

LES FACTEURS CANCERIGENES

Dr Omar DAHMANI

PLAN

INTRODUCTION

ETAPES DE LA CARCINOGENESE

I- Initiation

II- Promotion

MOYENS D'ETUDE CHEZ L'HOMME

FACTEURS EXOGENES

I- Facteurs bactériens et viraux

II- Facteurs physiques : radiations

III- Facteurs chimiques

IV- Facteurs traumatiques

FACTEURS ENDOGENES

I- Facteurs génétiques

II- Facteurs immunitaires

III- Facteurs endocriniens et hormonaux

IV- Facteurs nutritionnels

MECANISMES GENERAUX DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE NORMALE ET TUMORALE.

CONCLUSION

LES FACTEURS CANCERIGENES

Dr Omar DAHMANI

INTRODUCTION :

- L'apparition d'un Kc c  d d'un tissu néoformé n'obéissant pas au système de régulation de l'organisme et proliférant excessivement, est soumise à certains facteurs cancérogènes.

- Il est probable qu'ils doivent intervenir dans un ordre précis pour aboutir à un dérèglement génétique responsable de l'apparition et de l'évolution du cancer.

- Intérêt : sujet d'actualité, préoccupation mondiale et forte mortalité du cancer.

ETAPES DE LA CANCEROGENESE : 2   tapes

I- Initiation :

- L'action des facteurs exogènes (viraux, bactériens, physiques, chimiques, traumatiques) sus le génome cellulaire conduit à la naissance d'une cellule dite "transformée" caractérisée par une antig  n  cit   nouvelle et une perte d'obéissance aux phénomènes de régulation élémentaire qu'elle transmettra à ses descendances. Ce qui aboutira selon les circonstances soit à une Tm bénigne, état précancéreux, cancer in situ (cancer invasif puis métastatique).

II- La promotion :

- La cellule une fois transformée ne donnera naissance à un clone cellulaire puis à un Kc invasif que dans certaines conditions favorables. Les facteurs de promotion sont essentiellement endogènes (génétiques, immunologiques, hormonaux, nutritionnels)

MOYENS D'ETUDE CHEZ L'HOMME :

- Etudes rétrospectives chez des sujets atteints d'un Kc.
- Etudes prospectives chez des sujets soumis à des carcinogènes
→ Cytogénétique et biologie moléculaire.

LES FACTEURS EXOGENES :

- Sont des facteurs initiateurs.
- Rôle déterminant dans 80% des Kc.
- Certains sont modifiables en diminuant l'exposition.

I- Les facteurs viraux et bactériens :

1- H  licobacter Pylori : bactérie qui favorise le Kc gastrique par la gastrite qu'elle induit (retrouvé dans 84% des Kc)

2- Virus    ADN :

- * HPV (Human Papilloma Virus) : Kc du col utérin.
- * VHB (Virus de l'Hépatite B) : hépatocarcinome.
- * EBV (Ebstein Barr Virus) : lymphome de Burkitt.

3- Les rétrovirus :

- * HIV : sarcome de Caposi
- * HTLV1 : lymphomes.

4- Mode d'intégration du génome viral dans le génome cellulaire :

* pour le virus à ADN : en infectant des cellules non permissives, il joue un rôle oncogène, et il n'y a pas donc de proto-oncogène identifié.

* virus à ARN : au cours de l'infection de la cellule, il acquiert une copie ou un fragment d'un gène de contrôle cellulaire, lors d'une infection ultérieure il aura un rôle oncogène.

Par une "dissection génétique" le virus possède un proto-oncogène dans son génome, et le proto-oncogène homologue est identifié dans les cellules normales.

5- Mécanismes d'oncogénèse virale : le virus agit par :

- * modification de la séquence d'un gène ce qui entraîne la production d'un oncoprotéine.
- * insertion d'un gène viral dans le proto-oncogène ou près de lui entraînant son activation.
- * le gène cellulaire est soumis à des activateurs et promoteurs puissants dans le génome viral produit en surplus ou dans des conditions inappropriées.

