

SAHLA MAHLA

Département de Biologie

المصدر الأول للطالب الجزائري



LES MODÈLES ANIMAUX EN CANCÉROLOGIE

MASTER I
GÉNÉTIQUE

Intérêt des modèles animaux pour la recherche en cancérologie

Pour Guérir le cancer

SAHLA MAHLA



plateforme d'expérimentation et de haute technologie animale d'un Institut comme pasteur

Centre de Cancérologie Vétérinaire

Société de recherche

des chercheurs et des professionnels de l'industrie pharmaceutique (santé humaine et animale), associés aux études cliniques,

Exemple: plateforme d'expérimentation en cancérologie



Accueil > Ressources partagées > Plateforme "Modèles animaux"

Plateforme "Modèles animaux"

Coordination : Dominique Tierny - Docteur Vétérinaire à ONCOVET et CEO de OCR (Oncovet Clinical Research) - Fondatrice et directrice générale

Missions de la plate-forme « Modèles animaux »

Cette plateforme a pour objectif de proposer aux équipes de recherche d'ONCOLille, les modèles animaux les plus pertinents pour la recherche pré-clinique en cancérologie : des modèles expérimentaux de rongeurs, mais aussi des modèles éthiques de tumeurs spontanées chez le chien et le chat de propriétaires. Elle est à disposition des chercheurs et intervient en support des projets de recherche au sein d'ONCOLille.

Exemple: plateforme modèles animaux en cancérologie



We care about cancer

Recherche



ENTREPRISE | ACTIVITÉS | TECHNOLOGIES | FINANCE | ACTUALITÉS | CONTACT

TECHNOLOGIES

Pharmacologie-PREDICT®

Modèles *in vivo* Chi-Mice®

Pharmaco-imagerie Pharmimage®

Chimie médicinale Nanocyclix®

Accueil » Technologies » Modèles *in vivo* Chi-Mice®

Modèles *in vivo* Chi-Mice®

La plate-forme technologique Chi-Mice® est dédiée au développement de modèles pour la sélection de thérapies anticancéreuses efficaces. La combinaison de xénogreffes dérivées de patients et de modèles murins dotés d'un système immunitaire humain nous permet d'évaluer vos médicaments dans des conditions cliniquement pertinentes.

CONTACT ONCODESIGN

Une question ?

Dialoguez avec nos équipes

Par téléphone : 03 80 78 82 60

 PAR EMAIL

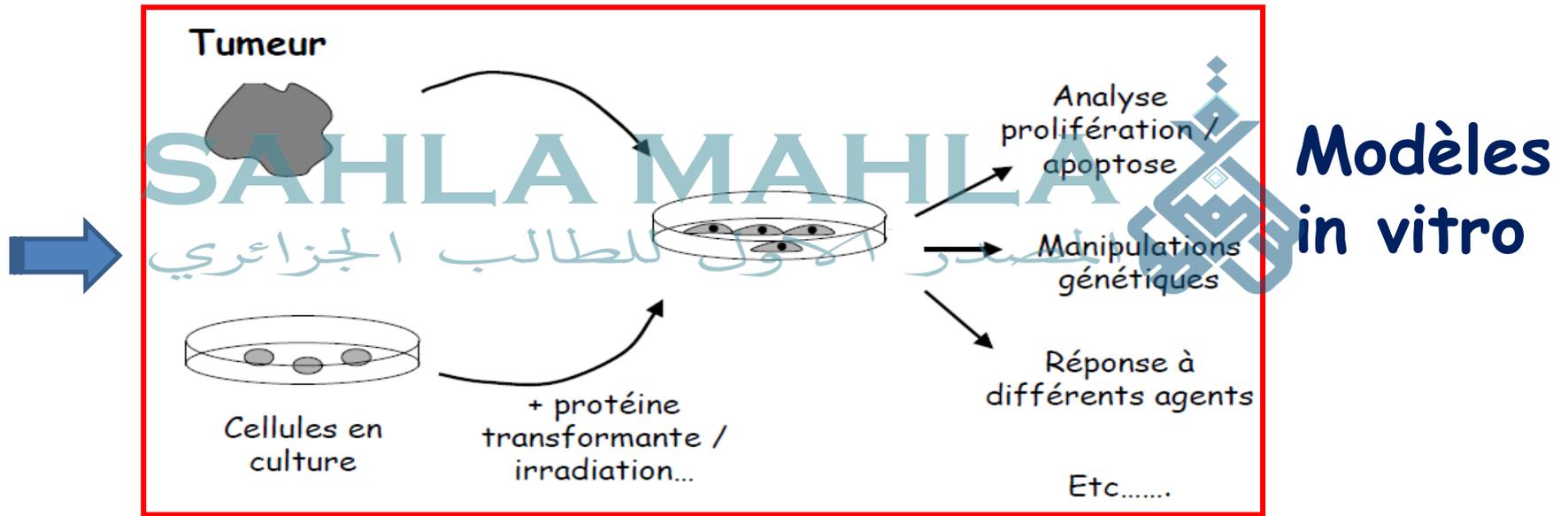


Les études pharmacologiques réalisées à partir de PDX fiables demeurent indispensables pour collecter des informations sur les mécanismes oncogéniques, et tester de nouvelles stratégies de chimiothérapie adjuvante. Un large panel de tumeurs humaines reproduit la diversité des pathologies cancéreuses pour les besoins des essais précliniques.

