



# Caractéristiques du cancer



## 1) Notion de sélection clonale

♥ Cancer = ensemble de cellules issues d'une seule cellule

Les cellules cancéreuses sont dites **hétérogènes**. En effet, au cours de la progression de la tumeur les cellules cancéreuses ont acquis des propriétés différentes qui leur confèrent des propriétés intéressantes.

C'est assez similaire à la **théorie de l'évolution**, dans laquelle les caractéristiques et gènes intéressants sont conservés chez les espèces (vous vous souvenez peut-être des papillons de nuit et de jour des cours de terminale). Ici c'est presque le même principe mais avec les cellules cancéreuses.

Lors d'une thérapie, on peut réussir à éliminer 95% des cellules cancéreuses mais cela ne suffit pas toujours puisque les 5% des cellules restantes auront acquis la **mutation de résistance à la thérapie** et pourront reformer une tumeur dont les cellules auront cette mutation.

⇒ On a ici la **sélection** des cellules possédant les caractéristiques les plus intéressantes pour la survie de la tumeur.

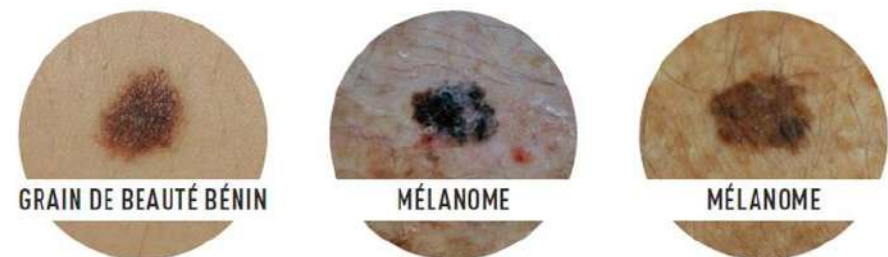
## 2) Perte de la sénescence

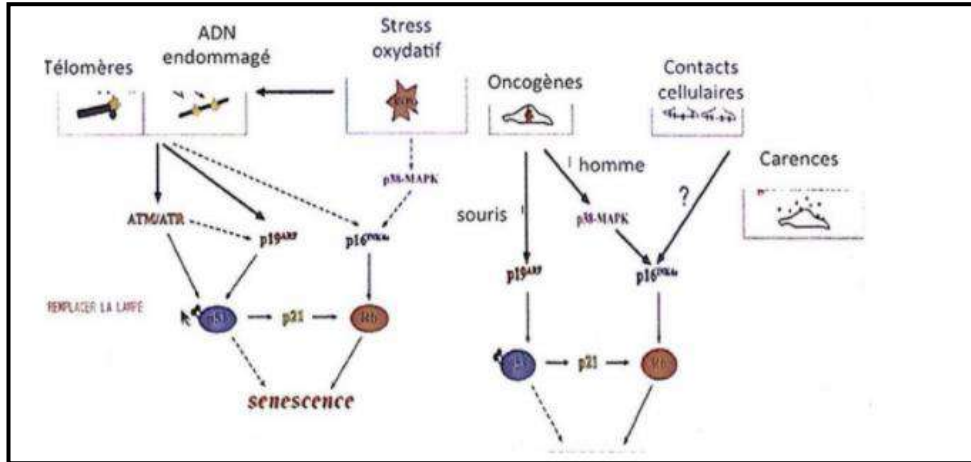
RAPPEL : La sénescence est une barrière contre les phénomènes pro-oncogénique.

Exemple des grains de beauté : les grains de beauté sont dans la plupart des cas liés à une **activation oncogénique de Ras**. Les grains de beauté, souvent formés à la suite d'un épisode de **stress oncogénique** ou d'altération des télomères, sont constitué de **mélanocytes sénescents** dont la taille ne change pas.

Si les mélanocytes sénescents sont soumis à un **stress important**, la barrière de la sénescence peut se lever et le processus de cancérisation peut se mettre en route. On passe donc d'un grain de beauté sain à un mélanome.

*NB* : Les cellules cancéreuses d'un mélanome peuvent croître à l'inverse d'un mélanocyte sénescents.





Ce tableau montre les différentes voies qui peuvent intervenir dans le cas de stress oxydatif ou encore en cas de présence et d'activation d'oncogènes.

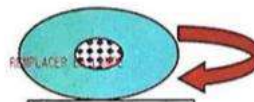
### 3) Autonomie de croissance

La cellule cancéreuse acquiert la possibilité de **se diviser** lorsqu'elle le veut : elle devient **autonome**. On assiste ainsi à une perte de l'interaction avec le milieu extracellulaire.

Cela peut être lié à :

- Une **surexpression des facteurs de croissance et des cytokines**

- ⇒ Sécrétion de ses propres facteurs de croissance
- ⇒ Stimulation **autocrine**
- ⇒ Nécessaire à la prolifération oncogénique



*Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.*

⇒ Exemple : On introduit chez une souris une cellule humaine immortalisée. Rien ne se produit. Puis on ajoute le facteur de croissance PDGF est le processus de cancérisation se met en route.

