

LA CANCEROGENESE

PLAN

- I. INTRODUCTION
- II. GENES IMPLIQUES DANS LA PROGRESSSION TUMORALE
- III. REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE

- IV. PROPRIETES DE LA CELLULES CANCEREUSE
- V. ETAPES DE LA CANCEROGENESE
- VI. TUMEUR MALIGNNE
- VII. CONCLUSION

DR I MERAD-LAHFA

I. INTRODUCTION

Le cancer est un enjeu majeur de santé publique,
Deuxième cause de mortalité selon l'OMS,

Unicellulaire et multicellulaire, simples : pas de tissus renouvelable = pas de cancer

Multicellulaire complexes : Tissus renouvelables chez l'adulte donc risque de cancer

CELLULE NORMALE :

On a plusieurs milliers de cellules : 6×10^{13} cellules

A chaque instant le nombre de cellules augmente mais une homéostasie est programmée pour maintenir un équilibre entre les cellules en multiplication et les cellules qui vont mourir, cad programme par apoptose

Cancer : rupture de l'équilibre

Un tissu sain est la juxtaposition d'un très grand nombre de cellule identique qui s'autocontrôlent .

Cancer : perte de l'autocontrôle

Dans un tissu normal les cellules, sont à des stades différents : prolifération, matures, sénescents.

La durée de vie des cellules est variable selon les tissus.

La cellule normale est composée de :

- membrane cytoplasmique
- cytoplasme qui produit l'énergie : mitochondries
- réticulum endoplasmique qui stocke et transporte les substances
- ribosomes □ où se déroule la synthèse protéique
- appareil de golgi □ stockage et excrétion des produits synthétisés
- noyau qui contient ARN et ADN

ADN :

- stocke l'information génétique au fonctionnement de la cellule
- Unité de lecture : le gène
- un gène code pour une protéine
- cycle cellulaire (mitose) □ vie normale de la cellule : altération de la molécule d'ADN en permanence au cours de la vie.

La cellule possède des systèmes pour détecter et réparer ces altérations.

Les comportements de la cellule sont régulés :

-multiplicité des mécanismes de contrôle : interconnectées, redondant, défense anti-tumorale de l'organisme.

CELLULE TUMORALE : arrêt du cycle (apoptose=mort cellulaire programmée) et pas de réparation.

Dysfonctionnement des systèmes de surveillances et de réparation de génome(non fonctionnel ou débordé)

Accumulation des lésions de l'ADN :avantages à la cellule (mutation/sélection)

= instabilité génétique de la cellule tumorale : Mécanisme essentiel dans la genèse et l'évolution de processus tumoral

Le cancer :pathologie ayant pour origine des altérations génomiques des cellules entraînant des modifications des gènes

II. GENES IMPLIQUES DANS LA PROGRESSSION TUMORALE :

-Génétique : gènes régulateurs dont l'expression peut être inhibée ou activée

-Oncogènes : gain de fonction (favorise le cancer)

-Gènes suppresseurs de tumeurs : perte de fonction (empêche le développement des tumeurs)

III. REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE

-Oncogène **favorisent** la prolifération ou inhibent la mort cellulaire

-Anti oncogènes : **inhibent** en situation normale la prolifération : gènes suppresseurs de tumeurs.

Le développement d'une population cellulaire est assuré par l'équilibre entre deux groupes de gènes

Les pro-oncogène :stimulent la division cellulaire

Les anti-oncogènes :réprime la division cellulaire

Tumorogénèse : mécanisme à étapes.

Dans la cellule normale, le patrimoine génétique : contrôle la prolifération cellulaire

- limitation du nombre de cycles

- -étapes de différenciation

- -étapes de prolifération

Cellule cancéreuse : patrimoine génétique modifié : activation

Le développement anarchique d'une population cellulaire est du à des **mutations génétiques** au niveau des pro-oncogène et des anti-oncogènes. **L'équilibre** est alors rompu et les cellules prolifèrent de façon non contrôlée.

A.ONCOGENES :

Altération d'un gène existant normalement dans le génome d'une cellule.

Transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.

Tout gène codant la multiplication de la cellule, ou sa différenciation ou la mort de la cellule, peut être transformé en oncogène par mutation, par insertion d'un gène viral ou par dérégulation.

On connaît une cinquantaine d'oncogènes qui sont liés à des maladies cancéreuses particulières, comme certaines leucémies myéloïdes ou de lymphomes ou des tumeurs solides. (Sarcomes, tumeurs de la thyroïde).

B.ANTI ONCOGENES : gènes suppresseurs de tumeurs

Certains gènes de la cellule normale sont capables d'inactiver des gènes pathologiques. Ils inhibent la croissance cellulaire.

