

# CARCINOGENÈSE

**Dr. MESLI .M.A / Pr YEKROU .D**

Service d'Oncologie Médicale - CLCC Sidi Bel Abbès

Année Universitaire 2024-2025

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale

# Plan du cours

## I. Introduction

- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale

# Définition

- Ensemble d'événements conduisant à la transformation d'un tissu physiologique en un tissu tumoral cancéreux
- Il s'agit d'un long processus, multifactoriel, basé sur l'accumulation de modifications du patrimoine génétique de la cellule

# Plan du cours

I. Introduction

**II. Mécanismes des altérations géniques**

III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur

IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse

V. Carcinogènes chimiques

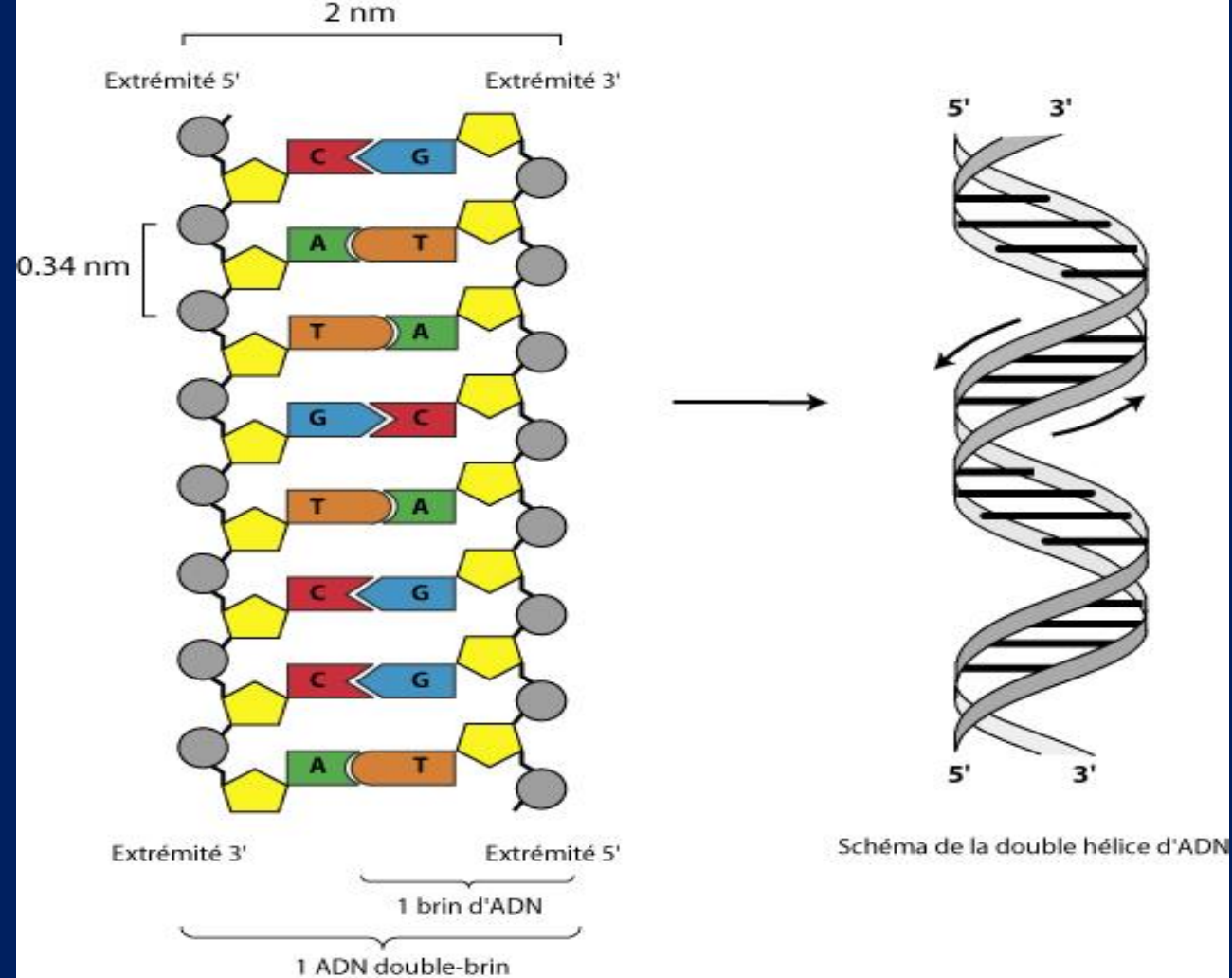
VI. Carcinogènes physiques

VII. Carcinogènes viraux

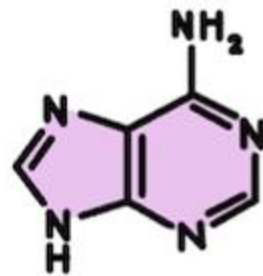
VIII. Carcinogénèse

IX. Hétérogénéité tumorale

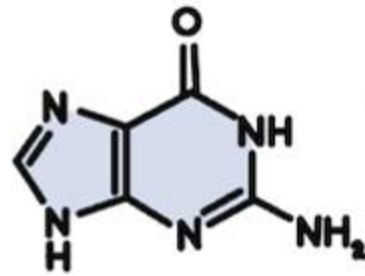
- Les altérations du génome susceptibles d'aboutir à la modification de la structure ou de l'expression du produit d'un gène au cours de la cancérogenèse peuvent être :
  - des mutations
  - des amplifications
  - des translocations
  - la méthylation des séquences promotrices
  - l'apport de matériel génétique exogène d'origine virale



