

BASES MOLECULAIRES DE LA CARCINOGENESE

I- introduction : definition

Interet de la question

II- rappel sur la structure des genes et le mode d'expression

- structure
- expression
- le cycle cellulaire
- apoptose
- senescence replicative
- micro ARN

III- mecanismes genetiques de carcinogenese :

➤ Oncogenes :def

Fonctions :

- contrôle positif de la prolifération cellulaire (action directe):
- action indirecte par blocage de l'apoptose

Mécanismes de transformation de proto oncogène en oncogène

- mécanismes genetiques
- ≡ epigenetiques

➤ Les genes supresseurs du Kc : def

Fonctions

Mécanismes d'inactivation

➤ Les genes réparateurs de l'ADN : role

Système de réparation

➤ Genes régulateurs de l'apoptose

➤ Télomérase et cancer

➤ Micro ARN et Kc

IV- mecanismes épigenétiques de la carcinogenese :

V- LES ETAPES DE TRANSFORMATION D'UNE CELLULE NORMALE EN CELLULE CANCEREUSE :

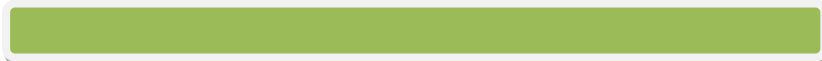
- initiation
- promotion
- progression

VI- prédisposition génétique au cancer :

- RECONNAISSANCE DE LA PREDISPOSITION GENETIQUE
- model de cancer héréditaire

VII- impact médical de l'analyse génotypique

VIII- conclusion



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).

DEFINITION:

- Le cancer : est une prolifération cellulaire excessive, incontrôlée, autonome, illimitée et le plus souvent monoclonale avec une capacité d'envahissement des tissus voisins, stimulation d'une néo-angiogenese et formation de métastase.
- La carcinogénèse : c'est l'ensemble de processus complexe aboutissant à la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse

INTERET DE LA QUESTION :

- Connaître les mécanismes de la carcinogénèse et le développement du Kc pour déterminer les populations à risque et envisager des thérapies ciblées.

- identifier les différents facteurs incriminés

II - RAPPELS SUR LA STRUCTURE DES GENES ET DES MODES D'EXPRESSION

STRUCTURE :

-Le gène constitue la 1^{ère} unité de transcription, l'information pour laquelle il code étant déterminée par l'enchaînement spécifique des nucléotides qui le constituent.

-Les unités transcriptionnelles sont composée de : exons et introns .

EXPRESSION :

-Transcription en ARNm. /Maturation du transcrit primitif. /La traduction de l'ARNm

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.

L'apoptose : « mort programmée » est un phénomène physiologique qui survient à un stade précis de la maturation terminale d'une cellule.

Elle joue également un rôle dans l'élimination des cellules lésées (Vieillessement, mutation chromosomique), elle est génétiquement déterminée, réprimée par l'oncogène « bcl₂ », et initiée par un signal intra- ou extracellulaire (Hormones, Cytokines) et/ou par une variété d'agents pathogènes.

→ 2 Protéines jouent un rôle clé dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose :

- **La P₅₃** : Facteur de transcription empêchant la progression des cellules de la phase G1 vers la phase S du cycle cellulaire
- **G_{myc}** : Connu pour son rôle dans le contrôle physiologique de la prolifération cellulaire et son action tumorigène

Sénescence rélicative : 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 rélicative est initiée par l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire P53, P16 INK. La réexpression de la TERT et l'inactivation du P53 et P16 INK sont observés dans la majorité des cancers mammaires.

Micro ARN : Se sont des ARN simples brins, longs d'environ 21-24 nucléotides. Son rôle est un répresseurs post transcriptionnels en s'appariant de l'ARN messenger et ils guident leur dégradation ou la répression de leur traduction en protéines.

III. MECANISMES GENETIQUES DE LA CARCINOGENESE :

L'acquisition du phénotype malin est due à l'augmentation de l'activation des oncogènes et/ou la perte de l'activité des antioncogènes ou à une inactivation des gènes réparateurs de l'ADN

> dans les formes sporadiques : les anomalies impliquées limitées aux cellules somatiques

> dans les formes héréditaires : les anomalies sont présentes ds toutes les ç de l'organisme, elle est dite constitutionnelle

a. ONCOGENE :

Définition : 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.

