

# Chapitre XI: mort et Cancérisation cellulaires

## Introduction

L'étude du phénomène de la mort cellulaire est venue avec le développement des techniques de microscopie (microscopie électronique à transmission) . À la fin du XIX<sup>e</sup> et au début des XX<sup>e</sup> siècles, plusieurs études de biologie du développement et de phytopathologie ont contribué à l'idée d'une mort cellulaire physiologique et active. Dans le cas physiologique, il existe deux types de mort cellulaire : La mort cellulaire programmée ou apoptose (type 1) et l'autophagie (type2). Dans le cas pathologique, incontrôlé, c'est la mort cellulaire par nécrose.

La mort cellulaire programmée se distingue de la nécrose par l'intensité des signaux qui l'induisent et par les caractéristiques cellulaires. La nécrose résulte d'une agression directe par une substance quelconque (par exemple, un acide), l'apoptose se définit comme la capacité d'une cellule de s'autodétruire en quelques heures . en effet, une cellule toute seule, qui ne perçoit plus de signaux émanant des autres cellules, finit par se suicider, exemple : en cas de fracture de la moelle épinière, les neurones coupés de tout signal se tuent. Une cellule en train de se tuer implose et se détache de ses voisines, elle se détruit en se rétrécissant, elle part ensuite en morceaux qui sont phagocytés par les autres cellules avoisinantes.

Un défaut d'apoptose favorise l'apparition du cancer, des maladies auto-immunes et propagation des infections virales, à l'opposé, c'est-à-dire à un excès d'apoptose est souvent responsable d'apparition des maladies neurodégénératives, de l'ischémie, et chez l'homme du SIDA.

Dans ce troisième chapitre, nous nous intéresserons au rôle et mécanisme de signalisation intracellulaire de l'apoptose, en détaillant l'implication de la mitochondrie. Nous décrivons les caractéristiques de différenciation entre la mort cellulaire programmée et la nécrose et enfin nous termineront par donner les principales protéines cytoplasmiques responsables de la régulation de l'apoptose.

1. Mort cellulaire programmée ou apoptose

### 1-1 définition

En 1972 Kerr identifia un phénomène qu'il nomma : apoptose (le terme apoptose, en grec, décrit la chute des feuilles en automne) pour mettre en exergue son aspect sélectif et « volontaire » : c'est la mort programmée de la cellule par activation d'étapes programmées, déclenchées par un certain nombre de gènes spécialisés. Kerr *et son équipe* ont précisé que cette mort était précédée par une condensation chromatinienne (pycnose) et fragmentation nucléaire (caryorrhexis), une fragmentation du contenu cellulaire en corps apoptotiques (structure membranaire contenant des débris cytoplasmiques et nucléaires) et l'élimination de ces dernières composantes par phagocytose, sans réponse inflammatoire.

### 1-2 ROLE

L'apoptose fait suite à une variété de stimuli environnementaux, physiologiques ou pathologiques, elle est nécessaire à la vie de notre organisme : elle élimine les cellules endommagées ou néfastes et maintient ainsi l'intégrité de l'organisme ou l'homéostasie.

## 1-2-1 Régulation de la Morphogenèse

L'apoptose contribue au développement fonctionnel de l'organisme ; elle intervient dans la régulation de la morphogenèse, sculpture des organes, remodelage des os et du cartilage, élimination des structures inutiles par l'ajustement du nombre de cellules et éliminations des cellules mal localisées. Elle a également, un rôle important dans la différenciation sexuelle.

### 1-2-1-1 Formation des doigts de l'embryon

L'apoptose est un processus capital du développement embryonnaire : la formation des doigts d'un embryon, requiert de nombreuses apoptoses. Les cellules cartilagineuses du mésenchyme de la main sont produites en très grandes quantités, la main a alors la forme d'un rectangle. Des apoptoses creusent les espaces interdigitaux pour donner à la main sa forme.

### 1-2-1-2 Synaptogénèse

Les connexions nerveuses ont lieu en grandes quantités lors du développement embryonnaires, certaines d'entre elles n'ont pas lieu d'être. L'apoptose élimine les mauvaises connexions pour aboutir à un système nerveux fonctionnel (-50% des neurones). En effet, Les cellules nerveuses s'envoient des signaux permettant la connexion entre elles par le biais des synapses. Le neurone s'autodétruit dans deux cas : s'il ne rencontre pas de synapse, ou s'il rentre en contact avec une cellule non-partenaire. Cette autodestruction permet la diminution du nombre de neurones et l'équilibre entre le nombre de cellules nerveuses et celui de leurs cellules cibles et précision donc du réseau de connexion neuronal qui représente la synaptogénèse.

### 1-2-1-3 Formation du tube digestif

La mort cellulaire programmée, participe à l'ouverture des orifices du tube digestif.

## 1-2-2 Homéostasie tissulaire

Intervient dans le contrôle de la croissance cellulaire et tissulaire, par l'établissement d'un équilibre entre les cellules en divisions et mort cellulaire.

### 1-2-2-1 Rôle dans la défense immunitaire

**L'apoptose intervient dans** les mécanismes de défense au cours des réactions immunologiques (ex : polynucléaires dans les tissus), le vieillissement ainsi que pour éliminer les cellules agressées par une maladie ou des agents agresseurs (ex : hépatocytes et virus).

L'apoptose intervient, dans l'élimination des lymphocytes B et T inadaptés ou dangereux (auto-agressifs). La moelle osseuse produit 4 à 5 fois plus de lymphocytes B que ceux nécessaires à l'organisme. Les cellules qui ne sont pas sélectionnées au contact de celles qui les éduquent, ne rejoignent pas la circulation périphérique et meurent par apoptose.

De plus, au cours d'une infection, les ganglions s'hypertrophient. En fonction du signal transmis par l'agent pathogène, les cellules se multiplient très vite, il s'en crée des centaines de milliards. Mais, au bout de quinze jours environ, elles s'autodétruisent pour ne pas envahir l'organisme ; seules subsistent des cellules mémoires qui iront renforcer le système immunitaire lors d'une attaque réitérée.

### 1.2.2-2 Destruction des cellules potentiellement cancéreuses

L'apoptose intervient également dans la destruction de cellules potentiellement cancéreuses si l'ADN de ces cellules n'est pas réparé par les mécanismes compétents.

## 1-3 Les signaux de mort

De nombreux facteurs (signaux) externes ou endogènes peuvent déclencher la phase d'induction, encore appelée phase d'initiation.

### 1-3-1 Les facteurs externes

Ce sont certains traitements, comme La chimiothérapie, l'hypoxie, la chaleur ou les radiations ionisantes (UV, RX, radiothérapie) ainsi que les Agents pathogènes microbiens.

