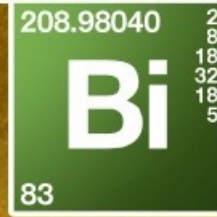
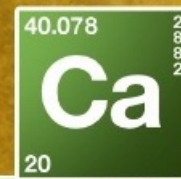


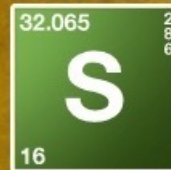
eaking



ocell



ncer



suite



# RAPPELS ET DEFINITIONS

Il y a des gènes qui sont impliqués dans les altérations génétiques et dans la tumorigenèse. Parmi eux, on définit 2 familles de gènes :

- Les oncogènes
- Les suppresseurs de tumeur

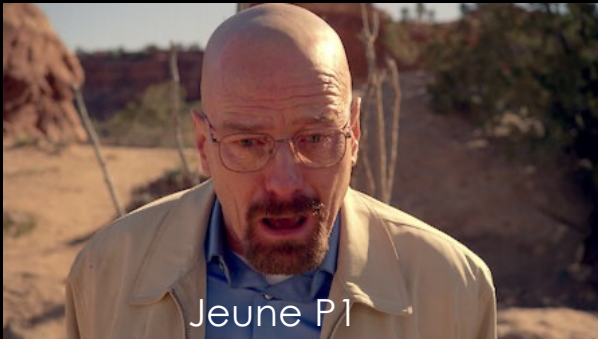
C'est la balance d'activité de ces gènes qui va déterminer si une cellule va basculer vers l'état cancéreux ou non.

Remarque : On utilise le terme "oncogène" mais il est évident qu'aucun gène n'a été sélectionné au cours de l'évolution pour créer des cancers

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

# RAPPELS ET DEFINITIONS

**Ces gènes sous leur forme "normale" sont dits « proto-oncogènes » mais s'ils sont surexprimés, lors d'une mutation gain de fonction par exemple, alors ils deviendront oncogéniques**



Jeune P1

Quand Gigi ne fait pas tomber des annales à l'exam et qu'il fait tomber la signa

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



## Les gènes suppresseurs de tumeur :

- régulent physiologiquement des phénomènes essentiels
- évite une prolifération anarchique des cellules
- Leur fonction essentielle est de réguler/freiner le cycle cellulaire
- Il faut une perte de fonction pour qu'ils ne remplissent plus leur rôles
- Mutation récessive





## Les oncogènes :

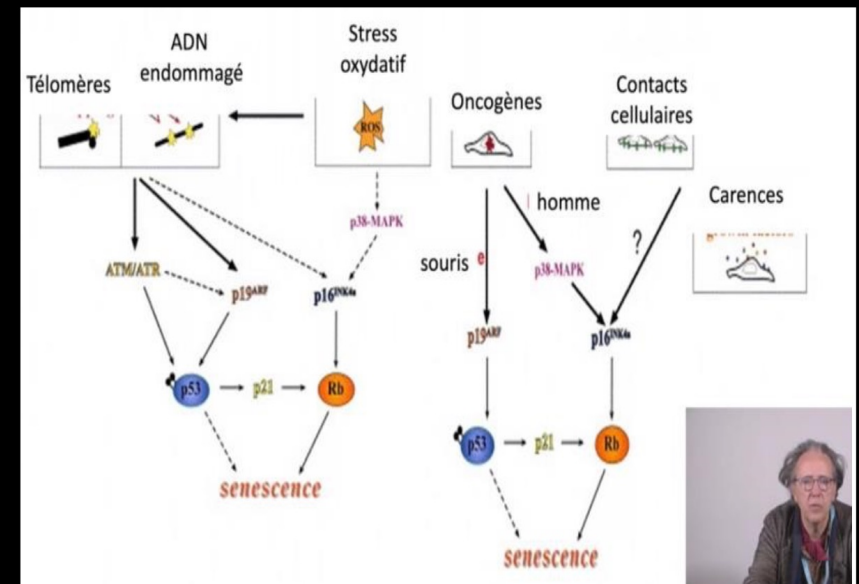
- **Fonctionnent des accélérateur du cycle cellulaire**
- **Mutation gain de fonction**
- **Mutation dominante :**
  - elle peut résulter d'une amplification ou d'un ajout de gène lors d'une « transduction virale »

