

Le Cancer

I- Rappels et définitions :

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.

Ce sont les **modifications dans l'expression** de certains gènes qui vont entraîner un **caractère oncogénique**. Par exemple, prenons le gène **Ras** ++ (voie des MAP kinases) qui est un gène essentiel pour la **différenciation** et l'**homéostasie tissulaire** mais lorsqu'il est surexprimé il va devenir oncogénique.

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.

Les gènes **suppresseurs de tumeur** régulent physiologiquement des phénomènes essentiels Comme le cycle cellulaire, de façon notamment à éviter une prolifération anarchique des cellules. **Leur fonction essentielle est de réguler le cycle cellulaire.**

Au-delà de ces définitions fonctionnelles on a une **définition génétique** importante qui énonce que les **oncogènes** résultent de mutations **gain de fonction**, le gène sera alors encore plus actif après une amplification ou lorsqu'il est découplé des molécules de signalisation (ex : RAS).

Une mutation gain de fonction est **dominante**, elle peut résulter d'une **amplification** ou d'un ajout de gène lors d'une « **transduction virale** ». Une mutation dominante signifie qu'**un seul événement mutationnel** est **suffisant** pour conférer un caractère oncogénique à la cellule.

Les gènes suppresseurs de tumeurs sont des gènes qui vont **freiner naturellement le cycle cellulaire**. Pour qu'ils deviennent incapables de réguler le cycle cellulaire et d'empêcher une division anarchique et par la suite les cancers, ils ont besoin de perdre leur fonction. La **perte de fonction** d'un gène nécessite que les 2 allèles soient mutés : il faut **2 événements**.

Si vous est hétérozygotes pour un gène suppresseur de tumeur, ça passera inaperçu car sa copie joue toujours le rôle "freinateur". En revanche, si on perd le deuxième allèle (souvent dû à une **délétion**) on **perd l'hétérozygotie** (LOH) et vous allez basculer vers le **cancer**. Ce sont les notions de base liées à l'oncogénèse. (si vous comprenez pas go fofooooo)

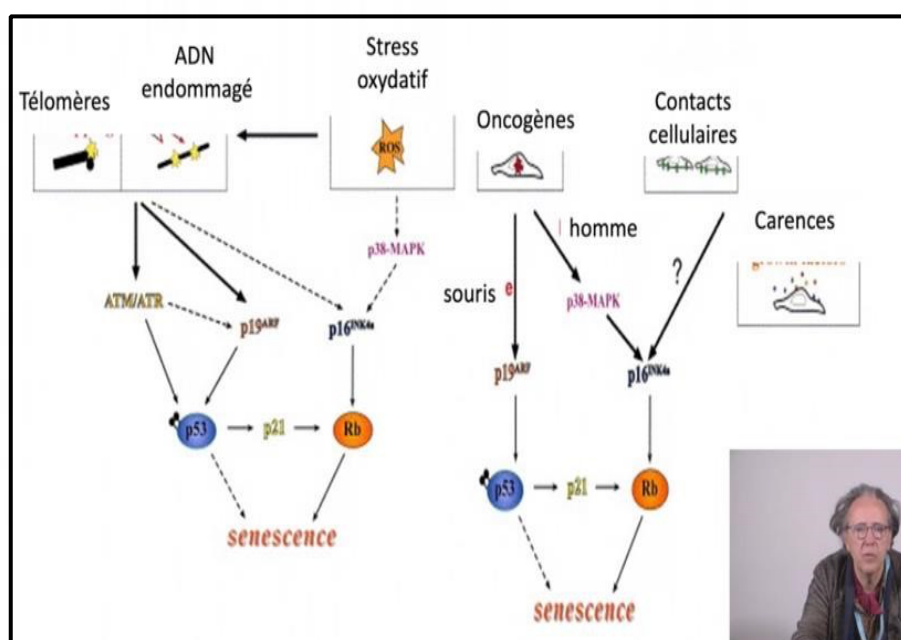
L'oncogénèse c'est aussi beaucoup d'autres phénomènes différents. Comme chaque type cellulaire et que chaque cancer est différent mais aussi que chaque patient dans ses modifications génétiques, épigénétique, etc. est différent, il existe la **médecine personnalisée** ou la **médecine de précision** afin d'adapter le plus possible le traitement.