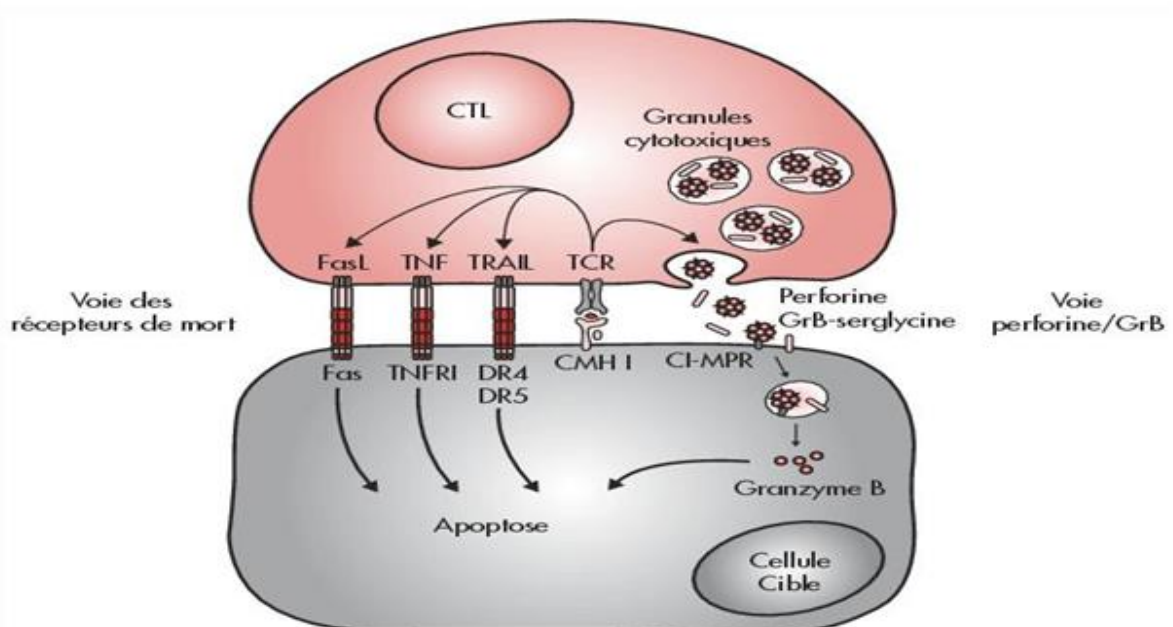
### 1-3-2 Les facteurs endogènes

#### 1-3-2-1 Le récepteur de mort Fas

Le signal de mort, le ligand du récepteur de mort Fas est le facteur le plus spécifique. Le récepteur Fas est qualifié de récepteur de mort cellulaire. Il est un membre de la superfamille des récepteurs TNF (Tumor Necrosis Factor) tels que Fas, TNF-R1 (Tumor Necrosis Factor Receptor) ou TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Fas peut induire l'apoptose après sa liaison avec Fas ligand ou des anticorps anti-fas.

#### 1-3-2-2 les autres facteurs endogènes

D'autres facteurs induisent également la mort cellulaire programmée, comme la déplétion en facteurs de croissance cellulaire, les hormones, Le facteur P53 modifié par mutation, les Carences en glucose et pour les cellules T cytotoxiques, le signal de mort (Granzyme/Perforine). (Figure 1)



**Figure 1** : schématisation de la signalisation de l'apoptose cellulaire par Les cellules LTs cytotoxiques : ces cellules utilisent deux types de mécanismes de cytotoxicité pour tuer leur cellule cible spécifique : l'engagement de récepteurs de mort (Fas, TNFR1, DR4, DR5) exprimés à la surface de la cellule cible, et l'exocytose du contenu de granules cytotoxiques (perforine, granzymes).

## 1-4 voies d'activation de l'apoptose

L'activité apoptotique se manifeste sous forme de cascades d'activation des protéines apoptotiques baignant dans le cytoplasme ou fixées à la membrane mitochondriales. Le mécanisme de l'apoptose est assuré par deux voies d'activation distinctes :

-La voie extrinsèque, comprend deux phases ; la phase d'induction et la phase de décision réversible.

-La voie intrinsèque, comprend trois phases ; phase intrinsèque réversible , phase de perméabilité mitochondriale et phase d'exécution .

### 1-4-1 La voie extrinsèque

#### 1-4-1-1 Phase d'induction

Après activation du récepteur de mort , la transmission du message s'effectue par l'intermédiaire de la protéine adaptatrice FADD (Fas-associated death domain). Cette protéine possède deux domaines d'interactions, l'un nommé DD (Death Domain) pour le récepteur et l'autre domaine nommé DED (Death Effector Domain) qui interagit avec la caspase 8. (Figure 2)

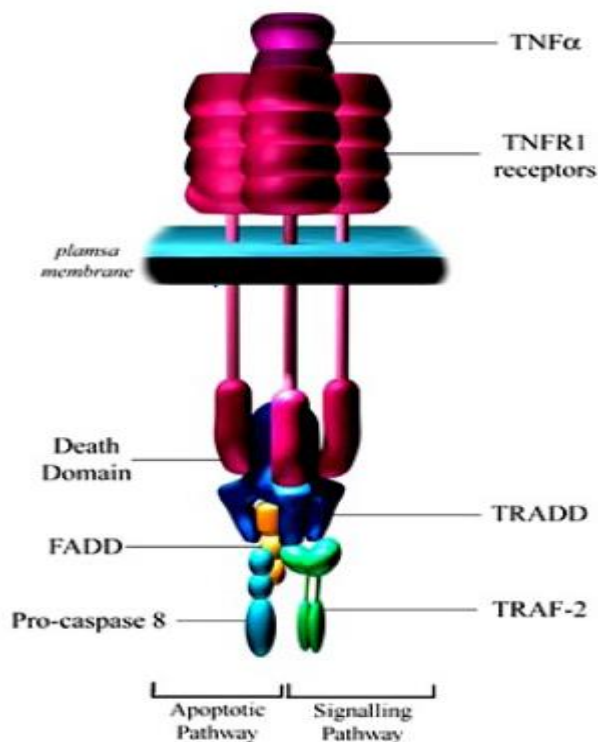


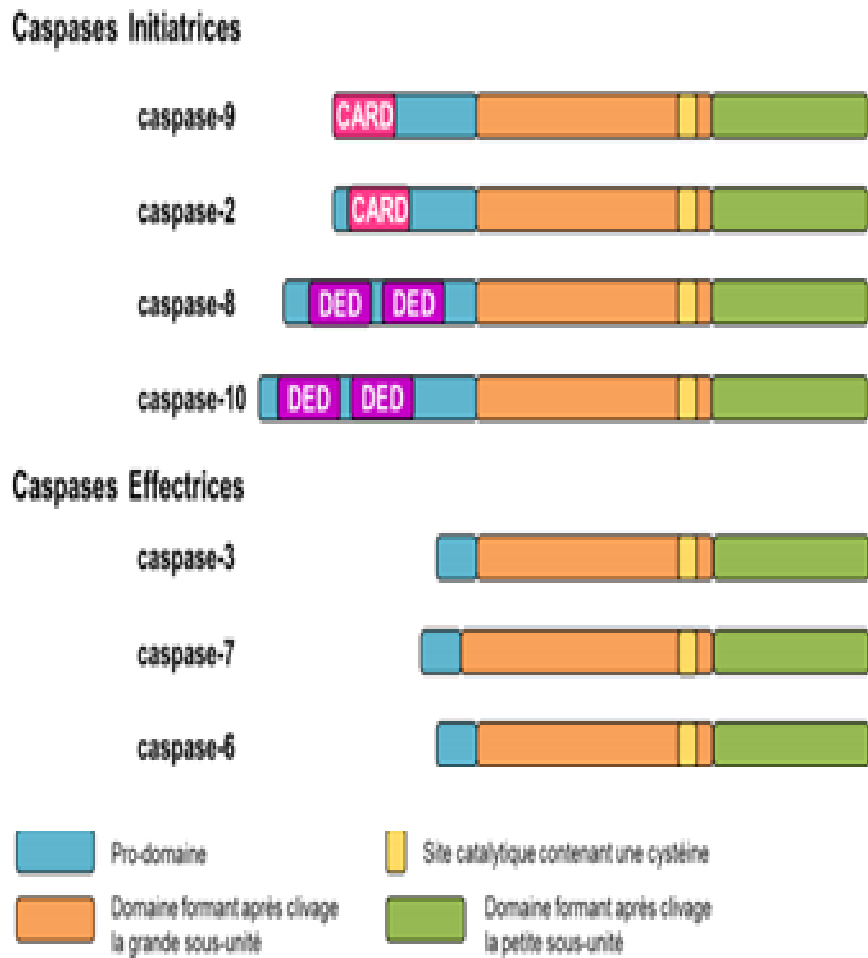
Figure 2 : Récepteur de mort TNFR1 activé par son ligand.

