Croissance tumorale et histoire naturelle des cancers

C. Hennequin
Service de Cancérologie-Radiothérapie,
Hôpital saint-Louis

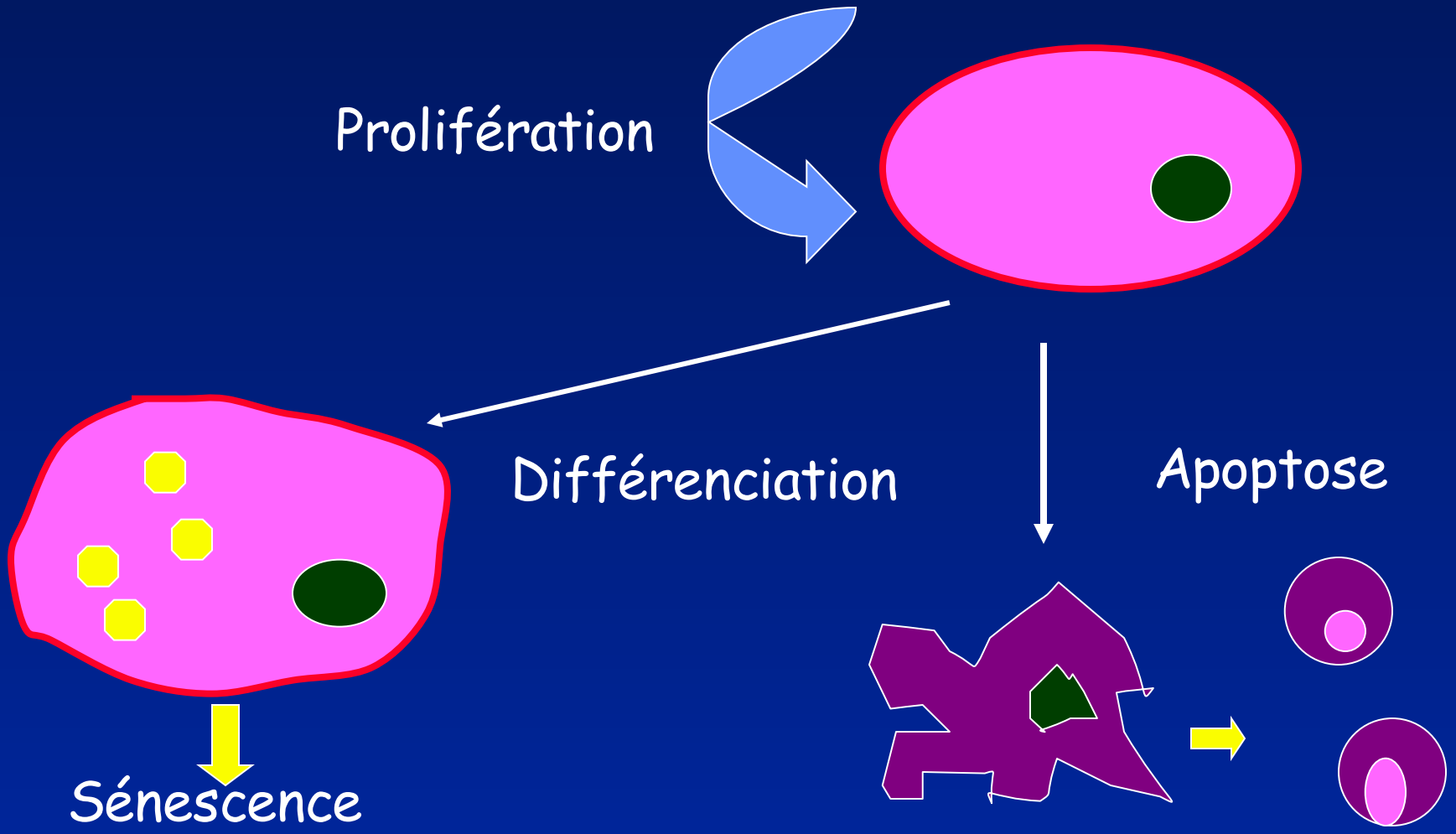
L'organisme humain est pluricellulaire et pluritissulaire

Tous les tissus de régénèrent
(sauf le tissu nerveux noble, les neurones)
C'est à dire:

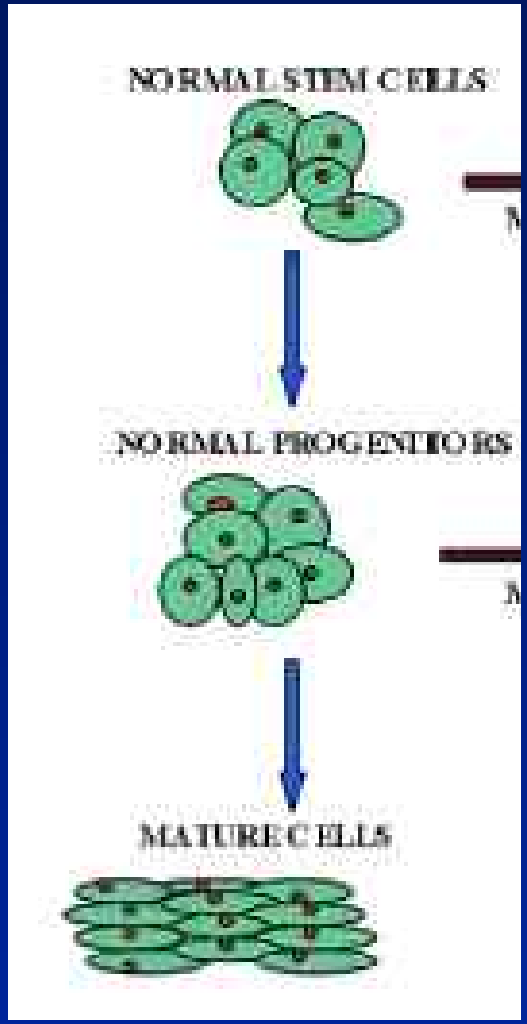
Les cellules maturent puis meurent
Et sont remplaçées par Division cellulaire (mitose)
des cell. Jeunes (Cell. Souche)

⇒ Formation de cell. Identiques, dont l'une va maturer
⇒ Et l'autre n'évolue pas (reste cell. Souche).

Homéostasie cellulaire



Cellules souches (Stem cells)



Cancérogénése: perte de l'homéostasie cellulaire

Pour diverses raisons, une ou plusieurs cellules
Se mettent à proliférer
Et ne respectent plus les besoins normaux du tissu

Cancer: maladie de l'ADN

Succession dans une même cellule de mutations:

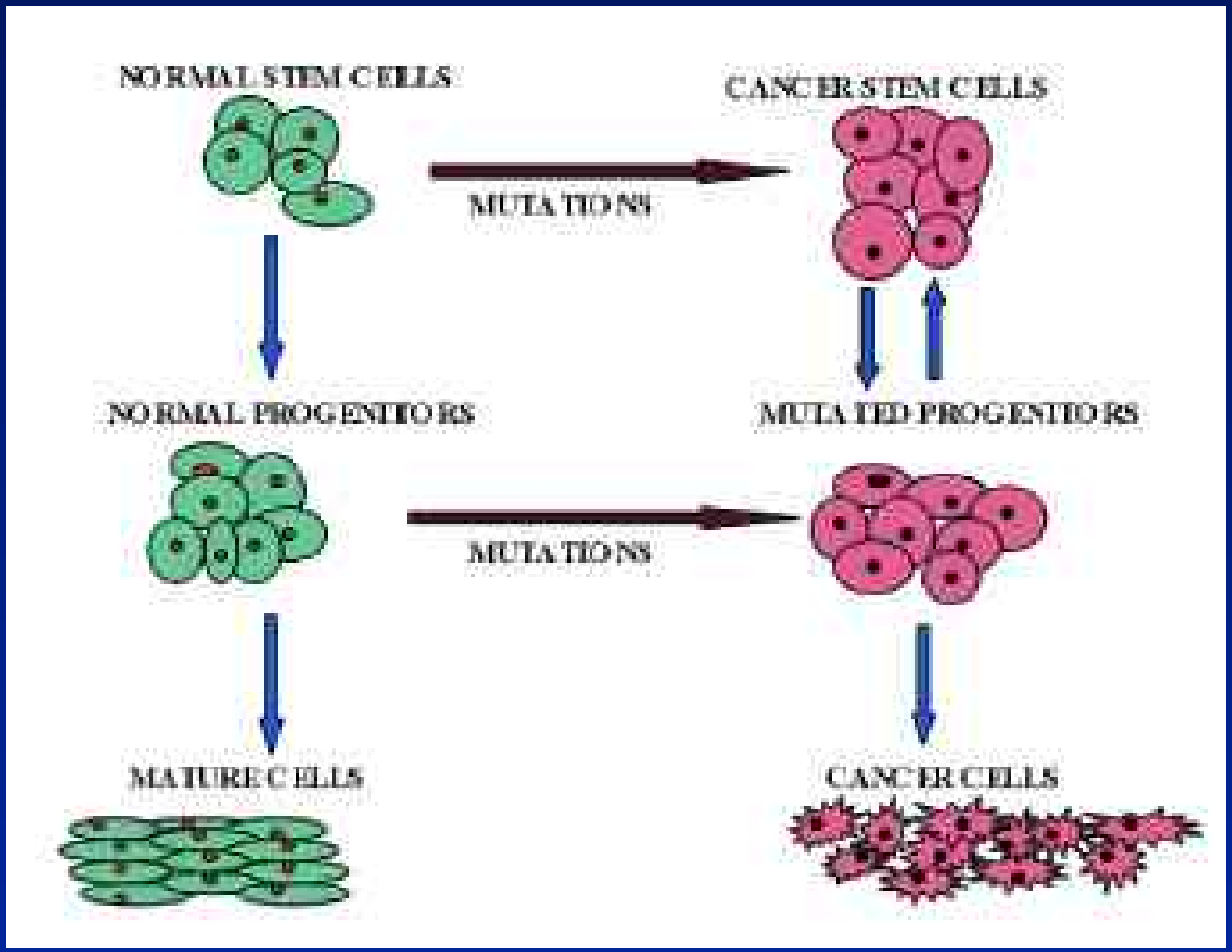
- sur des gênes normaux impliqués dans le processus de division cellulaire

(proto-oncogéne ----------> oncogéne)
mutation

- Perte des génes « suppresseurs » (p53; Rb)

- Amplifications: multiples copies d'un géne
- Délétions: perte d'un géne
- Translocations d'un géne sur un autre:
  - => création d'une nouvelle protéine hybride

Cellules souches cancéreuses
(Cancer stem cells)



Cancérogénése: Processus multi-étapes

- **Initiation:** Altération du génome d'une cellule normale
  - Pas de modifications phénotypiques
  - Non suffisante à la cancérogénése

- **Promotion:** Processus prolongé
  - Nécessitant des expositions répétées à des agents carcinogénes
  - Anomalies du noyau

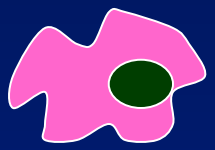
- **Progression:** Divisions successives et dévellopement du clone malin

Les caractéristiques du cancer

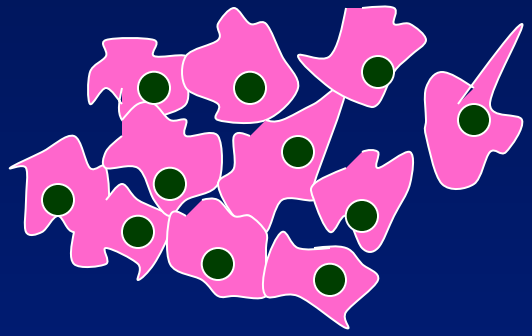
1. Auto-suffisance en facteurs de croissance
2. Insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance
3. Absence d'apoptose
4. Potentiel réplicatif illimité
5. Capacité d'angiogénése
6. Capacité d'invasivité et de métastaser

