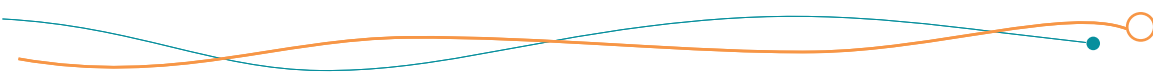


UE Cancérologie - DFGSM3



Pr. Pierre Saintigny

Université Claude Bernard Lyon 1

Centre Léon Bérard

Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon

pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

CRCL CENTRE DE
RECHERCHE EN
CANCÉROLOGIE
DE LYON

CENTRE
DE LUTTE
CONTRE LE CANCER **LEON
BERARD**

Item 291 – Cancérogenèse, oncogénétique

Liens d'intérêt

❖ Financements de projets de recherche

- Astra-Zeneca
- Roche
- Fondation Bristol-Myers-Squibb
- Novartis
- Illumina
- Omicure/ArianaPharma
- Owkin

❖ Membre du Conseil scientifique

- HTG molecular diagnostics
- ADMIR

UE CANCEROLOGIE

Responsables d'UE : P. SAINTIGNY, A. DUPRE

DATES ET HORAIRES	COURS	ITEM	ENSEIGNANTS	SALLE
COURS INTRODUCTIF : HISTOIRE NATURELLE DES CANCERS				
Mercredi 02/09 16h – 18h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 1/2]	Item 291	<i>Pierre Saintigny</i>	Amphi Revol (Bât principal RDC)
Lundi 7/09 15h - 17h	Prévention et dépistage des cancers	Item 290	<i>Aurélien Dupré</i>	Amphi C (Bâtiment Cier)
Mardi 8/09 13h - 15h	Diagnostic des cancers, signes d'appel incluant les syndrômes paranéoplasiques, investigations paracliniques incluant les marqueurs tumoraux sériques, caractérisation du stade, pronostic [illustrer imagerie dans quelques situations]	Item 292	<i>Isabelle Ray-Coquard</i>	Amphi B (Bâtiment Cier)
Vendredi 11/09 15h - 16h	Cancérogenèse, Oncogénétique [partie 2/2]	Item 291	<i>Pierre Saintigny</i>	Amphi 1
Vendredi 11/09 16h - 18h	Le médecin preleveur de cellules et/ou de tissus pour des examens d'anatomie et cytologie pathologiques	Item 293	<i>Pierre Saintigny</i>	Amphi 1
(bâtiment Cier)				
Mercredi 7/10 13h - 15h	Traitement des cancers radiothérapie, traitements médicaux des cancers (chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie).	Item 294	13h <i>Waissi Waisse</i> 14h <i>Pierre Saintigny</i>	Amphi A (Bâtiment Cier)
Mercredi 07/10 16h – 18h	La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade – Exemples pratiques	Item 290	16h <i>Pierre Saintigny</i> 17h <i>Aurélien Dupré</i>	Amphi A (Bâtiment Cier)
Vendredi 09/10 13h - 15h	Epidémiologie, facteurs de risque	Item 294	<i>Lucas de Crignis</i>	Amphi A (Bâtiment Cier)
Mercredi 04/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	13h <i>Gisèle Chvetzoff</i> 14h30 <i>Pierre Saintigny</i>	Amphi A (Bâtiment Cier)
Mercredi 18/11 13h - 15h	Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie [information, annonce, éthique, douleur, psycho-oncologie, nutrition]	Item 295	<i>Astrid Morel</i>	Amphi A (Bâtiment Cier)

ED Oncologie : Mercredi 25/11/2026

HORAIRES	GROUPE	ENSEIGNANTS	SALLES
Mercredi 25/11/26 14h00 – 15h30	Groupes 1 – 2 (60 étudiants)	<i>A. Dupré</i>	Amphi 1 Bis (Bâtiment principal 1 ^{er} étage)
	Groupes 3 - 4	<i>P. Saintigny</i>	Amphi Physique (Bâtiment principal RDC)
	Groupe 5 - 6	<i>Lucas de Crignis</i>	Amphi Carraz (Bâtiment principal 1 ^{er} étage)
	Groupe 7 – 8	<i>Emilie Natier</i>	Salle des pas perdus (Bâtiment principal 1 ^{er} étage)
	Groupes 9 – 10	<i>Claire Lou Fouche</i>	Salle RB-201 (Bâtiment principal 2 ^{ème} étage)
Mercredi 25/11/26 15h30 - 17h00	Groupes 11 – 12	<i>A. Dupré</i>	Amphi 1 Bis (Bâtiment principal 1 ^{er} étage)
	Groupes 13 - 14	<i>P. Saintigny</i>	Amphi Physique (Bâtiment principal RDC)
	Groupes 15 - 16	<i>Lucas de Crignis</i>	Amphi Carraz (Bâtiment principal 1 ^{er} étage)
	Groupes 17 – 18	<i>Emilie Natier</i>	Salle des pas perdus (Bâtiment principal 1 ^{er} étage)
	Groupes 19-20	<i>Claire Lou Fouche</i>	Salle RB-201 (Bâtiment principal 2 ^{ème} étage)



- CC : 15 questions, 20 min (rang A)
- ET : 30 questions, 45 min (rang A & B)

Objectifs pédagogiques (item 291)

- Décrire l'histoire naturelle du cancer
- Connaître les implications cliniques des données d'oncogénétique constitutionnelle et somatique
- Décrire les principales étiologies professionnelles des cancers et expliquer les principes de dépistage des cancers professionnels

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Éléments physiopathologiques	histoire naturelle des cancers	Connaitre les principaux mécanismes de cancérogénèse : initiation-promotion-progression / dysplasie - carcinome in situ - carcinome invasif / invasion locorégionale et dissémination métastatique / prédisposition - lésion précancéreuse
A	Définition	Connaitre la distinction entre cancer sporadique, familial et syndrome génétique de prédisposition au cancer	Généralités sur les formes familiales ou individuelles
A	Définition	Définitions - généralités sur les cancers professionnels	Connaitre la définition des cancers professionnels
A	Étiologies	Principaux facteurs de risque des cancers professionnels	Lister les principaux facteurs de risque de cancers professionnels (cancer bronchique, mésothéliome, tumeurs malignes de vessie et des voies urinaires, leucémies aiguës, tumeurs malignes cutanées, cancers naso-sinusiens, cancers du nasopharynx)

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Définition	Généralités: approche constitutionnelle et tumorale	Définir et distinguer variations somatiques et constitutionnelles,
B	Éléments physiopathologiques	physiopathologie des cancers sporadiques : facteurs de risque	Tabac soleil alcool inflammation chronique...
B	Éléments physiopathologiques	Biologie des cellules cancéreuses	Lister les caractéristiques principales des cellules cancéreuses, connaître le concept de cellule souche tumorale et de transition épithéliomésenchymateuse
B	Définition	Oncogène et gène suppresseur de tumeur	Connaître la définition et le rôle dans le processus de cancérisation d'un oncogène et d'un gène suppresseur de tumeur
B	Définition	Hétérogénéité tumorale	Définir le concept d'hétérogénéité génétique tumorale

Cancer : cancérogénèse, oncogénétique

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
B	Diagnostic positif	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome sein-ovaire	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome héréditaire sein-ovaire
B	Diagnostic positif	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome de Lynch	Connaitre les situations (cliniques et anamnestiques) devant faire suspecter un syndrome de Lynch - distinguer phénotype tumoral MSI et syndrome de Lynch
B	Définition	Polypose adénomateuse Familiale	Connaitre la définition du syndrome de Polypose Adénomateuse Familiale, les gènes à l'origine de ce syndrome
B	Éléments physiopathologiques	Principales anomalies génétiques	Définir et distinguer les principaux types d'anomalies génétiques observées dans les cellules cancéreuses - BRCA1-2 et Lynch
B	Prévalence, épidémiologie	Prévalence des cancers professionnels	Fréquence des expositions et part attribuable liée aux expositions professionnelles



Situations de départ (SDD) associé à l'item 291

- **178** Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique en cas de suspicion de cancer, de syndrome de prédisposition au cancer, ou de cancers professionnels
- **180** Interprétation d'un compte rendu d'anatomo-pathologie
- **181** Tumeurs malignes sur pièce opératoire/biopsie: la lecture d'un compte rendu d'anatomie pathologique doit permettre d'Identifier le cas échéant 1) la présence d'une pathologie prédisposant au développement de lésions cancéreuses, 2) l'existence d'une lésion précancéreuse et 3) l'existence d'une lésion cancéreuse invasive
- **231** Demande d'un examen d'Imagerie
- **232** Demande d'explication d'un patient sur le déroulement, les risques et les bénéfices attendus d'un examen d'imagerie
- **294** Consultation de suivi en gynécologie dans le cadre du dépistage des cancers gynécologiques, ou d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer du sein et/ou ovaire
- **303** Prévention/dépistage des cancers de l'adulte, que ce soit dans le cas de cancers sporadiques, des formes familiales ou des syndrômes de prédisposition
- **315** Prévention des risques professionnels; > 10% des travailleurs sont exposés à au moins un agent cancérogène au cours de leur travail



Plan du cours

- 1. Histoire naturelle: perspective clinique**
- 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes**
- 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs**
- 4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante**
- 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale**

Pause

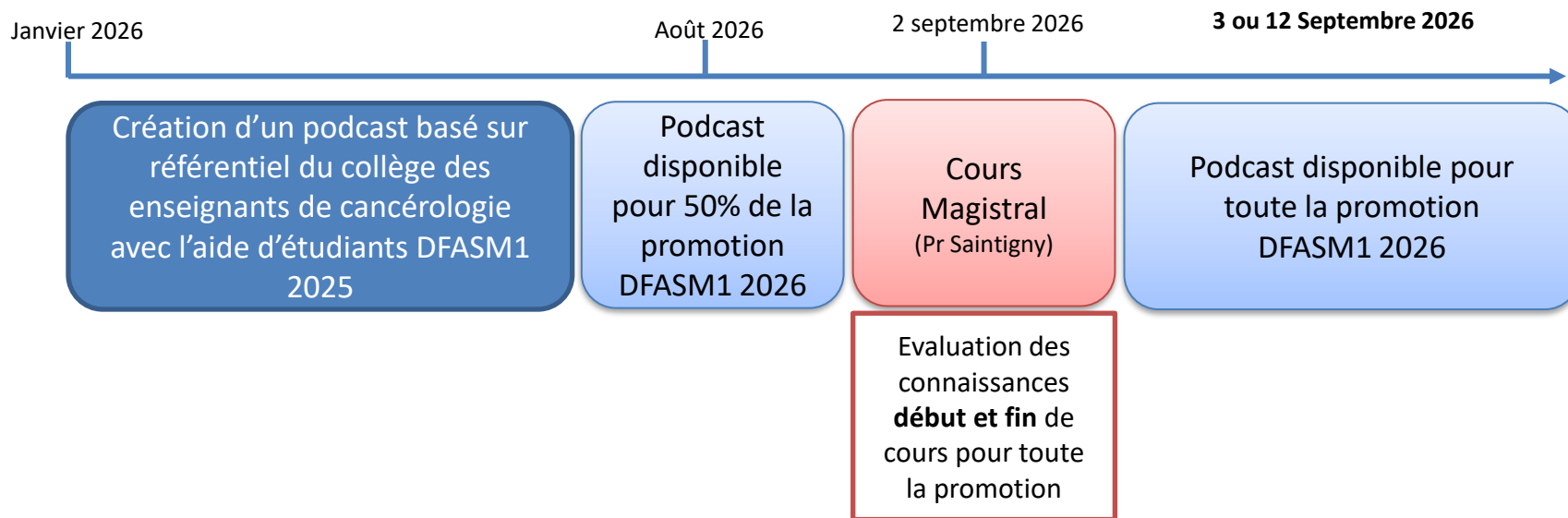
- 6. Éléments de la biologie des cancers**
- 7. Caractéristiques essentielles des cancers**
- 8. Anomalies génétiques des cancers**

Projet pédagogique: Pilote - Podcast

Question pédagogique:

Est-ce que l'accès à un podcast améliore la compréhension et la mémorisation d'un cours magistral?

Projet: **ITEM 291: Cancérogenèse, oncogénétique, cancers professionnels**



Vous êtes motivés? Clelia.coutzac@lyon.unicancer.fr

Dans le cadre des « *Initiatives Pédagogiques Etudiantes et Enseignantes* »

Université Claude Bernard  Lyon 1

TEST de connaissance: ITEM 291

Ce test de 10 questions à choix multiples a été créé dans le cadre d'un projet pédagogique. Le résultat de ce test n'aura aucun impact sur la validation finale de votre module. Merci.

1. Question ouverte : « Entrez votre identifiant anonyme » :
 - 2 premières lettres du prénom de votre mère
 - Jour de naissance (2 chiffres)
 - 2 dernières lettres de votre prénom

Exemple : Marie, né(e) le 05, prénom Julie → MA05IE
2. Question à choix unique : « Avez-vous eu accès au podcast avant cette séance ? »
3. Les 10 questions du QCM



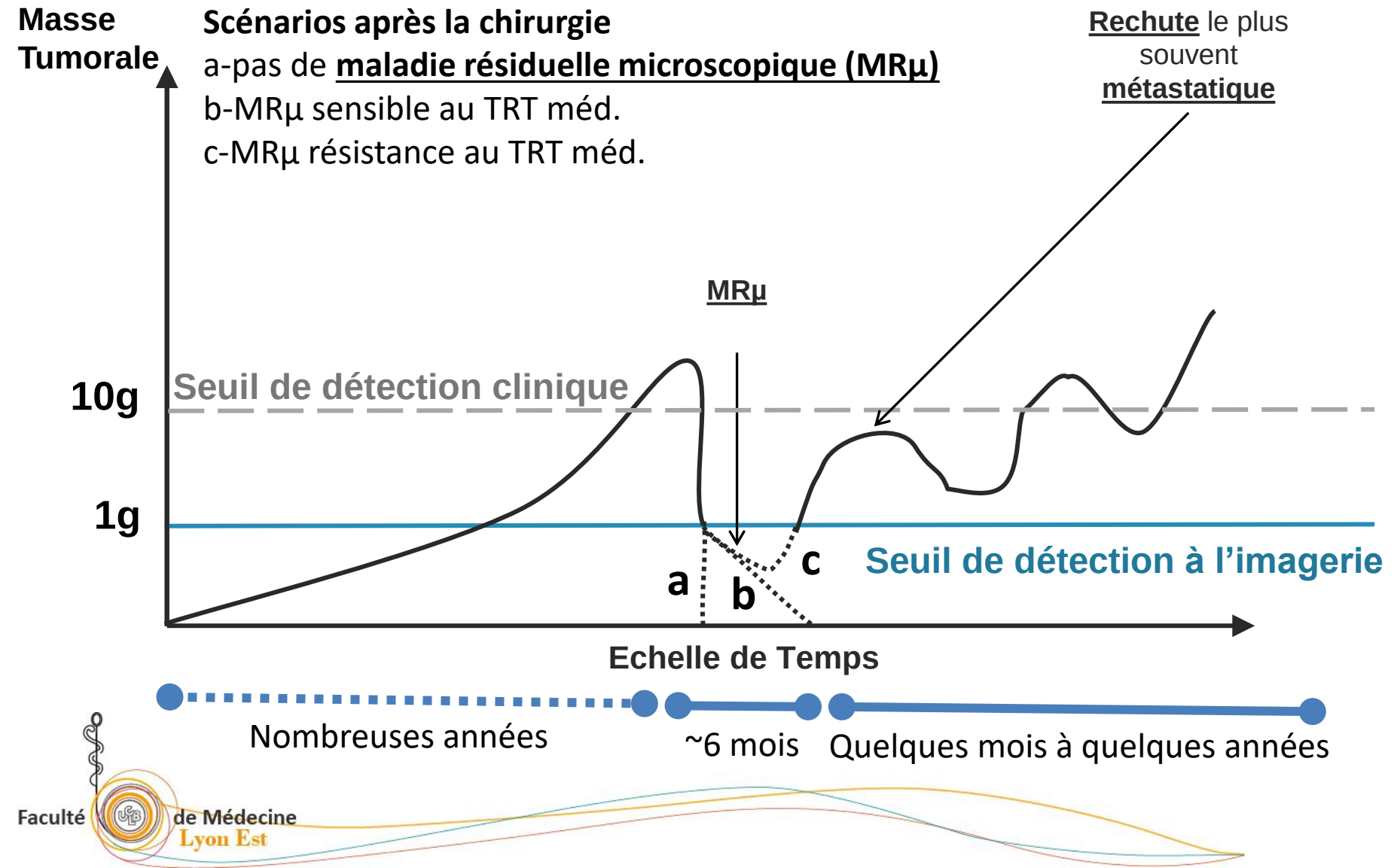
Plan du cours

- 1. Histoire naturelle: perspective clinique**
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale

