypométhylation..., le résultat est le même.

La conséquence est une activation anormale d'un gène ayant des fonctions très importantes dans la signalisation cellulaire. C'est cette activation anormale, de type dominant, qui va participer à la cancérisation.

V. LES GENES SUPPRESSEURS DE TUMEURS OU ANTI-ONCOGENES : « FREINS » DU PROCESSUS DE TRANSFORMATION

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes qui codent pour des **protéines ayant un rôle régulateur de la croissance cellulaire ou de la différenciation**. Ici, à la différence des oncogènes, c'est l'**inactivation**, la **perte de fonction**, qui va contribuer au processus de cancérisation. Il s'agit d'un phénomène **récessif**, car il faudra **la perte ou l'inactivation des deux allèles pour entraîner le phénomène de cancérisation** (Figure 3). Ce caractère récessif avait été montré dès 1988 par Harris qui observa que la croissance de cellules tumorales murines était arrêtée par fusion somatique avec des cellules normales.

1. Hypothèse des deux évènements (« two-hit ») de Knudson

La théorie de Knudson

En 1971, **Knudson** a émis une hypothèse qui est la base du mode d'action des gènes suppresseurs de tumeurs.

Cette théorie suppose l'**apparition de deux mutations successives touchant les deux allèles d'un gène, dans une même cellule** (Figure 4). La première mutation n'a pas d'effet à elle seule, puisque l'autre allèle reste actif. Si le deuxième allèle est touché, il y aura inactivation de l'expression ce gène dans la cellule, ce qui participera au processus de cancérisation. On distinguera deux cas selon la nature (constitutionnelle ou somatique) du premier évènement :

Premier évènement constitutionnel, deuxième évènement somatique

Dans certains cas rares, la première mutation est **constitutionnelle** : présente dans toutes les cellules de l'organisme, souvent **héritée** d'un des parents (**mutation germinale**). Le premier évènement étant déjà présent dans toutes les cellules, il y aura une assez **grande probabilité pour qu'un deuxième évènement somatique** (c'est-à-dire acquis, non hérités, survenant de manière **acquise**, « par accident » au cours du développement) se produise dans une cellule et entraîne la cancérisation.

A noter : la présence d'une mutation constitutionnelle présente dans toutes les cellules de l'organisme est un phénomène rare : c'est pourquoi les cancers héréditaires sont rares, beaucoup moins fréquents que les cancers sporadiques. Mais lorsque cette première mutation rare est présente, alors il y a une grande probabilité pour qu'une deuxième mutation sporadique survienne dans au moins une cellule de l'organisme et favorise le processus de cancérisation. Ainsi, les patients porteurs de ces mutations sont rares, mais leur risque de développer un cancer est élevé.

Deux évènements somatiques

Dans d'autres cas, les deux évènements peuvent être **somatiques**. Le risque de survenue combinée de ces deux évènements successifs dans une même cellule sera faible. Ce risque est augmenté si l'individu est exposé à un environnement mutagène (tabac, radiations etc...)

Modèle du rétinoblastome

La théorie de Knudson a été validée initialement par l'observation de la survenue d'une tumeur oculaire de l'enfant, le rétinoblastome. Knudson avait remarqué que chez certains enfants, la survenue du rétinoblastome était très précoce, parfois bilatérale et dans des familles comprenant d'autres individus atteints de rétinoblastomes ou d'autres types de cancers alors que, chez d'autres enfants, la survenue était plus tardive, toujours unilatérale et isolée.

Les enfants atteints de la forme précoce familiale sont porteurs d'une mutation constitutionnelle (parfois d'une délétion constitutionnelle) d'un gène suppresseurs de tumeurs appelé *RB*, localisé sur le bras long du chromosome 13, en 13q14. Si, dans une cellule rétinienne une mutation accidentelle survient sur l'autre allèle du gène *RB*, cela entraîne le développement du rétinoblastome.

Dans d'autres formes sporadiques, deux mutations successives apparaissent dans la même cellule, permettant la cancérisation. Contrairement aux cas de mutations constitutionnelles, il y a alors un risque infime qu'un autre rétinoblastome survienne à nouveau, puisque ces deux mutations sont « accidentelles ». Dans ce cas, la mutations est localisée à la tumeur et ne pourra pas être transmise à la descendance .

2. P53 : le gardien du génome

Le gène p53

Le gène **P53** code pour une phospho-protéine nucléaire qui joue un rôle de régulateur de l'expression d'autres gènes. Il a été montré que P53 a un **effet anti-proliférateur au point de contrôle des phases G1/S du cycle cellulaire**.

Rôle dans l'intégrité du génome

En cas de dommage cellulaire (rayonnement, exposition à un mutagène...) l'arrêt temporaire du cycle sous le contrôle de **P53** permet à la cellule de procéder à la **réparation des altérations**.

