

*Département de Médecine Dentaire Faculté de Médecine, Université de Badji-Mokhtar, Annaba
1^{ère} année Module de Cyto/histo/ Embryologie Volet Cytologie Pr DJEKOUN. S
bensoltane-samira@yahoo.fr*

LA CELLULE CANCEREUSE

I- L'IMMORTALITE CELLULAIRE

La maladie cancéreuse se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). Ces cellules tumorales dérivent dans la grande majorité des cas d'une seule cellule (monoclonale). Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'altérations de leur génome (génotype). Ces altérations sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (prédispositions familiales).

Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (variabilité du phénotype des sous-clones). Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques.

1.1- Propriétés d'une cellule tumorale

La propension à se diviser indéfiniment (immortalisation) résulte de nombreuses modifications des exigences de la cellule, comme :

- une **diminution des besoins en facteurs de croissance**. Dans certains cas les cellules deviennent aptes à produire leurs propres facteurs de croissance et leurs récepteurs correspondants. Cette situation aboutit à installer une auto-stimulation (stimulation autocrine) favorable à la prolifération.
- la **perte de la capacité d'arrêter la croissance** et d'entrer en quiescence,
- la capacité à induire l'angiogenèse, les cellules tumorales participent au développement du système vasculaire tumoral, notamment en sécrétant du VEGF (vascular endothelial growth factor) , un puissant facteur angiogénique. Au-delà d'un volume d'un à deux millimètres cubes, une néovascularisation est nécessaire à la croissance tumorale, le plus souvent induite par l'hypoxie. Les cellules tumorales doivent alors acquérir la capacité d'induire le développement de nouveaux vaisseaux sanguins nourriciers pour leur apporter l'oxygène et les nutriments nécessaires à sa croissance
- la **perte de la nécessité d'un ancrage**,
- un **changement de morphologie**, la cellule a tendance à s'arrondir et à diminuer les interactions ou adhérences avec les cellules environnantes,
- la **perte de l'inhibition de contact** : quand les cellules en multiplication entrent en contact les unes avec les autres, elles arrêtent leur migration, ce qui évite le chevauchement. Dans les tissus normaux, les cellules établissent alors entre elles des jonctions de type « gap » et cessent leur mouvement due au contact et croissent anarchiquement les unes sur les autres en établissant très peu de contact entre elles.

Ces trois dernières caractéristiques donnent des cellules plus mobiles, indépendantes et capables d'aller coloniser d'autres tissus pour former des *métastases*.

Toutes ces modifications comportementales de la cellule concernent soit des activités cytoplasmiques soit des activités liées à la surface de la cellule. Cependant, le point de départ de la carcinogenèse (formation de tumeurs) résulte de changements dans les protéines codées par le génome nucléaire.

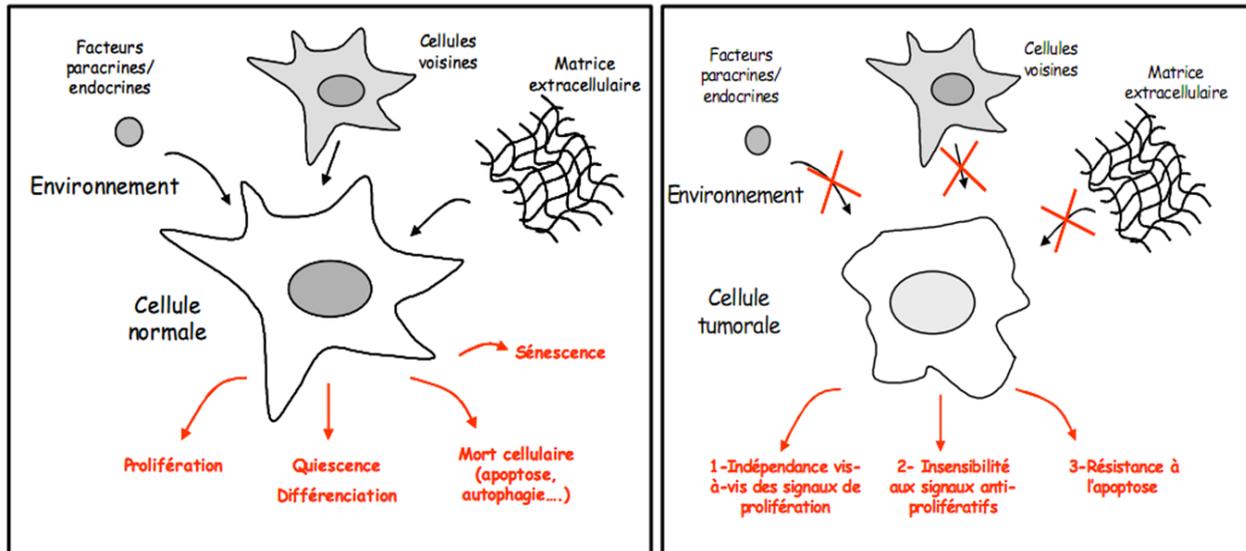


Figure 1 : Différence entre la cellule normale et la cellule cancéreuse

1.2- Modifications nucléocytoplasmiques

Elles intéressent les différents composants de la cellule.

