

DIVERSITE DES CANCERS

**UNICITE DE LA MALADIE
CANCEREUSE**

DIVERSITE DES CANCERS

- Dans les causes (génétiques, environnementales, comportementales)
- Dans le pronostic : certains sont presque toujours guéris (peau, thyroïde sujet jeune) d'autres presque toujours mortels (poumon, pancréas, ovaire)
- Dans l'histoire de la maladie ; curable et/ou chronique, mode d'extension
- Dans les modalités de la prise en charge
- ...

UNICITE DE LA MALADIE CANCEREUSE

- Dans les mécanismes de la **cancérogenèse**
- Dans les circonstances de découverte
(4 syndrômes : tumoral, thromboembolique, inflammatoire et cachectique, paranéoplasique)
- Dans la gestion des phases de la maladie
(initial curateur, maladie résiduelle imperceptible, rechute curable, palliatif)
- Dans la clinique (diagnostic histologique, évaluation volumétrique et biologique, suivi)
- Dans les principes de la prise en charge
(globale, pluridisciplinaire, sociale...)

LES CAUSES EXTERIEURES DU CANCER

- COMORTEMENTALES : tabac,
alcool, diététique
- ENVIRONNEMENTALES :
amiante, radioactivité, pollutions...
- (GENETIQUES : P53, APC...)

LE CANCER MALADIE GENETIQUE OU EPIGENETIQUE

- La cancérogenèse est sous contrôle génétique
- Il existe des phénomènes épigénétiques qui favorisent l'émergence du phénotype cancéreux,
 - Méthylation du DNA
 - Instabilité des micro-satellites...
- Ils « modulent » l'effet des gènes du cancer (comme les gènes « modifiés »).

Il y a phénotype cancéreux lorsqu'une lignée cellulaire a **accumulé** un certain nombre **d'anomalies spécifiques du génome**.
Quels gènes ? Codant pour des protéines régulatrices sur la prolifération, différenciation, mort cellulaire.

COMBIEN DE MUTATIONS ?

4 à 7 (Renan, 1993)

6 « Fonctions » (Hanahan, 2000)
gènes « modifiés » ou facilitateurs.

Est-ce tout ?

FONCTIONS DES PROTEINES

- **Proteines de structure (ex :Kératine)**
- **Proteines enzymatiques (ex : G6PD)**
- **Proteines Régulatrices (ex : p 53, myc...)**

QUELLES LESIONS DE L'ADN ?

- PORTANT SUR LES SYSTEMES DE REGULATIONS

- PROLIFERATION
- DIFFERENCIATION
- MORT CELLULAIRE

= ONCOGENES ET ANTIONCOGENES

QUELS TYPES DE MUTATIONS

- Mutations somatiques (acquises dans un clone cellulaire) → mort cellulaire ou cancer si concerne système de régulation et non létal
- Mutations Germinales (toutes les cellules de l'organisme) Si non létal et portant sur les systèmes de régulation : risque augmenté de cancer génétiquement transmis (Oncogénétique)

QUELS TYPES DE MUTATIONS

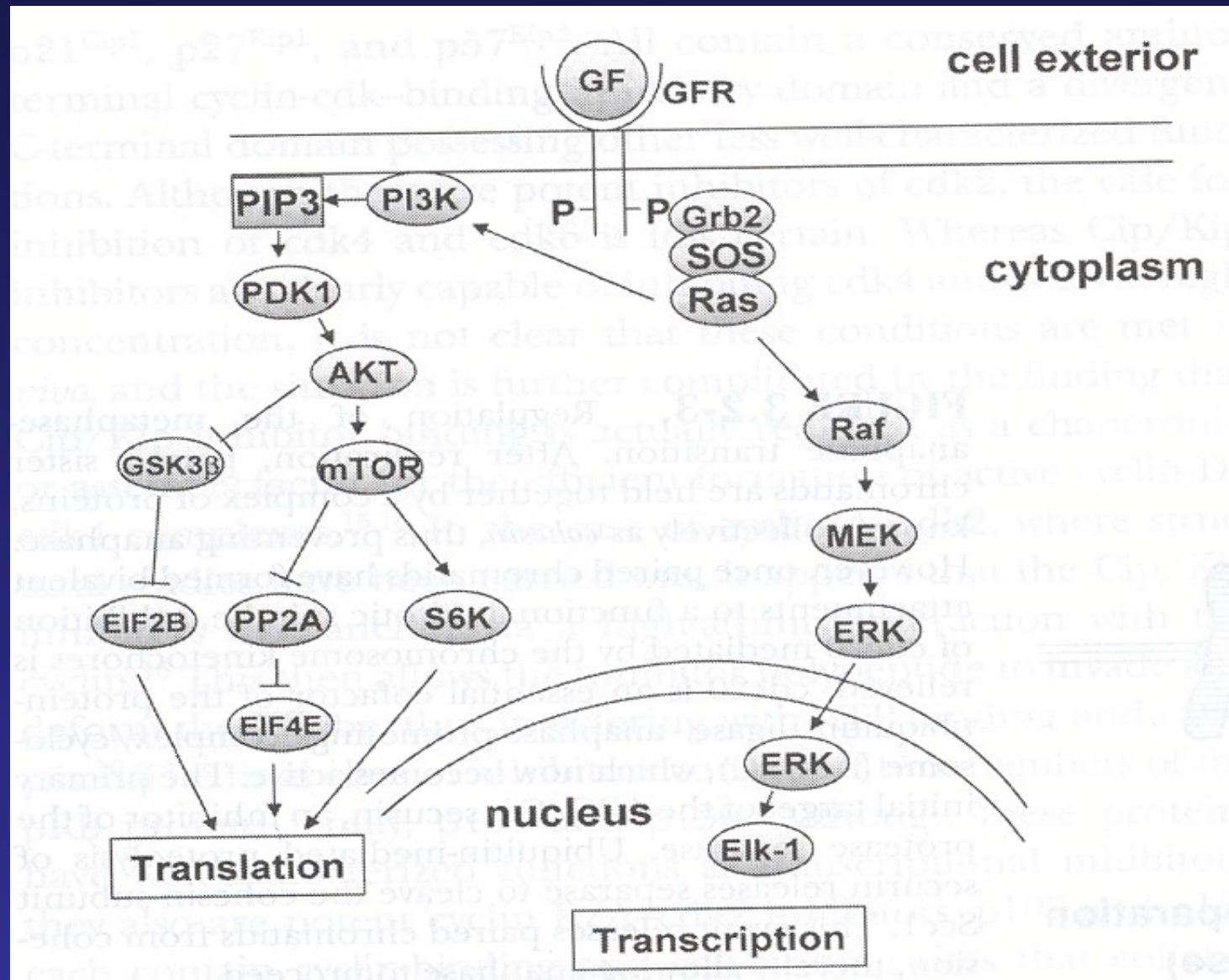
- Mutations **activatrices**
 - Dominantes (un seul allèle muté)
 - Portant sur un Oncogène
 - Ex : Ras
- Mutations **inhibitrices**
 - Récessives (les deux allèles mutés)
 - Portant sur un Anti-oncogène
 - Ex: P 53, Rb

QUELS TYPES DE « MUTATIONS »

- Mutation ponctuelle (ex : Ras, p 53)
- Amplification du gène (ex : Cerb-b2)
- Translocation avec mise sous contrôle d'un promoteur constitutif (c myc et lymphome)
- Protéine anormale (hybride - dimérisation constitutive...)

Molecular Abnormalities in CRC

- APC mutations, MSI
- Hypermethylation
- *K-ras*, *Raf-1*, rho
- p53, p15, p14/19^{arf}
- Telomerase
- Cyclin D
- ∇ β -catenin, E-Cadherin
- KDR, flt-1
- MGMT
- EGFR and HER-2, 3
- TGF- β and receptor
- pp60src
- c-yes
- Transcription factors
 - myb, myc, jun
- Phospholipase C