- Une **suractivation du récepteur**

- ⇒ Surexpression des formes normales du récepteur
- ⇒ Surexpression des formes mutées du récepteur (augmentation de la sensibilité du récepteur pour moins de ligand)

### La médecine personnalisée

La **médecine personnalisée** permet d'adapter les traitements en fonction des caractéristiques des cancers de chaque patient.

➤ Quels traitements ?

- Inhibiteurs des **récepteurs tyrosine kinase** qui va bloquer une voie oncogénique majeur (ex : imatinib contre les leucémies myéloïdes)
- Inhibiteur du **ligand** : les **anticorps monoclonaux humanisés** (médicament de la famille des -mab (monoclonal anti-body)).

Ces thérapies sont efficaces mais au bout d'un certain temps, certaines cellules cancéreuses parviennent à contourner la maladie et recommencent à croître donc on passe à des trithérapies (utilisation de trois principes actifs).

L'**intégrine** est une protéine faisant le lien entre la matrice extra-cellulaire et la cellule et est également un transducteur du signal. Si la cellule cancéreuse parvient à échapper aux signaux de l'intégrine, elle peut échapper aux signaux

**antiprolifératifs.** Effectivement, les cellules cancéreuses, en perdant ce contact avec la MEC, vont pouvoir se développer et échapper à tout signal qui l'empêcherait de proliférer.

#### 4) Rôle de la sénescence dans la cancérisation

##### Expérience chez la souris :

- ✓ On mélange des cellules épithéliales et des fibroblastes => tout va bien
- ✓ On mélange des cellules épithéliales et des fibroblastes sénescents. => tout va bien
- ✓ On mélange des cellules épithéliales transformées et des fibroblastes. => tout va bien
- X On mélange des fibroblastes sénescents et des cellules épithéliales transformées => développement d'une **tumeur**

Pourquoi les fibroblastes sénescents et les cellules épithéliales transformées ont permis le développement d'une tumeur ?

Le **contexte des fibroblastes sénescents** est favorable au passage de la cellule transformée en cellule cancéreuse. On retrouve un **effet paracrine** car les fibroblastes sénescents créaient un état inflammatoire et sécrètent des **facteurs de croissance** et des **métalloprotéases** pour favoriser le remodelage tissulaire.

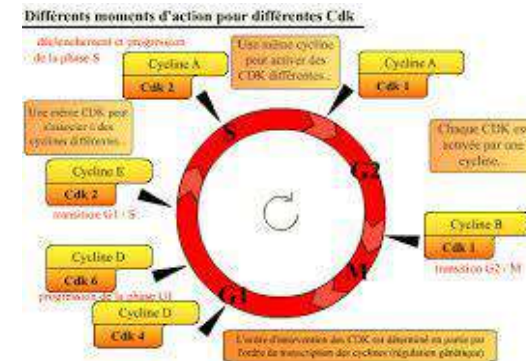
#### 5) Contrôle anormal du cycle

♥ Les couples **cycline CDK** sont des accélérateurs du cycle.

♥ **P16** est un frein du cycle cellulaire.

=> Les cellules cancéreuses ont tendance à surexprimer les couples cycline CDK ou à inhiber p16.

Le cycle ne suit donc plus son cours normal, on assiste à une division très importante.



#### 6) Résistance à l'apoptose

Rappel : L'**homéostasie** est la capacité fondamentale du vivant et de l'organisme à revenir à l'équilibre à la suite d'une perturbation. C'est un **mécanisme de régulation** qui permet de maintenir constant le nombre de cellules et repose sur un **équilibre** entre la division cellulaire et la mort cellulaire (ou sénescence).

Dans le cancer, on peut assister à un nombre **trop important de division** ou au contraire un nombre **trop faible d'entrée en apoptose**. Cela créait un

**déséquilibre** entre division et mort et le principe de l'homéostasie n'intervient plus. Plusieurs gènes peuvent être liés à ça :

=> **BCL2** (anti-apoptotique) = surexpression donc inhibition de l'apoptose

=> **p53/Bax** = inhibition donc inhibition de l'apoptose

=> **BAD** (pro-apoptotique appartenant à la famille des BCL2) = Inhibition donc inhibition de l'apoptose

Rappel : BAD désactive BCL2

=> **Apaf-1** = inhibition donc inhibition de l'apoptose (présent dans les mélanomes)

## 7) Néo-angiogénèse

### Définitions :

- ♥ L'angiogénèse est un processus normal de formation de vaisseaux sanguins.
- ♥ La néo-angiogénèse est un processus anormal de formation de vaisseaux sanguins

Les tumeurs **détournent** des vaisseaux pour avoir un **apport supplémentaire en oxygène**.

⇒ A partir d'un certain volume de tumeur, les cellules tumorales sont en manque d'oxygène ce qui empêche leur croissance.

Elles vont pouvoir augmenter la **concentration locale des vaisseaux**, qui seront pour la plupart **malformés** et **troués** ce qui peut entraîner des saignements.

