

# Carcinogenèse et progression tumorale

Michel MARTY

IGR

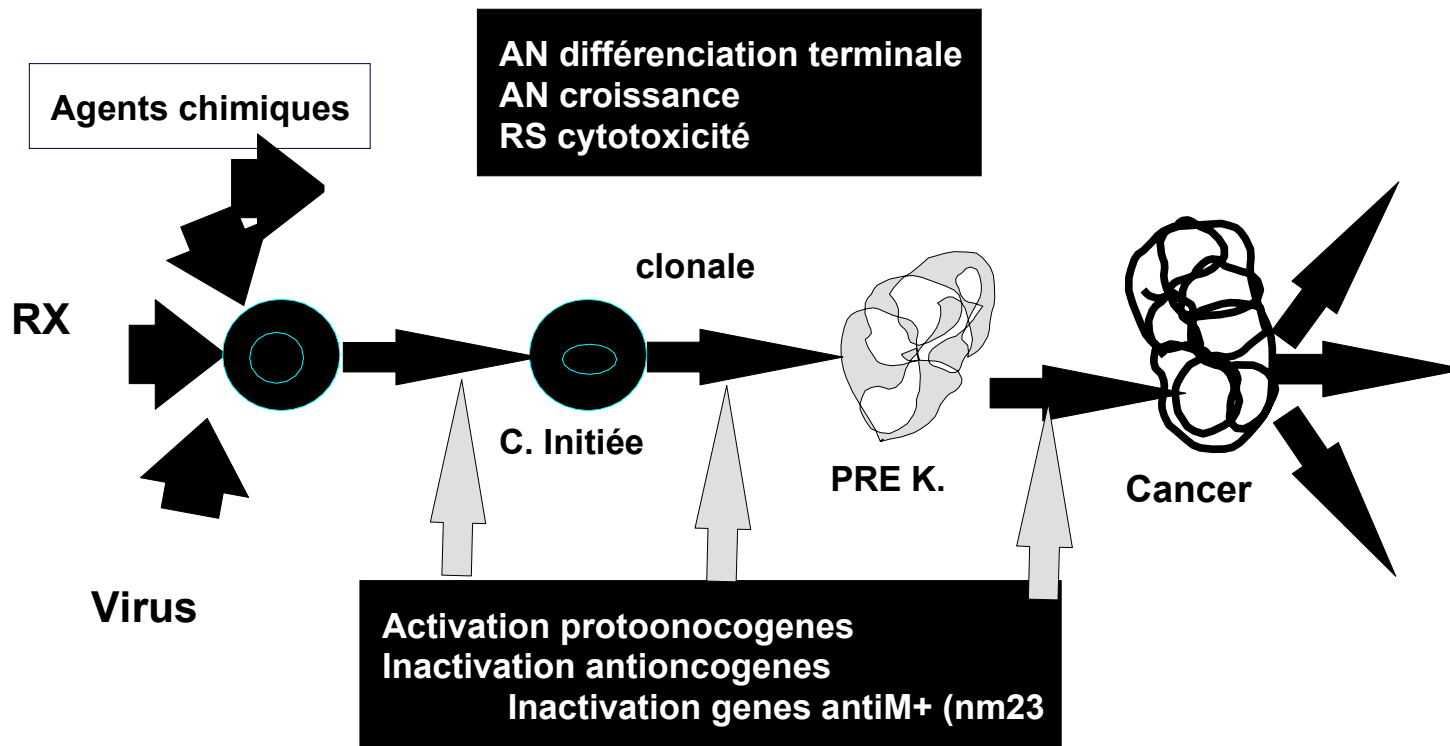
# Carcinogénèse et progression tumorale: définition

- Carcinogénèse
  - ensemble des évènements conférant
  - le phénotype transformé, cancéreux
- Progression
  - évènements surnuméraires
  - conférant à une cellule cancéreuse
  - des propriétés complémentaires
    - invasivité
    - aptitude à la croissance hétérotopique
    - autocrinie