ras-raf Pathway as a Target

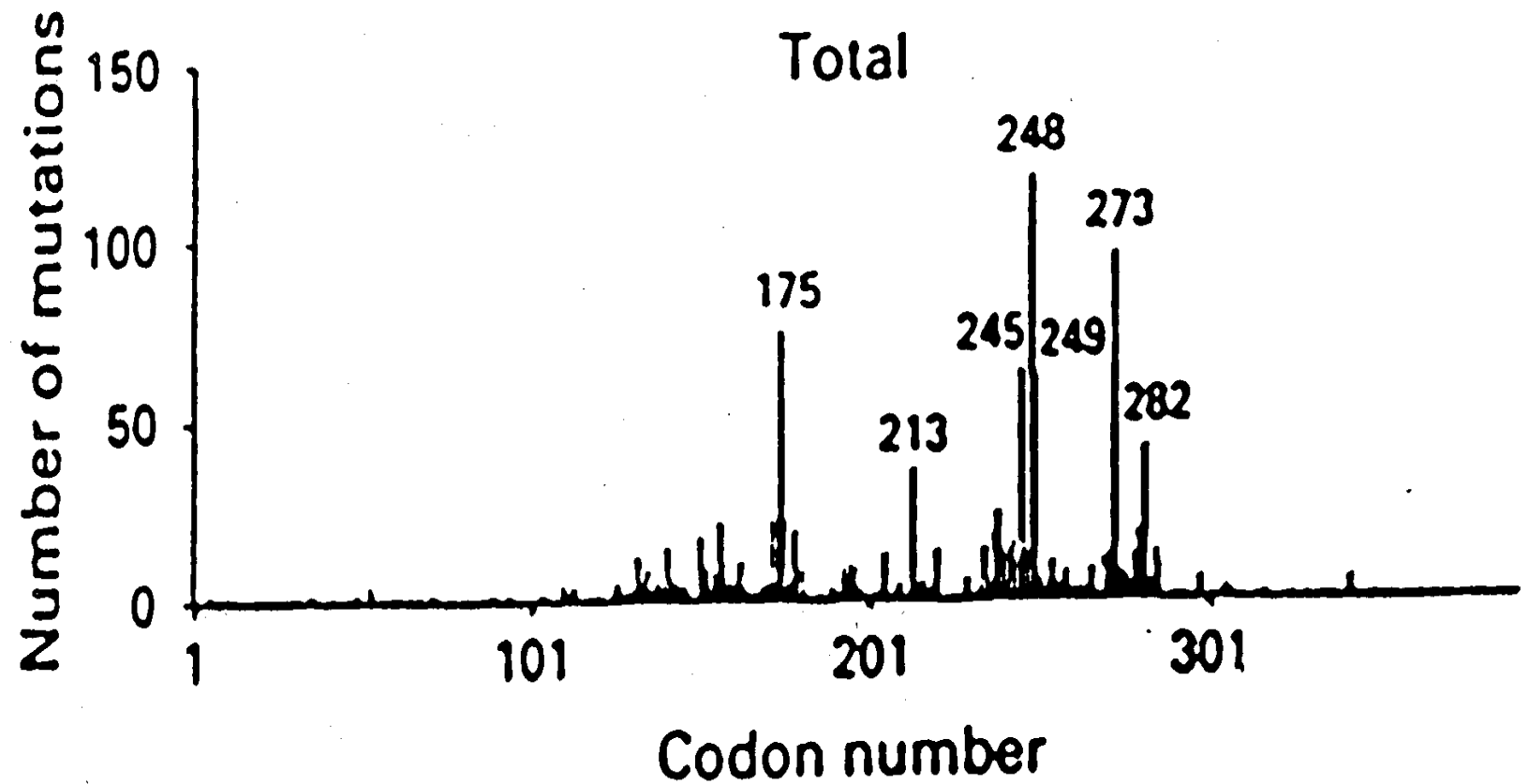
- Mutant *ras* - 20-30% cancers
 - K-*ras* -
 - 90% pancreatic cancer;
 - 50% CRC,
 - 30% lung cancer
 - N-*ras* -
 - 50% hematopoietic malignancies
 - H-*ras* -
 - bladder, head and neck
- Constitutively activated *ras* pathway
 - Resistant to apoptosis
 - Radio and chemoresistance

LA VOIE Ras

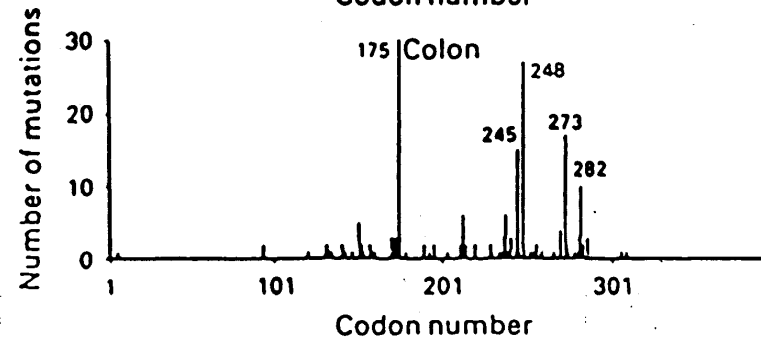
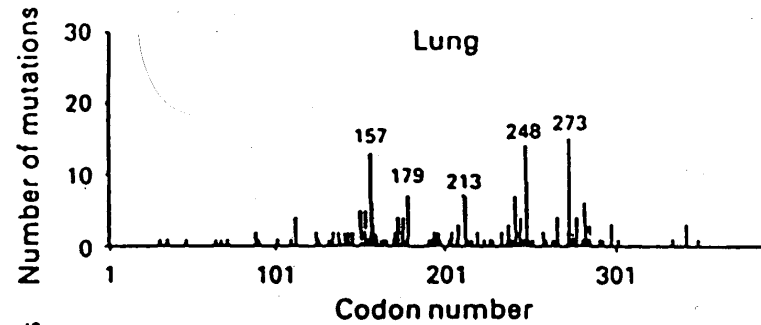
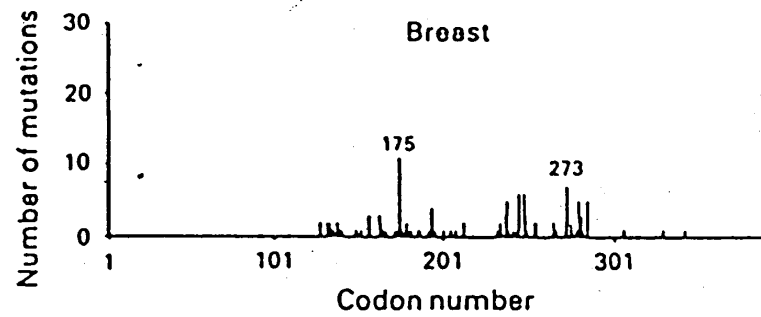
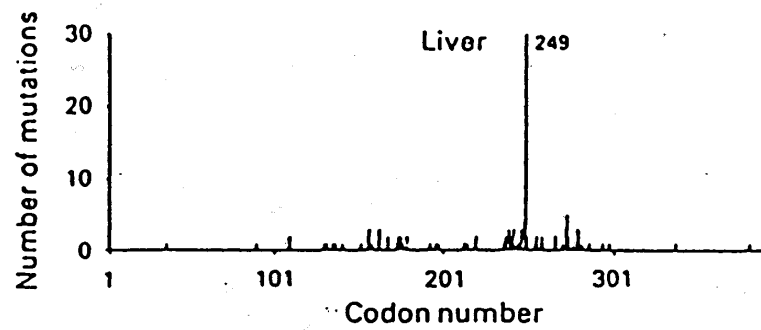
- Ras est muté dans 25% des tumeurs
- Mais dans 90 % des tumeurs du Pancréas
- Test diagnostic de cette maladie par étude du liquide pancréatique prélevé au cours d'une endoscopie
- Ou des tumeurs de vessie par étude des cellules du sédiment urinaire
- Le codon 12

LA P 53

- « Gardien du génome »
- Détecte les anomalies de l'ADN
- Entraîne un arrêt du cycle cellulaire pour réparations
- Ou induit l'apoptose
- Mutée ou inactivée dans 50% des tumeurs (inactivation par délocalisation ou complexation)

