

CHAPITRES V : GENETIQUE DES CANCERS

1. Le cancer

Le cancer est une **maladie génétique des cellules somatiques** caractérisée par la **prolifération anarchique et incontrôlée** des cellules, résultant d'une **perturbation de l'homéostasie tissulaire** (Equilibre entre : prolifération, différenciation, apoptose).

En effet, dans un tissu adulte, la taille de la population cellulaire est donnée par un équilibre entre: Prolifération cellulaire, Différenciation, Apoptose et apport des cellules souches (Stem cell input)

Les causes de la perturbation de cet équilibre sont :

- Altérations des gènes qui régulent ces processus (mutation ou épimutation)
- Défaut de réparation par les gènes de réparation de l'ADN.

2. Les mutations dans le cancer

- Selon le type de cellules où elles surviennent, on distingue :

Mutations somatiques : Elles surviennent dans les **cellules somatiques**, elles sont non transmissibles et donnent des **cancers sporadiques**.

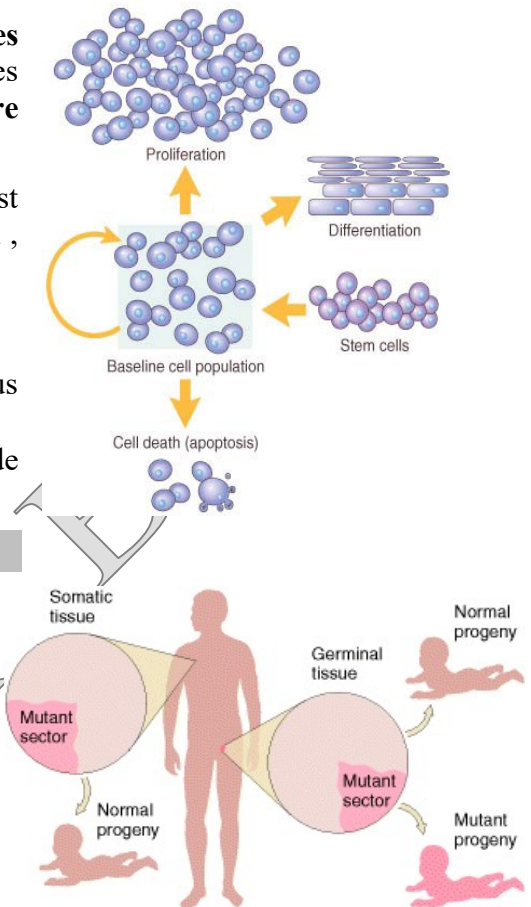
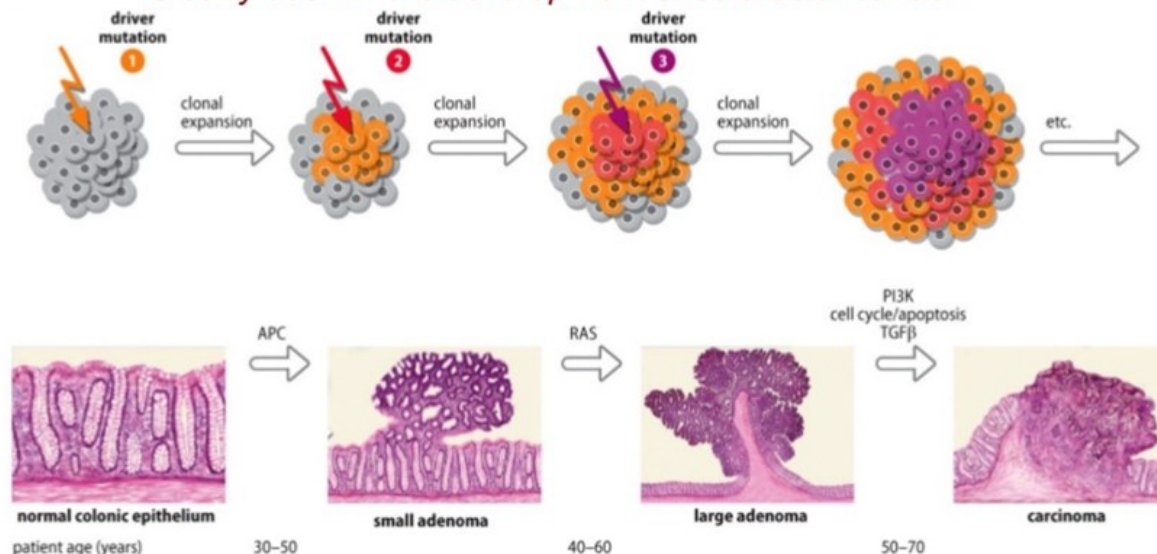
Mutations germinales : Elles surviennent dans les **cellules germinales**, elles sont transmissibles et donnent des **cancers familiaux**.