Hanahan & Weinberg, Cell, 2000

Progression tumorale



Divisions cellulaires



Cell. transformée

Clone malin

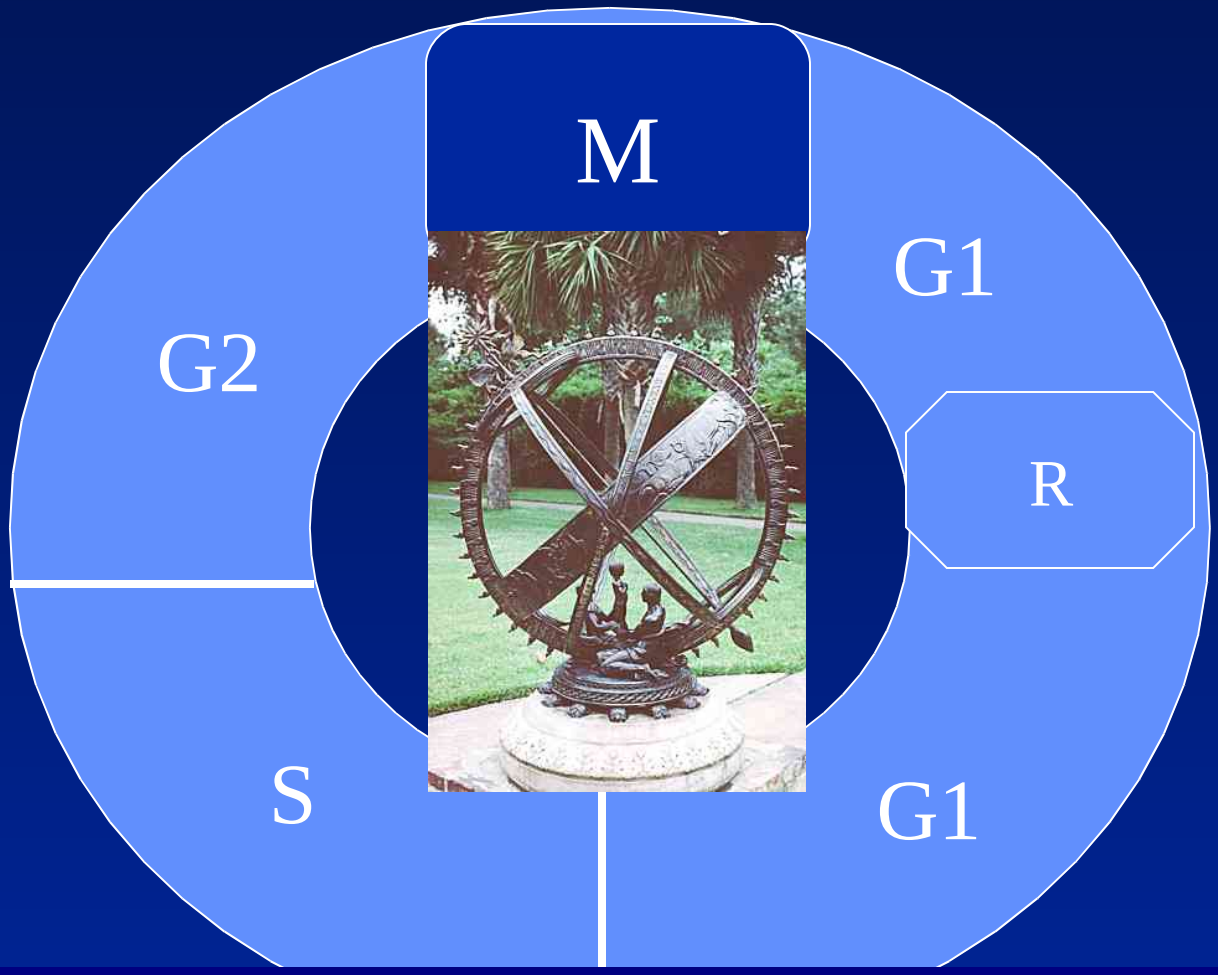
Dédifférenciation progressive

Cell. morphologiquement proche du tissu normal

Cell. différenciées
Cell. indifférenciées

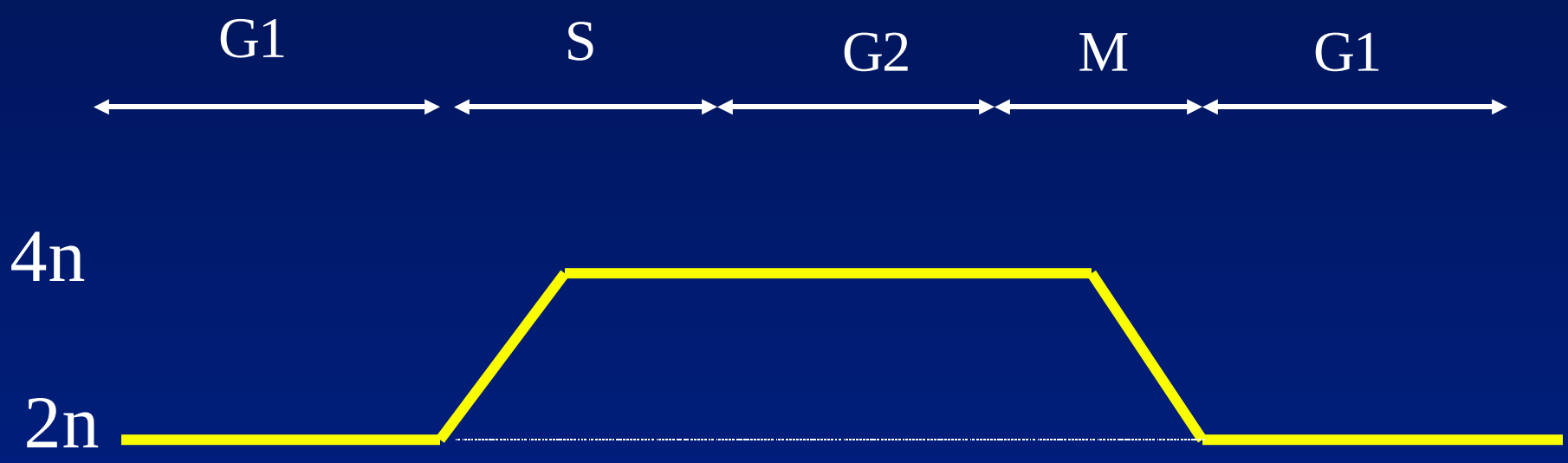
Certaines cell. acquièrent de nouvelles caractéristiques

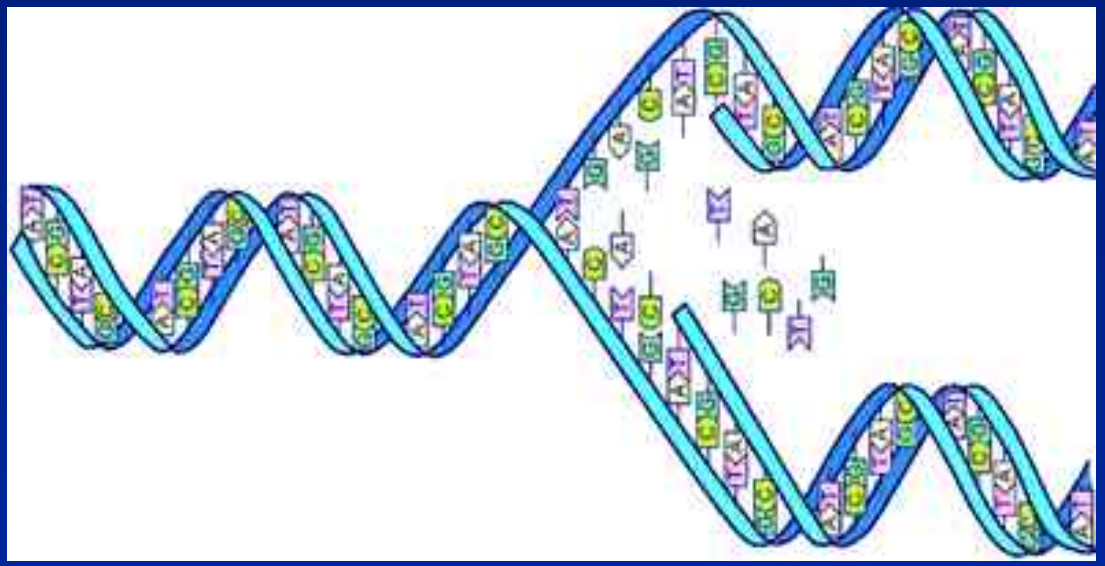
Cycle cellulaire



R: restriction point: point où la progression dans le cycle cellulaire ne nécessite plus de facteurs de croissance

Cycle cellulaire: contenu en ADN





Régulation du cycle cellulaire

Sous la dépendance:

- Des **CDKs** sérine/thréonine kinases (CDK 1 à 9)
  (cyclines dépendantes kinases)
  D'expression constante au long du cycle cellulaire
  régulée par les cyclines

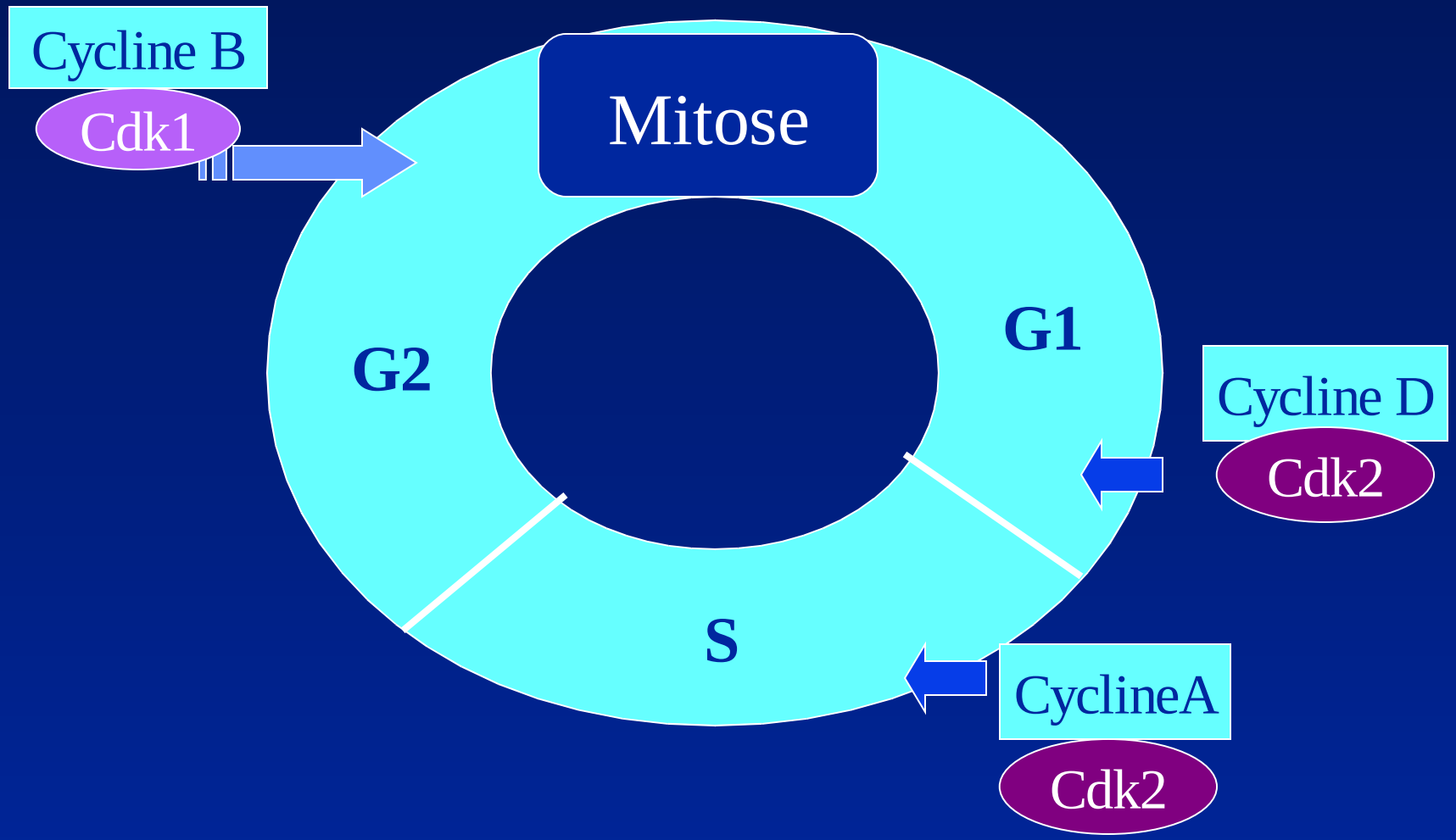
- Des **Cyclines**: (cyclines A à H)
  De niveau variables au lon du cycle cellulaire
  inexistantes en phase de quiescence
  apparaissant sous la stimulation des facteurs de croissance

Régulation du cycle cellulaire

- Cascade de phosphorylation/déphosphorylation
- Pour chaque étape, formation d'un complexe CDK/cycline
- Chaque complexe a trois niveaux de régulation:
  - les deux protéines doivent être présentes
  - Les CDK ont des sites tyrosines dans leur site actif:

    Si ces tyrosines sont phosphorylés => Inhibition des CDK
  - Inhibiteurs spécifiques des CDK