-Si la réparation réussit, la cellule poursuit son cycle.

-Si la réparation échoue, l'arrêt est définitif et la cellule meurt par **apoptose**.

Ainsi, P53 assure le maintien **de l'intégrité du génome** en empêchant la réplication de l'ADN endommagé.

Conséquence de l'inactivation de P53

Les cellules tumorales présentant une **inactivation de P53** vont entrer dans le cycle cellulaire **malgré leurs altérations** et ainsi accumuler des mutations diverses permettant l'émergence de clones de malignité accrue.

Mutations sporadiques de P53

P53 est le **gène le plus fréquemment porteur de mutations somatiques dans les cancers sporadiques humains**, tels que cancers du colon, du foie de la vessie, du sein, de l'œsophage, de la prostate, du cerveau et leucémies.

Mutations constitutionnelles de P53

Des **mutations constitutionnelles** de **P53** ont été décrites chez des patients présentant le **syndrome de Li-Fraumeni**. Il s'agit d'un syndrome héréditaire rare caractérisé par des cancers divers tels que des sarcomes, des cancers du sein, de la cortico-surrénale, des leucémies et des tumeurs cérébrales. Il s'agit là encore d'une illustration de la théorie de Knudson, avec un premier évènement constitutionnel suivi d'un deuxième évènement somatique, tous deux touchant le gène **P53** par mutation ou délétion.

VI. LES SYNDROMES D'INSTABILITE GENOMIQUE ET LES GENES DE REPARATION

Nous avons vu que dans les cellules normales, les gènes de réparation permettent la correction des erreurs et empêchent qu'un ADN muté soit répliqué et que l'erreur soit transmise aux cellules filles. Parfois, la cellule ne peut faire face à la survenue de ces altérations, soit parce que le génome fait preuve d'une grande **instabilité** (les systèmes de réparation sont « débordés ») soit parce que les **systèmes de réparation sont déficients**. Dans tous les cas, un taux accru de mutations favorise l'apparition de cancers.

Exemple du cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC, syndromes de Lynch)

Ce cancer représente environ 1 à 3% des cancers colo-rectaux

Le système de réparation des erreurs d'appariement

Lors de la réplication, les erreurs de synthèse d'un nouveau brin d'ADN sont normalement corrigées immédiatement en grande partie par l'activité exonucléasique de la polymérase. Les erreurs restantes sont ensuite corrigées par le **système de réparation des erreurs d'appariements** (« mismatch repair »).

Mutation des gènes de réparation et cancer colorectal héréditaire non polyposique

Chez les patients atteints de cancer colorectal héréditaire non polyposique, ce système de réparation est déficient. Le cancer colorectal héréditaire non polyposique est dû à une **mutation germinale de gènes de réparation des erreurs d'appariement de l'ADN** (gènes connus pour l'instant : *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *PMS1*...). Toujours selon le modèle des deux événements de Knudson, une inactivation somatique du deuxième allèle sera nécessaire pour engendrer le processus d'instabilité.

Conséquences : hypermutabilité, instabilité des séquences micro-satellites et transformation

L'association des deux événements dans une cellule va conduire à un **phénotype cellulaire d'hypermutabilité**, détectable par la mise en évidence de l'instabilité de séquences répétées de l'ADN, appelées **séquences « micro-satellites »** (phénotype « **RER** » pour « replicative error »). Ce phénotype d'hypermutabilité aura pour conséquence l'apparition de mutations responsables de la transformation cancéreuse. On ne connaît pas la raison pour laquelle **la transformation cancéreuse ne touche que certains organes chez les patients HNPCC** alors que la déficience dans le système de réparation est aussi présente dans des cellules phénotypiquement normales.

Détection

-Evaluation du contexte clinique : patient jeune avec cancer non polyposique, atteinte du côlon droit, existence d'autres membres de la famille atteints

-Mise en évidence dans le tissu tumoral par méthodes de biologie moléculaire de l'instabilité des séquences microsatellites. Si on observe cette instabilité (phénotype RER+), qui est une conséquence du défaut du système de réparation, on pourra alors lancer la recherche de mutation d'un des gènes responsables

-La recherche sera préalablement orientée par immunohistochimie (recherche d'une expression des protéines codées par les gènes en cause) sur le tissu tumoral. Si on observe une anomalie d'expression correspondant à un des gènes responsables du syndrome, on pourra alors, sur examen sanguin, par des méthodes de biologie moléculaire, rechercher la mutation responsable chez le patient et les apparentés.

VII. MICRO-ARNs ET CANCERS

Les micro-ARNs correspondent à une nouvelle classe d'ARNs simple brins. Ils sont caractérisés par une très petite taille, 20 à 25 nucléotides au plus. Initialement découverts chez le ver *Caenorhabditis elegans*, ils sont très conservés dans toutes les espèces.