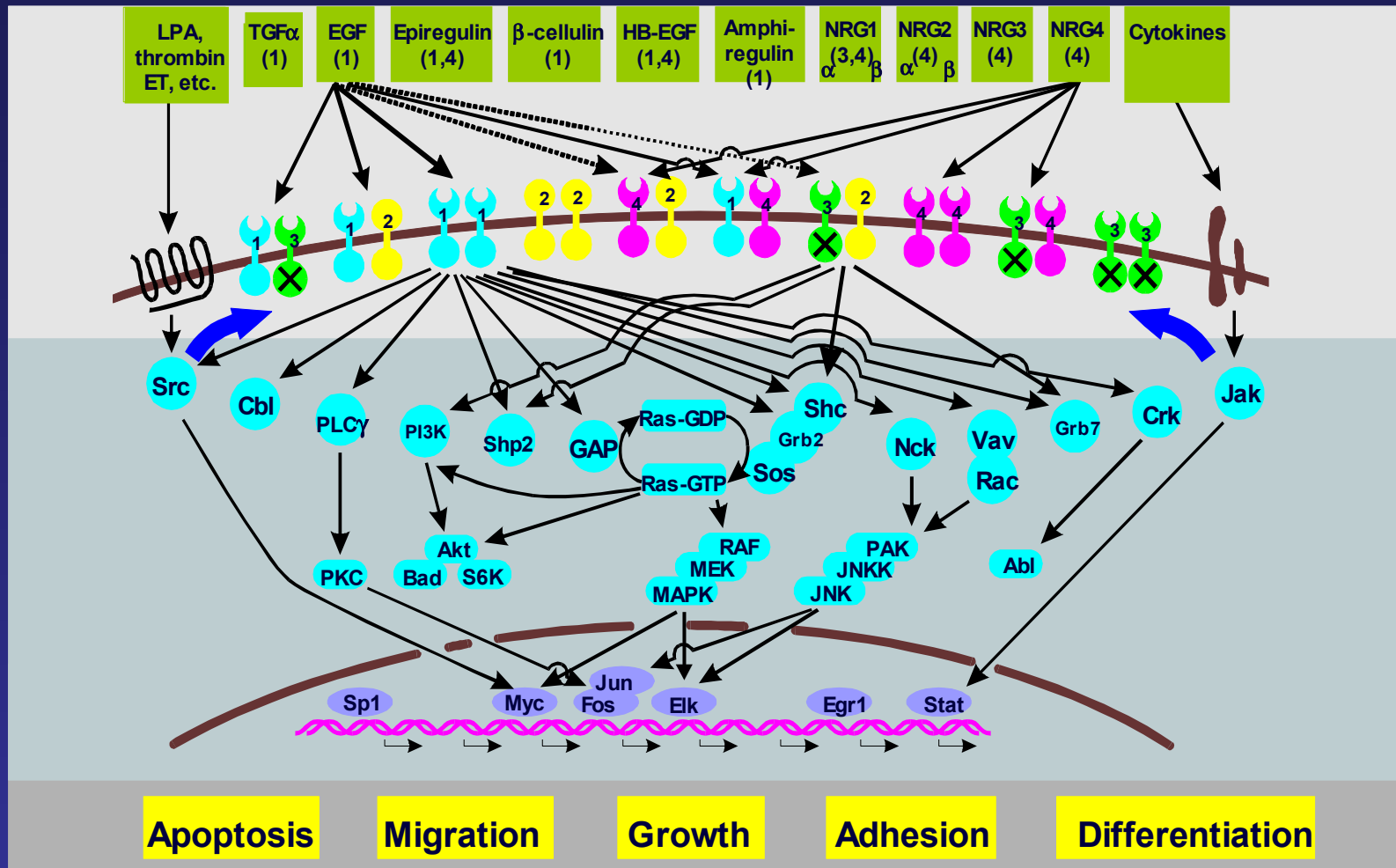


The spectrum of 1447 mutations in the p53 protein from all types of human tumours.



The distribution of p53 mutations in human tumours from colon, lung, breast and liver.

The HER/erbB Signaling Network: Diversification of the Biologic Messages



C erb B2

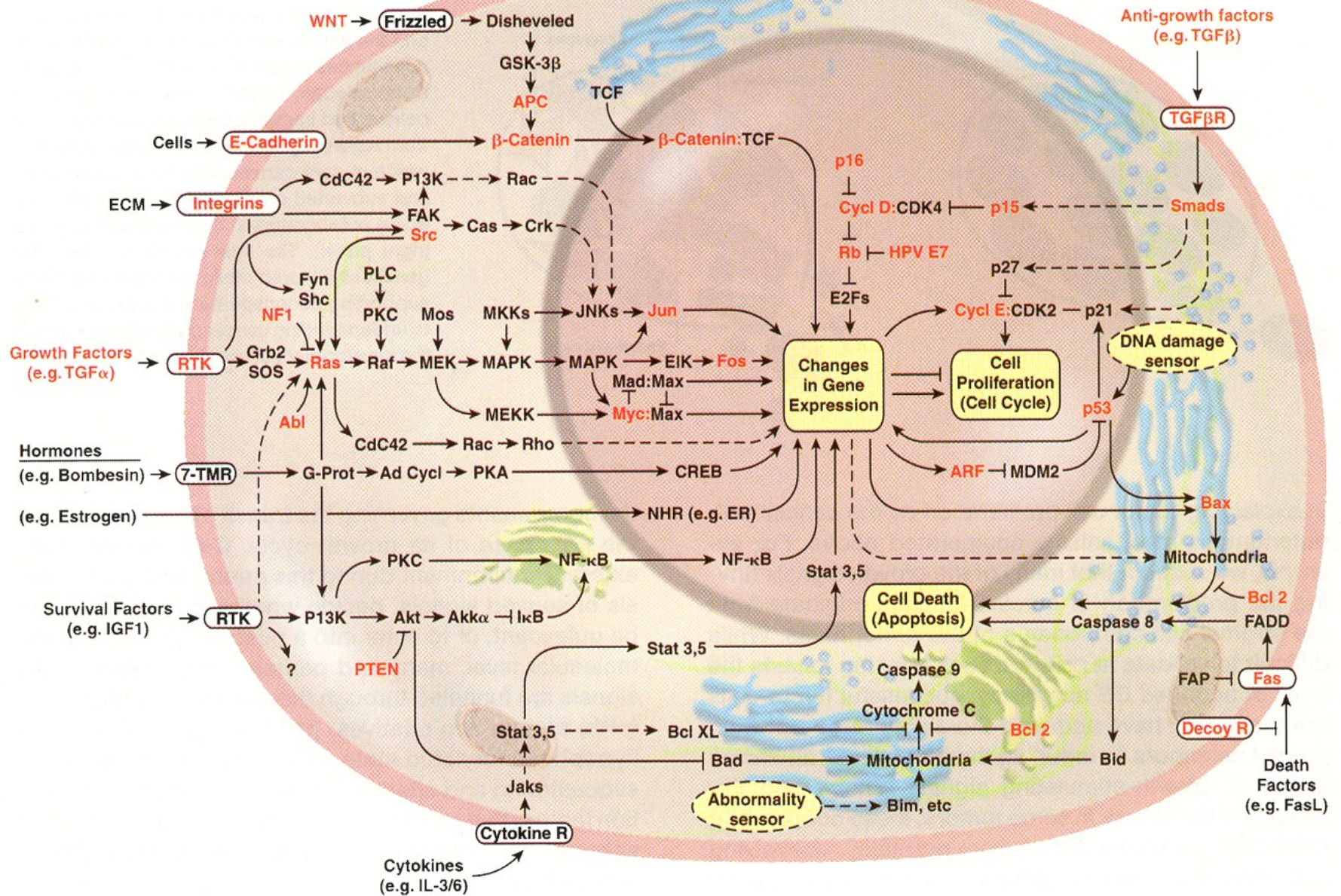
- Oncogène cellulaire codant pour la protéine Her-2 récepteur membranaire à TK sans ligand connu qui se dimérise avec d'autres membres de la famille HER
- Amplifié (non muté) dans 20 à 25% des cancers du sein (IHC, FISH, RT-PCR)
- Un traitement spécifique : l'anticorps HERCEPTINE

TRANSLOCATIONS

- Dans certains lymphomes (Burkitt) intéressant la lignée Lymphocytaire B, l'oncogène c-Myc qui contrôle la réplication de l'ADN est transloqué (8;14 – 2;8 – 8;22) et mis sous le contrôle du promoteur des chaînes d'immunoglobuline
- Le cycle réplcatif est activé en permanence.

TRANSLOCATIONS et PROTEINES HYBRIDES

- Certaines translocations aboutissent à la fusion de fragments de gènes normalement indépendants avec synthèse de protéines anormales dites de fusion ou hybrides : bcr-abl dans la LMC, PML-RAR dans la LAP... Les circuits de régulation s'en trouvent perturbés
- De plus en plus fréquemment décrits...

