

Préhistoire du Cancer ?

Des tumeurs osseuses chez les dinosaures ?

Préhistoire du Cancer ?

Bruce Rothschild, du Northeastern Ohio Universities College of Medicine (Rootstown, Etats-Unis), a analysé, par rayons X, 10.000 os de dinosaures provenant de plus de 700 spécimens de musées d'Amérique du Nord



Hypothèse

==> ils mangeaient
des conifères
==> substances
cancérigènes

Hypothèse controversée par David Norman

Préhistoire du Cancer ?

10 000 ans avant J.C. : un cancer osseux de l'humérus a été mis en évidence sur un guerrier de l'âge du fer (Munsigen en Suisse)

5000 ans avant J.C. : Traces de tumeurs de la peau sur un crâne
==> Province Semnan en Iran

Cancer et Egypte

Plusieurs cas de pathologie cancéreuse

- ⇒ Papyrus égyptiens datant de –3500 avant Jésus-Christ,
 - ⇒ Description de tumeurs du sein traités par cautérisation
- ⇒ Ecrits mésopotamiens, indiens, et persans.

Déconseille d'enlever une grosse tumeur de la cuisse
==> risque d'être fatal au malade.

Scanners sur momie de - 2300 ans (années 80)

⇒ **Tumeur à la jambe**

le papyrus Ebers_
1 500 ans avant J.C.

Histoire du Cancer

4^{ème} siècle av JC en grèce

⇒ **Hippocrate** donne le nom de "carcinome" : Crabe, écrevisse

⇒ des grosseurs qui semblaient être des tumeurs malignes fatales

Analogie avec le crabe

ténacité de la tumeur	↔	les pinces du crabe ne lâchent pas
Progression inexorable	↔	la marche du crabe
caractère destructeur	↔	la voracité du crabe

Aspect de certaines tumeurs ↔ Forme de crabe

de « squirre » : Dur durci

⇒ forme de cancer de consistance dure (épithéliome)

Histoire du Cancer

Celsus (28 av. J.-C. à 50 ap. J.-C.)



Médecin romain

« *carcinus* »



traduit en latin « *cancer* » (crabe, écrevisse, cancre)
Ulcérations malignes avec pénétration profonde

« *carcinoma* »



néologisme du grec
Lésions prémaligènes et malignes superficielles.

Histoire du Cancer

Galien (130-200)

« *oncos* »(grec) ⇒ grosseur ou une tumeur d'allure maligne.

⇒ Cancer est une solidification de la bile noire à différents endroits,
4 humeurs du corps humain : le sang, la bile jaune, la bile noire,
le phlegme.

la **bile noire** produite par la rate, siège des « humeurs noires »
Surproduction : Mélancolie.

la **bile jaune** produite par le foie
Surproduction : Colère..

Histoire du Cancer

A l'origine de la notion qui perdure pendant quinze siècles

- ⇒ le cancer est une maladie générale dont seules les manifestations sont locales.
- ⇒ Chirurgie inefficace pour le traitement (Métastases)
 - ⇒ Purge pour dissoudre la bile noire
- ⇒ Au moyen âge, querelle permanente entre les chirurgiens sur la nécessité d'une intervention chirurgicale

Ambroise Paré (1509-1590)

Au 16ème siècle,
métastases

⇒ manifestations locales de l'humeur noire.

Médecine Arabe et Cancer

Notions modernes de Cancérologie

Avicenne (980-1037) Bagdad

Décrit



l'augmentation lente du cancer



l'envahissement et destruction des tissus adjacents

Médecine Arabe et Cancer

Notions modernes de Cancérologie

Albucasis (1013-1106) Cordoue

- ⇒ excision du cancer si début d'évolution et situé dans une partie accessible
- ⇒ cautérisation des tissus avoisinant la tumeur enlevée.
- ⇒ ne rien faire pour les lésions avancées

Cancer au XVII^{ème} Siècle

XVI^{ème} siècle ==> fin de l'interdit religieux de disséquer les cadavres.

Avancées

⇒ Découverte du système lymphatique

Descartes ⇒ la lymphe en se coagulant (pas la bile noire) responsable de la formation des tumeurs.

Recul

Sennert (1572-1637)

⇒ Le cancer est contagieux!

Les cancéreux exclus de nombreux hôpitaux pendant près de 2 siècles.

XVIII^{ème} siècle la grande avancée

John Hunter (1728-1793) chirurgien anglais



Pas la lymphe coagulée



Notion de lymphe active "suant" hors des vaisseaux

XVIII^{ème} siècle la grande avancée

Henri Francois le Dran (1685-1770) chirurgien français

- ⇒ Fin de cancer maladie générale : Le cancer pathologie locale
 - ⇒ S'étendant via les canaux lymphatiques
 - ⇒ vers les ganglions lymphatiques.
 - ⇒ Notion floue de métastases

- ⇒ Préconisait l'excision de la tumeur et des ganglions lymphatiques axillaires.
 - ⇒ si envahissement des ganglions axillaires
 - ⇒ pronostic défavorable

Xavier Bichat (1771-1802)

- ⇒ Précise la notion de métastases
 - ⇒ Différentes localisations du cancer : une seule maladie touchant le même tissu mais dans différents organes.