Pourquoi utiliser des modèles de tumeurs in vivo pour la recherche préclinique ?

- **Guérir le cancer**
- **prédire la sécurité, l'efficacité et la toxicité des nouvelles molécules étudiées** avant d'envisager des essais cliniques chez l'homme.
- **Comprendre l'évolution du cancer** : Étude des mécanismes impliqués dans le développement tumoral (initiation tumorale, invasion, dissémination métastatique, angiogenèse, réponse immunitaire anticancéreuse,...)
- **Génomique fonctionnelle**: étude de la fonction par la dysfonction
- **Validation d'une hypothèse**: gène ou mutation candidate
- **Créer un modèle expérimental** de maladie humaine
- **Tester des stratégies thérapeutiques** (élaboration et validation préclinique)

Les modèles animaux utilisés en cancérologie



-
- Greffe de cellules tumorale
 - Surexpression ou extinction d'un gene

Modèles in vivo

Modèles in vivo:

Analyse de tumeurs humaines

SAHLA MAHLA

- Analyse morphologique des tissus (anatomopathologie)

- Niveau d'expression d'une protéine ?

Ex: Récepteur aux
estrogènes dans une
tumeur du sein



0 %



90 %

- Niveau d'expression d'un gène ?

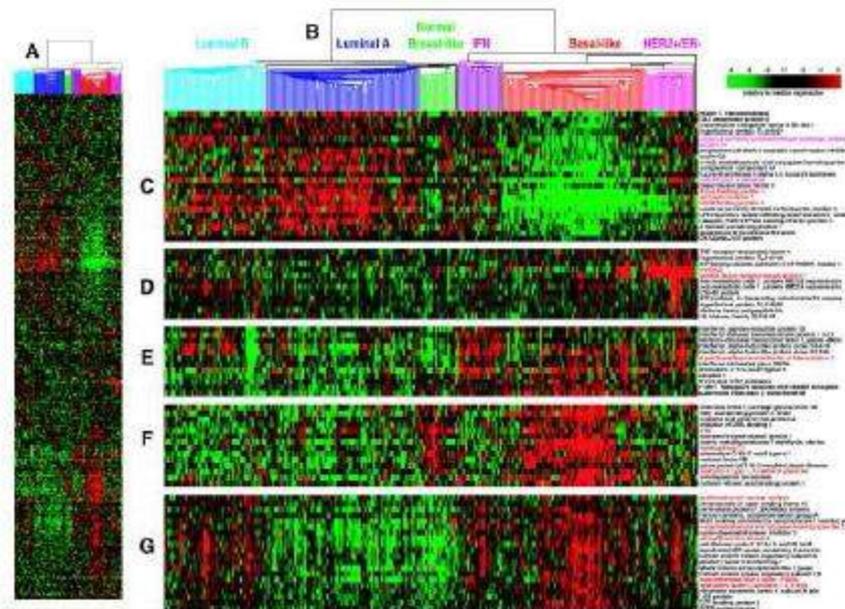
Modèles in vivo:

Analyse de tumeurs humaines

SAHLA MAHLA

Profil d'expression de plusieurs milliers de gènes dans le tissu tumoral = « Carte d'identité des tumeurs »

→ Puces à ADN



Modèles tumoraux

Première Génération

- Spontanés
- Viro- / Chimio-induits
- Xénogreffes
- Tumeurs dérivées de Patients (PDX)

chimiquement - exposition aux UV (Mélanomes)
exposition aux radiations ionisantes (lymphomes)

Seconde Génération

Modèles génétiquement modifiés
Transgénèse classique
Tumeurs inductibles (Tet-Off / Tet-On)
Recombinaison homologue (KO / KI)
CRISPR/Cas9

Modulation d'expression de gènes
(RNAi / shRNA)

Modèles Xénogreffes

sous cutanées

- orthotopique
- intrapéritonéales
- intracardiaques

(modèle de métastase osseuse)



Grefte tumorale en région cervicale.

Modèles de carcinogénèse induite

chimiquement - exposition aux UV (Mélanomes)

exposition aux radiations ionisantes (lymphomes)

En cancérologie, on utilise différents modèles animaux très répandus

comme:

SAHLA MAHLA

المصدر الأول للطالب الجزائري



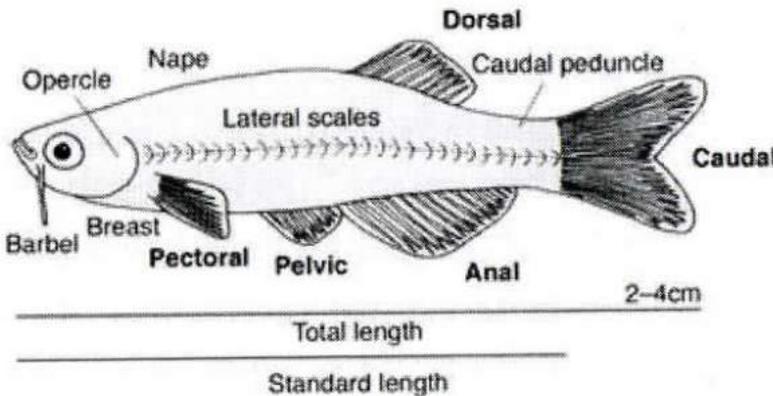
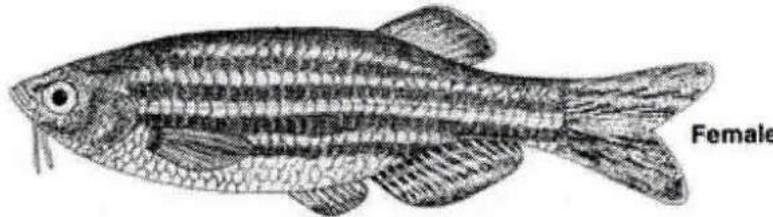
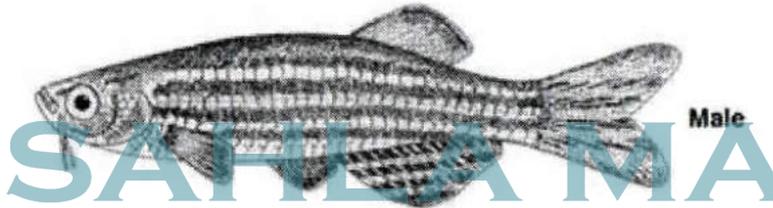
- ➡ les rongeurs (souris et rat),
- ➡ mais il en existe d'autres, plus originaux, comme le poisson zèbre.