II- Facteurs physiques : radiations

- Provoquent des mutations somatiques au niveau du génome cellulaire :

- * Rayonnement UV : rôle prépondérant dans l'apparition de Kc cutanés.
- * Radiations ionisantes : qu'elles soient naturelles (cosmiques, du sol...) ou artificielles (expositions professionnelles ou thérapeutiques, retombées radioactives)

III- Facteurs chimiques :

- De nombreux produits sont incriminés et il s'agit souvent de Kc professionnels.

- * Tabac : Kc du poumon
- * Amiante : mésothélium pleural
- * Arsenic : Kc cutané.
- * Amines aromatiques (β naphhtalyne, benzidine...): Kc de la vessie.

IV- Facteurs traumatiques :

- Kc cutané sur cicatrice de brûlure par Exp.

LES FACTEURS ENDOGENES :

- Sont le plus souvent promoteurs, parfois initiateurs. Ils expliquent pourquoi des sujets exposés aux mêmes facteurs exogènes ne développent pas tous un Kc.

I- Facteurs génétiques :

- Sont mieux connus grâce à la cytogénétique et surtout au développement de la biologie moléculaire, et sont les plus importants.

- Ils vont agir avec les facteurs carcinogènes entraînant soit une activation d'oncogènes cellulaires soit inactivation d'anti-oncogènes cellulaires (sont congénitaux et/ou acquis).

A- Activation d'oncogènes cellulaires :

1- Mécanismes : aberrations chromosomiques et génétiques :

a- Les translocations : exemple :

- Lymphome de Burkitt : on observe les translocations : t(8,14), (8,22), (8,2)

t(8,14) : (75%) s'accompagne d'un mélange entre un proto-oncogène : c-myc (8q 24) et d'un gène des immunoglobulines IgH : c-myc-IgH et donc activation du proto-oncogène : c-myc.

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) : dans 95% des cas, on a un chromosome Philadelphie (Ph1) : chromosome 22 raccourci, délété, et transloqué : t(9,22). Ce qui entraîne la fusion entre le proto oncogène c-abl du chr 9 (9q) et le gène bcr du chr 22 (22q), et donc la formation d'un gène chimère bcr-c-abl qui est un oncogène → synthèse d'une protéine : P210 à activité kinase.

b- L'amplification :

- S'observe à des stades tumoraux avancés et sont de mauvais pronostic.
- Le nombre de copies du proto-oncogène est fortement augmenté provoquant la sur expression de l'oncoprotéine, elle touche surtout les gènes de la famille c-myc souvent amplifiés dans les Tm solides.
 - * ADK gastrique × 20 c- myc
 - * Carcinome à petites cellules du poumon × 20 c- myc
 - * Rétinoblastome × 20-75 n- myc.

c- Les mutations :

Ex : ras : stimulation de P21.

d- Perte de protéine de régulation

2- Conséquences : Effets acquis :

- Stimulation de la prolifération par :
 - * ↑ de la synthèse de facteur de croissance (PDGF)
 - * ↑ de la synthèse de récepteurs du facteur de croissance.
 - * ↑ de la synthèse des protéines transductrices (Tyr-kinase...)
 - * ↑ de la synthèse de facteurs de transcription (c-myc).
- Blocage de l'apoptose (Ex : Bcl2).

B- Inactivation d'anti-oncogènes cellulaires : (facteurs génétiques+++)

1- Mécanismes :

a- Les mutations de gènes : Ex : les anti-oncogènes

- Rb1 : sa mutation entraîne le rétinoblastome si elle touche deux allèles. On distingue deux formes :
 - Rétinoblastome héréditaire : (ex. par excellence du rôle des facteurs génétiques) les deux yeux sont touchés avec d'autres Tm (ostéosarcome). Il y'a une prédisposition car le sujet naît avec une délétion : del 13q14 qui entraîne la perte de Rb1.
 - Le rétinoblastome non héréditaire : coïncidence de deux mutations et donc perte de 2Rb1.