Régulation du cycle cellulaire



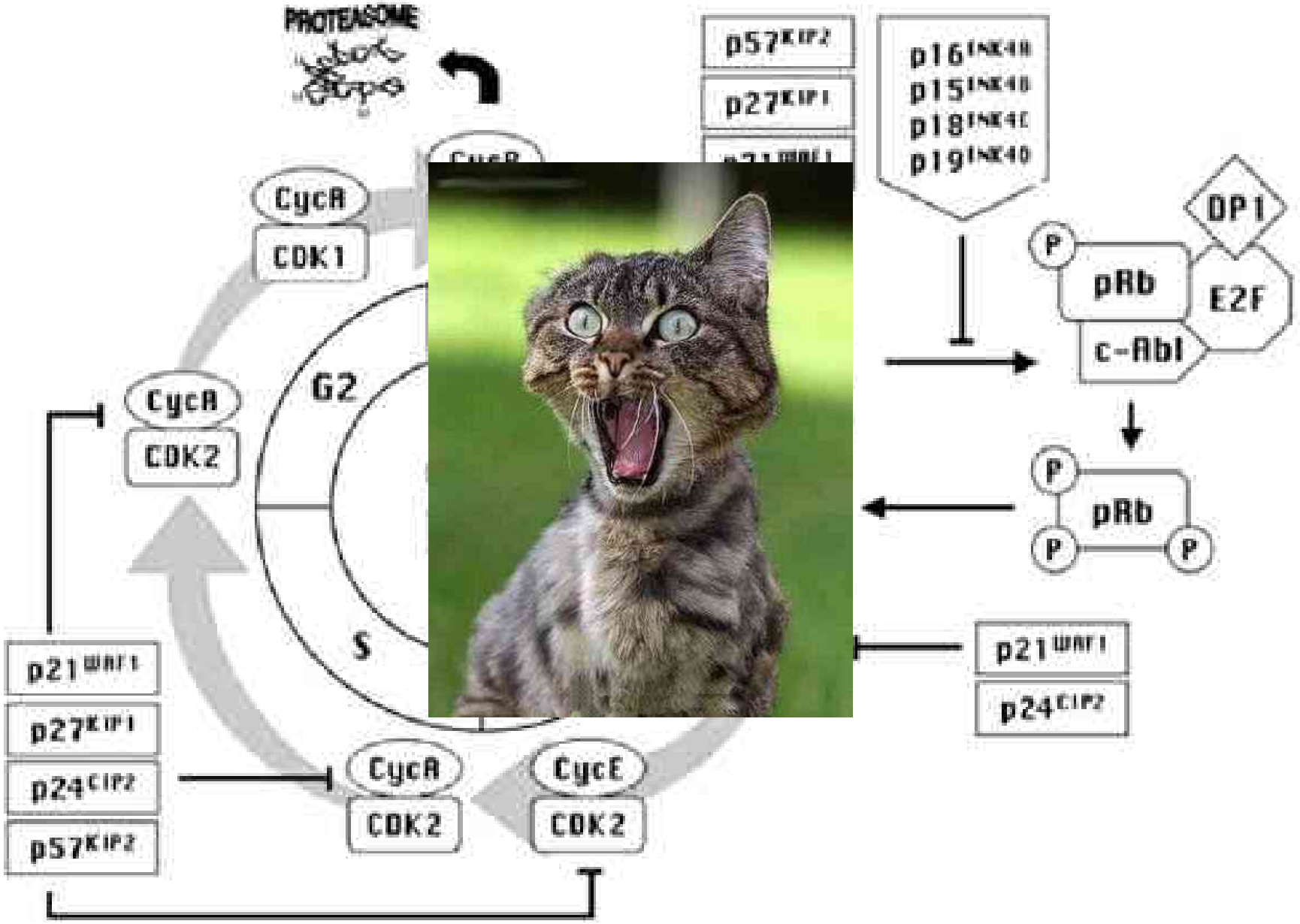
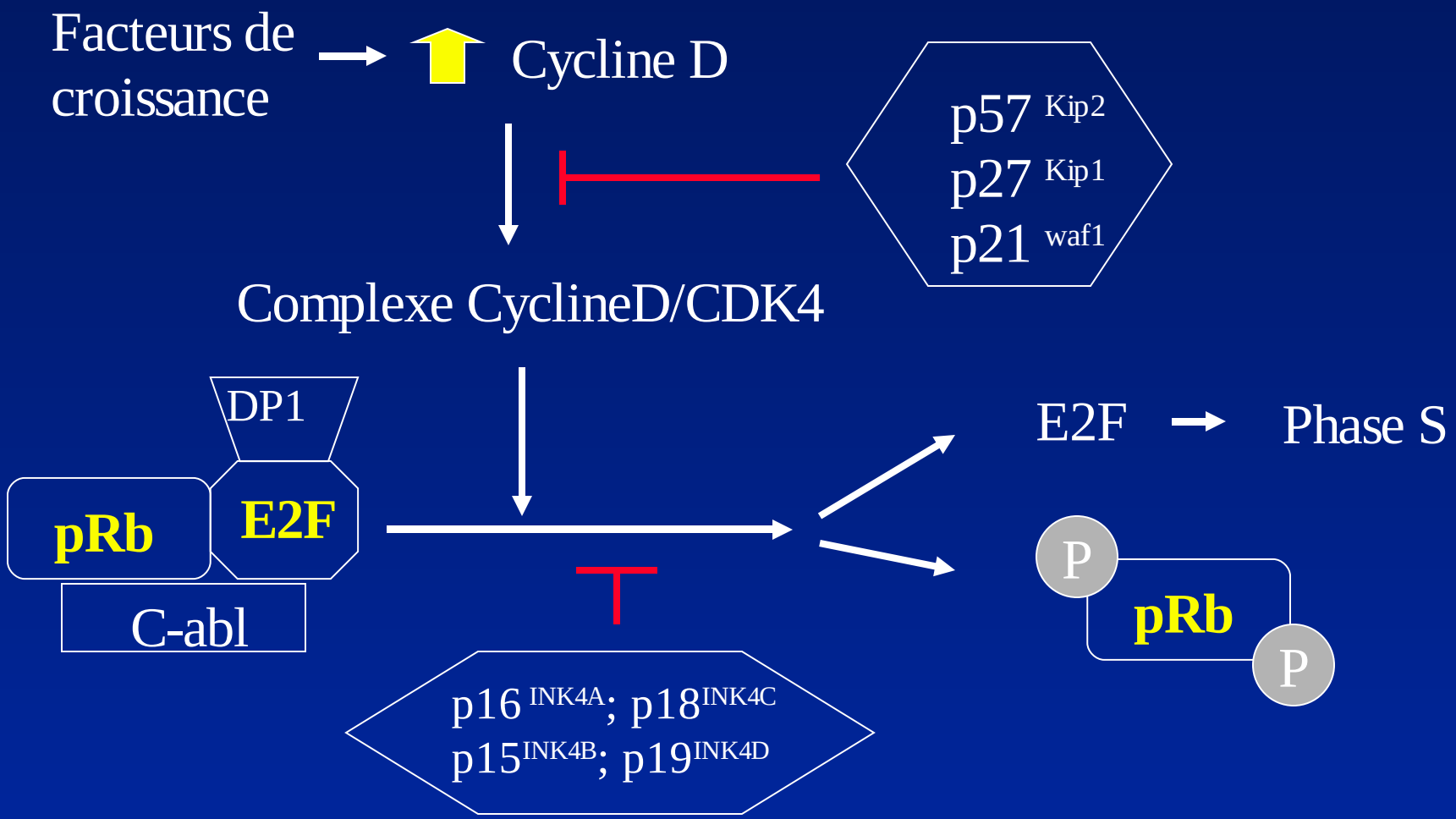

PROTEASOME
p57KIP2
p27KIP1
p16INK4A
p15INK4B
p18INK4C
p19INK4D
CycA
CDK1
DP1
P
pRb
E2F
c-Abl
CycA
CDK2
G2
P
pRb
P
P
S
p21WAF1
p27KIP1
p24CIP2
p57KIP2
p21WAF1
p24CIP2
CycA
CDK2
CycE
CDK2

Figure 12

Régulation du cycle cellulaire: Transition G1 -> S



Protéine Rb

-Forme active, non phosphorylée

-Se complexe avec E2F

- Inactivée par phosphorylation

    -Sous la dépendance de cycC/CDK4

-Délétion dans plusieurs cancers

-Inactivée par plusieurs oncoprotéines

    -Tag du SV40, E1A de l'addénovirus, E6 de l'HPV

P53: gardien du génome

Lésion de l'ADN

↓

P53 activation
Signal transduction

P21; Rb
Mdm2
Gadd45

↓

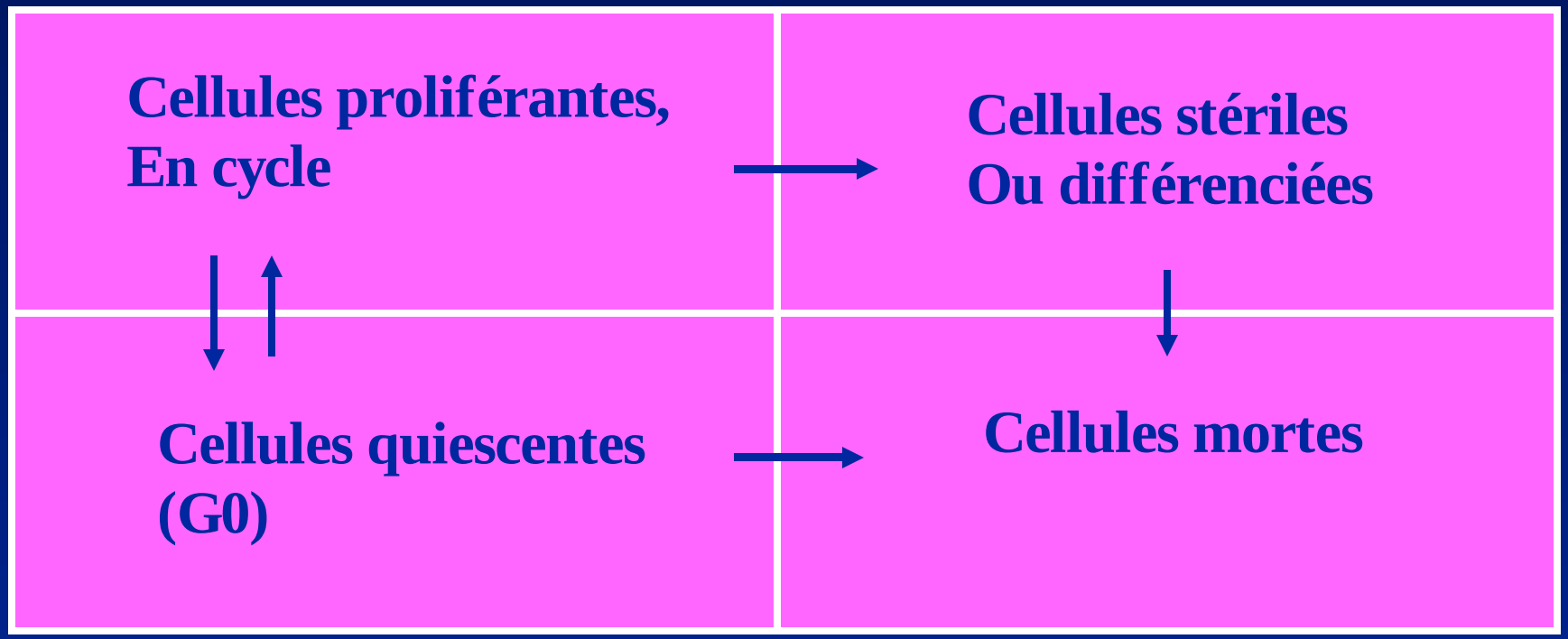
Arrêt de prolifération

Caspases
Bax
Fas

↓

Apoptosis

Croissance tumorale: compartiments cellulaire



Pertes cellulaires:

- Nécrose
- Apoptose
- Différenciation

Croissance tumorale

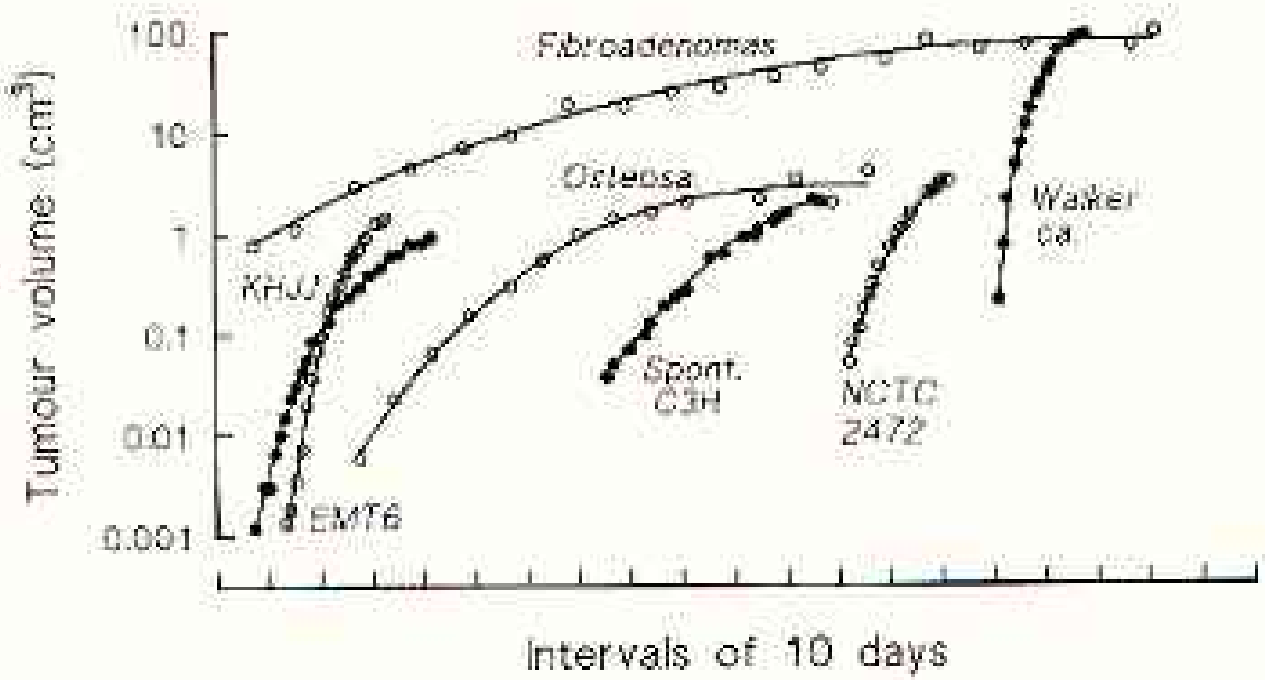


Figure 2.3 Growth curves for tumours in rats and mice. The primary breast fibroadenomas and the Walker tumours were in rats, the others in mice. The fitted curves are Gompertz equations. From Steel (1977), with permission.

Facteurs affectant la croissance tumorale

Temps de cycle Cellulaire (± 2 jours)

Fraction proliférante

Temps De doublement Potentiel (Tpot)

Pertes Cellulaires

Temps de Doublement (TD)

Tpot = l. Ts/L.I.

Ts: durée de la phase S; L.I.: labelling Index: % de cell. En phaseS

Pertes cellulaires

	L.I.(%)	TD(jours)	Tpot (jours)	Pertes cellulaires (%)
Cancers colo-rectaux	15	90	3.1	96
Cancers ORL	6.9	45	6.8	85
Cancer bronchique à pts cell.	19	90	2.5	97
Mélanomes	3.3	52	14	73
Sarcomes	2.0	39	23	40
Lymphomes	3.0	22	16	29
Tumeurs de l'enfant	13	20	3.6	82

Croissance tumorale

Temps de doublement (TD): temps pendant lequel le nombre de cellules tumorales a doublé

Mesure difficile

Croissance exponentielle:

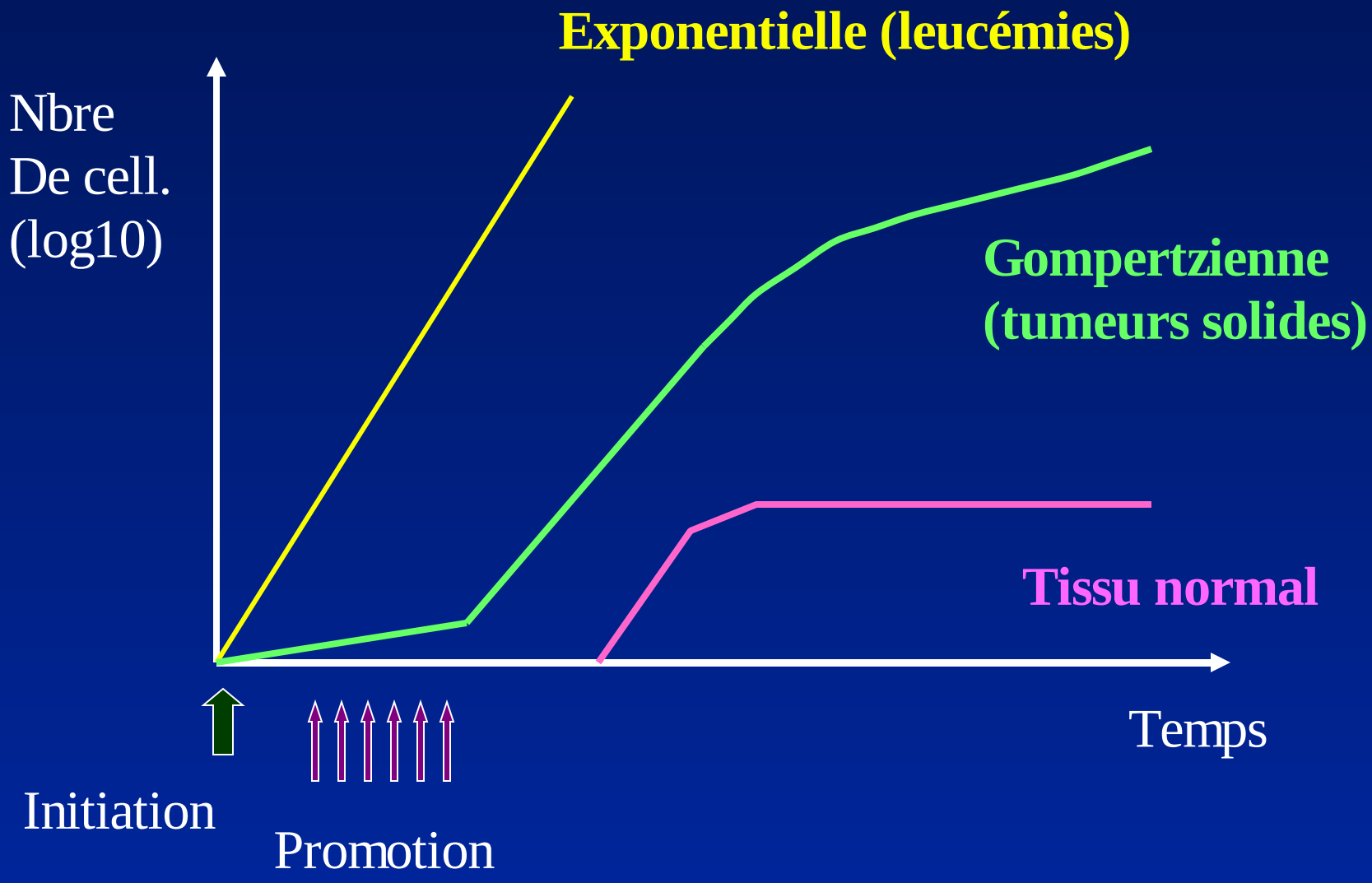
1 cell. --> 2 cells --> 4 cell. --> 8 cell. -->

Vitesse de croissance <---> temps de cycle cellulaire

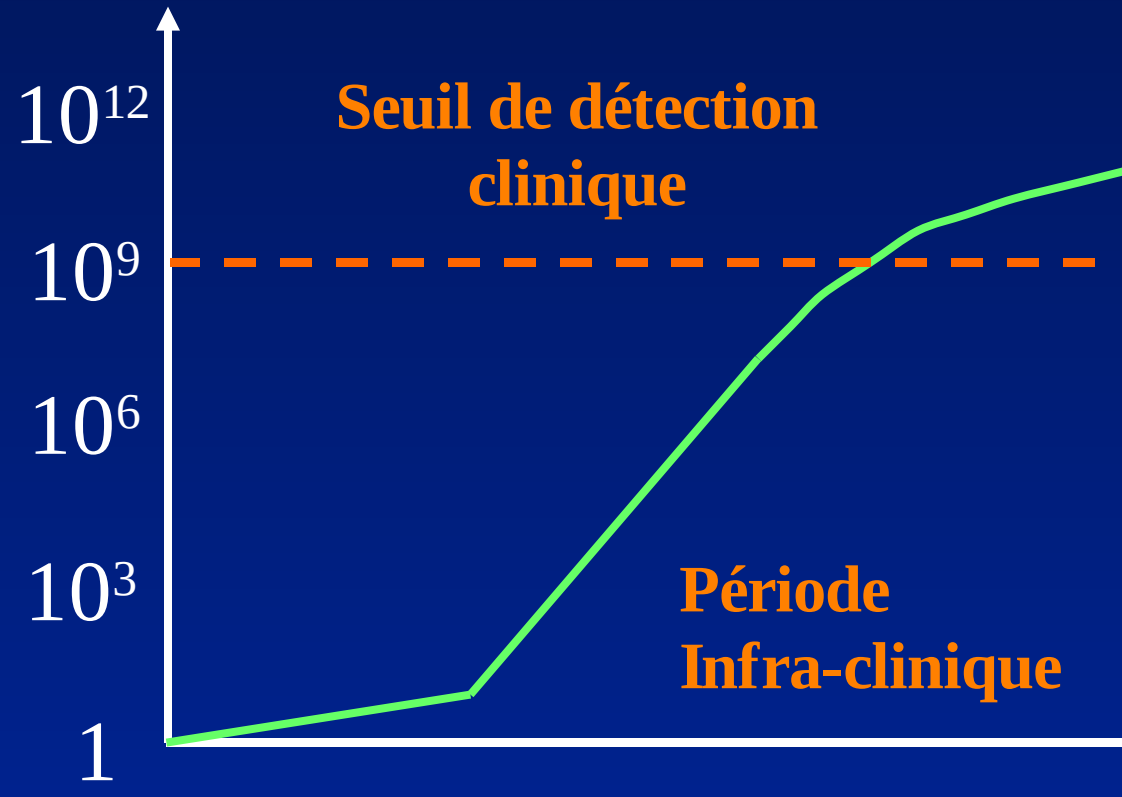
Croissance non exponentielle

Car: pertes cellulaires, cellules quiescentes,

Croissance tumorale



Croissance tumorale gompertzienne



TD	Nbre de cell.	Poids
40	10^{12}	1 Kg
30	10^{9}	1 Gr
20	10^{6}	1 mg
10	10^{3}	1µg

Croissance tumorale: evaluation en pratique clinique

1. Clinique: Mesure des nodules cutanés, des ganglions
   - Schéma daté

2. Radiologique:
   - mesure des masses tumorales

   au scanner

3. Biologique: Marqueurs tumoraux
   - Myélome: secrétion d'immunoglobulin
   - Tumeurs solides: ACE, CA15-3; CA 125
   - BHCG; a foetoprotéine

Méthodes de mesure de la prolifération tumorale

1. Thymidine Labelling Index (L.I.)
   - % de cellules en phase S
2. Cytométrie de flux
   - Nbre de cell. En phase S
   - Index de l'ADN (ploïdie)
3. Marquages aux dérivés halogénés
   - Bromo-deoxyUridine (BrdUr)
   - Iodo-deoxyUridine (IUdR
   - - même métabolisme que la thymid
   - Détectés par Ac monoclonaux

Cytométrie de flux

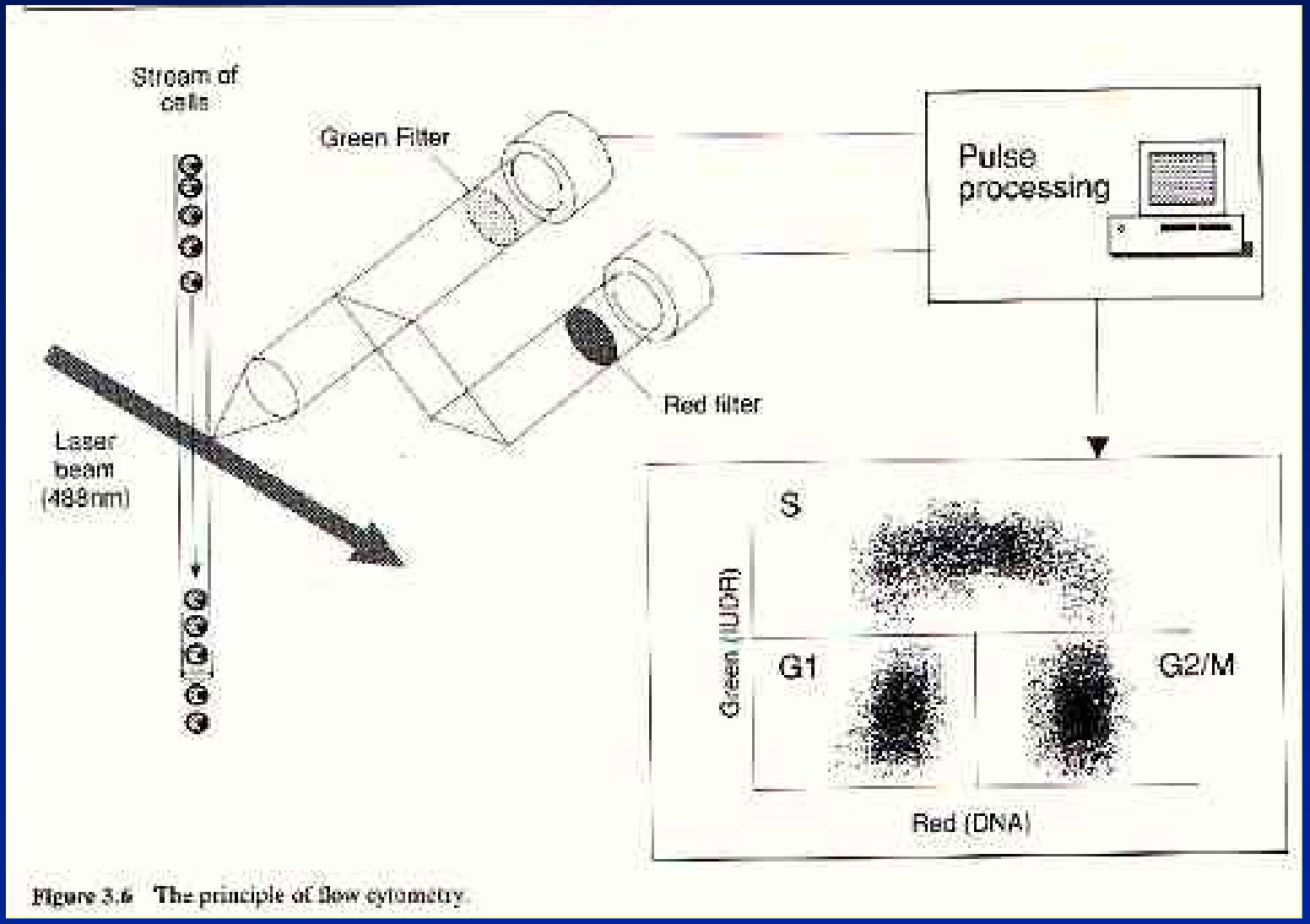


Figure 3.6 The principle of flow cytometry

Dérivés halogénés

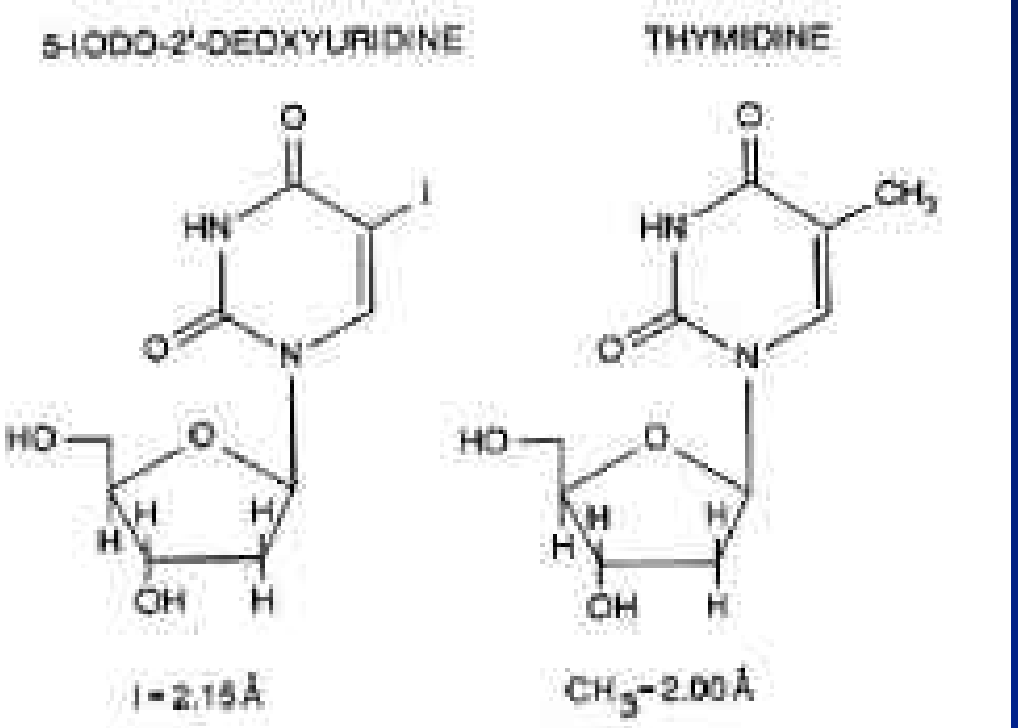


Figure 3.4 The structure of thymidine and its analogue, IUdR. The comparative diameters of the iodine atom and the methyl group are indicated.

Méthodes de mesure de la prolifération tumorale

1. Détermination du Temps de Doublement potentiel
   - Injection de BrdUr
   - Biopsie de la tumeur

2. Ac Anti-antigénes de prolifération
   - Ki67
   - DNA polymérases
   - PCNA/cycles
   - Marquage des régions organisatrices du nucléoles (argyrophiles)

3. PET-scan avec 124-Iododeoxyuridine

Croissance tumorale

Les cellules normales ont besoin de signaux mitogéniques
Pour passer d ’un état quiescent à un état prolifératif.

Beaucoup d ’oncogénes agissent en imitant
les signaux des facteurs de croissance.