### Rôle de HIF1 dans la néo-angiogénèse

Cette formation de nouveaux vaisseaux est permise par la **protéine HIF1**.

HIF1 est un **facteur de transcription** avec une sous-unité alpha et une sous-unité bêta. HIF1 va favoriser la vasodilatation, la néo-angiogénèse et augmenter la fréquence respiratoire.

Normalement, HIF1 est un détecteur de l'hypoxie qui interagit avec E3 ligase (VHL).

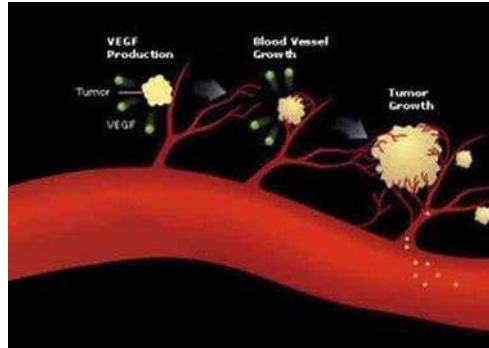
✓ Cette interaction doit obligatoirement passer par une hydroxylation qui est **DEPENDANTE** de l'oxygène.

- Dans des conditions **normales** dans lesquels le taux d'O<sub>2</sub> est **normal**, cette interaction est donc possible et permet donc la dégradation de HIF1.

- En condition d'**hypoxie**, le manque d'oxygène rend l'hydroxylation impossible et donc ne permet pas une dégradation de HIF1.

⇒ HIF1 peut activer la formation de VEGF, un facteur de croissance des vaisseaux sanguins. Cela va entraîner la formation de nouveaux vaisseaux.

Une densité vasculaire élevée est donc un facteur de **mauvais pronostic** et la néo-angiogénèse est donc une **cible thérapeutique** très importante.



## 8) Invasion et métastases

L'invasion signifie **invasion locale** au sein d'un tissu.  
La métastase signifie l'invasion des cellules cancéreuses aux tissus environnants par transport dans les vaisseaux sanguins ou

- ☹ Cette caractéristique des cellules cancéreuses est l'une des plus **dangereuse**.

Ce mécanisme de métastase peut passer par une **dédifférenciation**, c'est-à-dire que les cellules vont sortir de leur état pour en avoir un autre. Elles vont grâce à cette dédifférenciation pouvoir acquérir des **propriétés intéressantes** à leur mobilité.

Le passage de tumeur primaire à métastase ne se fait tout de même pas directement : on va passer par des **étapes**.

- ❖ Une fois que nous avons la **tumeur primaire**, nous allons passer à une **invasion locale**. Puis, les cellules cancéreuses vont passer dans le sang, c'est ce qu'on appelle une **intravasation**. On va appeler la sortie des cellules cancéreuses du compartiment une **extravasation**.

Des **micro-métastases** vont ensuite se former puis des **métastases**.

Une fois les cellules cancéreuses métastasées, elles vont devoir subir une transition inverse (dédifférenciation) afin de coloniser le nouveau tissu.

### Récap :

Tumeur primaire → Invasion locale → Intravasation →  
Extravasation → Micro-métastases métastases

Les cellules tumorales vont détruire la **lame basale** pour passer dans le sang grâce à la sécrétion de métalloprotéases (MMP) pour détruire le collagène ou encore la fibronectine.

La cellule tumorale va également détruire les molécules d'adhésion intercellulaire (cadhérines, protéines à domaine leptine, CAT...) puisqu'elles permettent des jonctions intercellulaires et sont souvent liés au cytosquelette par les caténines (béta-caténine).

La perte d'E-cadhérine va entraîner une perte d'inhibition de contact. Les intégrines qui permettent une liaison à la MEC, vont être également détruites. On assiste également à une protéolyse de la lame basale.

## 9) Instabilité génétique

- ⇒ Les cellules cancéreuses vont pouvoir acquérir toutes ces mutations grâce à un contexte d'instabilité génétique qui favorise l'effet mutateur et permet de créer des mutations bien plus rapidement que ce qui est normalement possible.

En effet, notre corps humain est doté d'un **système de réparation** très développé qui fait que la probabilité d'avoir une mutation est très faible.

Nous avons un taux de mutations fixé qui va permettre un **équilibre** entre la capacité d'évoluer et le fait d'éviter les maladies dues à des mutations.

Cet équilibre dépend des espèces.

- × On pourrait par exemple faire diminuer nos systèmes de réparation ce qui entraînerait un nombre moins important de cancer mais on évoluerait moins vite.
- × Au contraire, si on augmente nos systèmes de réparation, on aurait beaucoup plus de cancers mais on évoluerait plus rapidement.

*Voilouuu c'est la fin de cette fiche ! Si vous avez des questions ou des remarques, n'hésitez pas à me les faire sur le fofo !*

*Accrochez vous pour le S2, donnez tout et ne perdez pas de vue votre objectif !*

*Dédiii à mes ptits fillots d'amour (je cite Lison, Léa, Mathis, Maxime et Ylann), cœur sur vous*