

## **MECANISME DE LA CARCINOGENESE**

### **I.INTRODUCTION**

### **II. EVOLUTION CLONALE (LES ETAPES DE LA CARCINOGENESE)**

### **III. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA CARCINOGENÈSE**

### **IV. CONCLUSION**

#### **OBJECTIFS**

- 1/- Connaitre les mécanismes de la carcinogénèse et le développement du cancer pour déterminer les populations à risque et envisager des thérapies ciblées
- 2/- Acquérir les bases moléculaires de la carcinogénèse
- 3/- Citer les trois familles de gènes impliqués dans la carcinogénèse

## I. INTRODUCTION

Le développement du cancer est un processus complexe faisant intervenir à la fois l'accumulation séquentielle d'anomalies génétique et épigénétique, des mécanismes de multiplication et d'expansion cellulaire et qui peut s'étendre sur une durée relativement longue (plusieurs décennies)

### A) Définition du cancer :

Prolifération anormale, anarchique échappant aux lois de l'homéostasie et d'origine le plus souvent monoclonale, ce clone anormal va devenir autonome puis progresser vers la maladie cancéreuse.

### B) La carcinogenèse :

C'est le processus qui aboutit à la transformation d'une cellule normale en une cellule maligne.

### C) Cycle cellulaire normal :

Le cycle cellulaire : C'est la durée de vie d'une cellule, d'une mitose à l'autre, il comprend 4 phases :

- ☐ Phase G1 (Présynthétique) : C'est la cellule intercinétique, diploïde synthétisant ses protéines dans le but d'exercer ses diverses activités.
- ☐ Phase S (Synthétique) : La cellule toujours en intercinésie réplique son ADN, elle devient tétraploïde.
- ☐ Phase G2 (Post synthétique) : La cellule toujours en intercinésie et tétraploïde synthétise les protéines indispensables à la mitose qui va suivre.
- ☐ Phase M (Mitotique) : La cellule se divise et donne 2 cellules filles diploïdes.

### D) Apoptose : « mort programmée »

Est un phénomène physiologique qui survient à un stade précis de la maturation terminale d'une cellule.

### E) Sénescence répllicative

C'est un processus physiologique qui fait que toute cellule normale doit mourir après un certain nombre de divisions. Ce processus dépend des télomères qui se raccourcissent au cours des divisions cellulaires.

## II. EVOLUTION CLONALE (LES ETAPES DE LA CARCINOGENESE)

On considère aujourd'hui qu'il existe une période de latence assez longue entre l'exposition à un carcinogène et le développement de cancer

Cette période de latence est due au fait que la transformation cellulaire se produit en plusieurs étapes :

- 1- Initiation cancéreuse.

2- Promotion d'un cancer.

3- Progression cancéreuse

### ***1- Initiation cancéreuse :***

C'est une lésion génétique(ADN) latente irréversible suite à un agent carcinogène initial, mais insuffisante pour engendrer par elle-même la néoplasie. La cellule ainsi initiée échappe au contrôle normal de division cellulaire et devient plus sensible à la survenue d'autres altérations.

### ***2- Promotion d'un cancer :***

C'est un processus épigénétique induit par un promoteur entraînant la stimulation de la sélection des cellules initiées. C'est un phénomène réversible.

Mécanismes :

Sélection positive : stimulation directe des cellules initiées (promoteurs mitogènes, ex: hormones).

Sélection négative : destruction des cellules normales (promoteurs cytotoxiques, ex: tétrachlorure de carbone) et meilleure croissance des cellules initiées.

### ***3- Progression cancéreuse :***

L'étape finale du développement d'un cancer ; c'est le stade au cours duquel le cancer devient apparent, irréversible. Les altérations génétiques sont majeures avec instabilité génétique et acquisition des caractéristiques du cancer ; dédifférenciation, l'invasion, la capacité de donner des métastases....

## **III. MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA CARCINOGENÈSE**

### ***1- gènes impliqués dans la carcinogénèse :***

Dans la cellule normale le maintien de l'intégrité du génome est assuré par l'action conjuguée des gènes responsable de l'homéostasie cellulaire, en contrôlant la prolifération, l'adhésion, la motilité, la différenciation et l'apoptose. .

Ces gènes rentrent dans 3 grandes catégories :

- Les oncogènes.
- Les gènes suppresseurs des tumeurs.
- Les gènes de réparation du DNA.

L'acquisition du phénotype malin est due à une augmentation de l'activation des oncogènes et/ou à une perte d'activité des gènes suppresseurs de tumeurs ou à l'inactivation des gènes de réparation du DNA.

### **Les oncogènes :**

#### ***1- Définition :***

On appelle oncogène tout gène auquel une anomalie qualitative ou quantitative confère la propriété de transformer une cellule normale en cellule maligne. Une anomalie génétique touchant une seule copie d'un oncogène est suffisante pour l'acquisition de la fonction transformante (effet dominant). Il dérive des proto-oncogènes qui sont des gènes normaux impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire normale.