## Développement d'un cancer :

- Il faut qu'un ensemble de caractéristiques soient acquises par la cellule malade
- L'instabilité génétique ainsi que l'aspect mutagène favorisent leur acquisition

## Objectif du cours :

- Comprendre l'ordre précis de ces événements
- Comprendre la nature des événements qui vont les générer





# LA PERTE DE LA SÉNESCENCE

La sénescence est une réponse cellulaire au stress, que ce soit :

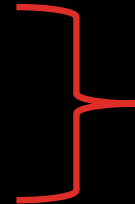
- Un stress génototoxique,
- Une perte excessive des télomères
- Une augmentation du stress d'oxydation
- L'action directe des oncogènes
- Une modification du contact entre les cellules
- Des carences nutritionnelles

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

# LA PERTE DE LA SÉNESCENCE

Elle est déclenchée par un certain nombre de voies de signalisation qui passent aussi par :

- - Des cascades de kinases de type PI3K, ATM/ATR
- - p19
- - Des inhibiteurs des couples cycline/CDK
- - p21, p16



Protéines de  
régulation du cycle  
cellulaire

Ils vont tous agir comme la protéine p53 qui est un facteur de transcription. Ou comme des régulateurs du cycle comme la protéine du retinoblastome (Rb) qui est le prototype du gène suppresseur de tumeur.

La sénescence est un arrêt permanent du cycle cellulaire, qui va freiner l'apparition de cancer.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



Par exemple : le naevus (aka grain de beauté) :

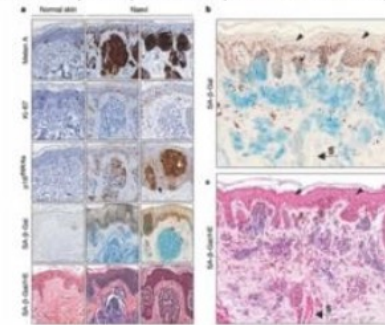
- formé de cellules précancéreuses
- accumulation de cellules sénescents qui vont empêcher la formation d'une dégénérescence cancéreuse de ce naevus en mélanome
- niveau histologique, un naevus normal est formé de l'accumulation de mélanocytes sénescents
- BRAF de la voie des MAP kinases qui va être muté et entraîner la prolifération d'un mélanocyte

Senescence comme un mécanisme suppresseur de tumeur

melanocytic nevi (moles) few grow >1cm <1:1000 progresses to melanoma



Les « grains de beauté » (naevi) sont composés de mélanocytes sénescents

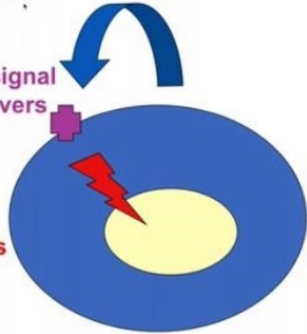


3 types d'altération contribuent à l'autonomie de croissance des cellules cancéreuses

Facteur de croissance (stimulation autocrine)

