

**LES CANCERS**

**QU'EST CE QUI FAIT QU'UNE CELLULE NON CANCÉREUSE DEVIENT CANCÉREUSE ? OÙ ? QUAND ? QUOI ? QUAND ? COMMENT ? POURQUOI ?**

**où ?** n'importe où

**quand ?** n'importe quand, mais la fréquence augmente avec l'âge (âge moyen : 69 ans)

**qui ?** n'importe qui

**quoi et comment ?**

**NB :**

- chaque jour,  $10^4$  lésions dans l'ADN pour chacune de nos 30 000 000 000 000 de cellules =  $3 \times 10^{13}$
- l'épigénétique correspond aux mécanismes chimiques de modifications de l'ADN hors bases azotées A,C,T,G des nucléotides des brins de la double hélice d'ADN de chaque chromatide.

On trouve par exemple des groupements chimiques spécifiques qui inhibent (méthylations) ou activent (acétylations) l'expression des gènes qui peuvent être associés aux bases azotées ou aux histones, les protéines de liaison à l'ADN qui déterminent son état (plus ou moins compact donc exprimable)

**Zdenko Herceg, 2015**, qui travaille au CIRC de Lyon : « les variations génétiques et les mutations sont présentes dans tous les cancers mais leur interactions sont si complexes qu'il est difficile de connaître les événements initiaux »

Ainsi, la chronologie des événements oncogéniques (générateurs d'un cancer) est difficile à établir.

**échelle tissulaire :** tumeur maligne

**échelle cellulaire :** point de départ de la maladie qui dans 99% des cas est somatique (n'est pas une cellule à l'origine d'un gamète)

**1/ CONSTATS : DES PHÉNOTYPES MUTANTS MOLÉCULAIRES ...**

**la cause génomique :** une dizaine environ minimum de mutations (modifications de la séquence des bases azotées de l'ADN cellulaire) non réparées cumulées progressivement avec les années de l'ADN et d'éventuelles allèles de prédisposition congénitales ces mutations, ponctuelles (substitutions, délétions ou insertions) et/ou chromosomiques (anomalies du caryotype dues à des translocations, ...) touchent des gènes appelés proto-oncogènes qui deviennent oncogènes (générateur de tumeurs) :

- des pertes de fonction pro-apoptotique
- des pertes de fonction régulatrices des phases du cycle G1S/G2M, de réparation par exemple
- des gains de fonction pro-mitotique ...p53 (gène muté dans un cancer/2 !!), ...

**2/ INDUISENT DES PHÉNOTYPES MUTANTS CELLULAIRES DE RUPTURE DE L'HOMÉOSTASIE (ÉQUILIBRE) TISSULAIRE ...**

ACQUISITION PHÉNOTYPIQUE	
1/	PERTE DE SES PHÉNOTYPES DE TYPE CELLULAIRE DIFFÉRENCIÉ, C'EST-A-DIRE AYANT ACQUIS SA FORME ET SES RÔLES AU SEIN DE SON TISSU ⇒ DÉDIFFÉRENCIATION EN CELLULE INDIFFÉRENCIÉE
2/	AUGMENTATION DE TAILLE ⇒ CROISSANCE INDÉFINIE
3/	NOYAU VOLUMINEUX PAR RAPPORT AU CYTOPLASME CONTENANT UNE CHROMATINE IRRÉGULIÈREMENT RÉPARTIE ET DES ANOMALIES DE NOMBRE DE CHROMOSOMES (CARYOTYPIQUES)
4/	PROLIFÉRATION RAPIDE ET ANARCHIQUE, DÉRÉGULATION DU CYCLE CELLULAIRE : SE MULTIPLIE TRÈS RAPIDEMENT MAIS SES MITOSES PRÉSENTENT DES ANOMALIES DE FORME ET DE CARYOTYPE