- Selon leur contribution à l'oncogenèse, on distingue :

Les « Driver mutations » :

- Mutation qui ont contribué à l'oncogenèse, souvent successives (exp dans le cancer colique héréditaire)
- Confèrent un avantage de croissance à la cellule cancéreuse.
- Environ 1% des gènes que nous possédons ont été impliqués (soit environ 350 gènes).

Driver mutations in the multistage evolution of cancer Clearly seen in the development of colorectal cancer



Les « Passenger mutation » :

- Mutations qui n'ont pas contribué à l'oncogenèse
- Ne confèrent pas un avantage de croissance à la cellule cancéreuse.

On estime qu'il faut **au moins 5 « driver mutations »** pour qu'un cancer épithélial se développer. Le nombre est beaucoup moins dans les hémopathies malignes (cancer du sang).

Les mécanismes des mutations possibles sont multiples : **ponctuelles ou chromosomiques** (voir chapitre : génétique moléculaire et chapitre : cytogénétique)

Les mutations peuvent toucher soit les **parties codantes des gènes** soit les **séquences régulatrices (ADN non codant)**.

3. Conséquences des mutations

A- Activations de gènes qui stimulent la croissance cellulaire et la prolifération : **Les oncogènes**

- La plupart de ces mutations sont **dominantes**.
- Ces mutations dominantes représentent environ 90% des mutations somatiques.

Les oncogènes dérivent de gènes qui sont :

- **Souvent d'origine cellulaire.** Normaux, on les appelle **proto-oncogènes ("c-onc")**. Une fois mutés, ils sont à l'origine de **protéines hyperactives ou non régulables**.
Exp : **Des facteurs de croissance, des récepteurs de ces facteurs, des molécules de signalisation intracellulaire, des facteurs de transcription ou des Gènes de fusion** (càd des **gènes chimériques** formés suite à des réarrangements chromosomiques comme les translocations, insertions, délétions,...)
- **Rarement d'origine virale ("v-onc")** qui intègrent le génome humain.

B- Inactivation de gènes qui, soit :