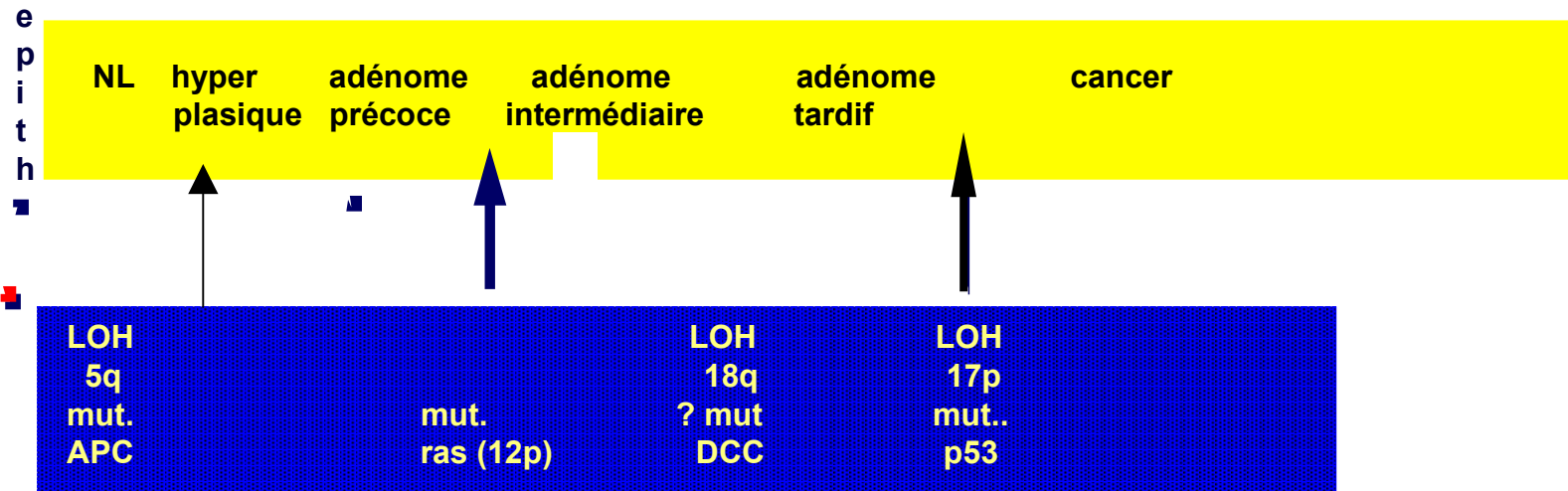
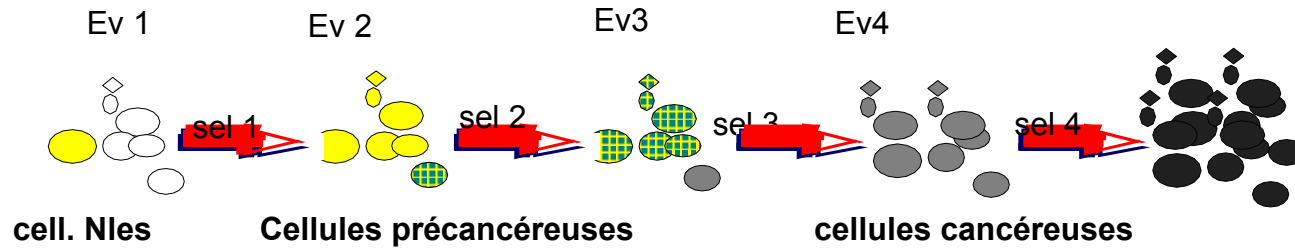
# Carcinogenèse multiétape

- Définitions
- Carcinogenèse expérimentale
- Cibles moléculaires des carcinogènes
- Epidémiologie

