

**UNIVERSITE CONSTANTINE 3**

**FACULTE DE MEDECINE BELGACEM  
BENSMAIL**

**ENSEIGNEMENT DE LA 3<sup>ème</sup> ANNEE DE  
MEDECINE**

**Pr L .BEDDAR**

**2021 - 2022**

# MECANISMES MOLECULAIRES DE LA CARCINOGENESE

## I./ INTRODUCTION

- ⊙ Chez les organismes pluricellulaires, il existe une hétérogénéité parmi les cellules. Certaines cellules différenciées ne se divisent généralement pas (nerf, cellules du muscle squelettique), d'autres continuent à se diviser pendant toute la vie de l'organisme (cellules souches hématopoïétiques).
- ⊙ 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.
- ⊙ Toutes ces différences s'expliquent par l'existence d'un mécanisme de contrôle de la division cellulaire faisant intervenir entre autres des protéines codées par des proto oncogènes et des gènes suppresseurs

## II./ DEFINITION DU CANCER :

- ⊙ Un cancer est caractérisé par une prolifération cellulaire excessive, anormale, anarchique, autonome, illimitée et le plus souvent monoclonale avec une capacité d'envahissement des tissus voisins et formation de métastases.
- ⊙ La transformation néoplasique des cellules peut être due soit à des facteurs extrinsèques : agent chimique, radiations ionisantes, certains virus ou bien à des facteurs intrinsèques représentés par une altération du matériel génétique qui code pour certains facteurs de croissance cellulaire ou leurs récepteurs (oncogènes), ou des facteurs qui suppriment la croissance cellulaire ou qui induisent l'apoptose

## III./ RAPPELS

### ▪ Structure et mode d'expression des gènes :

- ⊙ Le gène constitue la 1<sup>ère</sup> unité de transcription
- Les unités de transcription elles sont de **02 types** :

**Exon** : séquence persistante après maturation du transcrit primitif.

**Intron** : séquence d'ADN non codante.

⊙ Mode d'expression des **gènes** : passe par **03 étapes** :

- ✓ Transcription de L'ADN en ARN m
- ✓ Maturation du transcrit primitif
- ✓ Traduction de l'ARN m.

▪ **Le cycle cellulaire** :

- ⊙ Son étude permet de comprendre un certain nombre de règlements au cours du cancer, le cycle cellulaire se présente en plusieurs phases :
- ⊙ **Phase G1** : pré synthétique : synthèse des protéines et croissance cellulaire, lorsqu'elle atteint une certaine taille, la cellule (diploïde) entre en phase S.
- ⊙ **Phase S** : synthétique : la synthèse de l'ADN débute. La cellule duplique son matériel génétique (réplication de l'ADN) et une copie de chacun de ses chromosomes est effectuée. Tétraploïdie.
- ⊙ **Phase G2** : post synthétique : contrôle de la réplication de l'ADN (réparation post réplivative) et préparation à la division cellulaire.
- ⊙ **Phase M** : mitose : les chromosomes sont séparés et la cellule se divise en 2 cellules filles dotées du même nombre de chromosomes que la cellule mère. Diploïdie.

▪ **Apoptose** :

- ⊙ L'apoptose est un évènement biologique qui désigne un processus actif de mort cellulaire programmée au cours duquel la cellule procède par l'activation des enzymes intracellulaires à une destruction de son ADN. C'est un processus essentiel pour l'homéostasie.
- ⊙ Il existe des gènes proapoptotiques bax, bad, bcl5... et des gènes antiapoptotiques bcl2.
- ⊙ Des protéines solubles ou transmembranaires telles que les TNF alpha activent la cascade de l'apoptose dans la cellule.

▪ **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.

- ◎ À partir d'un seuil critique de la taille des télomères et en l'absence de la télomérase TERT, la sénescence répllicative est initiée par l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire P53, P16 INK.
- ◎ La réexpression de la TERT est l'inactivation du P53 et P16 INK sont observés dans la majorité des cancers mammaires.

IV. / **EVOLUTION CLONALE**

Le processus de cancérogenèse comporte trois étapes. Il faut savoir qu'il peut s'écouler entre 20 et 30 ans depuis la première étape (l'initiation) et la transformation maligne d'une cellule.

1 : **Initiation** : première étape caractérisée par l'exposition à un agent toxique. Elle consiste en une dysrégulation génomique aboutissant à une transformation cellulaire.