Lorsqu'il existe beaucoup de différences entre les cancers et les patients, on acquiert un ensemble d'informations qu'il est difficile de traiter.

Dans les années 2000, un grand biologiste du cancer américain a fait une synthèse de la littérature à grande échelle. Il a regroupé l'ensemble des anomalies répertoriées dans tous les cancers dans des catégories de modifications cellulaires qui aboutissent au cancer : les caractéristiques acquises par les cellules cancéreuses.

Pour qu'un cancer puisse se développer, il faut que **l'ensemble de ces caractéristiques** soient **acquises** par la cellule malade. Il faut bien comprendre que **l'ordre** dans lequel les caractéristiques sont acquises ou la **nature** des événements qui vont les générer (génétiques, épigénétiques, etc.) peuvent être **différents**.

De plus, **l'instabilité génétique** ainsi que **l'aspect mutagène** favorisent leur acquisition car vous allez augmenter la fréquence de mutations oncogéniques ou de perte d'hétérozygotie des gènes suppresseurs de tumeur.



II- 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**

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 rétinoblastome** (Rb) qui est le **prototype du gène suppresseur de tumeur**.

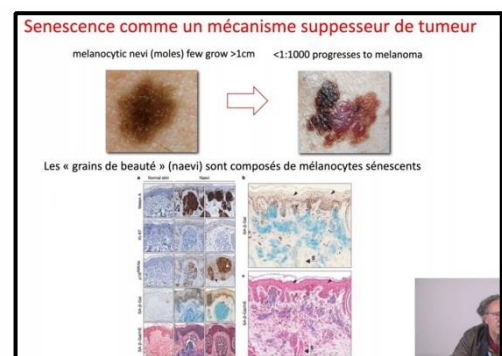
La sénescence est un **arrêt permanent** du cycle cellulaire, qui va **freiner l'apparition de cancer**.

Par exemple : le naevus (aka grain de beauté)

Il est formé de cellules précancéreuses, il y a une accumulation de cellules sénescents qui vont empêcher la formation d'une dégénérescence cancéreuse de ce **naevus en mélanome**.

Au niveau histologique, un **naevus normal** est formé de **l'accumulation de mélanocytes sénescents** qui sont généralement dus à la **mutation d'un oncogène** :

BRAF de la voie des MAP kinases qui va être muté et entraîner la **prolifération d'un mélanocyte** (à l'image d'une colonie sur une boîte de Pétri). Au bout d'un certain nombre de divisions les mélanocytes vont déclencher ce

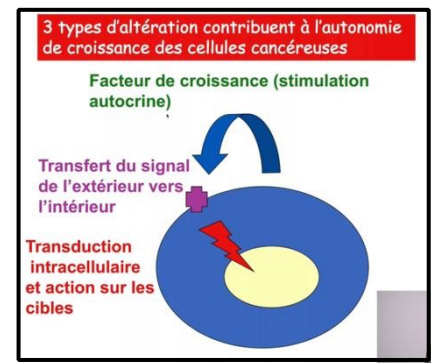


mécanisme de survie qui est la sénescence pour empêcher une prolifération excessive. C'est pourquoi la sénescence doit être contournée pour aboutir à un cancer, en inactivant par exemple Rb, p16 , etc.

III- L'autonomie de croissance

La deuxième caractéristique des cellules cancéreuses c'est l'autonomie de croissance. Dans ce cas, la cellule oublie toutes les voies de signalisation et elle « s'auto-signe » en quelque sorte pour proliférer.

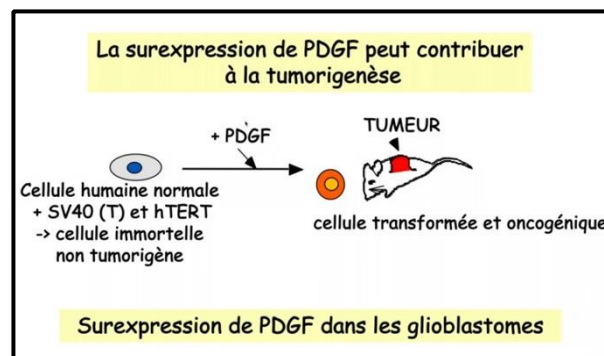
Il peut y avoir une **surstimulation d'un facteur de croissance** ou alors une **surproduction des protéines transmembranaires** qui vont transférer le signal à l'intérieur de la cellule. Mais ça peut être aussi une transduction intracellulaire et une action sur les cibles qui est **altérée** et qui ne répond plus au signal et **agit de manière constitutive**.