Pour les cellules épithéliales, un des principaux facteurs impliqué
Dans la croissance cellulaire est l ’EGF
(EGF: Epithelial Growth Factor)

Il agit pat l’intermédiaire de récepteurs celullaires: EGFR

EGF-receptor (EGFR)

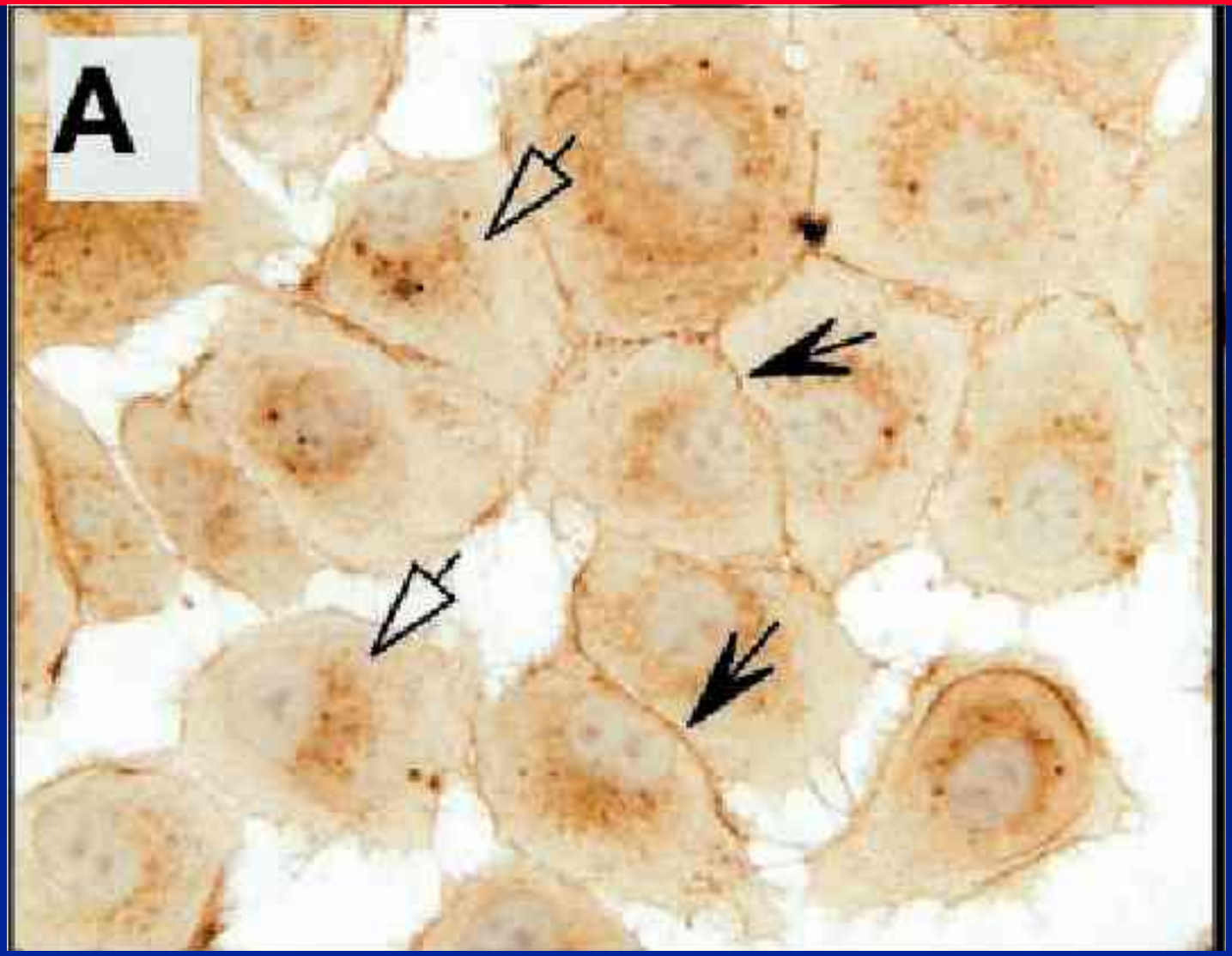
- Activité Tyrosine-Kinase
- Impliqué dans la proliferation cellulaire
- Impliqué dans la survie des cellules tumorales
- L'expression d ' EGFR:

  - est augmenté dans de nombreux types de cancers épithéliaux

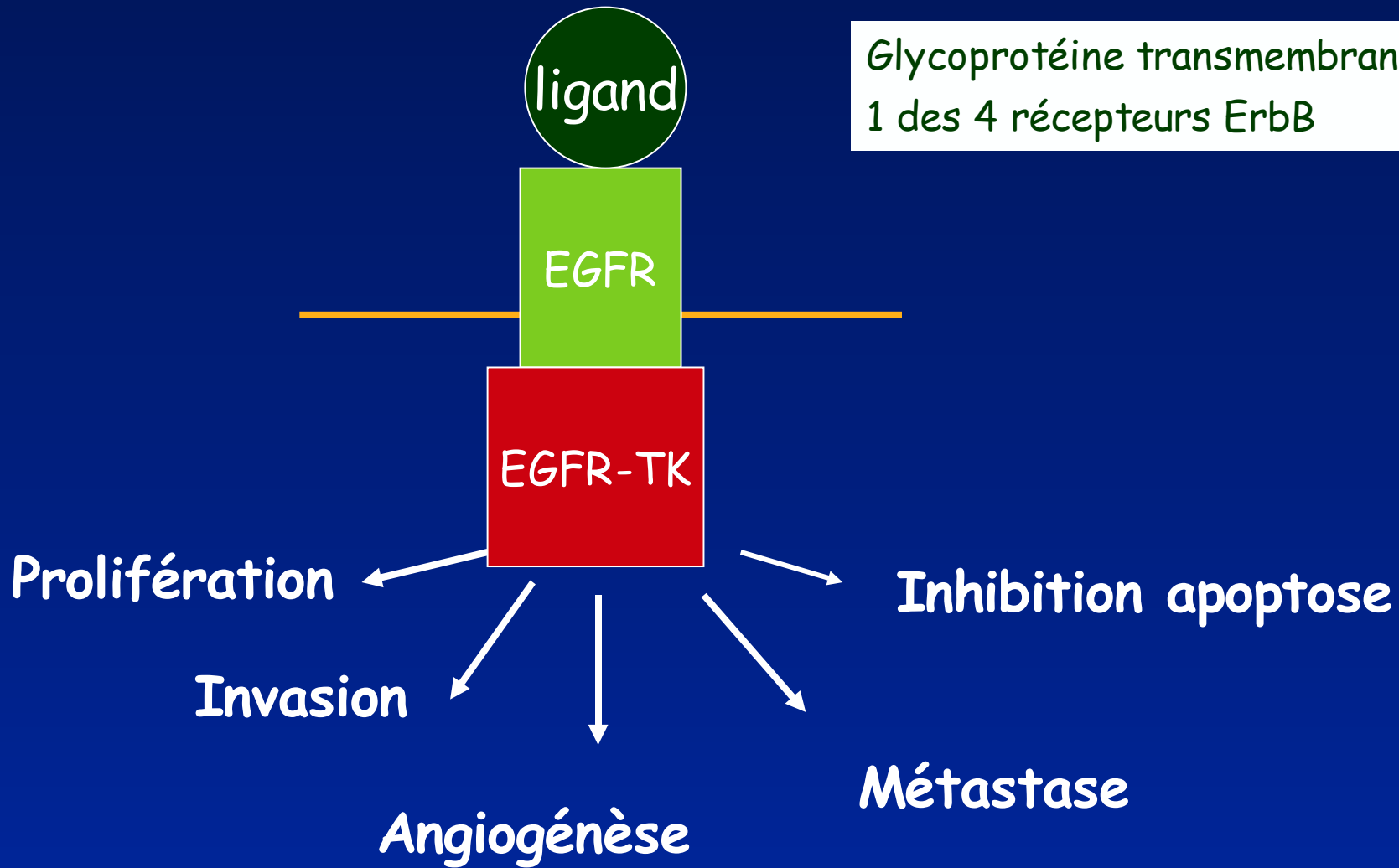
  - est correlé avec un plus mauvais prognostic

Mendelsohn, Oncogene, 2000

Localisation du récepteur à l 'EGF

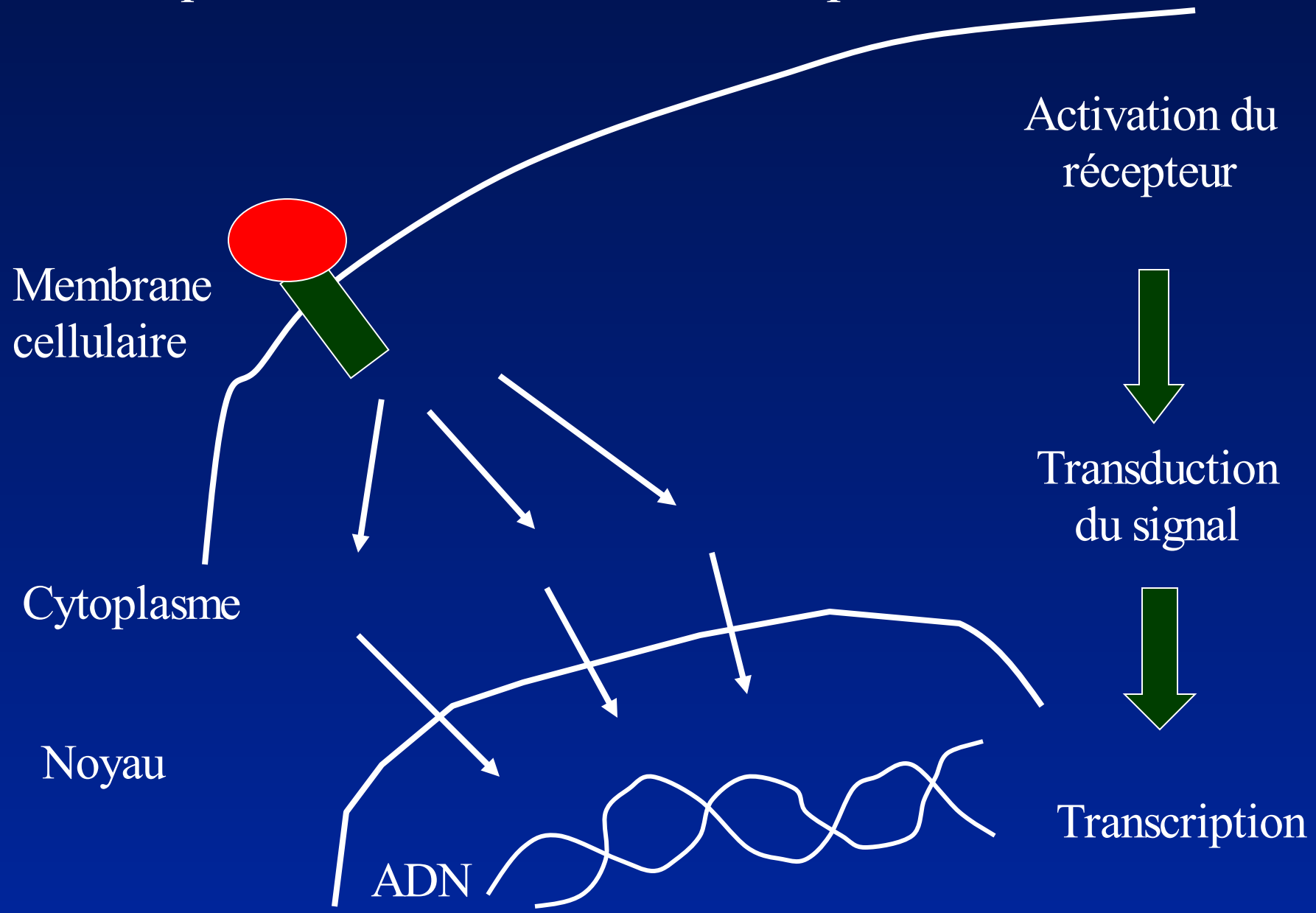


Rôle de l'EGFR (ErbB1) dans le développement et la progression des tumeurs



Glycoprotéine transmembranaire
1 des 4 récepteurs ErbB

Conséquences de l'activation du récepteur



Angiogénése

- Nécessaire à la croissance tumorale
- Synthése de nouveaux vaisseaux sanguins par la tumeur elle-même

  ⇒Passage phase latente --> Phase agressive

  ⇒(switch angiogénique)

- Synthése par la tumeur de facteurs pro-angiogéniques qui:

- vont attirer les cellules endothéliales
- les faire proliférer

Angiogénèse

Processus indispensable au dévellopement tumoral

Nécessaire dés que le diamètre tumoral > 3 mm

Folkman, NEJM, 1971

Angiogenèse

Phase DORMANTE
ou avasculaire :

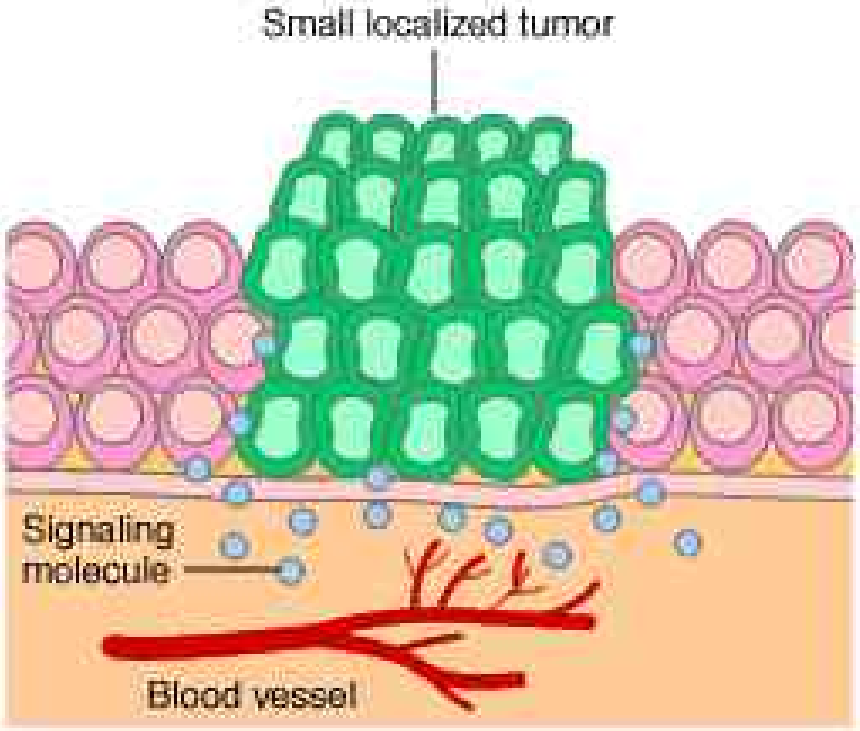
- Tumeur de petite taille (diamètre : ≤ 1-2 mm)