Transfert du signal de l'extérieur vers l'intérieur

Transduction intracellulaire et action sur les cibles

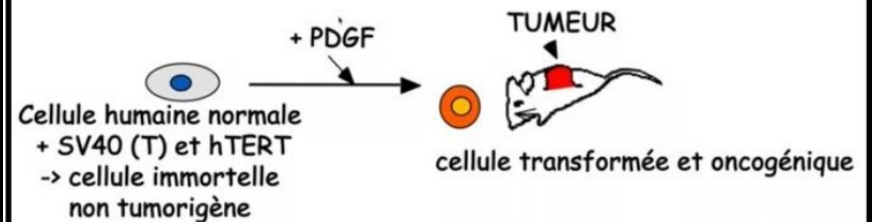


# L'AUTONOMIE DE CROISSANCE

- sursimulation d'un facteur de croissance
- surproduction des protéines transmembranaires
- transduction intracellulaire et une action sur les cibles qui est altérée et qui ne répond plus au signal et agit de manière constitutive

- **cellule immortelle non-tumorigène**
- **pas capable de former une tumeur**
- **facteur de croissance** comme le PDGF, on va **transformer** la cellule pré tumorale en **cellule tumorale**
- créer une signalisation à autonomie de croissance → agir sur les **récepteurs membranaires** avec supra-activation de récepteurs

La surexpression de PDGF peut contribuer à la tumorigénèse



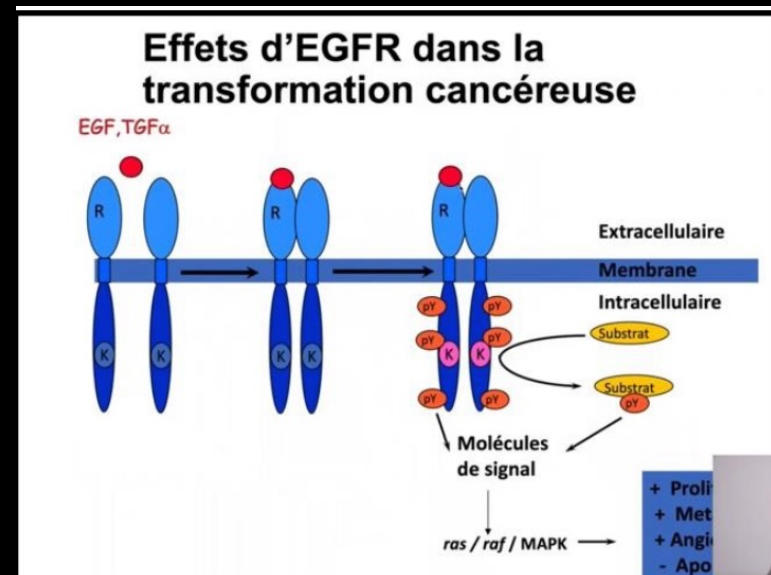
Surexpression de PDGF dans les glioblastomes

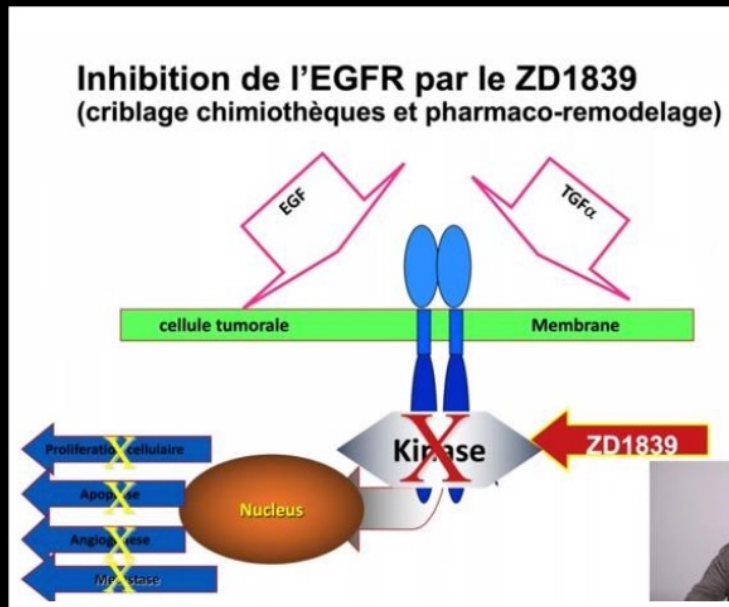
### Exemple d'effets d'EGFR dans la transformation cancéreuse :

Le récepteur de l'EGF (=EGFR) peut être muté dans le cancer, ce récepteur reconnaît l'EGF et TGF $\alpha$ .