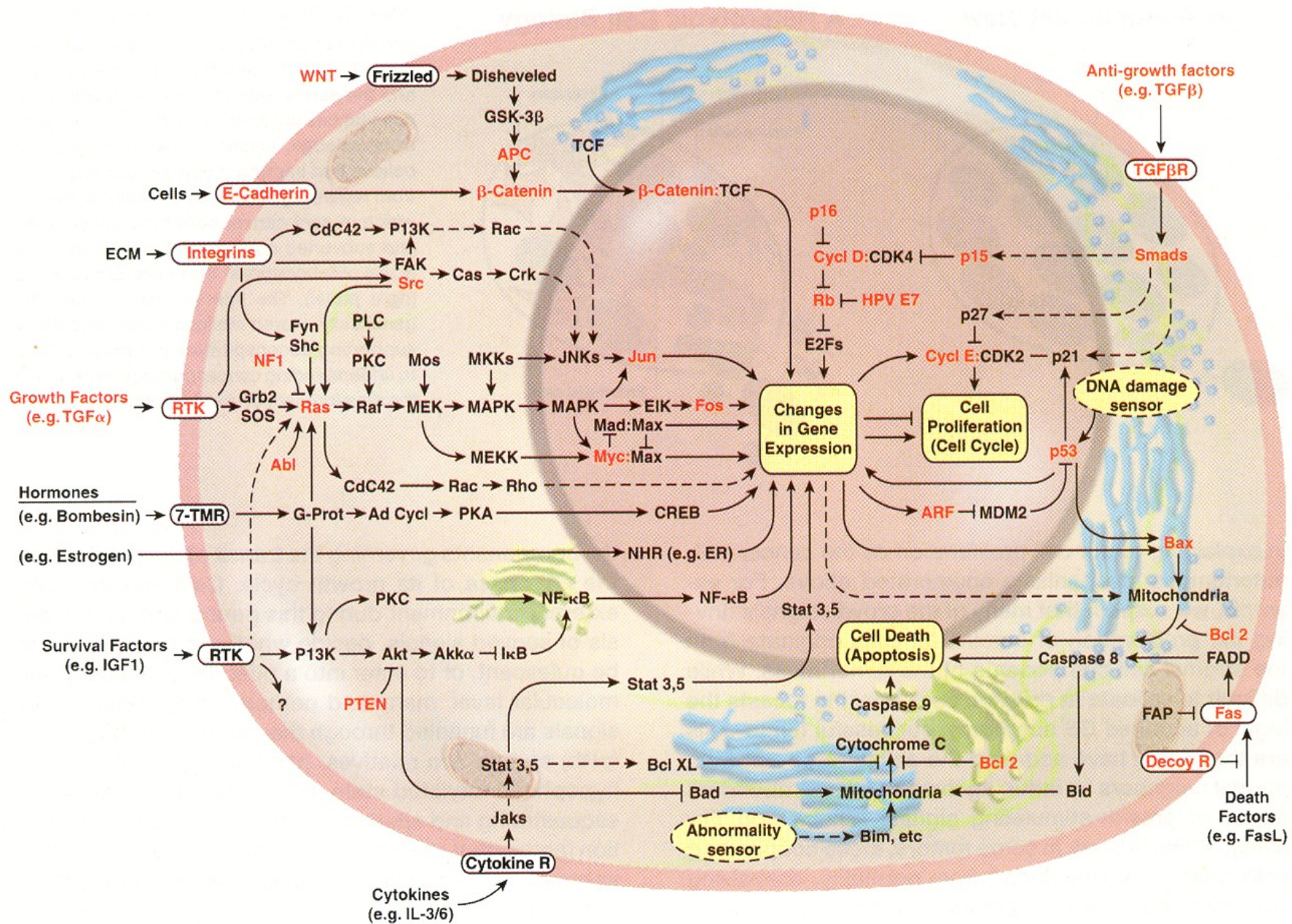


LES SIX FONCTIONS

- Indépendance des facteurs de croissance
- Insensibilité aux facteurs d'anticroissance
- Echappement à l'apoptose
- Capacité replicative illimitée
- Capacité d'angiogénèse
- Capacité d'invasion et de métastases

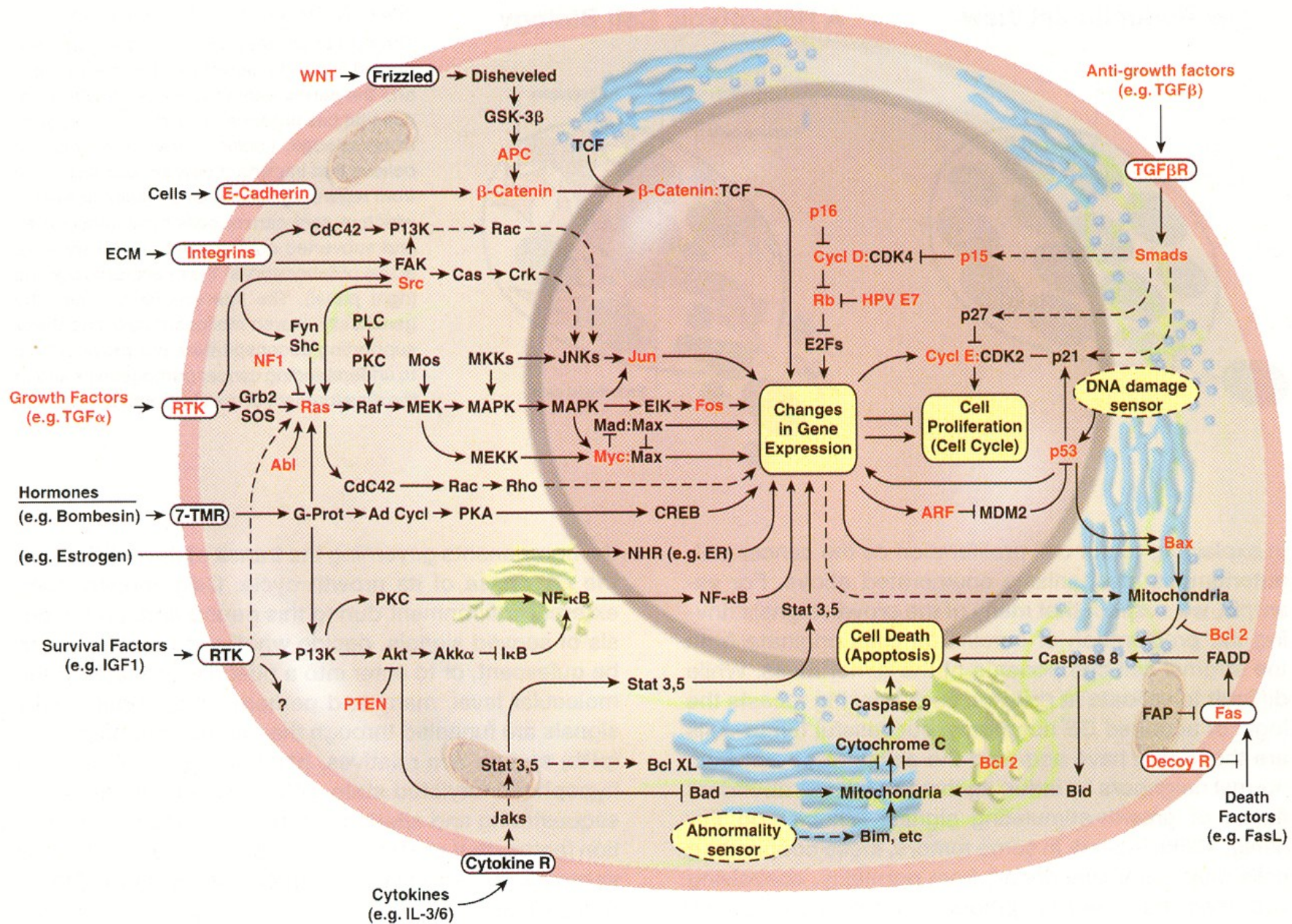
INDEPENDANCE DES FACTEURS DE CROISSANCE

- La cascade récepteur - RAS - MAPK - Réponse proliférative
- RAS muté (activation constitutive) dans 25 % des tumeurs.
- Surexpression du Her-2
- Boucle autocrine (glioblastome et PDGF - Sarcomes et TGF alpha).
- Interactions avec le stroma



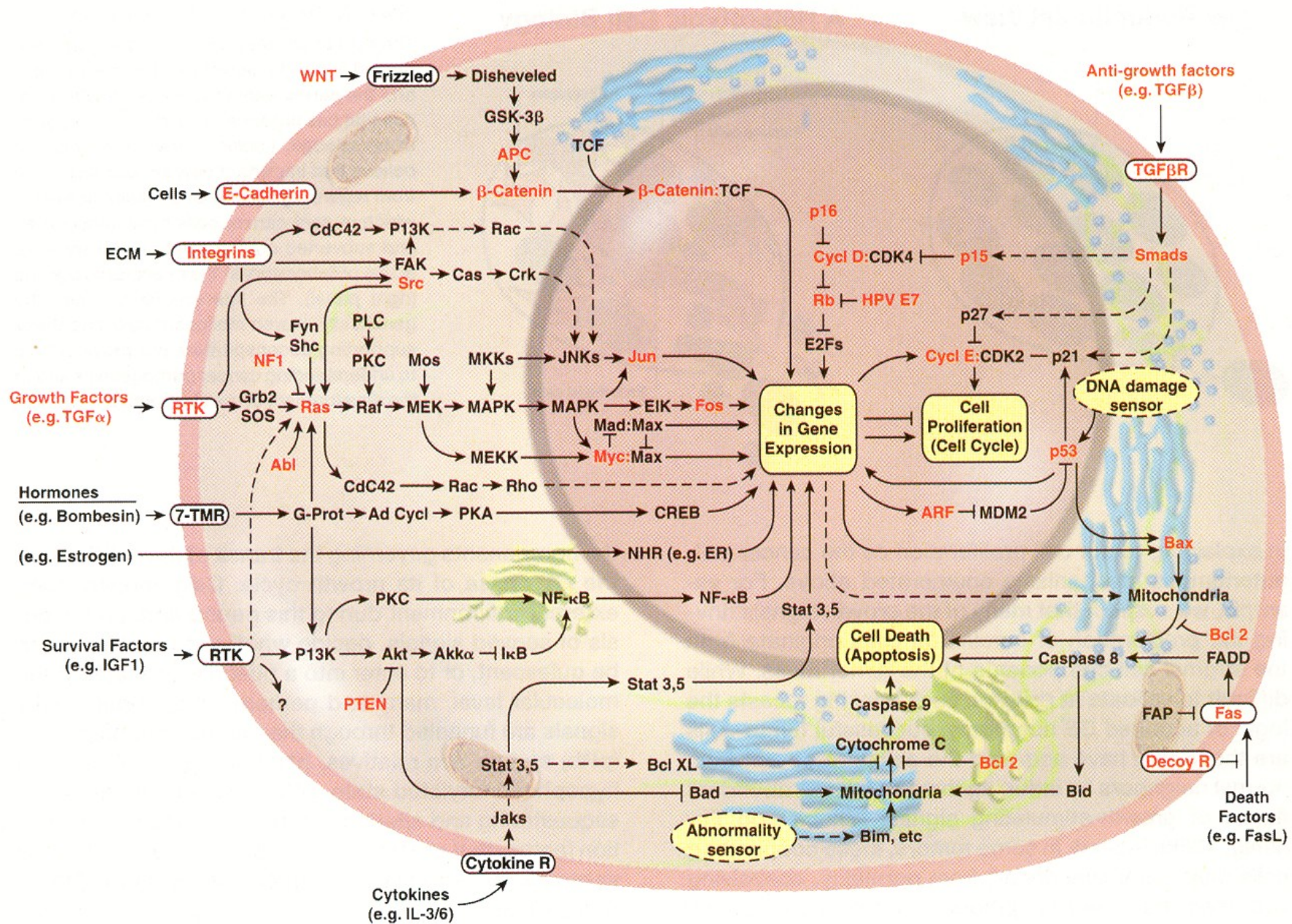
INSENSIBILITE AUX FACTEURS D'ANTICROISSANCE