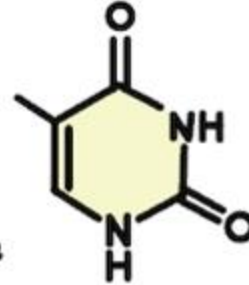
## Purines and Pyrimidines



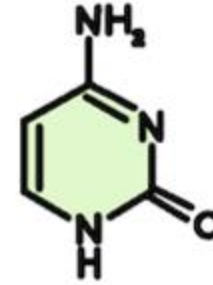
Adenine



Guanine



Thymine



Cytosine

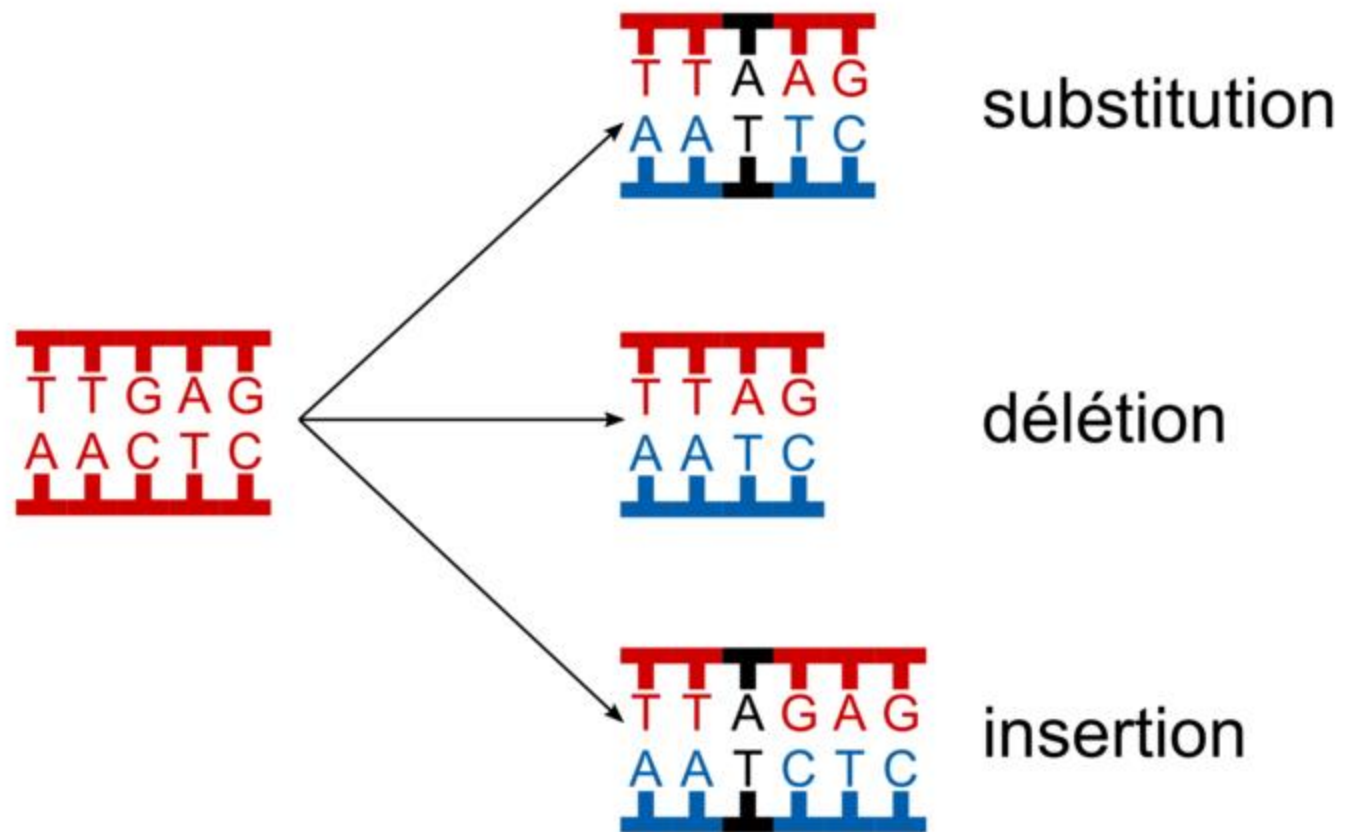
Purine

Pyrimidine



# 1. Mutations

- Des erreurs de copie durant la réplication de l'ADN en regard de bases dont la structure a été modifiée par des carcinogènes, et non réparées.
  - **Substitution:**
    - Transition → remplacement d'une purine par une autre purine, ou d'une pyrimidine par une autre pyrimidine
    - Transversion → remplacement d'une purine par une pyrimidine, et inversement
  - **Délétion de bases:** perte d'une ou plusieurs bases
  - **Insertion de bases:** ajout d'une ou plusieurs bases



## 2. Amplification génique

- Production anormale par la cellule de multiples copies d'une portion d'ADN comportant un ou plusieurs gènes.
- La multiplication des copies d'un proto-oncogène aboutit à la production excessive de la protéine correspondante et donc à une activité oncogénique

# 3. Translocations

- Fusion d'un proto-oncogène avec un second gène conduisant à la production d'une protéine chimérique anormale et d'activité augmentée
- Juxtaposition d'un oncogène et des séquences régulatrices d'un autre gène fortement exprimé dans la cellule

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur**
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale

# 1. Les oncogènes

- Les proto-oncogènes sont des gènes qui participent à la transformation maligne quand ils sont activés de façon inappropriée.
- Cette activation exagérée transforme un proto-oncogène en oncogène
- Résulte d'une altération structurale directe du gène et / ou d'une expression exagérée de son produit.

## 2. Les gènes suppresseurs de tumeur

- Sont des gènes dont l'**inactivation** est impliquée dans le processus de transformation maligne.
- Des exemples types en sont les régulateurs négatifs du cycle cellulaire tels que rb, p53 et les inhibiteurs de kinases-cyclines dépendantes.
- La perte de l'activité du produit des 2 allèles est généralement nécessaire pour déréguler le contrôle de la prolifération cellulaire.

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse**
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale



# 1. Capacité de croissance exagérée

- Production autocrine de facteurs de croissance