Il va entraîner l'activation de son domaine kinase intracellulaire qui va passer par la voie des MAP kinases qui va activer la prolifération physiologiquement mais aussi supra-physiologiquement dans le cas du développement d'un cancer, de métastases et de l'angiogenèse.

Il va également inhiber l'apoptose





Les mécanismes de supra-activation de l'EGFR dans les tumeurs sont, soit parce que le gène est surexprimé ou les ligands peuvent être en excès.

Il peut y avoir des mutations constitutives qui vont augmenter la stabilité de la protéine ou sa résistance à l'inactivation.

Ces mécanismes contribuent à des gains de fonction supra-physiologiques entraînant une activation induite (= contraire à la règle, à l'usage) et une prolifération anarchique des cellules.

#### Surexpression de EGFR dans différentes tumeurs

|                 |          |
|-----------------|----------|
| Tumeurs ORL     | > 90%    |
| Poumon          | 40 - 80% |
| Sein            | 15 - 30% |
| Tumeurs Gliales | > 70%    |
| Vessie          | 40-70%   |
| Prostate        | 40-80%   |
| Colorectal      | 25 - 77% |
| Estomac         | 33%      |
| Pancreas        | 30 - 50% |

\* corrélation avec l'agressivité tumorale  
\* facteur de mauvais pronostic  
⇒ cible thérapeutique

Le récepteur EGFR est la cible de thérapeutiques de longue date qui sont les thérapies ciblées qui peuvent agir sur ce récepteur de différentes façons :

- Au niveau de la réaction avec le ligand
- Au niveau de son domaine kinase

Il peut y avoir beaucoup de formes différentes. C'est pour cela qu'en pratique courante on regarde l'expression d'EGFR pour avoir une médecine personnalisée et donner aux patients qui surexprime EGFR des thérapies ciblées. Ça concerne beaucoup de tumeurs

Il y a souvent une très forte corrélation avec l'agressivité tumorale et donc EGFR est une cible thérapeutique privilégiée.

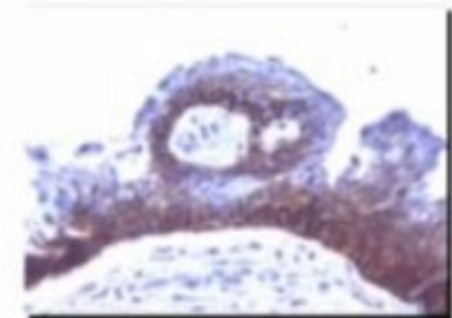


On voit l'**expression d'EGFR**  
dans ces images  
d'**immunohistochimie**  
montrant la formation  
progressive séquentielle d'un  
carcinome des bronche

On voit le stade dysplasique  
où on voit de manière plus  
foncée l'apparition d'EGFR  
puis un état pré-cancéreuse  
et enfin la formation du  
**carcinome** où il est **surexprimé**