- Protéine Rb. Sa régulation d'amont et son rôle en aval.
- Mutation constitutionnelle
- Dérégulation (ex : E7 et carcinomes du col)
- Le couplage anticroissance - différenciation



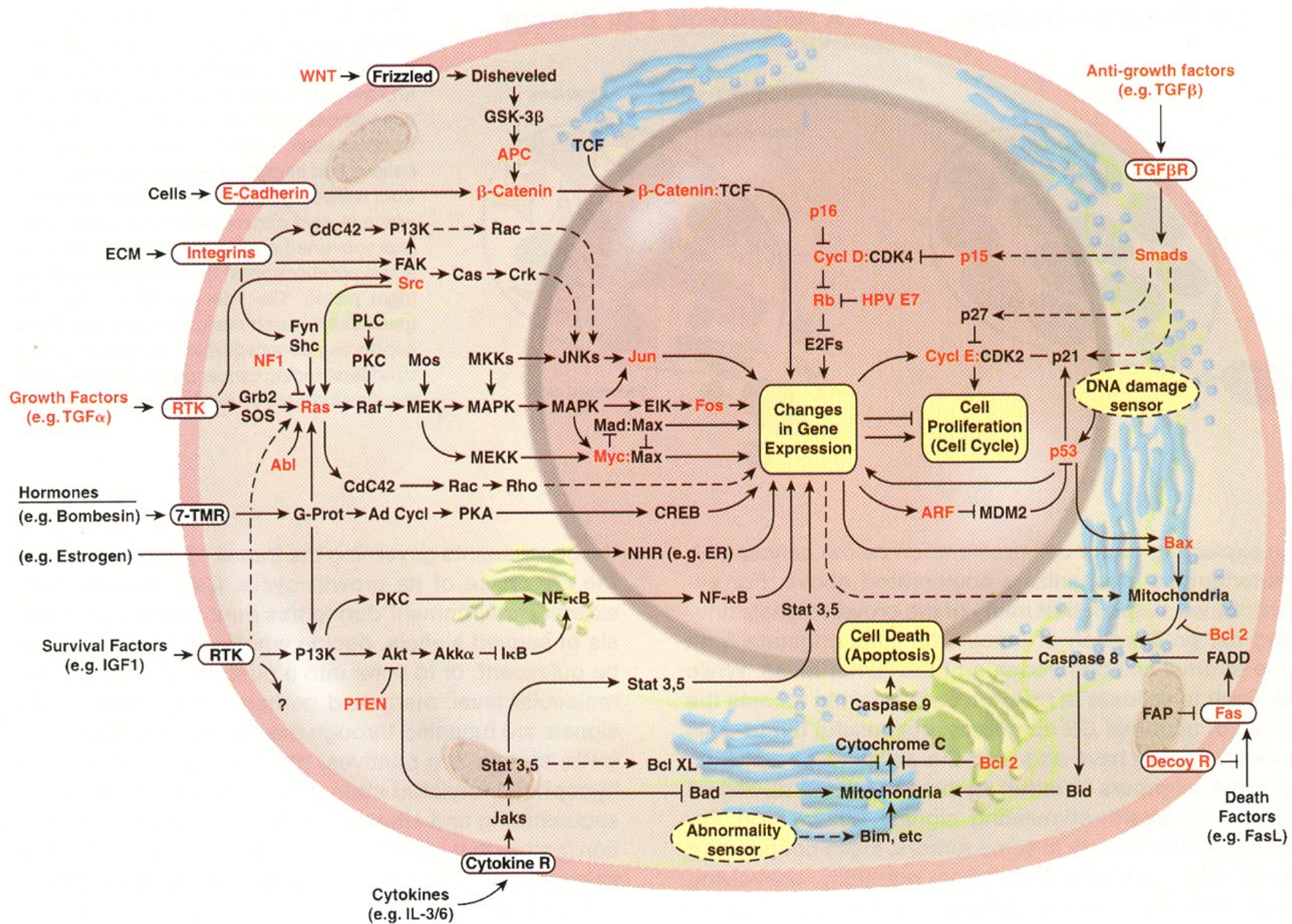
ECHAPPEMENT A L'APOPTOSE

- P 53 mutée ou inactive dans 50 % des tumeurs
- Abrogation de la voie Fas dans les tumeurs du poumon et du colon
- Perte de pTEN



POTENTIEL REPLICATIF ILLIMITE

- Télomères et télomérase
- Activation constitutive ou inductible de la Telomérase dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales
- Interaction avec Ras activé (Serrano 1997)

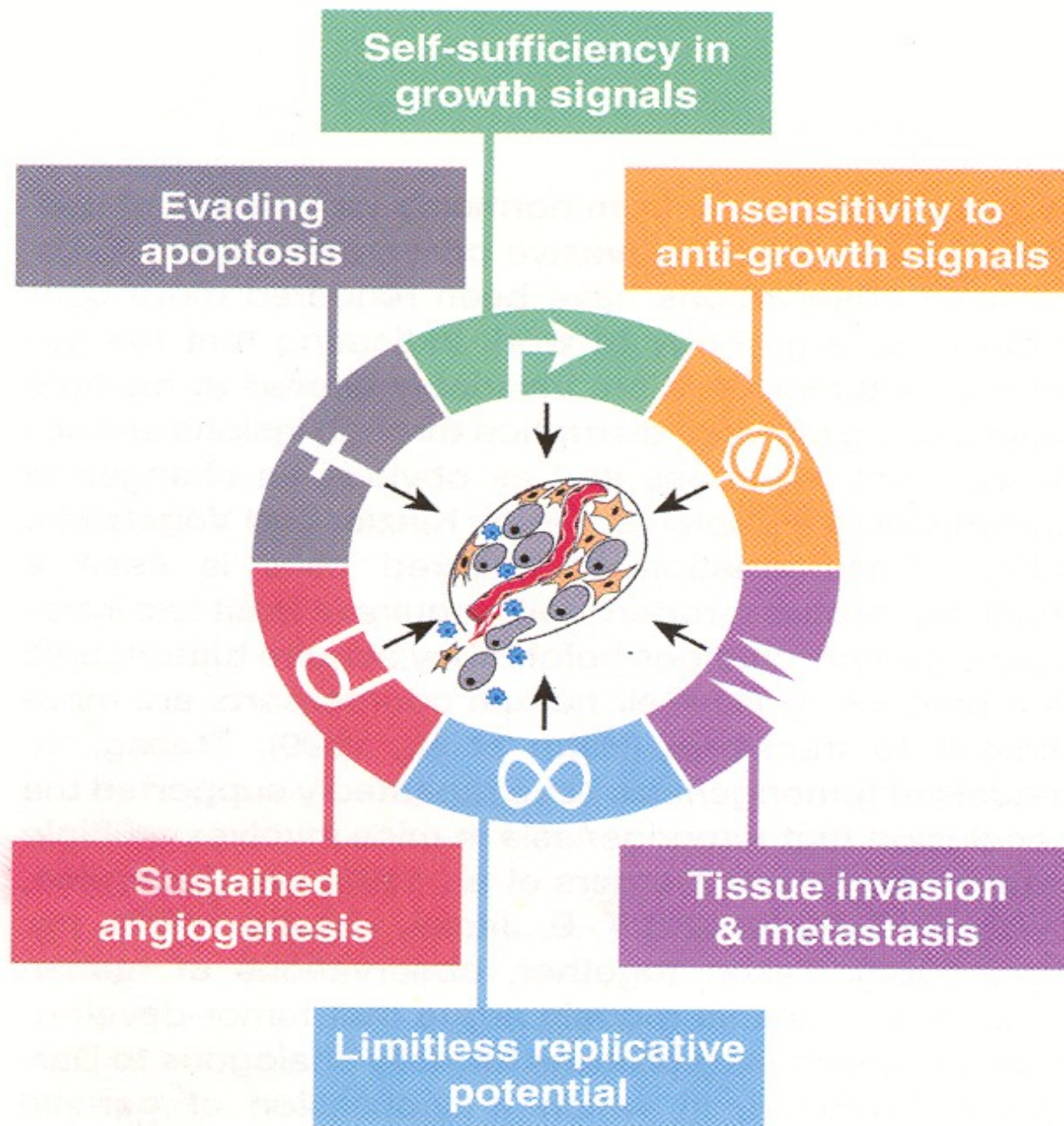


ANGIOGENESE ACTIVE

- Nécessité d'angiogénèse (100 microns)
- Dormance et cinétique de prolifération
- Facteurs d'angiogénèse - VEGF
- d'anti-angiogénèse Angiostatin, Endostatin, Trombospondin (interaction avec P53).
- Angiogenic « switch » Hanahan et Folkman 1996. Événement « précoce » dans la cancérogénèse.

