

Cellules cancéreuses et Tissu cancéreux

Pr Cheick B TRAORE

Chef de service du laboratoire d'Anapath du CHU point G

Objectifs

1 Citer 2 caractéristiques morphologiques des noyaux et cytoplasmes des cellules cancéreuses

2 caractéristiques fonctionnels des cellules cancéreuses

3 Connaitre un stroma cancéreux

4 Citer 3 types de stroma

Plan

Introduction

1. Progression tumorale et cycle cellulaire
2. Progression tumorale et apoptose
3. Progression tumorale et immortalité
4. Modifications fonctionnelles et morphologiques
5. Stroma tumoral

Conclusion

Introduction

- ❖ La **maladie cancéreuse** se caractérise par l'envahissement progressif de l'organe d'origine, puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation).
- ❖ Ces cellules dérivent d'une (**monoclonale**) ou de plusieurs cellules d'origine.
- ❖ Les particularités des cellules tumorales sont liées à l'accumulation d'anomalies de leur génome (génotype).

Introduction

- ❖ Ces anomalies sont le plus souvent acquises au cours de la genèse tumorale, mais certaines peuvent être d'origine héréditaire (**prédispositions familiales**).
- ❖ Les clones tumoraux peuvent perdre ou conserver, certaines caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules originelles, ou en acquérir de nouvelles (= phénotype).
- ❖ Ces modifications vont s'inscrire à la fois dans le noyau, dans le cytoplasme et sur la membrane des cellules pathologiques

1. Progression tumorale et cycle cellulaire

- ❖ La progression du cycle cellulaire est finement régulée par des « points de contrôle », qui permettent notamment une régulation de la vitesse de prolifération et un maintien de l'intégrité du génome cellulaire.
- ❖ Dans beaucoup de tumeurs, ces points de contrôle sont altérés.

1. Progression tumorale et cycle cellulaire

cellulaire

Rappel sur le cycle cellulaire normal

 **G1** : post mitotique: la cellule exerce ses fonctions physiologiques.

 **S**: duplication de l'ADN

 **G2** : prémitotique, diminution de la synthèse d'ADN, synthèse du fuseau

 **M** : mitose

 **G0** : réserve. Retour au cycle ou mort.

 La cellule n'a le choix qu'entre 3 états :

1. la prolifération

2. la quiescence (G0)

3. la différenciation fonctionnelle ou la mort (apoptose)

2. Progression tumorale et apoptose

- La cellule cancéreuse devient résistante à l'apoptose
- Les mécanismes d'apoptose, ou mort cellulaire programmée:
 - Il s'agit d'un processus actif d'autodestruction, sous le contrôle de nombreux gènes :
 - gènes pro-apoptotiques
 - gènes de survie ou anti-apoptotiques
 - Les caspases effectrices sont responsables de la fragmentation de l'ADN

2. Progression tumorale et apoptose

- En cas de lésion de l'ADN, le gène p53 est activé permettant par l'intermédiaire de p21 l'arrêt du cycle cellulaire et la réparation des lésions de l'ADN ou l'activation de l'apoptose.
- En cas de cancers : Il existe des anomalies du gène p53 dans 2/3 des cancers (mutation, délétion) entraînant la suppression du point de vérification de g1 et donc la voie apoptotique en cas d'instabilité génomique ou d'anomalies chromosomiques.

2. Progression tumorale et apoptose

🍷 **Exemple:** du lymphome folliculaire :

🍷 La translocation 14/18, aboutit à la juxtaposition du gène **bcl2** avec le locus de la chaîne lourde d'**Ig** et donc à la surexpression du gène **bcl-2**.

🍷 L'accumulation de la protéine proapoptotique correspondante entraîne l'augmentation de la survie des **lymphocytes B** et cette survie prolongée augmente le risque d'acquisitions de nouvelles anomalies génétiques permettant le développement du lymphome b folliculaire.