Fonctions :

- **contrôle positif de la prolifération cellulaire (action directe)**: On distingue 04 familles d'oncogènes :
 - La 1^{ère} 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 2^{ème} classe : Codent pour des récepteurs de facteurs de croissance. Ex : EGF (Epiderm growth Factor) et la Surexpression de erbB1 dans 80% des carcinomes épidermoïdes du poumon /// le réarrangement du proto oncogène ret dans les carcinomes sporadiques papillaires de la thyroïde.
 - La 3^{ème} 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 Thyrosine protéine kinase ou des Sérines protéine kinase.
 - La 4^{ème} 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 bcl-2 qui bloque l'apoptose des lymphocyte B → lymphomes malins folliculaires

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

⇒ Mécanismes génétiques :

- **Une ou plusieurs mutations ponctuelles** dans la région codante → la synthèse d'une protéine anormale : « L'oncoprotéine » dont les fonctions sont modifiées. Ex : les gènes de la famille « ras » dont les mutations activatrices ont pour conséquence le maintien de l'oncoprotéine p21 sous forme activée. Avec diminution de l'activité GTP asique → ADK colique
- **L'amplification génique** : Le nombre de copies du gène est multiplié par 10 à 100, soit sur un même chromosome. soit dans des particules extra-chromosomiques → une surpopulation de la protéine correspondante. ex : amplification N-myc → neuroblastome. Her2 → cancer du sein
- **Réarrangement chromosomique** : La translocation est le transfert d'un fragment de chromosome sur un autre chromosome non homologue avec hyperproduction de la protéine.
Ex.1 : Lymphome de Burkitt : t (8, 14) (q₂₄ – q₂₂)./EX.2: t (14, 18) 85 % des lymphomes folliculaires
Ou bien la fusion de deux gènes, avec hyperproduction d'une « protéine-fusion » anormale.
Ex : La t(9,22) (q34,q11) spécifique de la LMC donne une protéine hybride (bcr-abl)
- **L'intégration virale dans le génome de la cellule** : Mécanisme plus rare. Ex : Le virus de l'hépatite virale B, peut s'insérer dans le gène codant un récepteur à l'acide rétinolique ; il forme alors un gène hybride qui code une protéine anormale et peut induire un cancer hépatique.

⇒ Mécanismes épigénétiques : (Sans altération intrinsèque du gène)

Due à un mécanisme indirect par accumulation d'une protéine endogène sans altération intrinsèque du gène. Ex : L'Hyperactivité de p21-ras, dans les schwanomes malins de la maladie de Von Recklinghausen due à la diminution de l'activité « GAP »

b. LES GENES SUPPRESSEURS DU CANCER :

Définition :

C'est tout gène dont la mutation et/ou la délétion portant sur les 02 allèles conduisant à une perte de fonction, et lui conférant la propriété de transformer une ç normale en une ç maligne (effet récessif).

Fonctions : d'inhiber la croissance cellulaire : régulation négative du cycle cellulaire au niveau de la phase G₁/S,

- 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.

Rétinoblastome : mutation du gène Rb.

- Protéine P53 : rôle policier empêchant la prolifération des cellules génétiquement altérées. Localisées dans le noyau toute altération de l'ADN induit son augmentation.

lorsque l'ADN chromosomique est endommagé, la protéine p53 provoque :

→ Soit l'arrêt de la division cellulaire (pour que la cellule ait le temps de réparer les lésions génétiques).

→ Soit l'induction de l'apoptose.

Altération du gène P53 se fait par:

* Les mutations somatiques de P53 sont responsables du développement des tumeurs solides.

* Les mutations constitutionnelles sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni (sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur du SNC, cancer du sein, corticosurrénales).

- Gène BRCA1, BRCA2 : ces gènes ne sont associés que dans des formes familiales et non au cas sporadique.

BRCA1 → risque augmenté le cancer de l'ovaire.

BRCA1, BRCA2 → cancer du sein.

- Le gène WT1 : intervient dans la différenciation cellulaire. Il code pour un facteur de transcription activé lors de la maturation du blastème métanéphrétique.

A partir de cet anti-oncogène, à un stade précoce de l'embryogénèse → des malformations congénitales et une prédisposition à un néphroblastome

Mécanisme d'inactivation :

les 2 allèles de l'anti-oncogène doivent être inactivés pour contribuer à la cancérogénèse. Les altérations moléculaires qui sont à l'origine de la perte de la fonction des gènes suppresseurs sont :

Les mutations ponctuelles de la P53 : Ce sont les plus constantes (Ex : Carcinome ORL épidermoïde).

Association avec l'oncoprotéine virale : neutralisant la P53. Ex. HPV16 et 18 dans les kc du col

Surexpression d'un ligand endogène de p53 : qui bloque la fonction de p53.

C- GENE REPARATEUR 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 carcinogénèses environnementaux (rayon , produits chimiques).

Ex. xérodérme pigmentosum : hypersensibilité aux UV transmission AR.

D- GENE REGULATEURS DE L'APOPTOSE :

les gènes qui empêchent ou induisent la mort cellulaire programmée sont également des variables importantes dans l'équation du Kc

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. Egalement impliqués les gènes p-53 et c-myc

E- TELOMERASE 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

réplications programmées pour une cellule, il se raccourcissent progressivement à chaque division . Ce phénomène serait lié à l'incapacité des DNA-polymérase 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.