+ le lapin , le mouton , le furet et le singe tamarin

Mais le modèle le plus utilisé en cancérologie et en expérimentation animale en générale reste la souris

Le modèle poisson zèbre

modèle de plus en plus utilisé en cancérologie.



► Il s'agit d'une espèce de poisson tropical d'aquarium très populaire (*Danio rerio*).

► C'est un vertébré dont le génome est assez proche de celui de l'Homme, d'où vient son intérêt comme modèle animal.

Figure 2 : Poissons Zèbres, mâle et femelle adultes (d'après « Zebrafish », C. Nüsslein-Volhard et R. Dahm, 2002).

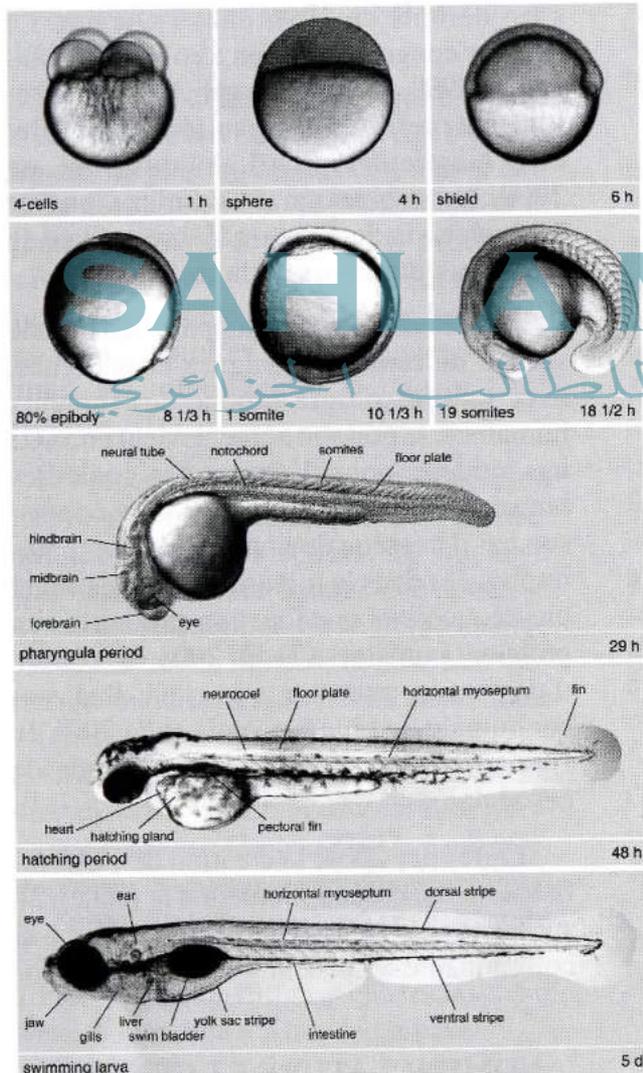


Figure 1 : Embryons durant les 24 premières heures de développement, avec les étapes les plus importantes et les différentes structures visibles (d'après Haffter et al., 1996).

■ Son temps de développement très rapide, avec un organisme qui atteint le stade adulte en 3 jours.

■ Ses œufs sont transparents et l'adulte peut également être transparent, facilitant son examen microscopique.

■ Les femelles pondent 100 à 200 œufs par semaine, ce qui facilite les analyses statistiques.

■ De plus, l'élevage du poisson zèbre est très facile et peu coûteux



► Ce poisson développe des pathologies proches de celles décrites chez l'Homme et notamment:

- - des tumeurs spontanées
- - des cancers dus à une mutation d'un gène suppresseur de tumeur .