Sémantique et Cancer

"cancer" est très ancien

Pas de signification scientifique dans la nomenclature des maladies.

⇒ Correspond à un grand nombre de maladies différentes avec une étiologie et des manifestations très variées

idem pour carcinomes, oncos, etc

⇒ Sémantique conservée au travers des siècles

Mais évolution au cours du temps ⇒ maladie

⇒ de l'organisme

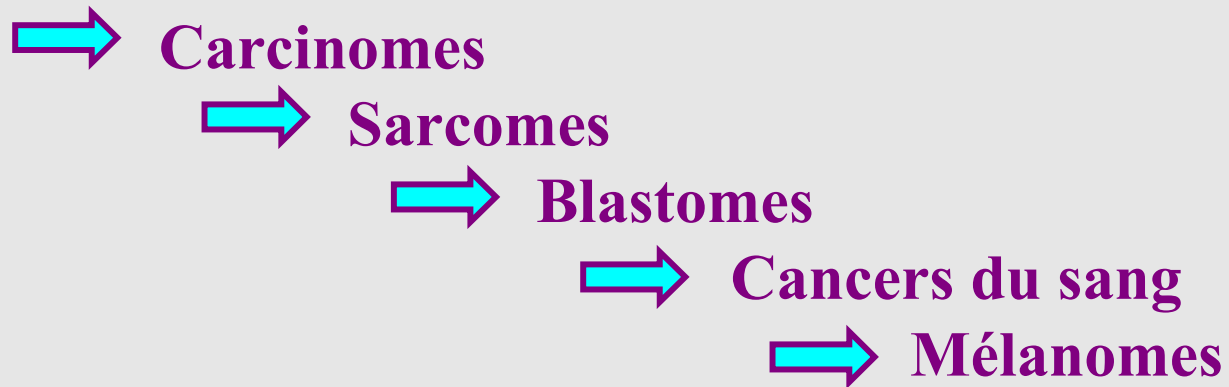
⇒ du tissu

⇒ de la cellule

⇒ de son noyau

Sémantique et Cancer

Grands types de tumeurs



Sémantique et Cancer

Sarcome : Ostéosarcome, fibrosarcome, etc
→ Tissu conjonctif

Carcinome : Tératocarcinome, Adénocarcinome
→ Tissu épithéliale

Blastome : Neuroblastome
→ Tissu «embryonnaire »