3. Progression tumorale et immortalité

- ❖ La cellule cancéreuse a une prolifération illimitée
- ❖ Les cellules normales sont programmées pour un certain nombre de dédoublements (environ 60-70 in vitro).
- ❖ Aux extrémités des chromosomes se trouvent des séquences répétitives (**téломères**) qui sont érodées à chaque réplication.
- ❖ Lorsqu'elles disparaissent et que les extrémités des chromosomes ne sont plus protégées il y a arrêt de la prolifération (**G0**).

3. Progression tumorale et immortalité

- Dans la plupart des cellules tumorales (90%) on observe une maintenance des télomères au cours des réplication successives.
- Ce maintien est due à la surexpression de **téломérase**s, capables d'ajouter des séquences répétées à l'extrémité des chromosomes.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.1. Fiche signalétique de la cellule cancéreuse:

 D'un point de vue fonctionnelle:

 on reconnaît aux cellules cancéreuses des propriétés communes qui les différencient des cellules normales

1. Indépendance vis à vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement

2. Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.1. Fiche signalétique de la cellule cancéreuse:

 D'un point de vue fonctionnelle:

3. Résistance à l'apoptose
4. Prolifération illimitée (perte de la sénescence)
5. Capacité à induire l'angiogénèse
6. Capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.1. Fiche signalétique de la cellule cancéreuse:

- Comme on l'a vu dans le chapitre précédent ces anomalies fonctionnelles sont l'aboutissement d'un processus multiétapes dans lequel l'environnement n'est pas neutre.
- Elles s'accompagnent de modifications morphologiques de la cellule qui permettent le plus souvent de reconnaître son caractère cancéreux en l'observant au microscope optique.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.1. Fiche signalétique de la cellule cancéreuse:

📌 Il faut cependant faire 2 remarques :

1. aucune de ces anomalies morphologiques prises séparément n'est spécifiques de la cellule cancéreuse (en dehors pour certains auteurs des figures de mitoses anormales)

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.1. Fiche signalétique de la cellule cancéreuse:

🍷 Il faut cependant faire 2 remarques :

2. certaines tumeurs au comportement authentiquement malin sont constituées de cellules morphologiquement très proche de leur contrepartie normale.

🍷 D'autres critères morphologiques (mauvaise limitation, invasion ...) ou évolutifs (métastases) sont alors nécessaires pour affirmer la malignité.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.2. Les modifications du noyau:

 **Noyau en mitose :**

 **augmentation du nombre de cellules en mitoses**

 **mitoses anormales.**

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.2. Les modifications du noyau:

Noyau interphasique :

 anisocaryose (du grec aniso = différents et caryo = noyau) inégalité de taille d'un noyau à l'autre.

 augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique : l'augmentation de taille du noyau est supérieure à celle du cytoplasme

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.2. Les modifications du noyau:

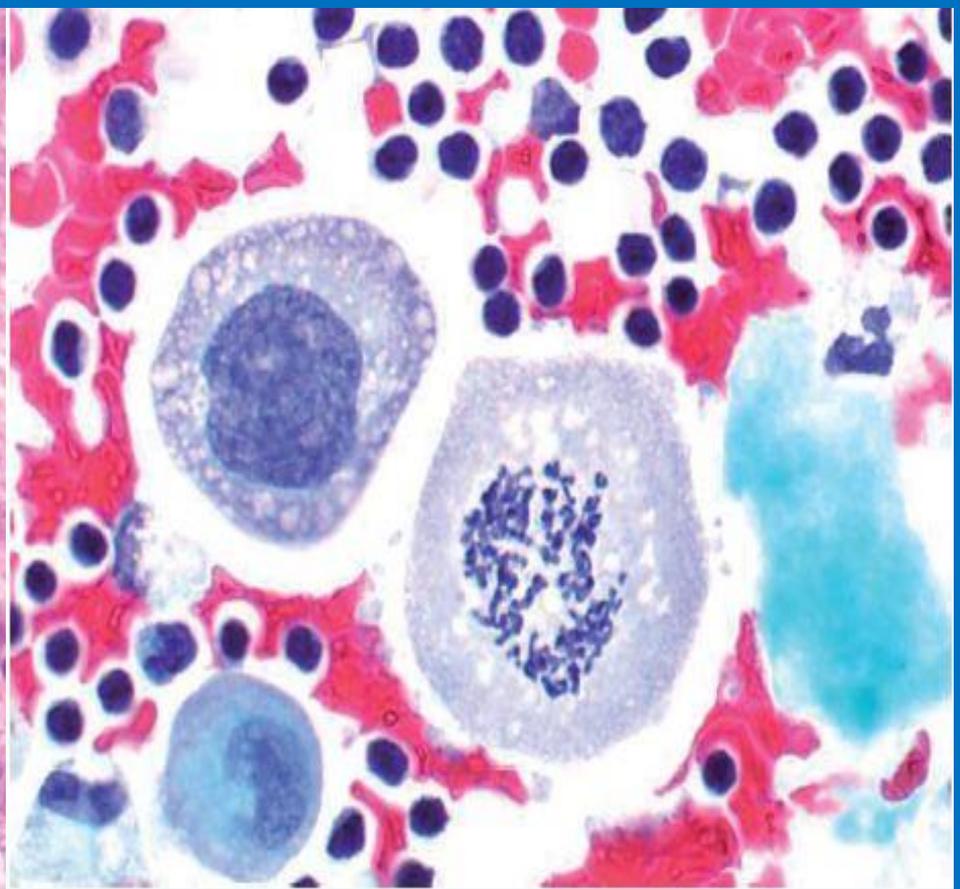
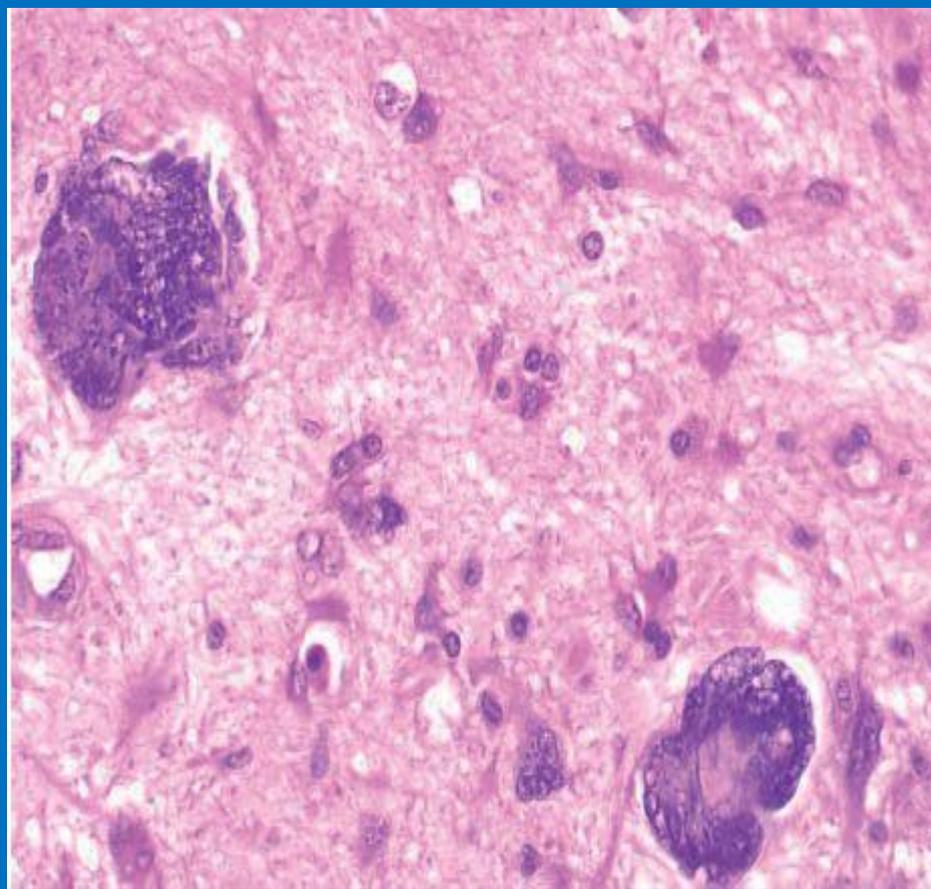
 Noyau interphasique :