- Induction de la production de ces facteurs par le stroma tumoral
- Surexpression des récepteurs pour les facteurs de croissance
- Mutation et activation constitutionnelle de ces récepteurs
- Activation par mutation, ou hyperexpression, d'un ou plusieurs maillons des chaînes de transduction des signaux mitogènes

## 2. Insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire

- Inactivation des mécanismes de contrôle physiologique du cycle cellulaire (rb, p53, p16 et autres inhibiteurs de cdk)
- Inactivation du récepteur ou de la chaîne de transduction de signaux antiprolifératifs tels que le  $\text{tgf}\beta$
- Échappement à la différenciation cellulaire...

### 3. échappement à l'apoptose

- La sécrétion autocrine de facteurs de survie cellulaire (IGF1, IGF2, IL-3)
- L'inactivation d'activateurs physiologiques de l'apoptose et en particulier l'hyperexpression d'inhibiteurs physiologiques de l'apoptose tels que bcl-2 etc..

## 4. Capacité de division illimitée

- Par sénescence :
  - Immortalisation par dérégulation du gène de la télomérase,
  - Activation de mécanismes alternatifs permettant la maintenance des télomères.

## 5. capacité d'induire une néo-angiogenèse

- nécessaire au soutien de la croissance tumorale, par modification de l'équilibre entre activateurs et inhibiteurs de l'angiogenèse.

## **6. les capacités d'invasion et de métastases**

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- IV. Carcinogènes chimiques**
- V. Carcinogènes physiques
- VI. Carcinogènes viraux
- VII. Carcinogénèse
- VIII. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IX. Hétérogénéité tumorale

# 1. Tabac

- La première cause de cancer du poumon, mais est également impliqué dans les cancers des VADS, de l'oesophage, du pancréas, des voies excrétrices urinaires, du rein et à un moindre degré dans d'autres cancers
- ↗ Risque relatif de 10 entre 10 et 20 paquets/années et dépasser 20 entre 25 et 40 paquets/année.
- La fumée du tabac contient plus de 50 molécules potentiellement carcinogènes dont au moins 20 d'entre elles sont directement impliquées dans l'induction de cancers du poumon chez l'homme,
  - **hydrocarbures aromatiques polycycliques** (PAH) contenus dans le goudron
  - **nitrosamines** dérivées de la nicotine.