F- Micro ARN ET CANCER : une anomalie de ce système de régulation a été identifiée dans les métastases du cancer du sein.

IV- MECANISMES EPIGENETIQUES DE LA CANCEROGENESE :

Il s'agit d'un état phénotypique et réversible et stable pendant la division cellulaire. C'est un phénomène qui module l'activité du génome sans affecter la séquence de l'ADN par mutation Elle est plus fréquente que la mutation génétique.

Ex : - Inhibition du cycle cellulaire
- Méthylation : du gène APC fréquente dans les tm de tractus gastro-intestinal.

Les modifications épigénétiques comme l'inhibition des gènes suppresseurs des tumeurs peut apparaître tôt dans la progression tumorale parfois détectée dans les tissus non tumoraux et dans les lésions pré-kc.

V- LES ETAPES DE TRANSFORMATION D'UNE CELLULE NORMALE EN CELLULE CANCEREUSE :

La cancérogénèse passe par plusieurs étapes :

***Initiation :** une lésion génétique latente irréversible suite à un agent carcinogène initial, mais insuffisante pour engendrer par elle-même la néoplasie. la cellule ainsi initiée devient plus sensible à la survenue d'autres altérations.

***Promotion :** (réversible)

c'est la phase d'une multiplication active ç donnant un clone, c'est la conséquence de perturbation des mécanismes régulateurs de la prolifération, ainsi une instabilité génomique qui la rend plus vulnérable aux agressions aboutissant à de nouvelles mutations et des altérations épigénétiques facteurs carcinogènes dits promoteurs.

***Progression :** aboutit à la formation de la première cellule cancéreuse avec tous ses caractéristiques: dédifférenciation, invasion, métastases, échappement du contrôle immunologique, expression anormale des gènes.

Entre l'initiation et la progression peut s'écouler entre 20 et 30 ans.

VI- PREDISPOSITION GENETIQUE AUX CANCERS :

RECONNAISSANCE DE LA PREDISPOSITION GENETIQUE : 5-10% des Kc suspectée devant

- Plus de 3 cas de Kc chez des parents de 1^{er} et 2^{eme} degré
- Age de survenue précoce < 40 ans
- Association avec un phénotype évocateur .

NB : transmissible selon un mode Mendélien.

- Gènes de forte pénétrance de transmission autosomique dominante.
- Gènes de faible pénétrance bien tolérés chez la plus part des porteurs.

MODELES DE KC HEREDITAIRES :

- 1) Rétinoblastome : est un cancer embryonnaire de la rétine, héréditaire dans 40% des cas, du à l'inactivation des 2 allèles de l'antioncogène Rb1
- 2) Néphroblastome (Tm de wilms) antioncogène WT1, qui est un Kc de l'enfant, héréditaire dans 5% des cas mécanismes de prédisposition complexes
- 3) Cancer héréditaire familial du sein et / de l'ovaire : 3gènes impliqués : BRCA1,2,3 . se caractérise par sa survenue à un age précoce, le plus souvent bilatéral ou multifocal agressif avec role des stimuli hormonaux
- 4) Cancer colorectal : 04 gènes jouent un rôle dans la carcinogénèse colorectal : APC, Cox-2, SCC/Sma et des Gènes de réparation

Maladies héréditaires prédisposant au Kc colorectal : polypose familiale colique juvénile, syndrome de PEUTZ JEGHERS, Polypose adenomateuse familiale

- 5) Syndrome de Lynch : cancer colique héréditaire non polyposique, mutation germinale de 06 gènes réparateurs de l'ADN (gène MMR) avec un Kc extra colique (endometre) dans le lynch II
- 6) Néoplasie endocrinienne multiple : NEM :
 - NEM1 : l'anti-oncogène par 11q 13. Touche la parathyroïde, du pancréas endocrine, de la corticosurrénale et de la thyroïde.
 - NEM2A : incrimine l'oncogène R et (10q 11), Cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome,
 - NEM2B : phéochromocytome, neuromes cutanés.
- 7) Neurofibromatose type 1 : maladie de VON RECKLING HAUSEN. Anti-oncogène NF1 (17q 11).
- 8) Mélanome malin familial : anti-oncogène MTS1 (9p21), et anti-oncogène 1p.
- 9) Xéoderma pigmentasum.

V- IMPACT MEDICAL DE L'ANALYSE GENOTYPIQUE :

- Application dgc
- Application au dépistage exp : Kc colique et du sein
- Application pronostic : intéressante mais non appliquée en pratique courante
- Détermination de la chimiorésistance
- Réalisation du staging moléculaire Exp : Kc du col

CONCLUSION

Le cancer est une maladie génétique complexe et hétérogène.

L'étude des grandes séries de tumeur devrait permettre de tracer une progression tumorale pour chaque néoplasme.

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.