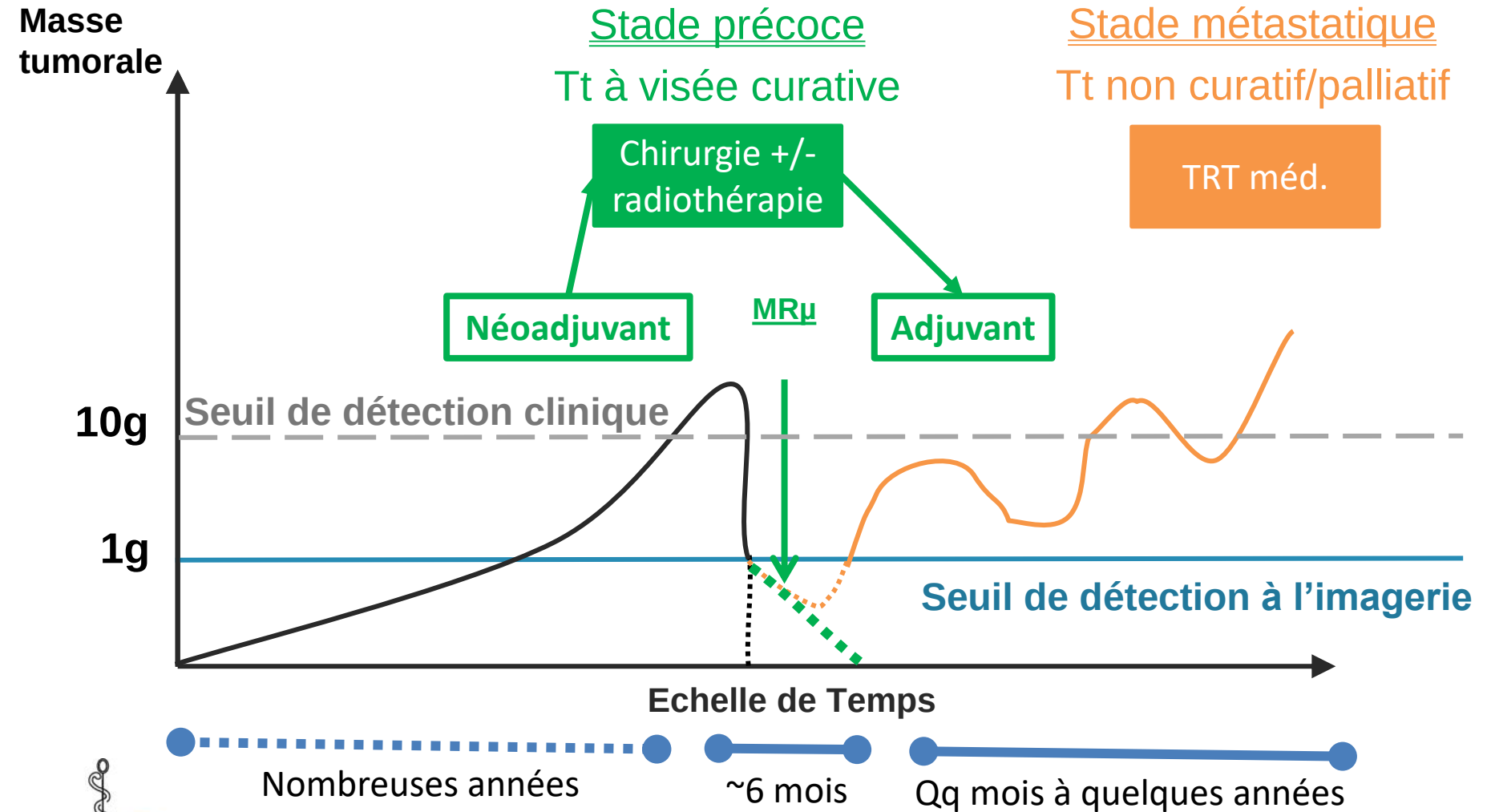
Pause

6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

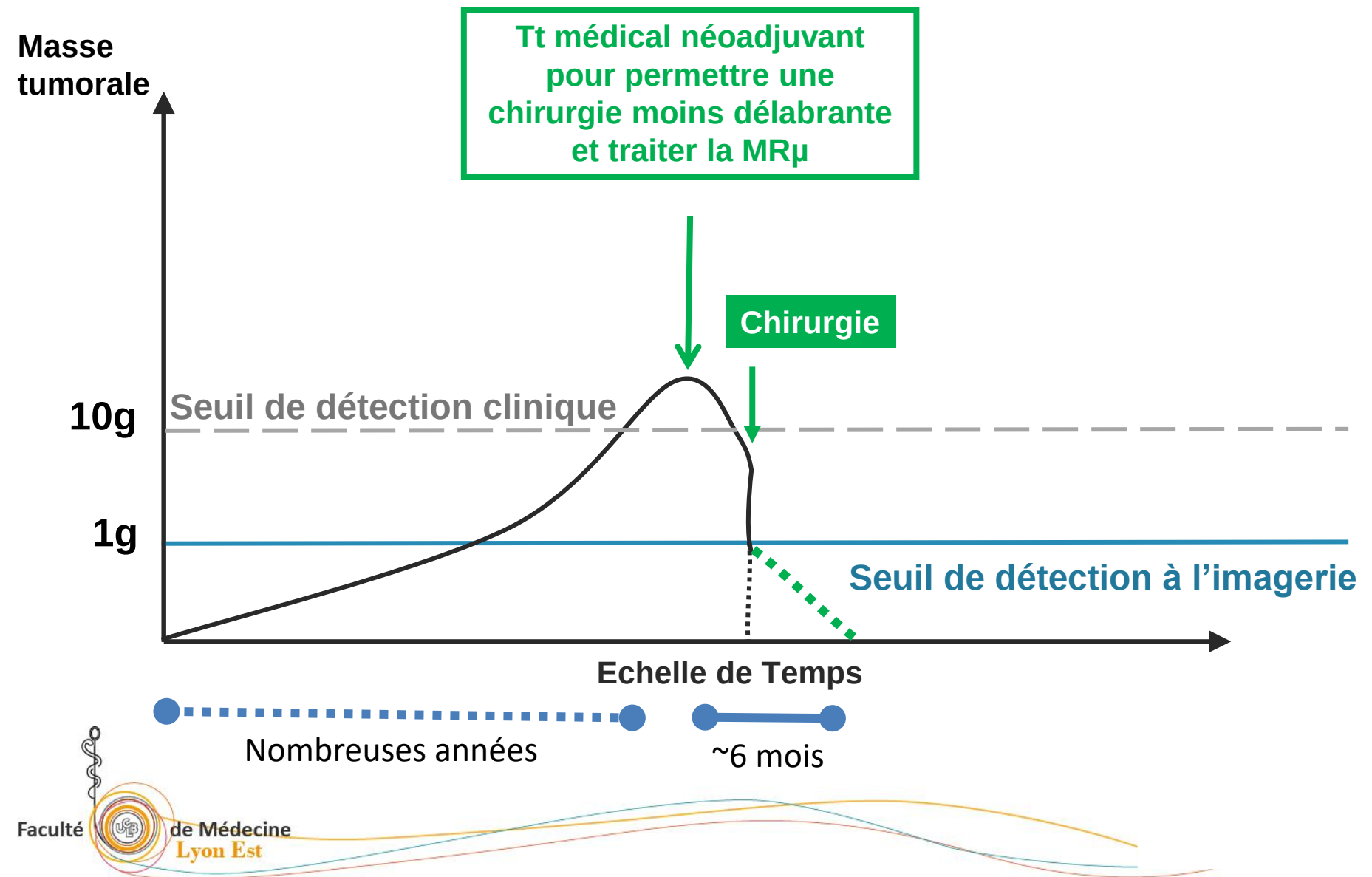
1. Histoire naturelle : perspective clinique



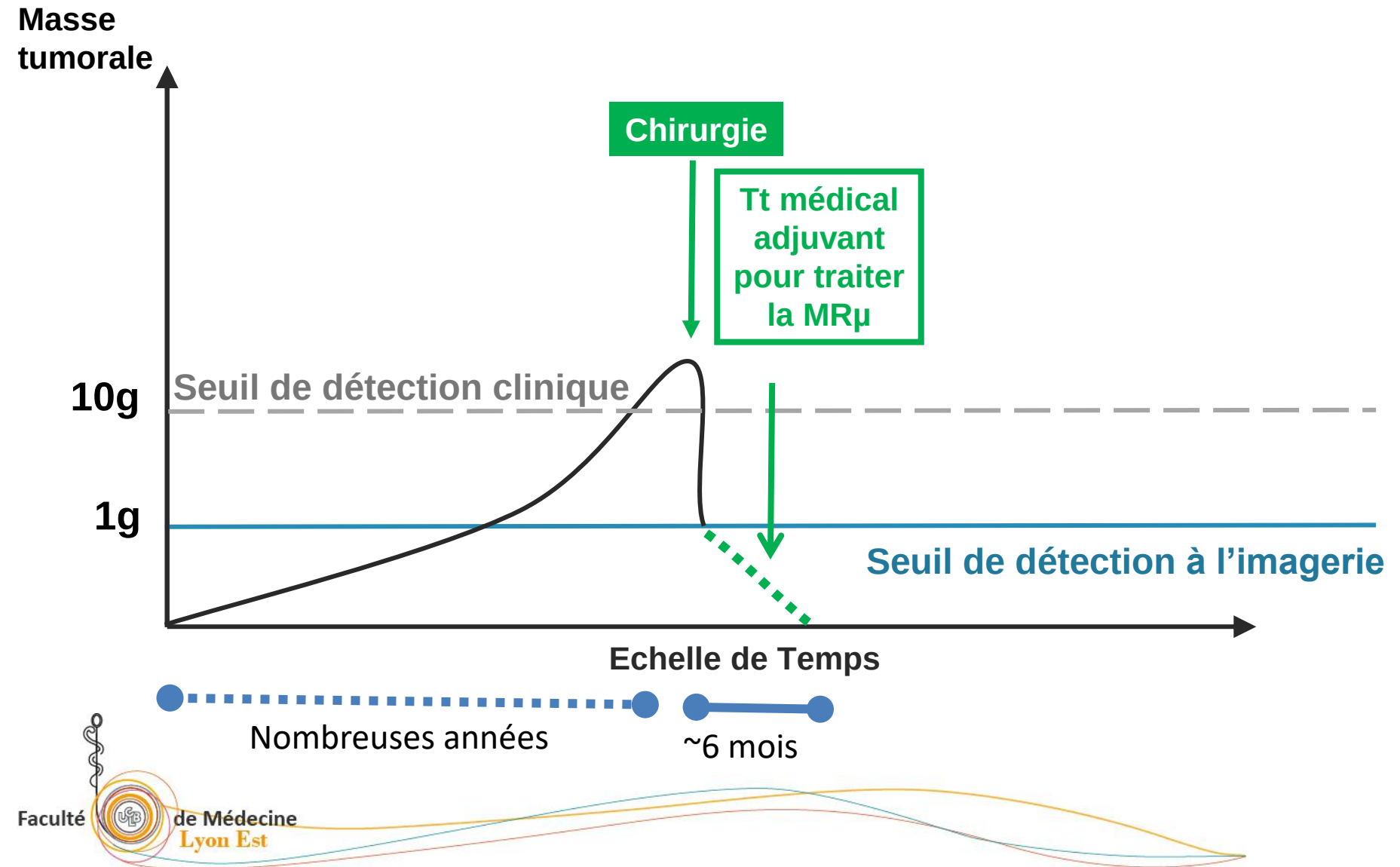
Indications des traitements



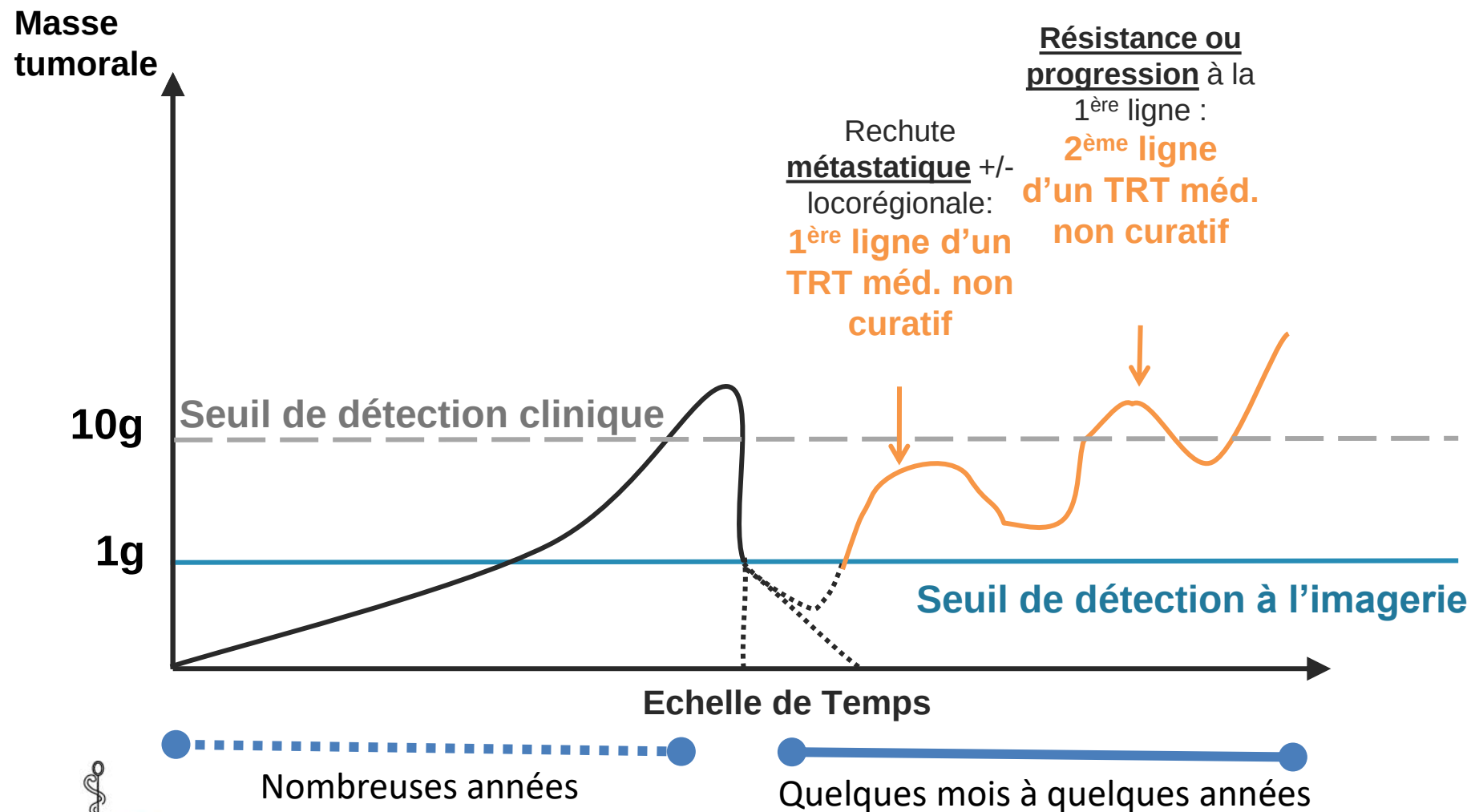
Traitement curatif



Traitement curatif



Traitement palliatif



Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
- 2. Carcinogénèse: processus multi-étapes**
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale

Pause

6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

2. Carcinogénèse : processus multi-étapes

- **Immortalisation**

- Absence de sénescence répllicative

puis

- **Transformation**

- Perte de l'inhibition de contact
- Capacité à proliférer sans ancrage
- Formation de tumeur après greffe dans des souris immunodéprimées

2. Carcinogenèse : processus multi-étapes

- Trois **étapes** « classique »
 - **Initiation** : lésion rapide, irréversible et transmissible à l'ADN (facteurs physiques, chimiques, viraux) => lésions précancéreuses
 - **Promotion** : exposition prolongée, répétée ou continue à des facteurs mitogènes => expansion clonale
 - **Progression** : acquisition de multiples caractéristiques biologiques (« *hallmarks* ») favorisant l'invasion locale et à distance

Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
- 3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs**
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome in situ
 - Carcinome invasif

Nomenclature des tumeurs: principes

1- Caractères évolutifs

- Tumeur bénigne
- Tumeur maligne

2- Origine de la cellule tumorale

- *Cellule épithéliale*
 - ❖ Muqueuse malpighienne (œsophage, canal anal, poumon, bouche, peau...)
 - ❖ Muqueuse glandulaire (estomac, colon, rectum, sein, poumon...)
 - ❖ Glande ou parenchyme (foie, pancréas)
- *Cellule conjonctive* (tissu de soutien, commun ou spécialisé)

Nomenclature des tumeurs: principes

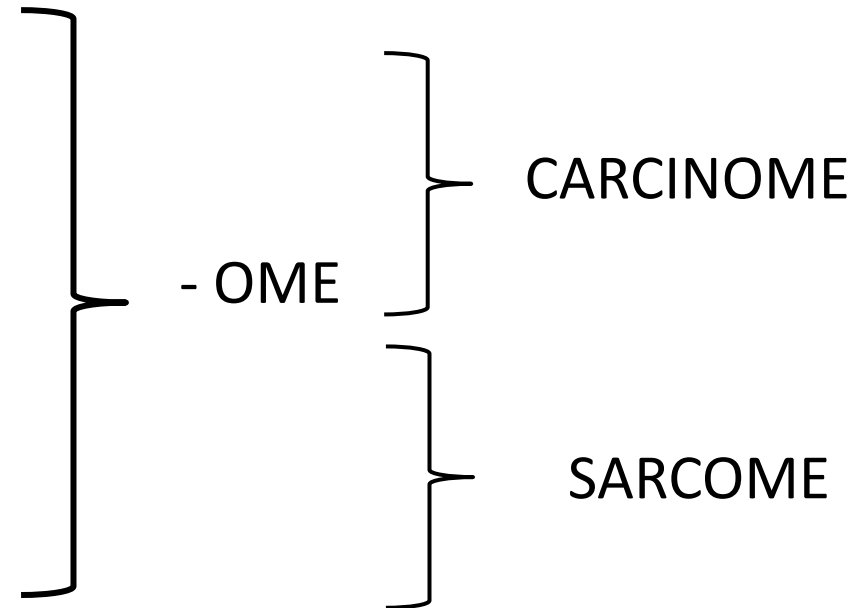
Localisation/origine

- T. épithéliale
 - Revêtement : peau, muqueuse
 - Glande, parenchyme
- T. conjonctif
 - TC commun
 - TC spécialisé

Nomenclature

T. Bénigne

T. Maligne



Nomenclature des tumeurs: principes

Localisation/origine

- **T. épithéliale**
 - Muqueuse malpighienne: papillome (œsophage, anus...)
 - Muqueuse glandulaire: adénome (colon, sein...)
 - Glande ou parenchyme (foie, pancréas endocrine)
- **T. conjonctif**
 - TC commun: fibrome
 - TC spécialisé: angiome, lipome, léiomyome

Nomenclature des tumeurs: principes

Localisation/origine

- **T. épithéliale**

- Revêtement malpighien: carcinome épidermoïde (œsophage, anus...)
- Revêtement muqueux: adénocarcinome: colon, estomac, sein
- Glande, parenchyme: adénocarcinome (foie, pancréas exocrine)

- **T. conjonctif**

- TC commun: fibrosarcome
- TC spécialisé: léiomyosarcome, agiosarcome, liposarcome

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome in situ
 - Carcinome invasif

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - **Hyperplasie**: augmentation anormale du nombre de cellules d'un tissu ou d'un organe, sans modification de l'architecture ou de la cytologie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome in situ
 - Carcinome invasif

3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - **Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade):** anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire, entraînant des anomalies architecturales tissulaires et des anomalies cytologiques (mitoses, anomalies nucléaires); évolution : stabilité, régression ou **progression**
 - Carcinome in situ
 - Carcinome invasif

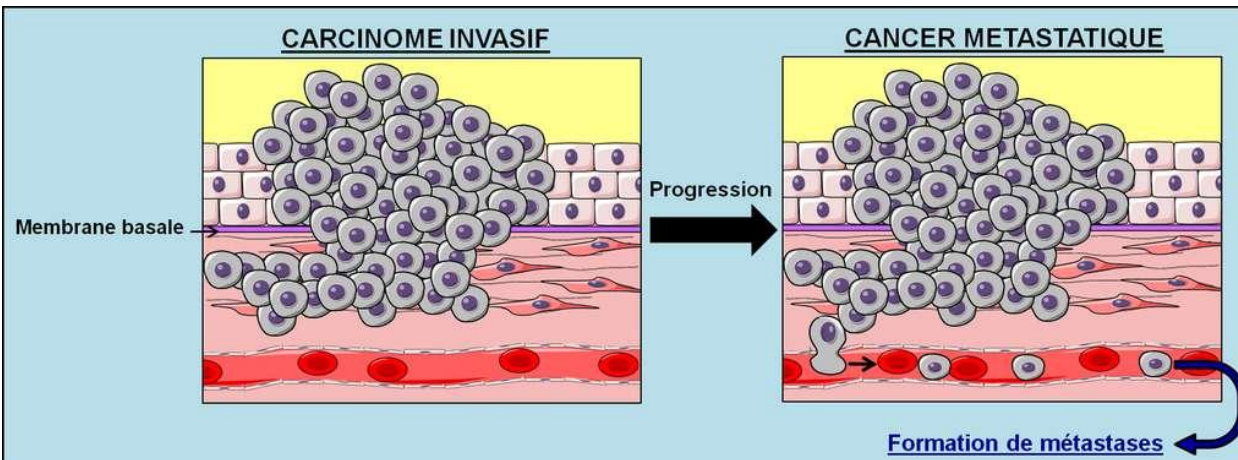
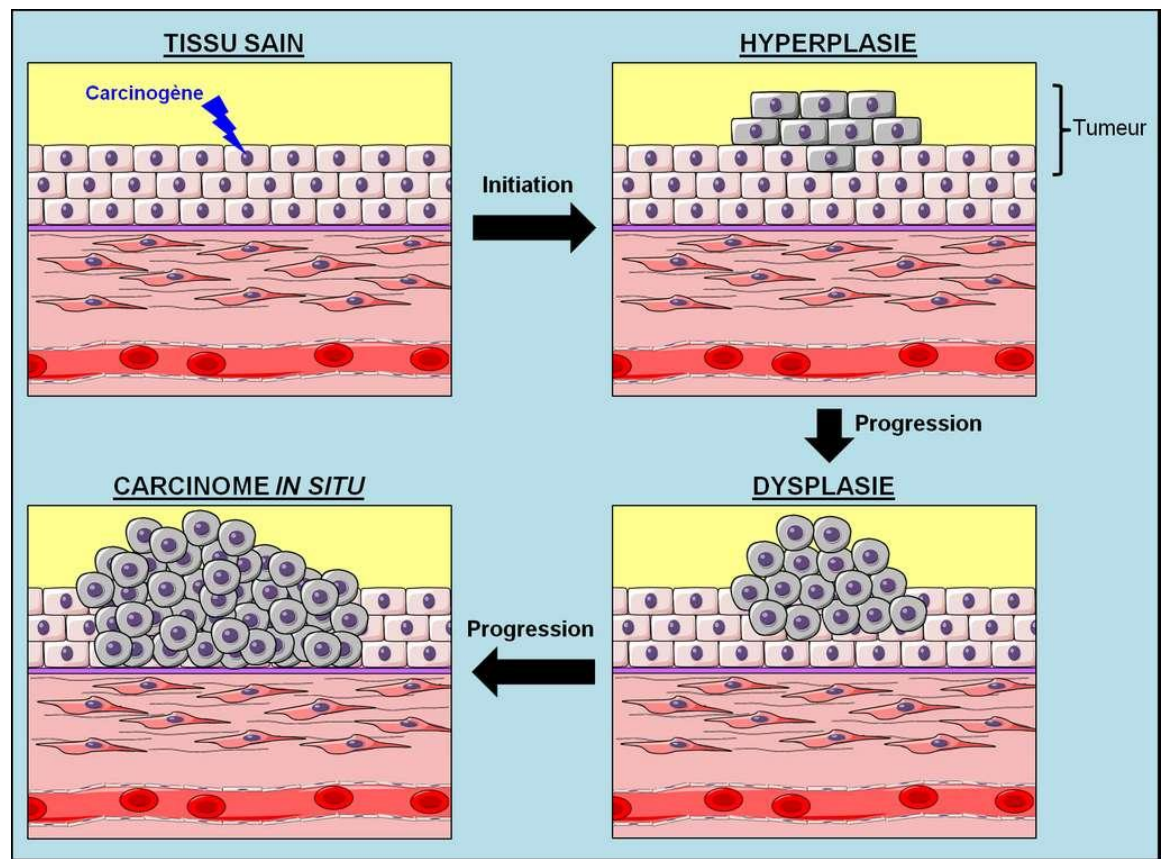
3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - **Carcinome *in situ***: anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire associées à des anomalies d'organisation des cellules entre elles sans franchissement de la membrane basale (pas de stroma, pas de néoangiogenèse); évolution : stabilité, « régression » ou progression
 - Carcinome invasif