L'augmentation des facteurs de croissance et de cytokines comme le PDGF peut contribuer à la tumorigénèse. Si vous prenez des cellules humaines normales rendues immortelles par l'action de la télomérase pour empêcher le raccourcissement télomérique, et que l'on inactive la sénescence par l'action de l'antigène T du virus oncogène SV40, vous obtiendrez une **cellule immortelle non-tumorigène**.

Ça signifie que lorsqu'elle est injectée de manière sous cutanée à une souris, elle n'est **pas capable de former une tumeur** (elle est presque pré-tumorale en quelque sorte).

En présence d'un **facteur de croissance** comme le PDGF, on va **transformer** la cellule pré-tumorale en **cellule tumorale**. On a mimé la formation d'un glioblastome chez l'Homme car il y a une surexpression de PDGF (caractéristique des glioblastomes).

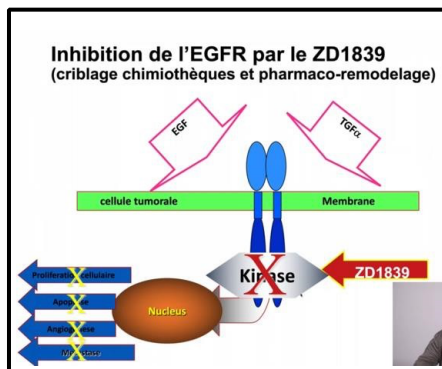
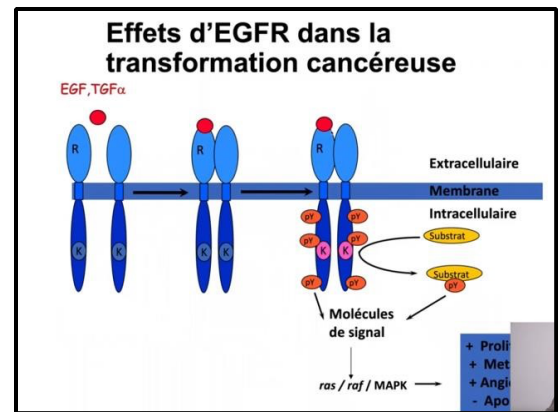


Une autre façon de créer une signalisation à autonomie de croissance, c'est en agissant sur les **récepteurs membranaires** avec supra-activation de récepteurs, de facteurs de croissance ou sensibilisation des cellules à des doses faibles de ligand.

Mais aussi avec une signalisation de récepteurs qui activent de manière indépendante un ligand ou soit par l'expression de forme constitutives, de mutations gain de fonction ou soit une surexpression des formes normales.

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 α . 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'angiogénèse. Il va **inhiber l'apoptose** qui est une des voies de résistance à la prolifération anarchique comme la senescence.



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.

Le récepteur EGFR est la **cible de thérapie** 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 (cf. image ci-contre) avec beaucoup de carcinomes (=tumeurs des tissus épithéliaux).

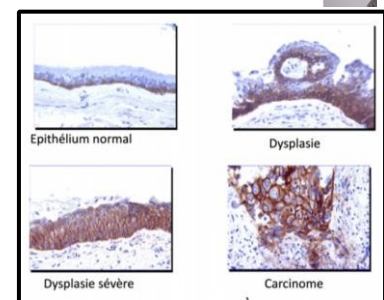
Il y a souvent une très forte corrélation avec **l'agressivité tumorale** et donc EGFR est une **cible thérapeutique privilégiée**.

On voit **l'expression d'EGFR** dans ces images d'**immunohistochimie** montrant la formation progressive séquentielle d'un carcinome des bronches. On voit le stade dysplasique

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**



où on voit de manière plus foncée l'apparition d'EGFR puis un état pré-cancéreux et enfin la formation du **carcinome** où il est **surexprimé**.