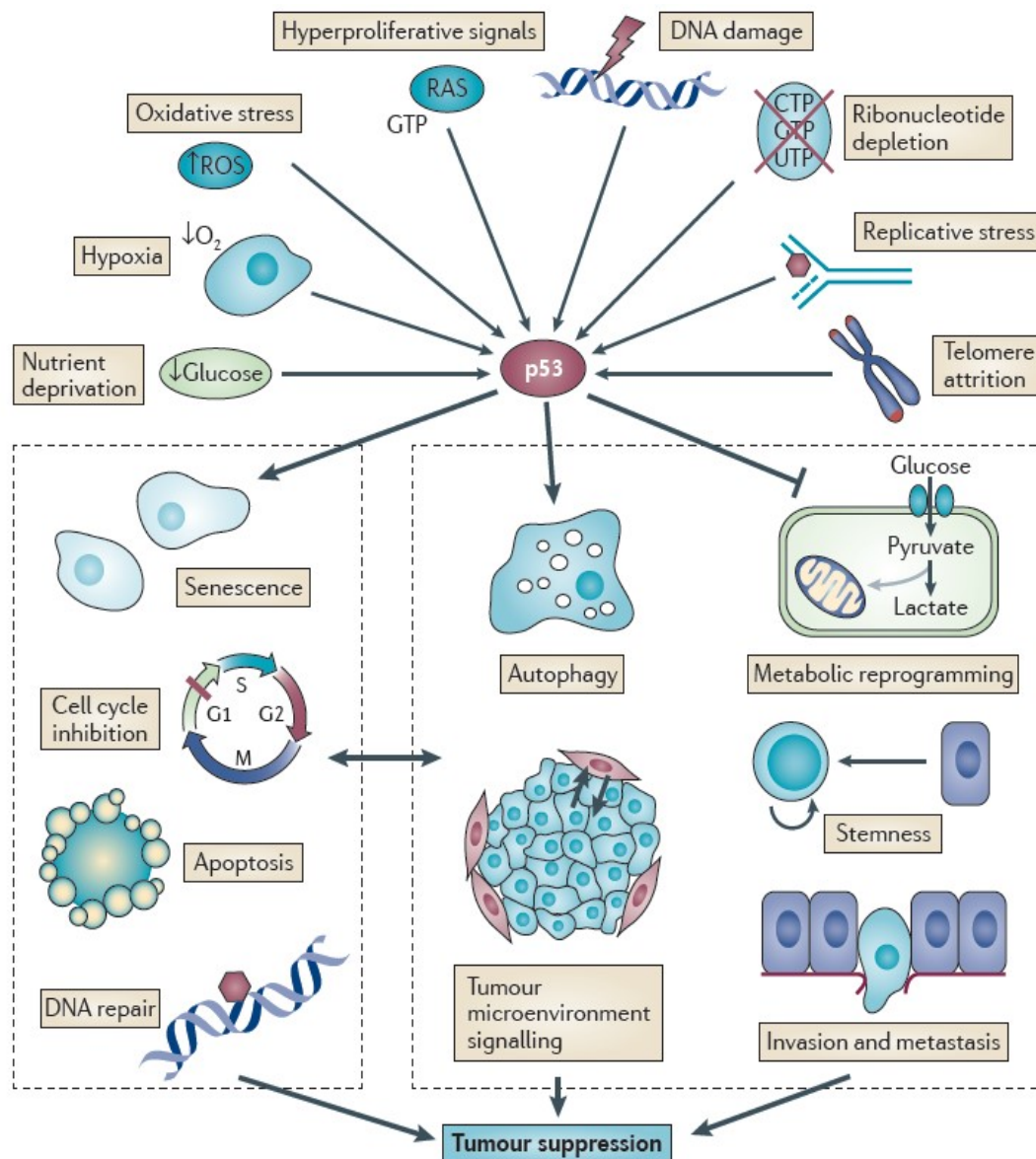
- **Inhibent la croissance cellulaire et la prolifération = Gènes suppresseurs de tumeurs :**
 - La plupart de ces mutations sont **récessives**
 - Ces mutations récessives représentent environ 10% des mutations somatiques.
- **Réparent l'ADN**

Exemple de gènes suppresseurs de tumeur

1- Le gène p53 « Gardien du génome » :

Suite à différents stimuli (dommage à l'ADN, manque de nutriments, stress cellulaire, hyperprolifération, ...), ce gène est activé pour induire plusieurs effets :

1. Arrêt du cycle cellulaire
 2. Réparation de l'ADN
 3. Mort cellulaire (Apoptose, autophagie)
 4. Vieillesse cellulaire
- Et si le cancer s'est développé :
5. Mort cellulaire (Autophagie)
 6. Inhibition de la néo-angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux par la tumeur)
 7. L'invasion des tissus et les métastases....
 8. Inhibition de la reprogrammation cellulaire (stemness) : cell. Différenciées → cell. souches
 9. Inhibition de l'effet Warburg (voir plus loin dans les caractéristiques du cancer)



Le gène *p53* est muté dans le :

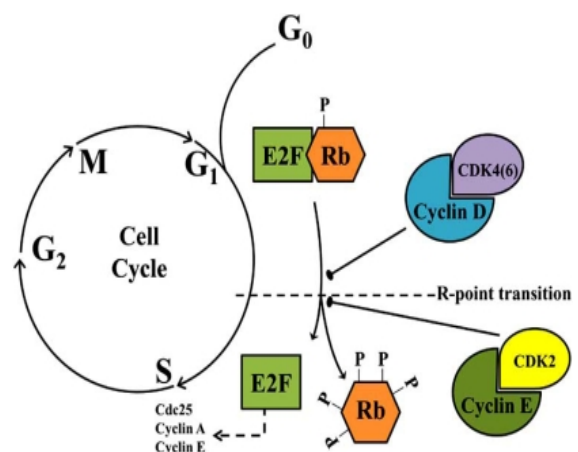
- Syndrome de Li-Fraumeni : un cancer héréditaire autosomique dominant touchant (cerveau, sein sarcomes, leucémies),
- Plusieurs autres types de cancers non héréditaires