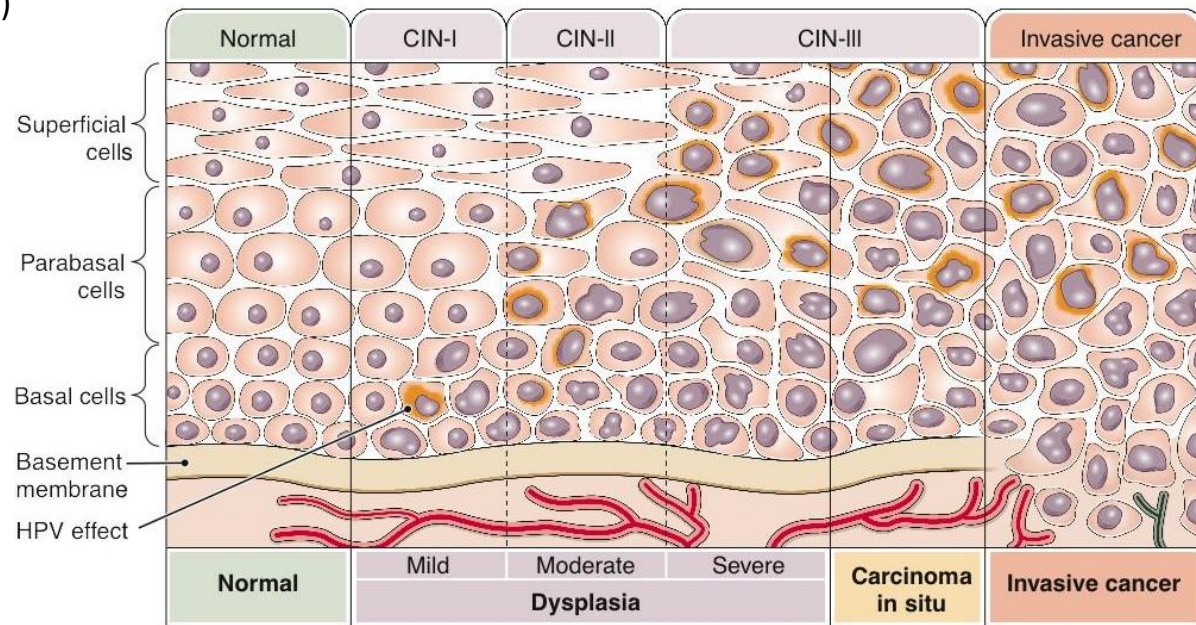
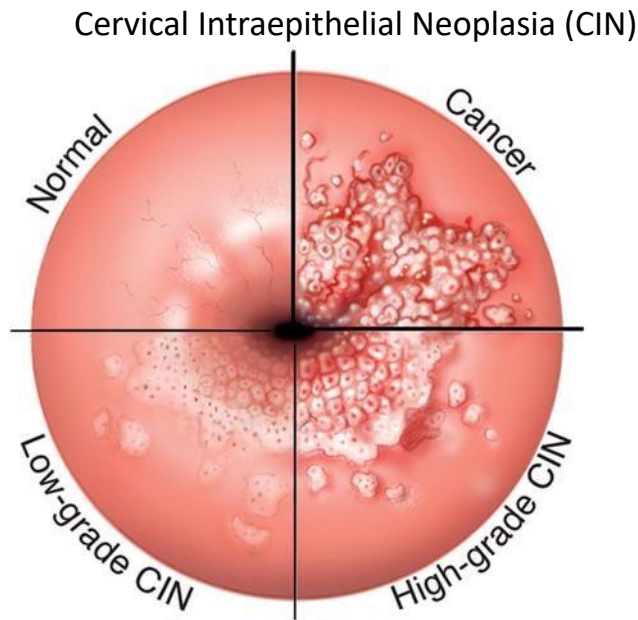
3. Histoire naturelle : perspective histologique

- **Étapes de la transformation d'un épithélium (carcinogenèse)**
 - Normal
 - Hyperplasie
 - Dysplasie (bas grade, grade intermédiaire, haut grade)
 - Carcinome in situ
 - **Carcinome invasif**: franchissement de la membrane basale et envahissement du tissu conjonctif sous-jacent; stroma incluant des éléments mésenchymateux, immunitaires et une néoangiogenèse; pas de régression spontanée

Modifications histologiques (schématisques) au cours de la transformation d'un épithélium en carcinome

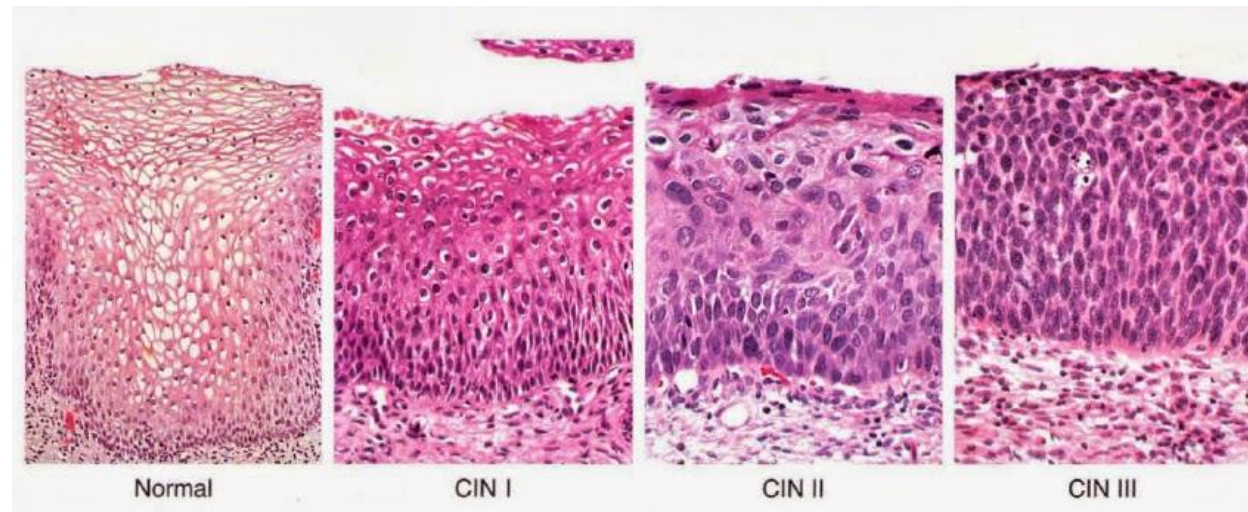
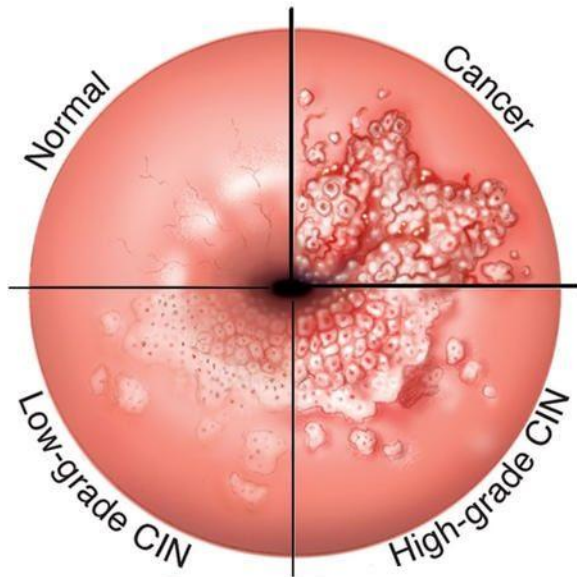


Colposcopie et biopsie pour analyse histologique



Colposcopie et biopsie pour analyse histologique

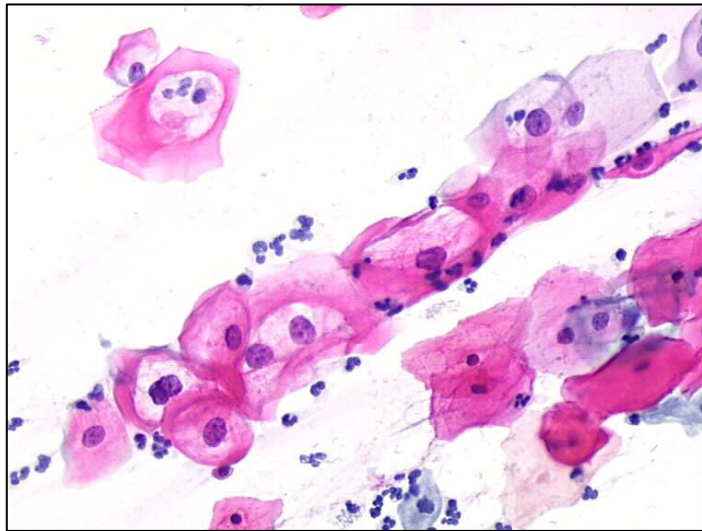
Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)



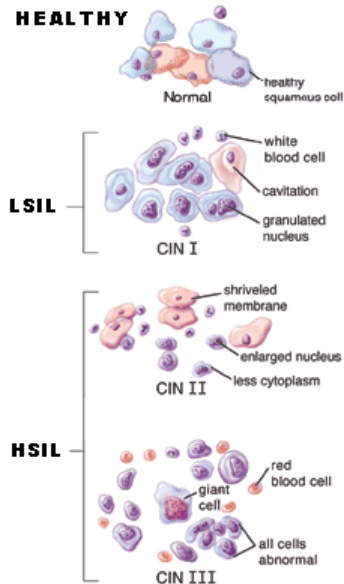
Dépistage organisé: frottis cervico-vaginal

Cytologie

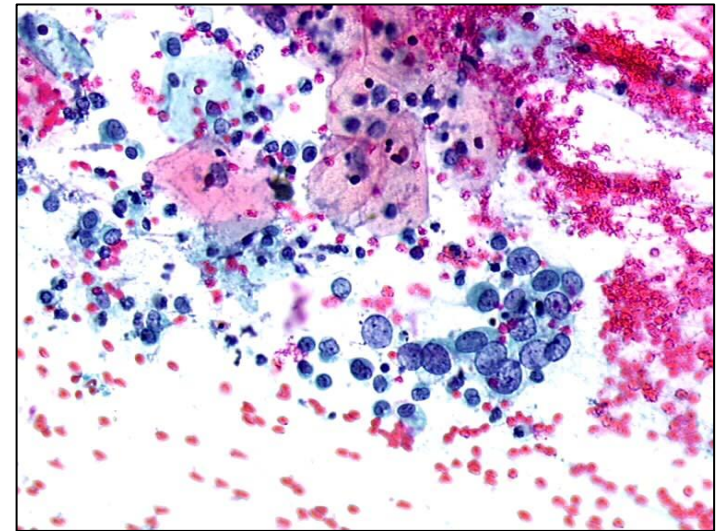
Coloration de Papanicolaou



Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)



Coloration de Papanicolaou



High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) with features suspicious of invasion

Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
- 4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante**
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale
- Pause
6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

4. Prénéoplasie/pathologie prédisposante

- **Lésions prénéoplasiques/précancéreuses**
 - Lésion histologique associée à un risque élevé de survenue d'un cancer
 - Ex. hyperplasie atypique du sein, lésions orales à potentiel malin, dysplasie du col de l'utérus, polype adénomateux colorectal
- **Pathologie prédisposante**
 - Associée à un risque accru de développer une lésion cancéreuse
 - Ex. endobrachyoesophage, maladie de Crohn/rectocolite hémorragique, hémochromatose, ulcère veineux, immunosuppression....

Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
- 5. Histoire naturelle: dissémination tumorale**

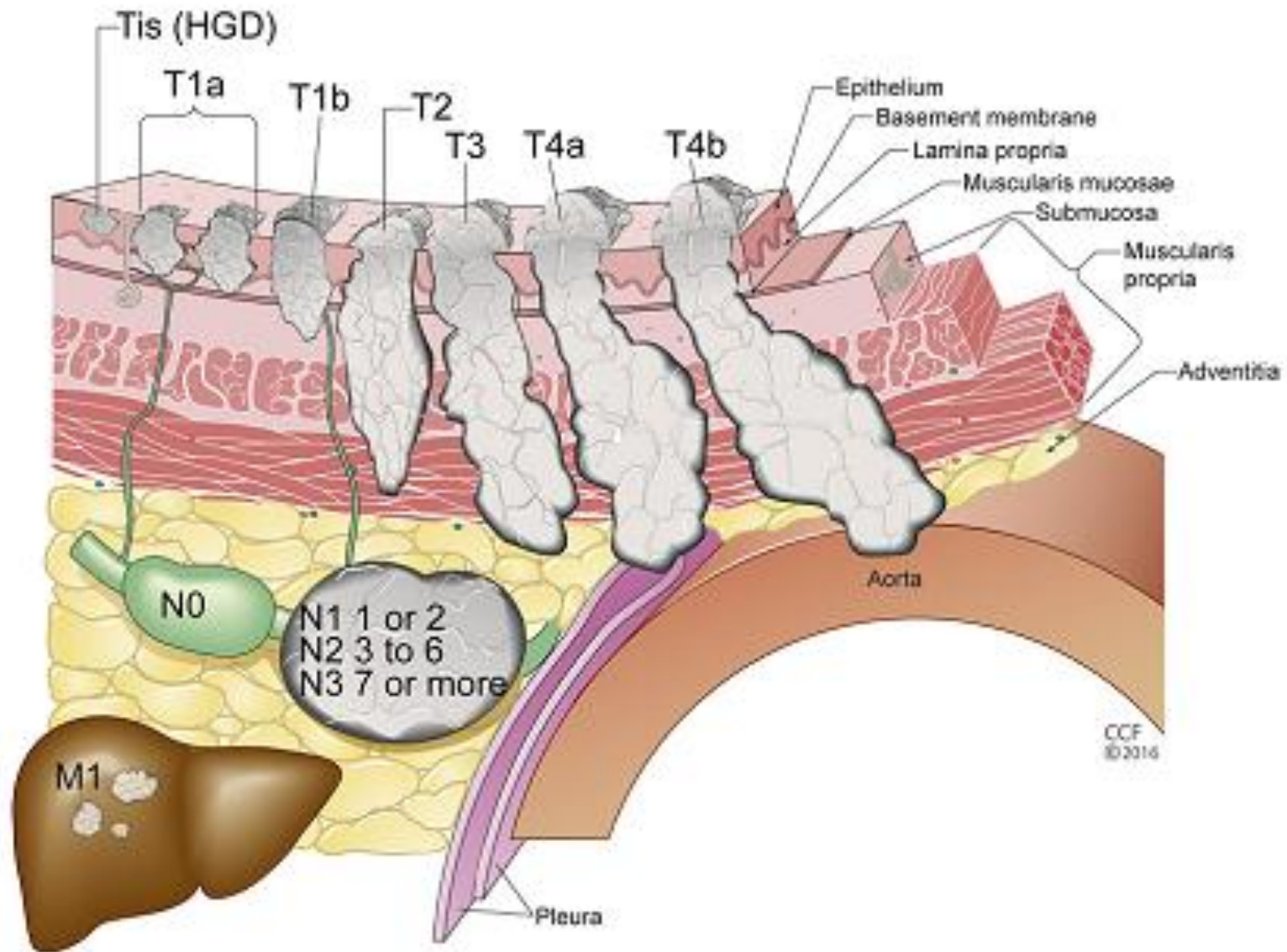
Pause

6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

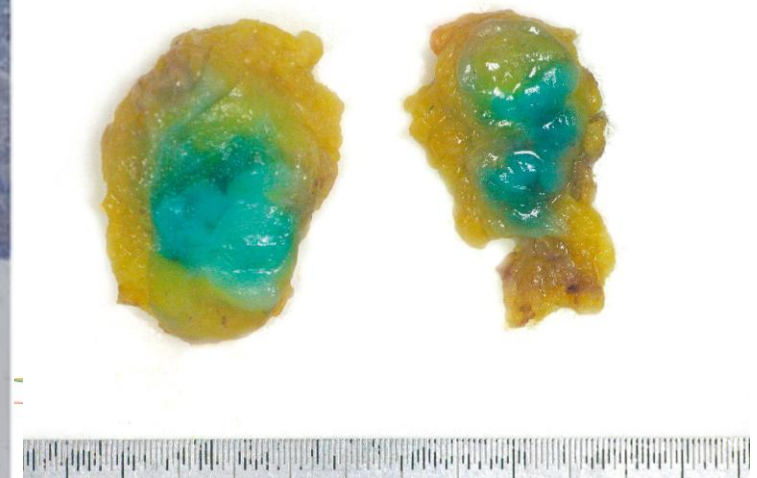
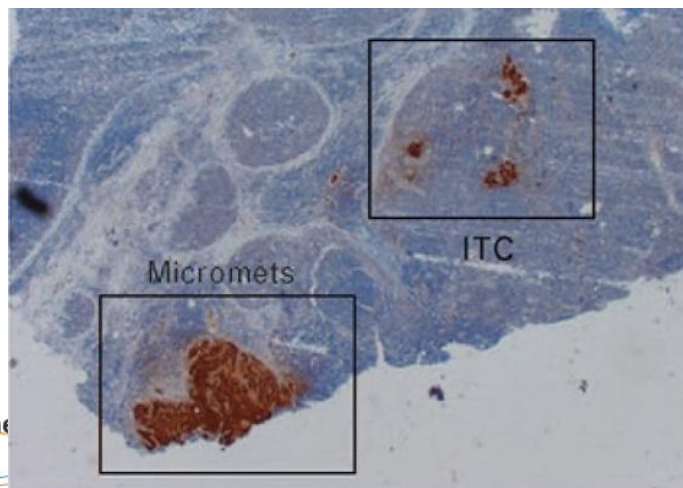
5. Histoire naturelle : dissémination tumorale

- **Invasion locorégionale**
 - Invasion des tissu adjacent par contigüité
 - Invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques
 - Envahissement des gaines nerveuses
- **Dissémination et formation de métastases**
 - Par voie lymphatique: ganglion sentinelle = 1^{er} relais ganglionnaire
 - Par voie sanguine en fonction du drainage veineux porte ou cave
 - Intra-canalaire (voies urinaires)
 - Intra-cavitaires plèvre, péritoine, méninges
 - Localisation préférentielle selon le cancer primitif

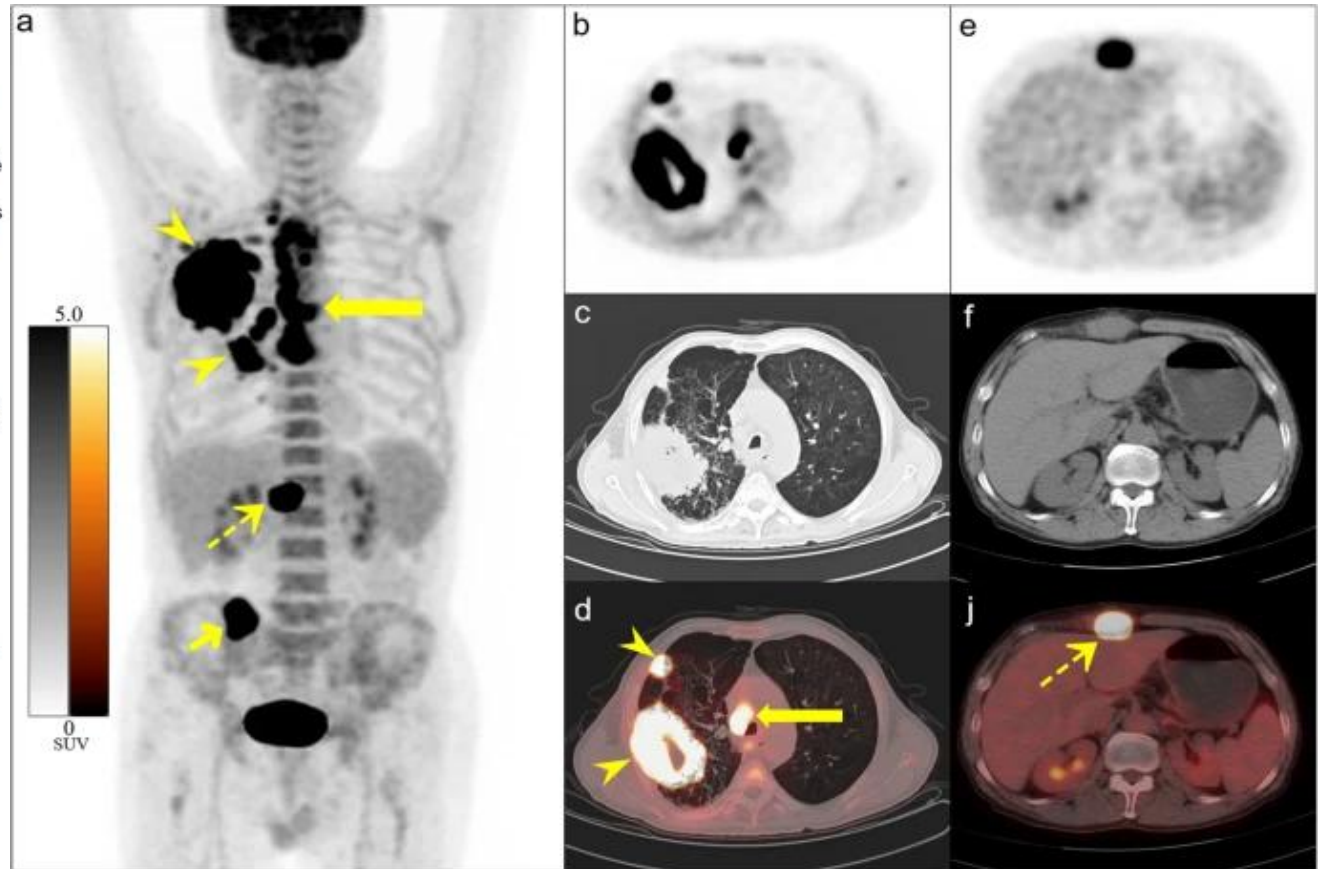
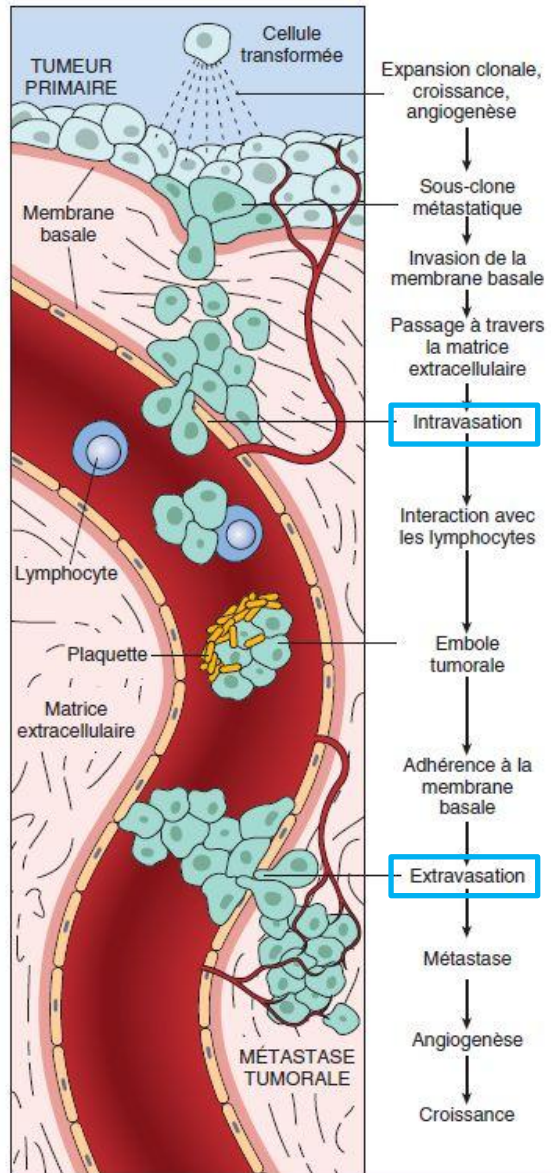
Dissémination et classification TNM (œsophage)