On a vu des molécules qui vont **inhiber la partie kinase**, elles sont des sources de recherche active dans les laboratoires publics et pharmaceutiques avec des criblages de chimiothèques. On va chercher une inhibition **intracellulaire** de la phosphorylation de la tyrosine et de la transduction intracellulaire du signal par compétition avec l'ATP.

Un exemple c'est **ZD1839** qui va cibler le domaine kinase, vous pouvez avoir d'autres molécules qui vont bloquer l'activité tyrosine kinase comme l'**Inatinib** ou le **Glivec** en inhibant la phosphorylation des tyrosines impliquées dans la transduction de signal.

Mais aussi avec des applications dans les **leucémies myéloïdes chroniques (LMC)** en **induisant l'apoptose**. Il va provoquer l'apparition du gène fusion causal des LMC : bcr-abl, il va inhiber les tyrosine kinases du rc PDGF et c-kit qui va donc être impliqué dans les **tumeurs stromales de l'estomac, syndromes myoprolifératifs**.

En résumé, la même molécule par son action sur le domaine TK peut **inactiver conjointement** plusieurs **types de dérégulation** de récepteurs de signalisation.

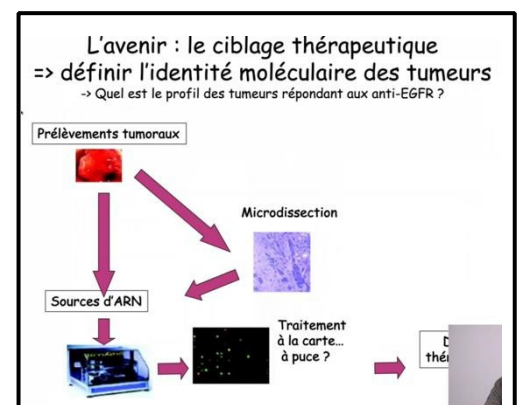
On peut également agir au niveau du **ligand** comme font les **anticorps anti-EGF**. S'il est surproduit dans certains cancers, on peut avoir des **anticorps monoclonaux humanisés**. On peut les utiliser chez l'Homme et ils vont empêcher le ligand de se fixer en prenant sa place au niveau du **domaine extracellulaire de reconnaissance du ligand**.

Par exemple c'est le cas du **Cetuximab** (le suffixe *-mab* signifie *Monoclonal Antibody*), des AC Monoclonaux humanisés dirigés vers la partie extramembranaire d'EGFR, il est utilisé en association avec la chimiothérapie pour traiter les cancers colorectaux métastatiques ou les tumeurs ORL.

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.



IV- 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**.

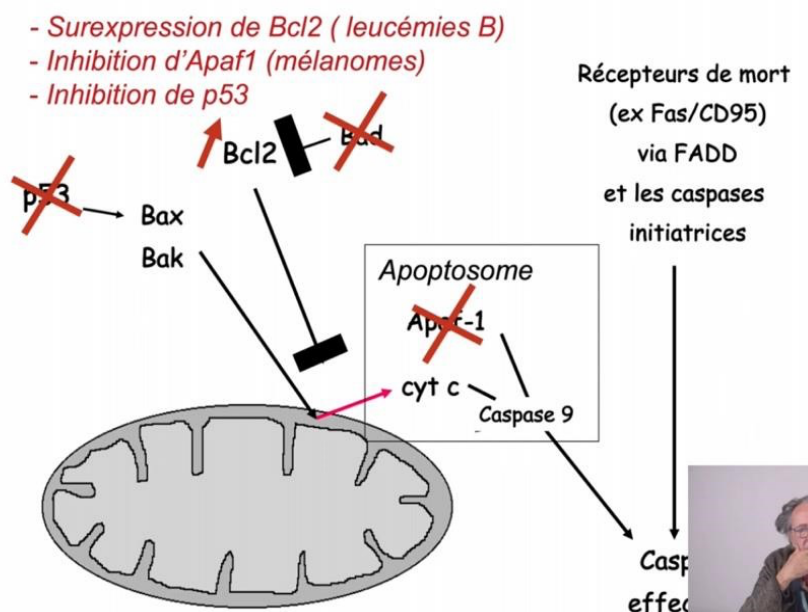
Les **2 voies principales** de l'apoptose :

- **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 initiatrices qui vont converger vers les caspases effectrices.

