**Cours mécanismes de l’oncogenèse**

**M1 immunologie moléculaire et cellulaire**

**Mme HADDAD**

**CHAPITRE 1**

**CARACTERISTIQUES ET CLASSIFICATION DES TUMEURS**

**I)Propriétés des cellules cancéreuses**

**I- 1- Propriétés structurales des cellules cancéreuses**

**A) Anomalies du noyau:**

Mitose anormales.

Augmentation de la taille du noyau, elle est à l’origine de **l’augmentation du rapport nucléo cytoplasmique.**

Les noyaux sont de taille inégale: **anisocaryose**.

Les noyaux sont denses, foncés, c’est **l’hyperchromatisme**

La chromatine est répartie en mottes.

L’enveloppe nucléaire est épaisse, les contours nucléaires sont irréguliers.

Une cellule tumorale peut avoir plusieurs noyaux: **multinucléation**.

Le nombre de mitose est augmenté.

**B) Anomalies du cytoplasme**

Le cytoplasme est moins abondant.

La taille des cellules est variable: **anisocytose**.

Le cytoplasme est basophile.

Il peut contenir des amas de filaments intermédiaires et des vacuoles de lipides ou de glycogène.

**C) Anomalies de la membrane**

Membrane irrégulière.

Modification de l’adhérence cellulaire et des jonctions intercellulaires par modification de la constitution des glycoprotéines et des glycolipides.

Augmentation du nombre de récepteurs membranaires.

Perte de régulation des récepteurs membranaires.

Augmentations des enzymes protéolytiques (collagénases, glycosidases…) favorisant la dégradation de la martice extracellulaire (MEC) (pouvoir invasif et métastatique).

Altération des antigènes normaux (HLA).

Apparition de **néoantigènes**: antigènes tumoraux, marqueurs tumoraux.

**I- 2- Propriétés fonctionnelles des cellules cancéreuses**

Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération provenant de l’environnement.

Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs.

Capacité d’invasion tissulaire et de diffusion métastatique:

Les cellules tumorales adhèrent moins à un support que les cellules normales, parce qu’elles portent moins de molécules d’adhérence.

Résistance à l’apoptose.

Capacité à induire l’angiogenèse.

**II) Classification des tumeurs**

**II-1 Classification selon l’évolution biologique**

**a) Les tumeurs bénignes:**

Ce sont des tumeurs localisées, limitées et ne se généralisant pas (sans métastases). Elles refoulent simplement les tissus de voisinage sans les envahir et présentent donc un volume limité. Cette variété de cellules ne présente pas d’anomalies morphologiques.

Les tumeurs bénignes peuvent malgré tout poser des problèmes selon l'endroit où elles se situent.

**Les tumeurs malignes:**

Elles sont mal délimitées, envahissent toute la région, infiltrent les organes avoisinants et surtout elles envoient des métastasesdans d'autres endroits du corps. Elles peuvent devenir énormes et récidivent souvent après leur ablation.

**II-2 Classification selon le tissu d’origine:**

**a) Les carcinomes**

Des tumeurs malignes dont le point de départ est un épithélium.

Ils constituent 90% des tumeurs humaines.

**b) Les sarcomes:**

Des tumeurs solides des tissus conjonctifs. (ostéosarcomes, myosarcomes, chondrosarcomes)

Tumeurs malignes rares, ils constituent moins de 1%.

**c) Les leucémies et les lymphomes:**

Sont issus respectivement des leucocytes et des cellules du système immunitaires (se développent le plus souvent dans les ganglions lymphatiques).Représentent environ 8% des tumeurs humaines malignes.

**d) Les tumeurs d’origine neuro-ectoblastiques:**

Touchent soit le système nerveux central: neuroblastomes, astrocytomes, soit les tissus d’origine méso-éctodermique: méningiomes, ganglioneuromes, Schwannomes.

**II-3 Classification selon le grade:**

Le grade d’un cancer se fonde sur des critères histologiques tels le degré de différenciation tumorale, l’activité mitotique, le degré d’atypies cyto-nucléaires ou l’extension de la nécrose. Il est défini différemment pour chaque type de tumeur.