2- Le gène *Rb1* « verrouilleur du cycle cellulaire »

A l'état normal, la protéine **RB**, verrouille le cycle cellulaire à l'état hypophosphorylé en piégeant les facteurs de transcription E2F. Sa phosphorylation par les complexes cyclines/CDK → libération des E2F → progression du cycle cellulaire (G1/S) → prolifération.

Elle peut être impliquée dans le cancer par deux mécanismes :

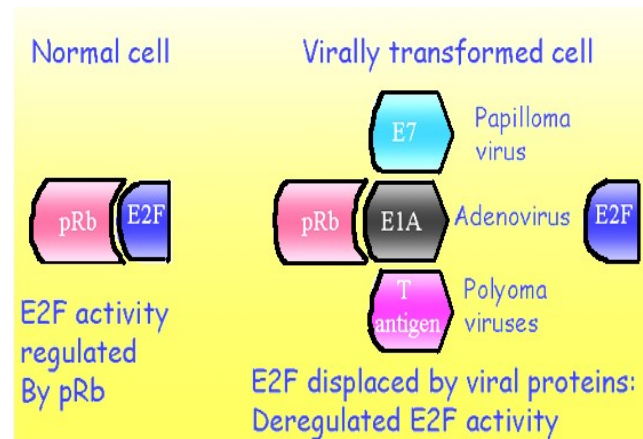
- Une fois le gène muté, la protéine RB ne piège plus les facteurs de transcription E2F → prolifération.



- La protéine RB peut aussi être dissociée des E2F par des protéines de virus oncogènes.

Le gène *RB1* est muté dans le :

- Rétinoblastome héréditaire** : un cancer héréditaire de la rétine, **autosomique dominant**.
- Plusieurs autres types de **cancers non héréditaires**



3- Autres gènes suppresseurs de tumeur

- Le gène *APC* : qui est muté dans la **polypose adénomateuse familiale** (cancer colique héréditaire AD), mais aussi dans d'autres cancers coliques non héréditaires.
- Les gènes : NF1, NF2, WT1, WT2, PTEN, ...

Exemples de gènes de réparation de l'ADN

1- Les gènes du système MMR

Les gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* sont impliqués dans la réparation des mésappariements l'ADN (voir cours de génétique moléculaire).

La mutation de l'un d'eux donne le **Syndrome de Lynch** (HNPCC = hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Il est AD avec pénétrance variable.