Sémantique et Cancer

Cancer du sang

Lymphome



Lymphocytes différenciés

Leucémie



**Cellules de la moelle osseuse
non totalement différenciées**

Mélanomes

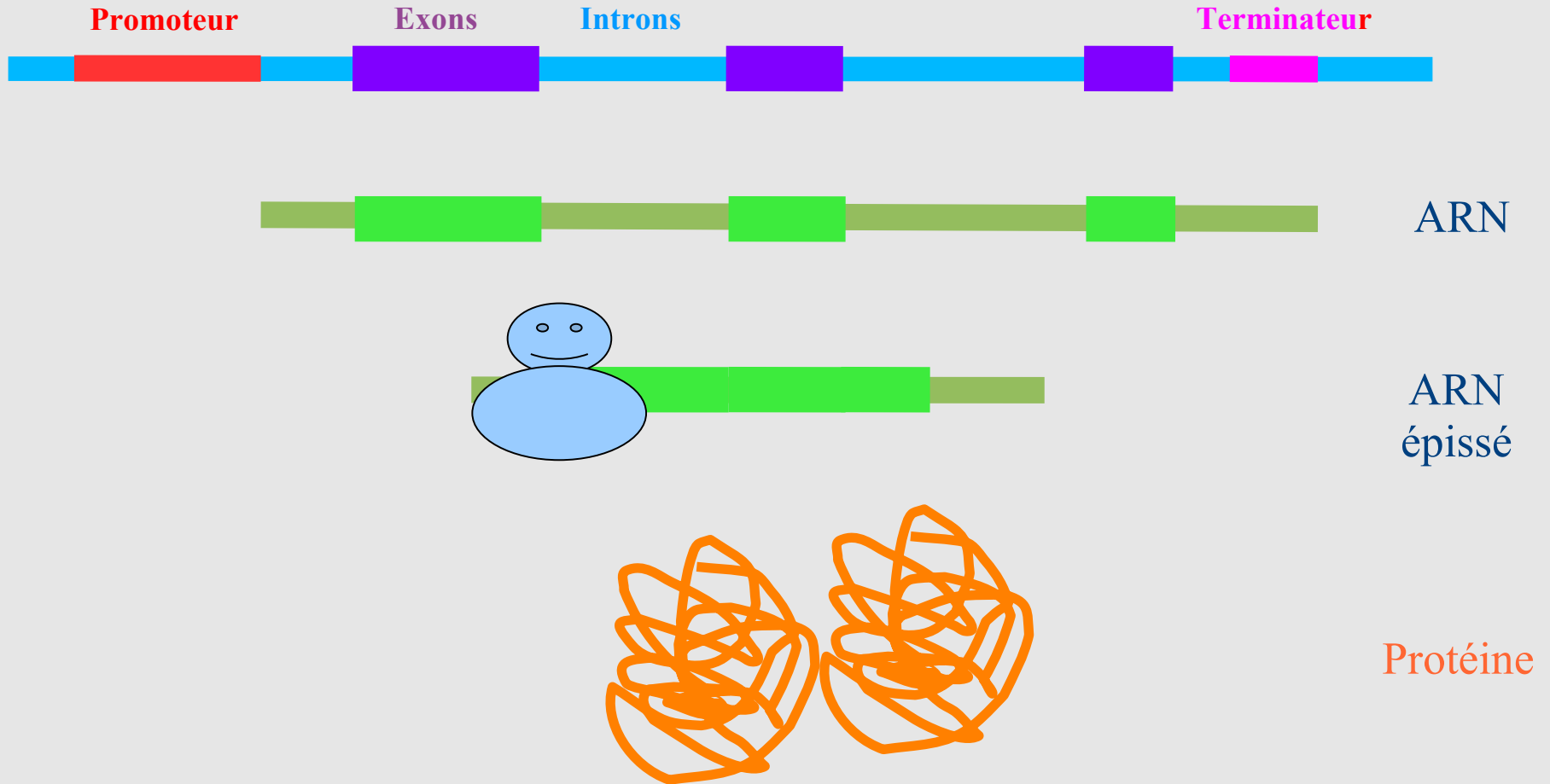


Mélanocytes

Gènes et Cancer

Gènes et Cancer

Qu'est ce qu'un gène ?



Gènes et Cancer

Suppresseur de tumeur :

- ⇒ Gènes contrôlant le cycle cellulaire (p53, Rb...)
- ⇒ Evitent qu'il s'emballe (proapoptotique)

Proto-oncogène :

- ⇒ Gène présent normalement dans le génome d'une cellule
- ⇒ Impliqué dans l'activation du cycle cellulaire
- ⇒ la prolifération des cellules

