

Signalisation cellulaire

V. Transduction du signal et cancer

Pour terminer ce chapitre nous allons voir quelques applications de ces voies de signalisations dans le cancer. Classiquement, un cancer a un certain nombre de caractéristiques qui doivent être satisfaites pour passer d'une cellule normale à une cellule cancéreuse.

Une cellule cancéreuse a échappé aux supresseurs de croissances, elle va échapper à l'immunosurveillance. Elle est **immortelle** (activation de la télomérase).

Elle induit une **inflammation** pour mieux envahir tissus. Elle va activer des mécanismes d'invasion locaux-régionaux et de métastases (dispersion par passage dans le coie sanguine).

Pour avoir de l'oxygène et permettre une plus grande prolifération elle va induire l'**angiogénèse**. Elle va favoriser l'instabilité génétique et donc l'apparition de mutations qui vont renforcer son pouvoir oncogénique. Elle va échapper à l'apoptose. Elle va détourner tout le métabolisme énergétique à son profit.

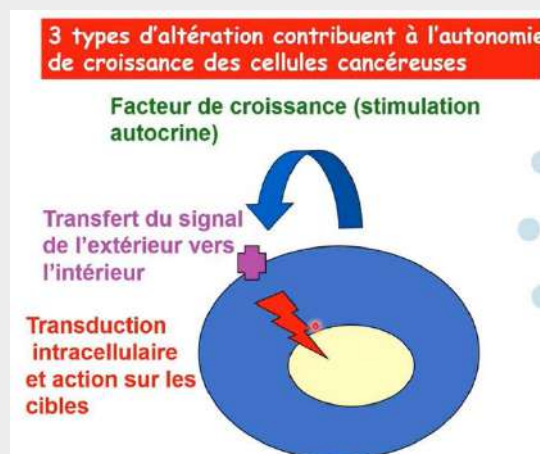
Elle va aussi avoir des facteurs qui vont agir sur la **transduction du signal** ce qui va aboutir à une autonomie de croissance. Elle se divise de manière indépendante sans avoir besoin de signaux exogènes ce qui explique qu'elle échappe à l'homéostasie cellulaire.

Pour avoir un cancer cliniquement visible il faut que toute ses propriétés soit acquises en même temps ou séquentiellement.

Elles peuvent être acquises de plusieurs façon : par mutations, par des phénomènes épigénétiques.

Dans le cadre de ce chapitre on va s'intéresser à la déformation de la transduction du signal par la cellule cancéreuse afin d'obtenir une **autonomie de croissance**.

Cette déformation peut agir à tout les niveaux.

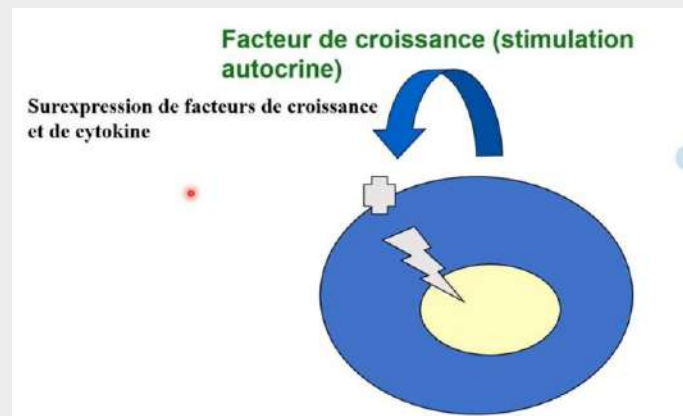


Elle peut favoriser les facteurs de croissance par stimulation **autocrine**. Elle peut favoriser le transfert du signal de l'extérieur vers l'intérieur et elle peut augmenter la transduction intracellulaire et l'action sur les cibles.

Il est important de noter que ces altérations sont des **gains de fonctions**. On transfère mieux. On transduit mieux.

Ces gains de fonctions sont les propriétés génétiques des oncogènes qui sont des mutations dominantes.