Dissémination lymphatique et ganglion sentinelle



Dissémination lymphatique et sanguine



6. Éléments de la biologie des cancers



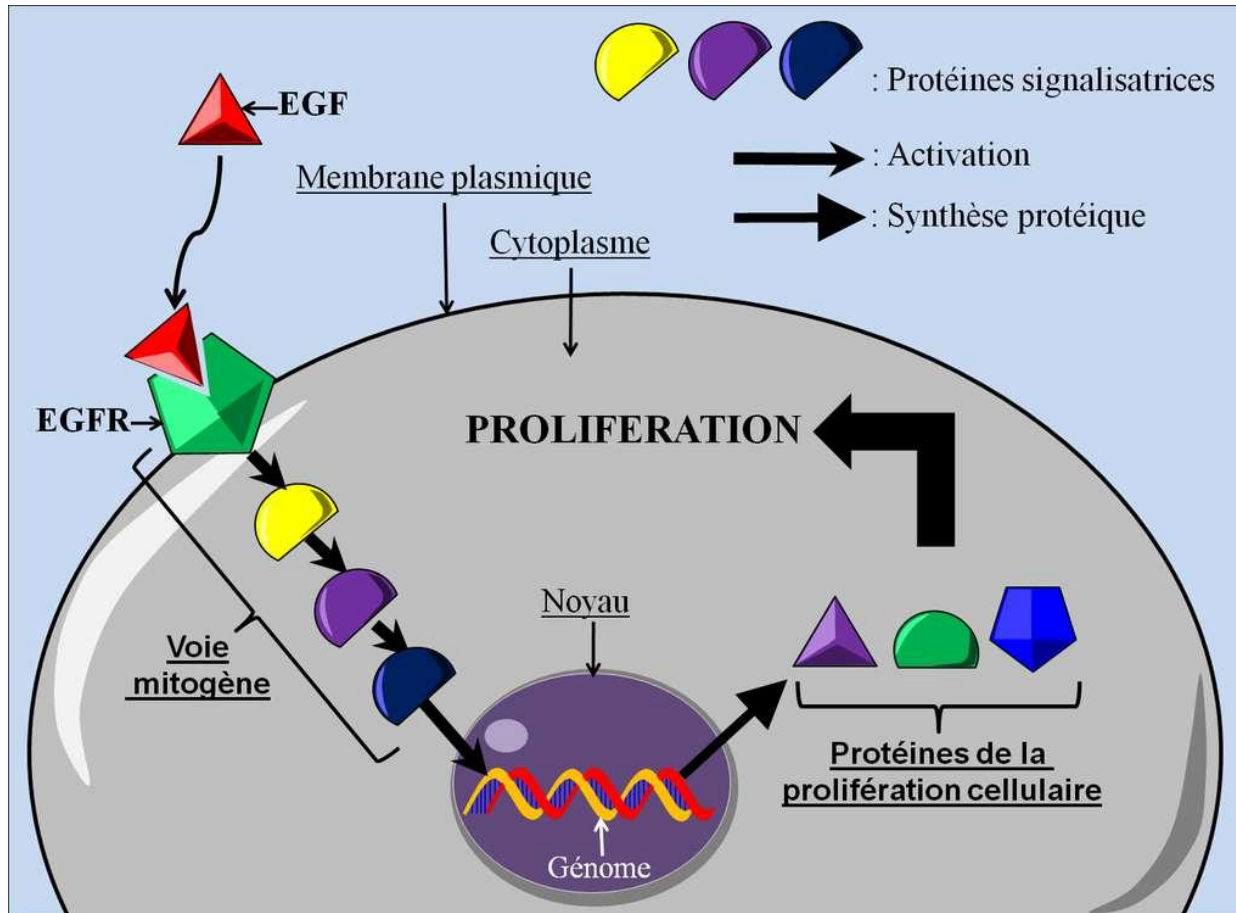
Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale

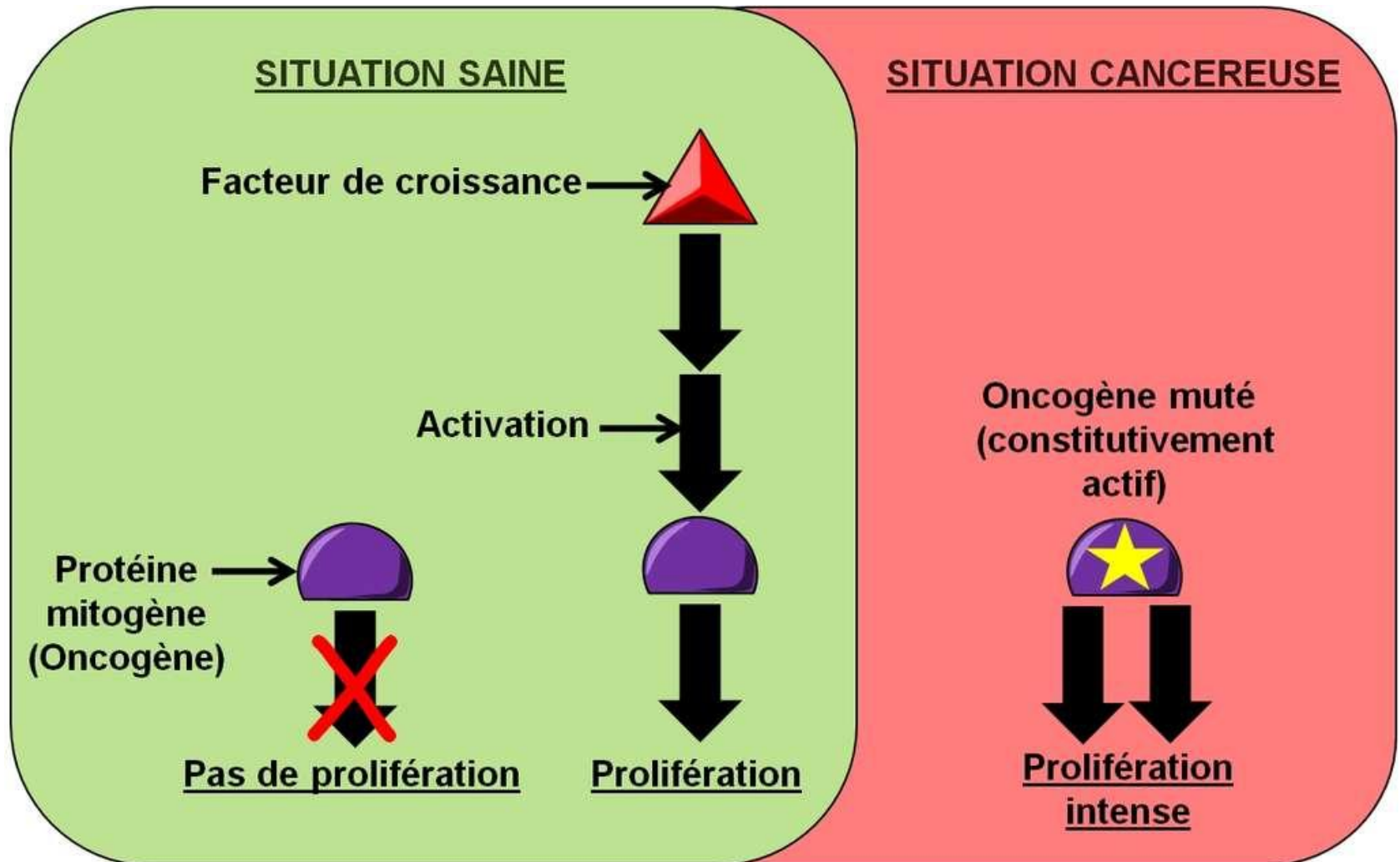
Pause

- 6. Éléments de la biologie des cancers**
7. Caractéristiques essentielles des cancers
8. Anomalies génétiques des cancers

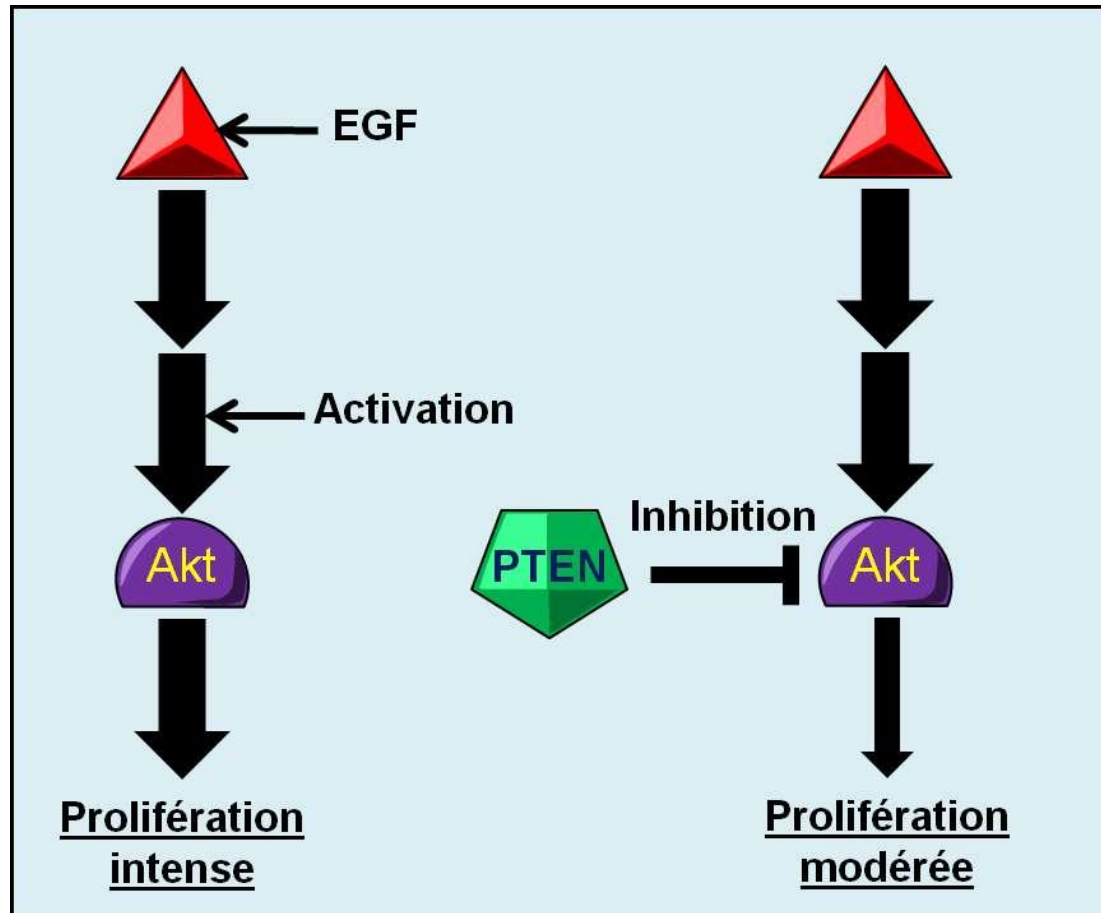
Signalisation de la prolifération cellulaire



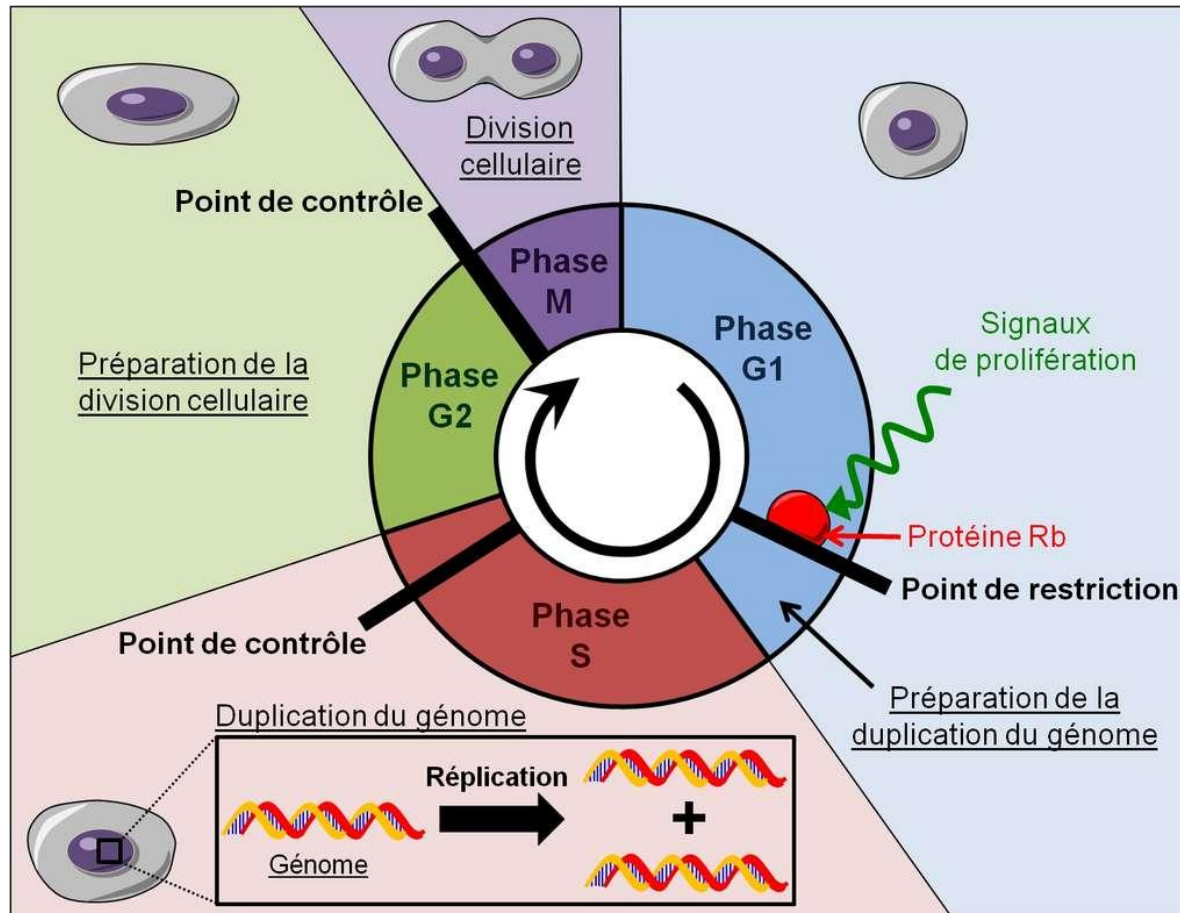
Dérégulation de la prolifération cellulaire



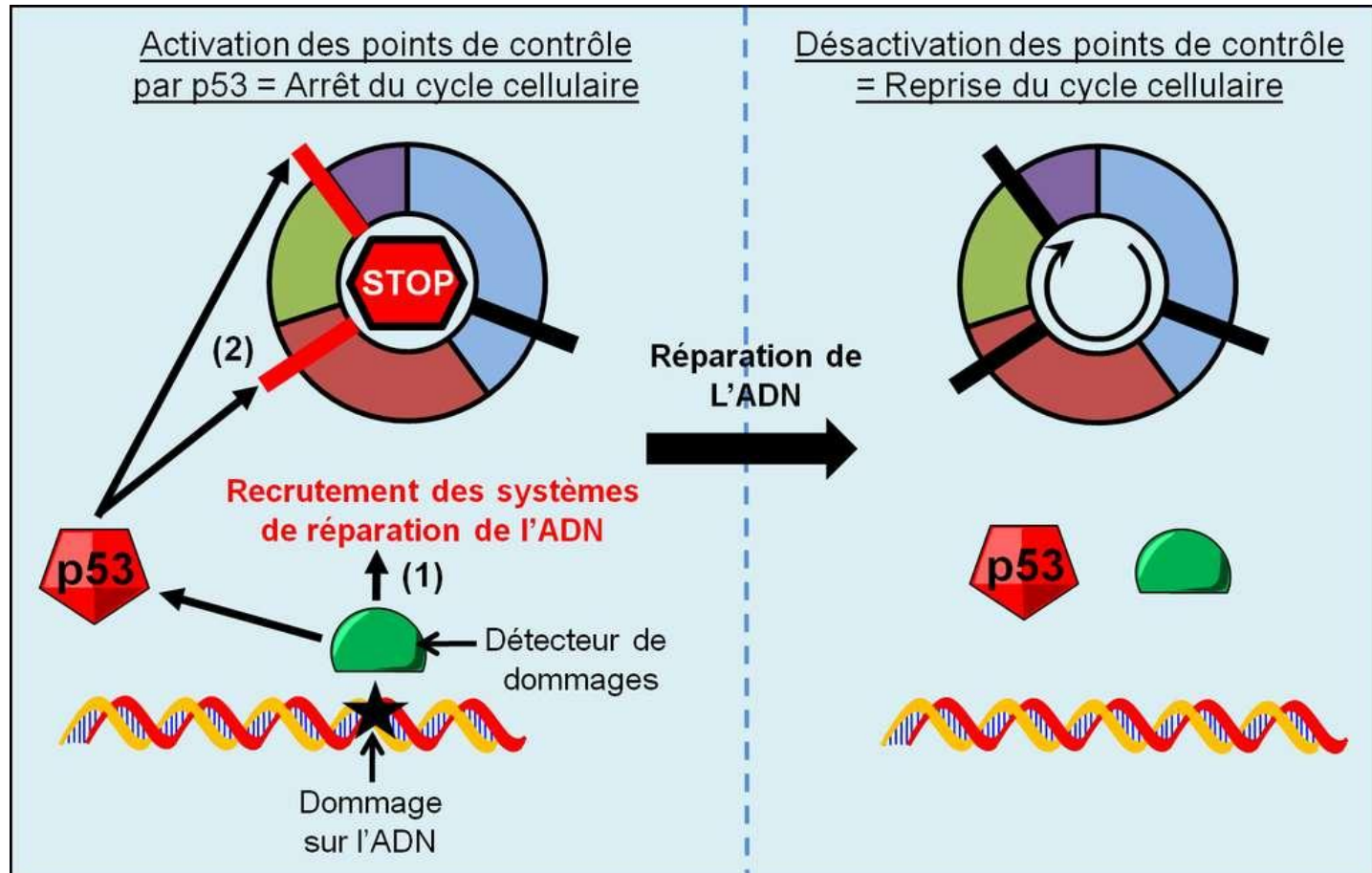
Mode d'action du gène suppresseur de tumeurs PTEN, régulateur de la prolifération