# Modèle de carcinogenèse multiétape



# Carcinogénèse multiétape: cancer du colon



1999

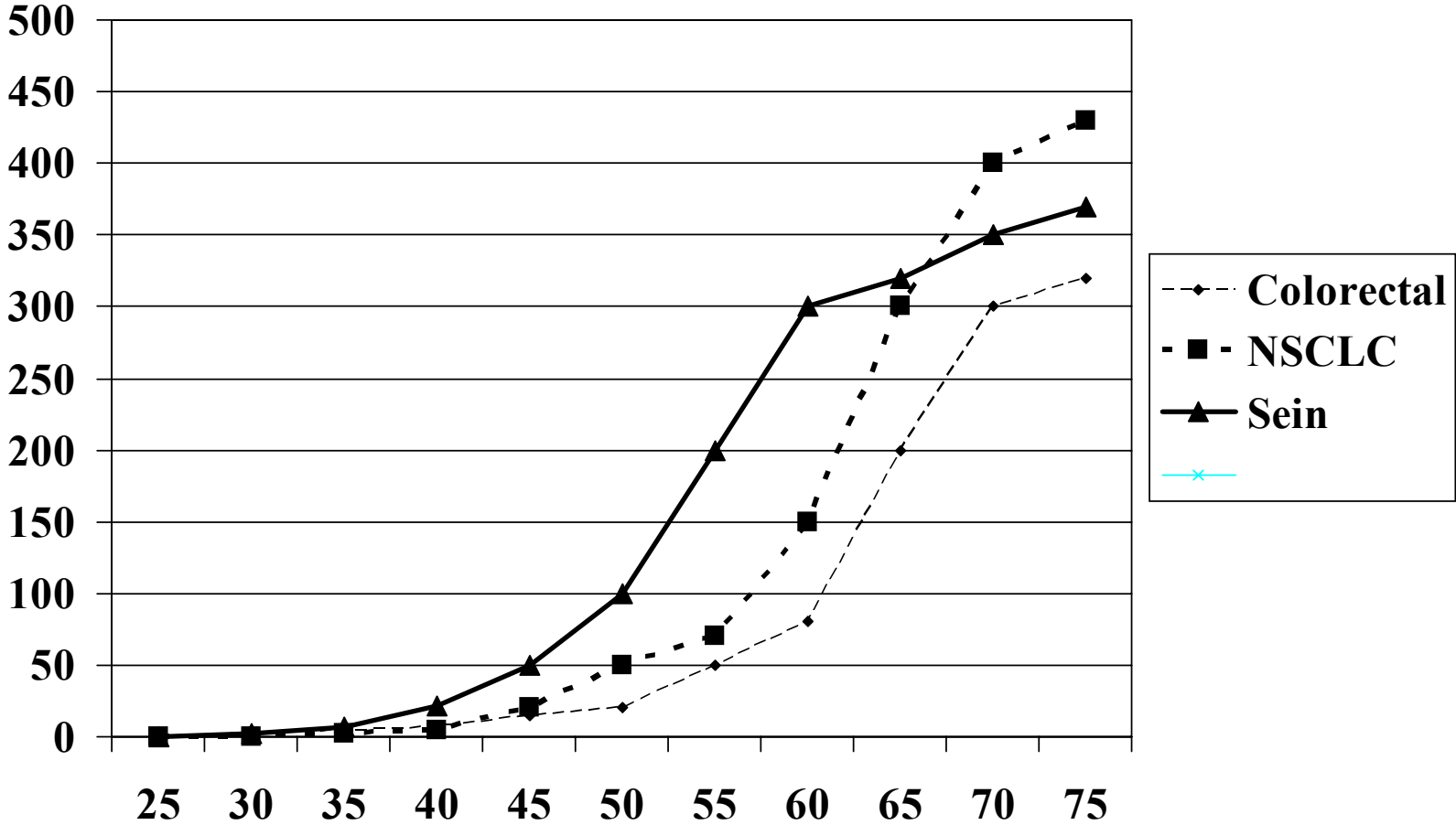
# Arguments étayant la carcinogenèse multiétape

