

- 1- Mort cellulaire programmée**
 - 2- Cancérisation d'une cellule**
-

**CHAPITRE XI:
MORT ET
CANCÉRISATION
CELLULAIRES**

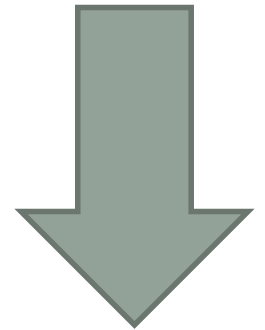
Introduction

il existe deux types de **mort cellulaire** physiologique :

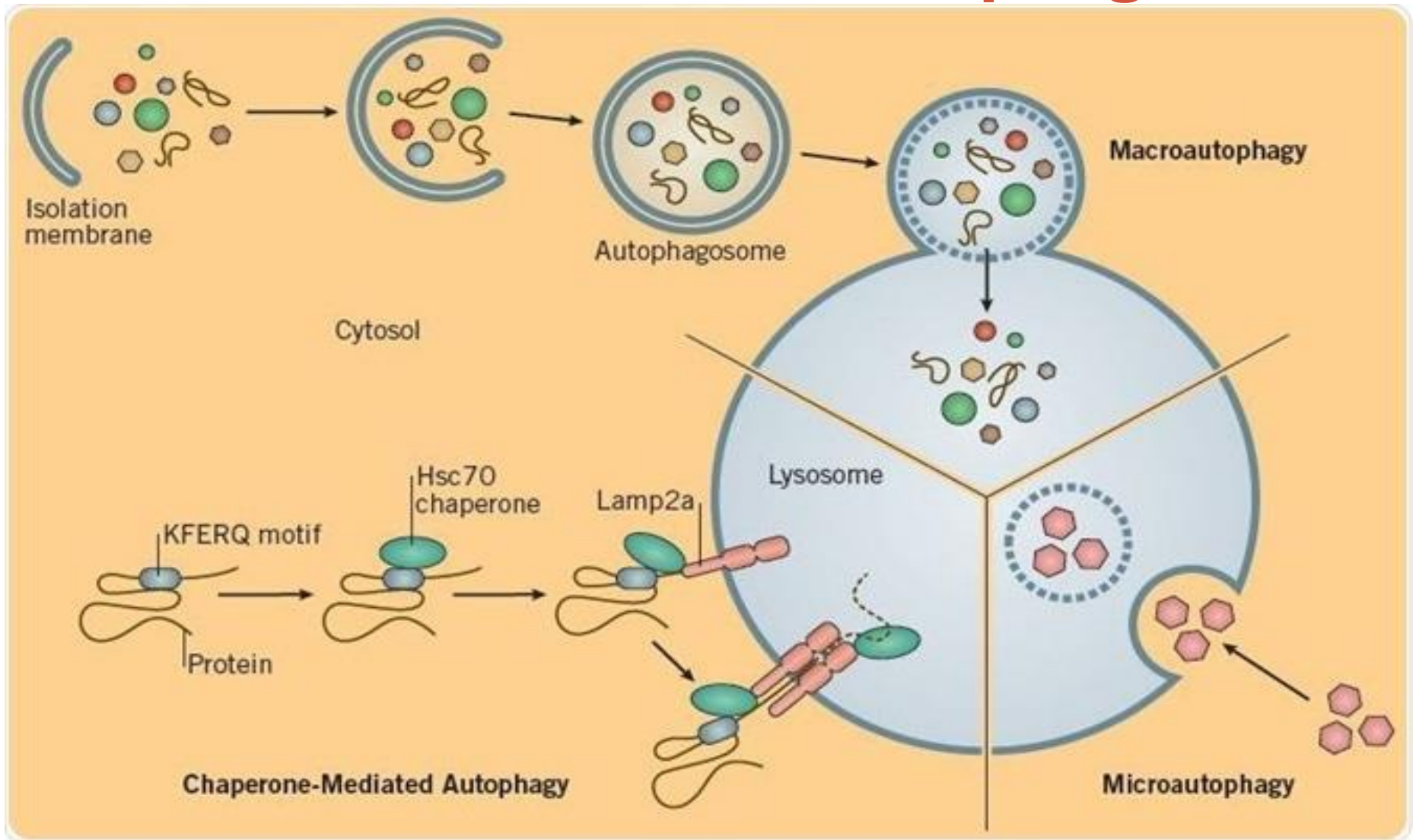
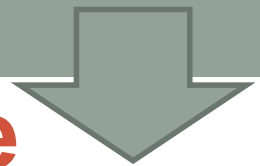
- La **mort cellulaire** programmée ou apoptose (type 1) *(thème de notre chapitre)*
- l'autophagie (type 2) *(voir figure)*

Dans le cas pathologique, **mort incontrôlée** *(non abordée en A1 préclinique)* :

