

COMPRENDRE LE CANCER : caractéristiques distinctives du cancer

Le présent Bulletin du PPP décrit les dix caractéristiques distinctives du cancer – c'est-à-dire les particularités et les fonctions essentielles qui différencient les cellules cancéreuses des cellules normales de l'organisme.

Principaux concepts

- Biologie particulière du cancer

Bulletins du PPP connexes

- Comprendre le cancer : qu'est-ce que le cancer et quels sont les types de cancers?
- Comprendre le cancer : génétique 101
- Comprendre le cancer : hétérogénéité tumorale

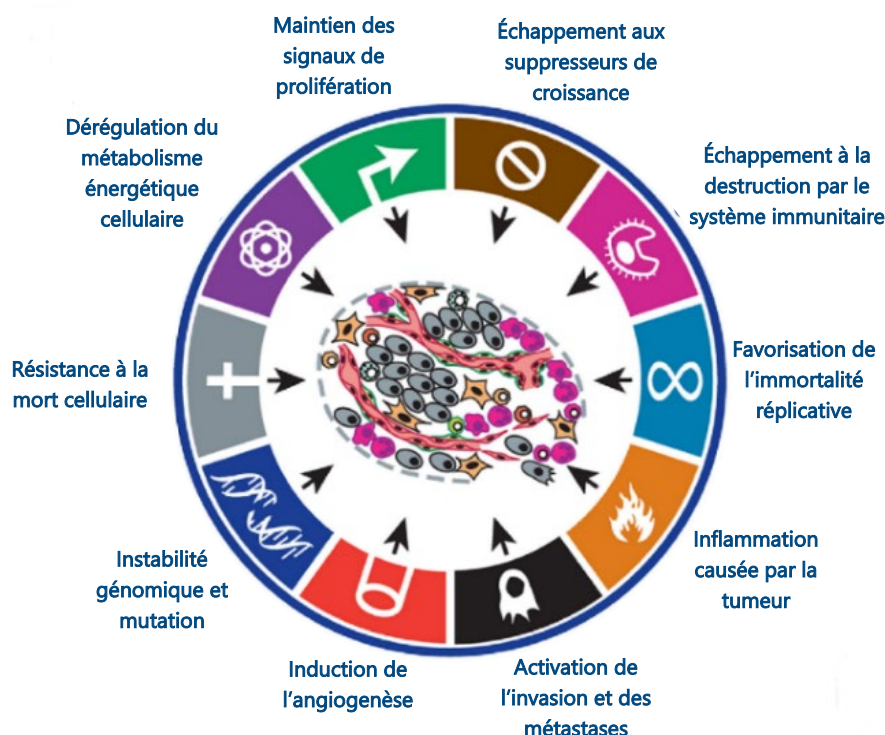
En 2000, les chercheurs spécialisés en cancérologie Douglas Hanahan (https://fr.wikipedia.org/wiki/Douglas_Hanahan) et Robert Weinberg (https://fr.wikipedia.org/wiki/Robert_Weinberg) ont publié un article de synthèse dans la revue *Cell*, dans lequel ils ont identifié six caractéristiques distinctives ou règles sur la façon dont les cancers se comportent. Leur travail colossal a permis de résumer une grande partie des connaissances de l'époque sur la biologie particulière du cancer.

Dans une mise à jour publiée dans la même revue en 2011, les auteurs ont ajouté quatre nouvelles caractéristiques distinctives. Ces dix caractéristiques distinctives (voir le diagramme) sont essentielles pour comprendre le cancer et faire progresser la recherche dans ce domaine.

Les caractéristiques distinctives se réfèrent à des **capacités fonctionnelles acquises** ou à des propriétés du cancer. Elles amènent les tumeurs à faire des choses que les cellules normales ne font pas, à adopter des comportements chroniques et à perturber les activités normalement bien régulées des cellules et des organes du corps.

Des traitements ont été mis au point pour cibler chaque caractéristique distinctive et ses facteurs facilitants. Souvent, ces traitements donnent des résultats remarquables, mais seulement pour de courtes périodes. Les cellules cancéreuses s'adaptent très facilement, et des variantes résistant au traitement émergent rapidement.