- Arguments épidémiologiques
- Arguments expérimentaux
  - Ex vivo
  - In vivo

# Carcinogenèse multiétape: arguments épidémiologiques

- Incidence selon l'âge
  - reflet des durées d'induction
  - et de plusieurs étapes
- Lésions précancéreuses (5-15 ans)
  - VADS, colon, ano-génital
- Etudes d'associations (tabac et alcool, RI et tabac)
  - cohortes, cas contrôles
  - expression en RR
- Etudes d'intervention soustractive
  - NSCLC
  - K Vessie et tabac

# Cancers, incidence selon l'âge





# Quelques carcinogènes expérimentaux

<b>Agent</b>	<b>Exposition</b>	<b>Cancer</b>	<b>Cofacteur(s)</b>
Aflatoxine	Alimentation	Hépatome	HBV
Alcool	Boisson	VADS, Hépatome	Tabac
Alkylants	Iatrogènes	Leucémies	?
Amines Arom.	Colorants	Vessie	
Amiante	Isolants	Mésothéliome	Tabac?
Benzène	Pétrochimie	Leucémie	
Chrome	Industrie	Poumons	Tabac
Radiations Ionis.	Mines, nucléaire	Nbx	
Bois	Menuiserie	AdénoK ORL	
Vinyl	Plastiques	Angiosarc. foie	