Ces micro-ARNs ne sont pas traduits en protéines. Ils sont codés par environ 3% du génome et exercent une action de régulation sur de nombreux autres gènes : environ 30% des gènes « classiques » (gènes codant pour des protéines) sont régulés par des micro-ARNs.

Les micro-ARNs exercent un contrôle sur la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose. Ils jouent à la fois des rôles d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs (« *oncomirs* »).

La caractérisation de profils d'expression des micro-ARNs s'avère très importante pour la classification et la compréhension des tumeurs et pourrait déboucher sur de nouvelles voies thérapeutiques.

VIII. TELOMERES ET CANCER

L'**extrémité des chromosomes** est « scellée » par une région spécialisée, le **télomère**. Les télomères ont pour rôle de **stabiliser** les chromosomes à leurs deux extrémités. Ils empêchent notamment la fusion entre les deux chromatides d'un même chromosome, ce qui entraînerait la formation de chromosomes dicentriques instables.

Les séquences télomériques sont constituées d'environ 250 à 1500 répétitions riches en G. Chez les vertébrés **la synthèse des télomères est effectuée par une enzyme, la télomérase. La télomérase n'est active que dans les gamètes**. Les tissus somatiques ne possédant pas d'activité télomérase, il va se produire une réduction progressive de la longueur des télomères au fil des divisions cellulaires. Ce phénomène de réduction de la longueur des télomères est associé au vieillissement et à la mort cellulaire (sénescence et apoptose).

Contrairement aux cellules normales, de nombreuses cellules tumorales possèdent une activité télomérase qui permet le maintien de l'intégrité des télomères au fil des divisions cellulaires, participant au caractère d'immortalité des cellules tumorales.

La mesure de l'activité de la télomérase est une voie de recherche importante en cancérologie. Dans certains cancers, et notamment les sarcomes, le maintien de la longueur des télomères peut s'effectuer par un autre mécanisme que l'activation de la télomérase, appelé « allongement alternatif des télomères » (ALT).

IX. APOPTOSE ET CANCER

Apoptose : mort cellulaire programmée

L'apoptose ou **mort cellulaire programmée** relève d'un mécanisme physiologique différent de la nécrose qui est une mort « brutale » et « accidentelle ». L'apoptose représente **l'issue naturelle du processus de vieillissement**.

Elle est une composante essentielle du développement et de **l'homéostasie** chez les organismes multicellulaires. C'est aussi un **mécanisme de protection** en cas d'infections ou d'erreurs non réparées du code génétique. **Dans les cellules tumorales on observe très fréquemment une inhibition de l'apoptose.**

BCL2 et gènes anti-apoptotiques

Les **gènes anti-apoptotiques sont des gènes dont l'activation inhibe la mort cellulaire**. Outre les membres de la famille des protéines **BCL2**, qui jouent un rôle prépondérant dans la régulation de l'apoptose, d'autres facteurs, comme les protéases cytoplasmiques ICE et des récepteurs de surface tels que les TNFR (tumor necrosis factor receptor) exercent aussi une action importante dans l'inhibition de l'apoptose.

X. COOPERATION DES DIFFERENTS SYSTEMES IMPLIQUES DANS LA CANCERISATION

Coopération oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

Il est maintenant prouvé **que l'activation de plusieurs oncogènes associée à l'inactivation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs sont nécessaires pour l'acquisition d'un phénotype néoplasique complet**. Certains oncogènes préviennent du phénomène de sénescence et de mort cellulaire programmée, et ont ainsi une **action immortalisante**.

D'autres gènes réduisent le besoin en facteurs de croissance et induisent des modifications de l'aspect des cellules entraînant un phénomène prolifératif accru, insensible à toute régulation. **Les signaux venant des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs convergent vers un point-clé : le contrôle du cycle cellulaire.** En particulier, la **transition entre phases G1 et S** représente une étape critique.

Exemple du cancer colique

Un des exemples les mieux connus illustrant le phénomène de coopération entre différents facteurs tumorigènes est celui du **développement d'un cancer colique**.

Un premier événement dans une cellule de la **muqueuse intestinale** est constitué par une mutation dans le gène *APC* (Adenoma Polyposis Coli). Cette première mutation entraîne une hyperplasie et est suivie par une série d'autres mutations successives, touchant notamment les gènes *MCC* et *DCC* au stade de **transformation en adénome**, puis les gènes *P53* et *RAS* au **stade d'adénocarcinome**, objectivé par une prolifération cellulaire accrue. L'accumulation de mutations s'accompagne ensuite de **l'invasion au travers de la membrane basale au stade de carcinome invasif, puis à l'invasion métastatique**.