#### 1-4-1-2 Phase de décision réversible

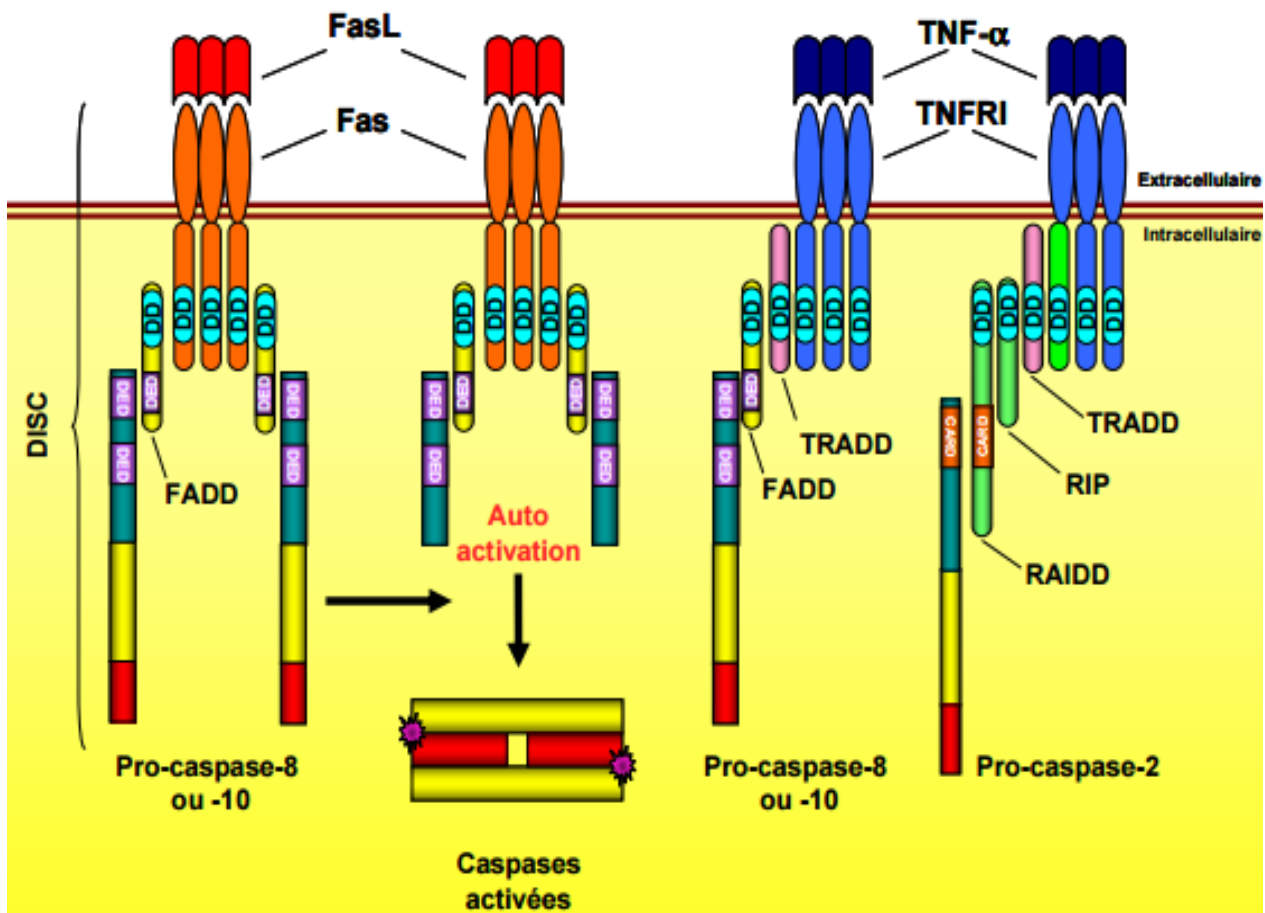
L'activation de la caspase 8 par la fixation des signaux de mort sur leur récepteur spécifique constitue la voie extrinsèque réversible dans le mécanisme de l'apoptose. La caspase 8 fait partie de la famille des caspases (figure 3) des protéines cytoplasmiques de la famille des cystéines protéases qui clivent après un résidu aspartique (Cystéin-ASpartate proteASE) .

A l'état inactivé, ces protéines existent sous forme de pro-caspases immatures.(figure4) Il existe deux catégories de caspases :

- Les caspases initiatrices : 2, 8, 10, 9
- Les caspases effectrices : 3, 6, 7



**Figure 3** : Structure des caspases .



**Figure 4** : Activation des caspases initiateuses par les récepteurs de mort cellulaire.

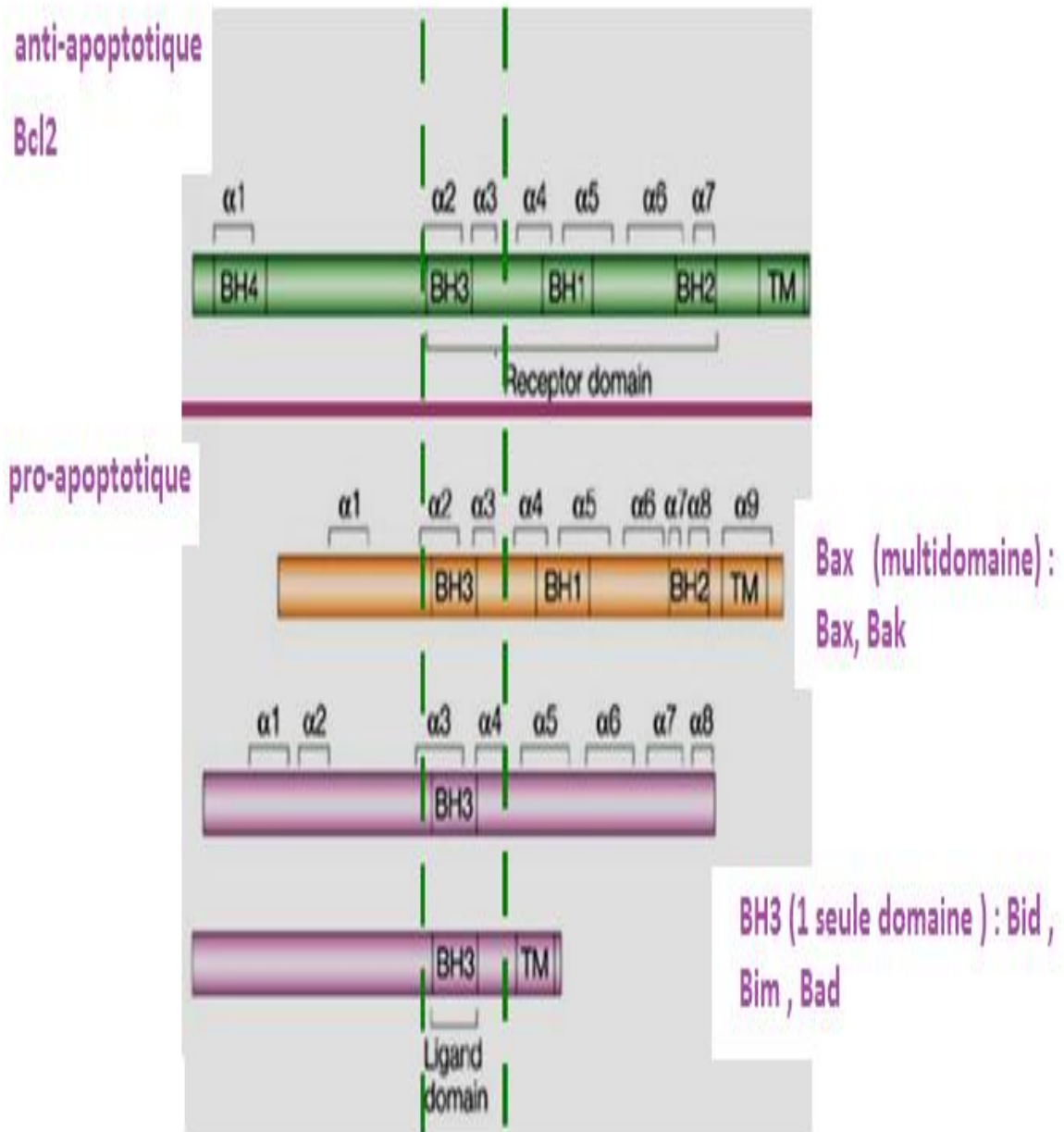
#### 1-4-2 La voie intrinsèque

La voie intrinsèque a pour éléments déclencheurs des agressions intracellulaires, comme l'augmentation des ROS (produits réactifs de l'oxygène), des dommages à l'ADN, le stress du réticulum endoplasmique, et l'activation d'oncogènes. Ces divers sentiers de signalisation intracellulaire, conduisent à la perméabilité de la mitochondrie.