► Ce modèle offre de plus la possibilité de réaliser des xénogreffes tumoral

► et de développer des modèles transgéniques, par exemple, pour le mélanome

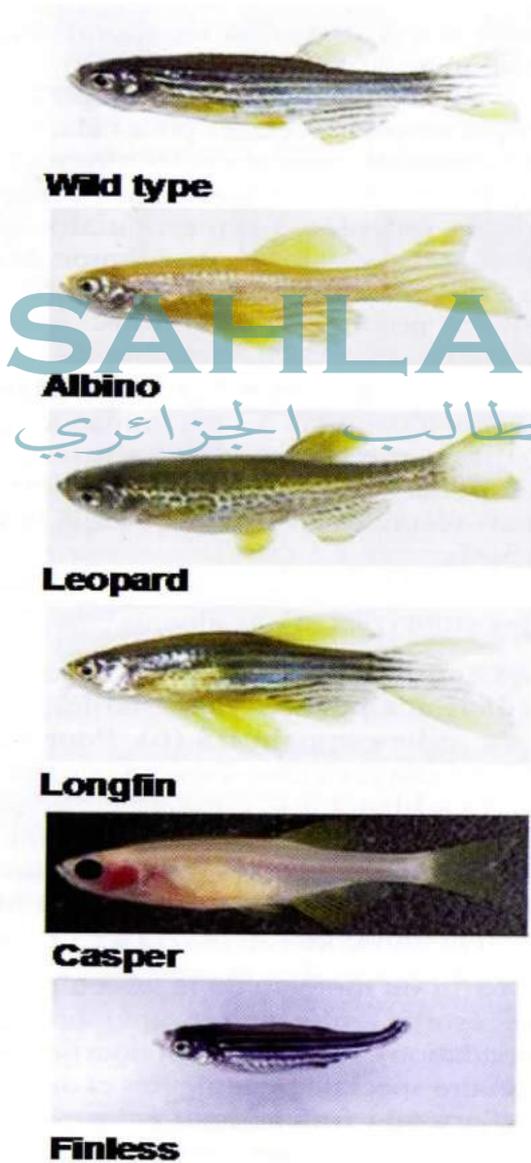


Figure 3 : Poissons Zèbres adultes sauvages (Wild type) et mutants (albino, leopard, longfin, casper et finless) : photos par RJ Egan (2009) et RM White (2008).



Figure 4 : Poissons Zèbres adultes transgéniques : rouge (RFP= Red Fluorescent Protein) et vert (GFP= Green Fluorescent Protein) créés par Z. Gong (2002).



Visualisation de la tumeur primaire et des métastases par fluorescence (White, RM)

Le modèle murin

les modèles murins *in vivo*, restent les modèles de cancer les plus étudiés (plus de 4000 modèles murins de cancer humain).

المصدر الأول للطالب الجزائري



- **Le modèle rat :** Certains modèles de rats ont été obtenus
 - *spontanément
 - *ou par mutagenèse des gènes suppresseurs de tumeur
 - *ou par transgénèse des oncogènes activés

➤ **Le modèle souris**

Le modèle rat

Les modèles de rats, les plus répandus dans le domaine de la cancérologie sont :

- Le rat BDX : hautement sensible à l'induction de tumeurs malignes du système nerveux

central, est également un modèle pour la chimiothérapie

- Le rat Wistar Furth : sensible à l'induction des tumeurs hypophysaires

- Le rat Noble : hautement sensible à l'induction de tumeurs (prostate, glande mammaire, vessie)

- Le rat Copenhagen : hautement sensible à l'induction de tumeurs spontanées du cortex surrénal et de l'hypophyse, de la prostate et également d'autres types de cancer.

Le modèle souris

la souris de laboratoire (*Mus musculus*)

➤ Est l'espèce animale la plus couramment utilisée comme modèle en oncologie

➤ Sa petite taille, sa grande fécondité et son coût de production et d'entretien relativement peu élevé en font un animal de choix pour les laboratoires.

➤ De plus, le développement de nombreuses souches consanguines a permis d'obtenir des lots d'animaux génétiquement très similaires, facilitant ainsi les études comparatives.

➤ Le séquençage du génome de la souris et de nombreux outils permettent de le manipuler, notamment par transgénèse ou mutagénèse ciblée.

Souches de souris utilisées

Souris immunocompétentes :

المصدر الأول للطالب الجزائري



□ **BALB/c** : Ce sont des souris albinos produites depuis 1923. Elles sont très utilisées en immunologie.

□ **C57 BL/6** : Cette souche, créée en 1921, est également une des plus répandues dans le monde . Elle est notamment utile pour les modèles de tumeurs induites.



C57 BL/6

Souches de souris utilisées

Souris immunodéprimées :

Souris Nude : La mutation Nude fut découverte en 1962 dans une animalerie de laboratoire et caractérisée par Flanagan (Flanagan 1966).

المصدر الأول للطالب الجزائري

- Souris ex: souris nude

Grefe de
cellules
tumoraes



Tumeurs ?

Souris Nude

- C'est une mutation autosomale récessive située sur le chromosome 11 qui concerne le gène codant pour la protéine Forkhead box N1 (FoxN1), qui est un facteur de transcription. La protéine FoxN1 porteuse de la mutation Nude perd son domaine de fixation à l'ADN.
- Elle provoque une aplasie du thymus (totale ou partielle) c'est-à-dire un blocage de la différenciation des cellules épithéliales du thymus qui est responsable d'un déficit du système immunitaire.
- Cette déficience se traduit par une absence de lymphocytes T ; les lymphocytes B restent, quant à eux, fonctionnels. La mutation est également responsable d'un défaut de kératinisation du follicule pileux et de l'épiderme.
- Ce défaut se traduit par la présence d'un duvet transitoire qui, lorsqu'il disparaît, entraîne une absence presque totale de pelage. Cependant, aucun lien n'a été établi entre la présence de duvet et le degré d'immunodéficiência.