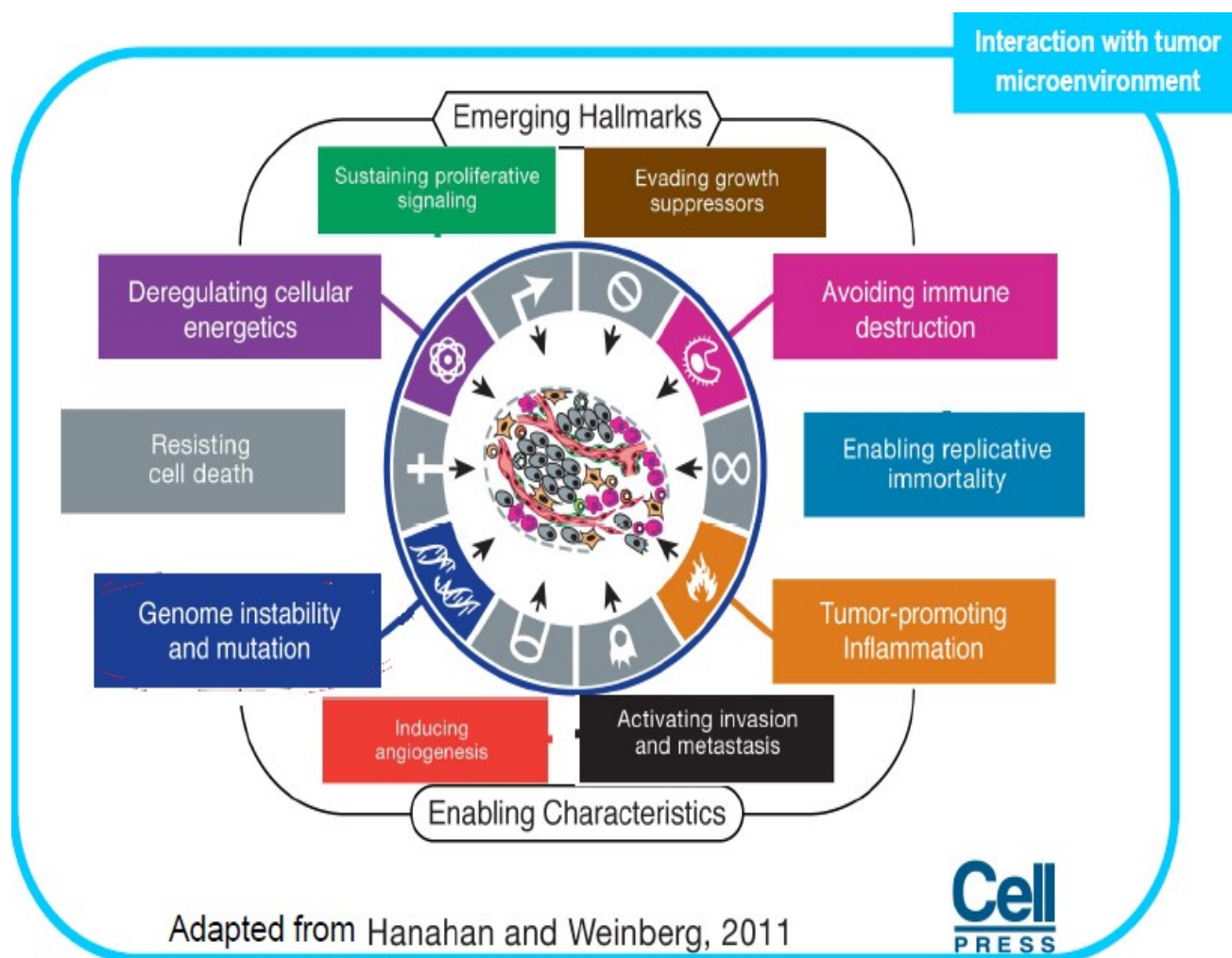
2- Les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*

Ces deux gènes sont impliqués dans la réparation des cassures de l'ADN homologie dépendante (voir cours de génétique moléculaire).

Leurs mutations sont impliquées dans des **formes héréditaires de cancers du sein / des ovaires / de la prostate**.

4. La transformation cellulaire

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est un **processus en plusieurs étapes** durant lequel elle va acquérir, à des ordres chronologiques divers, les **caractéristiques** suivantes :



I. Maintien d'une signalisation proliférative

Plusieurs moyens possibles pour la cellule :

- **Stimulation proliférative autocrine** : autoproduction des facteurs de croissance
- **Stimulation paracrine** des cellules du stroma associé à la tumeur qui répondent alors par production des facteurs de croissance.
- **Surexpression de récepteurs de facteurs de croissance**
- **Altérations structurales des récepteurs des facteurs de croissance** (activation ligand indépendante).
- **Altération de l'un des constituants des voies de signalisation de croissance** (activation ligand indépendante).
- **Atténuation des feed-back négatifs qui réduisent les signaux prolifératifs**

II. Insensibilité aux signaux antiprolifératifs

Ces signaux sont donnés par les suppresseurs de tumeurs tels que RB1 et p53.