Phase VASCULAIRE :

- Développement de nouveaux vaisseaux
- Croissance tumorale locale
- Potentiel métastatique

D'après Bergers G. et al. Tumorigenesis and the angiogenic switch- Nat. Rev. Cancer 2003 ; 3 : 401-10

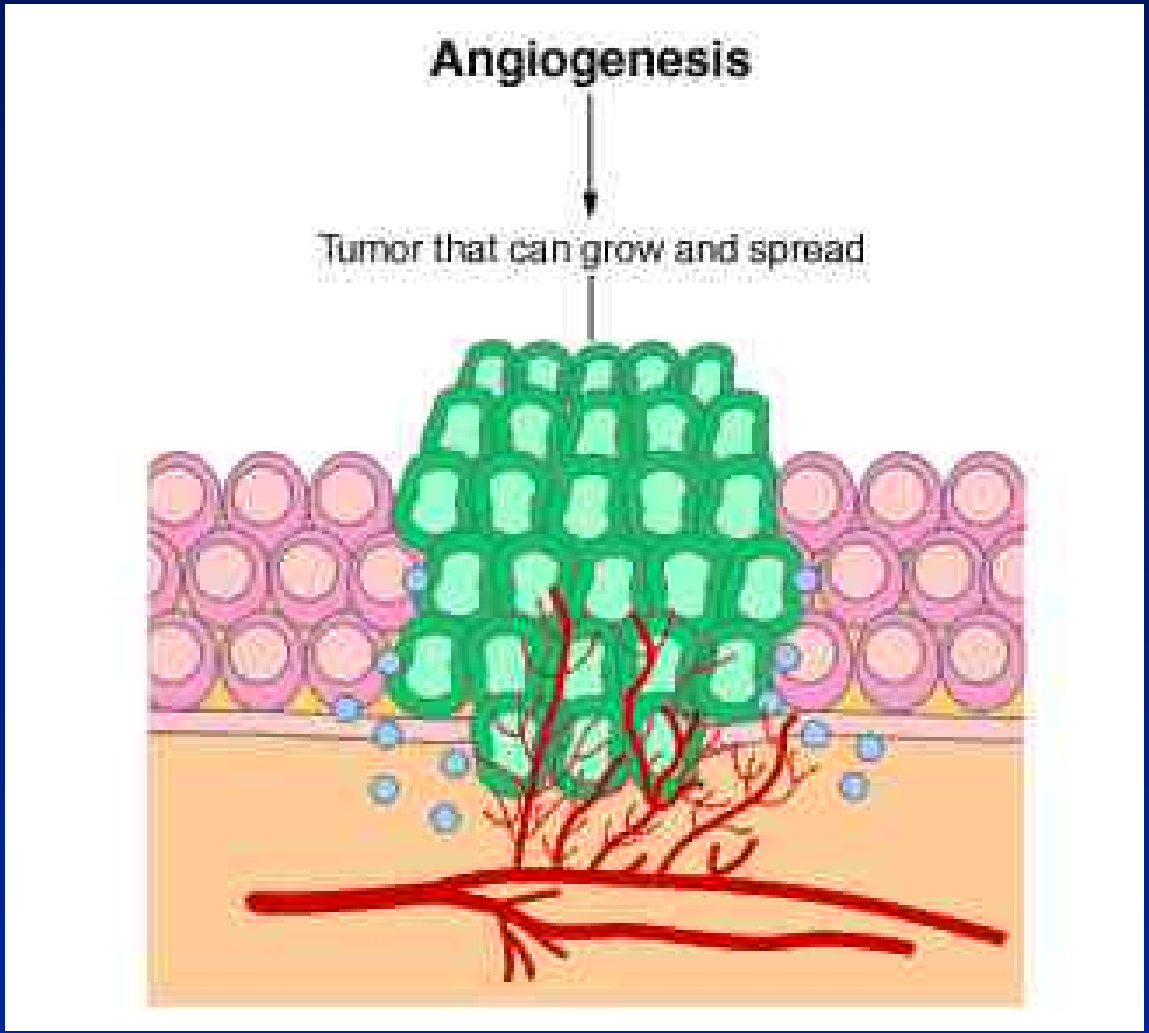
Angiogénése



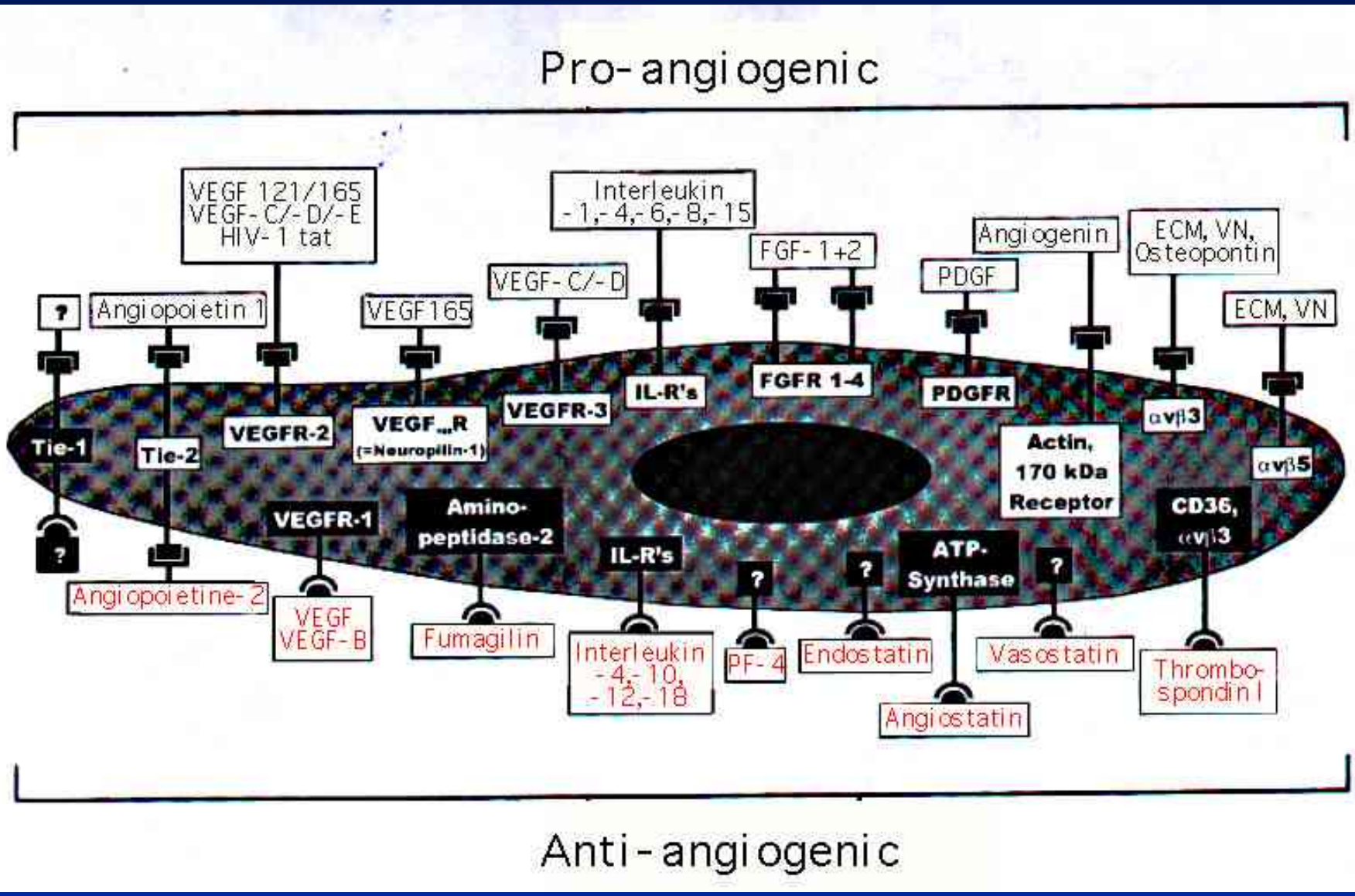
Angiogenesis

Tumor that can grow and spread

Angiogénése



Angiogénése



Angiogénése tumorale

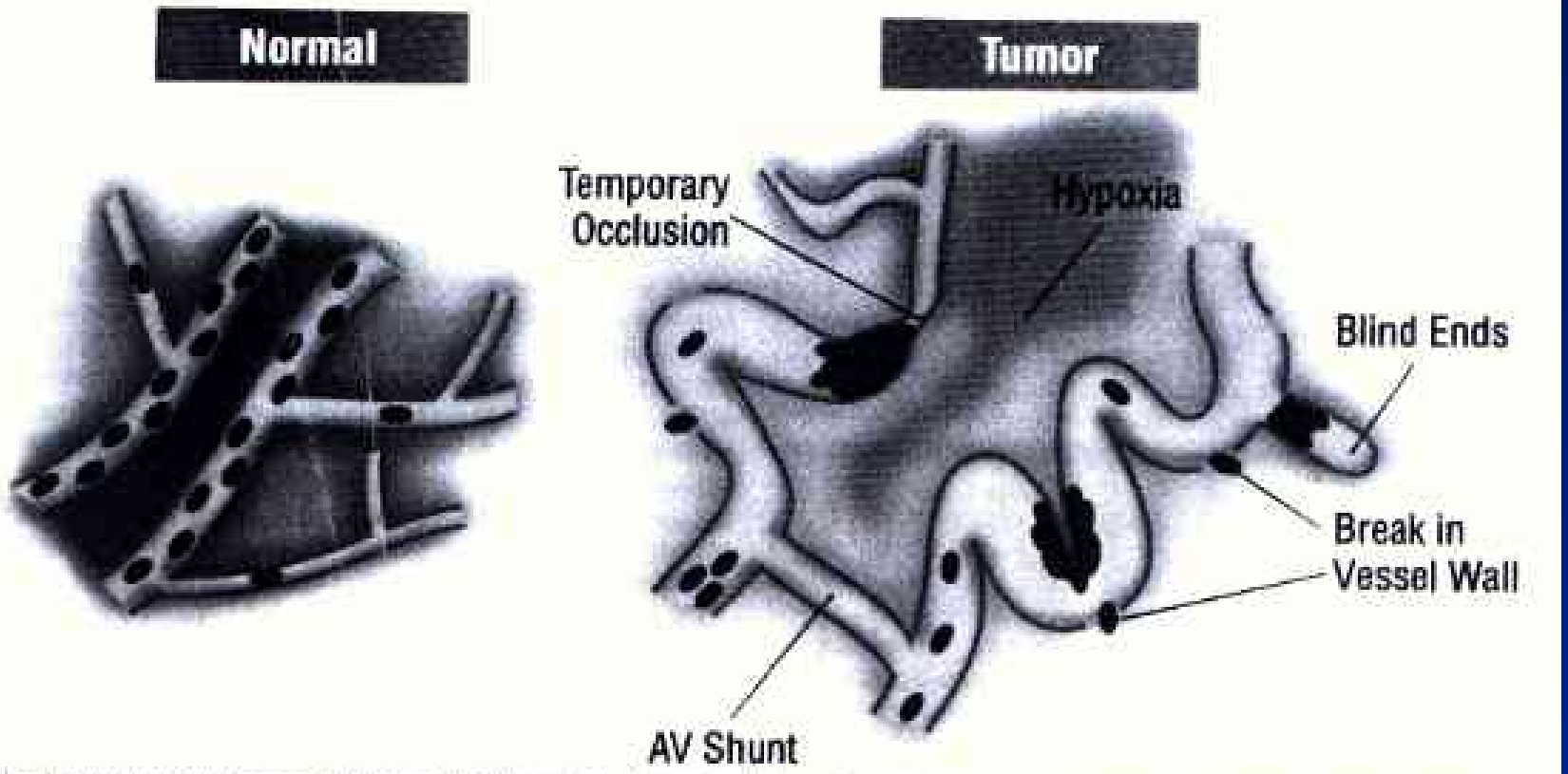
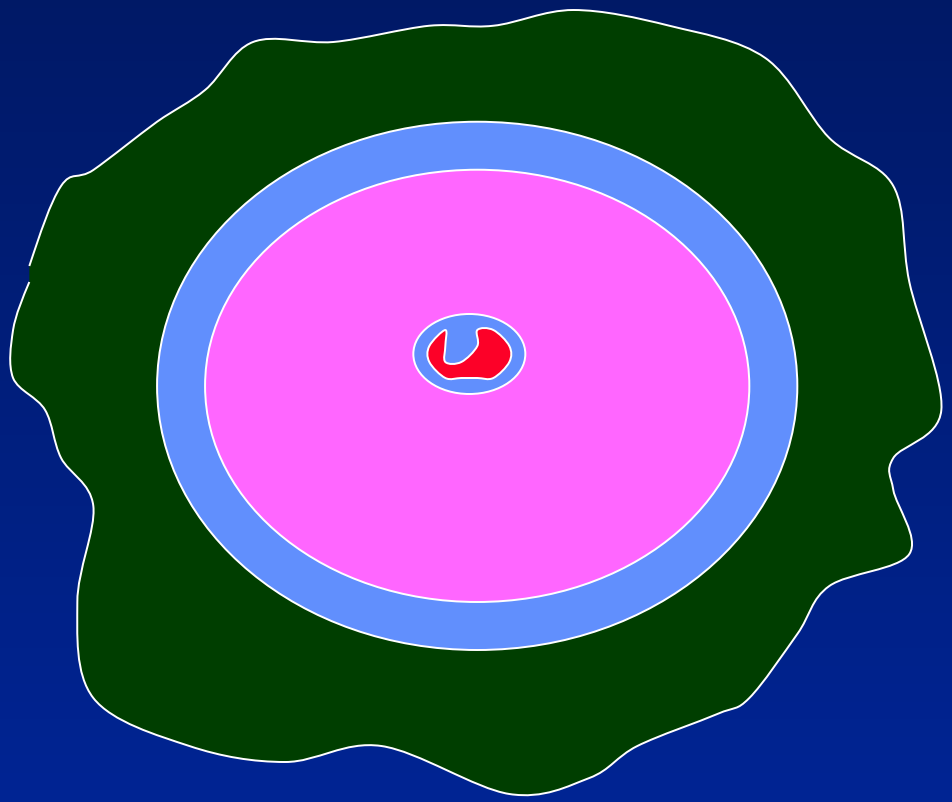


Fig. 1. Diagram showing the principal differences between the vasculature of normal and malignant tissues. Whereas normal tissues have relatively uniform and well-ordered blood vessels that are sufficiently close together to oxygenate all of the tissue, blood vessels in tumors are tortuous, have incomplete vessel walls, have chaotic and irregular blood flow, and have regions of hypoxia between the vessels.