Souris immunodéprimées



Souris SCID (Severe Combined Immunodeficiency)

SAHLA MAHLA

Sont des souris possédant des nœuds lymphatiques de très petite taille et un micro-thymus, et ne produisant pas de lymphocytes B et T matures, ont été découvertes par hasard en 1980 dans un laboratoire de Philadelphie au sein d'une lignée de CB-17.

-particularités proviennent de la mutation du gène *Prkdc*, provoquant une inactivation de la sous-unité catalytique de la protéine DNA-PK.

souris SCID « leaky »

la souche RAG1/RAG2

SAHLA MAHLA

Dépourvues de lymphocytes B et T fonctionnels, les souris de souche SCID tolèrent plus facilement les greffes que les souris Swiss nude. Néanmoins, pour une raison à ce jour inconnue, certaines souris SCID adultes, dites "leaky", peuvent générer des clones fonctionnels de lymphocytes B et T.

A partir de 10 ou 14 mois d'âge, toutes les souris SCID peuvent être considérées comme étant « leaky ». Pour contourner ce problème, une autre souche de souris, la souche RAG1/RAG2, peut être utilisée. Ces souris ne produisent jamais de lymphocytes matures car un défaut en enzyme RAG empêche tout déclenchement de la recombinaison V(D)J.

SAH LA MAH LA

الجزائري

Notre valeur ajoutée

- « JANVIER LABS Genetic Policy » : un programme d'élevage spécifique garantissant l'homogénéité du fond génétique qui est identique à celui des wild types utilisés comme contrôles.
- Des animaux aux standards SOPF.



RESEARCH MODELS

Rats
Souris
Autres rongeurs



Souris BALB/c-nu Immunodéficiente

- **Dénomination** : BALB/cAnNrj-Foxn1^{nu}
- **Type** : Souris consanguine mutante
- **Provenance** : Nijmegen - 2009
- **Couleur et génotype associé** : Souris albinos, A/A, Tyrp1^{fl/y}/Tyrp1^{fl/y}, Tyr^r/Tyr^r - MHC : Haplotype H2^d
- **Performances de reproduction** : Animal facile à élever pouvant être agressif lors de la manipulation.
 Schéma d'accouplement : ♂ homozygote x ♀ hétérozygote (les ♀ homozygotes ne peuvent pas allaiter les nouveau-nés).



Souris CB17-SCID Immunodéficiente

- **Dénomination** : CB-17/1cr-Prkdc^{scid}/Rj
- **Type** : Souris congénique mutante
- **Provenance** : Institut Pasteur (Lille, France) - 2009
- **Couleur et génotype associé** : Souris albinos, Tyrp1^{fl/y}/Tyrp1^{fl/y}, Tyr^r/Tyr^r - MHC : Haplotype H2^d
- **Performances de reproduction** : Animal facile à élever et ayant une bonne qualité maternelle.

BALB/C-NU

Dénomination : BALB/cAnNRj-Foxn1^{nu}

 TÉLÉCHARGER LA FICHE TECHNIQUE

SAHLA MAHLA

للطلاب الجزائري

■ **TYPE :** Souris consanguine mutante

■ COULEUR ET GÉNOTYPE ASSOCIÉ :

Souris albinos, *A/A*, *Tyr^c/Tyr^c*, *Tyrp1^b/Tyrp1^b* - MHC :
Haplotype *H2^d*

■ **ORIGINE :** Nijmegen - 2009

■ **PERFORMANCES DE REPRODUCTION :** Animal facile à élever pouvant être agressif lors de la manipulation. Schéma d'accouplement : ♂ homozygote x ♀ hétérozygote (les ♀ homozygotes ne peuvent pas allaiter les nouveau-nés).



■ DOMAINES DE RECHERCHE

- Anticorps monoclonaux : étude et production
- Immunologie
- Infections expérimentales
- Oncologie
- Transplantation : xénogreffe et allogreffe

Utilisation des souris immunocompétentes?

intéressants

- pour comprendre les relations complexes entre cancer
- pour tester l'efficacité des thérapies visant à stimuler le système immunitaire

Inconvénient :

les tumeurs murines sont très différentes biologiquement de leurs équivalents humains.

Elles produisent moins de métastases, et leur croissance est plus rapide.

Modalités d'implantation des tumeurs

Il est possible de classifier les différents types de modèles selon la manière dont la tumeur est implantée dans l'organisme de l'animal étudié

SAHLA MAHLA

المصدر الأول للطالب الجزائري



Ainsi, on distingue :

→ **La carcinogenèse spontanée** : on utilise des souris génétiquement modifiées portant des mutations qui les rendent très susceptibles de développer des tumeurs à un âge précoce. Par exemple, une mutation du gène suppresseur de tumeur Apc provoque l'apparition de tumeurs dans le tube digestif, dont la localisation dépend de l'exon qui a été modifié.

Autres Modalités d'implantation des tumeurs

→ **La carcinogénèse chimio-induite** : les tumeurs sont provoquées par l'exposition des animaux de laboratoire à des substances cancérigènes, notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques comme le dibenzanthracène et le méthylcholanthrène. Ce type de modèle est particulièrement utile pour les études de chimioprévention.

→ **La greffe ectopique ou hétérotopique** : il s'agit d'une greffe de cellules ou de tissu cancéreux réalisée sur un site qui ne correspond pas à celui de la tumeur d'origine. Ces greffes sont le plus souvent réalisées en sous-cutané, ce qui permet le suivi de croissance de la tumeur par des mesures au pied à coulisse.