Gènes et Cancer

 Oncogène

SI ACTIVE ou DEREGLÉ suite

 à une mutation

 à une translocation

 à l'insertion d'un promoteur viral actif

Oncogènes et Cancer

Mutation du Proto-oncogène



Mutation ponctuelle



ARN



Protéine plus active

Oncogènes et Cancer

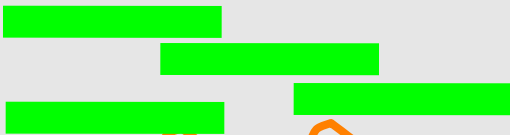
Dérégulation du Proto-oncogène

Promoteur non régulé

→ Translocation

Promoteur viral

→ intégration d'un virus

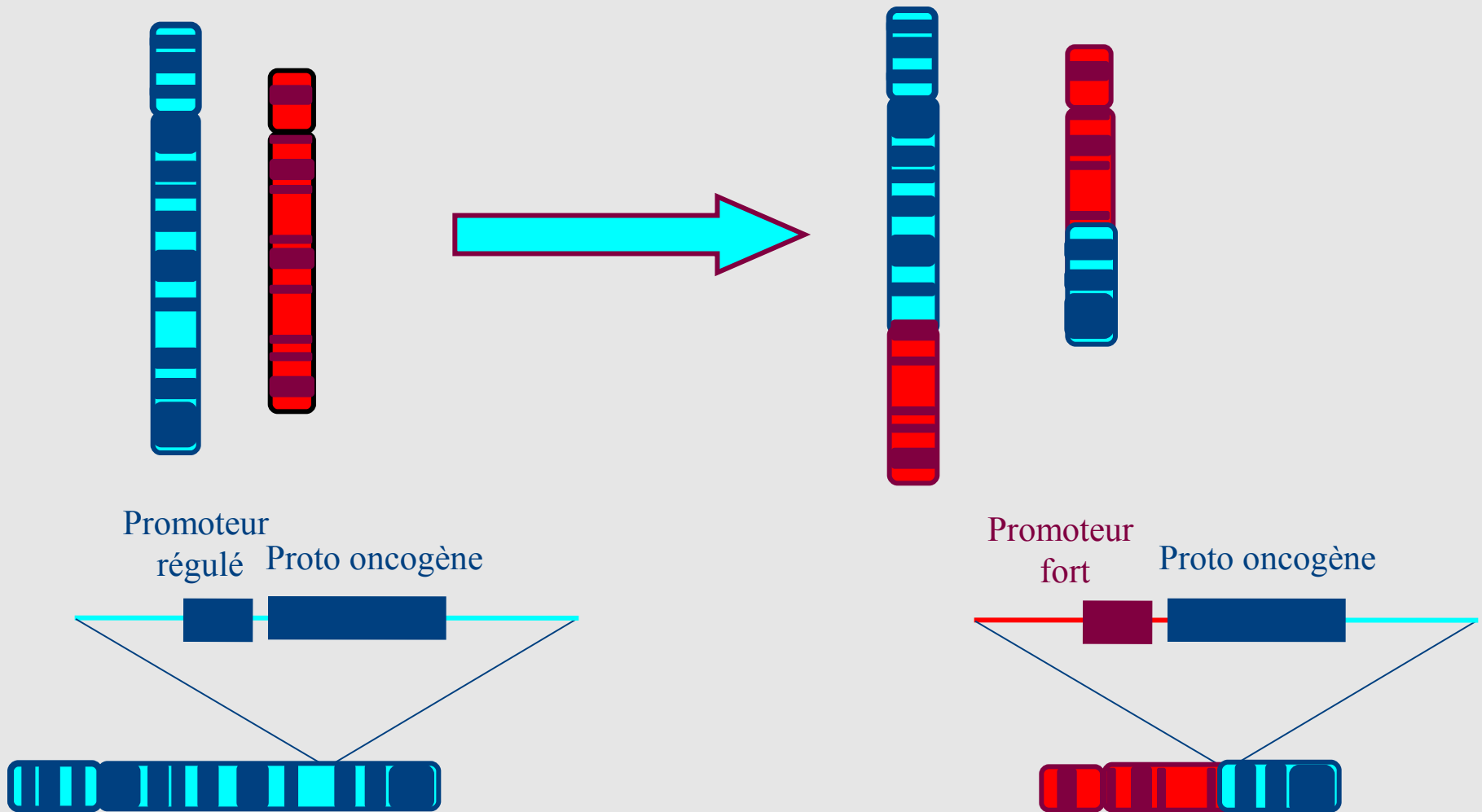


ARN ↗



Oncogènes et Cancer

Translocation activant un Proto-oncogène



Oncogènes et Cancer

Translocation activant un Proto-oncogène

Exemple : le lymphome de Burkitt

Proto oncogène impliqué  c-Myc

c-Myc  Rôle double cellule normale

Selon le partenaire  Stimulation du cycle cellulaire
Déclenchement de l'Apoptose

c-Myc surexprimé  **Prolifération des cellules**

Oncogènes et Cancer

Translocation activant un Proto-oncogène

Exemple : le lymphome de Burkitt

3 translocations impliquées

+ fréquente



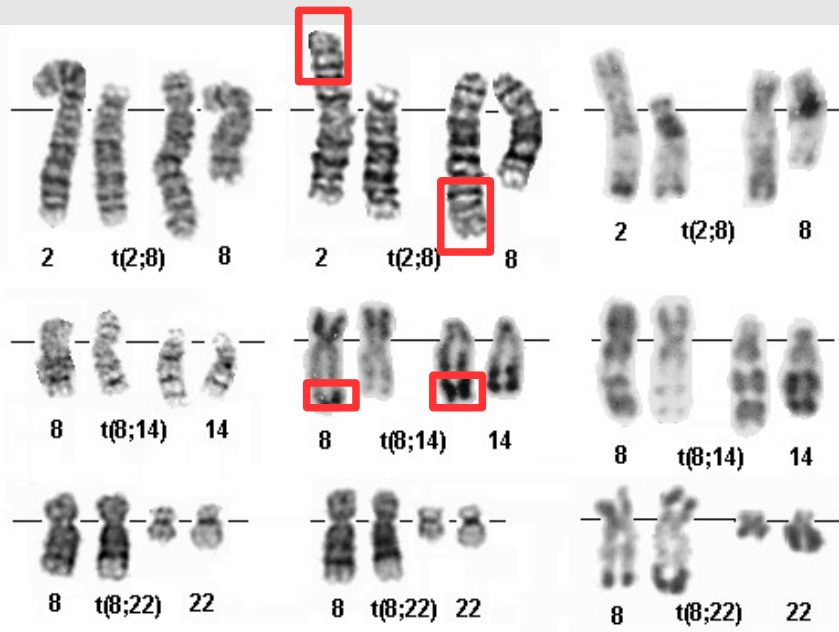
t(8;14)(q24;q32)

Aussi



t(2; 8)(p12; q24)

t(8; 22)(q24;q11)



Point de cassure



chromosome 8



toujours q24



devant c-myc

Oncogènes et Cancer

Translocation activant un Proto-oncogène

Exemple : le lymphome de Burkitt

3 translocations

c-myc (chromosome 8)

➔ **Sous contrôle Promoteur d'une chaîne d'immunoglobuline(14, 2 ou 22)**

t(8;14)(q24;q32)



Promoteur fort en lymphocyte B

Chaîne lourde locus IGH

t(2; 8)(p12; q24)



Chaîne légère kappa locus IGK

t(8; 22)(q24;q11)



