

ITEM 288 : CANCEROGENESE

Cancérogénèse = ensemble d'événements conduisant à la transformation d'un tissu physiologique en tissu cancéreux
 - Processus long, multifactoriel, basé sur la succession de modifications génétiques par mutations, **amplifications**, délétions et translocations

Stades infra-cliniques	Initiation	= Exposition d'une cellule saine à des facteurs carcinogènes → mutation ponctuelle de l'ADN : état précancéreux avec accumulation de mutations irréversibles	
		Inactivation d'un gène suppresseur de tumeur	= Gène freinant la prolifération cellulaire : réparation de l'ADN, apoptose... - La mutation doit toucher les 2 allèles pour favoriser une transformation cancéreuse - Exemples : BRCA1-2 (sein), gène APC (PAF), MMR (Lynch), Rb , p53 ... → impliqués dans les cancers génétiques : la mutation d'un allèle est présente d'emblée (= constitutionnelle/germinale), développement du cancer lors de l'acquisition d'une mutation somatique sur le 2 ^{ème} allèle
		Activation d'un proto-oncogène	= Activation en oncogène, favorisant la prolifération cellulaire : - La mutation d'un seul allèle est suffisante pour induire un cancer - Exemples : proto-oncogène RET (NEM2), Ras , Erb , c-myc ...
	Promotion	= Sélection et prolifération clonale des cellules initiées sous l'action d' agents promoteurs mitogènes (substances chimiques favorisant la multiplication cellulaire), avec accumulation de modifications génétiques → sélection d'un clone de cellules cancéreuses, possédant les caractéristiques : - Croissance exagérée par stimulation non physiologique : production autocrine de facteur de croissance, surexpression ou activation constitutionnelle de leurs récepteurs... - Echappement à l'apoptose : sécrétion de facteurs de survie (IGF1, IL3...), inactivation des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire (mutation p53, Rb...) - Néo-angiogenèse : production de nouveaux vaisseaux sanguins (VEGF...) - Capacité de prolifération illimitée - Immortalité cellulaire : absence de sénescence par dé-répression des télomérases - Envahissement : migration et invasion (protéases, perte de l'inhibition de contact...) - Métabolisme énergétique spécifique - Echappement à la réponse immunitaire anti-tumorale	
Progression	= Perte du contrôle du cycle cellulaire , perte de différenciation , invasion - Accumulation et apparition de nouvelles anomalies génétiques aboutissant à une population polyclonale = lésion précancéreuse		
Stades cliniques	→ Pour un nombre de cellules malignes ≥ 10⁹ cellules		
	Invasion	= Prolifération tumorale, aboutissant au développement local d'une tumeur : - Carcinome <i>in situ</i> : respecte la membrane basale - Carcinome infiltrant : franchissement de la membrane basale - Envahissement local : de l'organe concerné puis des organes de voisinage	
	Dissémination	Voie lymphatique Voie hématogène : - Tous les cancers : veine cave → cœur droit et poumons → système artériel - Cancers digestifs : veine porte → foie → VCI - Cancer du poumon : voie artérielle = veine pulmonaire → cœur gauche → cerveau, surrénales, foie, os Voie péri-nerveuse : cancer de la prostate Voie péritonéale : cancer digestif, cancer ovarien Voie pleurale : cancer du poumon	