→ **La greffe orthotopique** : c'est une greffe de cellules ou de tissu cancéreux réalisée sur un site correspondant à celui de la tumeur d'origine. Ainsi des cellules de glioblastome seront injectées dans le cerveau, et un fragment d'adénocarcinome colique sera transplanté sur le colon ou le caecum.

Modalités d'administration des traitements

on dispose de plusieurs voies d'administration du traitement

➤ L'injection intraveineuse s'effectue le plus souvent dans la veine ventrale coccygienne, avec une aiguille d'un diamètre de 27 à 30g. Dilater au préalable la veine (en trempant par exemple la queue dans de l'eau chaude) permet de faciliter la ponction veineuse.

➤ L'injection sous-cutanée est plus simple à effectuer, mais la diffusion est plus lente et le volume que l'on peut injecter en un seul point est limité. □ L'injection intrapéritonéale s'effectue en général dans le quart caudal droit de l'abdomen, pour éviter le caecum, avec des aiguilles courtes.

Plus rarement, on utilise les voies d'administration suivantes :

L'injection intramusculaire est réalisée dans la cuisse (quadriceps) ou le dos (muscles épaxiaux). Seuls de très petits volumes peuvent être injectés.

L'injection intralésionnelle s'effectue au cœur de la tumeur. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle induit beaucoup de faux positifs, les concentrations de la molécule testée obtenues au site de la tumeur étant beaucoup plus hautes que lors d'une chimiothérapie traditionnelle.

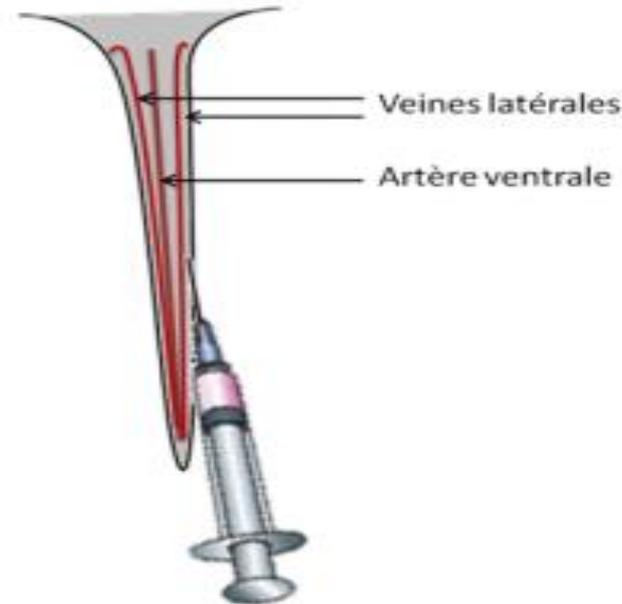
Les implants sous-cutanés permettent une diffusion et une action longue de la molécule. On utilise souvent des capsules en silastique que l'on implante sur la ligne du dos

Voies d'injection courantes chez la souris



Injection sous-cutanée

Injection intrapéritonéale



Injection intraveineuse

Nature et origine des cellules tumorales

On peut également distinguer les modèles tumoraux selon que le greffon provient ou non de la même espèce que l'animal greffé.

المصدر الاول للطالب الجزائري



3 GRANDS GROUPES DE MODÈLES MURINS EN CANCÉROLOGIE

- Les modèles syngéniques ;
- Les modèles xénogéniques ;
- Les modèles transgéniques

les modèles syngénique (le préfixe « syn » provient du grecque « ensemble »),

xénogène (le préfixe « xéno » provient du grecque « étranger »)

1- LES MODÈLES SYNGÉNIQUES

→ Dans les modèles syngéniques, l'animal est greffé avec une tumeur provenant d'un animal de la même espèce

→ Souvent il s'agit de souris à qui l'on injecte une suspension cellulaire. Une grande partie des lignées de cellules tumorales murines a été obtenue à partir de tumeurs chimio-induites

→ Ce sont des modèles établis soit par induction chimique, par radiation ou par virus/microorganismes pathogènes, soit par greffe de tumeurs ou lignées cellulaires murines.

L'avantage des modèles syngéniques est leur système immunitaire intact qui permet d'étudier l'interaction système immunitaire - tumeur (ces modèles sont notamment utilisés dans des nouvelles thérapies, telles que les immunothérapies).

a- Les modèles induits

Les tumeurs spontanées sont en général rares chez la souris de laboratoire ; il est donc nécessaire d'induire le développement tumoral par différentes méthodes.

Les tumeurs chimio induites sont obtenues par un traitement répété avec un agent cancérigène.

Exemple:

des souris traitées par du **BBN (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine)** dans l'eau de boisson pendant 8 à 12 semaines, développent des tumeurs de la vessie quelques semaines plus tard ce modèle reproduit les tumeurs de la vessie chez l'Homme, dues à des carcinogènes dans plus de 50% des cas. Les souris développent des tumeurs également à la suite d'autres types d'expositions comme les radiations , des virus pathogènes ou la flore microbiologique

b-Les modèles transplantés

Les modèles de tumeurs syngéniques transplantées correspondent à des lignées cancéreuses murines injectées à la souris immunocompétente de même souche que la souris dont provient la tumeur.

Généralement, ces greffes sont réalisées par voie sous-cutanée (SC) et, plus rarement, en orthotopique (injection dans l'organe d'origine de la tumeur).