Chaîne légère lambda locus IGL

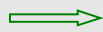
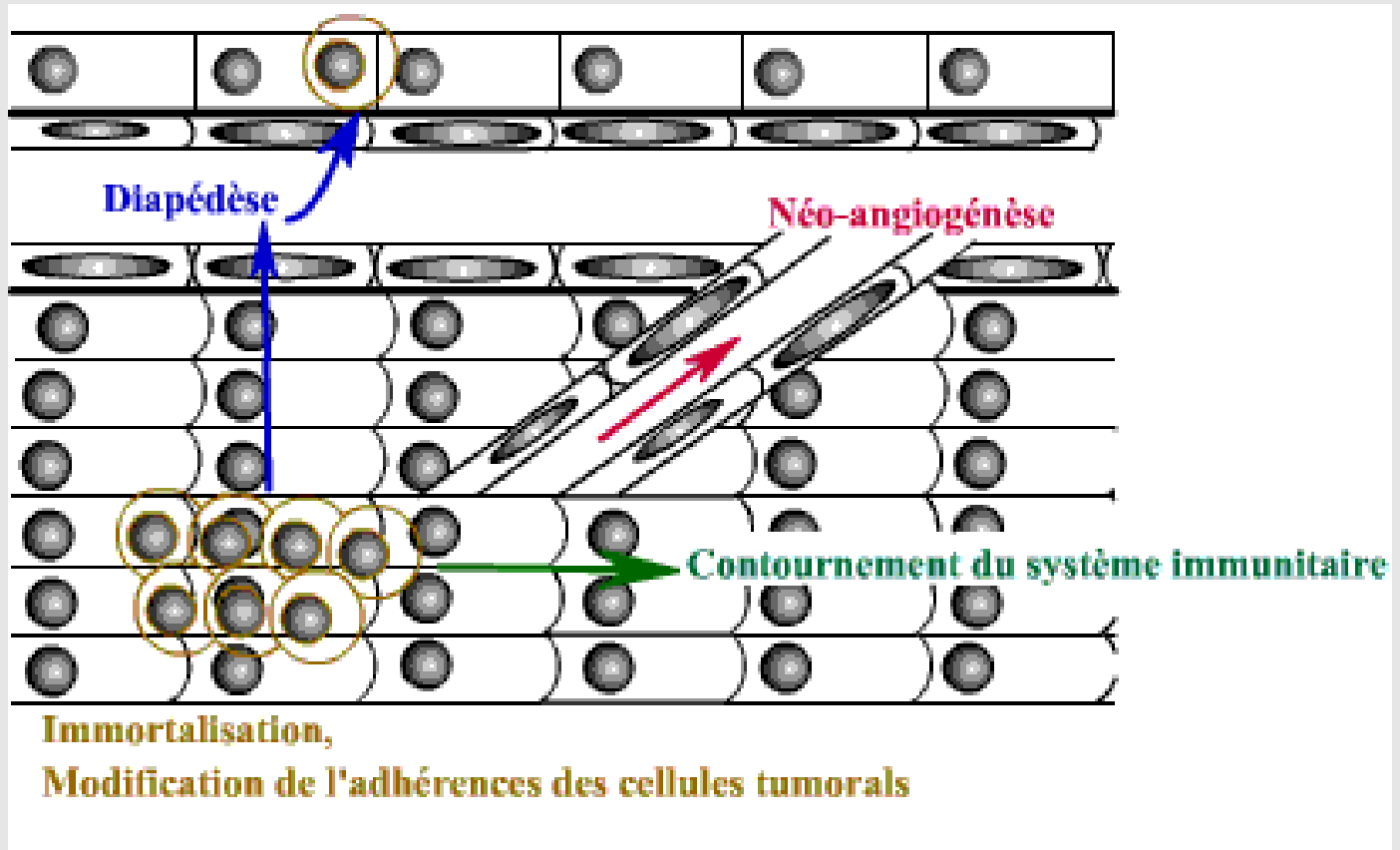
Oncogènes et Cancer

Amplification génique (phase tardive)



Oncogenèse

Processus tumoral



Formation de
métastases



Tumeur
maligne

Oncogenèse

Cancer



Multifactoriel



Mise en place progressive



**Accumulation de mutations
de modifications chromosomiques
etc**

Virus et Cancer

Oncogenèse Virale

- Concernent différentes familles virales :

Génome ADN

- => Papillomavirus et polyomavirus (SV40)
- => Adénovirus
- => Herpesvirus (HHV8, EBV, MDV, SimianHV)
- => Hepadnavirus (HBV)
- => Poxvirus

Génome ARN

- => Rétrovirus
- => Flaviviridae - Hepacivirus (HCV)

Rétrovirus et Cancer

Chez les animaux tumeurs et virus == > lien ancien

Chez le poulet :

1908 Danois Ellermann et Bang

Transmission d'un poulet à un autre de la
leucose aviaire : leucémie du poulet

• **1911 Rous**

Transmission du sarcome aviaire par injection du virus

→ Sarcome de Rous

→ **prix Nobel 1967**

Rétrovirus et Cancer

Début du XX^{eme} Siècle

Pour la première fois sur des volailles

⇒ un virus pouvait donner un cancer

Oncornavirus



Rétrovirus

Rétrovirus et Cancer

En 1950 : Ludwig Gross

Travaux sur les virus de leucémies murines



Mise en place d'un programme de recherche sur la cancérologie virale au National Cancer Institut de Washington.

En 1980 : Gallow

Découverte du virus leucémique HTLV1.

Rétrovirus et Cancer

A l'origine de la découverte des oncogènes

 gène qui provoque ou favorise l'apparition de tumeurs.