## 2. les nitrosamines et les agents alkylants

- Addition d'un radical alkyle ( $R-CH_2^+$ ) à un site nucléophile de l'ADN.
- Ces radicaux sont produits suite à l'hydroxylation d'un carbone aliphatique de la molécule généralement médiée par un isoforme du cytochrome P450.
- Les nitrosoamines peuvent dériver du métabolisme endogène de nitrates alimentaires.
- Elles sont abondantes dans la **fumée de tabac**

### 3. les dérivés nitrés aromatiques

- Retrouvés dans l'industrie du colorant, la vulcanisation, l'industrie pharmaceutique, la **fumée du tabac** (et impliquée dans la carcinogenèse des cancers de la vessie) **et les amines hétérocycliques** retrouvées dans les produits de la pyrolyse des viandes et des poissons.
- Ces produits se lient à l'ADN suite à la génération de radicaux aryl-nitronium ( $\text{Ar-NH}^+$ ) extrêmement réactif.

## 4. les hydrocarbures aromatiques polycycliques

- Essentiellement impliqués dans les cancers du poumon, de la vessie et de la peau.
- Les principales sources d'exposition environnementale sont la **fumée du tabac**, la pollution industrielle, et certains dérivés du pétrole, les lubrifiants et certains colorants.
  - Agissent par formation de gros adduits au niveau de l'ADN.
  - l'ADN polymérase peut s'arrêter, ou placer une base inadéquate en regard du site non instructif.
  - Les gros adduits dérivés des PAH se fixent préférentiellement au niveau des résidus guanine de dinucléotides CpG méthylés par méthylation endogène, et conduisent préférentiellement à des transversions de type G → T.

## 5. autres carcinogènes environnementaux importants

Carcinogène	Utilisation industrielle	Organe cible
arsenic et dérivés	verre, métaux, pesticides	poumons, peau
amiante	isolation, filtres, textiles	poumons, plèvre
benzène et dérivés	Solvants, pétrole	leucémies
chlorure de vinyle	matières plastiques	foie
dioxine	contaminants de l'industrie chimique	multiples
nickel	Métallurgie, catalyse	ORL, poumons
silice cristalline	mines, carrières, poterie	poumons

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques**
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale

# 1. Radiations ionisantes

- Occasionnent plusieurs types de dommages à l'ADN tels que :
  - Cassures simple brin ou double brin au niveau du squelette phosphocarboné,
  - Altérations ou pertes de bases,
  - Formations de cross links ADN-ADN ou de ponts entre ADN et protéines chromosomiques.
- La majorité des lésions génétiques observées sont de grosses altérations chromosomiques (délétions, inversions, translocations, amplifications) plutôt que des mutations ponctuelles.
- Trois types d'effets peuvent être observés au niveau des cellules irradiées :
  - La mutation d'un ou plusieurs gènes
  - La mort cellulaire
  - L'apparition de clones cellulaires transformés, de phénotype malin.

## 2. Rayons ultraviolets

- Induisent des lésions spécifiques au niveau de l'ADN par formation de liaisons covalentes entre 2 molécules pyrimidiques adjacentes sous forme de dimères de pyrimidine et de 6-4 photolésions.
- les UV exercent également un profond déficit immunitaire au niveau cutané qui peut diminuer les défenses de l'hôte contre les tumeurs induites par les UV.
- La corrélation entre le degré d'exposition solaire et la survenue de cancers cutanés spino et basocellulaires chez l'homme est bien connue

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux**
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale



- Agissent par intégration d'une partie ou de la totalité de l'ADN viral (ou d'une copie ADN de l'ARN retroviral) par les mécanismes suivants:
  - **Expression d'une protéine virale :**
    - expression d'un **oncogène viral** (qui dérive d'un proto-oncogène cellulaire modifié et activé)
    - expression d'un **facteur transactivateur** viral activant la production d'un proto-oncogène cellulaire.
    - expression de **protéines virales** inhibant l'activité de gènes suppresseurs de tumeurs cellulaires
  - **Activation de l'expression d'un proto-oncogène cellulaire normal** sous l'influence des séquences régulatrices du génome viral intégré a proximité de ce gène (**mutagenèse insertionnelle**).
  - **Disruption et inactivation d'un gène suppresseur de tumeur** par l'intégration du génome viral.

# 1. Virus des papillomes humains

- les souches HPV 16, 18, 31, 33 ou 45 sont retrouvées dans près de 90% **des cancers du col utérin.**
- Les virus du papillome sont également impliqués dans la genèse de certains **cancers des VADS chez l'homme.**

## 2. Virus Epstein Barr

- Fortement associé au lymphome de Burkitt africain, au carcinome rhino-pharyngé et à un moindre degré à la maladie de Hodgkin
- Infecte les lymphocytes B et les cellules épithéliales par le biais du récepteur pour le C3d (CD21).
- immortalise les lymphocytes B humains in vivo et en culture (lignée lymphoblastoïdes).