 hyperchromatisme : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou à une augmentation du nombre des chromosomes (**aneuploïdie**).

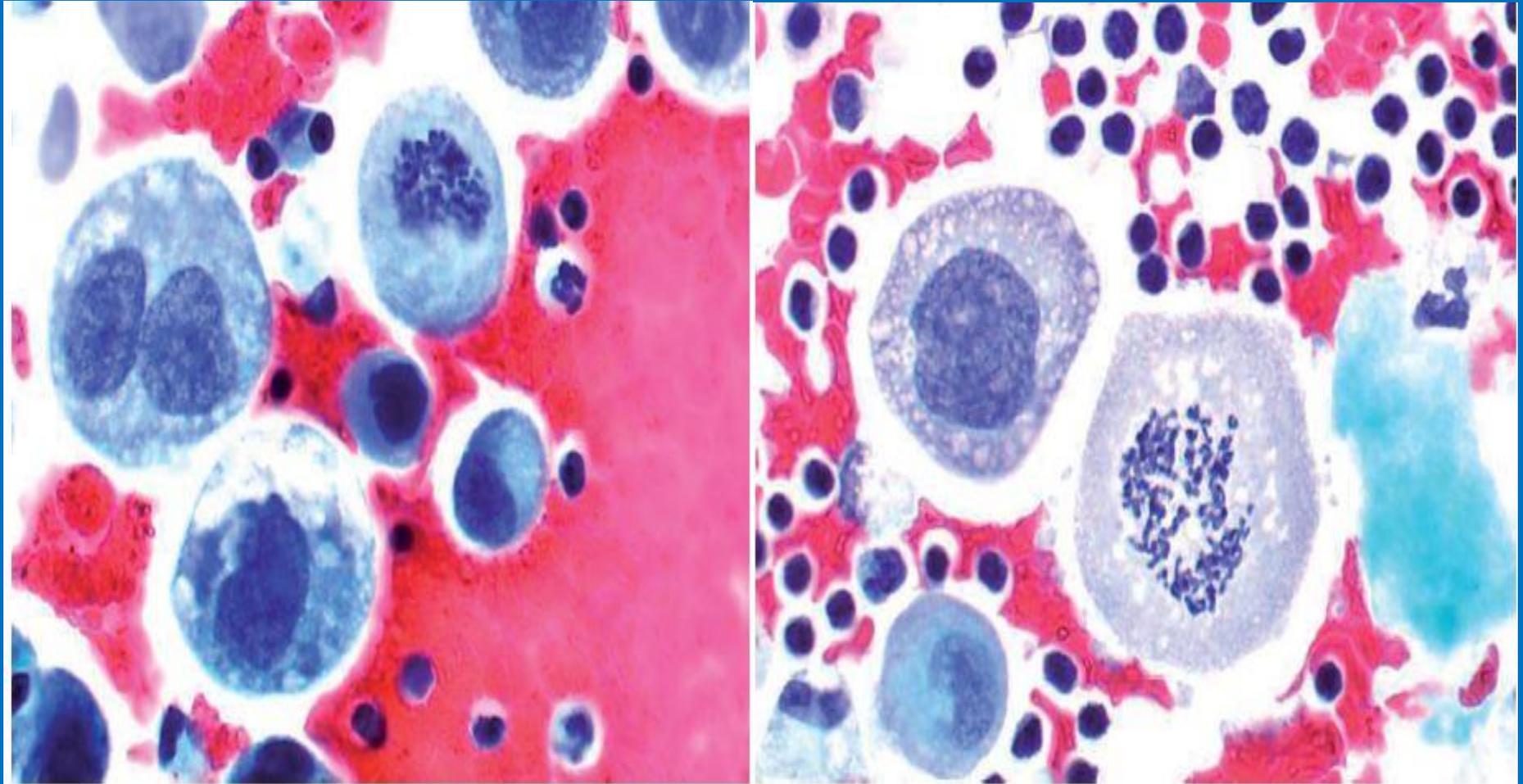