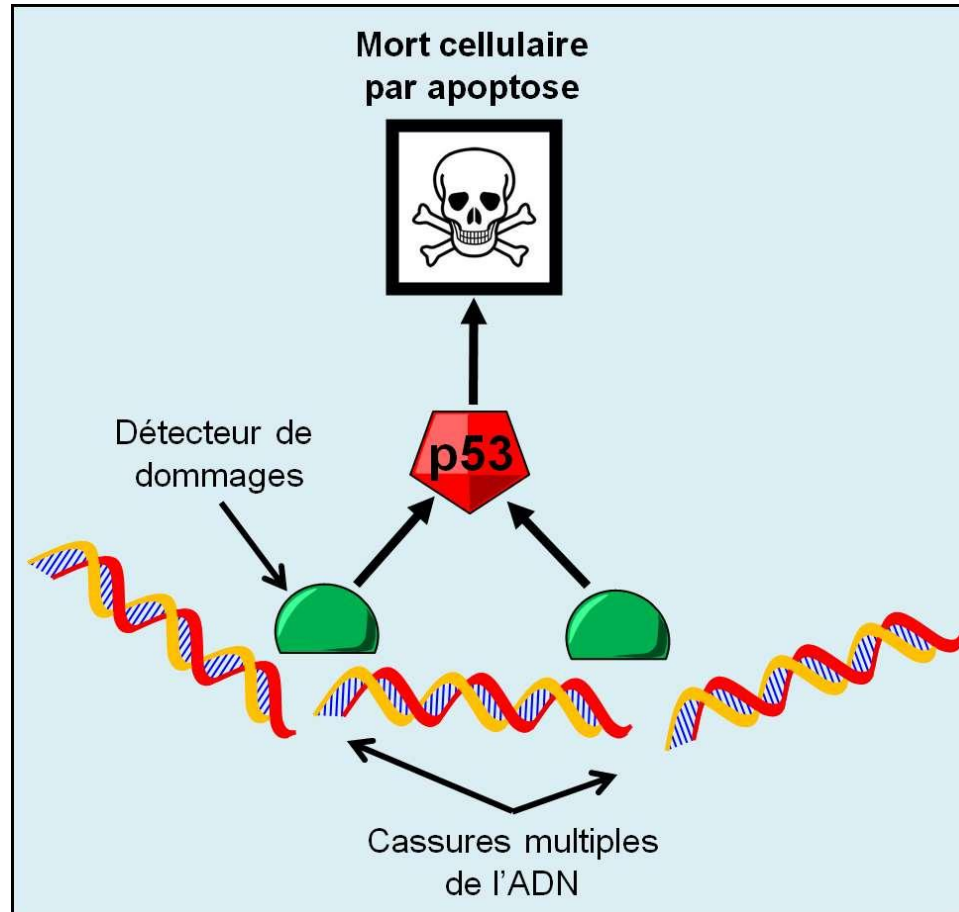
Le cycle cellulaire



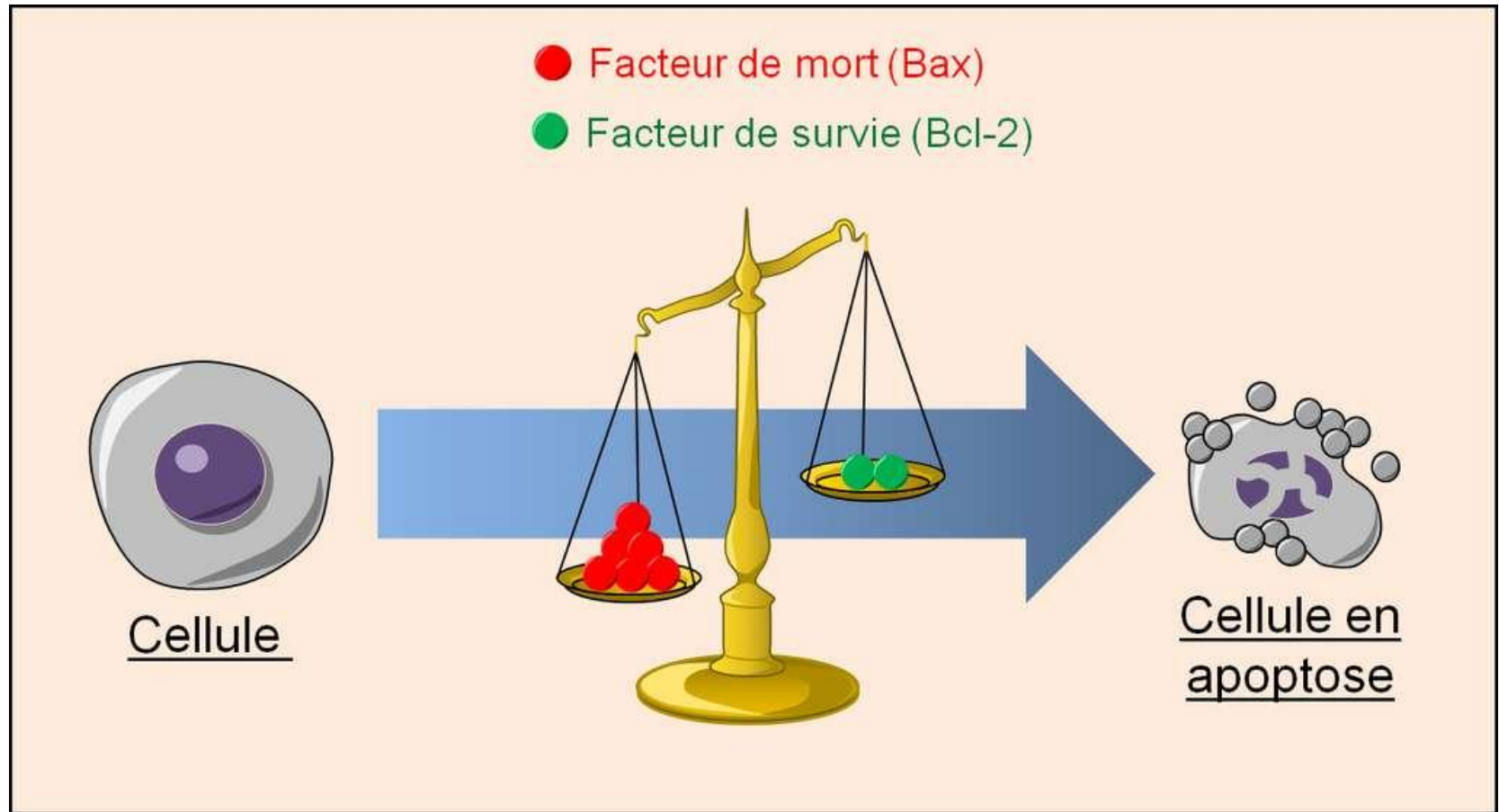
Rôle des gènes suppresseurs de tumeurs dans les dommages de l'ADN « réparables »



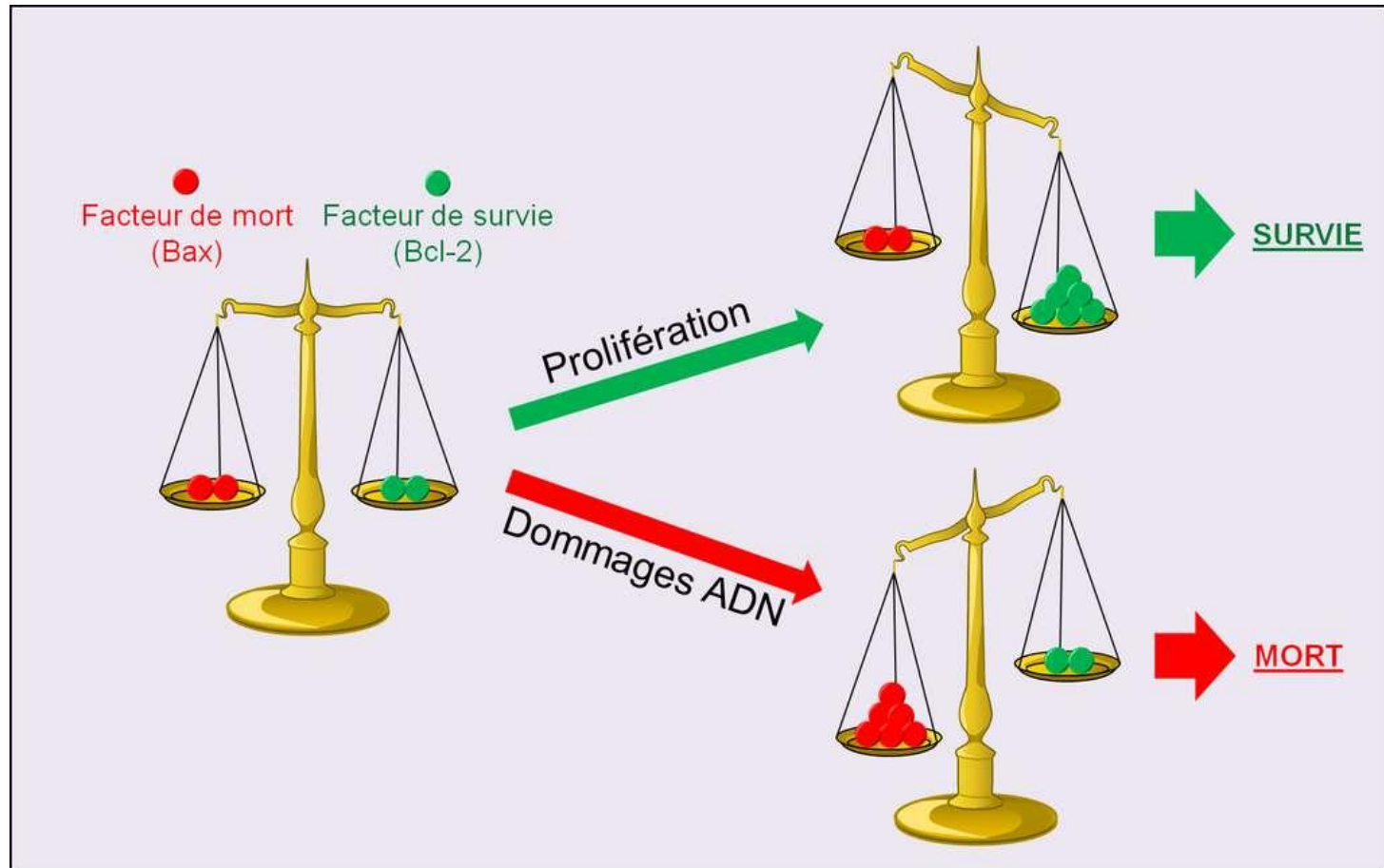
Rôle des gènes suppresseurs de tumeurs dans les dommages de l'ADN « irréparables »



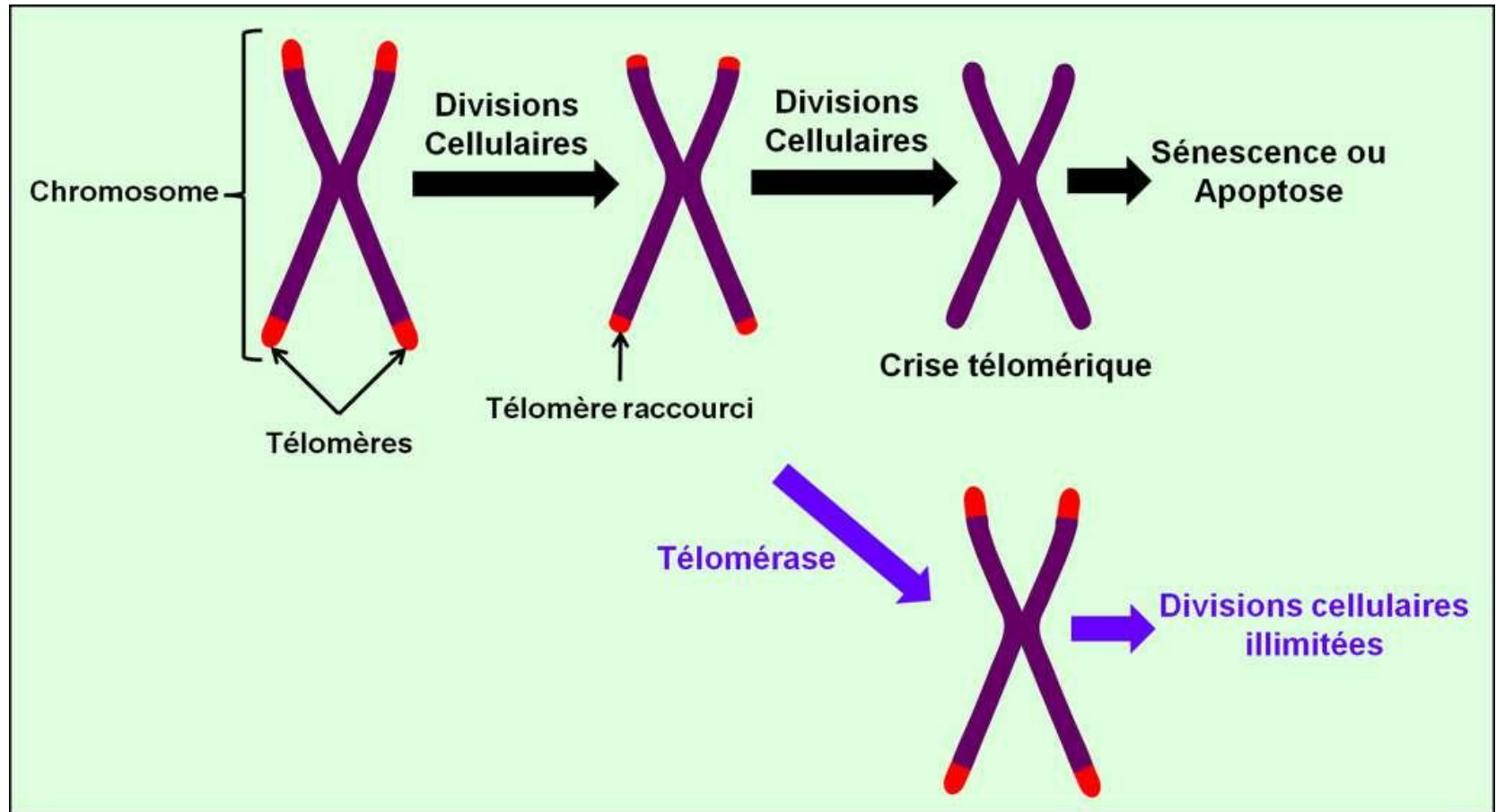
L'apoptose, ou mort cellulaire programmée



Les cellules cancéreuses sont soumises à des stress forts (oncogénique, métabolique...) : pour se protéger, elles inhibent l'apoptose