Un traitement attaquant simultanément toutes les caractéristiques distinctives éradiquerait les tumeurs, mais une telle approche serait probablement trop toxique pour être utile. En revanche, l'association stratégique de traitements ciblant quelques combinaisons de caractéristiques peut réduire la capacité d'une tumeur à s'adapter et à devenir résistante.



Source : Hanahan, D. et Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.

Les dix grandes caractéristiques distinctives sont séparées en groupes : celles qui évoluent à l'intérieur de la cellule, celles qui jouent un rôle de « facilitation » en permettant au cancer de croître et celles qui agissent dans le microenvironnement tumoral (à l'extérieur de la tumeur elle-même).

À l'intérieur de la cellule

1. Maintien des signaux de prolifération cellulaire



Les cellules normales ont un cycle cellulaire de division, de croissance et de mort qui est contrôlé et à durée limitée. Dans les tissus sains, certaines protéines de signalisation appelées « facteurs de croissance » régulent la prolifération cellulaire.

Les facteurs de croissance agissent en se liant à des protéines réceptrices situées à la surface de la membrane plasmique qui forme la limite externe de toutes les cellules. Différents types de cellules ont divers récepteurs de membranes plasmiques et répondent donc à différents facteurs de croissance. Lorsqu'un facteur de croissance se lie à son récepteur, il déclenche un processus à plusieurs étapes : des protéines relaient des signaux qui

déclenchent des changements moléculaires qui stimulent la croissance et la division des cellules. Dans les cellules normales, la croissance est bien régulée.

Le cancer est souvent qualifié de « maladie à prolifération massive » parce qu'il implique des cellules qui se divisent et prolifèrent de façon incontrôlée. Les signaux provenant des facteurs de croissance deviennent dérégulés, et les cellules cancéreuses produisent des molécules qui stimulent leur propre prolifération. De nombreux facteurs, y compris des gènes ayant muté connus sous le nom d'« oncogènes », contribuent à ce processus que les chercheurs tentent toujours de comprendre.

2. Échappement aux supresseurs de croissance



De nombreux gènes qualifiés de « supresseurs de tumeur » agissent pour empêcher ou inhiber la prolifération de cellules; leur fonction est à l'opposé de celle des facteurs de croissance. Cependant, les cellules cancéreuses échappent à ces gènes supresseurs de tumeur ou les inactivent, ce qui leur permet de continuer à se diviser de façon incontrôlée.

3. Résistance à la mort cellulaire



La croissance tumorale est influencée non seulement par le taux de prolifération cellulaire, mais aussi par le taux de mort cellulaire. Les cellules saines ont la capacité innée à provoquer leur « suicide assisté » ou mort cellulaire programmée (appelée « **apoptose** »). Si des cellules commencent à agir de façon anormale, des signaux sont envoyés pour causer leur mort.

L'apoptose est le mécanisme de défense naturelle du corps contre le cancer. En général, les cellules qui deviennent endommagées à cause de rayonnements, d'un traumatisme ou de dommages oxydatifs – qui provoquent souvent le type de mutations de l'ADN qui mènent au cancer – déclencheront le processus d'apoptose de façon préventive. En revanche, les cellules cancéreuses restreignent ou parfois passent outre ce mécanisme de protection. Pour survivre, il est essentiel que les cellules cancéreuses échappent à l'apoptose. Près de la moitié des cancers humains comportent des mutations du gène p53, une protéine essentielle de la voie apoptotique qualifiée de « gardien du génome ».

4. Favorisation de l'immortalité répllicative



À mesure que les cellules normales vieillissent, les extrémités de leurs chromosomes (appelées « **télomères** ») commencent à se dégrader et à raccourcir, ce qui signale à la cellule de mourir. Cela semble faire partie du processus normal de vieillissement des cellules. Toutefois, les cellules cancéreuses ont élaboré un moyen de se diviser indéfiniment – les rendant pratiquement immortelles – en maintenant la longueur des télomères au-dessus d'un seuil critique.

Les cellules cancéreuses ont diverses façons d'enrayer la dégradation des télomères, mais la plus courante consiste à activer une enzyme appelée « télomérase », qui protège les extrémités des chromosomes. La longue vie des cellules cancéreuses est un des éléments qui leur permet de proliférer et de se propager partout dans le corps.