 irrégularités de forme et de contours

 multinucléation

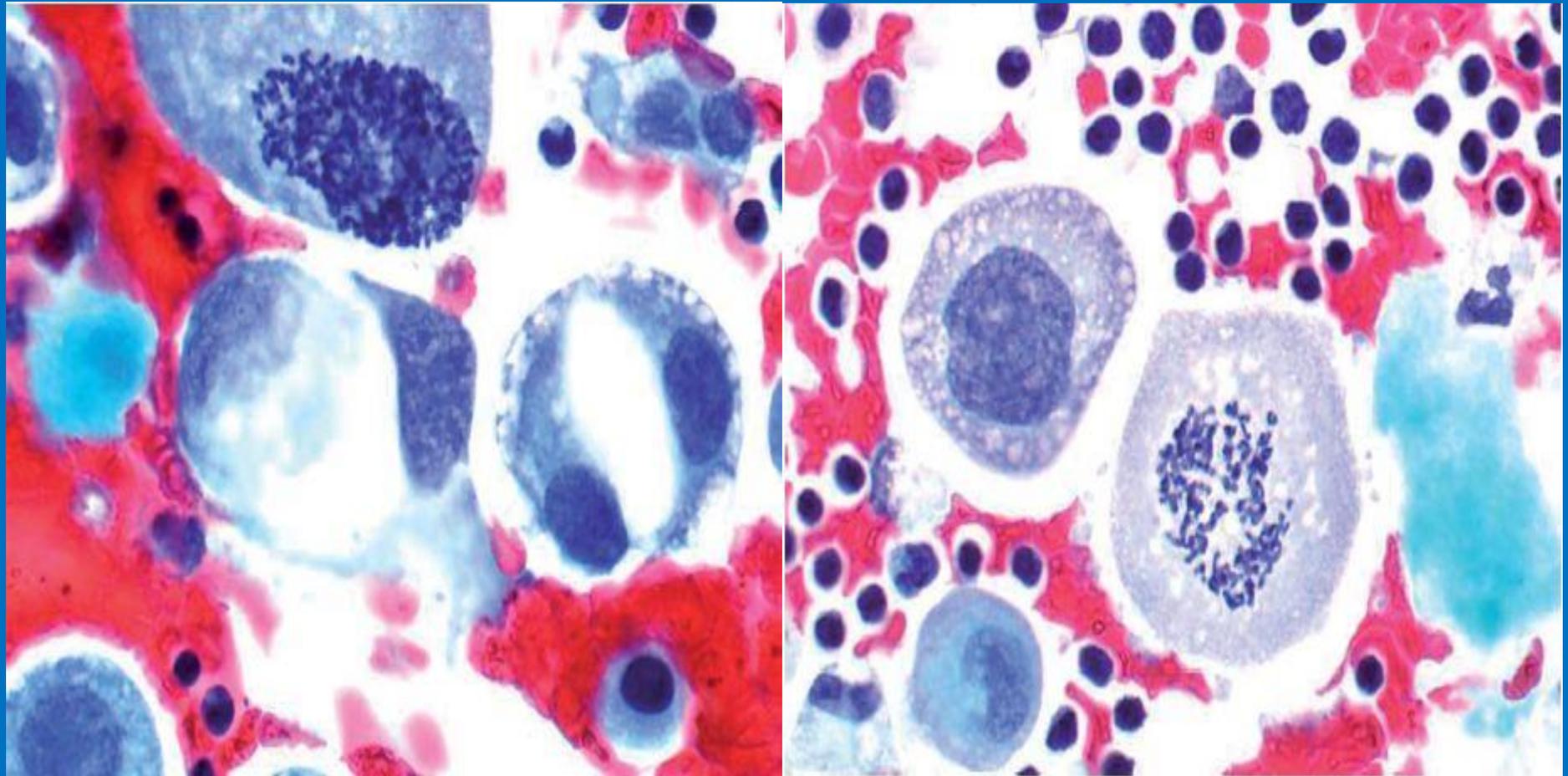
4. Modifications fonctionnelles et morphologiques