JM Bishop, H Varmus et D Stehelin

1975 identification de v-src

=> premier **oncogène** viral identifié

1977 montrent que v-src analogue à c-src

=> **v-onc provient du génome de l'hôte**

Notion => les proto-oncogènes c-onc

=> gènes de la cellule peuvent devenir oncogènes

Virus et Cancer

En 1930 : Shope

Etude Analogue à Rous chez le lapin

==> identification d'un poxvirus.

1964 **EBV/lymphome de Burkitt**

1975 **HPV/Cancer col de l'utérus**

1980 **HBV intégré /cancer du foie**

Rétrovirus

ALV => rétrovirus oncogène lent

RSV => rétrovirus oncogène rapide

HTLV => rétrovirus humain => plus complexe

- **HTLV (Human T Leukemia Virus) :**

95 % des leucémies et lymphomes à cellules T sont liés à HTLV-1

Rétrovirus

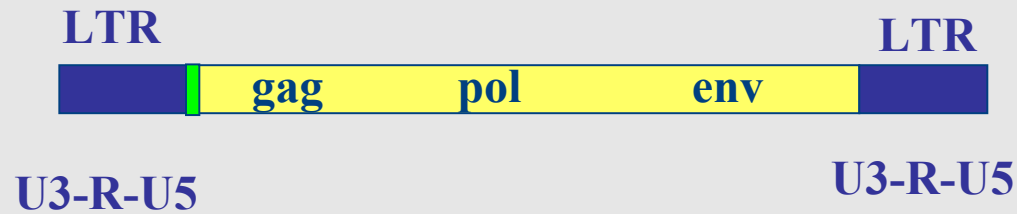
ALV => rétrovirus oncogène lent

RSV => rétrovirus oncogène rapide

HTLV => rétrovirus humain => plus complexe

Points communs :

-ARN viral d' une taille de 7-12 kb est linéaire, simple brin, non segmenté et de polarité positive,



-Gènes *gag*, *pol* et *env* codent pour les protéines de structure des virus et assurent sa réplication;

-Séquence **Ψ** => encapsidation

-LTR Promoteurs puissants

Papillomavirus

Le pouvoir transformant s'exprime chez l'hôte naturel et dépend de l'état de différenciation cellulaire

Animaux : BPV-4 (Bovine); CRPV (Cottontail Rabitt); COPV(Canine Oral)

Humains : HPV >200 types

- ✓ Forte spécificité d'hôte
- ✓ Tropisme cutané ou muqueux

Papillomavirus

Humains : HPV >200 types => Tropisme cutané ou muqueux

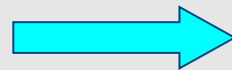
Verrues de la peau : 1, 2, 5, 17, 20

⇒ Epidermodysplasie verruciforme,
Evolution vers mélanome surtout si
immunodéprimé

Infections génitales : 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45

⇒ Cancer du col de l'utérus et du prépuce
80 % des cancers génitaux

10 à 50% des femmes infectées



2 à 4% développeront un cancer
dans une période de 20 à 50 ans

Facteurs de risques

- Génétiques
- Tabac
- contraception

Virus Hépatiques HBV/ HCV

Carcinome Hépatocellulaire

=> 8ème cause de Cancer dans le monde

- HBV (Virus de l'Hépatite B) : carcinome hépatocellulaire
35 à 50 % des carcinomes hépato-cellulaires liés à HBV
- HCV (Virus de l'Hépatite C) : carcinome hépatocellulaire
20 à 30 % des carcinomes hépato-cellulaires liés à HCV

Virus et Cancer

Herpes virus

- EBV (Epstein Barr Virus) : carcinome naso-pharyngé, lymphome de Burkitt
95 % des carcinomes naso-pharyngés sont liés à EBV
- HHV-8 (Herpès Virus 8) : sarcome de Kaposi 100 % des sarcomes de Kaposi sont liés à HHV-8
- MDV (Marek Disease Virus) : Lymphome T chez le poulet

Bactérie

- Helicobacter.pylori : cancer de l'estomac (carcinome gastrique ou lymphome gastrique) 42 % des cancers gastriques sont liés à H.pylori
- 75 % des lymphomes gastriques sont liés à H.pylori

Données du CIRC

Oncogenèse Virale

Virus responsables de 20 % des cancers humains

Second facteur de risque après le tabac

→ oncogène viral v-onc

→ intégration

→ effet indirect

Oncogène viral v-onc

Rétrovirus Transducteurs

Human Papillomavirus

Herpesvirus (MDV)

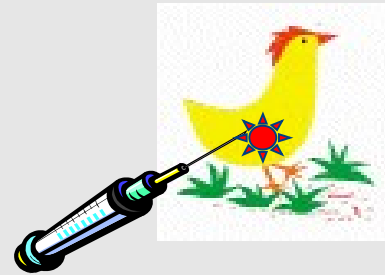
Rétrovirus Transducteur

- La nature de l'oncogène détermine le type de tumeur ;
- Chacun de ces *v-onc* correspond à un *c-onc* particulier.