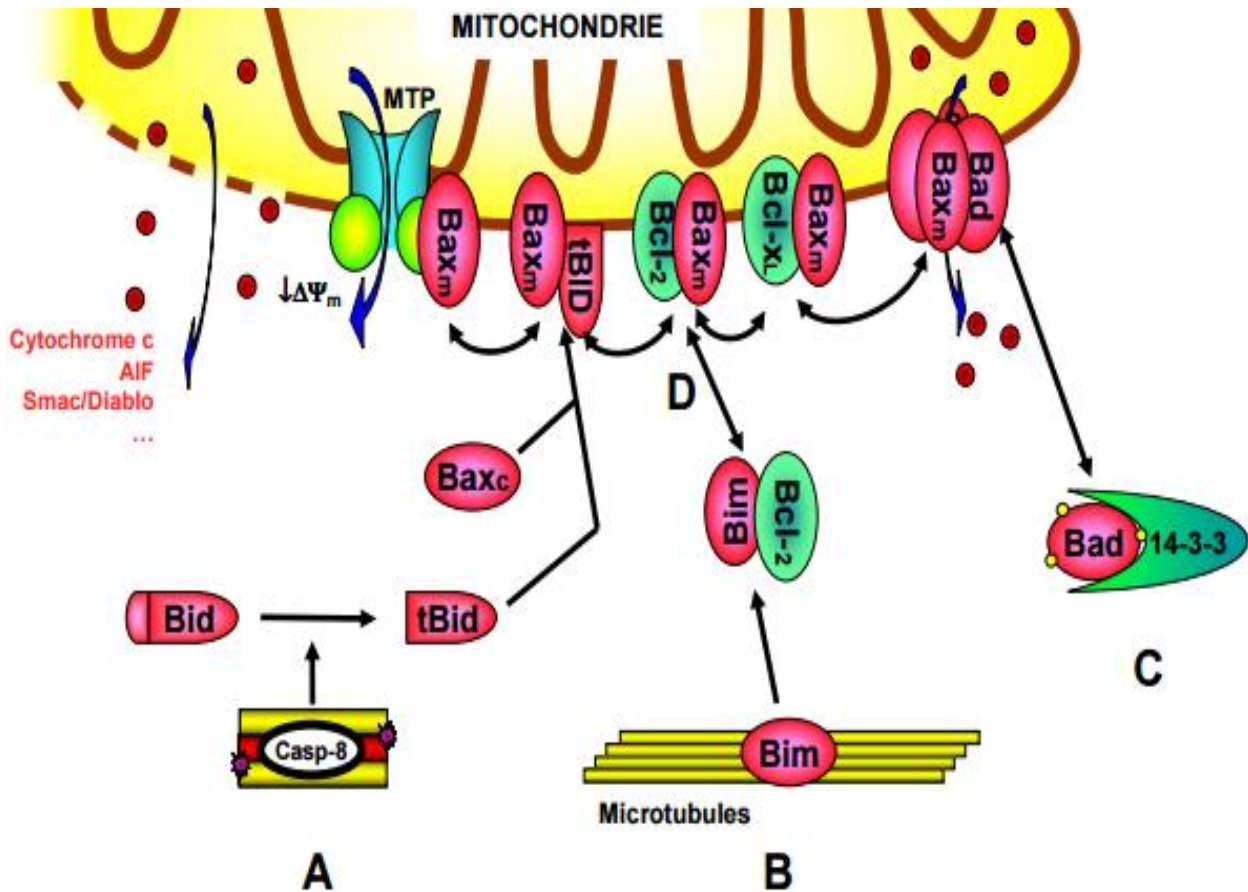
##### 1-4-2-1 Phase intrinsèque réversible

C'est la phase intrinsèque réversible, elle débute par la réception du signal par les membres de la famille Bcl-2, famille de protéines régulatrices connue pour leurs activités pro-apoptotiques telles que Bax et Bak ou anti-apoptotique telles que Bcl-2 et Bcl-Xl. (Figure 5)

La protéine Bax qui est localisée dans le cytosol. Suite à un stress apoptotique, l'extrémité C-terminale de la protéine Bax change de conformation afin de s'accrocher à la membrane externe des mitochondries. La membrane mitochondriale devient perforée et perméable aux protéines. A ce moment, les protéines, anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-Xl situées sur la membrane mitochondriale peuvent prévenir cette perforation soit en bloquant la formation de pores, soit en stabilisant la couche lipidique de la membrane externe. (Figure 6)



**Figure 5** : structure des protéines anti et pro apoptotiques de la famille Bcl-2. Conservation du domaine BH3. Les membres sont composés de deux hélices hydrophobes ( $\alpha5$  et  $\alpha6$ ) et d'environ sept hélices amphipathiques. La plupart des membres de la famille possèdent aussi un domaine transmembranaire (TM) au niveau de l'extrémité C-terminale permettant une localisation aux membranes de la mitochondrie et du réticulum endoplasmique.



**Figure 6** : Perméabilité de la mitochondrie par activation des protéines proapoptotiques (Bax et Bid).

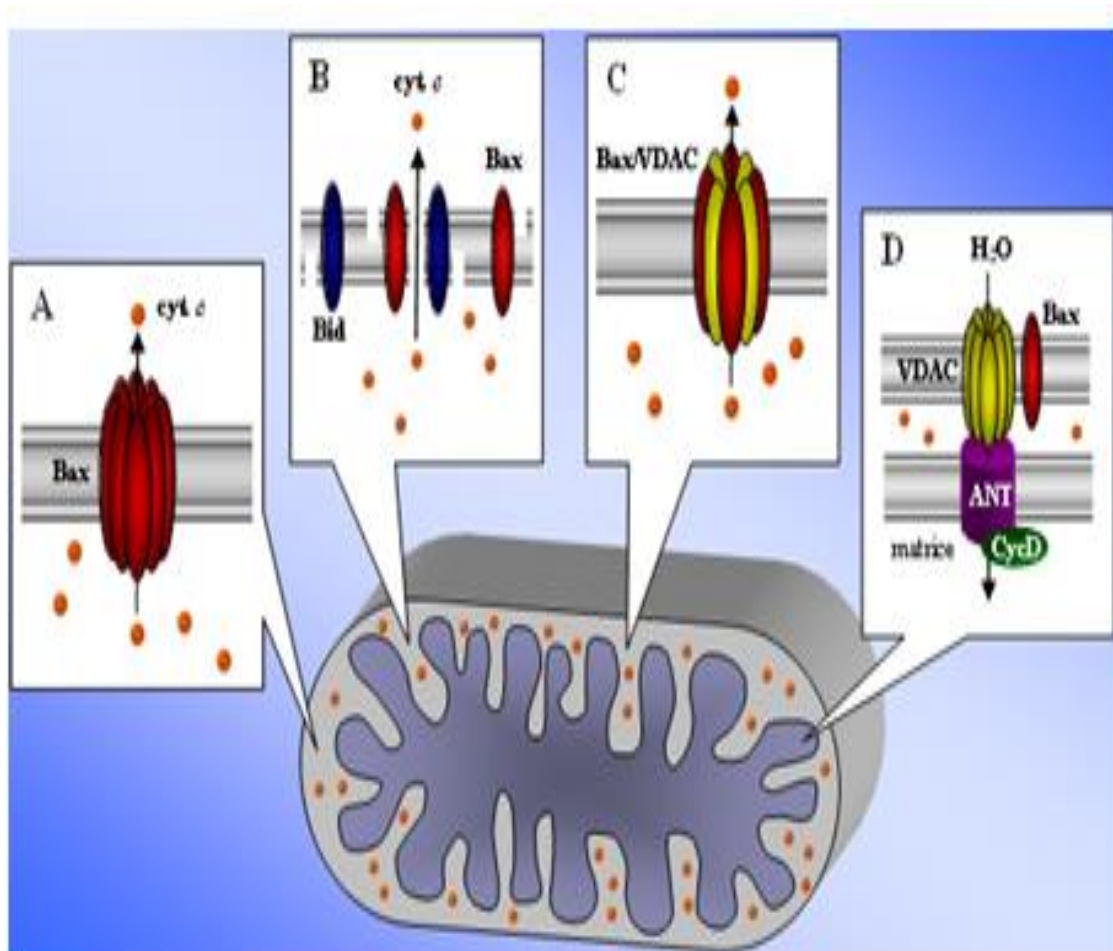
#### 1-4-2-2 Phase de perméabilité mitochondriale