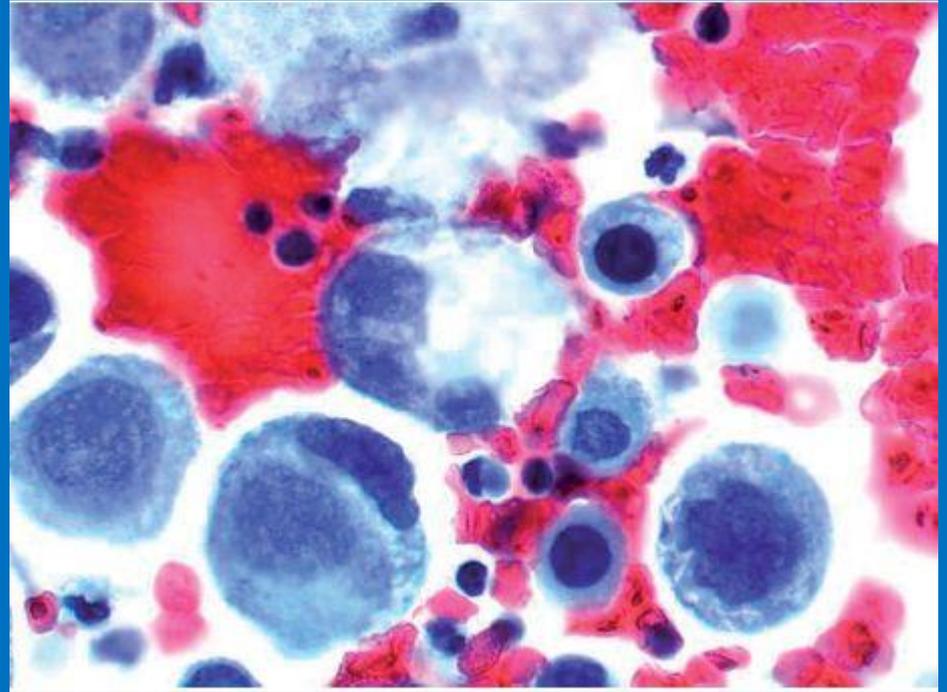
4. Modifications fonctionnelles et morphologiques



4. Modifications fonctionnelles et morphologiques



4. Modifications fonctionnelles et morphologiques



4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Cytosquelette

 Composition à l'état normal :

 Microtubules (20-25) nm : **tubulines, fuseau**

 Microfilaments (6-8 nm) : **protéines contractiles ;
actine**

 Filaments intermédiaires :

 Cytokératines : présentes dans les cellules épithéliales et **mésothéliales**

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Cytosquelette

Dans la cellule cancéreuse :

 le plus souvent le cytosquelette est conservé avec des anomalies de répartition.