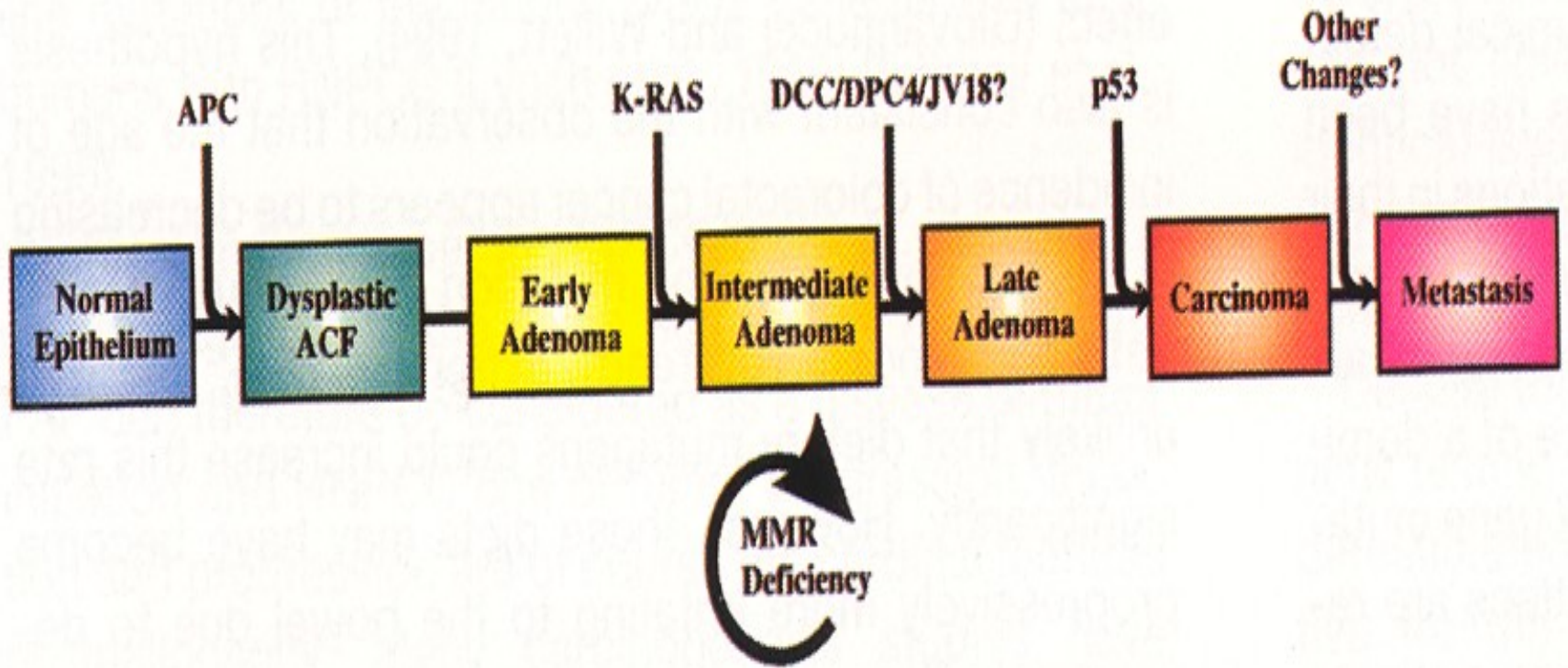
INVASION ET METASTASES

- Rôle des molécules d'adhésion (E. Cadherin)
- Integrine alpha 3 B1 et alpha V B3
- N-CAM et tumeurs de Wilms, neuroblastome and SCLC
- Protéases et antiprotéases



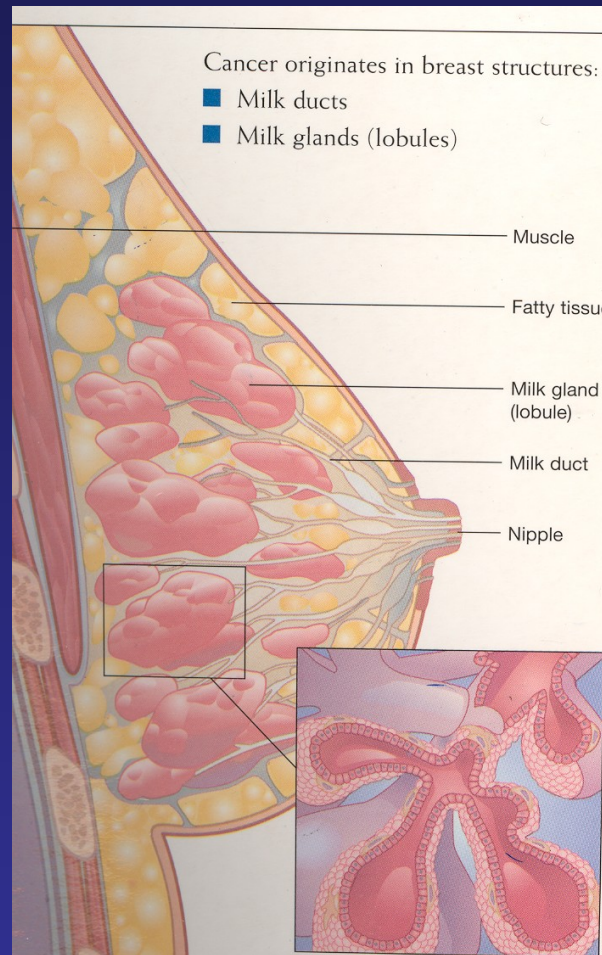
Y A-T-IL UN ORDRE D'ACQUISITION PREFERENTIEL DES ANOMALIES

- Le modèle linéaire de Vogelstein
- L'acquisition aléatoire
- Les acquisitions facilitantes
(instabilité génomique check-points...)