La **voie mitochondriale** est extrêmement contrôlée par des protéines de la **famille Bcl-2** est un inhibiteur de l'apoptose en bloquant le relargage du Cytochrome C.

Bcl-2 (= *B cell leukemia*) qui est donc surexprimé dans ces leucémies et la surexpression de Bcl-2 dans ces leucémies particulières va **déréguler l'homéostasie normale des cellules B** en **empêchant leur apoptose**. Il suffit donc d'inhiber un inhibiteur de Bcl-2 comme BAD afin de traiter ce type de leucémies.

On rappelle que P53 va normalement activer Bax qui va **déclencher l'apoptose**. Ainsi on a à peu près **50% de l'ensemble des tumeurs humaines** vont avoir un **gène p53 inhibé**. C'est un gène suppresseur de tumeurs qui peut entraîner une inhibition de l'apoptose par manque d'expression de protéines cibles comme Bax et Bak.



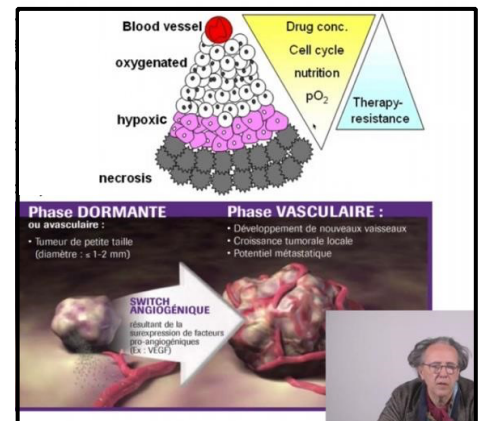
V- La néoangiogenèse

Imaginez une tumeur qui se forme dans un tissu, elle ne se forme pas toujours à proximité immédiate d'un vaisseau sanguin ce qui entraîne un manque d'O₂. Souvent une partie de la tumeur est **hypoxique** et dans les **tumeurs en prolifération**, on a un **mélange** entre les **cellules hypoxiques** en périphérie et **nécrotiques** au centre du fait de leur éloignement du vaisseau (lorsque la néoangiogenèse a pas eu lieu).

Une des caractéristiques de tumeurs est de **modifier la microcirculation** à proximité de la tumeur par un phénomène qu'on appelle le "**switch angiogénique**" qui forme des nouveaux vaisseaux tumoraux. Une tumeur éloignée d'un vaisseau sanguin va sécréter des molécules de signalisation tels que le **VEGF** qui va appeler à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins autour de la tumeur, souvent **mal formés**. Ce qui explique que les tumeurs soient **hémorragiques** car les vaisseaux se brisent facilement. 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.

L'autre problème posé par la vascularisation qui est inverse de cet aspect positif pour la tumeur est que **l'effet des drogues de chimiothérapie** va **diminuer** en fonction de **l'éloignement du vaisseau sanguin**. En en déduit donc que cette néoangiogenèse va permettre aux traitements de mieux atteindre la tumeur.

Les traitements antinéoangiogéniques qui commencent à être utilisés dans certains types de tumeurs peuvent avoir **l'effet paradoxal** de diminuer l'effet des chimiothérapies traditionnelles.



Les tumeurs qui atteignent une taille importante passent donc **obligatoirement** par une **phase d'activation de l'angiogenèse** (switch angiogénique). L'**inflammation** provoquée par la nécrose des cellules les plus éloignées peut aussi **favoriser ce phénomène**.