 Il n'est pas visible en microscopie optique mais ses constituants peuvent être mis en évidence par immunohistochimie.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Cytosquelette

 Cette conservation est intéressante pour le pathologiste car la mise en évidence de tels ou tels types de filaments intermédiaires par exemple, permet de préciser le tissu d'origine d'une cellule cancéreuse.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Système sécrétoire

 Il existe des anomalies qualitatives et quantitatives des sécrétions, liées directement aux modifications du génome cellulaire.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Système sécrétoire

Aspects morphologiques:

 anisocytose : inégalité de taille des cellules

 vacuole cytoplasmique refoulant le noyau (excès de mucus) dans les adénocarcinomes mucosécrétants

 cytoplasme clair, optiquement vide (accumulation anormale de glycogène) dans les cancers du rein à cellules claires.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Système sécrétoire

Aspects qualitatifs et quantitatifs:

 variations quantitatives des sécrétions normales : pic d'immunoglobulines monoclonales dans le myélome

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Système sécrétoire

 apparition de substances nouvelles:

 Soit par dérégulation d'une synthèse de protéines de type foetal : **alpha foetoprotéine, antigène carcino-embryonnaire = ACE**

 Soit par sécrétion inappropriée d'une hormone :
sécrétion d'**ACTH** par les carcinomes neuroendocrines à petites cellules du poumon.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Système sécrétoire

Aspects qualitatifs et quantitatifs

 Ces substances, considérées comme des marqueurs tumoraux peuvent être dosées dans le sérum lorsqu'elles sont sécrétées ou identifiées in situ par immunohistochimie.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.3. Les modifications du cytoplasme:

Attention :

 L'augmentation anormale d'une sécrétion peut se voir en condition pathologique non tumorale.

 **Exemple** : augmentation des PSA (phosphatases) en cas d'adénocarcinome prostatique mais aussi en cas de prostatite.

 Un type de sécrétion n'est pas spécifique d'un type tumoral.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

🍷 Elle joue un rôle crucial dans les échanges entre les cellules et les interactions avec le milieu extracellulaire.

🍷 **Aspects morphologiques :**

🍷 Les modifications morphologiques ne sont visibles qu'en microscopie électronique :

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

🧫 Elle joue un rôle crucial dans les échanges entre les cellules et les interactions avec le milieu extracellulaire.

🧫 Aspects morphologiques :

🧫 irrégularités, microvillosités, bulles, projections, modifications des systèmes de jonction.

🧫 Elles ne sont pas prises en compte pour le diagnostic de routine

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

 Anomalies des molécules d'adhésion : Il existe 4 familles de molécules

1. les cadhérines : reconnaissance intercellulaire
2. des molécules apparentées aux immunoglobulines
3. les intégrines : reconnaissance de la matrice extracellulaire
4. Les sélectines

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

-  Ces molécules d'adhésion ou CAM (cell adhesion molecules) ont plusieurs rôles :
-  Elles sont responsables de l'adhérence spécifique des cellules entre elles .
-  Elles sont responsables de l'inhibition de contact.
-  Elles semblent jouer un rôle dans la ségrégation cellulaire et la formation des tissus (embryologie).

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

-  Leur expression permettrait d'orienter la morphogénie des cellules : **épithéliales ou mésenchymateuses.**
-  Elles peuvent avoir un rôle de récepteur.
-  Dans la cellule cancéreuse il existe des troubles de l'adhérence cellulaire in vitro :
 -  perte de l'inhibition de contact

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

-  Alors que les cellules normales cessent de se multiplier lorsqu'elles arrivent à confluence, les cellules transformées continuent de se diviser et s'empilent sur plusieurs couches.
-  perte d'adhérence des cellules vis à vis du tissu conjonctif, joue un rôle dans la dissémination du cancer.

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiqués:

Anomalies des récepteurs membranaires :

 augmentation de nombre

 perte de régulation

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

Modifications des enzymes membranaires:

-  augmentation des enzymes protéolytiques (protéases, glycosidases) favorisant la Dégradation de la substance inter cellulaire

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

Modification des antigènes de membrane:

-  altération des antigènes normaux (Ag d'espèces, d'organes ou de tissus).