5/	<p><b>ANGIOGENÈSE / NÉOVASCULARISATION</b> : NOUVEAUX VAISSEAUX SANGUINS PÉRI-TUMEUR SANS IRRIGATION SANGUINE, LA TUMEUR NE POURRAIT PAS GROSSIR DE PLUS DE Ø, 1 MM (DEVENIR VISIBLE À L'OEIL NU !) CAR LES CELLULES CANCÉREUSES ONT BESOIN DE PLUS DE NUTRIMENTS ORGANIQUES COMME LE GLUCOSE ET DE DIOXYGÈNE POUR SE MULTIPLIER QUE DES CELLULES SAINES. EN RÉPONSE À LEURS BESOINS ACCRUS, ELLES PRODUISENT DES SIGNAUX MOLÉCULAIRES PROVOQUANT LA FORMATION DE NOUVEAUX VAISSEAUX SANGUINS (APPELÉE ANGIOGENÈSE OU NÉOVASCULARISATION) : CELA PERMET À LA TUMEUR DE POURSUIVRE SA CROISSANCE. CERTAINES CELLULES PEUVENT ALORS SE DÉTACHER DE LA TUMEUR, ENVAHIR LES TISSUS VOISINS, ATTEINDRE LES VAISSEAUX SANGUINS OU LYMPHATIQUES, CE QUI LEUR PERMET DE COLONISER UN NOUVEL ORGANE OÙ ELLE FORMERONT CE QU'ON NOMME UNE MÉTASTASE.</p> <p>FORMATION ANORMALE DE NOUVEAUX VAISSEAUX POUR ACCROÎTRE LES BESOINS ANORMALEMENT ÉLEVÉS DE CETTE CELLULE EN MÉTABOLITES (O<sub>2</sub> ET GLUCOSE) D'OÙ LEUR DÉTECTION À L'IRM</p>
6/	<p><b>IMMORTALITÉ : DURÉE DE VIE ILLIMITÉE</b></p> <p>UNE CELLULE NORMALE, VIEILLIT ET MEURT, APRÈS UN CERTAIN NOMBRE DE DIVISIONS OU EN RÉPONSE À DES SIGNAUX INTERNES DIVERS : C'EST L'APOTOSE OU MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE AU COURS DE LAQUELLE LA CELLULE SE FRAGMENTE. PARMI LES SIGNAUX INDUCTEURS D'APOTOSE, ON TROUVE LES MUTATIONS NON RÉPARÉES.</p> <p>GRÂCE À LA MITOSE, LES CELLULES QUI MEURENT PAR APOPTOSE, SONT REMPLACÉES AU FUR ET À MESURE PAR DE NOUVELLES CELLULES DE STRUCTURE ET DE FONCTION IDENTIQUES (REPRODUCTION CONFORME). CHEZ L'ADULTE, CET ÉQUILIBRE MAINTIEN UN NOMBRE DE CELLULES À PEU PRÈS CONSTANT : C'EST L'INTÉGRITÉ DU TISSU MAINTENUE PAR LE NOMBRE (HOMÉOSTASIE TISSULAIRE).</p> <p><b>DÉPASSEMENT DU NOMBRE DE MITOSES PROGRAMMÉ, ENTRE 50 ET 60 POUR UNE CELLULE DE DÉPART AVEC RÉACTIVATION DE LA TÉLOMÉRASE</b>, ENZYME D'ALLONGEMENT DES EXTRÉMITÉS DES CHROMOSOMES (TÉLOMÈRES) NORMALEMENT RACCOURCIS À CHAQUE CYCLE ET PARTICIPANT AU PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT DE L'INDIVIDU : LA LONGUEUR DES TÉLOMÈRES RÉGULE LE RYTHME DE MITOSES QUI EST DÉRÉGULÉ DANS LE CAS DES CANCERS</p>
7/	<p><b>APOPTOSE INHIBÉE ET CAPACITÉ MITOTIQUE AUGMENTÉE ET ILLIMITÉE</b></p>
8/	<p><b>DEVENIR VARIABLE</b> : À LA DIFFÉRENCE DES CELLULES NORMALES POUR LESQUELLES LES MITOSES PERMETTENT DE RENOUVELER LES CELLULES QUI ONT SUBI UNE APOPTOSE, LES CELLULES MUTANTES PEUVENT AVOIR DES DESTINÉES DIVERSES. GÉNÉRALEMENT, SOIT LA MUTATION (M1) EST RÉPARÉE (R) SOIT LA CELLULE EST IMMÉDIATEMENT DÉTRUITE PAR APOPTOSE ET N'ENTAME PAS LE CYCLE CELLULAIRE QUI SUIT SA MUTATION (M2). PARFOIS ELLE SURVIT (M3), ET DONNE NAISSANCE À UN CLONE CELLULAIRE QUI SE COMPORTE COMME LES CELLULES NORMALES. SI, À LA SUITE D'UNE MUTATION (M4), UNE CELLULE PERD SES CAPACITÉS D'APOTOSE, ELLE DEVIENT IMMORTELLE ET DONNE NAISSANCE À UN CLONE CELLULAIRE QUI SE MULTIPLIE RAPIDEMENT ET INDÉFINIMENT. AU FIL DES CYCLES CELLULAIRES, CES CELLULES ACCUMULENT DE NOUVELLES MUTATIONS (M5, M6... VOIR CI-DESSOUS) ET DEVIENNENT DES CELLULES CANCÉREUSES, ON PARLE ALORS DE TUMEUR MALIGNÉ. CERTAINES DE CES CELLULES PEUVENT ALORS SE DÉTACHER DE LA TUMEUR, COLONISER UN NOUVEL ORGANE ET DONNER NAISSANCE À DES MÉTASTASES.</p>
9/	<p><b>AVANTAGE SÉLECTIF ÉVOLUTIF</b> : UNE MUTATION PEUT ATTEINDRE ET MODIFIER LA STRUCTURE D'UN GÈNE SPÉCIFIANT UN FACTEUR QUI RÉGLE LE CONTRÔLE DE LA MULTIPLICATION CELLULAIRE. LA CELLULE MUTANTE PEUT ALORS ACQUÉRIR UN AVANTAGE SÉLECTIF QUI LUI PERMETTRA DE SE MULTIPLIER D'AVANTAGE QUE LES AUTRES ET DE DONNER NAISSANCE À UN PREMIER CLONE DE CELLULES ANORMALES (LÉSION PRÉCANCÉREUSE) OÙ LA PROBABILITÉ QU'UNE 2<sup>È</sup> MUTATION APPARAISSE ET SOIT SÉLECTIONNÉE AUGMENTE. DANS CE CAS, UNE 2<sup>È</sup> POPULATION SERA GÉNÉRÉE, PLUS ANORMALE QUE LA 1<sup>È</sup>RE ET AINSI DE SUITE. UNE CELLULE CANCÉREUSE RÉSULTE D'UN PROCESSUS CLONAL MULTI-ÉTAPES, CES ÉTAPES ÉTANT DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES.</p>
10/	<p><b>PERTE DU DIALOGUE MOLÉCULAIRE INTERCELLULAIRE MAINTENANT L'HOMÉOSTASIE TISSULAIRE</b> : LES CELLULES CANCÉREUSES AUX PROPRIÉTÉS NOUVELLES FONCTIONNENT DE MANIÈRE AUTONOME EN ÉTANT PLUS SÉLECTIONNÉES QUE LES NON-CANCÉREUSES, CRÉANT UNE ANARCHIE DE FONCTIONNEMENT, UN AFFRANCHISSEMENT VIS-À-VIS D'UNE INTÉGRITÉ NÉCESSAIRE À LA SURVIE DE L'ORGANISME : IL Y A PERTE D'INHIBITION DE CONTACT ET POSSIBILITÉ DE SE DÉTACHER DU TISSU D'ORIGINE ET DE MIGRER AILLEURS (MÉTASTASES)</p>
11/	<p><b>MUTATIONS EPIGÉNÉTIQUES</b>, C'EST-À-DIRE DES SITES DE RÉGULATIONS DE L'EXPRESSION DES GÈNES</p>
12/	<p><b>ANOMALIES DU SYSTÈME DE RÉPARATION CELLULAIRE, VEROU DE PROTECTION IMPORTANT ANTI-MUTATIONS</b></p>