L'agent carcinogène initial entraîne des lésions génétiques cellulaires irréversibles mais insuffisantes pour entraîner la transformation

2 : **Promotion** : Stade réversible caractérisé par une expression anormale des gènes, la cellule a acquis un avantage prolifératif donnant naissance à un clone, cette cellule se développe rapidement tout en acquérant une instabilité génomique qui la rend plus vulnérable aux agressions aboutissant à de nouvelles mutations et des altérations épigénétiques. Il en résulte une perte de l'homéostasie tissulaire et l'émergence de clones cellulaires transformés.

3 : **Progression** : aboutit à la formation de la première cellule cancéreuse. Stade irréversible au cours duquel le cancer devient apparent.

Elle comporte des altérations génétiques majeures qui évoluent constamment en raison d'une instabilité chromosomique.

Ces anomalies vont avec l'acquisition des différentes caractéristiques du cancer : dédifférenciation, invasion, capacité métastatique, échappement au control immunitaire

## V. /MECANISMES MOLECULAIRES DE LA CARCINOGENESE.

### 1 : Gènes impliqués dans la carcinogènèse :

Trois familles de gènes sont impliquées dans la cancérogenèse ; des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique.

#### ➤ **Oncogènes**

Certains oncogènes viraux (virus animaux) sont capables d'induire des tumeurs. (ex : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les proto-oncogènes capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes.

Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- gènes immortalisants (ex : c-myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN
- gènes transformants (ex : *KRAS*, *RET*, *KIT*) (tableau 1).

**Tableau 1 : Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines**

Exemples de proto-oncogènes impliqués dans des tumeurs humaines		
Proto-oncogènes	Type d'anomalie	Exemples de tumeurs impliquées
ERBB1 (EGFR)	sur-expression ou mutation activatrice	nombreux carcinomes
ERBB2 (HER2)	amplification	carcinomes mammaires et ovariens
FLT3	mutation activatrice	leucémies aiguës myéloïdes
RET	mutation activatrice	carcinomes thyroïdiens
PDGFR	mutation activatrice	sarcomes, gliomes
KIT	mutation activatrice	tumeurs stromales gastro-intestinales
KRAS	mutation activatrice	carcinomes coliques, bronchiques, pancréatiques
NRAS	mutation activatrice	leucémies, mélanomes
BRAF	mutation activatrice	mélanomes
ABL	translocation	leucémie myéloïde chronique
CMYC	translocation	lymphome de Burkitt
NMYC	amplification	neuroblastomes
cycline D	translocation	lymphomes du manteau
COX4	mutation activatrice	mélanomes

### ➤ Gènes suppresseurs

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la *TP53*, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni.

Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation et apoptose.

### **Tableau 2 : Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines**

Exemples de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs humaines	
Gènes suppresseurs	Exemples de tumeurs impliquées
<i>TP53</i>	nombreux cancers
<i>NF1</i>	tumeurs des nerfs périphériques
<i>NF2</i>	méningiomes
<i>APC</i>	carcinomes digestifs
<i>WT1</i>	néphroblastome (tumeur de Wilms)

➤ **Les gènes de maintien de l'intégrité du génome.**

Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1)

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base etc...)

2 : Les mécanismes impliqués dans la carcinogenèse :

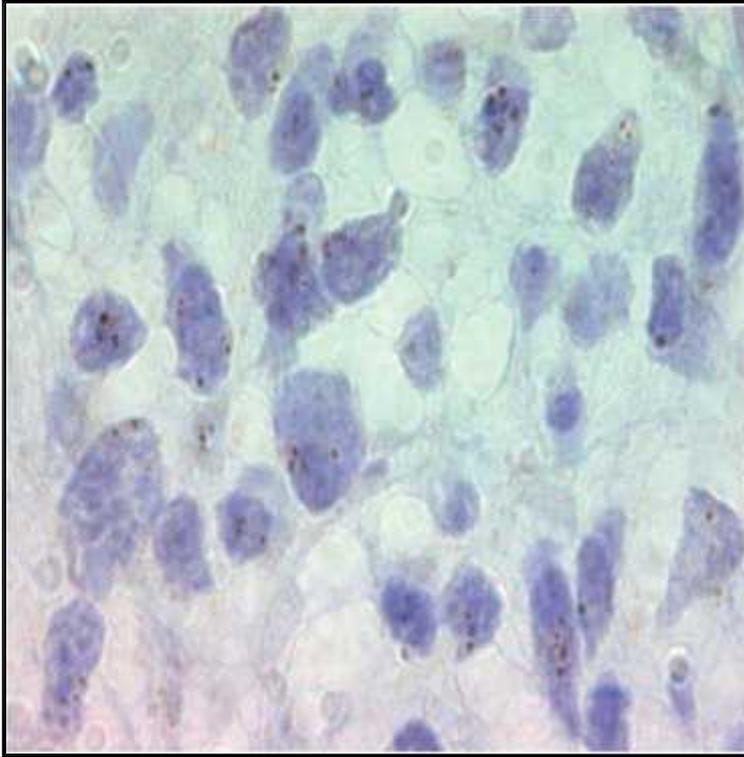
Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et/ou de l'activation des gènes impliqués dans la tumorigenèse.