S'ils sont altérés ou manquants, ils peuvent laisser se développer des tumeurs, comme dans le cas des rétinoblastomes(Rb), gènes WT1 dans la tumeur de Wilms, gène APC dans la polypose colique familiale

L'anti oncogène le plus souvent est la P53 : héréditaire

IV.PROPRIETES DE LA CELLULES CANCEREUSE :

- Propriétés communes qui les différencient des cellules normales
- Population de cellules issues d'une cellule souche
- Insensibilité aux signaux extérieurs : perte de l'inhibition de contact (**risque métastase**)
- Formation anormale de vaisseaux : néo angiogenèse (fabrique ses propres vaisseaux)
- Echappe aux défenses immunitaires

Immortalisation

- Capacité de prolifération indéfinie
- Rôle de certains virus (l'ADN du virus se mêle avec la cellule cancéreuse)
- Accumulation d'anomalies génomiques
- Prolifération autonome ; irrégulière, incontrôlée, irréversible.

Autonomisation :

- de la division cellulaire : indépendance
- perte de l'équilibre entre les molécules institutrices -rôle des oncogènes

Transformation :

- Qui entraîne des anomalies morphologiques et biologiques
- elle se différencie plus : bloqué au stade de différenciation
- Echappe à la mort cellulaire programmée

Infiltration/migration :

- perte de l'inhibition de contact
- les cellules tumorales ont une capacité à s'infiltrer à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques ou sanguin ou voisinage de la tumeur.
- infiltration pour coloniser d'autres vaisseaux et organes :metastase.



LE TISSUS TUMORAL :

- Prédominance nette du compartiment prolifératif
- peu ou pas de cellules matures
- Durée très courtes du cycle cellulaire
- Temps de doublement cellulaire court

V.ETAPES DE LA CANCEROGENESE

Initiation	□	promotion	□	progression
1 ^{ère} étape		cancer in situ		invasion tumorale (par contact, par métastase)
1 cellule		dans l'organe		Mutations
Immortalisation				

Phénomène irréversibles, définitifs

INITIATION : Une cellule qui devient immortelle : lésion définitive de l'ADN
Plusieurs générations de cellules portent la même anomalie génétique

PROMOTION :

La cellule acquiert par mutations successives qui permettent de créer le cancer.

Ces étapes peuvent être réversibles, et sont modulées par des nombreux facteurs immunitaires, hormonaux.

Les agents promoteurs favorisent l'expression des lésions génétiques.

Phénomène de sélection

Prolifération anormale

PROGRESSION :

Par étape : croissance tumorale par division successive

Angiogénèse

Dissémination : les cellules filles transformées sont sélectionnées pour donner des clones plus malins

. Croissance tumorale :

Il faut attendre 30 temps de doublement pour que la tumeur soit décelable et 10 supplémentaire pour aboutir à la mort du malade, quelle que soient les complications éventuelles.

Au début la croissance est lente. Elle correspond à la croissance des cellules filles : promotion

Puis les cellules deviennent malignes

A la fin, les tumeurs peuvent se nécroser et, par leur taille, moins facilement nourries. Il y a plus de pertes cellulaires et, la croissance est moins rapide.

A.FACTEURS CARCINOGENES

1. FACTEURS VIRAUX

Agissent en s'intégrant en partie à l'ADN de la cellule infectée.

Le plus souvent ils aboutissent à la transformation d'un proto-oncogène en oncogène.

6 virus sont responsables de tumeurs mais il existe d'autres facteurs associés, en particulier génétique. le virus de l'hépatite B, papilloma virus, Epstein bar virus, rétrovirus (HIV, HTLV, RSV)

FACTEUR CHIMIQUE :

La carcinogénèse chimique et toxique sont la causalité de plusieurs cancer et cela peut être affirmé par expérimentation animale.

La plupart des agents chimiques sont toxiques Agissent au niveau de l'ADN, transformant.

Tabac : poumon, sphère ORL...

Alcool : œsophage, ORL, hépatique

Médicament :

Œstrogène : cancer de l'endomètre

Antimitotique : augmentent le risque de cancers secondaire et surtout leucémies

TRT immunodépresseur : lymphomes

FACTEUR RADIOACTIF

Radiation, rayonnement ...

FACTEUR GÉNÉTIQUE

Déficit immunitaire

VI.TUMEURS CANCEREUSE OU MALIGNES :

Cancer : croissance relativement autonome d'un tissu nouveau dans un organisme

-croissance tumorale

-constitution d'un système vasculaire propre

-perte de la cohésion intercellulaire

-migration de cellule tumorale dans le système circulatoire de l'hôte

-développement de métastase à distance.

Ces phénomènes sont obtenus par mutation successive : plus fréquente dans les plus grosses tumeurs

Certains organes sont plus volontiers atteints / : le sein, le poumon, la prostate, le colon.

VII.CONCLUSION

Le nombre de cancers augmente avec l'âge

3 étapes : initiation, promotion, progression.

Dysplasie : début du cancer, ayant la cellule initiatrice.