La signalisation intense par les protéines apoptotiques Bax entraîne l'augmentation de la perméabilisation mitochondriale irréversible. : (Figure 7)

- Relâchement du cytochrome c en formant des pores dans la membrane.
- Interaction avec le pore de transition de perméabilité connu sous l'abréviation PTP pour « Permeability Transition Pore » et permettre le relâchement des protéines mitochondriales dans le cytosol.
- Formation de canaux chimériques avec VDAC « Voltage-Dependent Anion Channel » dans la membrane externe.
- Formation des pores lipidiques.

Quel que soit le mode d'action de la protéine Bax, il y a une perméabilisation de la membrane mitochondriale qui entraîne le relâchement du cytochrome c, du facteur induisant l'apoptose (AIF) et de l'endonucléase G (Endo G). en effet, Le relâchement du cytochrome c de la mitochondrie au cytosol est l'étape irréversible du processus, constitue le début de la phase d'exécution.





**Figure 7** : (A) Formation de canaux par Bax ou Bak. (B) Déstabilisation de la membrane par Bax ou tBid. (C) Formation de canaux chimériques, comme Bax/VDAC. (D) Ouverture du PTP (qui comprend entre autres VDAC, ANT et la cyclophiline D) sous l'influence de Bax.

### 1-4-3 Phase d'exécution

#### 1-4-3-1 Formation de l'apoptosome

Une fois libéré dans le cytoplasme, le cytochrome c se lie avec la protéine Apaf-1 (Apoptosis Protease-Activating Factor-1) pour former l'apoptosome en présence d'ATP. L'apoptosome se lie à la procaspase-9 par son domaine CARD afin d'activer la caspase-9. L'activation de cette caspase initiateur mène à l'activation des caspases effectrices telles que les caspases-3, 6 et 7. (Figure 8)

#### 1-4-3-2 Clivage de l'ADN

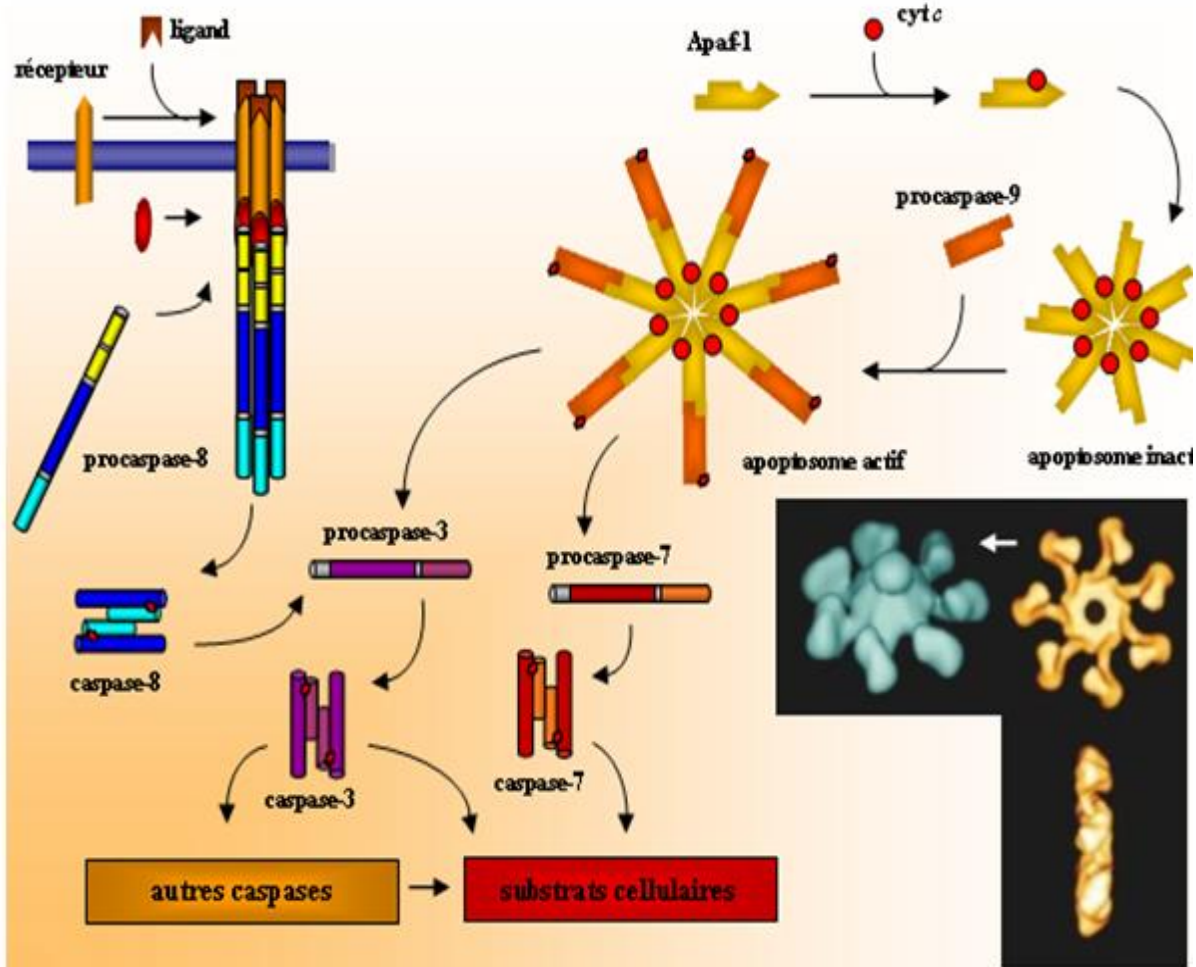
Le clivage internucléosomique en fragments de 180 à 200 pb par des endonucléases dépendantes du  $Ca^{++}$  et du  $Mg^{++}$ , ce clivage précède l'apparition des anomalies morphologiques.