➤ Mécanismes de mutation des gènes :

Il peut s'agir de mutations ponctuelles de type de délétions, d'amplifications, de translocations et parfois des réarrangements. Ces mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs.

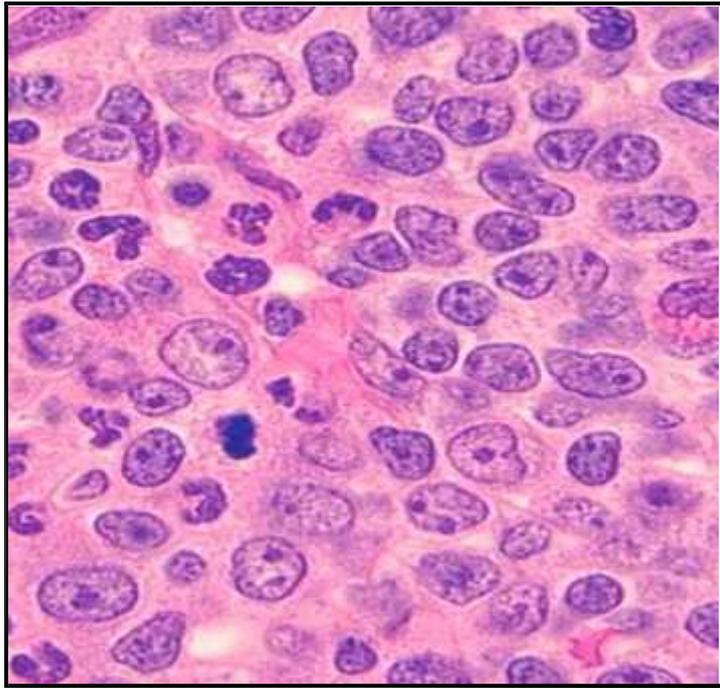
Pour les proto-oncogènes, un seul événement génétique est généralement suffisant pour l'activation (dominant). Pour les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de surveillance du génome, un double événement est nécessaire pour que le gène soit inactivé au niveau des 2 allèles (récessif).

Exemple N°1 d'amplification génique : phénomène correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte une augmentation de son expression.



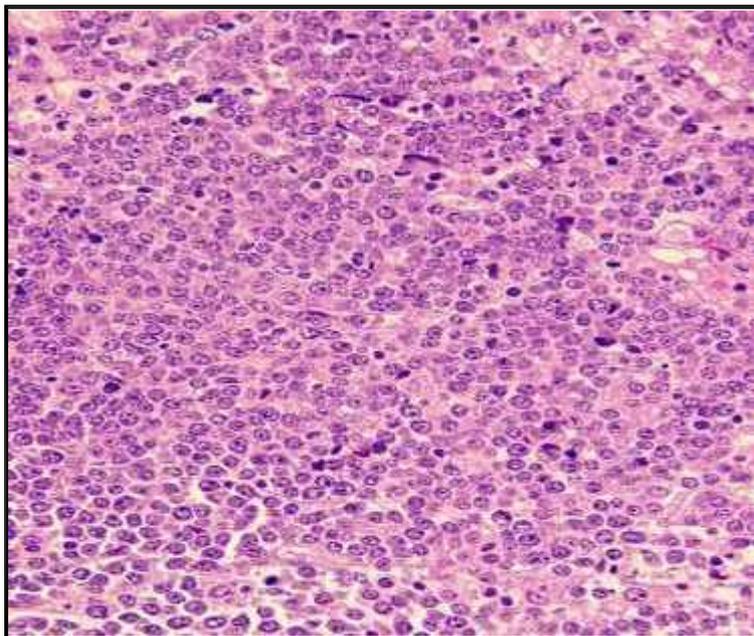
**Figure 1 : Détection d'une amplification de l'EGFR par CISH (hybridation in situ révélée par un chromogène) dans un adénocarcinome colorectal**

