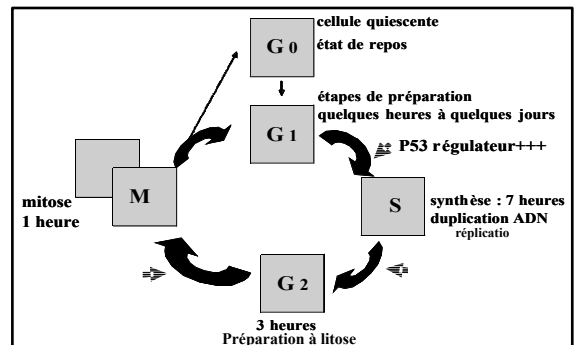


CANCER = Maladie de la cellule !**Cause :** dérégulation du programme génétique (Plusieurs Anomalies!)**Conséquence :** prolifération incontrôlée des cellules avec envahissement local et/ou à distance!!! (→ Danger +++)**I. Rappels :**

- Le cycle cellulaire normale (induit par des signaux spécifiques.)
- Cellule Normale : Différenciée et de durée de vie limitée (± 50 div)
- Existence système de prévention : - Réparation des lésions.
- Apoptose si trop de lésions.

**II. Caractéristiques des cellules tumorales:**

Monoclonalité → Toutes les cellules d'une tumeur, ainsi que les métastases dérivent de la même cellule. Mais anomalies secondaires se surajoutent au fil des divisions donc hétérogénéité.

Cellules Souches Tumorales → environ 1/1000 ϕ tumorales, permettent prolifération illimitée !

→ Présence de marqueurs spé (CD133, CD44).

→ Pourrait expliquer les récurrences : cible thérapeutique +++

Etapes Multiples de la transformation tumorale:

→ Etape initiale sous l'influence de *facteurs endogènes* (prédisposition génétique) et/ou *exogènes* (tabac, UV, virus, mutagènes chimiques) : **INITIATION**

→ Entraînant l'**inactivation des systèmes de préventions** (réparation, gènes suppresseurs de tumeurs, apoptose) et l'**activation des oncogènes** et de la **téломérase** → **Coopération de \neq mécanismes** → gains et pertes de fonctions → modification des caractéristiques de prolifération et des caractéristiques morphologiques de la cellule (visible en cytologie/histologie, modification caryotypiques spectaculaires possibles) : **TRANSFORMATION**

N.B : ϕ immortalisées : prolifération illimitée mais pas de modif morpho / ϕ transformées : idem mais ac modifs.

Tumérogénicité : tumeurs après injection chez souris immuno-déficientes.

III. Les Oncogènes : accélérateurs du processus de transformation:

Proto-Oncogène : gène normale, impliqué dans la signalisation qui, une fois surexprimé, devient **oncogène**. →

PHÉNOMÈNE DOMINANT (un seul gène atteint suffit)

La surexpression peut se faire suite à \neq **mécanismes** : **Amplification Génomique** (trop de copies) ; **Remaniement des K** (échanges de 2 fragments de K avec des points de cassure situés sur des oncogènes) ; **Mutations ponctuelles** (ex: mutation sur K-Ras → activation permanente de RAS!!) ; **Intervention d'un virus** (protéines virales interfèrent avec le mécanismes d'oncogénèse) ; **Modif Épigenétiques**.

IV. Gènes suppresseurs de Tumeurs : freins du processus de transformation:

Il faut inactivé les 2 allèles pour que ce processus ne fonctionne plus → **PHÉNOMÈNE RECESSIF**.

Hypothèse de Knudson: 1ère inactivation peut être somatique ou constitutionnelle mais la 2ème est toujours somatique!

Gène Suppresseur de Tumeur le plus connu : **P53** → point de contrôle G1/S (>50% cancers : inactivation)

* Syndrome de Li-Fraumeni : inactivation constitutionnelle de P53 (très rare)

V. Micro ARNs et Cancer:

- Petits ARN simple brins codés par **3% du génome**, ne sont pas traduits mais **régulent le génome** (±30% des gènes).
- Soit **Oncogènes** soit **Gènes Suppresseurs de Tumeurs** (selon action sur le génome).

VI. Cancérisation : Rôle des télomères:

→ ϕ Saine : À chaque division, les télomères raccourcissent, quand il n'y en a plus, la cellule rentre en apoptose.

→ ϕ Tumorale : la **téломérase** ou d'autre enzyme (**élongation alternative**) inhibe le raccourcissement des télomères, la cellule devient donc «immortelles».

VII. Apoptose et Cancer:

Apoptose → essentielle à l'**homéostasie** cellulaire (issue naturelle du processus de vieillissement cellulaire)

ϕ cancéreuse → les gènes contrôlant l'apoptose (**BCL2** +++) sont dérégulés → **Inhibition de l'apoptose**.

La COOPÉRATION entre tous ces phénomènes aboutit à la cancérisation.