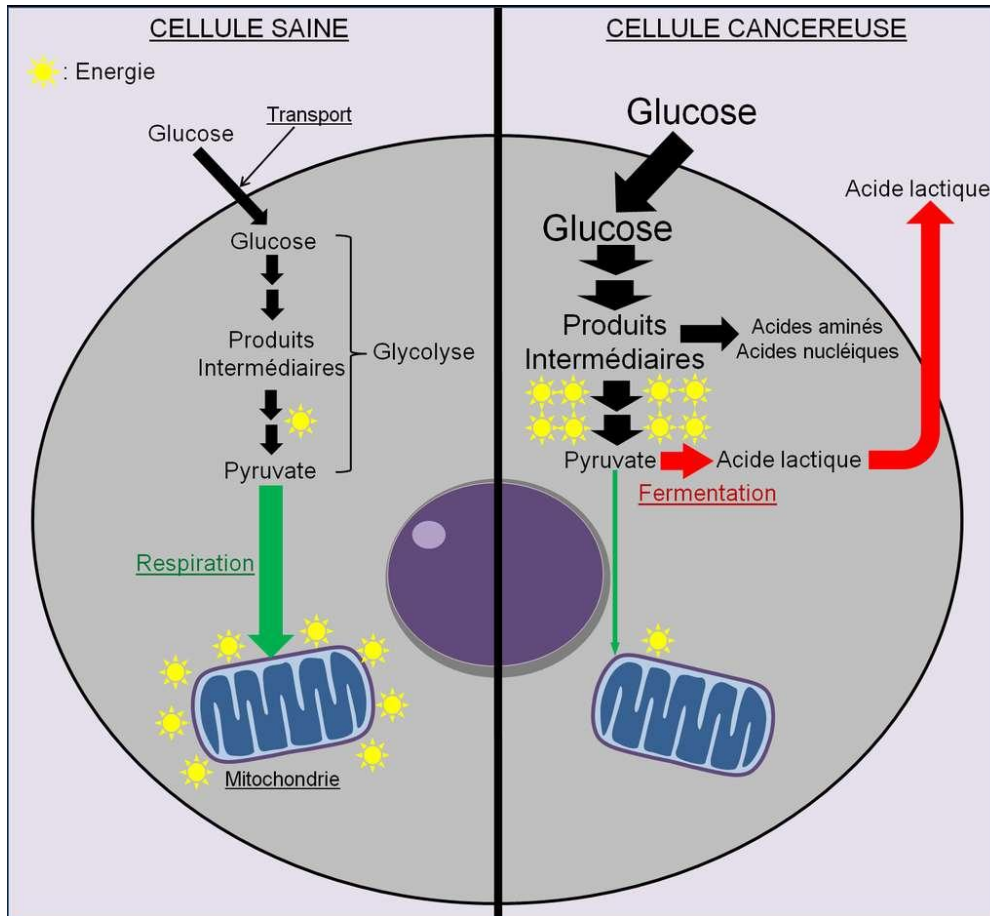
Télomères et télomérase



Dérégulation du métabolisme énergétique dans les cellules cancéreuses



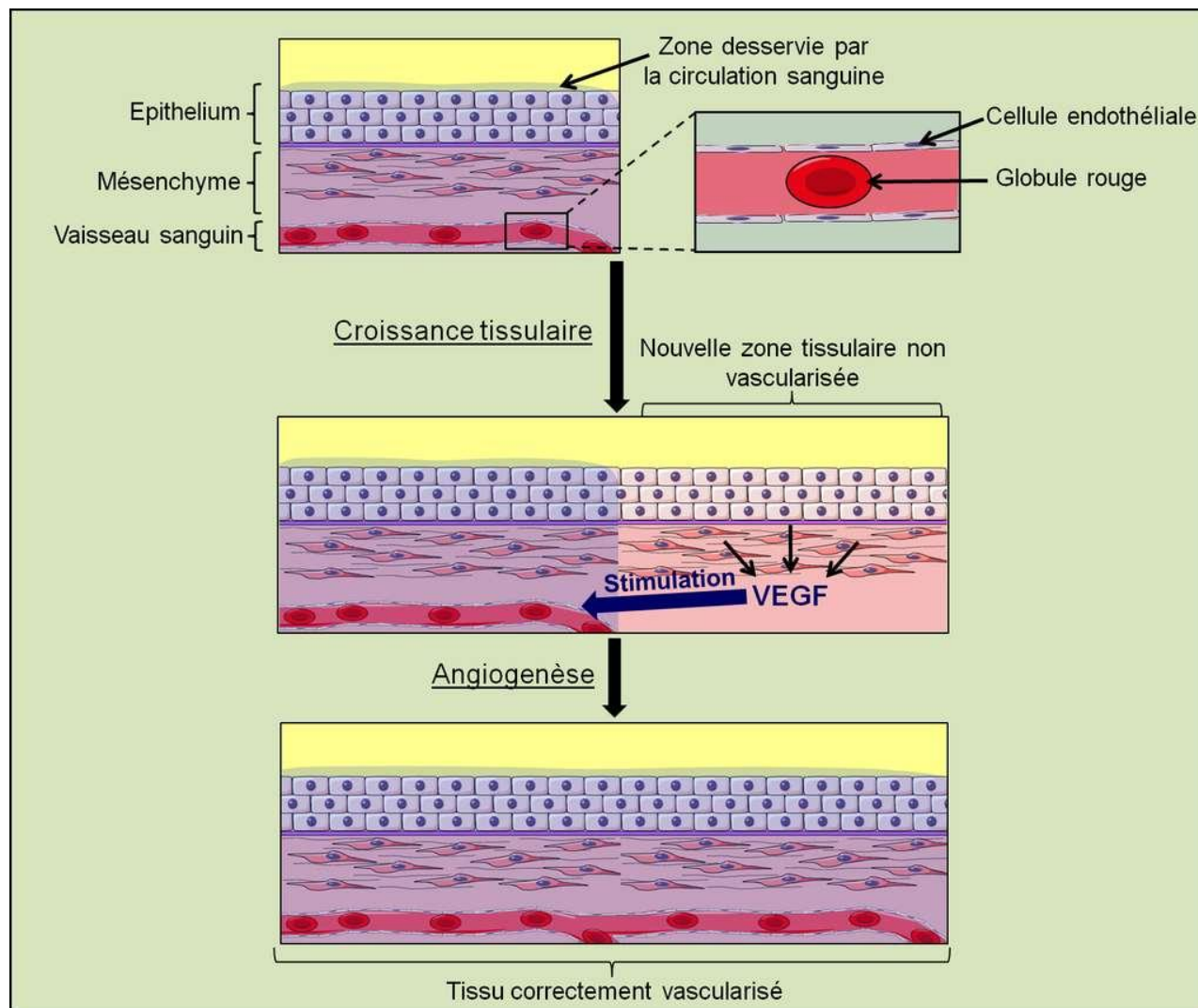
Otto Warburg



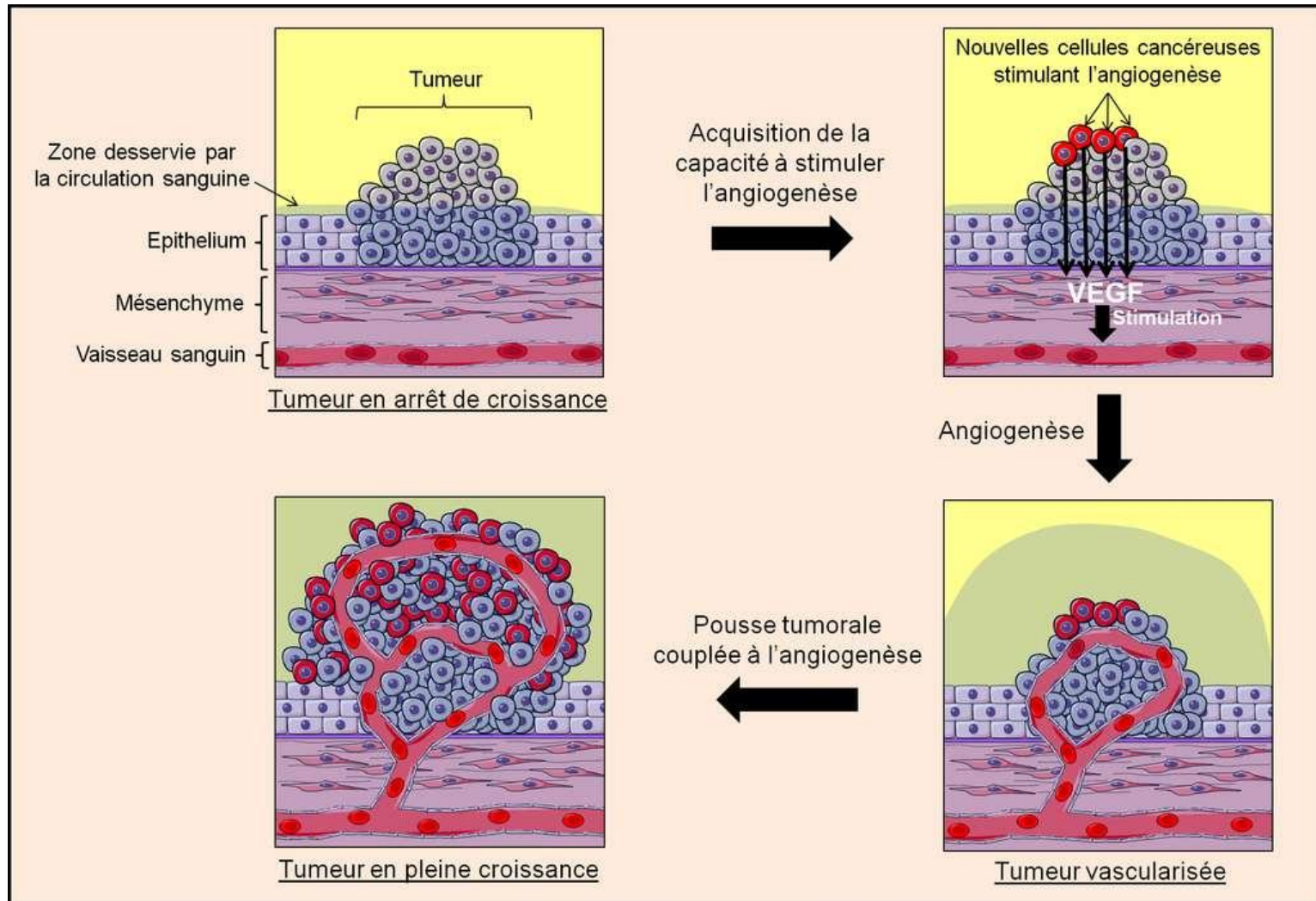
Tissu sain: les cellules puisent son énergie en orientant son métabolisme vers la **respiration**

Cancer: métabolisme orienté majoritairement vers la **fermentation** pour accélérer la production de nouvelles molécules qui permettent la conception de nouvelles cellules

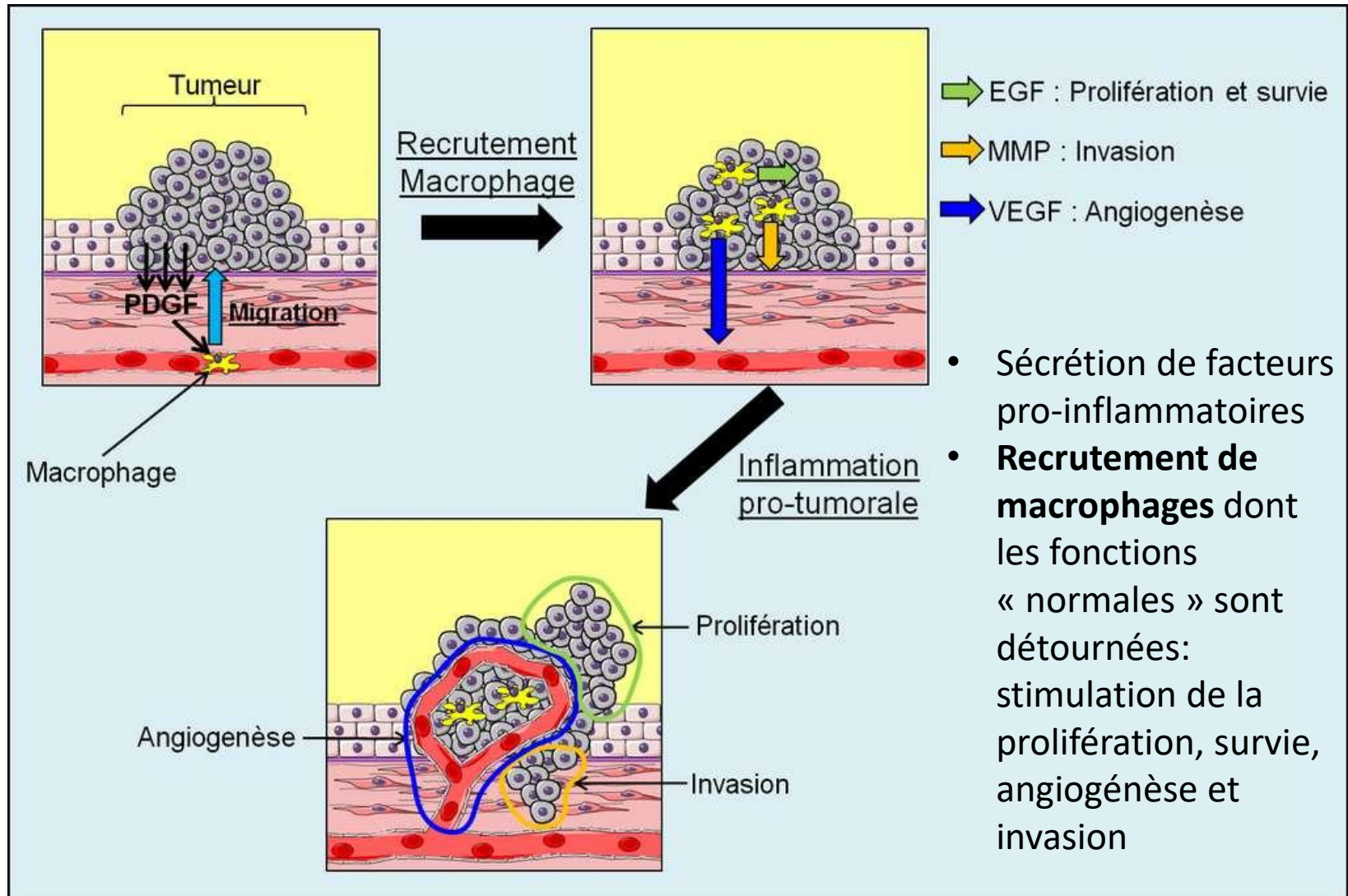
Angiogénèse à l'état normal (cicatrisation...)



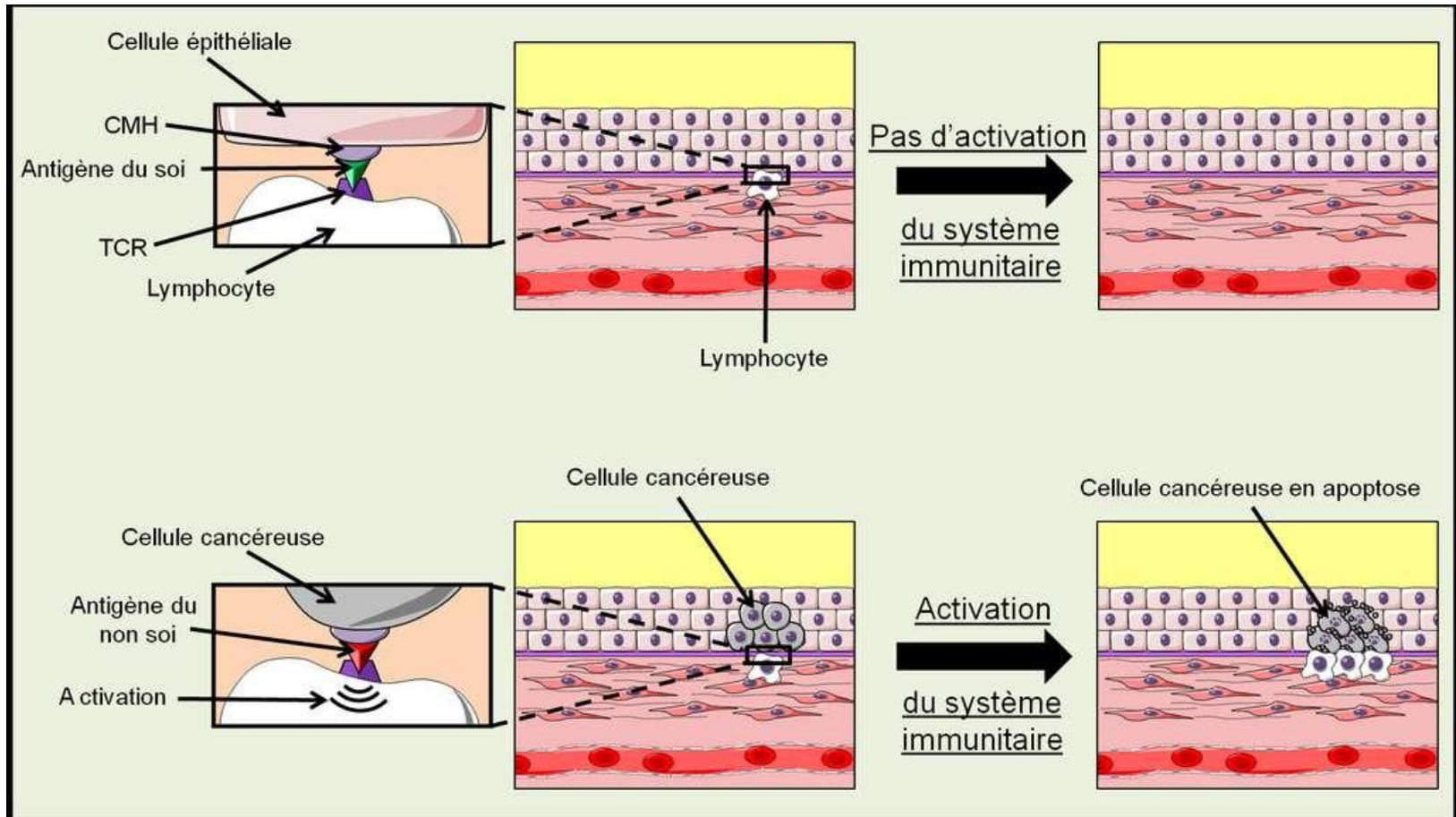
Angiogénèse tumorale



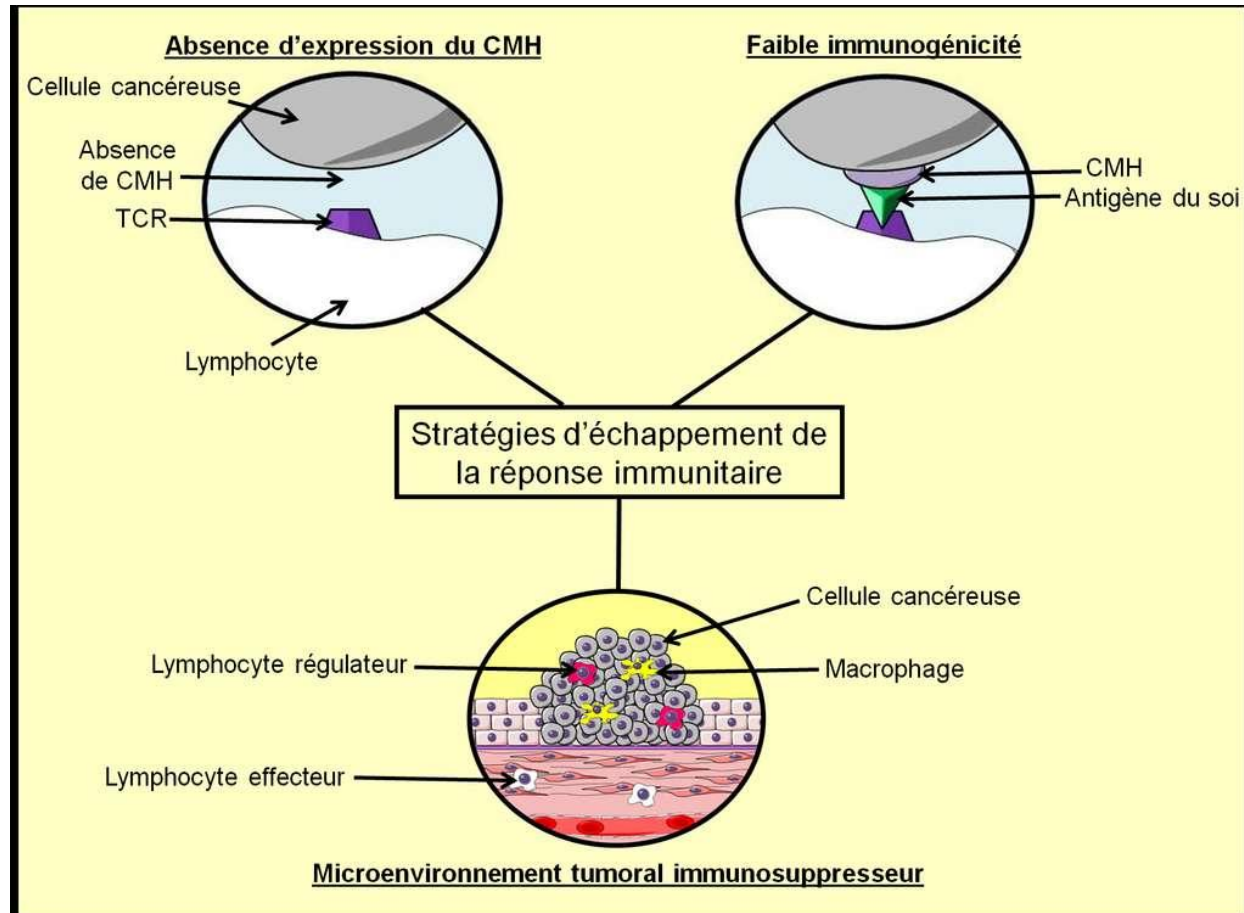
Inflammation pro-tumorale



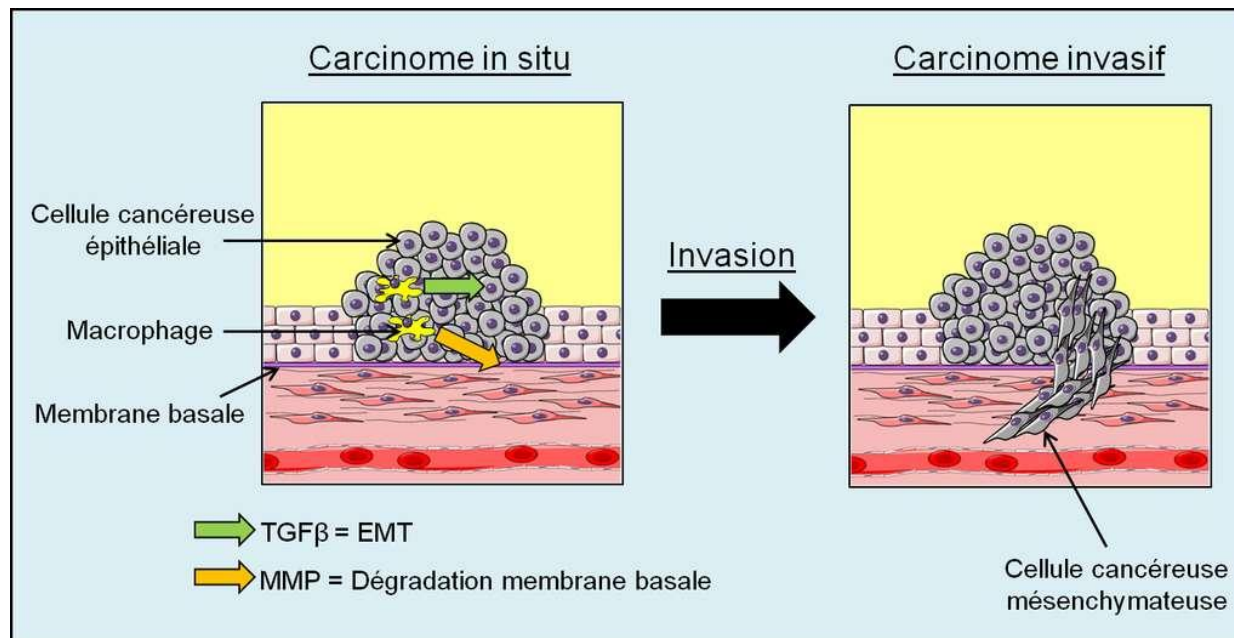
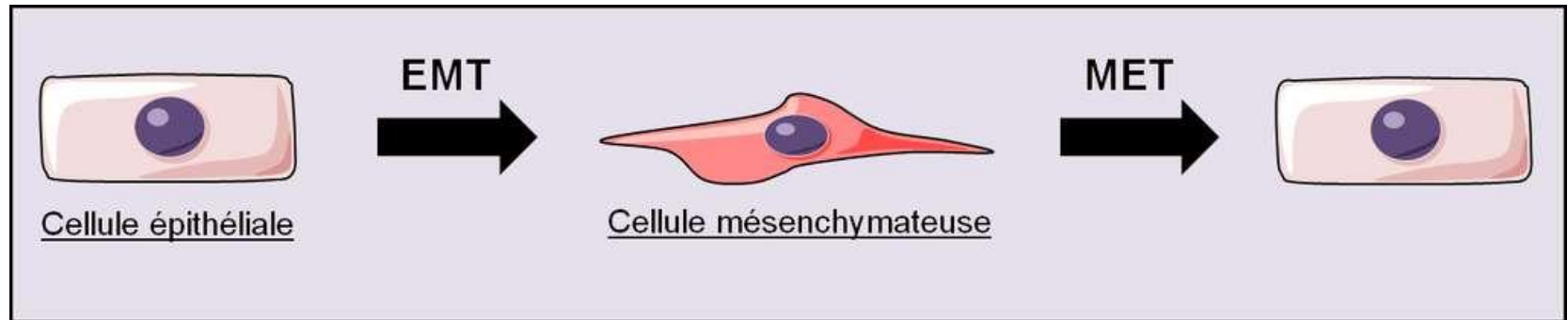
Surveillance par le système immunitaire



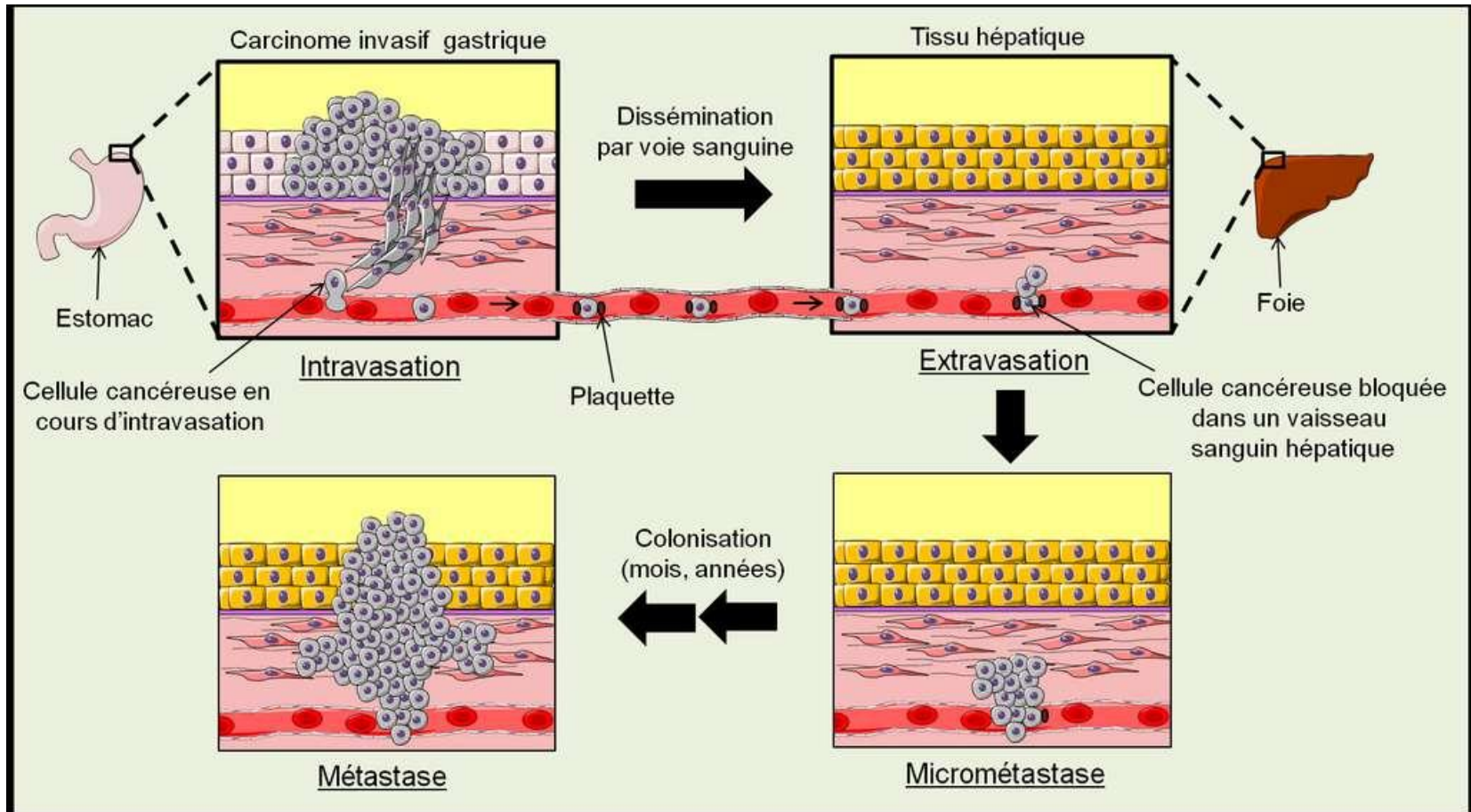
Mécanismes de l'échappement à la réponse immunitaire