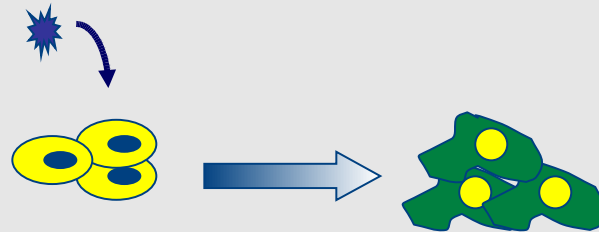
Rétrovirus Transducteur

=> **Oncogénèse Rapide**

In vivo => Apparition de la tumeur en
quelque jours



Le plus rapide des virus oncogènes



In vitro en 24 h

Rétrovirus Transducteur

Propriétés Communes aux rétrovirus transducteurs

=> Oncogenèse Rapide

- Période d'incubation courte
- v-onc d'origine cellulaire
- Fonction de transformation portée par le virus
- Site d'insertion +/- aléatoire du provirus
- Tumeurs polyclonale => fonction de l'intégration
- Efficacité de 100 %

Oncogènes viraux

HPV

2 protéines oncogènes **E6 et E7** **Blocage de Rb et p53**

EBV

2 protéines oncogènes **EBNA1 et 2** **Transactivateur**

HHV8

1 protéine oncogène **Cycline K** **Analogue de cycline D**

MDV

1 protéine **Meq** **Analogue de c-jun**

1 ARN **vTR** **Analogue de chTR**

Intégration virale

Rétrovirus Lents

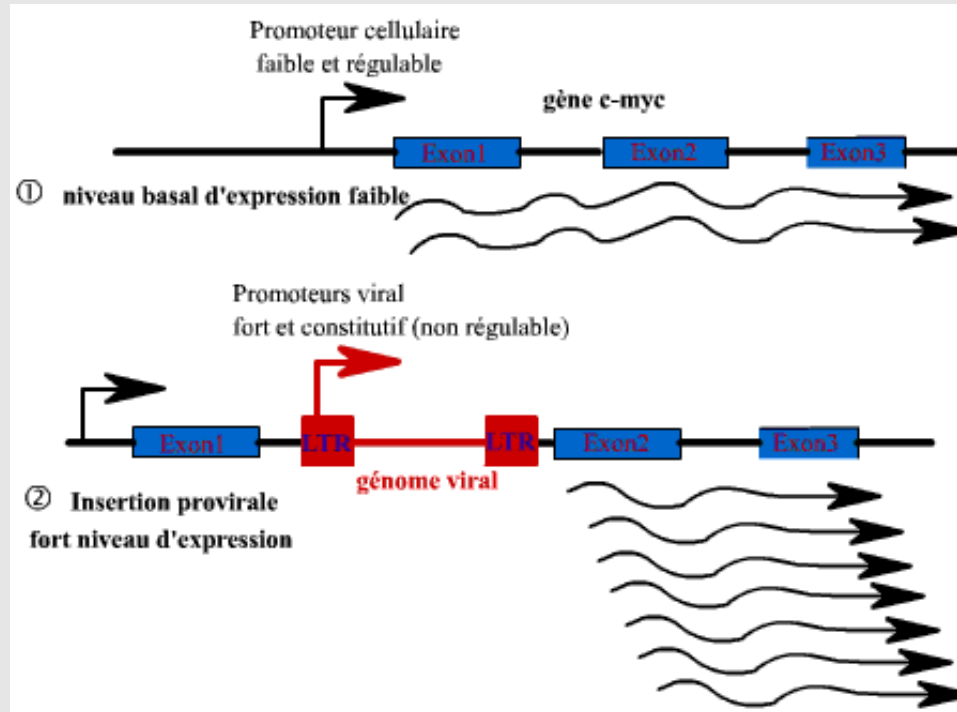
HBV

Papillomavirus

Rétrovirus Lents

Dérégulation de l'expression du proto-oncogène

==> Transformation de la cellule infectée



Le site d'insertion

=> détermine le processus de transformation de la cellule infectée

=> mutagenèse insertionnelle

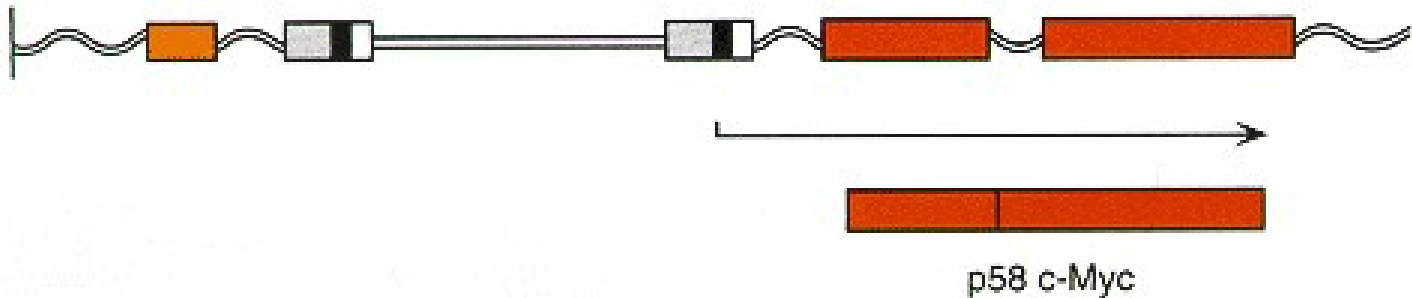


Rétrovirus Lents

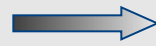
Exemple des Leucoses aviaires

- Activation de *c-myc* la plus fréquemment observée pour les lymphomes B aviaires