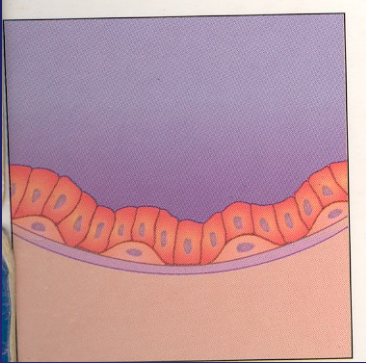


Modèle linéaire de cancérogénèse colique de Vogelstein

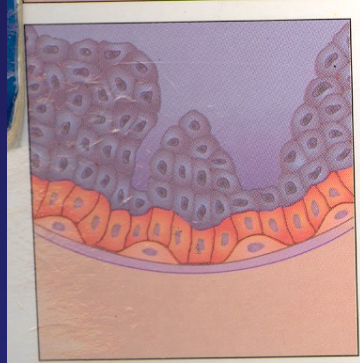
Cancérogenèse Mammaire



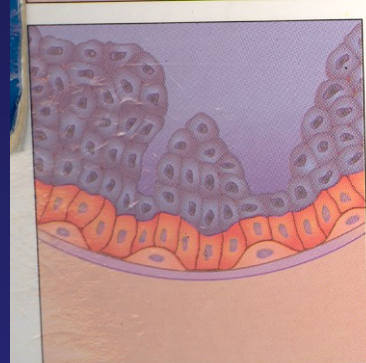
Cancérogenèse Mammaire



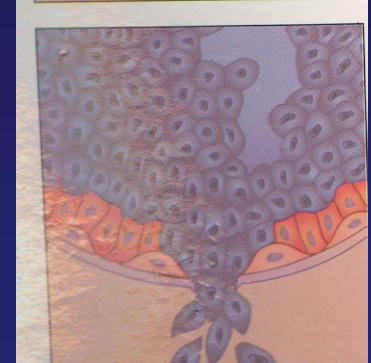
normal



hyperplasie sans
ou avec atypies



cancer in situ

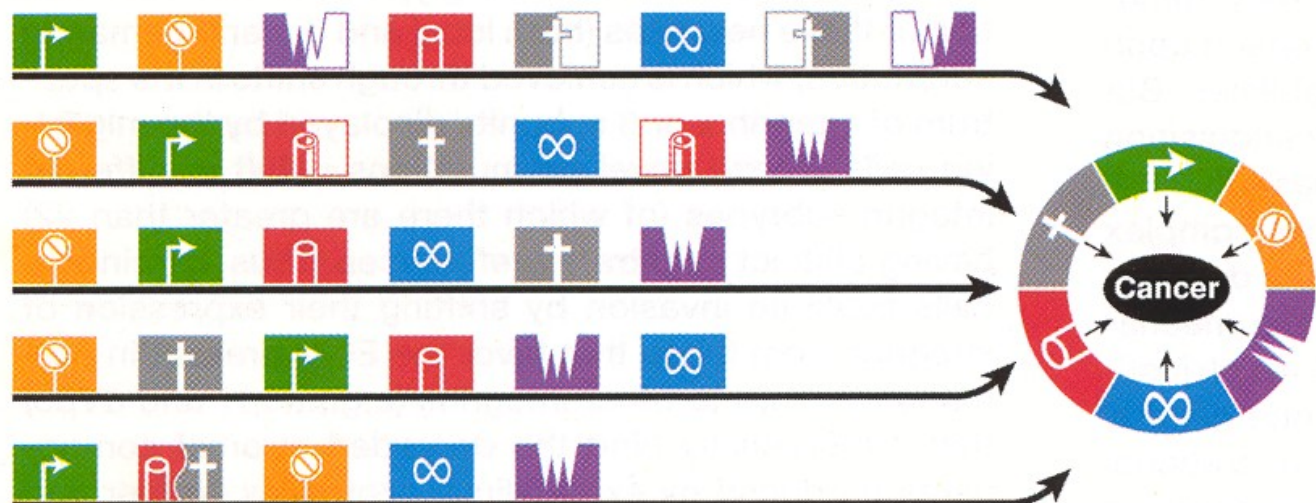


cancer invasif

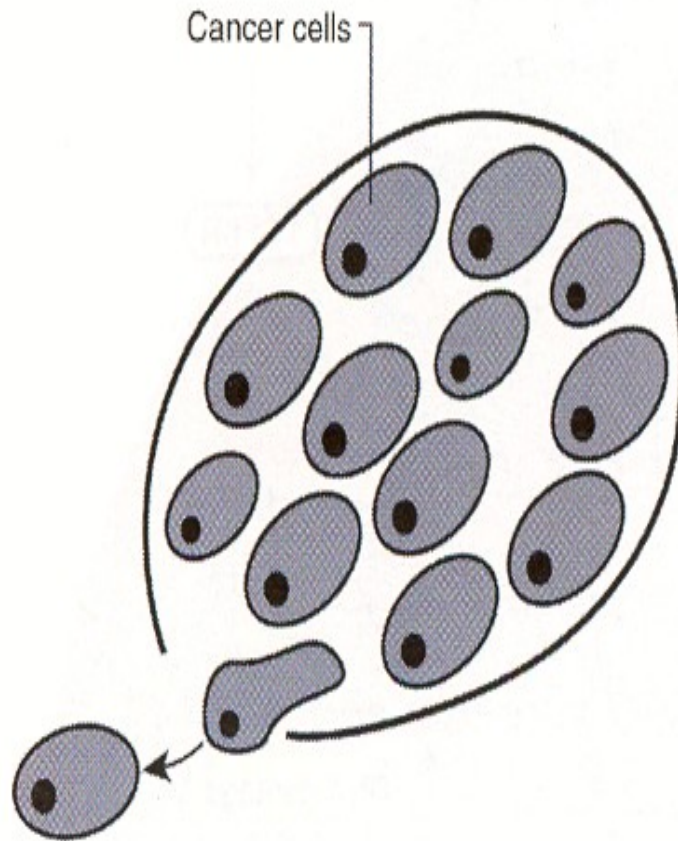
Pas de corrélations établies à ce jour entre ces stades morphologiques de la cancérogenèse et l'acquisition d'anomalies génétiques ou moléculaires !

A

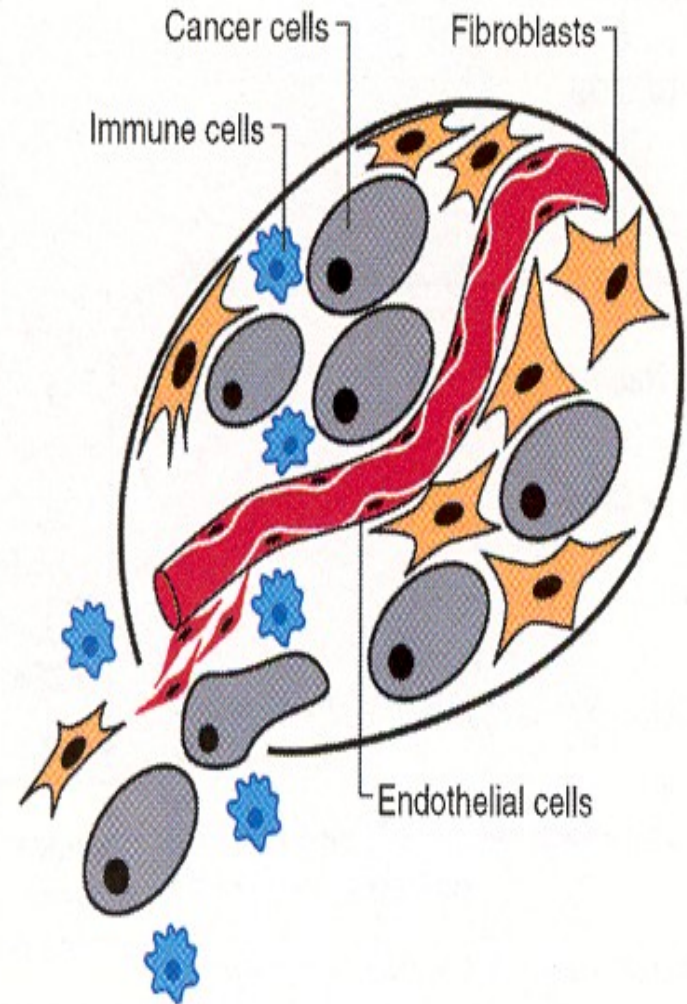
Component	Acquired Capability	Example of Mechanism
	Self-sufficiency in growth signals	Activate H-Ras oncogene
	Insensitivity to anti-growth signals	Lose retinoblastoma suppressor
	Evading apoptosis	Produce IGF survival factors
	Limitless replicative potential	Turn on telomerase
	Sustained angiogenesis	Produce VEGF inducer
	Tissue invasion & metastasis	Inactivate E-cadherin

B

The Reductionist View



A Heterotypic Cell Biology



EST-CE TOUT ?

- Comment rendre compte de
 - l'hétérogénéité des tumeurs ?
 - la poursuite de la progression tumorale une fois le phénotype cancéreux « complet » acquis ?
- Quel est le rôle de l'immunité ?

FACTEURS FAVORISANTS

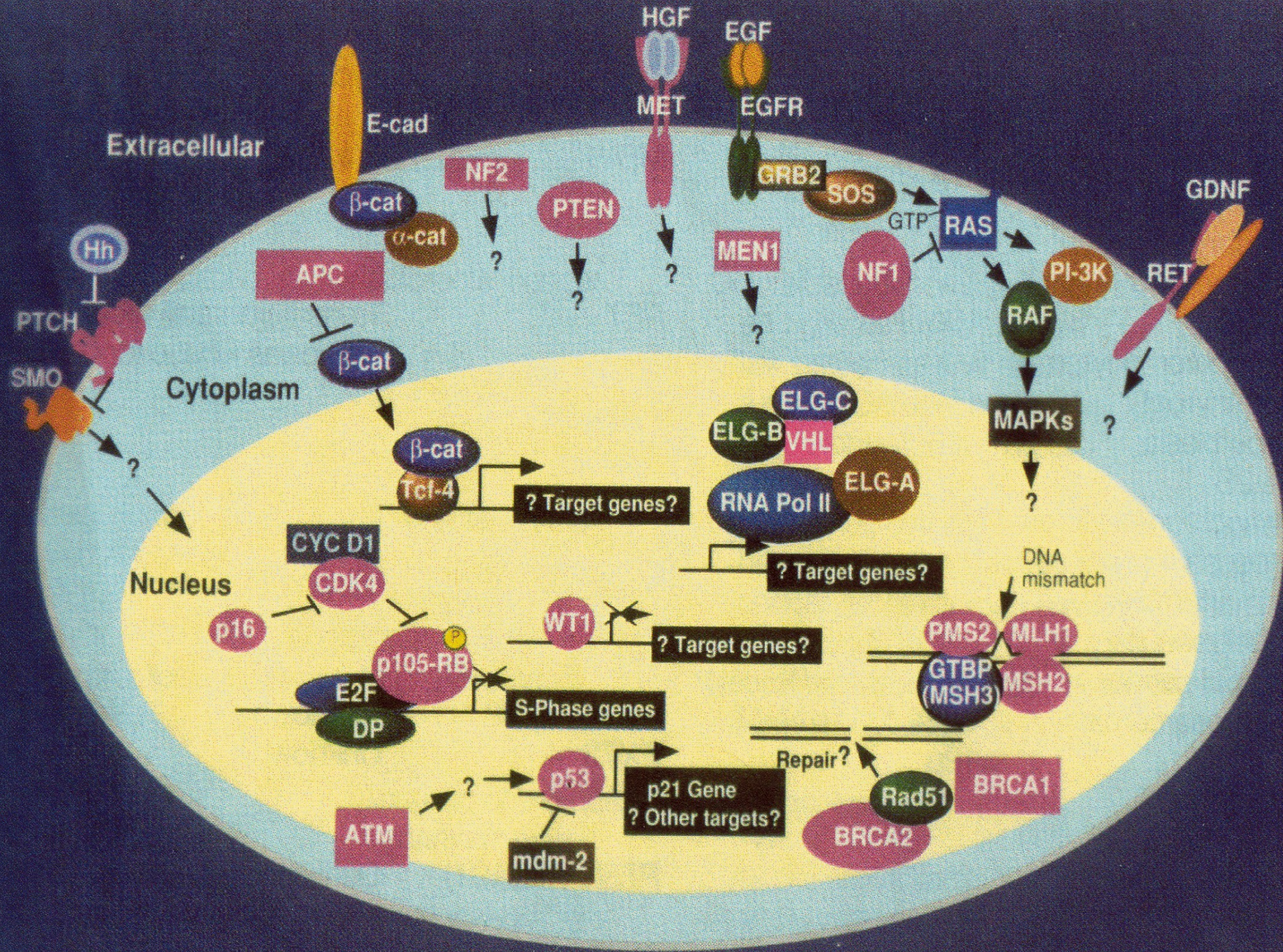
- Instabilité génomique
- Désorganisation des check-points du cycle cellulaire (couples CdK/cyelines)
- Défaillance de l'immunité

LES CANCERS HEREDITAIRES ONCOGENETIQUE

- Modèles de compréhension de la cancérogénèse
permis la mise au point des méthodologies.
- Une des six anomalies présente à la naissance sous forme récessive (Rb) ou dominante (RET - MET - CD4).
- Demeurent une exception en cancérologie de tous les jours.