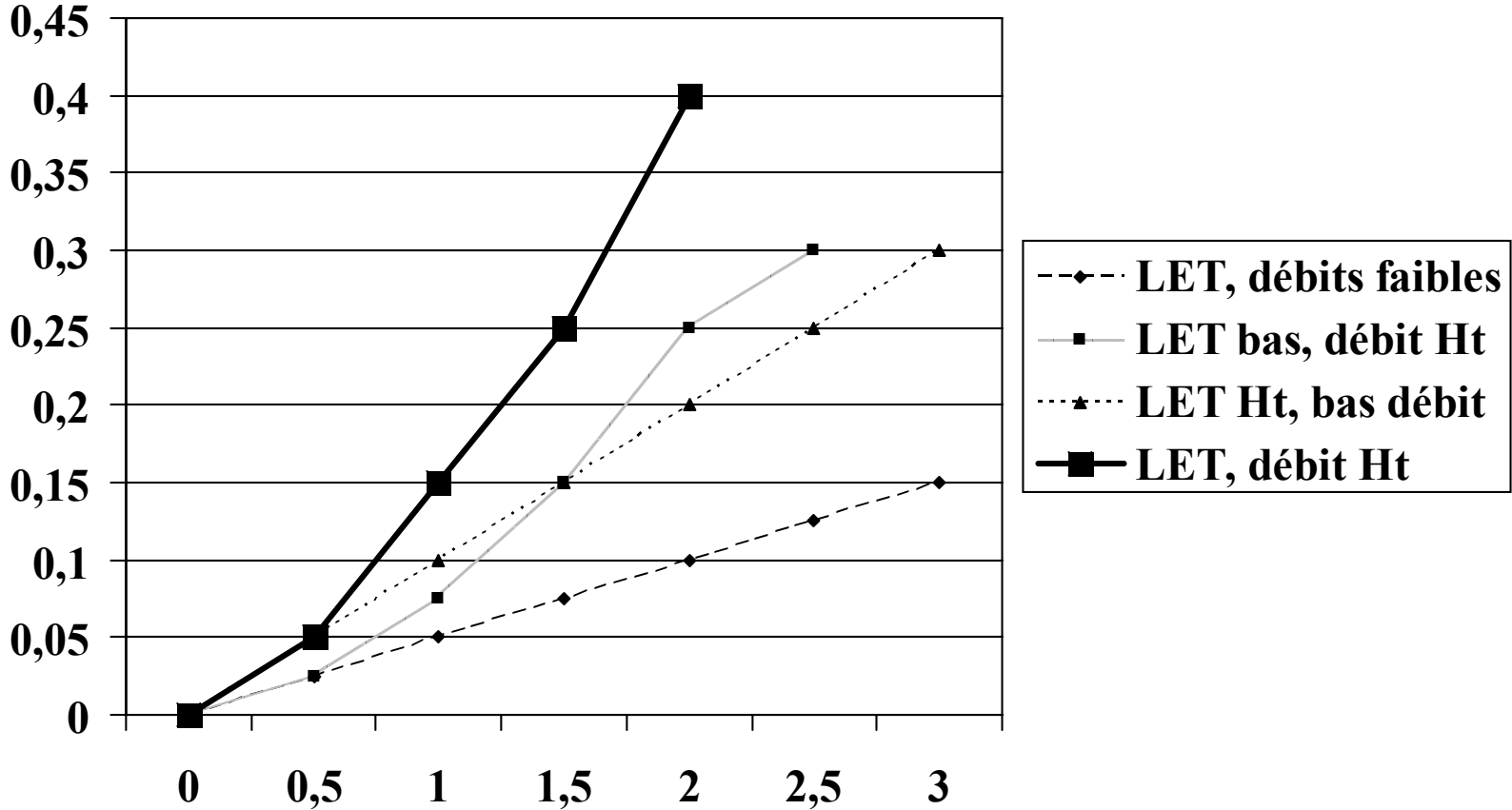
# Carcinogenèse moléculaire

- Etablissement exposition
  - Adduits, mutation somatiques, AN chromosomiques
  - Mes. de l'effet biol. du carcinogène
- Métabolisme (Pharmacogénétique)
  - P450
  - Autres hydroxylases
  - marqueurs indirects: débrisoquine
  - GST
- Etudes proto et antioncogènes (CGH array, Génomique fonctionnelle)
- Etude de la réparation
  - Globale: exposition UV, RX, Alkylants
  - Spécifique

# Carcinogenèse physique

- Radiations ionisantes
  - sensibilité tissulaire (thyroïde>sein>colon)
  - Période de latence: > 5ans
  - Relation dose-type d'énergie-effet
  - Susceptibilité génétique
- Ultra-violets
  - variations populations (50x)
  - Mécanismes
    - Mutagenèse
    - immunologie cutanée (suppresseurs)
- Fibres, métaux lourds
  - mutagénicité atypique (délétions multigéniques)
  - pas de cible moléculaire connue

# Radiations ionisantes: relations dose-effet



# Résistance aux Carcinogènes

- Carcinogènes viraux
  - Immunisation
  - Cellules non permissives
- Carcinogènes chimiques
  - Activation
  - Inactivation
  - Réparation
- Carcinogènes physiques
  - Réparation des lésions
  - Sièges et devenir de la mutation

# Cancers et déficits immunitaires

- Augmentation des cancers au cours des déficits immunitaires constitutionnels et acquis
- Essentiellement
  - Cancers épithéliaux des portes d'entrée
  - Cancers des effecteurs lymphocytaires (LNH)

# Carcinogènes viraux: homme

Famille	Type	Cancer	Cofacteurs
Hepadnavirus	HBV	Hépatome	Aflatoxine Alcool
Herpes	EBV	Burkitt UCNT LA immunoblastique	Paludisme Nitrosamines Déficit immun
HPV	16,18,33,39 5,8,17	Anogénit. Peau	? UV, génétique
Retrovirus	HTLV-1	T Cell LA	

# Quelques Caractéristiques de la Carcinogenèse virale

- Une minorité de porteurs chroniques
- Très longue latence
- Mécanisme mixte
  - Direct (protéines, transformantes, inactivant des antioncogènes)
  - Indirect (Réaction inflammatoire et régénérative+ cascade de cytokines): rôle promoteur
- Effets avérés
  - De la vaccination (HBV) (Immunité systémique)
  - Du traitement des formes chroniques (HBV, HCV)



# Quelques Caractéristiques de la Carcinogénèse Chimique

- Mutagenèse directe ou par activation d'une voie mutagène (oxyde nitrique, radicaux libres)
- Nécessite également plusieurs étapes mutationnelles.
- Risque modifiable par (Risk modification factors)
  - Génétique
    - Du métabolisme
    - Des mutations somatiques
  - Exposition non génotoxique: Promoteur