### 3. Virus de l'hépatite B

- Les carcinomes hépato-cellulaires humains contiennent souvent des séquences virales de l'HBV intégrées dans le génome
- L'aflatoxine responsable de mutations inactivatrices de p53 joue le rôle d'un co-carcinogène.

## 4. Autres

- **Le génome du virus HTLV-1** associé à la leucémie lymphoïde T de l'adulte chez l'homme
- **Le génome du virus VIH** Ses propriétés transactivatrices pourraient être impliquées dans les mécanismes aboutissant à la transformation maligne des cellules endothéliales au cours des sarcomes de Kaposi.

# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse**
- IX. Hétérogénéité tumorale

# Étapes de la carcinogénèse



# Ces étapes sont infracliniques et strictement intra-épithéliales:

Cellule saine → Cellule cancéreuse



```
graph TD; A[Cellule saine → Cellule cancéreuse] --> B[Multiplication pour former un clone tumoral]; B --> C[Lésion précancéreuse → accessible au dépistage];
```

Multiplication pour former un clone tumoral

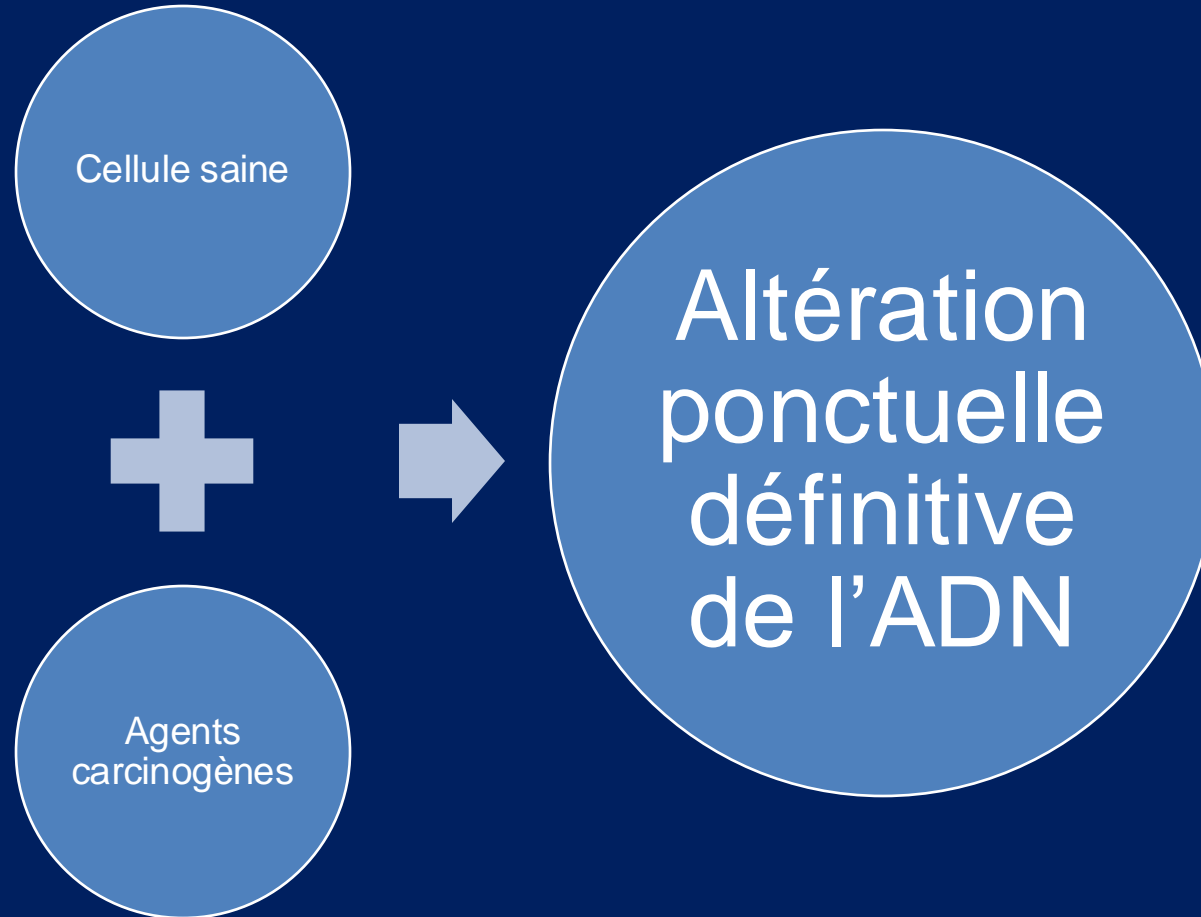
Lésion précancéreuse → accessible au dépistage



# 1. Initiation

- Exposition de la cellule saine à des agents carcinogènes:
  - Agents physiques
  - Agents chimiques
  - Agents viraux

- Un carcinogène interagit avec l'ADN cellulaire pour produire une mutation qui consiste souvent en une simple substitution de base.
- Ces cellules pré-néoplasiques ne sont pas encore des cellules transformées et peuvent rester silencieuses durant toute leur vie.