Hypoxie tumorale



Capillaire

Tissu bien oxygéné
Centré par un capillaire
100-180µM

Couronne de cell.
Hypoxiques mais
Toujours viables

Tissu nécrotique

Histoire naturelle des cancers

Clone malin

↓

Prolifération tumorale

↓

Invasion des tissus adjacents (+++)

Compression
Destruction
Obstruction

↓

Complications mécaniques

Progression
Locale:
Trajets
préférentiels

Progression ganglionnaire

Passage dans
Le sang
De cell.
tumorales

↓

Métastases

Invasion Tumorale

Capacité d'envahir les tissus sains avaoisinants

⇒Destruction du stroma (tissu conjonctif

⇒Mobilité et dispersion des cellules cancéreuses

⇒ Possibilité de métastaser

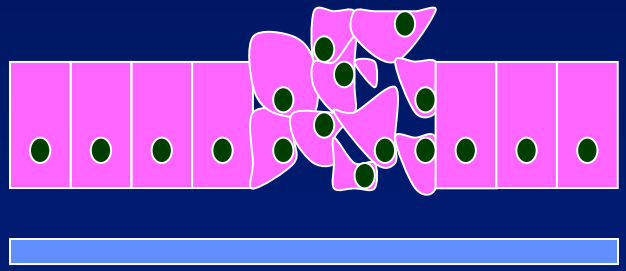
Invasion tumorale

- Les tumeurs vont secréter des **PROTEASES**

- Principale famille: les métalloprotéases
  - (fonctionnent avec du zinc)
  - Endopeptidases capables de dégrader les composants de la matrice extra-cellulaire et les membranes basales

Invasion tumorale

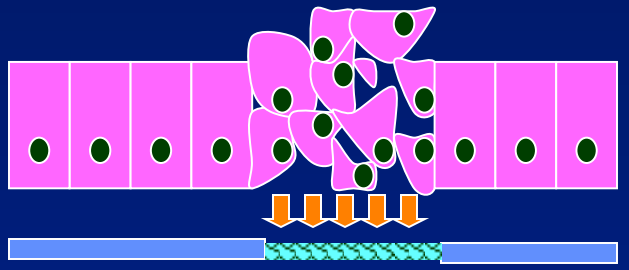
Cell. épithéliales

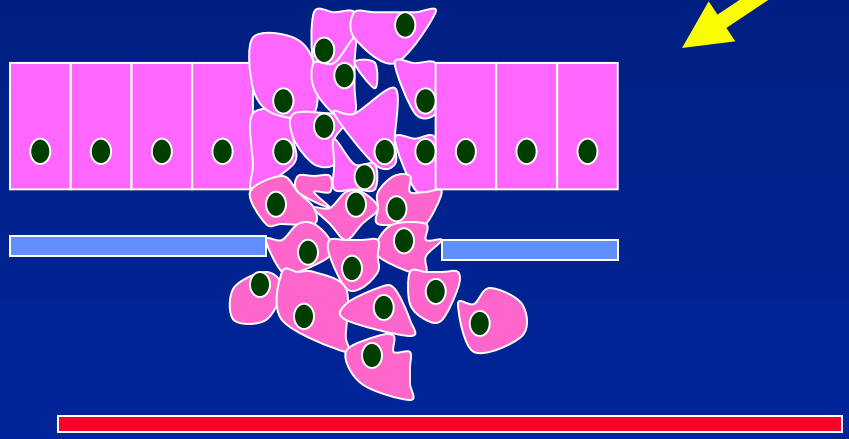


Mbrne Basale

Chorion

Secrétion de protéases





Extension de la prolifération tumorale

- Locale
- Lymphatique
- Sanguine (hématogéne)

Extension de la prolifération tumorale

- Locale:
  - Infiltration des tissus avoisinants

  => destruction, compression
  - Voies de progression privilégiées (Séreuses, …)
  - « Barrières »: muscles, aponévroses, os, …

Extension de la prolifération tumorale

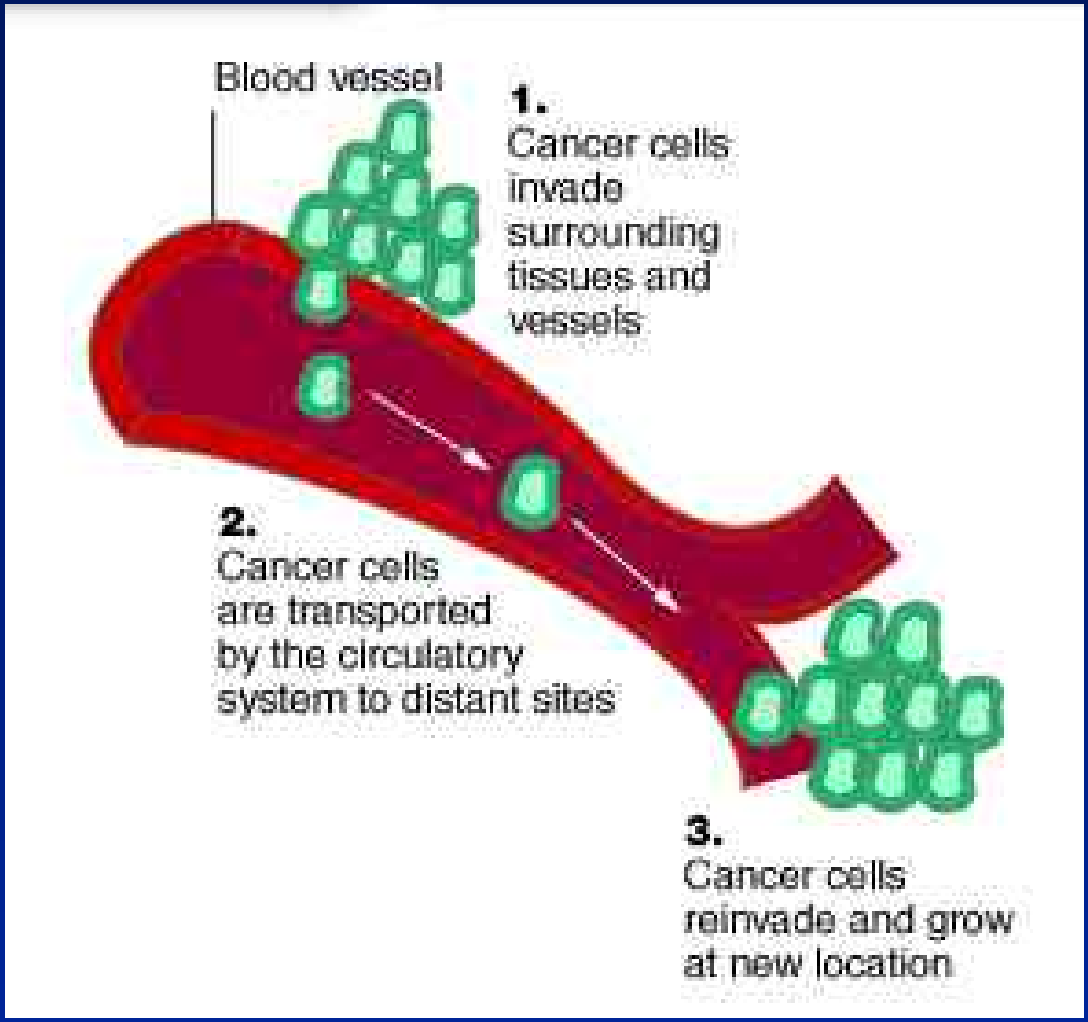
- Lymphatique:
  - Les cell. Cancéreuses passent dans les voies lymphatiques
  - Arrétées pour un temps dans les GANGLIONS
  - Puis déversées dans le courant sanguin

Extension de la prolifération tumorale

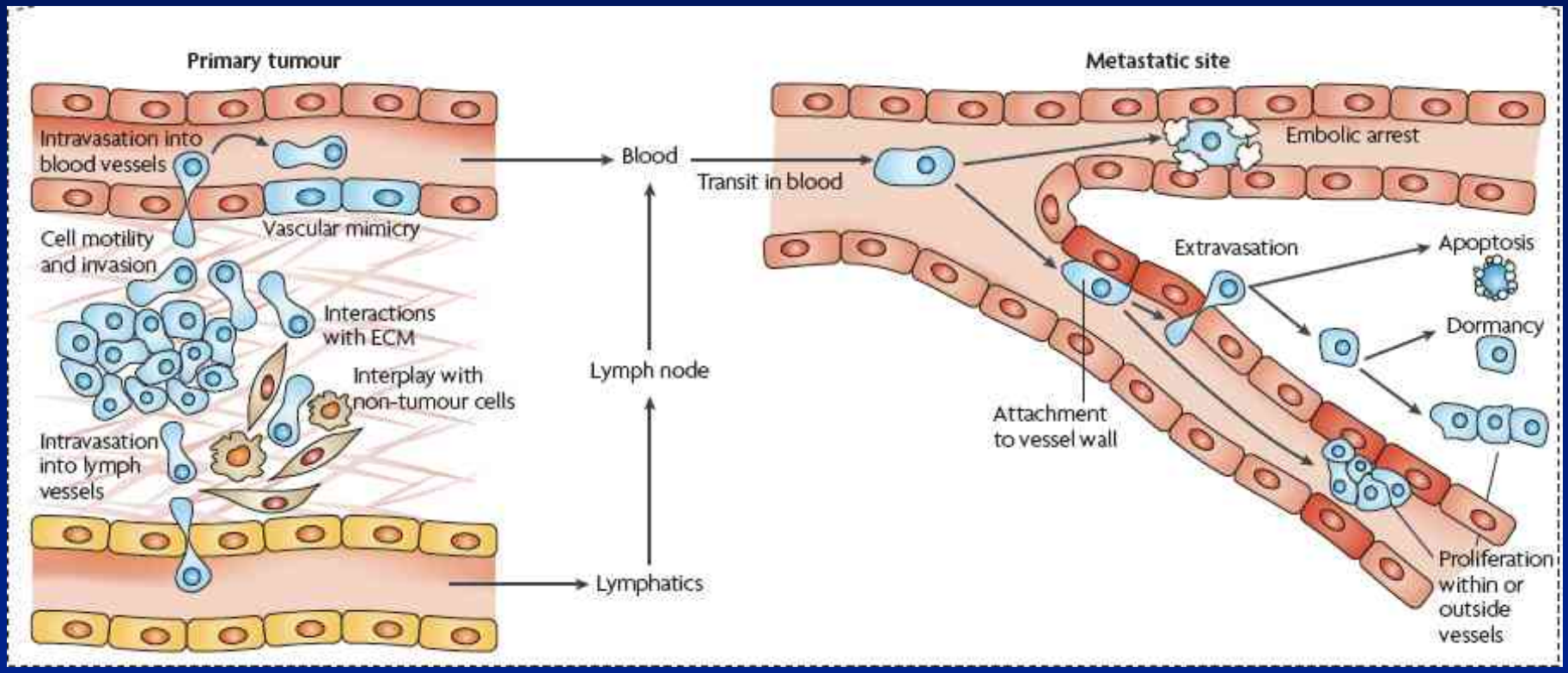
- Sanguine (hématogéne):
  - Soit directement à partir de la tumeur primitive
  - Soit à partir des ganglions
  - => les cell. Tumorales sont alors arrétêes par les organes placés sur le courant sanguin

  (foie, poumons, cerveau, os)
  - => Métastases à distance

Métastases


Blood vessel
1.
Cancer cells invade surrounding tissues and vessels
2.
Cancer cells are transported by the circulatory system to distant sites
3.
Cancer cells reinvade and grow at new location