#### 1-4-3-3 Clivage protéique

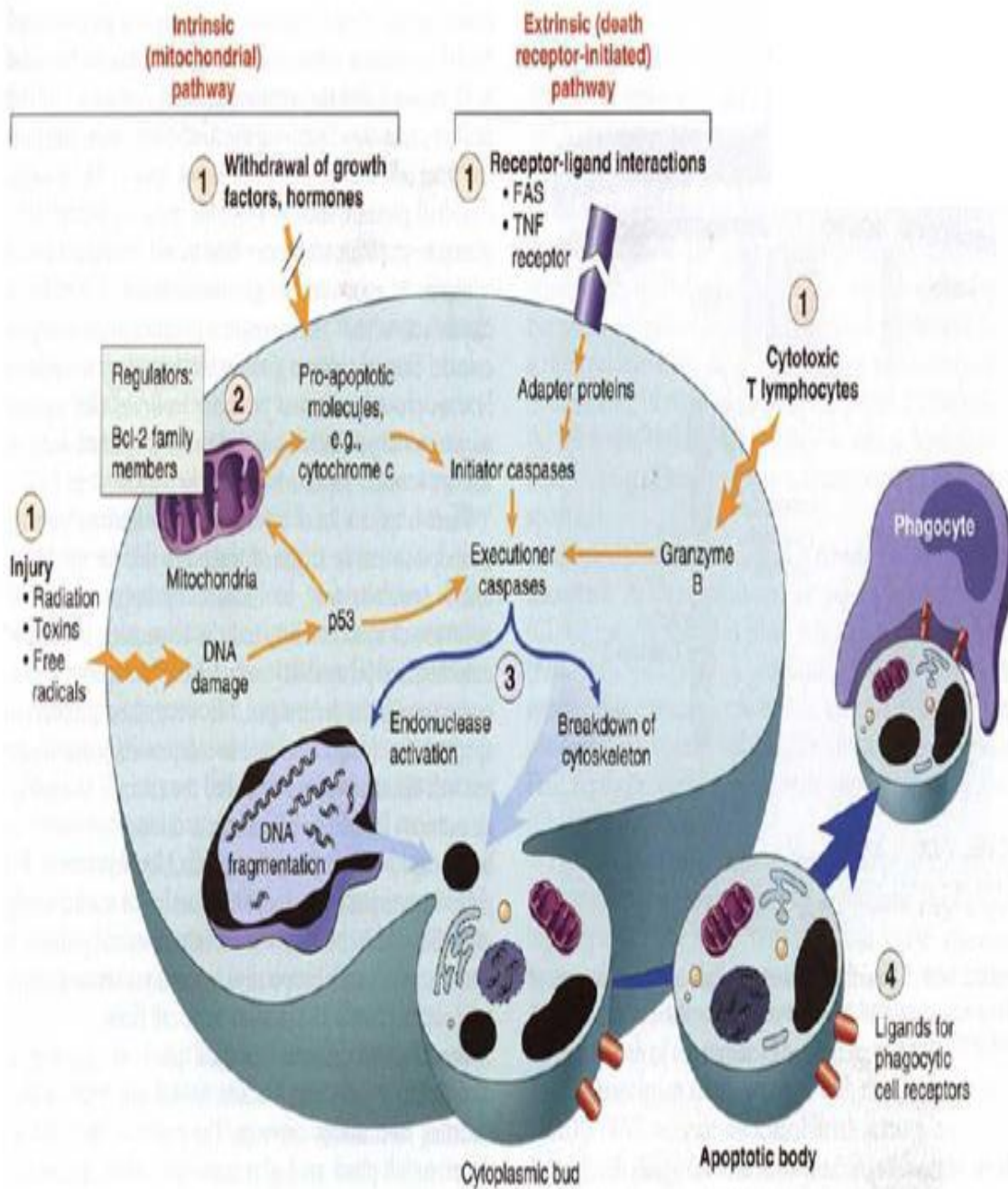
Le cytochrome c agit sur la production de ROS. Les ROS sont des produits réactifs de l'oxygène tels que l'oxygène singulet ( $O_2$ ), le radical superoxyde ( $O_2^-$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le radical hydroxyle ( $OH$ ). Ces produits peuvent endommager les composantes cellulaires comme les protéines, les lipides et l'ADN.

Le clivage protéique par les caspases effectrices est à l'origine des anomalies morphologiques, il se traduit par : la dissociation de l'enveloppe nucléaire et des protéines du cytosquelette.

A l'achèvement du processus de mort cellulaire, les corps apoptotiques se forment, et puis ils sont phagocytés par les macrophages tissulaires (figure 9). Leur dégradation se fait dans le cytoplasme des macrophages, la différence de la nécrose, leur contenu cellulaire n'est pas déversé dans le milieu, Les granulocytes neutrophiles n'interviennent pas ce qui ne déclenche pas de réaction inflammatoire.



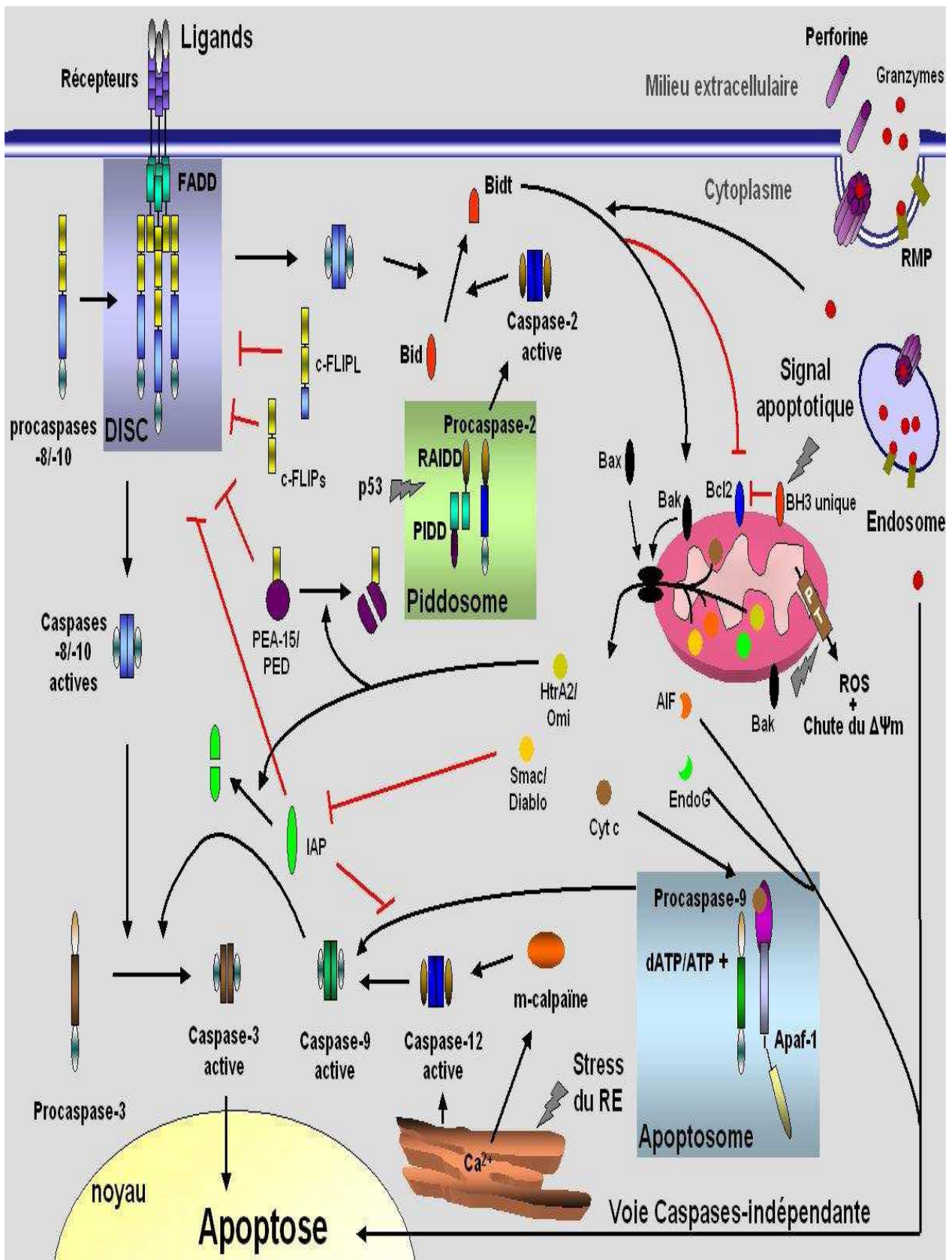
**Figure 8** : Formation de l'apoptosome lors de la phase d'exécution de mort cellulaire programmée



**Figure**

**2** : Apoptose et phagocytose du corps apoptotique (Robbins et Cotran ,2005)

Quel que soit le signal, Fas ligand, P53, ou système Granzyme Perforine, l'aboutissement de la signalisation est le même : perméabilité de la membrane mitochondriale et clivage de l'ADN.



**Figure 10 :** Schéma récapitulatif des différentes signalisations apoptotiques.

## 1-5 Modifications cytologiques au cours de l'apoptose

### 1-5-1 Changement morphologique

#### 1-5-1-1 Perte de l'adhésion cellulaire

Les cellules lors de l'apoptose, s'isolent et perdent leurs jonctions cellulaires (destruction des desmosomes), ce qui rend la surface de la cellule lisse. La membrane cellulaire bien que conservant son intégrité et restant imperméable aux colorants vitaux, prend un aspect irrégulier.