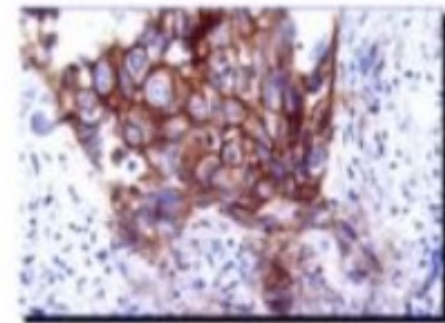
Epithélium normal



Dysplasie



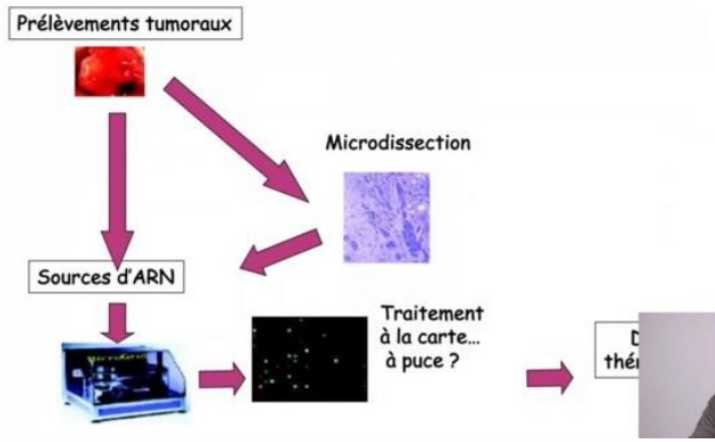
Dysplasie sévère



Carcinome



L'avenir : le ciblage thérapeutique  
=> définir l'identité moléculaire des tumeurs  
-> Quel est le profil des tumeurs répondant aux anti-EGFR ?



### L'avenir : le ciblage thérapeutique

La recherche de ces molécules est devenue un axe de recherche extrêmement important dans des labos publics et privés pour associer notre connaissance des spécificités moléculaires des tumeurs à l'action d'agents pharmacologiques adaptés

Le schéma pour ce type de recherche c'est qu'à partir de prélèvements tumoraux, on extrait leur ARN afin de connaître l'ensemble de l'ARN par des analyses transcriptomique (pour savoir si certains gènes sont surexprimés) et associer au patient la bonne réponse pharmacologique par rapport l'altération spécifique que ce patient a dans sa tumeur