B. Proviral insertion



Rétrovirus Lents



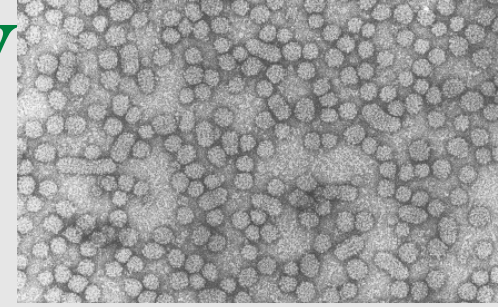
6 mois : 95 % sains

5% leucémiques

- Pas acquisition de pouvoir oncogène
- ALV n'est pas transformant
- ADN proviral intégré dans les cellules tumorale
- Intégration +/- aléatoire
- Tumeur clonale

=> Un seul événement insertionnel à l'origine de la tumorigenèse

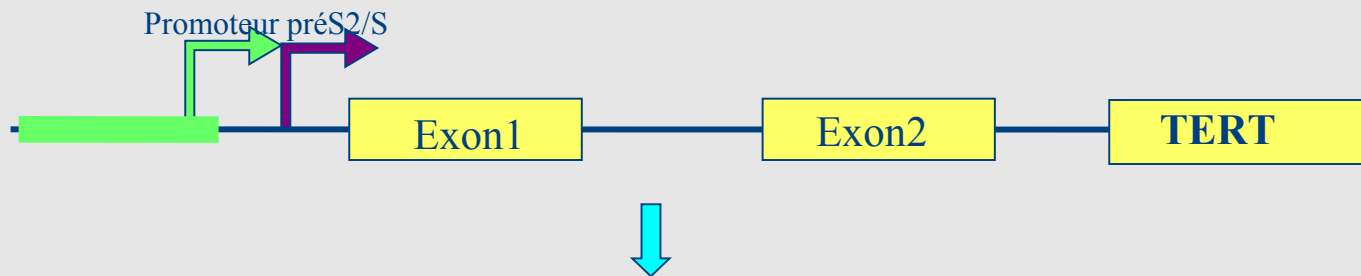
Hepadnavirus HBV



Mécanisme direct : Intégration => cis-activation

Intégration de HBV très précoce

=> Insertion dans le promoteur du gène (TERT, c-Myc, ...)



Expression de TERT dérégulée sous contrôle du promoteur de HBV

Effet Indirect

EBV

HBV

HCV

Rétrovirus HIV HTLV

Effet Indirect

EBV et Lymphome de Burkitt

- ⇒ chez les sujets immunodéprimés
(HIV, endémie paludique, transplantés)
- ⇒ Intense prolifération polyclonale des lymphocytes B infectés
- ⇒ Augmentation du risque de translocations chromosomiques
 - ⇒ notamment t(8 ;14)

Effet Indirect

Rétrovirus HTLV HIV

 Effet global sur l'immunité anti-tumorale...

Immunodépression favorise l'apparition de cancers

 plus de lutte contre les cellules cancéreuses.

Virus Hépatiques HBV/ HCV

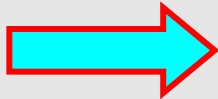
- Influence génétique importante.
 - ➔ 30% des infectés Hépatite chronique
 - ➔ 20% Hépatocarcinome
- 71% des Hépatocarcinome se développent à partir d'une cirrhose virale
 - ➔ lien avec HBV et/ou HCV chronique
 - ➔ validé par épidémiologie
- Hypothèses de nodules de réparation dérivants ???
 - ➔ Apparition de mutations pendant la réparation du foie
- En Chine 40% des cancers du foie => HBV sans cirrhose

Vaccins anti-cancer

Vaccins sous-unitaires

Pseudo-particules virales

HBV



HBs

HPV



HPV 6, 11, 16 et 18

Virus anti cancer

Dr Peter Forsyth : Canada.

Idée

➡ Utiliser le VSV (Virus de la stomatite vésiculaire)
pour lutter contre les gliomes malins

VSV virus bovin

➡ infectieux pour de nombreux animaux dont l'homme
(symptômes grippaux)

Gliome malin

➡ Tumeur cérébrale avec un pronostic très défavorable
➡ Moins d'un an

Virus anti cancer

Modification du VSV moins pathogène pour cellules saines

→ Toujours sensible à l'interféron alpha

Injection en IV permet de cibler la tumeur principale et les métastases également

Modèle souris et gliomes humains en culture

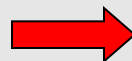
VSV tue les cellules cancéreuses

→ Produisent pas d'interféron

Peu d'action sur les cellules saines

→ Produisent de l'IFN alpha.

Stade de Laboratoire



essais chez l'homme prévus