Chez l'adulte, les mutations du RB sont observées dans les Kc du sein ou du poumon à petite Cellules.

- P53 : il arrête temporairement le cycle cellulaire et stimule la réparation en cas d'altération de l'ADN, sa perte est décrite dans de nombreuses Tm solides : sein, poumon, colon.
- HNPCC : dans le Sd de Lynch (Ch5)
- BCRA1 et 2 : dans le cancer du sein.

b- Les délétions :

- Entraînent la perte du gène suppresseur.
Exp : * P53 localisé en 17p.
 - * DCC : délétion dans le kc colique, localisé en 18p.

2- Conséquences : Effets perdus :

- Freinage de la prolifération. Ex : Rb1.
- Sauvegarde du génome. Ex : P53, HNPCC : kc familial colique : del 5.
- Différenciation cellulaire : WT1 dans les Tm Wilms : del 11p13.

II- Facteurs immunitaires :

- Due à l'absence de reconnaissance de la cellule maligne par le système immunitaire soit par :
 - * immunodépression (HIV, iatrogène, congénitale)

- * antigénicité faible des cellules tumorales
- * sous expression du CMH.
- * action immunodépressive de certains cancérogènes.

- On pense que les facteurs immunitaires intéressent plus la dissémination du Kc que sa genèse.

III- Facteurs endocriniens et hormonaux :

- Agiraient comme de puissants agents promoteurs, qu'il s'agisse de stimulines ou d'hormones périphériques.

Exp :

- * Kc de la prostate : les androgènes
- * Kc de la thyroïde : hyperthyroïdisme prolongé IIaire à une hypothyroïdie.
- * Kc du sein : terrain d'hyperoestrogénie.

- A l'inverse, une privation hormonale peut avoir un rôle oncogène Exp : Kc vulvaire.

IV- Facteurs nutritionnels :

- Certains aliments ont un rôle protecteur : soja dans le Kc du sein, tomate...
- D'autre à l'inverse : le sel dans le Kc gastrique.
- La malnutrition diminue l'immunité
- L'Alcool entraîne une irritation muqueuse (kc du larynx et œsophage), une malnutrition et une hypovitaminose.

MECANISMES GENERAUX DE LA PROLIFERATION CELLULAIRE NORMALE ET Tumorale :

- Normalement 2 catégories de gènes régulateurs : stimulants et inhibant. Le processus cancéreux résulte d'un déséquilibre entre l'action des 2 types de gènes soit par :

- Fabrication d'un gène stimulant hyperactif : mécanisme à effet dominant :
 - * Une seule des 2 copies géniques a besoin d'être modifiée.
 - * Gène altéré= oncogène et son allèle normale= proto-oncogène.
- Inactivation d'un gène inhibant : à effet récessif :
 - * Les 2 allèles doivent être inactivés pour libérer la cellule de l'inhibition.
 - * Gène perdu = anti-oncogène ou gène suppresseur de la tumeur.

CONCLUSION : « Les ennemis sont parmi nous ».

- La distinction entre facteurs exogènes et endogènes est très utile.
- La liste des facteurs cancérogènes (exogènes) s'allonge de jour en jour
- Cependant, nous ne pouvant pas douter d'une chose : quelque soit le facteur cancérogène (radiation, virus, chimique), une partie des éléments nécessaires à l'apparition et à la prolifération d'un kc se trouve dans nos propres gènes : « le kc est notre ennemi le plus intime ».
- La compréhension de l'oncogénèse est capitale. En effet, non seulement elle permettrait une prévention, mais ouvrirait peut être la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques comme la thérapie génique. (Ex : fabrication des virus qui s'attaquent seulement aux cellules cancéreuses).

**