**II-4 Classification selon le stade:**

Le stade (ou degré d’extension) des cancers se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage **(T),** l’importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux **(N)** et la présence ou l’absence de métastases **(M).**

**CHAPITRE II**

**MECANISMES MOLECULAIRES DE L’ONCOGENESE**

Les gènes mutés responsables de la transformation cellulaire maligne sont des gènes impliqués dans:

La régulation du cycle cellulaire

La réparation de l’ADN

L’apoptose

La différenciation et la sénescence cellulaires

Ces gènes qui ont un rôle crucial dans le processus de transformation maligne sont classés en oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

**I) Les oncogènes:**

Un oncogène est un gène dont l’expression favorise la survenue d’un cancer. Il résulte de la mutation ou de la surexpression d’un gène normal, appelé proto-oncogène.

Les protéines produites par les proto-oncogènes stimulent et régulent la prolifération cellulaire.

Les oncogènes produisent davantage de ces protéines dont l’excès provoque une multiplication cellulaire exagérée.

Un proto-oncogène est transformé en oncogène par une altération structurale directe du gène et / ou une expression exagérée de son produit.

Les mutations responsables de l’activation des oncogènes sont activatrices, de gain de fonction.

**Différents types d’oncogènes**

**Des gènes qui codent pour des facteurs de croissance**

**b) Des gènes qui codent pour les récepteurs de facteurs de** **croissance**

**c) Des gènes qui codent pour des protéines de transduction du signal de prolifération**

**d) Des gènes qui codent pour des facteurs de transcriptions**

**II Les gènes suppresseurs de tumeurs (anti-oncogènes)**

Ces gènes exercent l’effet opposé sur la prolifération cellulaire.

Ils codent pour des protéines qui freinent la prolifération cellulaire, stimulent l’apoptose, stimulent la réparation de l’ADN.

Les mutations de ces gènes sont des **délétions inactivatrices.**

Ces mutations sont **inhibitrices** de **perte de fonction**, entraînant la perte totale ou partielle de la fonction de la protéine.

Ces mutation peuvent être **quantitative** (le taux de la protéine est diminué) ou **qualitative** (la protéine est modifiée), elles ont un effet **récessif** (les deux allèles doivent être mutés pour que la protéine anormale ne stoppe plus la prolifération).

Ils sont **plus nombreux et plus souvent impliqués** que les oncogènes dans la cancérogenèse.

**CHAPITRE 3**

**INVASION ET METASTASES**

**I) L’invasion**

L’invasion est une caractéristique déterminante des tumeurs malignes, qui dépend principalement de la **capacité de migration** des cellules cancéreuses.

Les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif selon un processus actif et complexe, lié à **l’acquisition de nouvelles propriétés** biologiques par certaines cellules du clone tumoral.

**Mécanisme moléculaire de l’invasion:**

**1) La modulation d’expression des molécules d’adhésion et la diminution des jonctions intercellulaires**

**Perte des jonctions intercellulaires** (baisse de l’expression des **E-cadhérines** et de leurs liens avec les **caténines**, **baisse de l’expression des molécules de la superfamille des Ig: N-CAM, V-CAM).** Ce qui provoque une perte de la polarité cellulaire et de l’architecture du tissu.

**Diminution de l’adhésion aux constituants de la MEC** (laminines, fibronectine), **modification des intégrines.**

**2) Dégradation de la lame basale et de la MEC:**

Cette protéolyse fait intervenir des **protéases sécrétées par les cellules cancéreuses et les cellules du stroma (fibroblastes, macrophages)** et **stimulées par des facteurs solubles sécrétés par les cellules cancéreuses.**

**3) La migration des cellules cancéreuses:**

La migration des cellules passe par **l’accumulation de micro-filaments** sous la membrane plasmique, permettant des déplacements par **pseudopodes**.

Elle fait intervenir des facteurs **autocrines de mobilité** et des facteurs **chimiotactiques**, **produits de la dégradation de la matrice extra-cellulaire.**.