Facteur de croissance



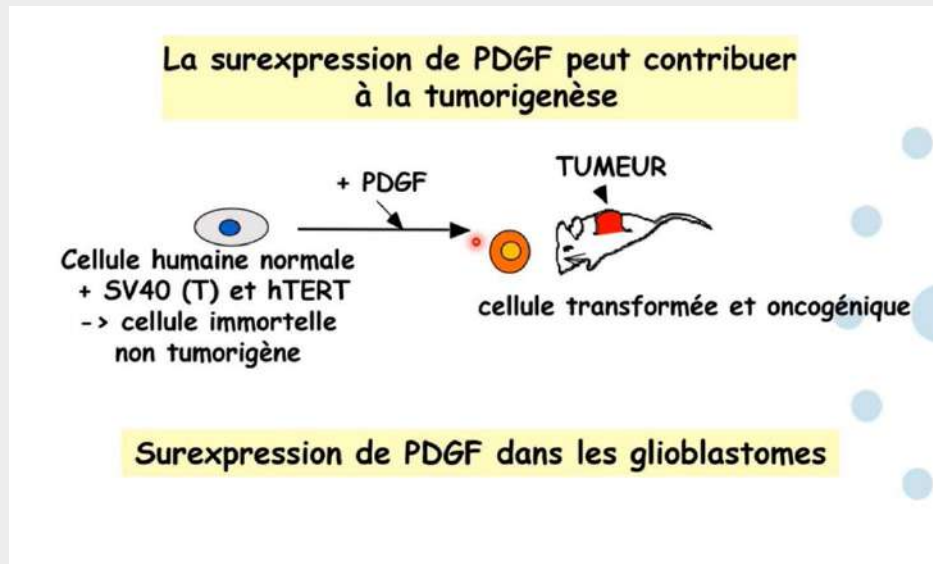
Plaçons-nous dans un cadre expérimental. Prenons une cellule humaine normale et que nous la rendons cancéreuse.

Elle peut proliférer car elle est **immortelle**.

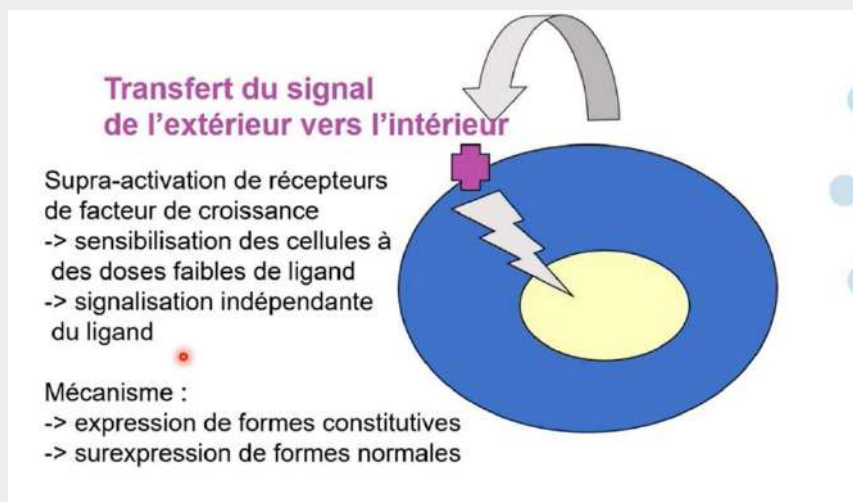
Elle exprime la **téломérase**, elle échappe aux check-points du cycle cellulaire mais elle ne forme expérimentalement pas de tumeur lorsqu'injecté dans une souris immunosupprimée (pour qu'elle ne rejette pas la cellule humaine).

Pourquoi ? Parce qu'il y'a des mécanismes **d'interactions avec le tissu** qui fait que sa croissance est inhibée. L'interaction entre la cellule et la matrice extra-cellulaire est préservée.

Pour que cela devienne une tumeur, on peut mettre un facteur de croissance, le **PDGF**, et on mime un phénomène de certaines tumeurs humaines. Nous retrouvons par exemple une surexpression de PDGF dans les glioblastomes.