La cellule se rétracte et diminue de son volume, contrairement à la nécrose où la cellule présente un gonflement généralisé des organites (afflux d'eau intracellulaire) et rupture des membranes cellulaires par éclatement.

#### 1-5-1-2 Réarrangement du cytosol

Les organites se regroupent à cause de la déstabilisation de la charpente du cytosquelette et peuvent migrer à un pôle du cytoplasme, mais elles restent intactes en apparence, contrairement à la nécrose.

### 1-5-2 Dégradation du contenu cellulaire

#### 1-5-2-1 Fragmentation du noyau

La chromatine se condense en mottes qui s'accrochent ensuite le long de l'enveloppe nucléaire formant un croissant homogène marginal et dense. Le nucléole se désintègre entièrement, le noyau prend un aspect homogène (aspect pycnotique) et se fragmente parfois. L'enveloppe nucléaire disparaît.

#### 1-5-2-2 Formation des corps apoptotiques

Le cytoplasme se divise alors en fragments contenant des morceaux du noyau et des organites cellulaires intacts, ils forment les corps apoptotiques.

### 1-5-3 Différenciation cytologique entre apoptose et nécrose

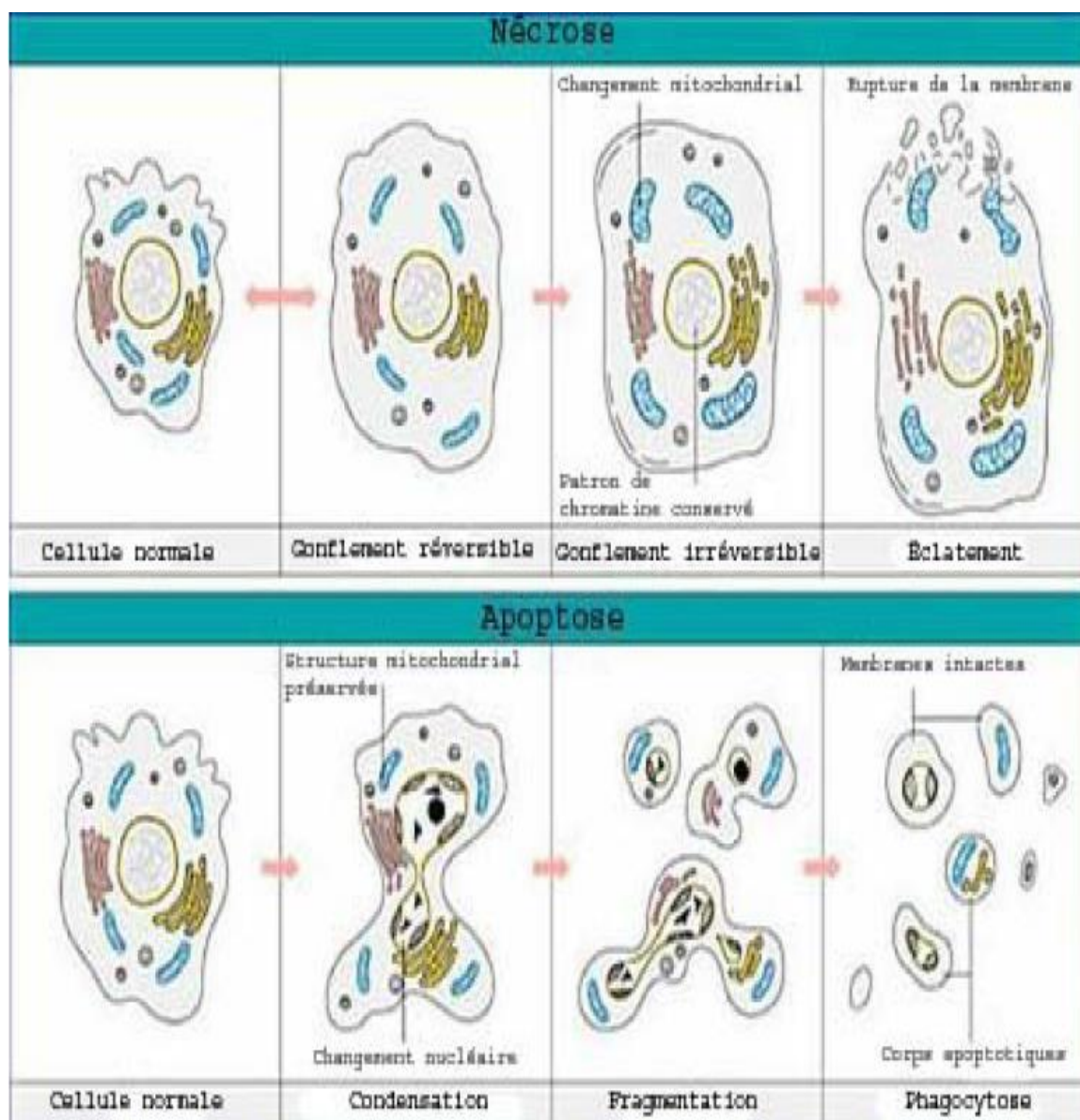
La nécrose est induite par des facteurs létaux externes, comme une irradiation ou encore un arrêt de l'irrigation des cellules après un infarctus, elle survient accidentellement (par exemple lors de brûlures ou de fortes compressions).

Dans le tableau 1 et la figure 11 sont résumés les principaux caractères de différenciation cytologique entre l'apoptose et la nécrose.

**Tableau 1** : les caractères de différenciation entre l'apoptose et la nécrose

	Nécrose	Apoptose
Nature de la mort	Pathologique = assassinat Accidentelle et Irréversible	Physiologique : suicide Naturelle et +ou – réversible
Mode d'induction	Choc physique -Agent viral ou bactérien	Facteurs physiologiques : Endogènes, exogènes
Processus	passif	actif
Facteurs inducteurs	Toujours pathologiques	Physiologiques le + souvent

Régulation	non	Oui
Mode de survenue	Amas ou groupes de cellules	Cellules isolées
Population concernée	tissu	Cellule isolées
Volume cellulaire	Augmenté	Diminué
Noyau	Dispersion de la chromatine	Condensation de la chromatine
Cytoplasme	Organites atteintes, dégradation anarchique, Libération d'enzymes lysosomiales	Organites et Lysosomes intacts, Corps apoptotiques,
M.cytoplasmique	Lésée	Intacte
inflammation	Présente	Absente



**Figure 11** : modification cytologiques au cours de l'apoptose et la nécrose.

## **2- Cancérisation d'une cellule**

### **2-1 Définition de la croissance tumorale**

La croissance tumorale est une prolifération cellulaire échappant aux régulations homéostatiques, ceci veut dire que la cellule cancéreuse n'est plus sous contrôle des mécanismes régulateurs de l'organisme, et qu'elle évolue selon un rythme qui lui est propre. Elle ne se divise pas forcément plus vite que la cellule normale dont elle dérive, mais sa prolifération n'est plus comprise comme répondant aux seuls besoins de l'organisme. De nombreux agents physiques, chimiques et viraux peuvent initier des anomalies cellulaires qui vont conduire à une tumeur. Une cellule normale devient cancéreuse, par altération au moins l'un de ses processus : prolifération, différenciation et apoptose.

### **2-2 Modifications cytologiques de la cellule cancéreuse**

#### 2.2.1 Anomalies structurales

La cellule cancéreuse est une cellule "transformée", possède de ce fait un phénotype différent de sa cellule d'origine. Le noyau souvent hypertrophié, irrégulier, peut présenter plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est basophile, contient un réseau d'actine en général désorganisé. Les filaments intermédiaires présents dans les cellules transformées sont par contre souvent similaires à ceux présents dans la cellule normale homologue. Le plasmalemme est modifié, sa teneur en acides sialiques et en gangliosides est diminuée. La mobilité latérale de ses protéines intrinsèques est souvent augmentée. La quantité de "fibronectine" (glycoprotéine extrinsèque exo plasmique) associées à la membrane plasmique est souvent diminuée.