## **2- Fonctions :**

- Contrôle positif de la prolifération cellulaire (action directe) On distingue 04 familles d'oncogènes :

La 1ère classe : Codent pour des facteurs de croissance ou cytokines. Ex : proto oncogène c-sis pour PDGF (Platelet derived growth factor) et FGF (Fibroblast growth Factor).

La 2ème classe : Codent pour des récepteurs de facteurs de croissance. Ex : EGF (Epiderm growth Factor).

La 3ème classe : Codent pour des molécules responsables de la transduction du signal induit par la liaison d'un facteur de croissance à son récepteur jusqu'au noyau de la cellule. Ce groupe comprend : Protéine G (Ex : La protéine ras)

La 4ème classe : Codent pour des protéines à activité nucléaire, ou facteurs transcriptionnels qui agissent par liaison directe à l'ADN. Ex : Oncogène de la famille « myc ».

- Action indirecte par blocage de l'apoptose : ex : la translocation t(14,18) (q32,q21) entraîne l'accumulation de bcl2 qui bloque l'apoptose des lymphocyte B  
→ lymphomes malins folliculaires

## **3-Mécanismes de transformation de proto oncogène en oncogène :**

Dans les cancers humains, un proto-oncogène peut être activé par différents mécanismes :

- Mutations ponctuelles
- Amplification génique
- Réarrangement chromosomique

### **B. Les gènes suppresseurs de tumeurs : (ou anti oncogène)**

**1- Définition :** un gène suppresseur des tumeurs, c'est tout gène dont la délétion et/ou la mutation portant sur les 2 allèles conduisent à une perte des fonctions et transformer une cellule normale en cellule maligne.

Les 2 allèles du même gène doivent être inactifs pour que le cancer se développe, Les mutations des gènes suppresseurs de tumeur sont à la base de la prédisposition héréditaire au cancer.

**2-Fonctions :** la propriété des anti-oncogènes est leur aptitude à inhiber la croissance cellulaire au niveau de la phase G1/S, et à induire l'apoptose

Exp: Protéine Rb : joue un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire. Physiologiquement, la protéine Rb freine sous sa forme active le passage de la cellule de G1 à S.

Rb1 hypophosphorylé, il est actif, il fixe E2F, G1 / S bloquée.

Rb1 hyperphosphorylé, il est inactif, ne fixe pas E2F, E2F libéré, permet la transition G1/ S.

Donc l'absence de la protéine Rb ou si sa capacité de contrôler E2F est altérée par mutation, les cellules rentreront massivement en phase S.

### **3- Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs :**

- Le gène p53
- Le gène WT1
- Les gènes BRCA 1 et 2

#### **C. Les gènes réparateurs (ou de maintien de l'intégrité de l'ADN)**

Ces gènes réparateurs de l'ADN interviennent indirectement dans le processus de cancérogénèse, en permettant la persistance d'altérations des gènes impliqués dans le cycle cellulaire

Rôle : contrôlent la constance de la duplication de l'ADN, et contrôlent la réparation des lésions de l'ADN. Il existe 02 systèmes de réparations :

- Système de réparation des mésappariements : (mis DNA match repair), mis en jeu lorsque les mutations de l'ADN résultent d'une erreur de réplication d'ADN.

Ex : syndrome de Lynch.

- Système d'excision – resynthèse – NER (nucléotide excision repair), mis en jeu en cas de mutation induite par des agents carcinogènes environnementaux (rayon, produits chimiques).

Ex. xérodérme pigmentosum : hypersensibilité aux UV, transmission autosomique récessive.

#### **D- Gene régulateurs de l'apoptose**

Les gènes qui empêchent ou induisent la mort cellulaire programmée sont également des variables importantes dans l'équation du cancer, par des mécanismes mal précisés, on note que la surexpression du bcl-2 protège les lymphocytes de l'apoptose et leur permet une survie prolongée.

#### **E- Télomerase et cancer**

-Les télomères sont des complexes ADN et de protéines constituant l'extrémité des chromosomes et les protégeant de la dégradation et des fusions terminales. Ce sont des régulateurs du nombre de réplifications programmées pour une cellule, ils se raccourcissent progressivement à chaque division. Ce phénomène serait lié à l'incapacité des DNA-polymérases à répliquer les extrémités.

-Les télomères des cellules cancéreuses gardent une longueur stable, car ces cellules ont acquis la capacité de restaurer et maintenir la stabilité des séquences télomériques grâce aux télomérases.

### **2- l'instabilité génétique :**

L'instabilité génétique est liée à une déficience des systèmes de surveillance et de réparation du génome, permettant à la cellule d'accumuler des altérations de son ADN et de continuer à

proliférer malgré un ADN endommagé. Ainsi, l'instabilité génétique est un mécanisme essentiel dans la genèse et l'évolution du processus tumoral, permettant l'accumulation d'altérations génétiques, ce qui aboutit à une croissance non contrôlée, à une déficience de la différenciation, à l'invasion et aux métastases.

### **3- Changement épigénétique :**

L'hyperactivité de l'oncogène n'est pas due à une altération intrinsèque du gène, mais à un mécanisme indirect ; Anomalie de la méthylation de l'ADN codant pour les séquences régulatrices de ces gènes. L'hypo ou l'hyperméthylation des gènes peut modifier leur transcription alors que la séquence de l'ADN est normale.