Transfert du signal de l'extérieur vers l'intérieur

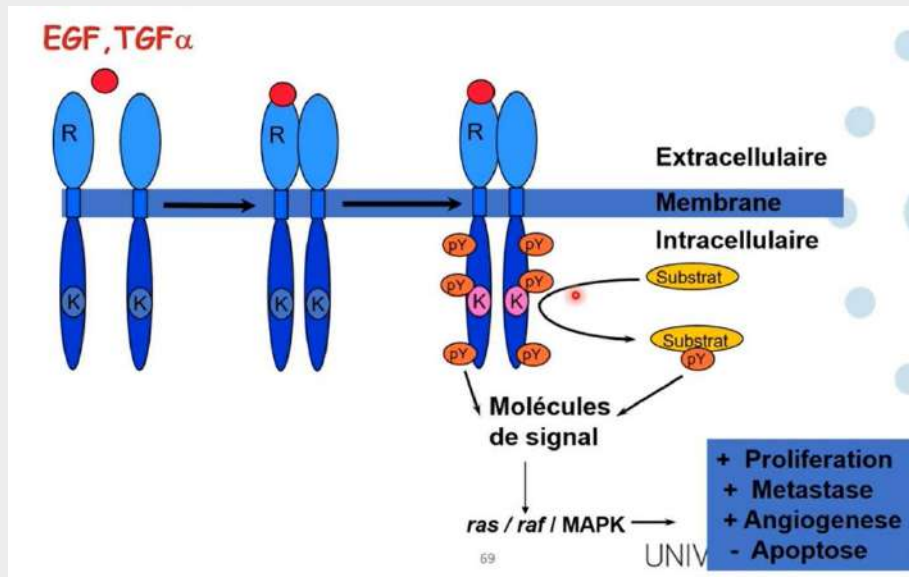


Si on veut avoir un **gain de fonction**, on peut introduire une mutation, par exemple du récepteur qui augmente son affinité au ligand mais on peut aussi surexprimer la forme normale ce qui favorise la réaction biologique dans laquelle elle est impliquée.

Une signalisation indépendante du ligand signifie que le récepteur est toujours activé même s'il n'est pas lié avec le ligand.

Exemple :

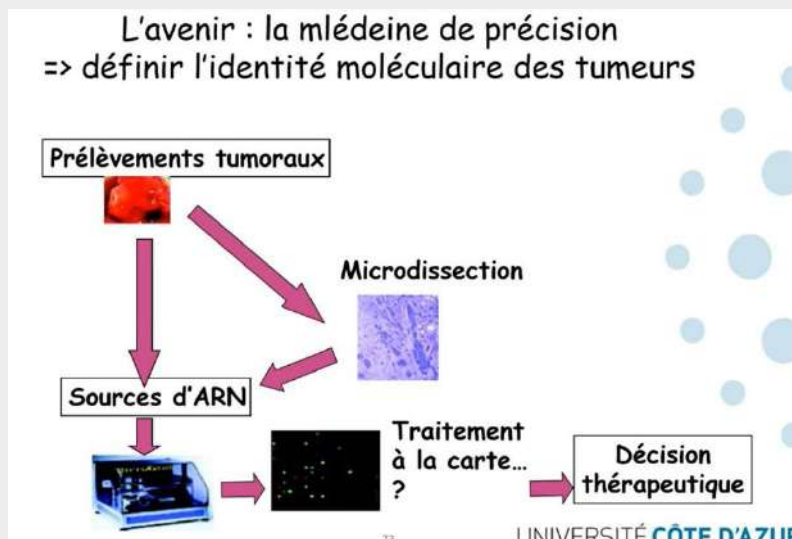
Prenons le cas du récepteur à l'EGF, EGFR, qui est très souvent surexprimé dans les tumeurs. Ce récepteur reconnaît un grand nombre de molécules signalétiques comme l'EGG ou TGF α .



Il faut donc bloquer EGFR pour soigner les cancers. C'est une voie pharmacologiques utilisée de longue date où on a des inhibiteurs qui agissent à tous les niveaux : au niveau de l'interaction entre EGF et la partie extracellulaire du récepteur, des kinases, des signaux effecteurs.

L'inhibition de la fixation du ligand peut se faire par des anticorps monoclonaux humanisé à visé thérapeutique.

L'idée générale est que les progrès de nos connaissances en biologie cellulaire permettent maintenant d'avoir une personnalisation de la décision thérapeutique qui est adaptée directement au patient et on est capable de la faire à travers les analyses multiomique pour faire les meilleures décisions thérapeutiques et un traitement à la carte.



Dédi à vous savez qui :