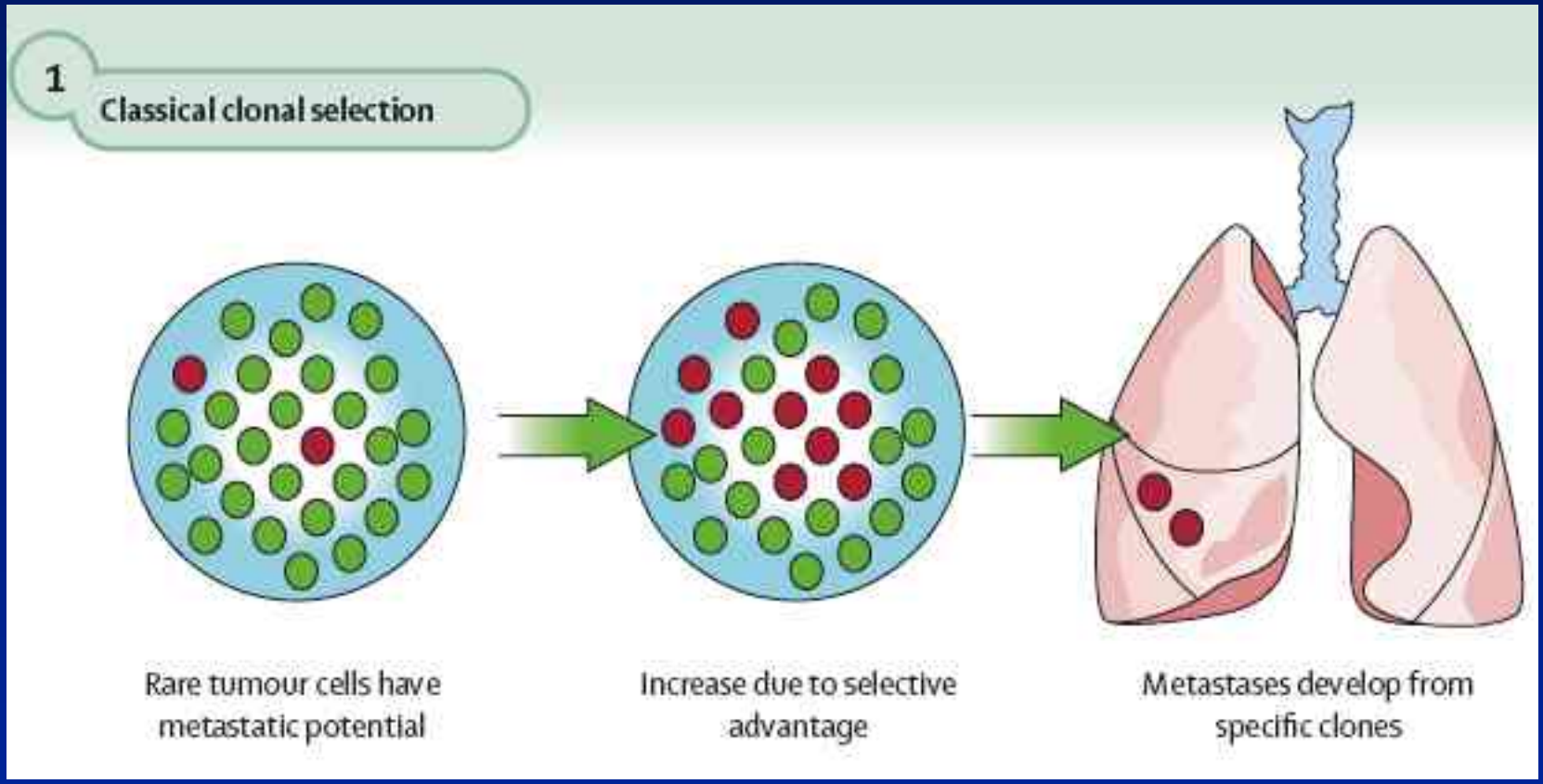
Processus métastatique



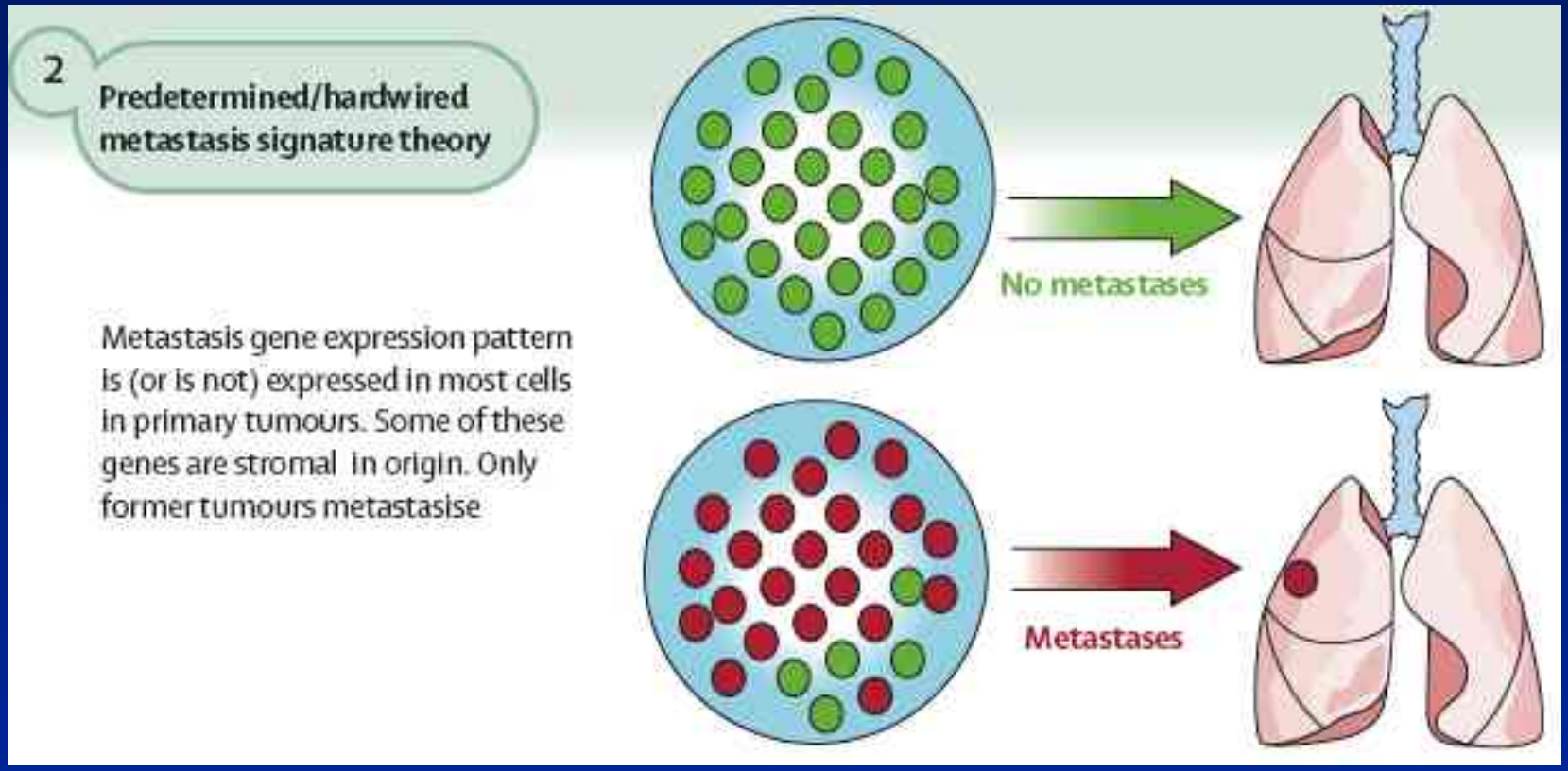
Capacité métastatique

- La tumeur doit acquérir plusieurs compétences avant de pouvoir métastaser
  - Mobilité cellulaire
  - Invasivité
  - Intravasation
  - Extravasation
- Toutes les tumeurs 'ont pas la même capacité à métastaser:
  - Haut potentiel: Poumon, sein, rein,mélanome
  - Potentiel faible: Baso-cellulaire cutané, glioblastome

Phénotype métastatique: Vision classique



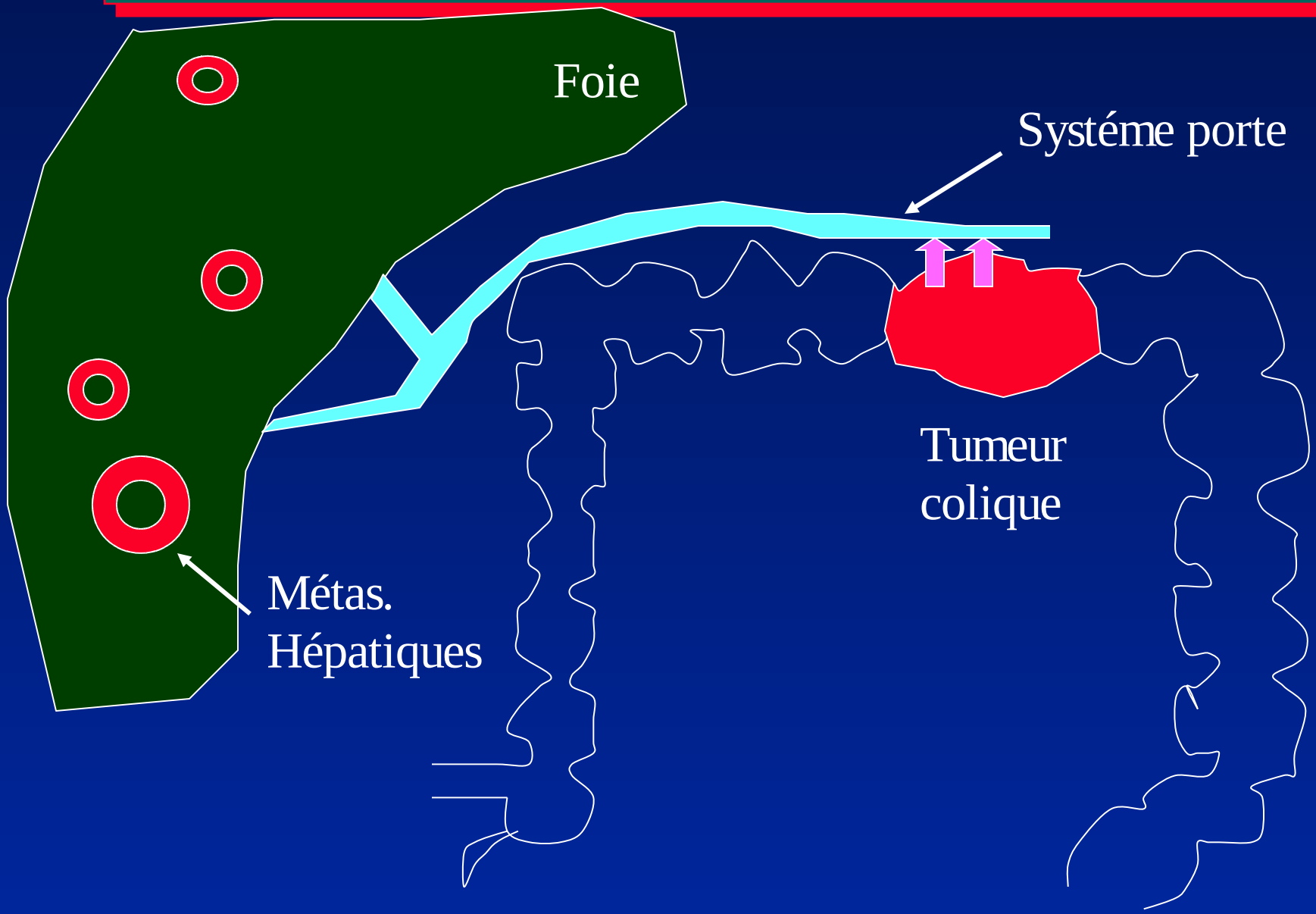
Phénotype métastatique: Autre concept



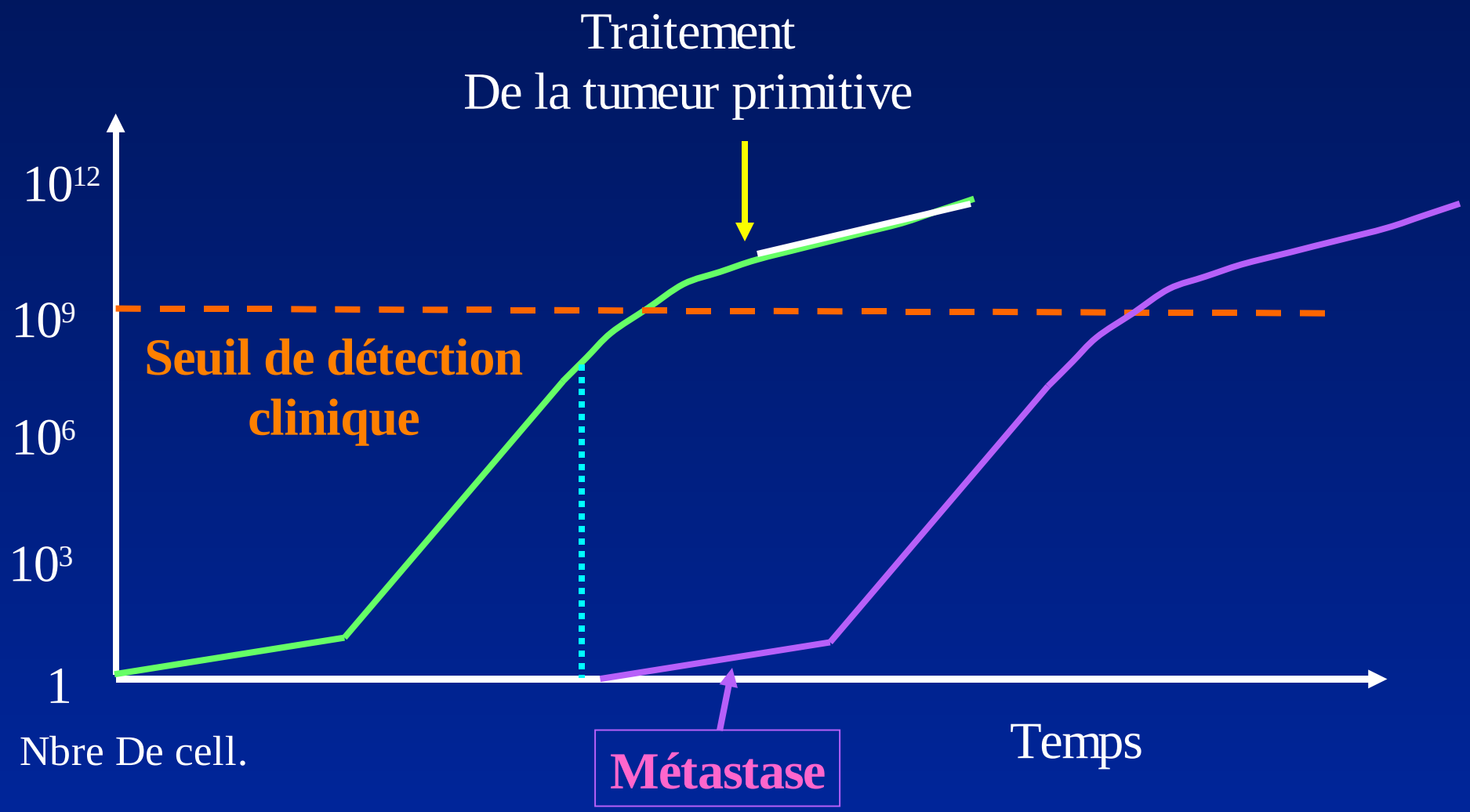
Epithelial-mesenchymal transition

- Capacité des cell. Épithéliales à acquérir des caractéristiques mésenchymateuses
  - Motilité
  - Résistance à l'apoptose
- Role important de TGFβ
  - Mais aussi voie PI3K, MAPKinase, perte de l'E-cadhérine
- Perte de l'adhésion à la matrice ou aux contacts inter-cellulaires: déclenche normalement uen apoptose particlière: l'anoikis

Dissémination hématogéne



Concept de micro-métastases



APPRENDRE A
CHIER SUR
LES PIETONS
en 12 leçons
seulement