- La taille des cellules
 - Dans un tissu tumoral, les cellules cancéreuses sont souvent de taille inégale entre elles: *anisocytose*
 - Un certain degré de "gigantisme" cellulaire est souvent observé
- La membrane plasmique
 - Irrégularités, microvillosités, bulles, projections, modifications des systèmes de jonction
 - Anomalies des récepteurs membranaires :
 - augmentation de nombre
 - perte de régulation
 - Modifications des enzymes membranaires
 - augmentation des enzymes protéolytiques (protéases, glycosidases)
 - Modifications des antigènes de membrane :
 - altération des antigènes normaux
 - apparition de néoantigènes
 - Troubles de la perméabilité et du transport :
 - L'augmentation de perméabilité pour différents cations (Ca^{2+} Mg) nécessaire pour la prolifération
- Le noyau
 - Les cellules tumorales, par rapport aux cellules normales, présentent fréquemment une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
 - Les noyaux, d'une cellule tumorale à l'autre, sont de taille inégale entre eux: *anisocaryose*
 - Ils sont souvent de formes irrégulières
 - Ils sont hyperchromatiques; leur chromatine est en mottes irrégulières
 - La membrane nucléaire est épaisse
 - Les nucléoles sont nombreux, volumineux (rôle dans la synthèse d'ARN)
- Le cytoplasme
 - Il est souvent de basophilie accentuée, témoin de la richesse en ribosomes et de la synthèse protéique accrue

- Il peut exister des images de "cannibalisme" cellulaire
- Les modifications de la différenciation cellulaire par perte ou anomalie de certaines d'entre elles comparativement aux cellules normales homologues dont elles dérivent

1.3- Anomalies des mitoses

- Par comparaison avec un tissu normal, on observe que, dans un tissu cancéreux, les mitoses sont souvent:
 - Plus nombreuses
 - En situation anormale (épithéliums)
 - De morphologie anormale (multipolaires,...)
 - En nécrose: "mitonécroses" par acquisition de mutations léthales

II- MUTATION ET IMMORTALISATION DES CELLULES

L'expression d'un ou deux gènes mutés peut s'avérer suffisante pour transformer une cellule. On appelle *oncogène* un gène dont le produit protéique est capable de transformer une cellule en culture ou d'induire un cancer chez un individu. Ce mot dérive du grec « onkos » signifiant tumeur. Trois familles de gènes sont impliqués dans ce processus

2.1- Les oncogènes connus, la plupart sont issus de gènes normaux, nommés pro-oncogènes en raison de leur capacité à générer des oncogènes. Ils assurent des fonctions importantes de la cellule normale, mais ils peuvent s'altérer par mutations parfois de façon discrète et ainsi immortaliser une cellule. Les oncogènes sont impliqués étroitement dans la régulation du cycle cellulaire, c'est pourquoi leurs produits modifiés conduisent parfois la cellule à échapper au contrôle du cycle. **Les proto-oncogènes** sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur-exprimés deviennent des oncogènes (c-onc). Ils peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur (ex : c-myc, KRAS).

2.2- Les gènes suppresseurs de tumeurs (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction bi-allélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction. Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est le P53. Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose.

2.3- Les gènes de maintien de l'intégrité (care takers) codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (ex gènes MSH2 et MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. Les rayons X, UV et hydrocarbures peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, insertion) et de ce fait la cellule sollicite ces derniers.

L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique.

Des anomalies chromosomiques sont également responsables de l'oncogénicité. Ainsi, la cellule humaine normale contient 23 paires de chromosomes, facilement reconnaissables grâce à leur structure parfaitement définie. En revanche, les cellules cancéreuses sont souvent aneuploïdes, c'est à dire qu'elles possèdent un nombre anormal de chromosomes inférieur ou supérieur à $2n$ chromosomes. On observe souvent des translocations chromosomiques dues à la fusion d'éléments appartenant à deux chromosomes différents.

III- Les virus comme agents transformants

Les virus responsables du développement de certains cancers préviennent l'apoptose des cellules qu'ils ont transformées. Deux virus du papilloma humain produit une protéine E6 qui se lie à la protéine P53, un promoteur de l'apoptose.

Selon que leur génome est constitué d'ADN ou d'ARN. Lorsque le génome viral s'intègre dans le génome de la cellule hôte infectée, et qu'il est transmis d'une manière stable aux cellules filles descendantes, on parlera de transformation de la cellule. Celle-ci deviendra cancéreuse si les altérations génétiques dues à l'intégration de l'ADN viral l'amènent à se diviser indéfiniment (immortalisation). Bien évidemment, les virus à ARN doivent, avant leur intégration, réaliser la synthèse d'une copie ADN de leur génome, ce qui est accompli par une enzyme virale spécifique appelée transcriptase inverse.