### **4- Cellules souches et arrêt de la différenciation :**

Un autre champ de recherche actuellement actif en cancérologie concerne les cellules souches tumorales (cancer stem cells en anglais). L'existence de cellules souches tumorales a d'abord été suggérée dans les tumeurs hématopoïétiques, puis cette notion s'est étendue aux tumeurs solides (tumeurs cérébrales, tumeurs du sein...).

Ces cellules souches tumorales sont des cellules initiatrices de tumeur, définies par leur capacité à s'auto-renouveler et à maintenir la croissance de la tumeur et son hétérogénéité.

Ces cellules, très rares, présentent par ailleurs une résistance à l'apoptose et aux différents traitements anti-tumoraux et nécessitent pour leur prolifération et leur survie un microenvironnement particulier.

La capacité de ces cellules souches tumorales à échapper à l'apoptose et à survivre sur des sites distants de la tumeur primitive, permettrait d'expliquer pourquoi certaines micrométastases peuvent rester quiescentes ("dormance") puis se mettre à proliférer après plusieurs années.

L'auto-renouvellement est défini comme la capacité d'effectuer un nombre illimité de cycles cellulaires tout en maintenant un état indifférencié. Les cellules souches se caractérisent par leur capacité de renouvellement par mitose et de différenciation en un large spectre de sous-types cellulaires spécialisés.

L'auto-renouvellement, qui assure la tumorigénèse, et la différenciation, qui permet l'hétérogénéité cellulaire au sein de la tumeur, sont considérés comme les propriétés clés des cellules souches cancéreuses.

### **5- Micro environnement tumoral :**

-En conditions physiologiques, le microenvironnement joue un rôle de suppresseur de tumeur.

-Le microenvironnement des cellules tumorales est connu sous le nom de stroma tumoral.

Il diffère du microenvironnement « normal » par la composition biochimique de la matrice extra cellulaire et surtout par le fait que les populations cellulaires du stroma (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules immunes, etc.), bien que non transformées, sont subverties et contrôlées par les cellules tumorales pour répondre à leurs propres besoins.

### **6- Cancer et angiogenèse :**

Les cellules tumorales acquièrent également la capacité de développer un réseau vasculaire dédié, leur permettant non seulement de satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments pour leur croissance mais également de former un micro-environnement spécifique dans lequel les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et cellules tumorales peuvent interagir.

Les cellules cancéreuses sécrètent des facteurs pro-angio-géniques qui stimulent le bourgeonnement des cellules endothéliales pour aboutir à la néo-angiogenèse

## **7- L'immunité anti tumorale :**

La réponse immune joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les tumeurs.

Ceci est notamment valable à la phase initiale d'émergence des tumeurs, mais l'infiltration tumorale par des lymphocytes à un stade plus évolué reste un facteur pronostic important pour plusieurs tumeurs.

### *A) Effecteurs de la réponse immune anti-tumorale*

La réponse immune anti-tumorale fait intervenir :

- l'immunité innée ; avec notamment des cellules cytotoxiques (ex : lymphocytes NK), et des facteurs solubles (ex : interféron gamma), qui peuvent avoir des effets directs ou indirects (pro-inflammatoire ou anti- angiogénique)
- l'immunité adaptative ; c'est-à-dire dépendante de la reconnaissance de molécules spécifiques produites par la tumeur.

### *B) Échappement des tumeurs à la réponse immune*

Les mécanismes d'échappement des tumeurs concernent à la fois la réponse immune innée et adaptative. Il peut s'agir :

- D'une immuno-sélection : sélection au cours du temps des sous-clones tumoraux ayant acquis des mécanismes d'échappement à la réponse immune.
- D'une immuno-subversion (induction d'une tolérance spécifique) mettant en jeu des phénomènes plus complexes de coopération intercellulaire.

### *C) Stratégies thérapeutiques immunologiques*

- vaccin anti HPV (cancer du col utérin) chez les jeunes filles avant le mariage
- Vaccin anti Hépatite B (cancer du foie)

## **IV/ CONCLUSION**

Le cancer est une maladie génétique complexe et hétérogène.

La recherche de mutation génétique et de modification épigénétique étant le garant d'un dépistage moléculaire précoce.

Les recherches actuelles et à venir de la biologie moléculaire sont très prometteuses de nouvelles approches thérapeutiques.

## **Références bibliographiques**

1. Hutter CM et al. NCI Gene-Environment Think Tank, « Gene-environment interactions in cancer epidemiology: a National Cancer Institute Think Tank report », Genet Epidemiol, vol. 37, no 7, 2013, p. 643-57
2. Schoeps A et al. « Identification of new genetic susceptibility loci for breast cancer through consideration of gene-environment interactions », Genet Epidemiol, vol. 38, no 1, 2014, p. 84-93
3. Tang H et al., « Genes-environment interactions in obesity- and diabetes-associated pancreatic cancer: a GWAS data analysis », Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, vol. 23, no 1, 2014, p. 98-106
4. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/oncogenese-cancerogenese-carcinogenese/>