Invasion tumorale et transition épithélio-mésenchymateuse



Le processus métastatique



Plan du cours

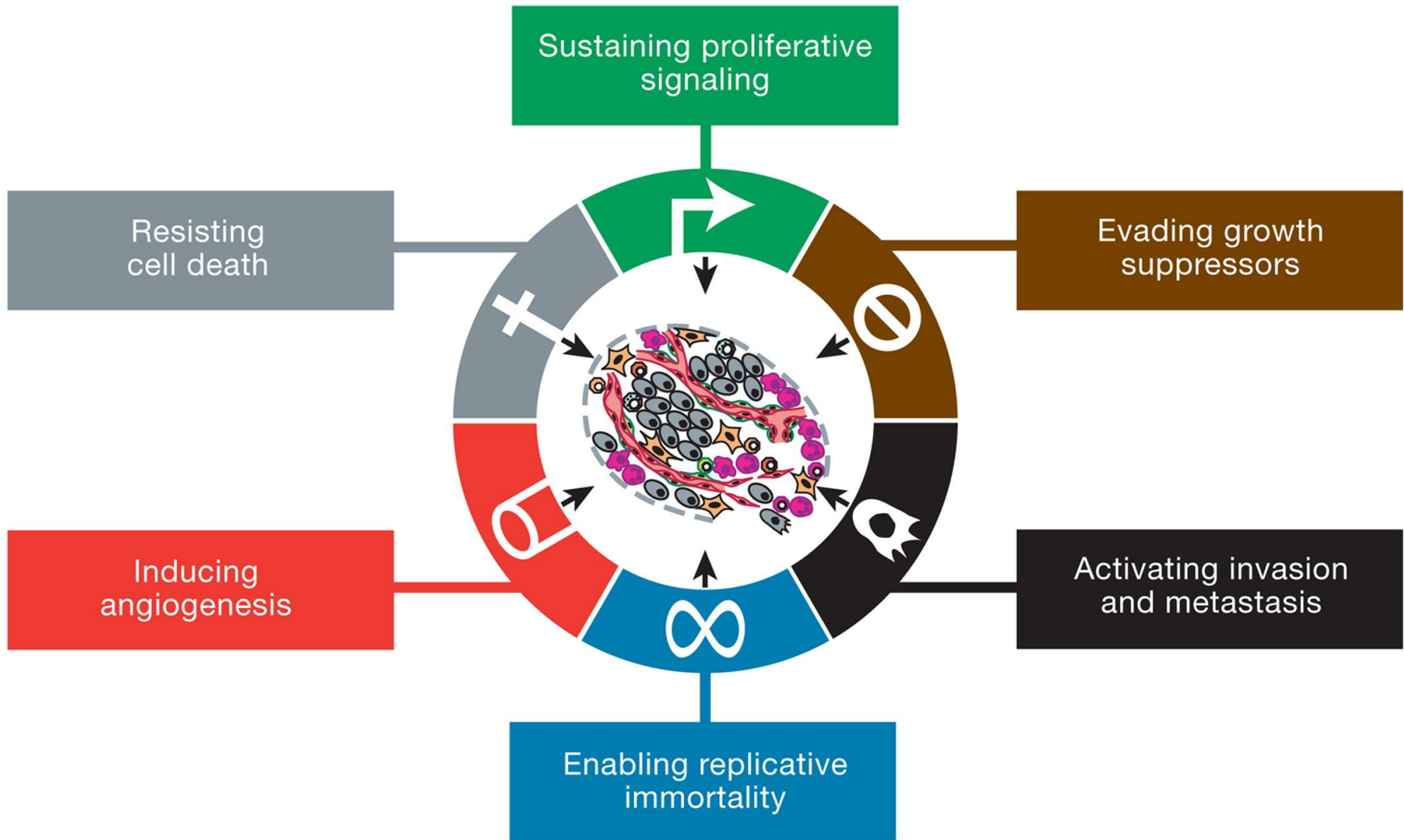
1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale

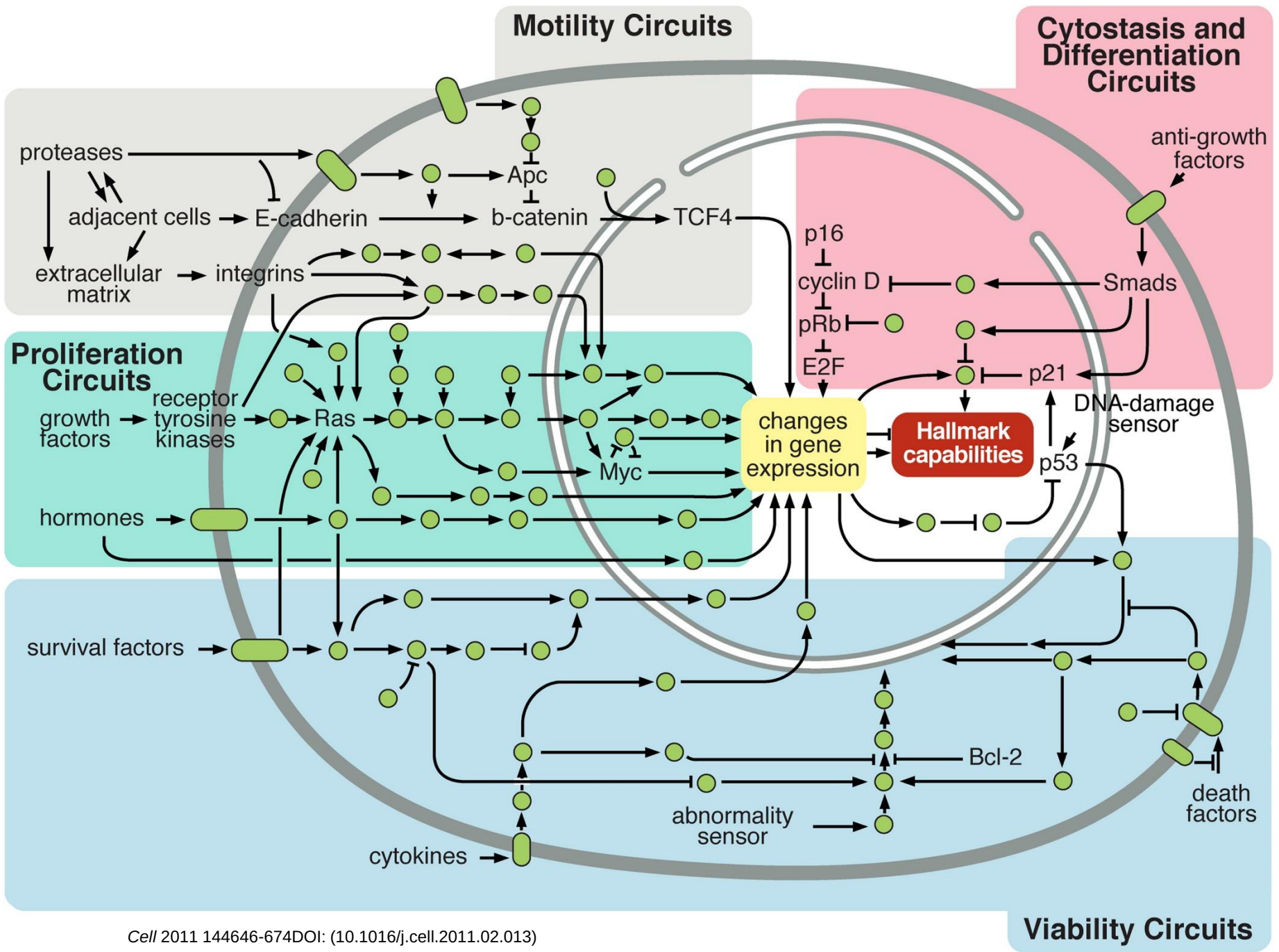
Pause

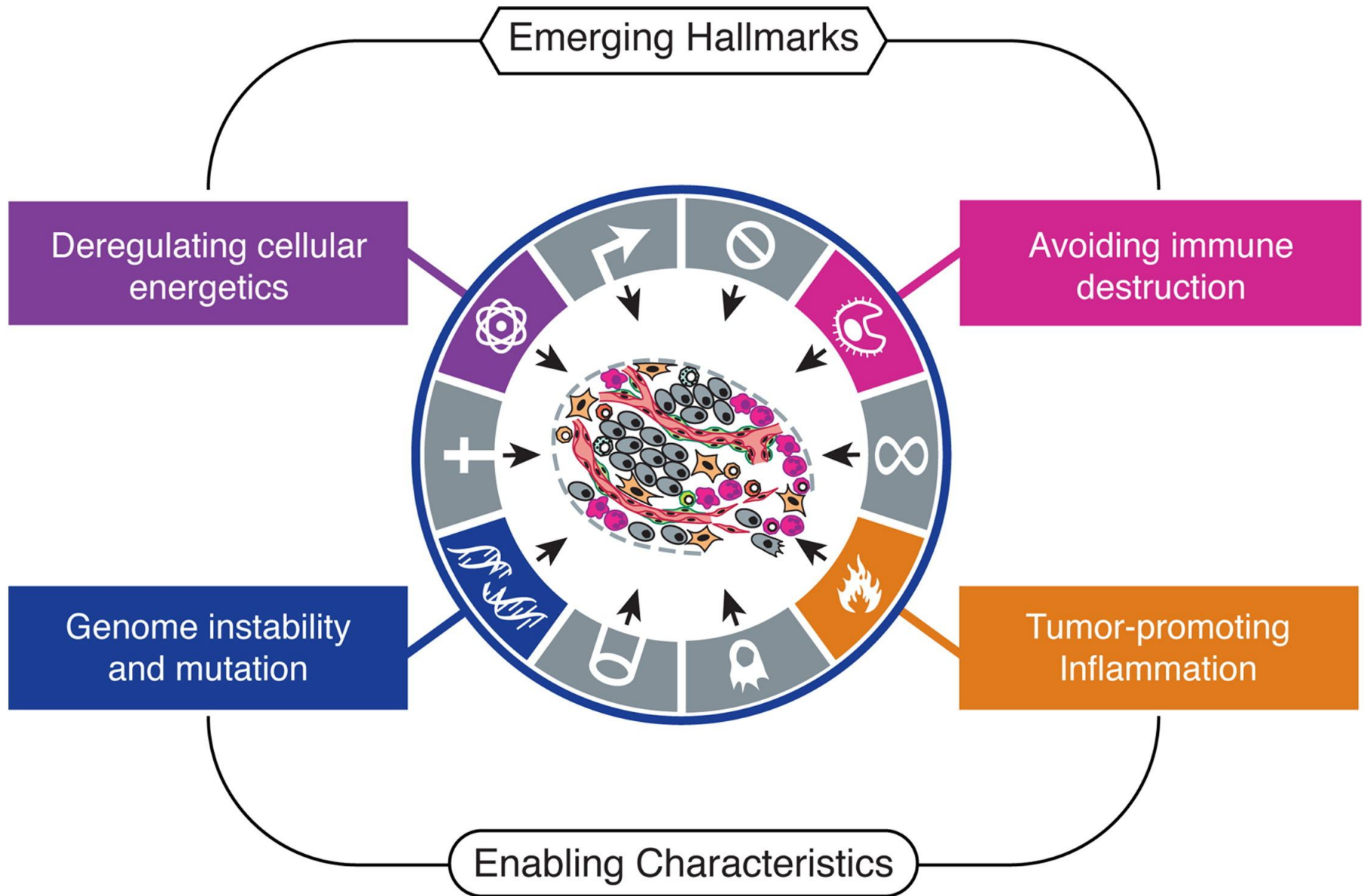
6. Éléments de la biologie des cancers
- 7. Caractéristiques essentielles des cancers**
8. Anomalies génétiques des cancers

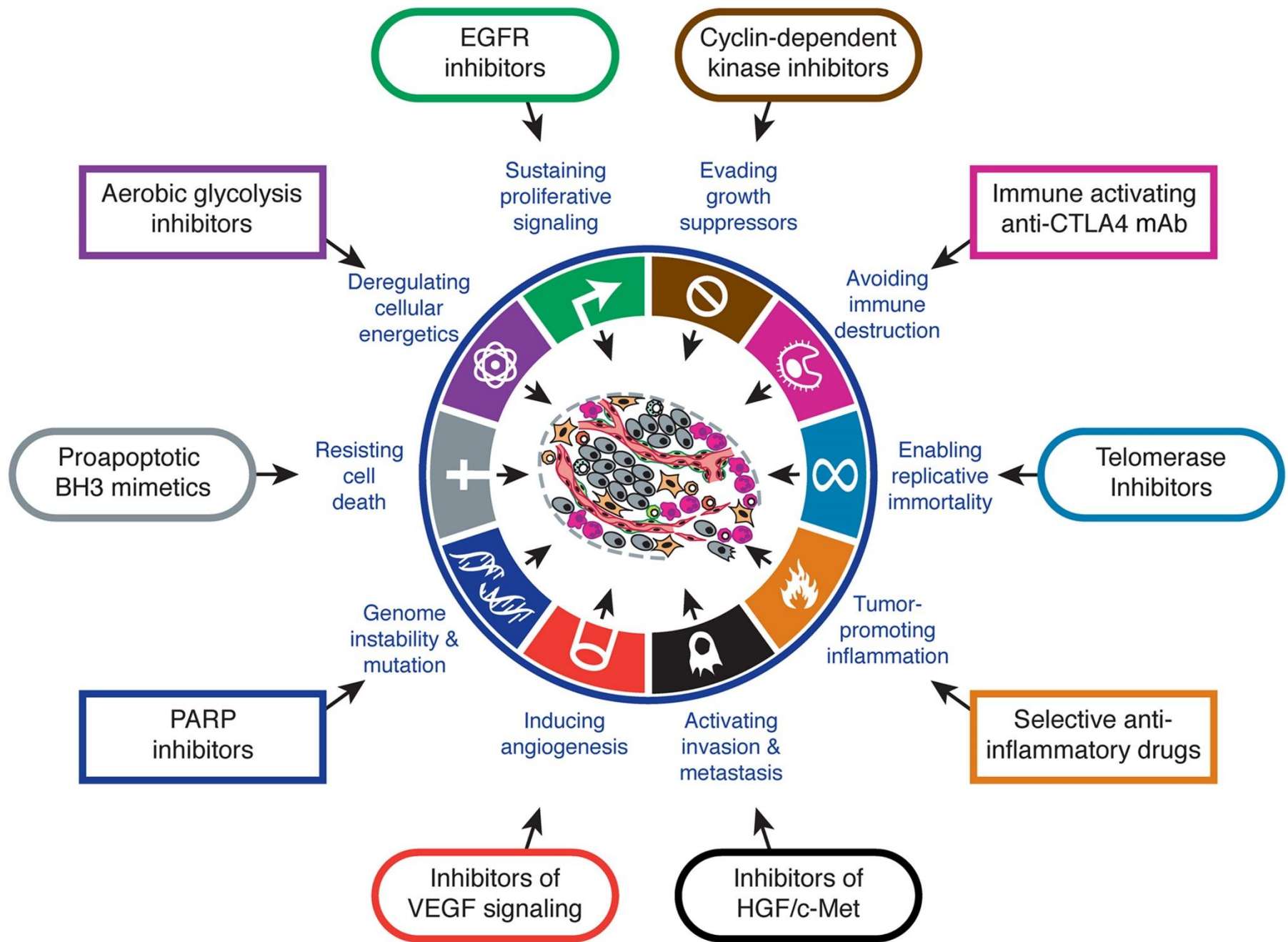
Caractéristiques essentielles des cancers

- Douglas Hanahan et Robert Weinberg, dans la prestigieuse revue *Cell* ont résumé les caractéristiques des tumeurs malignes



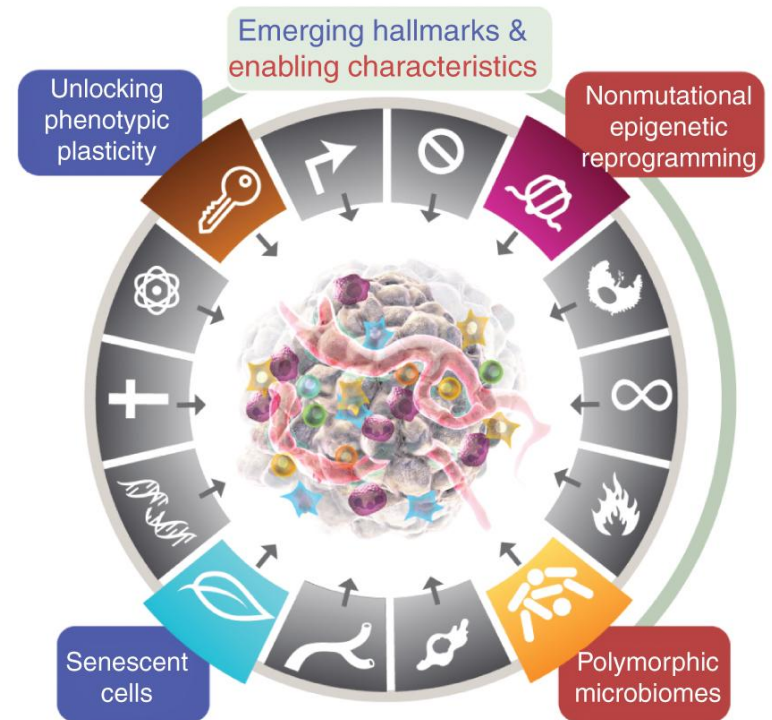
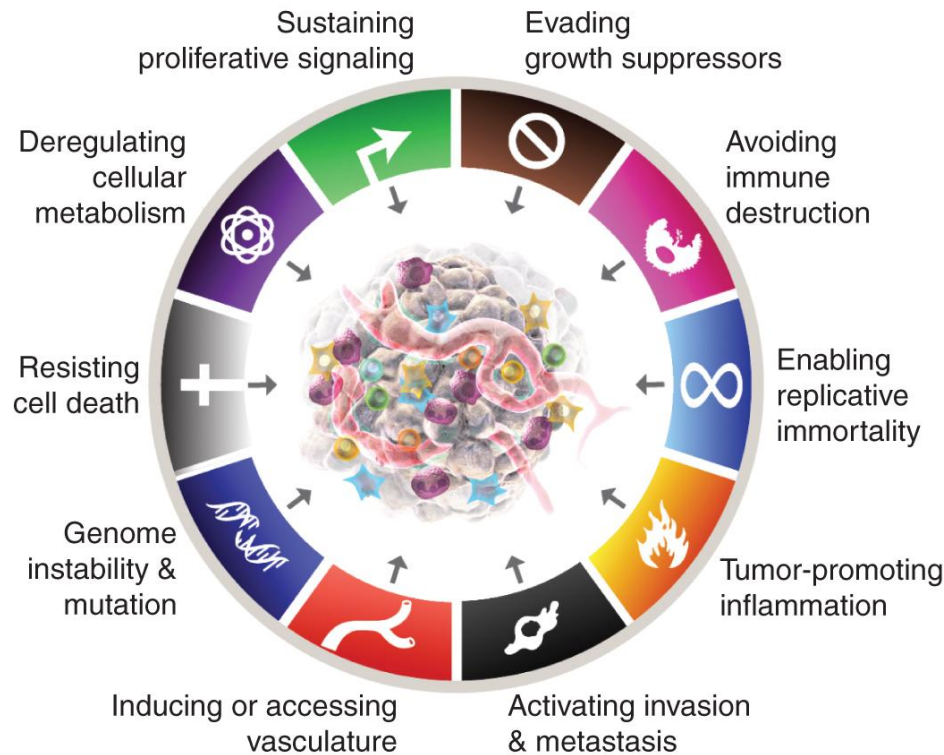