- NB : le gène p53, dit gardien du génome et contrôlant la réparation entre les phases G<sub>2</sub> et S est un gène muté dans 1 cas sur 2

### 3/ .. À L'ORIGINE DE PHÉNOTYPES MUTANTS MICRO À MACROSCOPIQUES (TUMEURS)

#### COMMENT ? (DES CAUSES AUX EFFETS OU SYMPTÔMES) POURQUOI ? (CAUSES)

- 1/ l'action répétée d'agents mutagènes environnementaux :
  - a/ **physiques** : UV, ondes EM, rayons X et gamma
  - b/ **chimiques** : goudrons de cigarette, amiante, radon, gaz d'échappement, silice cristalline, pesticides divers (DDT, chlordécone ...), cadmium, chrome, nickel, arsenic, métaux lourds (mercure ...), benzopyrènes
  - c/ **et / ou biologiques** : virus (HPV, hépatite B) et bactéries (Helicobacter Pylori de l'estomac ...)
- 2/ un système de réparation des mutations déficient lié à des allèles mutés congénitaux des gènes du système de réparation, le rendant bien moins efficace (maladie des enfants lune XP, par exemple, parfois 10% d'efficacité des réparations à la naissance au lieu de 90 ! efficacité / 9 !)
- 3/ le hasard des réparations non faites par le système de réparation protéique suite aux actions de l'ADN polymérase en phase S ou aux actions d'agents mutagènes, expression du génome dues à son absence d'efficacité à 100% (généralement donc 90% sauf anomalies dues à des mutations de leurs gènes) à chaque mutation de phase S et à la même chose pour l'ADN Polymérase (taux d'erreur moyen chez l'Homme :  $10^{-7}$  bases azotées)

**OUVERTURE** : vers une redéfinition des cancers comme une maladie de désorganisation du dialogue intercellulaire au sein d'un tissu et non génétique mais aussi épigénétique ?