# Quelques carcinogènes expérimentaux

<b>Agent</b>	<b>Exposition</b>	<b>Cancer</b>	<b>Cofacteur(s)</b>
Aflatoxine	Alimentation	Hépatome	HBV
Alcool	Boisson	VADS, Hépatome	Tabac
Alkylants	Iatrogènes	Leucémies	?
Amines Arom.	Colorants	Vessie	
Amiante	Isolants	Mésothéliome	Tabac?
Benzène	Pétrochimie	Leucémie	
Chrome	Industrie	Poumons	Tabac
Radiations Ionis.	Mines, nucléaire	Nbx	
Bois	Menuiserie	AdénoK ORL	
Vinyl	Plastiques	Angiosarc. foie	

# Carcinogénèse chimique: tests

Méthode	Intérêt	Déficits
In vitro (cell. Humaines)	Economie Rapidité	++ mutagènes Faux +&-
Animal	Prédictivité	Dose > homme Extrapolation incste
Epidémiologie	Etude covariables Dose-réponse	Faible sensibilité Pas de causalité
Epidémio. Mol.	Interaction avec génétique Risques individuels	Spécificité mal connue Métabolisme

# Rôle du Métabolisme dans la Carcinogénèse Chimique

- Carcinogènes hautement réactifs (alkylants): pas d'activation métabolique
  - Moutarde à l'azote
  - B-propionolactone
  - Chlorure de diméthylcarbamylo
- Carcinogènes nécessitant une activation métabolique (la majorité). Ex
  - Benzo(a)pyrène
  - B-naphtylamine
  - 2-acetaminofluorène
  - Aflatoxine B1
  - Benzidine
  - Chlorure de vinyle

# Enzymes du métabolisme des carcinogènes

- Phase I
  - Introduisent ou démasquent un groupe fonctionnel
  - Ex: mono-oxygénases, oxydases (P450), réductases, déshydrogénases, estérases
- Phase II
  - Enzymes de conjugaison → ++ détoxification
  - Ex: glycuronyl-transférases; sulfotransférases; glutathion transférases; acétyl transférases
- Pour la plupart (dont P450) existence d'un polymorphisme génétique
  - Qui jouerait le rôle de facteur modificateur du risque
  - Abordable par études pharmacogénétiques à haut débit

# Lésions de l'ADN produites par les carcinogènes génotoxiques

- Alkylation: Addition d'un groupe alkyl ( $R-CH_2^+$ ) à une région électronégative de l'ADN par hydroxylation d'un carbone aliphatique
- Arylmination: interaction par  $R_1-NH^+$  (nitrosamines, amines aromatiques) avec l'ADN
- Aralkylation: transfert d'un alkyl aromatique sur l'ADN (hydrocarbures aromatiques polycycliques)

# Adduits de l'ADN

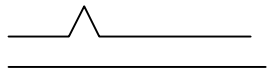
	Adénine	Guanine	Cytosine	Thymine
Alkylation	N1, N7	O6, N7	NH2	O2, O4, N3
Arylaminatation	C8, NH2	O6, C8, NH2		
Aralkylation	NH2	NH2	NH2	

# Réparation des lésions de l'ADN

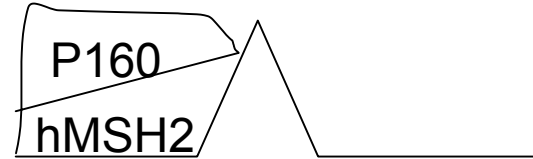
- Réparation directe de l'adduit
  - O<sub>6</sub> alkyl guanine transférase
  - Ligation d'une rupture monocaténaire
- Excision & remplacement de la base modifiée
  - ADN glycosylase → endonucléase + glycosylase → synthèse ADN complémentaire du bras opposé
- Excision & remplacement de la séquence nucléotidique contenant la base modifiée
  - Repérage adduit → Déroulement de l'ADN → Excision de lésions « volumineuses » (30 nucléotides) → synthèse et ligation
  - Implication d'une trentaine de gènes dont les groupes de complémentation de XP
- Réparation des mésappariements