III. Résistance à l'apoptose

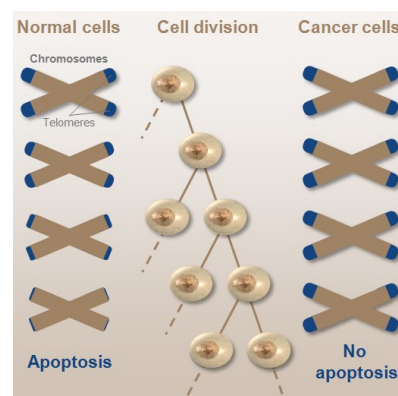
Exemples de causes possibles

- Perte de la fonction de p53
- Augmentation de l'expression des régulateurs anti-apoptotique (ex. Bcl-2)
- Diminution de l'expression des régulateurs pro-apoptotique (ex Bax et Bak)

IV. Immortalité répliquative

Dans une cellule différenciée normale : nombre limité de mitoses, accompagnées à chaque fois d'un raccourcissement des chromosomes → arrivé à ce nombre de limite de mitoses → elle entre en sénescence ou meurt par apoptose.

Une cellule souche normale ou certaines cellules cancéreuses, utilisent la télomérase (complexe télomérique) pour **éviter le raccourcissement des chromosomes**.



V. Induction de l'angiogenèse

Par augmentation des inducteurs de l'angiogenèse (VEGF+++, FGF, PDGF, IGF, angiopoïétine 2...).

VI. Activation de l'invasion et de la métastase

Etapes de la cascade invasion-métastase :

- Invasion locale puis intravasation des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques adjacents.
- Transit *via* la lymphe et le sang (et survie) puis extravasation dans les parenchymes distants.
- Formation de petits nodules tumoraux (micro-métastases).
- Croissance vers une tumeur macroscopique (colonisation).

VII. Dérèglement du métabolisme énergétique de la cellule

Cellule normale: utilisation du glucose par glycolyse en anaérobie et phosphorylation oxydative en aérobie.

Cellule cancéreuse :

- **glycolyse même en aérobie → effet Warburg (appelé aussi glycolyse en aérobie)**

- La glycolyse est moins efficace que la phosphorylation oxydative en terme de quantité d'ATP (mais elle est plus rapide) → la cellule cancéreuse compense par la up-régulation des transporteurs de glucose GLUT1 (augmentation de la capture du glucose).

- l'utilisation de la glycolyse est associée à l'activation des oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

- Cette utilisation peut être augmentée en cas d'hypoxie qui est fréquente dans les cancers.

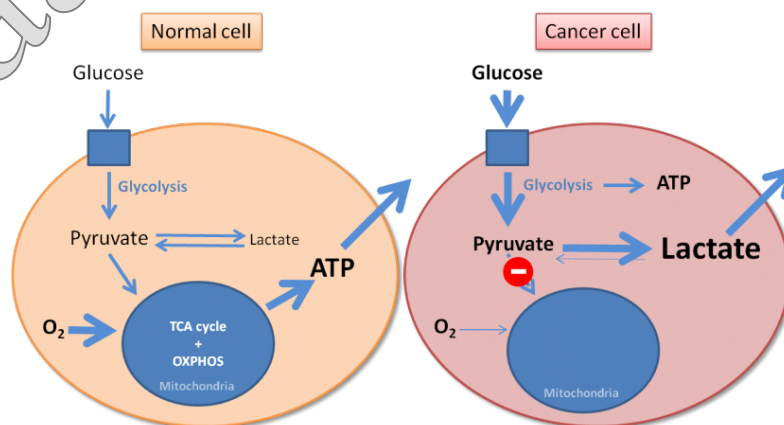
Pourquoi la cellule tumorale favorise la glycolyse? Peut être:

- elle lui permettrait d'obtenir des Aas et des nucléosides ce qui facilite la fabrication de macromolécules nécessaires à la prolifération.
- certaines tumeurs contiennent deux populations

Une population plus hypoxique → utilise la glycolyse → donne du lactate

Une population mieux oxygénée → utilise le lactate comme source d'énergie par phosphorylation oxydative.

- l'oxygénation de la tumeur est variable dans le temps et dans l'espace à cause de l'instabilité et la désorganisation des vaisseaux tumoraux.



VIII. Echappement au système immunitaire

De multiples mécanismes peuvent être mis en jeu dans l'échappement de la tumeur au contrôle par le système immunitaire (seront abordés dans l'immunologie des cancers).