- Cette modification initiatrice est intracellulaire au niveau du génome:
  - aucune modification phénotypique
  - insuffisante pour transformer la cellule saine en cellule cancéreuse
- Cette mutation donne à la cellule un avantage en termes de prolifération ou de survie car elle concerne des gènes majeurs (gène de réparation de l'ADN et oncogène)
- Dans les cancers d'origine génétique, cette mutation est présente d'emblée → mutation germinale constitutionnelle

## 2. Promotion

- L'exposition prolongée à des agents promoteurs favorise :
  - La multiplication cellulaire,
  - L'expression de la mutation initiatrice (facteurs de croissance, cytokines, hormones)
- Lors de ces multiplications, les modifications génétiques s'accumulent à chaque division jusqu'à produire la cellule cancéreuse
- C'est l'étape de sélection et de prolifération clonale des cellules initiées

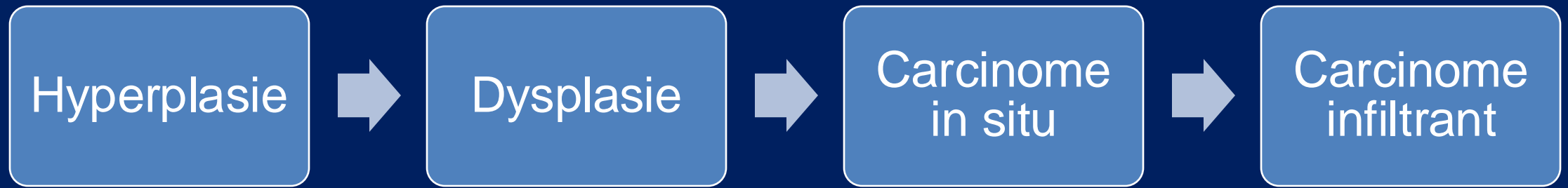
# 3. Progression

- La prolifération des cellules anormales se poursuit, favorisée par la **perte du contrôle du cycle cellulaire**, aboutissant à **un clone tumoral** (accumulation de cellules ayant les mêmes anomalies génétiques)
- Au cours des différentes divisions, de nouvelles anomalies génétiques s'accumulent grâce à l'absence de réparation de l'ADN et à l'échappement à l'apoptose: on parle d'instabilité génomique
- Cela aboutit progressivement à une **lésion précancéreuse** constituée d'une population polyclonale responsable de l'hétérogénéité tumorale
- Cette lésion est détectable à partir d'un volume de 1 cm<sup>3</sup> soit 10<sup>9</sup> cellules: elle est accessible au **dépistage** et à un traitement purement local