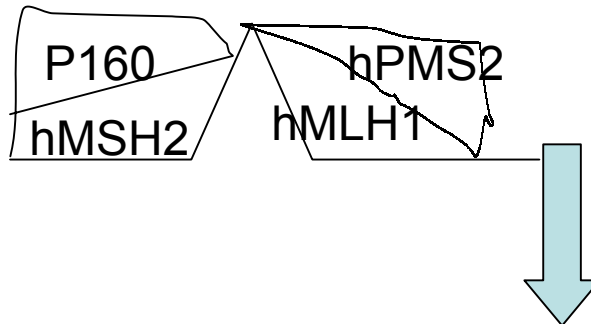
# Mésappariements



Reconnaissance  
mismatch



Recrutement



Incision

Excision

Synthèse

Ligation

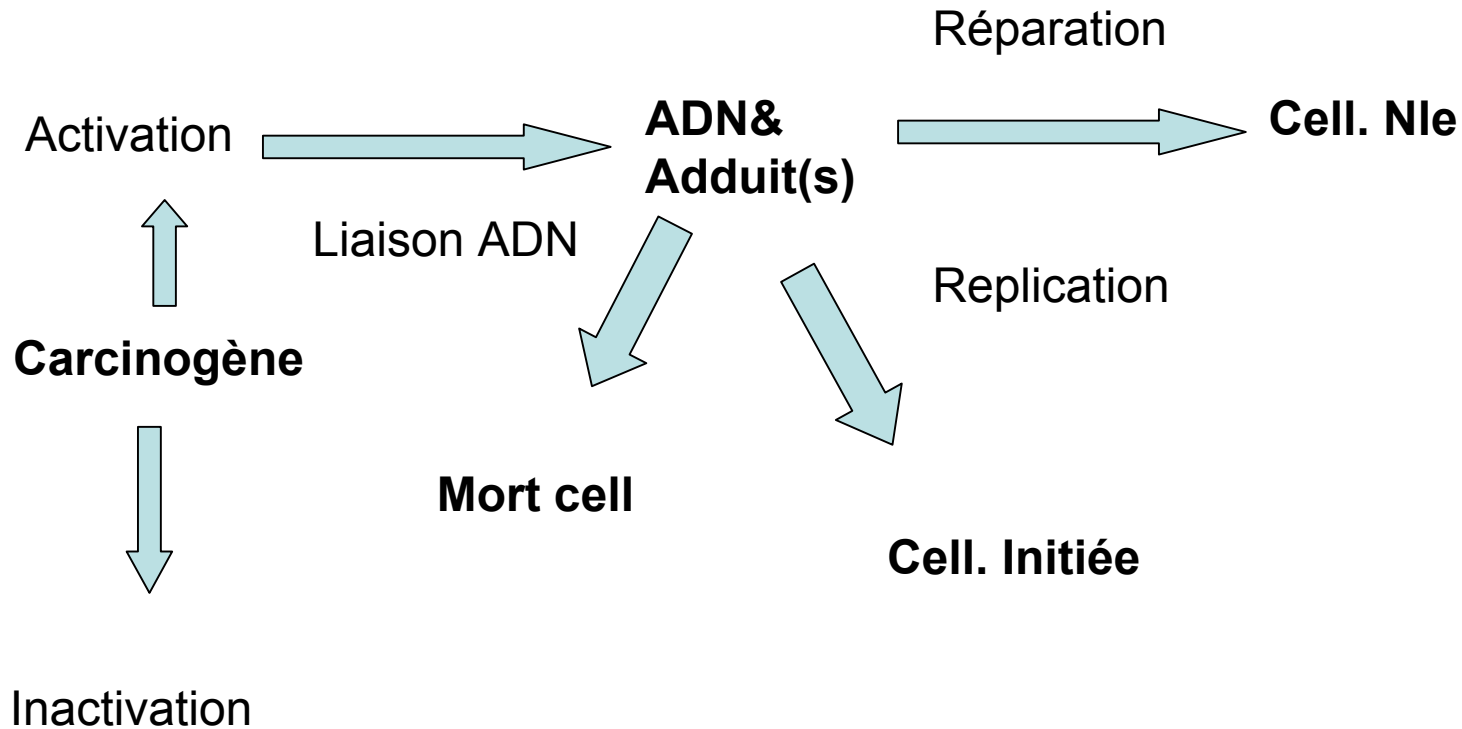
# Efficacité de la réparation

- Nombre et complexité des lésions
- Efficacité de la régulation du cycle (p53,P16)
- Efficacité des enzymes de réparation (XP,FA, BRCA): diminue avec l'âge
- Exactitude de la copie

# Devenir d'une cellule mutée

- Mutation dans une région non codante: élimination de la mutation
- Mutation dans une région sensible
  - Apoptose (induite par P53)
  - Mort cellulaire lors de la division suivante
- Mutation viable: dépend du gène touché.
  - Expansion clonale
  - Instabilité génétique

# Schéma de la carcinogenèse chimique et physique



# Enzymes du Cytochrome P450 impliqués dans le métabolisme des carcinogènes chimiques

Enzyme	Carcinogène
CYP1A1	benzo(a)pyrène, 6-nitrochrysène
CYP1A2	2-acétylaminofluorène, Aflatoxine B1; $\beta$ -naphtylamine; produits de pyrolyse protéique
CYP1B1	diméthylbenzanthracène
CYP2E1	benzène; chloroforme; chlorure de vinyle; diméthylnitrosamine
CYP3A4	Aflatoxine B1; 6-aminochrysène; 1-nitropyrène

# Carcinogénèse: systèmes géniques cibles

- Antioncogènes
- Protooncogènes
- Gènes de contrôle et de réparation de l'ADN
- Gènes de métabolisation