**II) Les métastases**

Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

**Différentes étapes de la dissémination métastatique:**

a) Détachement cellulaire et invasion de la matrice extra-cellulaire

b) Intravasation (passage dans la circulation)

c) Survie dans la circulation

d) Extravasation

e) Invasion d'un nouveau territoire

**CHAPITRE 4**

**L’ANGIOGENESE**

L'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants.

Mécanismes moléculaires de l’angiogenèse

C’est l’hypoxie régnant au sein de la tumeur, associée à d’autres facteurs (baisse du pH, stress oxydant,…), qui favorise la formation d’un hétérodimère, constitué de HIF-1α et HIF-1β (Hypoxia Inducible Factors). L’hétérodimère joue le rôle de facteur de transcription et induit la transcription de gènes cibles dont ceux des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF).

Le VEGF agit en se fixant sur **ses récepteurs spécifiques VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3** exprimés par les cellules endothéliales, lymphatiques et les précurseurs myéloïdes.

Le **VEGFR2**, majoritaire **sur les cellules endothéliales**, est fonctionnellement le plus important. Son activation par le VEGF induit:

La perméabilité vasculaire

La prolifération des cellules endothéliales

La migration des cellules endothéliales.

**Etapes de l’angiogenèse**

1) Activation de la NO synthase (NOS) par le VEGF.

2- Déstabilisation des vaisseaux.

3- Prolifération des cellules endothéliales.

4) Migration des cellules endothéliales et formation de tubes (cordons).

5-Stabilisation des vaisseaux.

**CHAPITRE 5**

**REPONSE ANTI TUMORALE ET MECANISMES D’ECHAPPEMENT**

**I-Réponse immunitaire anti-tumorale**

**I-1-Effecteurs de l’immunité anti-tumorale**

**A) Immunité non spécifique**

L’immunité anti-tumorale naturelle s’exerce par l’intermédiaire de **macrophages** activés et de cellules **NK**. Leur action peut être soit cytolytique, aboutissant à la lyse de la cellule tumorale, soit cytostatique, inhibant la croissance tumorale.

**B) Immunité spécifique**

Elle s’exerce par l’intermédiaire des lymphocytes T CD8 cytotoxiques.

L’induction de la réponse immunitaire spécifique nécessite l’activation de lymphocytes CD4 par les cellules présentatrices d’antigènes.

Les cellules tumorales exposent des peptides associés à des molécules CMH de classe I à leur surface. La reconnaissance de ces antigènes par des lymphocytes T CD8 spécifiques entraîne leur lyse.

Des lymphocytes B peuvent sécréter des anticorps capables de reconnaître les cellules tumorales et les lyser en présence de complément ou par des mécanismes d’ADCC.

**II- Échapement à l’immunité anti-tumorale**

Au niveau du site tumoral, trois phases successives peuvent être décrites d’un point de vue expérimental.

**La phase d’élimination des cellules tumorales:** les cellules immunocompétentes (lymphocytes T CD4, CD8, macrophages et NK) sont capables de détruire les cellules tumorales.

**La phase d’équilibre:** le processus de progression tumorale est partiellement contrôlé par une réponse immunitaire encore efficace.

**La phase d’échappement:** la réponse immunitaire anti-tumorale est totalement dépassée. Du fait de l’instabilité génétique et de l’hétérogénéité des cellules tumorales, celles-ci vont devenir de plus en plus résistantes à l’action des cellules immunocompétentes**.**

**II-1 Échappement direct aux effecteurs lytiques (Camouflage vis à vis des lymphocytes)**

a- perte totale ou partielle d’expression des molécules CMHI

b- absence de molécules de co-stimulation à la surface des cellules tumorales.

c-résistance intrinsèque à la lyse.

**II-2 Suppression active des effecteurs immunitaires par la tumeur**

a-production de molécules immunosuppressives

b-expression de Fas-L.

c-expression de PD-L1 (programmed death ligand 1).

**II-3 Induction de cellules immunosuppressives**