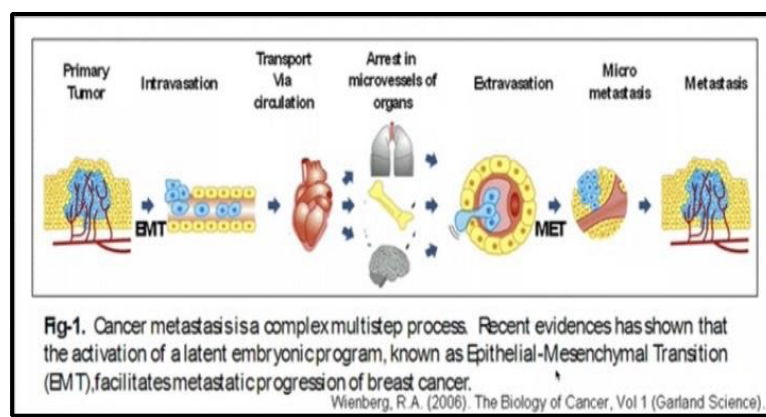
VI- Invasion et métastases

L'une des caractéristiques les plus dangereuses des cellules cancéreuses d'un point de vue clinique est leur capacité à métastases. A l'origine des formes très sévères voire fatales des cancers.

Il s'agit d'un **mécanisme complexe** qui peut prendre des décennies à se mettre en place chez les patients ce qui explique des **rechutes à distance**. Il passe par plusieurs étapes :

- **Une dédifférenciation** : nommée **Transition-Epithélio-Mésenchymateuse** (EMT) qui permet à la cellule d'acquérir des propriétés de **plasticité**, de **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
- **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.



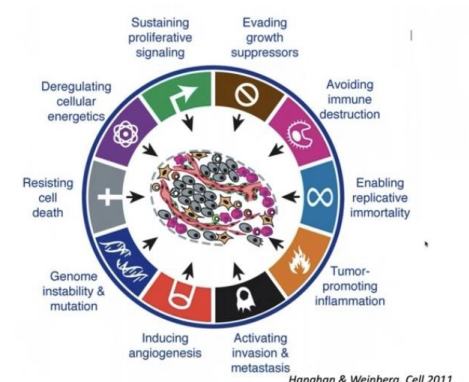
VII- Conclusion

Le développement d'un cancer s'appuie donc sur l'obtention par ces cellules de **caractéristiques nombreuses et complexes**. Certaines altérations cellulaires permettent d'obtenir plusieurs de ces caractéristiques, ce qui peut accélérer l'obtention des suivantes et ainsi de suite.

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.



Instant dédié :

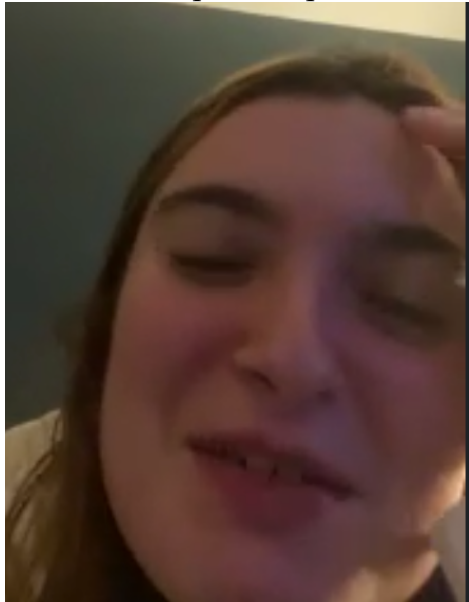
Déjà, rebonjour les PASS. Un nouveau semestre commence et j'espère que vous êtes au taquéééé. Encore désolé du craquage de Gigi à l'examen mais on vous a prévenu grrrr

Vous allez voir, le S2 est cool, ça commence à devenir un peu plus concret (anat first love) mais c'est un semestre qui est long donc vous épuisez pas tout de suite. En attendant, que du love et que Gigi soit avec vous (pour de vrai...)

Dédi à toi jeune P1 de l'ombre qui a renversé l'examen

Dédi à mes gros bg de fillots : Lisa, Arthur, Sam, Jeanne, Lou-anne, Mey (qui ne verra jamais cette fiche tmtc la Las), Elly

Et mention spéciale pour Carl'aspartate pcq c'est dur le droit :



Dédi à la Vologne

Toujours Dédi à mon co-tut

Dédi à Dyou, Santiperetti, TabassCoach, Louibido, Cass, Hanaé, Svyat et à l'autre épicière de popo