#### VIDEOS / LIENS

<a href="https://www.youtube.com/watch?v=DLN3PIWV8ZC">HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?V=DLN3PIWV8ZC</a>	PRÉSENTATION RAPIDE
<a href="https://www.youtube.com/watch?time_continue=2&amp;v=GXTQGHHOMQE">HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?TIME_CONTINUE=2&amp;V=GXTQGHHOMQE</a>	SCIENCE ETONNANTE : LES CANCERS
<a href="https://www.youtube.com/watch?v=WRI_TC1GHZG">HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?V=WRI_TC1GHZG</a>	ROLE DU SYSTEME IMMUNITAIRE (SI) CONTRE LES CELLULES CANCEREUSES
<a href="https://www.youtube.com/watch?v=YOKZFZG0TMG">HTTPS://WWW.YOUTUBE.COM/WATCH?V=YOKZFZG0TMG</a>	L'ACTION ANTI- TUMORALE
<a href="https://prezi.com/f05wgqofyiy/edit/#20">https://prezi.com/f05wgqofyiy/edit/#20</a>	

**EN RESUME** : UN CANCER EST TOUJOURS UNIQUE : C'EST UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE GENETICO-ENVIRONNEMENTALE : IL EXISTE DES GENES DE PREDISPOSITION A CERTAINS CANCERS QUI AUGMENTENT LA FREQUENCE DES MUTATIONS CANCEREUSES MAIS L'ENVIRONNEMENT EXTERNE DES CELLULES SEMBLE AUJOURD'HUI JOUER PAR DIFFERENTS FACTEURS UN ROLE CLEF DANS LE PROCESSUS DE CANCERISATION OU DES VERROUS PROTECTEURS SAUTENT PROGRESSIVEMENT SOUS L'ACTION DES AGENTS MUTAGENES OU L'INFIDELITE EN PHASE S DE L'ADN POLYMERASE MODIFIANT LA SEQUENCE D'ALLELES DE GENES SPECIFIQUES S'ILS NE SONT REPARES AVANT LA MITOSE ET DE COMPORTEMENTS MODIFIANT L'EPIGENETIQUE D'UNE CELLULE X QUI DONNE UNE DESCENDANCE CELLULAIRE QUI ELLE-MEME PRESENTE DES NEOMUTATIONS PROPRES : AINSI LE TISSU CANCEREUX (TUMEUR) EST HETEROGENE GENETIQUEMENT ET EPIGENETIQUEMENT DONC DIFFICILE A TRAITER ET SOIGNER  
LE CANCER EST LIE A UN DESEQUILIBRE ACQUIS AU SEIN D'UN TISSU OU DES CELLULES ONT ACQUIS UNE DIZAINE DE MUTATIONS SPECIFIQUES TOUCHANT DES

TYPES DE GENES SPECIFIQUES (LIES A L'APOPTOSE, A LA MITOSE, A LA REPARATION ET AU CONTROLE DES ETAPES DU CYCLE CELLULAIRE : SUPPRESSEURS DE TUMEURS ..)

C'EST LA CONSÉQUENCE DE MODIFICATIONS PERMANENTES GÉNOMIQUES D'UNE CELLULE DITE TUMORALE À L'ORIGINE DE LA TUMEUR. SI L'UN DE CES TYPES DE GÈNES EST MODIFIÉ DANS SA SÉQUENCE NUCLÉOTIDIQUE, SON NIVEAU D'ACTIVITÉ PEUT AUGMENTER OU DIMINUER, D'OÙ TROP DE MITOSES, PAS ASSEZ D'APOPTOSE, L'ÉCHAPPEMENT AU SYSTÈME IMMUNITAIRE, UN MAUVAIS DIALOGUE AVEC LES VOISINS PAR UNE PRODUCTION ANORMALE DE CERTAINES PROTÉINES MUTEES, UN DÉSÉQUILIBRE TISSULAIRE REMETTANT EN CAUSE SON BON FONCTIONNEMENT ET À MESURE QUE LA TUMEUR GROSSIT, À DES ÉCHELLES SUPÉRIEURES, SURTOUT EN MÉTASTASANT, JUSQU'À COMPROMETTRE LA SURVIE DE L'INDIVIDU

NB : LES CELLULES SOUCHES ET LE MICROBIOTE SEMBLANT IMPLIQUÉS AUSSI DANS LA CANCÉRISATION

[HTTP://WWW.CANCER-ENVIRONNEMENT.FR/479-CLASSIFICATION-PAR-LOCALISATIONS-CANCEREUSES.CE.ASPX](http://www.cancer-environnement.fr/479-CLASSIFICATION-PAR-LOCALISATIONS-CANCEREUSES.CE.ASPX)