Caractéristiques facilitantes

5. Inflammation causée par la tumeur



Alors que le système immunitaire agit pour contenir les cellules cancéreuses, il peut aussi augmenter l'efficacité des réponses inflammatoires qui permettent à ces cellules de proliférer. Les cellules du système immunitaire peuvent prendre par erreur les tumeurs pour des « plaies qui ne guérissent pas » et, involontairement, les aider à survivre, à se réparer et à croître de façon plus agressive.

6. Instabilité génomique et mutation



Les cellules cancéreuses perdent leur intégrité génomique, ce qui désorganise le programme encodé dans l'ADN. Dans les cellules cancéreuses, des protéines essentielles qui empêchent normalement la corruption de l'ADN se réorganisent et s'endommagent.

À mesure que les cellules cancéreuses augmentent leur taux de mutation, elles échappent au système du corps visant à maintenir l'intégrité du génome. L'instabilité génomique est inhérente à de nombreuses cellules cancéreuses et entraîne une énorme hétérogénéité non seulement entre les tumeurs, mais également à l'intérieur d'une seule tumeur.

Microenvironnement tumoral (à l'extérieur de la tumeur)

7. Induction de l'angiogenèse



Les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'avoir accès à leurs propres apports de sang et de vaisseaux sanguins par l'intermédiaire d'un processus appelé « angiogenèse tumorale ». En déclenchant le développement d'un réseau de vaisseaux sanguins pour fournir à une tumeur des éléments nutritifs et de l'oxygène et éliminer les déchets, une masse localisée de cellules tumorales devient invasive et métastatique.

8. Activation de l'invasion et des métastases



Les cellules cancéreuses corrompent les fonctions normales de développement et d'homéostasie en les détournant à leurs propres fins. Les tumeurs sont composées d'une variété de cellules corrompues et recrutées pour fonctionner dans un microenvironnement complexe.

Les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'envahir d'autres tissus et de coloniser d'autres organes. Elles peuvent se propager dans tout l'organisme et perturber le fonctionnement de tissus et d'organes normaux. C'est cette caractéristique distinctive qui rend le cancer si difficile à traiter avec succès.

9. Dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire



Les cellules ont besoin d'énergie pour remplir des fonctions telles que l'absorption d'éléments nutritifs, la réponse à des changements dans leur environnement et le maintien d'un environnement interne stable (homéostasie). Les cellules cancéreuses alimentent leur prolifération différemment des cellules normales.

Leur prolifération chronique est favorisée par l'« alimentation en glucose », qui est un processus par lequel les cellules cancéreuses semblent reprogrammer leur métabolisme en mobilisant des transporteurs à la surface de leur membrane cellulaire pour augmenter l'absorption et l'utilisation du glucose riche en énergie.

10. Échappement à la destruction par le système immunitaire



En général, le système immunitaire de l'organisme, en état d'alerte permanente, détecte et détruit les cellules anormales et endommagées avant qu'elles deviennent des tumeurs cancéreuses. Toutefois, les cellules cancéreuses peuvent s'adapter pour échapper au système immunitaire et désactiver les éléments mêmes que ce système dépêche pour les éliminer.

Références :

- Hanahan, D. et Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
- Hanahan, D. et Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.

Pour entendre messieurs Weinberg et Hanahan eux-mêmes parler des caractéristiques distinctives :

- National Cancer Research Institute (NCRI). *Robert Weinberg – Hallmarks of Cancer. (YouTube)* 8 novembre 2010 [3:43 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=RP4js-yYK2U> (en anglais seulement)
- Technion. *Douglas Hanahan Hallmarks of Cancer – Applications. (YouTube)* 1^{er} décembre 2016 [24:39 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=NWcv1r2cglI> (en anglais seulement)

Voici autres vidéos qui offrent des bons aperçus de la biologie du cancer et qui vous aideront à mieux comprendre les caractéristiques distinctives.

- Science étonnante. *Le cancer. (YouTube)* 6 juillet 2017 [23:07 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=gxtqGhhomQE>
- Olivier Roca. *Développement du cancer : mécanisme de la tumeur. (YouTube)* 27 mars 2020 [5: 52 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=Qsn3efv9r2M>
- CancerQuest – Emory University. *Animated introduction to cancer biology (full documentary). (YouTube)* 2 octobre 2013 [12:07 minutes] <https://www.youtube.com/watch?v=46Xh7OFkkCE> (en anglais seulement).

Révisure : Louisa Salemi, Ph. D.
Date de la dernière révision : 30 octobre 2019