2- Les modèles xénogéniques

- Il s'agit de greffe de tumeurs entre deux individus d'espèce différente, un donneur et un hôte. En général, on greffe des cellules tumorales humaines (fragment de tumeur ou lignées cellulaires, chez la souris immunodéficiente.
- Cas de la souris Nude, dont le système immunitaire déficient évite le rejet des greffes. Cela implique d'utiliser des animaux immunodéficients
- les cellules ou les fragments utilisés pour la greffe proviennent de tumeurs humaines.
- Les greffons peuvent être obtenus à partir de lignées cellulaires ou sur des tumeurs provenant directement d'un patient.

L'inconvénient des modèles xénogéniques

- est la déficience du système immunitaire
- la nécessité d'une animalerie avec un confinement spécifique pour leur élevage.
- Les lignées de cellules sont fortement susceptibles de perdre la complexité de la tumeur d'origine au cours de leur culture.
- De plus, des mutations spontanées apparaissent in vitro dans les lignées cellulaires, créant ainsi des sous-populations de cellules qui formeront après greffe des tumeurs aux caractéristiques histologiques très différentes de la tumeur d'origine. Cette dérivation clonale est très difficile à modéliser

3- Les modèles transgéniques

Les modèles transgéniques sont obtenus par transgénèse classique (un transgène est inséré de manière aléatoire dans le génome) ou ciblée (recombinaison homologe) dans le locus du gène impliqué, ce qui permet une invalidation ou un gain de fonction.

Les systèmes conditionnels présentent un intérêt tout particulier en cancérologie, car souvent les gènes impliqués en cancérologie jouent également un rôle dans le développement embryonnaire.

La modification génétique dans les modèles classiques de transgénèse peut alors conduire à une létalité embryonnaire. De plus, ces systèmes conditionnels sont plus proches de la réalité du patient car généralement les anomalies dans ces cellules cancéreuses sont somatiques et non germinales.



cancérogénèse chimique

Définition de la cancérogénèse chimique

SAHLA MAHLA

المصدر الأول للطالب الجزائري



La cancérogénèse chimique peut être définie comme l'ensemble des phénomènes conduisant à des tumeurs résultant de l'exposition à un composé chimique, quelle que soit son origine.

Grace à des modèles expérimentaux animaux, il est possible de faire un lien direct entre un agent chimique et un type de cancer.

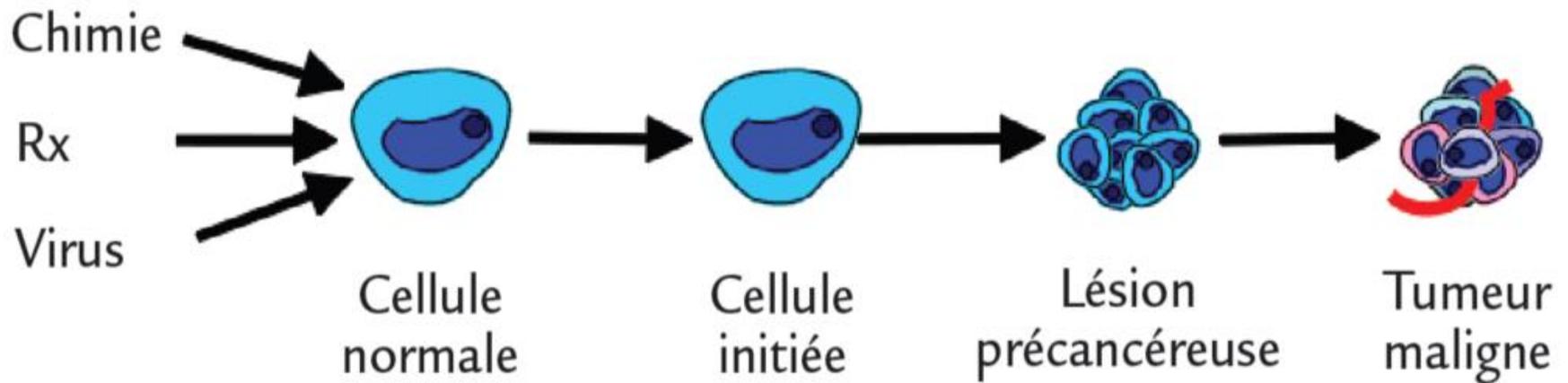
Chez l'animal le lien de causalité directe entre l'exposition à un composé chimique et le développement de tumeurs souvent spécifiques d'organe.

Ces modèles qui ont permis de bien connaître les mécanismes de la cancérogénèse chimique

la plupart des agents chimiques et toxiques agissent au niveau de l'ADN, transformant des gènes en oncogènes.

SAHLA MAHLA

Initiation Promotion Progression



La classification de (OMS)

des agents, des groupes d'agents, des mélanges et des circonstances d'expositions cancérogènes

Classification selon la structure chimique des substances :

composés aromatiques, aliphatiques.

المصدر الأول للطالب الجزائري



Classification des agents selon leur mode d'action principal :

Agents ayant une action sur les cellules:

Il existe deux types de cancérogènes :

➤ **les génotoxiques** initiateurs agissent directement sur les gènes en initiant la première étape du processus de cancérisation par mutations géniques.