#### 2.2.2 Anomalies ultra structurales

Le nombre de mitochondries est souvent diminué, la quantité de crêtes est réduite (membrane interne), de plus certaines enzymes mitochondriales sont altérées ou quantitativement réduites, c'est le cas de la glutamate-déshydrogénase. Le génome mitochondrial est parfois anormal. Ainsi, dans certains types de leucémies, la quantité d'ADN mitochondrial est amplifiée, et le génome se présente sous forme de chaînon(s) de molécules d'ADN circulaire. Le rapport REG/REL est souvent diminué et l'appareil de Golgi peut être hypertrophié.

#### 2.2.3 Anomalies métaboliques

La cellule cancéreuse présente une capacité accrue à utiliser la voie glycolytique pour ce qui est de sa fourniture d'ATP. Selon la théorie "de Warburg" (1930) : la transformation cellulaire est due à un accroissement de l'activité glycolytique. La diminution numérique des mitochondries, de même que leurs altérations structurales et/ou métaboliques s'accompagnant d'une dérive glycolytique hyaloplasmique pour ce qui est de la production d'énergie par la cellule cancéreuse. Au niveau du plasmalemme on constate de plus un accroissement significatif du nombre de perméases pour le glucose. Les cellules cancéreuses ont une propension à sécréter des facteurs de croissance et des protéases. Elles produisent également davantage de polyamines que les cellules normales. Ces molécules sont indispensables à la prolifération cellulaire et dérivent de la décarboxylation de l'ornithine en présence d'ornithine décarboxylase (ODC) : l'activité ODC est accrue dans les cellules cancéreuses. Cette enzyme est codée par un proto-oncogène. Les cellules malignes peuvent également acquérir une résistance à certaines drogues antitumorales, par l'intermédiaire de protéines transmembranaires du plasmalemme comme par

exemple la P-gp (“Permeability glycoprotein”). Cette protéine (170 KD) est responsable de ce que l’on appelle la “ Multidrug Resistance ” (**MDR**).

#### **2.2.4 Anomalies génétiques**

Des gènes normaux, proto-oncogènes, codent pour des protéines normales, capables de stimuler la prolifération cellulaire. Ce sont des gènes extrêmement conservés au cours de l’évolution et qui assurent des fonctions centrales dans la communication cellulaire normale.

Certaines formes mutées de ces gènes normaux, les oncogènes (forme active des proto-oncogènes) codent pour des protéines de stimulation qualitativement et/ou quantitativement plus puissantes, qui sont capables d’induire et de maintenir une prolifération cellulaire excessive. Des gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines normales, inhibitrices de la prolifération cellulaire, mais des mutations peuvent rendre ces dernières inactives, privant ainsi les cellules des “ freins ” homéostatiques capables de limiter leur prolifération.

### **2.3 Phénomène de cancérisation**

#### **2.3.1 Modification du comportement de la cellule**

La cellule cancéreuse présente une Perte de l’adhésivité, de l’inhibition de contact ( pas d’arrêt des mitoses multiplication des cellules chevauchement) ainsi qu’une agressivité vis-à-vis des cellules normales (destruction et remplacement des cellules normales).

#### **2.3.2 L’invasion**

L’invasion est la propriété principale des cellules cancéreuses qui résulte de processus de perte de jonctions cellulaires, de dégradation de la matrice extracellulaire par des protéases ; cela permet la migration à travers la membrane basale pour envahir le chorion.

##### **- Micro invasion**

Une fois la membrane franchie, les cellules se multiplient et s’organisent : la tumeur s’étend, remaniant ainsi la trame conjonctive du tissu avec une néoangiogénèse.

##### **- Dissémination**

L’invasion du chorion permet aux cellules tumorales d’entrer au contact des vaisseaux sanguins et lymphatiques et par-là même de disséminer des “ cancers secondaires ” que l’on appelle des métastases (**métastases**)

##### **- Extension**

La tumeur peut s’étendre par continuité à un revêtement séreux, à un organe du voisinage

Par exemple au niveau du poumon, elle peut s’étendre à la plèvre, puis à la paroi thoracique.

#### **2.3.3 Propriétés des cellules métastatiques**

##### **- instabilité génotypique et phénotypique**



Les cellules cancéreuses possèdent un génome inconstant, “à géométrie variable” (instabilité génotypique), capable d’exprimer des phénotypes différents (instabilité phénotypique). Ceci explique la grande hétérogénéité des morphotypes cellulaires observés dans les tissus cancéreux.

### - Facteurs de dissociation et de mobilité

Les cellules à potentiel métastatique sécrètent des facteurs de dissociation ou de mobilité, par voie autocrine, ils peuvent agir sur les cellules épithéliales normales en dissociant les cellules et augmentant leur mobilité. Des facteurs de mobilité sont également sécrétés par les cellules tumorales. L’un d’entre eux a été caractérisé, il s’agit d’un polypeptide de **55 KD** extrait du milieu de culture de mélanome, ce facteur est capable d’accroître la mobilité de nombreux types cellulaires tumoraux.

### - L’adhérence

Deux types “d’adhérence cellulaire” peuvent être impliqués dans la cascade métastatique. L’adhérence intercellulaire et l’adhérence des cellules à la matrice extracellulaire. Les cellules interagissent entre elles, soit par des molécules d’adhérence, les **CAM** (Cell Adhesion Molécules), soit par l’intermédiaire de jonctions spécialisées, comme les désossâmes, les jonctions serrées, adhérentes. Il a été observé que l’absence d’expression de certaines CAM à la surface de cellules cancéreuses est corrélée à leur pouvoir métastatique élevé.

Des récepteurs exprimés au niveau du plasmalemme vont reconnaître certains composants de la matrice extracellulaire, et favoriser ainsi l’adhérence contrôlée de cellules à leur substrat extracellulaire. La fibronectine exerce ici un rôle décisif, sa structure primaire contient une séquence peptidique déterminante pour ce qui est de la migration des cellules cancéreuses. Il s’agit de la séquence aminoacide **R-G-D-S (Ar-Gly-Asp-Ser)**. Cette séquence est spécifiquement reconnue par le récepteur à la fibronectine exposé au niveau du plasmalemme. D’autres protéines matricielles joueraient un rôle similaire, dont la laminine.

### - Les Protéases

De nombreuses enzymes protéolytiques sont sécrétées par les cellules cancéreuses, parmi ces protéases, citons l’activateur du plasminogène qui produit la plasmine. Cette dernière est capable d’activer des pro collagénases qui sont à même de dégrader la matrice extracellulaire, en effet des concentrations anormalement élevées de plasmine ont été observées dans les zones tissulaires d’infiltration de cancer de sein et du colon.

D’autres enzymes protéolytiques sont des enzymes lysosomiques dont diverses métallo protéases : ils contiennent un cation métallique, un oligo-élément fourni par l’alimentation), et surtout la collagénase de type IV (les lames basales sont riches en collagène de type IV et en laminine). Il existe en effet une corrélation entre la production de collagénase de type IV et le potentiel métastatique tumoral.

## **Conclusion :**

Le mécanisme de l'apoptose comprend deux voies principales : la voie extrinsèque réversible et la voie intrinsèque irréversible. La signalisation des deux voies induit l'activation des caspases, synthétisées sous forme de pro enzymes inactives, puis activés après clivage et assemblage sous formes de dimères ou tétramères.

La voie extrinsèque est induite par l'activation de récepteurs membranaires en réponse à des signaux extracellulaires, tel que Fas, TNF et TRAIL. La voie intrinsèque irréversible est la conséquence de la perforation de la mitochondrie par les protéines Bax et Bak qui peuvent former un canal oligomérique ou se lier à la protéine VDAC mitochondriale pour ouvrir le pore de transition de perméabilité permettant la sortie vers le cytosol du cytochrome c. Enfin, la translocation nucléaire d'un facteur activateur de nucléase, AIF et de la nucléase endoG conduit à la fragmentation de l'ADN de la cellule cible. Une plus grande compréhension de ces voies de signalisations apoptotiques contribuerait à la découverte de thérapies anticancéreuses ciblant le processus de mort cellulaire, dont l'unique objectif est la destruction des cellules tumorales sans affecter les cellules saines.