# Plan du cours

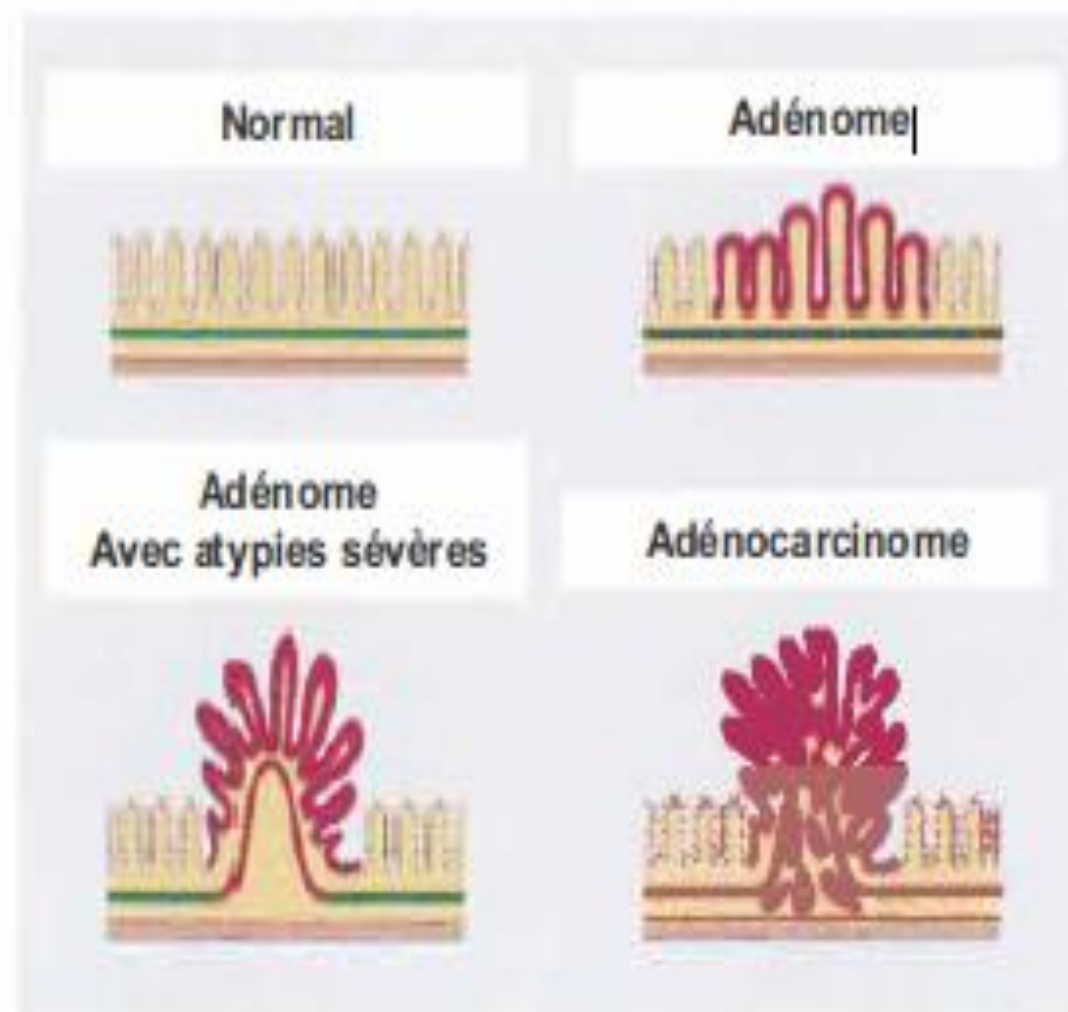
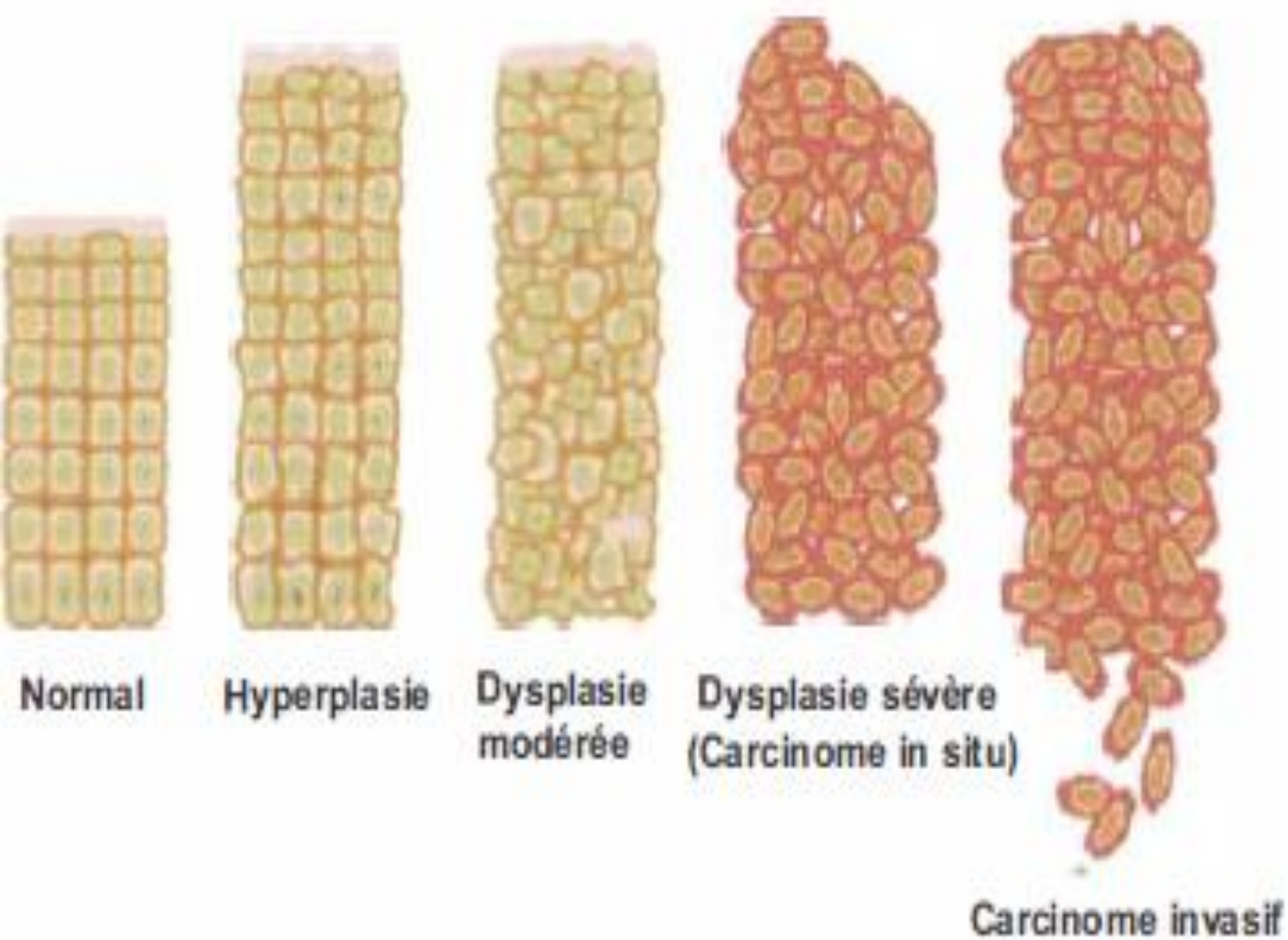
- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Développement tumoral**
- X. Hétérogénéité tumorale