Syndrome	Primary tumor	Associated cancers or traits	Chromosome location	Cloned gene	Proposed function of gene product
<i>Dominant inheritance</i>					
Familial retinoblastoma	Retinoblastoma	Osteosarcoma	13q14.3	<i>RB1</i>	Cell cycle and transcriptional regulation; E2F binding
Li-Fraumeni Syndrome (LFS)	Sarcomas, breast cancer	Brain tumors, leukemia,	17p13.1	<i>p53 (TP53)</i>	Transcription factor; response to DNA damage and stress; apoptosis
Familial adenomatous polyposis (FAP)	Colorectal cancer	Colorectal adenomas, duodenal and gastric tumors, CHRPE jaw osteomas and desmoid tumors (Gardner syndrome) medulloblastoma (Turcot syndrome)	5q21	<i>APC</i>	Regulation of β -catenin; microtubule binding
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)	Colorectal cancer	Endometrial, ovarian, hepatobiliary and urinary tract cancer glioblastoma (Turcot syndrome)	2p16, 3p21 2q32, 7p22	<i>MSH2, MLH1</i> <i>PMS1, PMS2</i>	DNA mismatch repair
Neurofibromatosis type 1 (NF1)	Neurofibromas	Neurofibrosarcoma, AML, brain tumors	17q11.2	<i>NF1</i>	GAP for p21 ras proteins; microtubule binding?
Neurofibromatosis type 2 (NF2)	Acoustic neuromas, meningiomas	Gliomas, ependymomas	22q12.2	<i>NF2</i>	Links membrane proteins to cytoskeleton?
Wilms tumor	Wilms tumor	WAGR (Wilms, aniridia, genitourinary abnormalities, mental retardation)	11p13	<i>WT1</i>	Transcriptional repressor
Wiedmann-Beckwith syndrome (WBS)	Wilms tumor	Organomegaly, hemi-hypertrophy hepatoblastoma, adrenocortical cancer	11p15	? <i>p57/KIP2</i> ?Others—contiguous gene disorder	Cell cycle regulator
Nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCCS)	Basal cell skin cancer	Jaw cysts, palmar and plantar pits, medulloblastomas, ovarian fibromas	9q22.3	<i>PTCH</i>	Transmembrane receptor for hedgehog signaling molecule
Familial breast cancer 1	Breast cancer	Ovarian cancer	17q21	<i>BRCA1</i>	Interacts with Rad51 protein; repair of double-strand breaks
Familial breast cancer 2	Breast cancer	Male breast cancer, pancreatic cancer, ?others (for example, ovarian)	13q12	<i>BRCA2</i>	Interacts with Rad51 protein; ?repair of double-strand breaks
von Hippel-Lindau (VHL) syndrome	Renal cancer (clear cell)	Pheochromocytomas, retinal angiomas, hemangioblastomas	3p25	<i>VHL</i>	?Regulates transcriptional elongation by RNA polymerase II

Syndrome	Primary tumor	Associated cancers or traits	Chromosome location	Cloned gene	Proposed function of gene product
Hereditary papillary renal cancer (HPRC)	Renal cancer (papillary type)	?Other cancers	7q31	<i>MET</i>	Transmembrane receptor for HGF
Familial melanoma	Melanoma	Pancreatic cancer, dysplastic nevi, atypical moles	9p21	<i>p16 (CDKN2)</i>	Inhibitor of CDK4 and CDK6 cyclin-dependent kinases
			12q13	<i>CDK4</i>	Cyclin-dependent kinase
Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)	Pancreatic islet cell	Parathyroid hyperplasia, pituitary adenomas	?Others 11q13	<i>MEN1</i>	Unknown
Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2)	Medullary thyroid cancer	Type 2A pheochromocytoma parathyroid hyperplasia Type 2B pheochromocytoma mucosal hamartoma Familial medullary thyroid cancer	10q11.2	<i>RET</i>	Transmembrane receptor tyrosine kinase for GDNF
Multiple exostoses	Exostoses (cartilaginous protuberances on bones)	Chondrosarcoma	8q24.1, 11p11-13 19p	<i>EXT1, EXT2</i> <i>EXT3</i>	Unknown Unknown
Cowden disease	Breast cancer, thyroid cancer (follicular type)	Intestinal hamartomatous polyps, skin lesions	10q23	<i>PTEN (MMAC1)</i>	Dual-specificity phosphatase with similarity to tensin
Hereditary prostate cancer (HPC)	Prostate cancer	Unknown	1q25	Unknown	Unknown
Palmoplantar keratoderma	Esophageal cancer	Leukoplakia	?Others 17q25	Unknown	Unknown
<i>Recessive syndromes</i>					
Ataxia telangiectasia (AT)	Lymphoma	Cerebellar ataxia, immunodeficiency, ?breast cancer in heterozygotes	11q22	<i>ATM</i>	DNA repair; ?Induction of p53
Bloom's syndrome	Solid tumors	Immunodeficiency, small stature	15q26.1	<i>BLM</i>	?DNA helicase
Xeroderma pigmentosum	Skin cancer	Pigmentation abnormalities hypogonadism	Multiple complementation groups	<i>XPB, XPD</i> <i>XPA</i>	DNA repair helicases, nucleotide excision repair
Fanconi's anemia	AML	Pancytopenia, skeletal abnormalities	9q22.3 16q24.3 ?two others	<i>FACC</i> <i>FACA</i>	?DNA repair ?DNA repair



DEVELOPPEMENT TUMORAL

- DEVELOPPEMENT BIOLOGIQUE
OU PROGRESSION : C'EST LA
CANCEROGENESE
- DEVELOPPEMENT ANATOMIQUE
OU EXTENSION (TNM,
IMAGERIE...)

L'EXTENSION DE LA MALADIE

- Extension initiale ou Stade :
Classification TNM ou en stade (#
grade).
- « Progression » : loco-régionale
à distance ou
métastatique
Notion de sanctuaire
- Evolution de l'histoire naturelle des
maladies avec le progrès

QUELLE IMPORTANCE POUR LE CLINICIEN ?

- Compréhension de la maladie
- Classification des néoplasies (Hématologie : Burkitt ; LA Promyélocytaire).
- Test diagnostic (Ewing)
- Test de surveillance maladie résiduelle
- Ouverture de voies de recherche thérapeutiques nouvelles (Angiogénèse - transduction du signal).
- Prédiction de sensibilité aux traitements (Ras et cancer coliques).

EQUIPEMENT BIOLOGIQUE ET HISTOIRE NATURELLE

- Certains cancers s'étendent préférentiellement par voie sanguine, d'autres par voie lymphatique ; pourquoi ?
- Ils vont métastaser préférentiellement selon la tumeur vers le foie ou le poumon ou l'os ou le cerveau ; pourquoi ?
- Rôle de l'équipement biologique de la tumeur (instable...) et de l'endothélium des capillaires tissulaires.

EQUIPEMENT BIOLOGIQUE VERS DE NOUVELLES CLASSIFICATIONS

- La génomique et la protéomique (méthode des micro-arrays) ouvrent la voie vers une nouvelle classification des tumeurs qui serait fonction de l'expression des gènes et pourrait s'affranchir de l'organe d'origine et du type histologique...

EQUIPEMENT BIOLOGIQUE VERS DE NOUVELLES CLASSIFICATIONS

Van't Veer (Nature Jan 2002) étudient le pronostic des tumeurs du sein **uniquement** à partir de l'expression des gènes

(probabiliste : on ne tient aucun compte de la fonction des gènes, inconnue pour beaucoup d'entre eux). Leur prédiction est meilleure qu'avec les facteurs pronostiques classiques.

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- Reversion phénotypique possible
 - 1 seul agent (Promyélocytaire - STI)
 - Plusieurs agents.
- Carte génétique de la tumeur et traitement « à la carte ».

LES GRANDES CIBLES

- LA TRANSDUCTION DU SIGNAL
- L'ANGIOGENESE
- LA MODULATION DU CYCLE CELLULAIRE
- LA (LES) TELOMERASE (S)
- L'IMMUNITE

La double échelle

Echelle des progrès

maladies

Echelle des

- Guérison
- Prolongation de la survie
- Prolongation de la survie sans rechute
- Réduction du volume
- Echec ou effet anti-algique pur.



- Trophoblastome
- Tumeurs germinales
- Leucémies aiguës
- Leucémies chroniques
- Cancer du sein
- Cancer du colon
- Cancer de la vessie
- Cancer du poumon
- Cancer du pancréas