-  apparition de néoantigènes :

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

-  Ag embryonnaires : **alpha foetoprotéine, antigène carcinoembryonnaire**
-  Ag de différenciation : **expression du cd5 par les lymphocytes b dans la leucémie lymphoïde chronique**
-  Ag associés aux virus : **protéine latente de membrane (LMP) de l'Epstein Barr virus dans certains lymphomes hodgkiniens.**

4. Modifications fonctionnelles et morphologiques

4.4. La membrane:

Aspects dynamiques:

 Troubles de la perméabilité et du transport :

 Augmentation de perméabilité pour différents cations (Ca^{+} Mg) qui joue un rôle dans plusieurs fonctions cellulaires, en particulier la prolifération.

5. Le stroma tumoral

- ❖ Tout ce qui est présent au sein d'une tumeur et n'est pas une cellule tumorale correspond au stroma.
- ❖ Le stroma comprend donc le **tissu conjonctif, les vaisseaux, les leucocytes et la matrice extracellulaire.**
- ❖ Le stroma sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs.
- ❖ Il est sous la dépendance du tissu tumoral dont les cellules peuvent, par exemple, élaborer des substances qui vont favoriser la poussée des vaisseaux.

5. Le stroma tumoral

- ❖ Il est d'usage de réserver le terme de stroma au support conjonctif des tumeurs malignes et de ne pratiquement pas l'utiliser dans le cas des tumeurs bénignes, mais rien ne s'y opposerait conceptuellement.
- ❖ C'est dans les carcinomes invasifs que le stroma est le plus nettement individualisé.
- ❖ Il y a cependant un stroma dans les sarcomes et notamment des vaisseaux.

5. Le stroma tumoral

 Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur sémiologique pour le diagnostic de variété tumorale.

5. Le stroma tumoral

5.1. Variations quantitatives

- ✿ Certains carcinomes très différenciés ont un stroma qui peut être exactement proportionné à la prolifération épithéliale.
- ✿ Dans les tumeurs endocriniennes, le stroma comporte souvent des capillaires sinusoides semblables à ceux d'une glande endocrine normale (**stroma adaptatif**).

5. Le stroma tumoral

5.1. Variations quantitatives

- Plus souvent, le stroma est disproportionné à la prolifération épithéliale :
- □ Lorsqu'il est relativement peu abondant, la tumeur sera **molle**, souvent **nécrosée**, **semblable** macroscopiquement à du tissu cérébral.
- C'est le cancer que l'on caractérisera macroscopiquement d' « **encéphaloïde** ».

5. Le stroma tumoral

5.1. Variations quantitatives

- ❖ A l'inverse, lorsqu'il est très abondant, riche en fibres collagènes donc sclérosé, la tumeur sera **dure** et **rétractée**, c'est le **squirrhe**.
- ❖ Cette rétraction, comparable à celle de certaines cicatrices pathologiques est liée à la présence de nombreux myofibroblastes.

5. Le stroma tumoral

5.2. Variations qualitatives

- Le tissu conjonctif du stroma possède certaines propriétés réactionnelles du tissu conjonctif normal.
- Il peut s'y produire une réaction inflammatoire.
- Celle-ci surviendra, par exemple, lors de la destruction du tissu tumoral par une irradiation.
- La nécrose des cellules tumorales déclenche une réaction exsudative.

5. Le stroma tumoral

5.2. Variations qualitatives

- Il peut même se produire une réaction à corps étrangers autour de squames de kératine élaborés par la tumeur.
- Dans certaines tumeurs, la réaction inflammatoire du stroma est une **réaction tuberculoïde**.

5. Le stroma tumoral

5.2. Variations qualitatives

- 🍷 Quelques tumeurs ont un stroma riche en cellules **lymphocytaires** ou **plasmocytaires**, ce qui peut être la manifestation d'une **réaction immunitaire**.
- 🍷 Cet aspect va parfois de pair avec un pronostic meilleur.

Conclusion

- ❖ La cellule cancéreuse et tissu cancéreux ont des caractéristiques morphologiques et fonctionnels connus
- ❖ Ils permettent de faire le diagnostic histologique et cytologique de nombreuses pathologies tumorales malignes.

**Nous vous
remercions**