Exemple N°2 de **réarrangements chromosomiques** : Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 produit un chromosome 22 raccourci : le chromosome de Philadelphie. Cette translocation aboutit à un gène de fusion bcr/c-abl codant pour une tyrosine kinase activée.



**figure N°2 : LMC :  
phase blastique.**

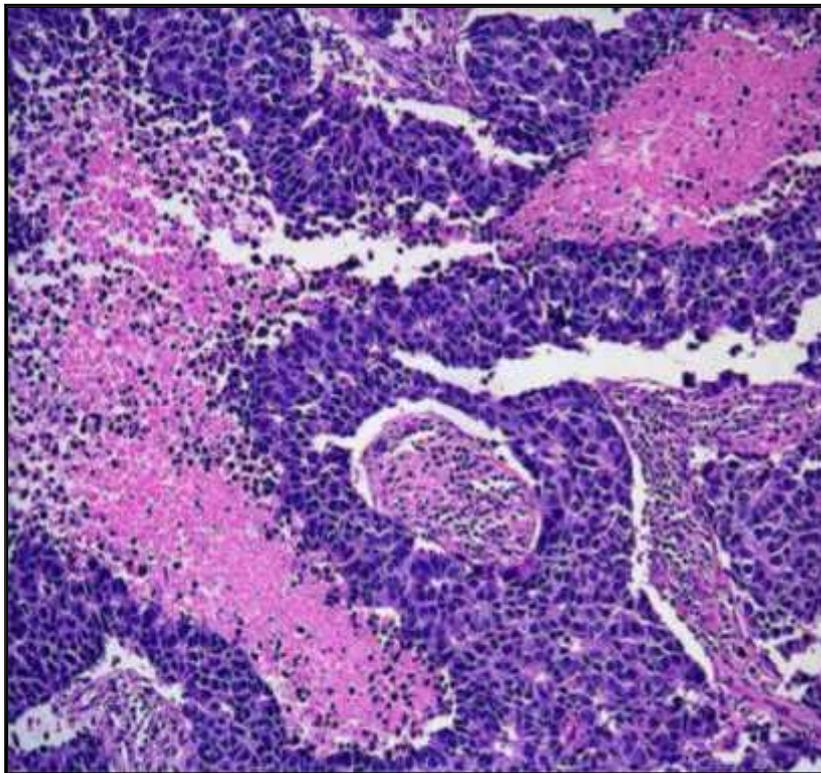
Exemple N°3 Dans le lymphome de Burkitt, **la translocation** (8 ;14) aboutit à la surexpression de l'oncogène c-myc (chromosome 8)



**Figure N°3 :  
Lymphome de  
Burkitt**

➤ Mécanismes de l'instabilité chromosomique et cancer

La majorité des cancers chez l'homme se caractérisent par une instabilité chromosomique aussi appelée CIN (*chromosomal instability*). La CIN est un phénomène dynamique se traduisant par le gain ou la perte de chromosomes entiers ainsi que par des remaniements structuraux des chromosomes. Ce processus contribue donc à l'aneuploïdie des cellules malignes et à la constitution d'une hétérogénéité intratumorale. En clinique, la CIN est associée à un mauvais pronostic des tumeurs bronchiques, mammaires et colorectales. Les anomalies structurales des chromosomes incluant délétions, amplifications et translocations sont des événements cytogénétiques dont la causalité dans le développement néoplasique est bien démontrée.



**figure N° 4:**

**Carcinome bronchique à petites cellules**

➤ Mécanismes épigénétiques :

L'hypo- ou l'hyper-méthylation de gènes ou de leurs séquences régulatrices peut moduler leur transcription, alors que la séquence d'ADN est normale. On parle de mécanismes épigénétiques par opposition aux mécanismes génétiques c'est-à-dire avec altération de l'ADN.

➤ Mécanismes héréditaires :

Ces facteurs génétiques sont responsables de prédispositions familiales aux cancers. La transmission peut être dominante ou récessive, et la pénétrance variable. Les prédispositions génétiques aux cancers sont nombreuses, et les prédispositions monogéniques sont les mieux connues (tableau 3).

**Tableau 3 : Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme**

Exemples de prédispositions familiales aux tumeurs chez l'homme	
Gènes	Tumeurs ou prédisposition familiale
<b>Proto-oncogènes</b>	
<i>MEN1, RET</i>	néoplasies endocriniennes multiples
<i>KIT, PDGFRA</i>	tumeurs stromales gastrointestinales
<i>CDK4</i>	mélanomes
<b>Gènes suppresseurs de tumeur</b>	
<i>RB</i>	Rétinoblastome
<i>TP53</i>	syndrome de Li Fraumeni
<i>NF1</i>	tumeurs nerveuses (neurofibromatose)
<b>Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité de l'ADN</b>	
<i>XPA</i>	Xeroderma pigmentosum de type A, tumeurs cutanées
<i>BRCA1</i>	carcinomes mammaires et ovariens
<i>MLH1, MSH2</i>	carcinomes colorectaux

➤ VIRUS IMPLIQUES DANS CERTAINS CANCERS :

▪ **Virus ADN :**

papilloma virus -Carcinome du col utérin

Hépatite B et C -Hépto-carcinome

Virus herpès - Lymphome de Burkitt

Virus Epstein Barr (EBV)-Carcinome du nasopharynx

## ▪ Virus ARN

Rétrovirus des leucémies T humain -Les leucémies T de l'adulte.  
HTLV<sub>1</sub> -Lymphome T

HIV (SIDA) -Sarcome de Kaposi.

## VI /MICROENVIRONNEMENT TUMORAL : « STROMA TUMORAL » :

Le stroma sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs. Il est sous la dépendance du tissu tumoral dont les cellules peuvent, par exemple, élaborer des substances qui vont favoriser la multiplication des vaisseaux. Il est d'usage de réserver le terme de stroma au support conjonctif des tumeurs malignes.

C'est dans les carcinomes invasifs que le stroma est le plus nettement individualisé. Il y a cependant un stroma dans toutes les autres tumeurs solides, constitué au minimum des vaisseaux et d'une matrice extracellulaire d'abondance variable. Il assume la nutrition du parenchyme tumoral ; il est composé de différents types cellulaires d'origine mésenchymateuse, une majorité des cellules d'origine fibro-blastique souvent associées à une matrice extracellulaire nettement importante adoptant un phénotype rappelant celui des cellules musculaires lisses. Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur sémiologique pour le diagnostic du type tumoral.

## VII /CANCER et ANGIOGENESE

L'angiogénèse est une prolifération vasculaire due au bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux préexistants, puis à l'installation d'un réseau et à sa différenciation en différents secteurs fonctionnels. Ce processus implique le recrutement et la différenciation de cellules péricytaires et de cellules musculaires lisses, qui concourent à stabiliser le nouveau réseau et à lui donner une efficacité fonctionnelle. L'angiogénèse est souvent liée aux processus inflammatoires ou tumoraux.

L'angiogénèse conditionne le développement tumoral et le développement des métastases. La cellule cancéreuse déclenche l'angiogénèse en sécrétant des facteurs angiogéniques venant stimuler les cellules endothéliales des capillaires environnants, c'est ainsi que les cellules cancéreuses dont l'activité métabolique est intense se trouvent rapidement en hypoxie qui déclenche la sécrétion des facteurs spécifiques VEGF (vascular endothelial grow factor).

## VII / IMMUNITE ANTI-TUMORALE

La réponse immune anti-tumorale joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les tumeurs, et est probablement responsable du contrôle et de la majorité des 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. 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) ;
- adaptative, c'est-à-dire dépendante de la reconnaissance de molécules spécifiques produites par la tumeur.

## VIII / CONCLUSION :

Le cancer est une maladie multifactorielle. La découverte des facteurs carcinogènes et des lésions précancéreuses a motivé des mesures préventives ainsi que la mise en place de programme de dépistage intéressant certains cancers comme celui du col et du sein.

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la carcinogenèse nous offre des perspectives de nouveaux traitements anti-cancéreux notamment la thérapie génique ainsi que le garant d'un dépistage moléculaire précoce.