# 1. Invasion





# Lésions épithéliales



- **Hyperplasie:**

- Prolifération excessive de cellules qui gardent une morphologie et des rapports normaux entraîne une simple augmentation d'épaisseur de l'épithélium

- **Dysplasie** ou d'hyperplasie atypique:

- Les cellules proliférantes présentent des anomalies morphologiques telles que :

- pertes focales de la polarité cellulaire,

- de la cohésion inter-cellulaire,

- images de mitoses

- **Néoplasie in situ**

- Anomalies nucléo-cytoplasmiques marquées,
- Désorganisation architecturale prononcée mais sans franchissement de la membrane basale.

- **Cancer invasif:**

- Franchissement de la membrane basale pour pénétrer en profondeur le chorion de la muqueuse puis envahir les structures adjacentes.
- Mise en jeu l'activation de nombreux processus cellulaires permettant de survivre en milieu hétérotopique, de se déplacer, de sécréter des enzymes protéolytiques.
- Dès que la taille de la tumeur dépasse 2 mm<sup>3</sup>, elle acquière des propriétés de néoangiogenèse pour assurer l'oxygénation de ses propres cellules.
- Le potentiel **métastatique** met en jeu de nouveaux processus, les capacités d'effraction vasculaire, de survie dans le milieu sanguin, de reconnaissance d'un endothélium cible puis de homing, d'angiogenèse et de croissance dans le tissu d'accueil.

## 2. Dissémination

- **Par voie lymphatique:**

- de proche en proche à partir du 1<sup>er</sup> relais ganglionnaire,
- vers le canal thoracique, jusqu'à la veine cave supérieure

- **Par voie hématogène:**

- Veine porte:

- pour les cancers digestifs,
    - les cellules circulent par le tronc porte vers le foie, puis la veine cave inférieure

- Veine cave:

- pour toutes les tumeurs,
    - les cellules circulent par la veine cave, puis le coeur droit et les poumons, et possiblement vers le système artériel

- Voie artérielle:

- pour les cancers du poumon,
    - les cellules circulent par les veines pulmonaires, le coeur gauche, puis vers le cerveau, les surrénales, le foie et les os

- **Autres :**

- La voie péritonéale pour les cancers digestifs et des ovaires
- La voie pleurale pour les cancers du poumon
- La voie péri-nerveuse par exemple pour le cancer de la prostate
- La voie canalaire pour les carcinomes urothéliaux



# Plan du cours

- I. Introduction
- II. Mécanismes des altérations géniques
- III. Oncogène et gène suppresseur de tumeur
- IV. Caractéristiques de la cellule cancéreuse
- V. Carcinogènes chimiques
- VI. Carcinogènes physiques
- VII. Carcinogènes viraux
- VIII. Carcinogénèse
- IX. Hétérogénéité tumorale**

- Le génome subit des variations (mutations, gains et pertes de segments chromosomiques, réarrangements intra ou inter-chromosomiques) au cours des divisions cellulaires:
  - Dans la tumeur primitive
  - Dans les différentes localisations secondaires,
  - Naissance de sous-clones génétiquement hétérogènes

**Figure 3. Hétérogénéité génétique tumorale**