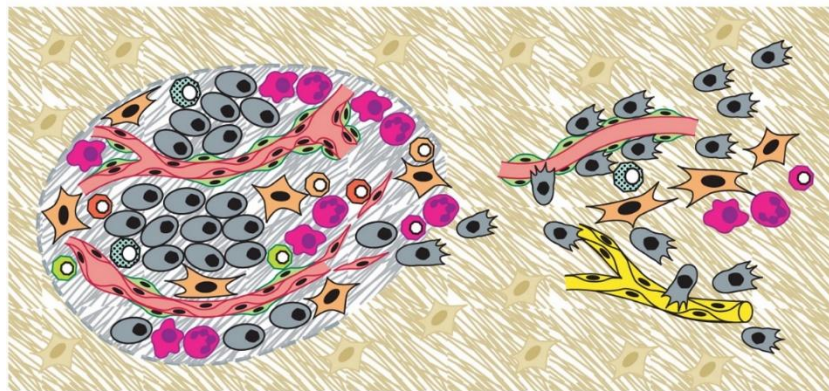
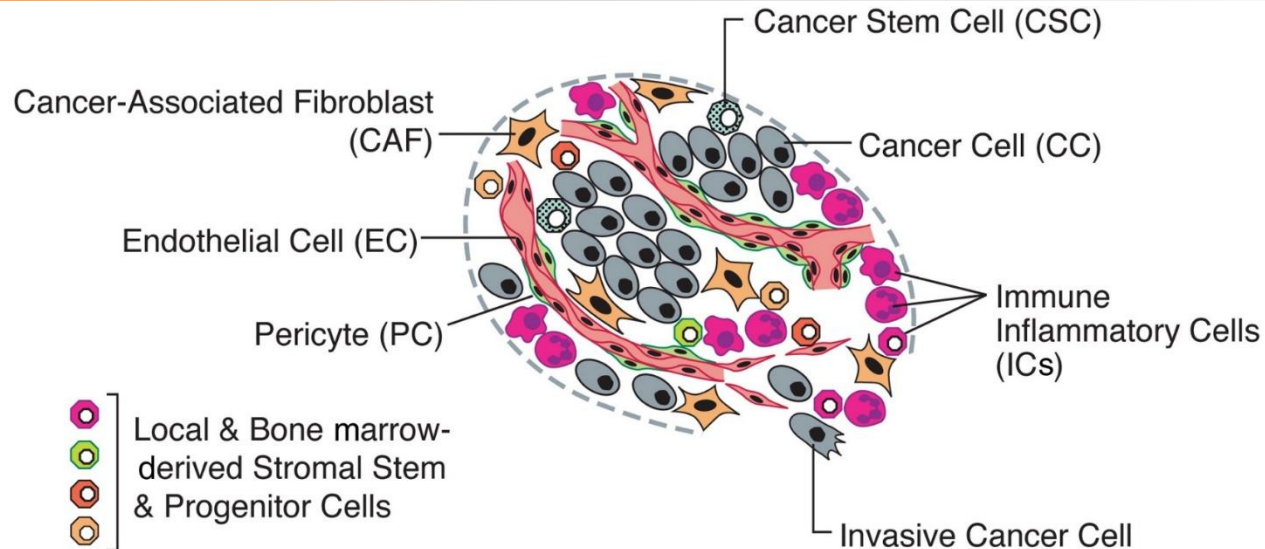
Hallmarks of Cancer (2001 -> 2022)

New Dimensions

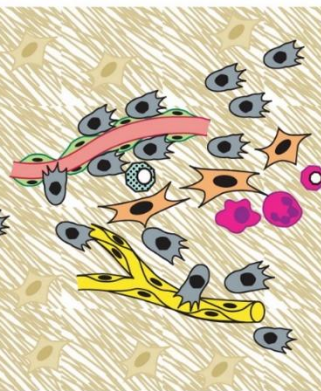


Cancer Discov 2022;12(1):31-46

Cancer = écosystème complexe et dynamique



Core of Primary Tumor microenvironment



Invasive Tumor microenvironment



Metastatic Tumor microenvironment

7. Caractéristiques essentielles des cancers

1. Auto-suffisance en signaux de prolifération (gain de fonction par des mutations activatrices de proto-oncogènes)
2. Insensibilité aux signaux inhibant la croissance cellulaire (perte de fonction par des mutations de gènes suppresseurs de tumeurs)

7. Caractéristiques essentielles des cancers

- **Oncogène**

- **Forme activée d'un gène codant pour des protéines qui favorisant le processus oncogénique** en induisant la prolifération et/ou la survie cellulaire
- **Proto-oncogène**: gène normal non muté codant pour des protéines impliquées dans les signaux de prolifération et de survie cellulaire (facteur de croissance, protéines de la signalisation intra-cellulaire, facteur de transcription...)
- Souvent **homologues de gènes transformants d'origine virale (v-onc)**
- **Activation quantitative** (amplification) **ou qualitative** (mutation faux-sens, *indel*, translocation)
- Un **allèle muté suffit : effet dominant**
- **Peut-être codé par un génome viral** ayant infecté la cellule

7. Caractéristiques essentielles des cancers

- **Gène suppresseur de tumeur**
 - **Gène dont la perte de fonction favorise le processus oncogénique**
 - Code pour des protéines
 - Contrôlant la prolifération et la survie cellulaire: RB1, TP53, PTEN...
 - Contrôlant la différenciation: APC...
 - Contrôlant l'intégrité du génome : BRCA1...
 - Inactivation par délétion totale/partielle, méthylation du promoteur, mutation non-sens, décalage cadre de lecture)
 - **Inactivation généralement bi-allélique**
 - **Impliqués dans la plupart des syndromes de prédisposition génétique**

7. Caractéristiques essentielles des cancers

3. Echappement à l'apoptose
4. Capacité répliquative illimitée (immortalisation et télomérase)
5. Néo-angiogenèse and néo-lymphangiogenèse
6. Capacité invasive tissulaire locale et métastatique
7. Métabolisme énergétique spécifique
8. Capacité à échapper à la réponse immunitaire (PD1/PD-L1)
9. Acquisition de propriétés « souches » (auto-renouvellement, multipotence, quiescence, résistance aux traitements)

7. Caractéristiques essentielles des cancers

- 10. Plasticité tumorale (transition épithélio-mésenchymateuse)
- 11. Reprogrammation épigénétique
- 12. Perte de la sénescence répllicative
- 13. Altération du microbiome

Plan du cours

1. Histoire naturelle: perspective clinique
2. Carcinogénèse: processus multi-étapes
3. Histoire naturelle: perspective histologique – nomenclature des tumeurs
4. Prénéoplasie/Pathologie prédisposante
5. Histoire naturelle: dissémination tumorale

Pause

6. Éléments de la biologie des cancers
7. Caractéristiques essentielles des cancers
- 8. Anomalies génétiques des cancers**

8. Anomalies génétiques des cancers

- Amplification génique (aCGH, FISH, PCR, NGS, IHC)
- Délétion génique (aCGH, FISH, PCR, NGS, IHC)
- Translocation/réarrangement chromosomique (PCR, NGS)
- Mutations: ponctuelles ou indel; synonymes ou non-synonymes, gain ou perte de fonction
- Hyperméthylation des promoteurs de gènes suppresseurs, hypométhylation globale



Du Sanger au NGS, on accélère le séquençage

- Le génome : > 3 milliards de caractères (nucléotides: A,C,G et)
 - **Séquenceurs de 1ères générations de type Sanger** : peuvent lire des fragments d'environ 800 caractères en 1 heure sur 1 capillaire. Pour atteindre les 3 milliards de nucléotides, il faudrait > 400 ans
 - **Séquenceurs Sanger** les plus performants peuvent paralléliser jusqu'à 96 fois (96 capillaires), soit 96 x 800 nucléotides/heure...
 - **Séquenceurs NGS** sont capables, eux, de lire des fragments de 150 à 300 pb mais jusqu'à 20 milliards de fragments à la fois
- 

8. Anomalies génétiques des cancers

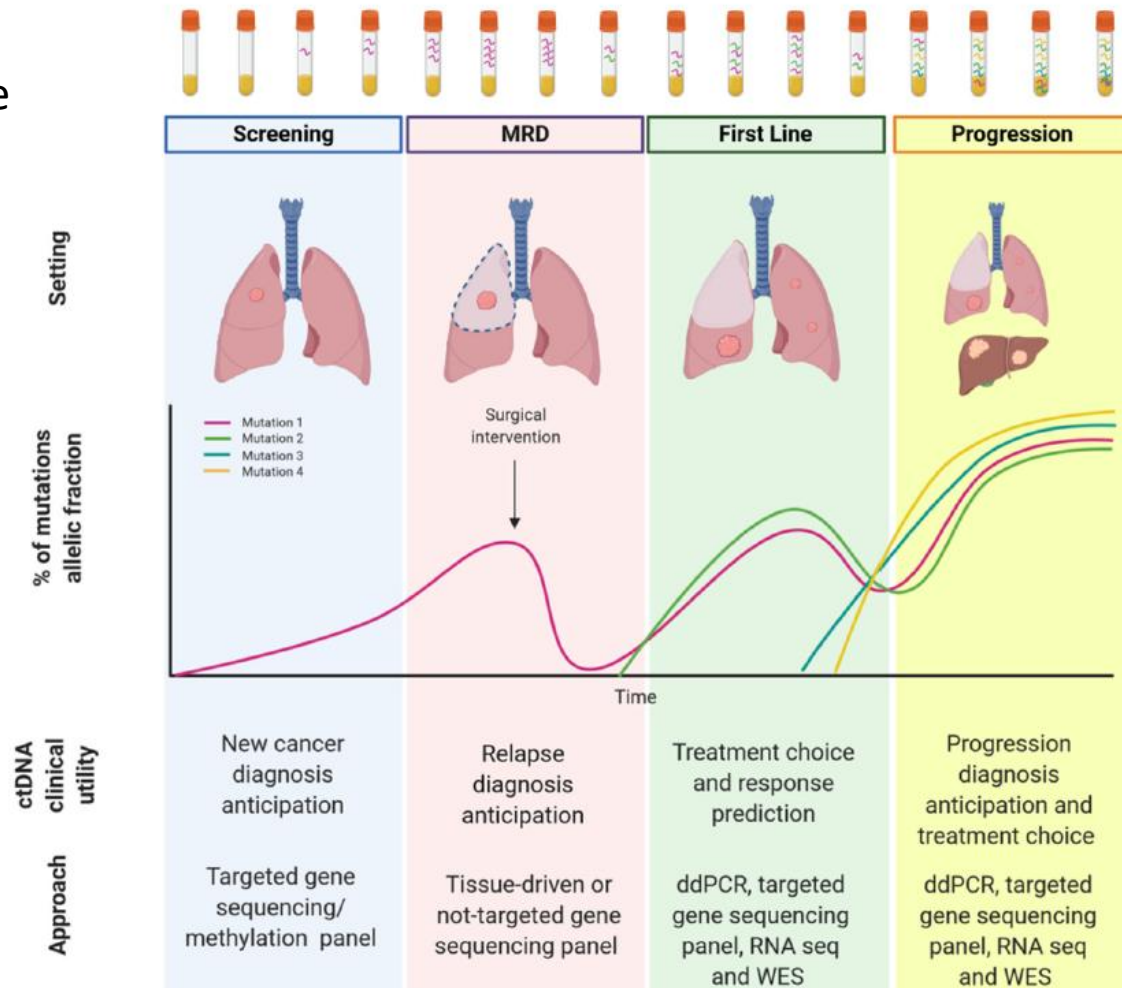
- Les **cellules cancéreuses** sont **porteuses d'anomalies génétiques multiples**, s'accumulant au cours des divisions cellulaires
- Le **taux de mutation est variable selon le type de cancer**, tabac et UV sont associés à des charges mutationnelles est élevées
- Il existe parfois une **altération génétique constitutionnelle**, héritée de l'un des deux parents, présente dans toutes les cellules de l'individu et le prédisposant au développement de certains cancers (oncogénétique)
- Mais, dans la plupart des cas, les **anomalies génétiques sont dites somatiques**, c'est-à-dire survenant au cours de la vie de l'individu, s'étant accumulées

8. Anomalies génétiques des cancers

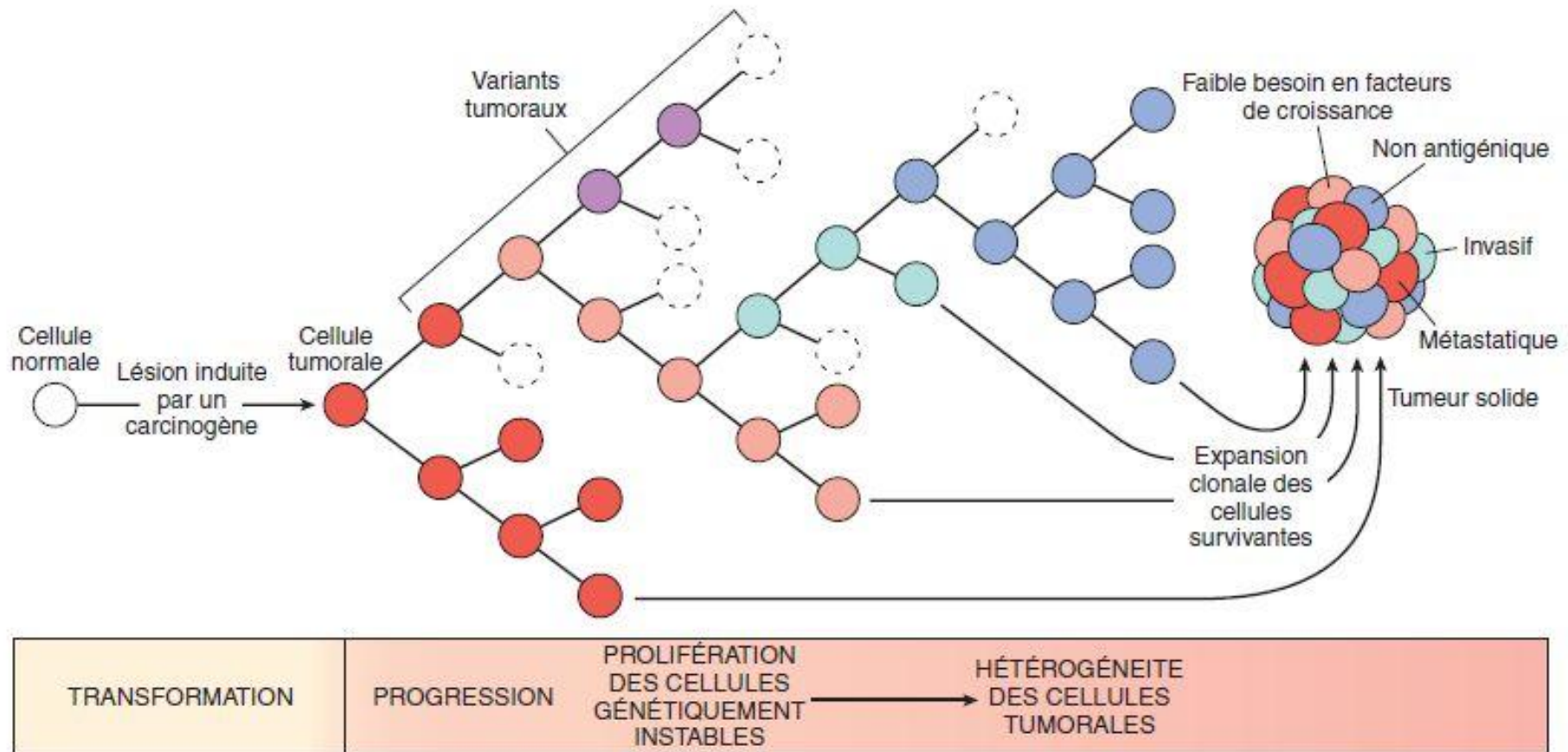
- Les anomalies génétiques peuvent avoir un **intérêt diagnostic, pronostique et théranostique**
- Les **anomalies génétiques jouant un rôle dans le développement du cancer** sont appelées « **driver** »; il en existe 5-10 / tumeur; elles touchent des proto-oncogène ou des gènes suppresseurs de tumeur
- Les **autres anomalies génétiques, plus fréquentes, sont le reflet d'une instabilité génétique et/ou de l'environnement mais ne jouent pas un rôle** dans le développement du cancer; elles sont dites « **passenger** »

Intérêt de la biopsie liquide pour détecter des anomalies génétiques

Screening: dépistage
MRD: Maladie résiduelle
Maladie métastatique



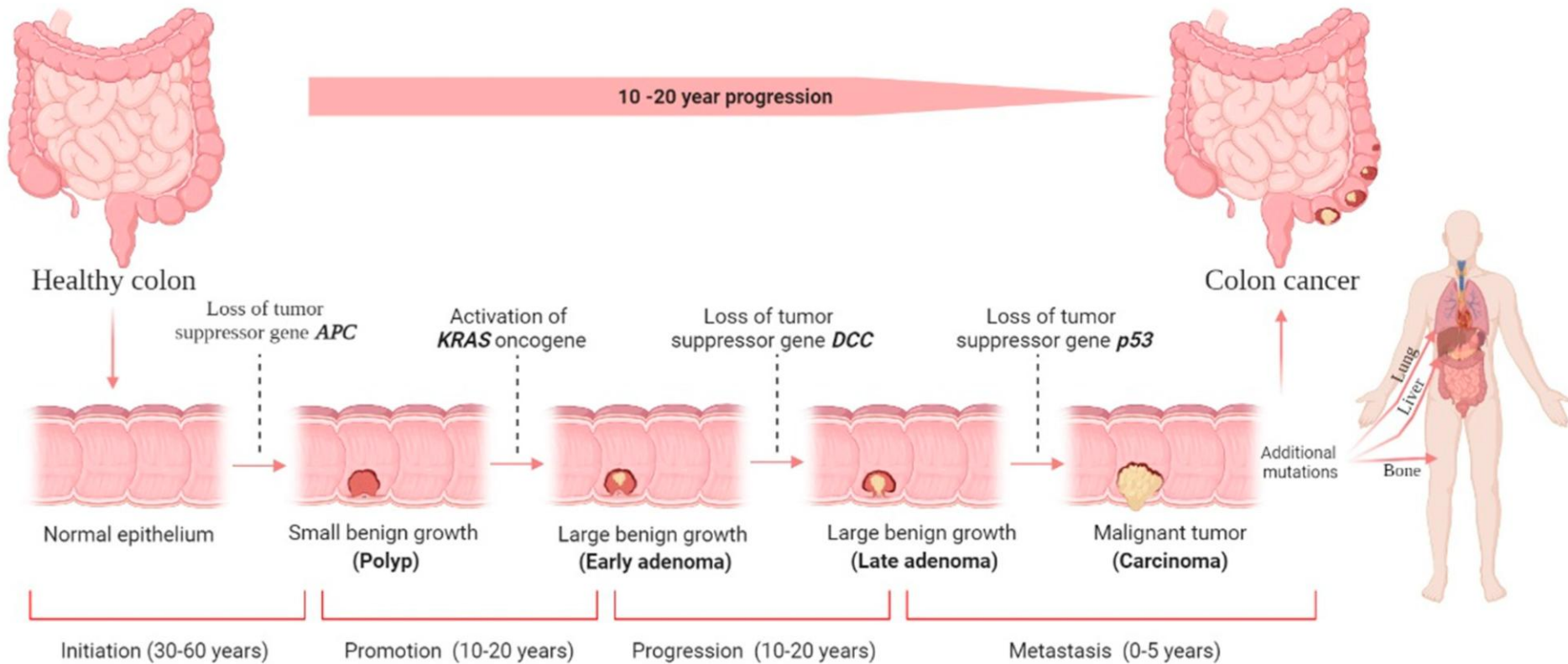
8. Hétérogénéité génétique spatio-temporelle



8. Anomalies génétiques des cancers

- Les anomalies génétiques peuvent avoir un **intérêt diagnostic, pronostique et théranostique**
- Les **anomalies génétiques jouant un rôle dans le développement du cancer** sont appelées « **driver** »; il en existe 5-10 / tumeur; elles touchent des proto-oncogène ou des gènes suppresseurs de tumeur
- Les **autres anomalies génétiques, plus fréquentes, sont le reflet d'une instabilité génétique et/ou de l'environnement mais ne jouent pas un rôle** dans le développement du cancer; elles sont dites « **passenger** »

8. Histoire naturelle & anomalies génétiques



TEST de connaissance: ITEM 291

Ce test de 10 questions à choix multiples a été créé dans le cadre d'un projet pédagogique. Le résultat de ce test n'aura aucun impact sur la validation finale de votre module. Merci.

1. Question ouverte : « Entrez votre identifiant anonyme » :
 - 2 premières lettres du prénom de votre mère
 - Jour de naissance (2 chiffres)
 - 2 dernières lettres de votre prénom

Exemple : Marie, né(e) le 05, prénom Julie → MA05IE
2. Question à choix unique : « Avez-vous eu accès au podcast avant cette séance ? »
3. Les 10 questions du QCM