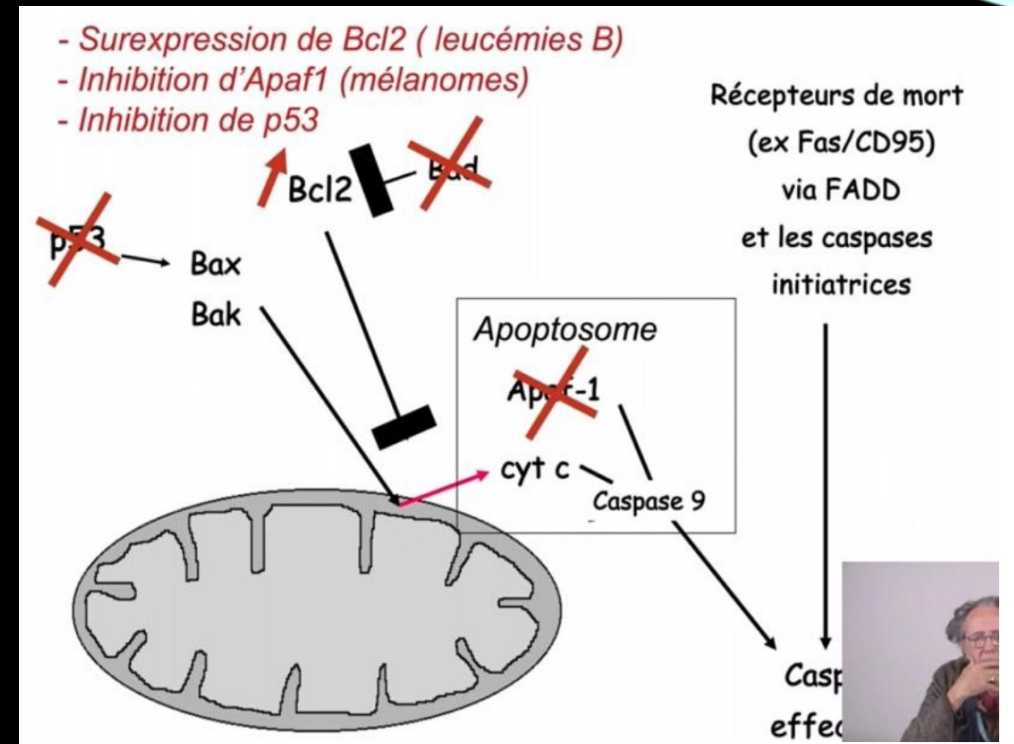
# LA RÉSISTANCE À L'APOPTOSE

La résistance à l'apoptose est aussi une caractéristique des cellules cancéreuses. Physiologiquement, elle empêche de manière définitive une prolifération anarchique, donc la cellule tumorale met en place toute une série de stratégies pour inhiber l'apoptose. Les 2 voies principales de l'apoptose :

- La voie intrinsèque : c'est donc la voie mitochondriale qui passe par le relargage de Cytochrome C dans le cytosol qui, associé à l'apoptosome, va entraîner l'induction des caspases effectrices
- La voie extrinsèque : elle passe par des récepteurs de mort et la voie du Fas et du FasL (= ligand de Fas) qui va activer de manière intracellulaire les caspases initiateuses qui vont converger vers les caspases effectrices

## La voie mitochondriale :

- contrôlée par des protéines → famille Bcl-2 est un (inhibiteur de l'apoptose en bloquant le relargage du Cytochrome C)
- Bcl-2 qui est donc surexprimé dans ces leucémies = dérégulation l'homéostasie normale des cellules B + empêchant leur apoptose



## Rappels

- p53 → active Bax → déclenche l'apoptose
- 50% de l'ensemble des tumeurs humaines vont avoir un gène p53 inhibé



# LA NÉOANGIOGENÈSE

- Une partie de la tumeur → souvent hypoxique
- tumeurs en prolifération → mélange entre les cellules hypoxiques en périphérie et nécrotiques au centre
- caractéristiques de tumeurs → modifier la microcirculation = "switch angiogénique"
- sécréter des molécules de signalisation tels que le VEGF
- appelle à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins autour de la tumeur, souvent mal formés = explique que les tumeurs soient hémorragiques

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

Ces vaisseaux vont contribuer à la fois à l'oxygénation des cellules tumorales mais aussi à la dissémination de ces cellules dans la circulation sanguine qui va donc favoriser l'apparition de métastases

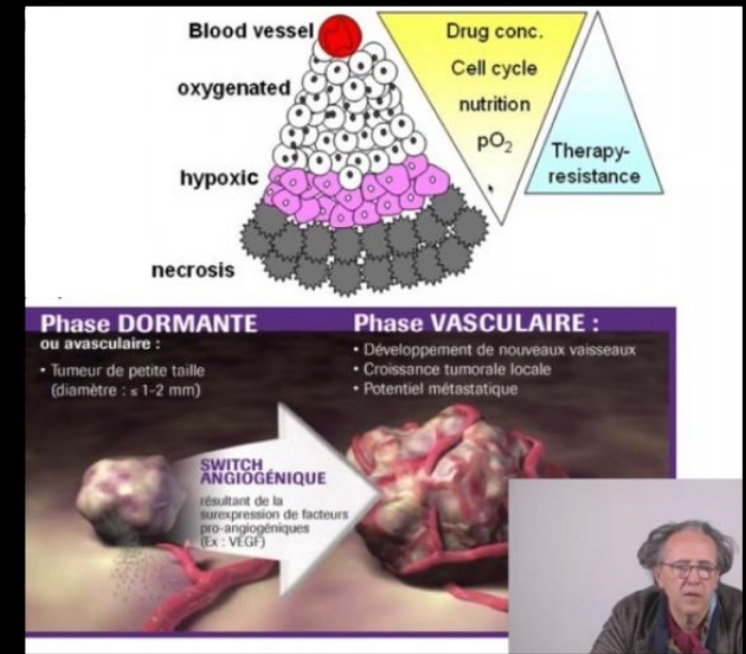
→ aspect négatif → l'effet des drogues de chimiothérapie  
→ diminuer en fonction de l'éloignement du vaisseau sanguin.