# Antioncogènes

Définition: gène dont la perte de fonction conduit à la transformation cellulaire

Nom	Locus	Produit	Tumeur	Fonction
RB	13q14	Nucléaire	Rétinoblastome	Cycle
P53	17p12-13.3	Nucléaire	Li&Fraumeni	Cycle
WT1	11p13	Nucléaire	Qques Wilms	DNA binding protein
NF1	17q11.2	Cytoplasme	NF	Différenciation
NF2	22q	Cytoplasme	NF II	Différenciation
APC	5q21.22	Cytoplasme	APC	Protéine structurale
DCC	18q	??	Colon, non adénomateux	
VHL	3p25-26	Membrane	VHL	
BRCA	17q21	Nucléaire	Σ Sein ovaire	réparation
<sup>1</sup> BRCA	13	Nucléaire	Sein familial	Réparation
<sup>2</sup> P16	9p21	Nucléaire	Mélanome familial	Cycle

# Inactivation d'antioncogènes et K

<b>Altération</b>	<b>Analyse ADN</b>	<b>ARN</b>	<b>Protéine</b>
Mutation séquences régulatrices	Séquence	Absent	Absente
µdélétion/insertion	Séquence	NI?	ABS/tronquée
Mutation non sens	Séquence	NI?	ABS/tronquée
Muatation sites d'épissage	Séquence	ABS ou aberrant	ABS
Mutation faux sens	Séquence	NI	Inactive
Méthylation régions régulatrices	Southern	ABS	ABS
Délétion	Southern	ABS	ABS



# Autres Mécanismes de défense

- Hypoxie → gènes oxygène-sensibles
- Invasion (TIMP)
- Antigénicité
- Transport vasculaire
  - Aggrégation plaquettaire
  - Destruction par monocytes
- Nidation
  - Faible probabilité (mauvaise corrélation entre cellules circulantes et M<sup>+</sup>)
  - Nécessité de mutations complémentaires pour adaptation