

# Les cellules impliquées dans la progression tumorale

Les carcinomes baso-cellulaires, les carcinomes épidermoïdes cutanés et les mélanomes constituent la majorité des cancers cutanés. Les carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers humains. Le mélanome, plus rare (environ 7000 nouveaux cas par an en France), est potentiellement beaucoup plus grave.

## La cellule cancéreuse

Plusieurs scénarios restent proposés pour le développement des cancers cutanés.

La théorie la plus ancienne propose que la cellule cancéreuse se développe à partir d'une **cellule différenciée de l'épiderme**, qu'il s'agisse du kératinocyte pour les carcinomes baso-cellulaires ou les carcinomes épidermoïdes ou du mélanocyte pour le mélanome.

Dans une théorie plus récente et plus séduisante, la cellule cancéreuse dériverait de la **transformation de cellules souches précurseurs** ou **cellules germinatives** présentes au niveau de l'épiderme au niveau du « bulge » (ou renflement) du follicule pileux rattaché à la gaine folliculaire externe et qui est le site des cellules souches folliculaires.

## Transformation

Le processus cancéreux est caractérisé par une **prolifération anormale de cellules** appartenant initialement à un même clone cellulaire.

Ces cellules ont subi des évènements génétiques conduisant à leur transformation définie notamment par un pouvoir illimité de prolifération (immortalité) et ont la capacité d'induire au laboratoire des tumeurs chez des souris immunodéficientes (tumorigénicité).

Le processus de transformation est un processus multi-étapes résultant d'anomalies génétiques (mutations, délétions, amplifications génomiques) ou épigénétiques au niveau de gènes contrôlant étroitement la vie et la mort des cellules.

Ces anomalies sont parfois présentes dès la naissance dans le cadre de certaines génodermatoses (maladies cutanées de transmission génétique), c'est le cas du syndrome de Gorlin, avec mutation germinale du gène *patched* et prédisposant aux carcinomes basocellulaires.

La plupart vont être acquises successivement durant la vie (mutations somatiques) et peuvent être induites par des carcinogènes (UV, virus, substances chimiques etc..) ; elles vont conférer à la cellule cancéreuse des avantages en terme de croissance.

On distingue :

- ✓ les **oncogènes**, dont le pouvoir transformant est associé à un gain de fonction : activation de la prolifération cellulaire dans le processus de cancérisation (exemple RAS, BRAF)
- ✓ les **gènes suppresseurs de tumeurs**, dont le pouvoir transformant est liée à une inactivation l'inactivation favorise la prolifération cellulaire (par exemple p53, p16, *patched*).

Ainsi au cours des carcinomes épidermoïdes cutanés le gène suppresseur de tumeur p53 est muté dans plus de 50% des cas. Il s'agit volontiers de mutations UV induites survenant précocement dans l'oncogenèse.

Dans les carcinomes des muqueuses, l'inactivation de p53 est également un évènement fréquent, liée à l'infection par des papillomavirus oncogènes et non aux UV.

Le locus p16ink4a/p14ARF est altéré dans 12 p. 100 des carcinomes cutanés, et plus particulièrement dans le carcinome épidermoïde (22 p. 100).

Le gène patched est un gène du développement codant pour un récepteur membranaire impliqué dans une voie d'activation cellulaire : la voie patched/sonic hedgehog. Cette voie est activée dans 90% des carcinomes basocellulaires.

Au cours des mélanomes, de nombreux oncogènes peuvent être impliqués dans le processus de transformation comme BRAF (50% des mélanomes) ou RAS (20% des mélanomes), tous deux activant une voie importante de la prolifération cellulaire, la voie MAPKkinase.

Parmi les gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans le mélanome, le locus p16ink4a/p14ARF est fréquemment altéré, de même que PTEN (phosphatase and tension homolog deleted on chromosom TEN), phosphatase qui inhibe la voie de signalisations AKT/PI3Kinase.

### Invasion et métastase

La plupart des cellules tumorales ont la capacité de franchir la lame basale, d'envahir les tissus avoisinants et éventuellement de métastaser. C'est le cas de certains carcinomes épidermoïdes et des mélanomes. Par contre, les carcinomes basocellulaires peuvent être localement invasifs mais ne métastasent pas.

Les processus d'invasion et de métastase (par voie lymphatique et sanguine) dépendent peu de nouveaux évènements génétiques au niveau de la tumeur ; ces processus sont surtout sous le contrôle d'un processus appelé « **transition épithelium mésenchyme** » durant lequel la cellule tumorale acquière de nouvelles propriétés migratoires lui conférant un phénotype de cellule mésenchymateuse.