→ Déduction → La néoangiogenèse va permettre aux traitements de mieux atteindre la tumeur

Les traitements antinéoangiogéniques → peuvent avoir l'effet paradoxal de diminuer l'effet des chimiothérapies traditionnelles.

Grosses tumeurs → passent donc obligatoirement par une phase d'activation de l'angiogenèse

L'inflammation provoquée par la nécrose des cellules les plus éloignées peut aussi favoriser ce phénomène





# INVASION ET METASTASES

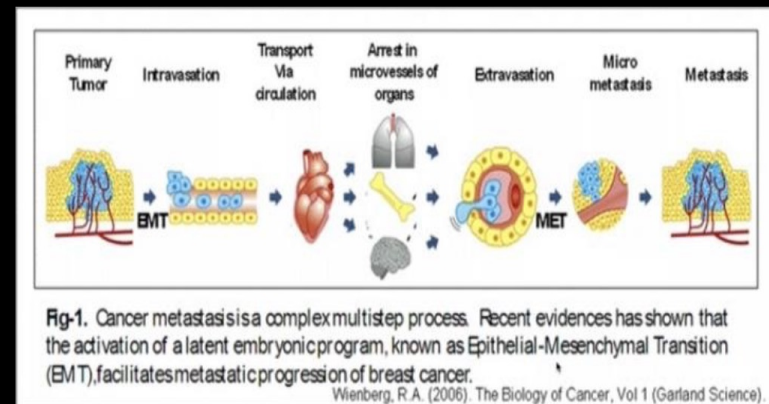
Mécanisme qui passe par plusieurs étapes :

- Une dédifférenciation : nommée Transition-Epithélio-Mésenchymateuse (EMT) qui permet à la cellule d'acquérir des propriétés de plasticité, d'invasion et de migration. Elle va envahir localement le tissu dans lequel elle est formée
- Un processus d'intravasation : elle va passer dans la circulation sanguine (favorisé par la néo-circulation autour de la tumeur). Le transport à distance s'effectue sous la forme de petits amas cellulaires qui peuvent rester dans le corps très longtemps avant de s'installer dans un nouvel organe en sortant de la circulation par le phénomène suivant

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite



- **Une extravasation** : Elle va sortir de la circulation pour rentrer dans le mésenchyme. Ainsi, les cellules vont reformer une niche avec un micro-cancer puis un cancer important cliniquement et qui forme donc la métastase
- **Une différenciation** : Une fois stabilisée ailleurs dans l'organisme, la cellule doit subir la transition inverse (MET) pour pouvoir coloniser sa nouvelle niche



# CONCLUSION

Le développement d'un cancer → obtention par ces cellules de caractéristiques nombreuses et complexes

→ Certaines altérations cellulaires → d'obtenir plusieurs de ces caractéristiques peut accélérer le phénomène

Les études actuelles prennent de plus en plus en compte l'importance du microenvironnement tumoral ainsi que les cellules détournées qui le composent



Nombres de pistes thérapeutiques se concentrent notamment sur l'interception des messagers chimiques dont les cellules cancéreuses usent afin d'asservir les cellules voisines.

On envisage de plus en plus le cancer non pas comme étant un problème lié à la cellule cancéreuse mais aussi lié au microenvironnement de la cellule cancéreuse que ce soit la néo-angiogenèse, la destruction tissulaire, la réaction stromale et encore plus récemment l'innervation de ces tumeurs par le système sympathique

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite

A photograph of two men wearing yellow hazmat suits and respirators. The man on the left is white with glasses, and the man on the right is Black with a beard. They are both looking towards the camera. The background is dark and indistinct.

MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION