

## La Cancérogenèse

### I. Introduction :

- Le corps est composé d'une multitude de cellules contenues dans les tissus des différents organes. Chacun de ses tissus peut subir le phénomène de cancérisation tels les carcinomes, adénocarcinomes, sarcomes, lymphomes, hémopathies ....
- La cancérogenèse est un processus complexe de la transformation cellulaire. Il s'agit d'un déséquilibre entre la prolifération, différenciation et la mort cellulaire ou encore un déséquilibre des moyens qui assurent le maintien de la structure et du fonctionnement d'un tissu et son intégrité génétique.
- Plusieurs mécanismes de régulation sont mis en œuvre dans la cellule pour assurer cet équilibre.

### II. Intérêt de la question :

- Définir l'homéostasie cellulaire.
- Décrire l'histoire naturelle du cancer.
- Connaître les bases moléculaires de la cancérogénèse.
- Connaître les caractéristiques de la cellule cancéreuse.

### III. L'Homéostasie cellulaire :

Il existe un code génétique propre à chaque cellule qui sera transmis aux cellules filles lors de la division cellulaire. Au cours de ce transfert, des erreurs peuvent se produire mais sont spontanément réparées. Exceptionnellement, une erreur peut réapparaître et initier le processus de cancérisation.

Ces erreurs se multiplient avec le vieillissement cellulaire et l'exposition à d'autres facteurs cancérogènes : professionnels (amiante, benzène, exposition aux radiations ...), sociaux (tabac, alcool, alimentation, soleil, sexualité à risque ...), viraux (HPV, HIV, hépatites ...) et génétiques. Le risque de cancérisation augmente avec la notion d'association de plusieurs facteurs et l'importance d'exposition au risque: effet, dose, délai, durée ...

L'homéostasie cellulaire est un processus qui permet de maintenir un état d'équilibre au sein de la cellule. A l'état normal, elle réalise un équilibre entre les oncogènes qui codent pour la stimulation de la croissance et la division cellulaire et les anti-oncogènes qui codent pour l'inhibition de la division cellulaire et l'apoptose, enfin la régulation des gènes codants pour des protéines de réparation de l'ADN.

#### IV. **Histoire naturelle du cancer :**

Après avoir subi une mutation qui initie l'oncogenèse, une cellule épithéliale normale se transforme, prolifère et génère une hyperplasie. Si ces cellules progressent continuellement dans l'oncogenèse, elles provoquent une dysplasie puis un carcinome in situ.

Au moment où la tumeur arrive à rompre la membrane basale, le carcinome invasif est atteint et le cancer est déclaré. Si des cellules cancéreuses parviennent à stimuler l'angiogenèse, un réseau vasculaire tumoral se forme et la tumeur peut évoluer jusqu'au stade final de l'oncogenèse, qui est le cancer métastatique.

#### V. **Les bases moléculaires de la cancérogénèse :**

La régulation de la croissance tumorale se fait grâce à un réseau de protéines régulatrices. Les différents gènes impliqués sont les protooncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs, les gènes de réparation de l'ADN.

##### V.1. **Les anomalies intrinsèques :**

La cancérogénèse résulte d'une anomalie intrinsèque de la cellule résultant d'altérations de son génome (ADN).

##### ▪ **La dérégulation des Oncogènes :**

Les Oncogènes sont activés par une mutation ponctuelle, amplification génique, translocation chromosomique, expression d'un oncogène viral. Une seule altération de l'ADN est suffisante pour permettre le développement du cancer (caractère dominant).

##### ▪ **La dérégulation des gènes suppresseurs de tumeurs :**

Les gènes suppresseurs de tumeur sont généralement inactivés par une perte de fonction : double délétion génique ou une mutation ponctuelle et délétion génique, perte d'expression génique, interaction avec un oncogène cellulaire activé, interaction avec un

oncogène viral activé. Une seule altération de l'ADN ne suffit pas pour entraîner une inhibition de la croissance tumorale. C'est l'accumulation de plusieurs événements génétiques ; au moins deux ; qui permettent le développement du cancer (caractère récessif).

### **V.2. Les anomalies extrinsèques :**

Ces anomalies génétiques peuvent être dues à des facteurs exogènes qui peuvent intervenir à différents niveaux :

- **Agents initiateurs :**  
Ils provoquent des mutations génétiques. Ils peuvent être d'origine chimique (tabac, caoutchouc, agents alkylants ...), virale (hépatite B, Epstein Barr virus ...) et physique (radiations ionisantes ...).
- **Agents promoteurs :**  
Ils accélèrent la progression tumorale sans provoquer de mutations sur l'ADN. Ils peuvent être d'origine chimique (esters de phorbol, benzopyrène), hormonale (estrogènes ...), alimentation (alcool, graisses ...), schistosomiase, l'inflammation chronique.

### **V.3. Les gènes codants pour des protéines de réparation de l'ADN :**

La cellule cancéreuse est caractérisée par une instabilité génétique (nombreuses anomalies chromosomiques) liée à une déficience des systèmes de surveillance et de réparation du génome.

Ces gènes codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome. Il existe différents systèmes de réparation : MSH2, MSH6, BRCA1 et 2, rad 50, MLH1 ...

Exemple: les gènes BRCA1/2 participent à la réparation des lésions de l'ADN. Une mutation dans l'un de ces deux gènes entraîne l'activation des gènes oncogènes ou l'inactivation d'antioncogènes. Ceci augmente le risque de cancer du sein et de l'ovaire.

## **VI. Les caractéristiques de la cellule cancéreuse :**

Au cours de la cancérogenèse, les cellules subissent des modifications morphologiques qui lui confèrent son caractère cancéreux. Les plus rencontrées sont:

- Des cellules de différente taille.
- Réduction du volume du cytoplasme à profit du noyau.
- Augmentation du nombre de cellules en mitoses.
- Mitoses anormales (cellule à noyau irrégulier, anisocaryose, multi nucléation, hyper chromatisme).
- Modifications de la membrane cellulaire : irrégularités, modifications des systèmes de jonction et des anomalies des récepteurs, des enzymes et des antigènes membranaires.

D'un point de vue fonctionnel on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales :

- Indépendance vis à vis des signaux stimulants la prolifération.
- Capacité proliférative illimitée.
- Insensibilité aux signaux inhibiteurs.
- Inhibition de l'apoptose.
- Capacité à induire l'angiogenèse.
- Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique.
- Dérégulation de l'énergie cellulaire.
- Promouvoir l'inflammation.
- Echappement à la surveillance immunitaire.
- Instabilité génomique et mutation.

## **VII. Conclusion :**

- Le cancer est une maladie liée à une prolifération cellulaire anormale et à des anomalies génétiques variées.
- La cancérogenèse est un processus multi étape et multifactoriel qui confère à la cellule cancéreuse des propriétés propres : anti-apoptose, indépendance aux signaux, réplication sans limites, angiogénèse, invasion, sécrétion autocrine, échappement immunitaire ...
- La connaissance de la signature moléculaire de la cancérogenèse a permis de développer de nouvelles thérapeutiques dites ciblées, voir thérapie génique.