Les virus à ADN responsables des tumeurs contiennent des oncogènes qui sont des agents transformants des cellules, par l'intermédiaire de leurs produits, les oncoprotéines. Ces dernières qui sont indispensables à la multiplication du virus notamment de son ADN, doivent être elles-mêmes synthétisées par la machinerie métabolique de la cellule hôte. En synthétisant les enzymes nécessaires à la réplication d'ADN et par voie de conséquence sa propre division. En infectant une cellule normalement quiescente, le virus la pousse à se diviser, ce qui conduit à une tumeur.

Le virus Epstein-Barr qui provoque la mononucléose et le lymphocyte de Burkitt, produit une protéine semblable à bcl-2 et également une autre protéine qui provoque l'augmentation de la production de bcl-2 par la cellule infectée. Ces deux actions rendent la cellule plus résistante à l'apoptose (ainsi les cellules sont capables de continuer à proliférer).

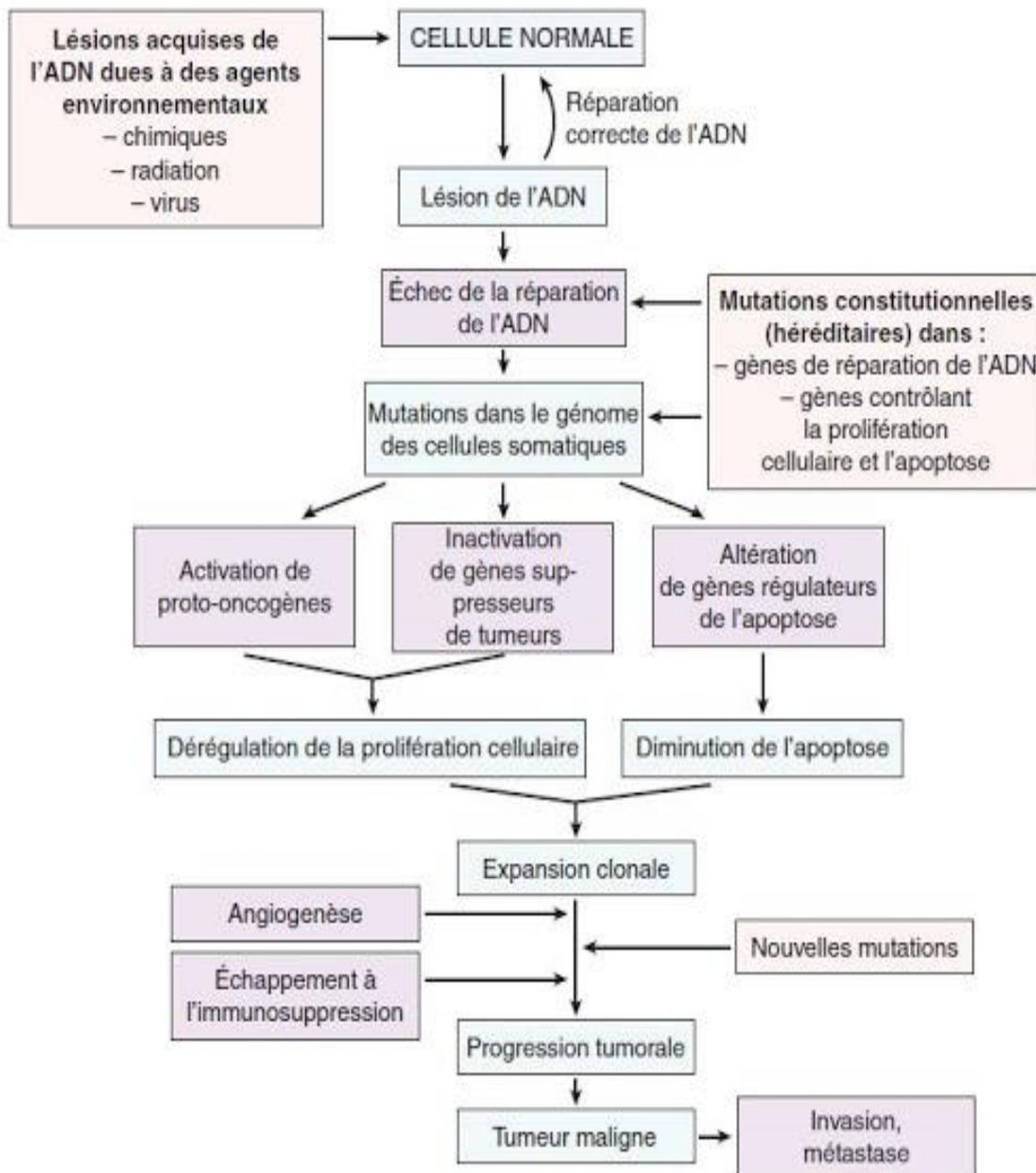


Figure 1 : Bases moléculaires de la cancérogénèse