Ce phénomène complexe, encore mal compris et qui joue un rôle fondamental dans les processus physiologique de l'embryogénèse, va associer :

- l'expression de certaines molécules d'adhésion comme la E-cadhérine,
- l'expression de certains facteurs de transcription importants dans l'embryogénèse comme snail, slug
- l'expression du facteur de croissance TFG $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ).

Le processus de transformation dépend donc largement de signaux donnés à la cellule tumorale par son microenvironnement et notamment par les cellules mésenchymateuses (myofibroblastes, cellules endothéliales) composant le stroma tumoral.

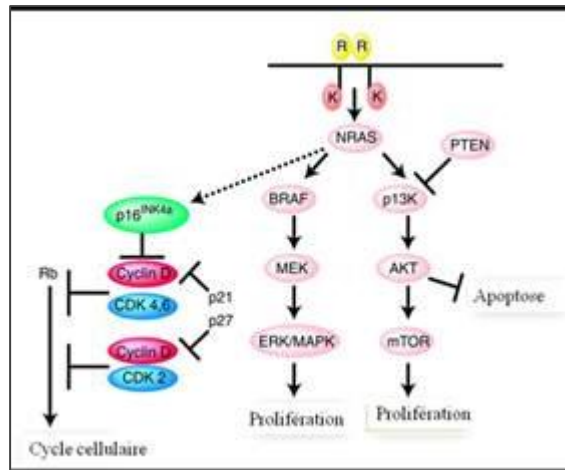
### Les voies activées au cours de la transformation et l'invasion tumorale

On peut distinguer schématiquement au moins 6 grands processus participant à la transformation et l'invasion tumorale :

- ✓ **Indépendance pour la prolifération vis-à-vis des facteurs de croissance**, du fait souvent d'une activation constitutive des voies de signalisation conduisant à la prolifération, sans besoin de signal extérieur. Ainsi la voie MAPK kinase est fréquemment activée au cours des mélanomes sans recours à des facteurs de croissance, du fait des mutations des oncogènes BRAF ou RAS. (cf. figure 1)
- ✓ **Echappement au processus d'apoptose** (mort cellulaire programmée). Ainsi les cellules de mélanome expriment souvent les molécules antiapoptotiques de la famille Bcl2.
- ✓ **Insensibilité aux processus physiologiques rétrocontrôlant la prolifération cellulaire**, liées par exemple à l'inactivation des gènes suppresseurs pRb ou p16 contrôlant le cycle cellulaire
- ✓ **Augmentation de l'angiogenèse** c'est-à-dire de la formation de néovaisseaux indispensables à la croissance tumorale
- ✓ **Activation de l'invasion et du processus métastatique**
- ✓ **Instabilité génomique** liée entre autres à des anomalies de fonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN

Figure 1

Exemple de voies de signalisation, oncogènes et gènes suppresseurs impliqués dans le mélanome : voie de la MAP kinase (la mutation de l'oncogène Braf est fréquente au cours du mélanome et constitue une cible thérapeutique).



L'immunosurveillance, l'inflammation

Les tumeurs comportent en règle un infiltrat inflammatoire et on a pu mettre en évidence des réponses immunitaires humorales ou cellulaires dirigées contre les antigènes tumoraux.

Le **mélanome** a fait l'objet de beaucoup de recherches dans ce domaine. On trouve fréquemment au niveau des tumeurs de mélanome des lymphocytes CD4+ et des lymphocytes CD8+ ; une forte proportion de cellules dendritiques immatures (CD1a+, S100) est détectée à la périphérie des lésions de mélanome primitif cutané, le plus souvent en contact étroit avec les cellules de mélanome.

Malheureusement le mélanome a développé des mécanismes multiples d'échappement à l'immunosurveillance comme la perte d'expression d'antigènes d'histocompatibilité ou la synthèse de cytokines suppressives comme l'IL-10 ou le TGFβ.

Plus récemment, il a été montré un lien entre **inflammation** et **oncogénèse**.

Ainsi il existe des pathologies inflammatoires chroniques qui font le lit du cancer, comme par exemple les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, ou bien au niveau de la peau l'exceptionnelle transformation des plaies chroniques comme les ulcères de jambe en carcinomes épidermoïdes cutanés.

Mais il existe aussi un lien plus large liant inflammation et cancer. Ainsi l'activation de beaucoup d'oncogènes va induire la production de cytokines, chémokines et cyclooxygénase 2, aux capacités pro inflammatoires avec recrutement au niveau de la tumeur de différents leucocytes dont des cellules myéloïdes à capacités immunosuppressives.

**Au total, la formation des cancers cutanés est un processus multi étapes conduisant à des altérations des cellules tumorales elles-mêmes, au sein d'un microenvironnement susceptible de participer activement au processus d'invasion et de métastase.**