➤ **les non génotoxiques** qui n'agissent pas directement sur les gènes, mais participent au processus de cancérogenèse (stade de promotion ou de progression) en favorisant la prolifération, plus ou moins contrôlée, des cellules mutées ou « initiées ».

Toutefois, de nombreux composés qui ne sont pas génotoxiques, peuvent provoquer un stress oxydant (dioxine) pouvant altérer indirectement l'ADN.

Agents ayant une action biologique (perturbateurs endocriniens)

Ces perturbateurs endocriniens, interagissent avec le système endocrinien en induisant des effets nocifs sur les individus et/ou leur descendance¹².

Ces substances agissent soit indirectement sur la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles, soit directement au niveau des récepteurs cellulaires. Parmi les molécules présentant des effets de perturbateurs endocriniens, on peut citer notamment la dioxine, les pesticides organochlorés ou organophosphorés et les PCB (polychlorobiphényles).

Carcinogènes chimiques variées

SAHLA MAHLA
■ Hydrocarbures polycycliques aromatiques

المصدر الأول للطالب الجزائري

■ Amines aromatiques (colorants, caoutchouc..)

■ Nitrosamines, nitrosamides, nitrosurées (nourriture..)

■ Aflatoxine B1 (cacahuètes..)Fibres (amiante..)

Facteurs chimiques

➤ 1759, le lien entre tabac et cancer des fosses nasales avait été confirmé

المصدر الأول للطالب الجزائري

➤ Le badigeonnage de peau de souris avec des hydrocarbures aromatiques comme le diméthylbenzanthracène (DMBA) ou le benzo(a)pyrène (BaP), entraîne **des tumeurs de la peau** dans lesquelles des mutations de l'oncogène ras ont été retrouvées.

➤ L'administration d'aflatoxine BI ou de nitrosamines à des rats entraîne des **carcinomes hépatocellulaires** dont les caractéristiques, dans le cas de l'aflatoxine au moins, ont pu être comparées à celles rencontrées chez l'homme.

➤ La 1,2diméthylhydrazine (ou ses métabolites) est le seul modèle connu à l'heure actuelle de **cancer du côlon**.

Facteurs chimiques

- En 1954, Salley a utilisé un hydrocarbure polycyclique (9,10 dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA)) en application sur la face interne de joue d'un hamster ; ce produit a été utilisé dans des publications plus récentes
- Le carcinogène actuellement le plus connu, car facilement manipulable du fait de son caractère hydrosoluble, est la 4-Nitroquinoline-1-oxyde (4-NQO). Il peut être utilisé soit en application locale soit administrée dans l'eau de boisson

Facteurs chimiques

➤ Tabac

Le premier toxique est le tabac, actuellement responsable de 30 % des décès par cancer dans les pays industrialisés, de 85 % des cancers du poumon et de la sphère ORL, mais aussi d'une grande proportion des cancers de l'œsophage; de l'estomac, des reins, du pancréas, de la vessie.

➤ Alcool

L'alcool provoque en association avec le tabac, des cancers ORL, de l'œsophage, et du foie

Produits chimiques

Les cancers professionnels, sont sous-évalués. Le cancer survient après l'exposition et le plus souvent quand le malade est à la retraite. Sont répertoriés:

- L'arsenic
- les hydrocarbures aromatiques (benzènes, toluènes,...)
- le nickel
- l'amiante
- le bois
- le chlorure de vinyle

Médicaments

Ils peuvent également être incriminés

- les œstrogènes ont été désignés dans le cancer de l'endomètre
- les antimétabolites augmentent le risque de cancers secondaires et surtout de leucémie
- les traitements immunodépresseurs favorisent l'apparition de lymphomes

SAPHILA MAHILA
المصدر الأول للطالب الجزائري



Facteurs radioactifs

- Les radiations ionisantes (radiocarcinogénèse) sont capables d'induire des cancers dans n'importe quel organe. Il s'agit alors à chaque fois de fortes doses de rayonnement, délivrées en un laps de temps très court. Le risque lié aux faibles doses est plus difficile à affirmer. Il s'agit:
- de cancers secondaires à une radiothérapie tels que les cancers du sein des malades tuberculeux ayant eu de très nombreuses radioscopies et tomographies
- des cancers de la thyroïde. L'accident nucléaire de Tchernobyl a augmenté leur fréquence chez les enfants habitant dans le voisinage de la centrale sinistrée.

SAHLA MAHLA

المصدر الأول للطالب الجزائري



Expérimentation

modèle d'adénocarcinome colique métastatique

Experimentation: Réalisation de Greffes pour mettre au point un modèle d'adénocarcinome colique métastatique

transfection : Des cellules d'adénocarcinome colique LS-174-T (lignée cellulaire provenant d'une patiente de 58 ans au stade B dans la classification de Dukes) subissent une transfection avec intégration aléatoire du gène de la luciférase de luciole (Luc).

Culture: Elles sont ensuite cultivées en flasques T75 dans un milieu composé à 90% de EMEM de Gibco ®, de 10 % de sérum de 52 veau foetal (SVF) et complémenté en glutamine et en acides aminés non essentiels.

Injection sous-cutanées: Une suspension cellulaire est ensuite préparée dans du PBS et injectée en sous-cutané sur des souris BALB/c. Lorsque les tumeurs sous-cutanées sont assez grosses (>100mm³), les souris sont sacrifiées, et les tumeurs prélevées et découpées en fragments utilisables pour une greffe orthotopique intracaecale ou une greffe ectopique sous-cutanée.