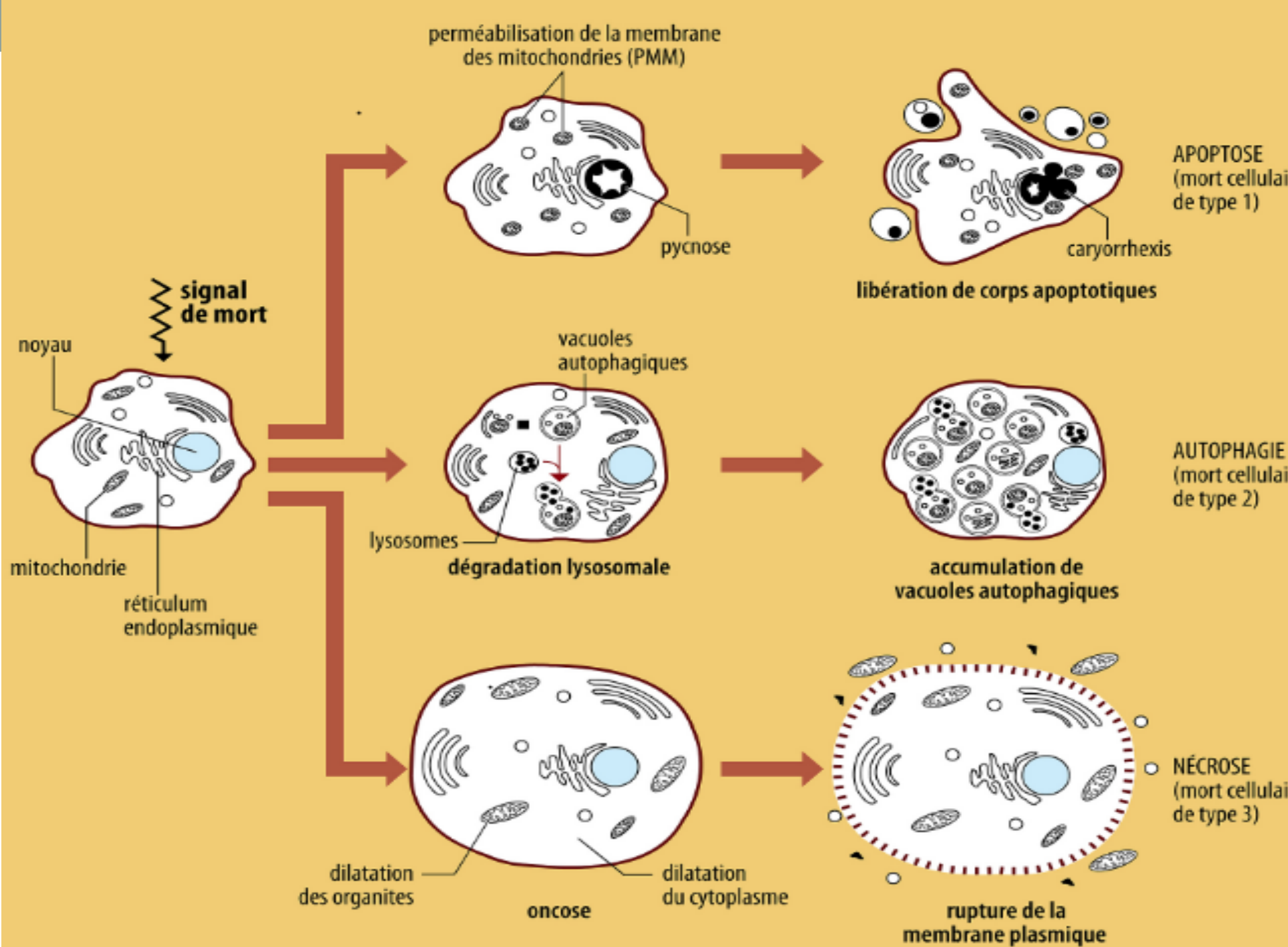
- Il s'agit de la **mort cellulaire** par **nécrose**. (type 3)



Autophagie



Function and Mechanisms of Autophagy , in <https://www.news-medical.net/whitepaper/20190817/Function-and-Mechanisms-of-Autophagy.aspx>

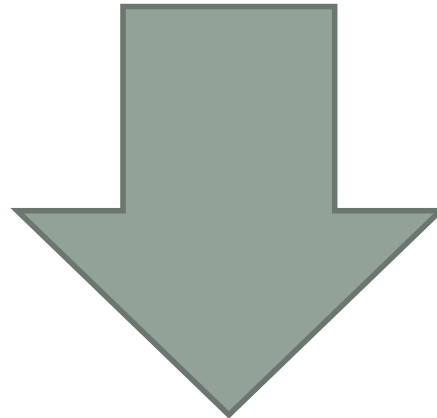


Une cellule qui ne reçoit plus de signaux meurt :

- Une cellule toute seule (perte d'adhésion) , qui ne perçoit plus de **signaux** émanant des autres cellules, finit par se suicider, **exemple** : En cas de fracture de la moelle épinière¹, les neurones coupés de tout signal se tuent.

Une cellule en train de se tuer implose :

C'est a dire que la mort se fait par un processus qu'on appelle implosion :



implosion :

la cellule qui déclenche son **suicide** commence par couper tout contact avec son environnement, se concentre, fragmente son noyau, part ensuite **en morceaux** , la membrane extérieure se modifie mais reste intacte empêchant la libération des enzymes qu'elle contient .

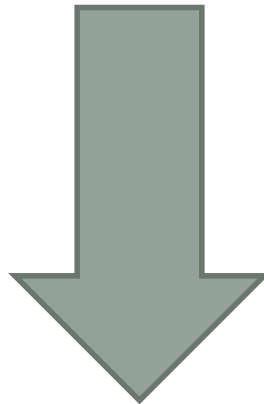
Les **morceaux** fragmentés , sont phagocytés par les macrophages , les autres cellules avoisinantes comblent l'espace laissé libre par la **cellule morte** " .

1-1 définition

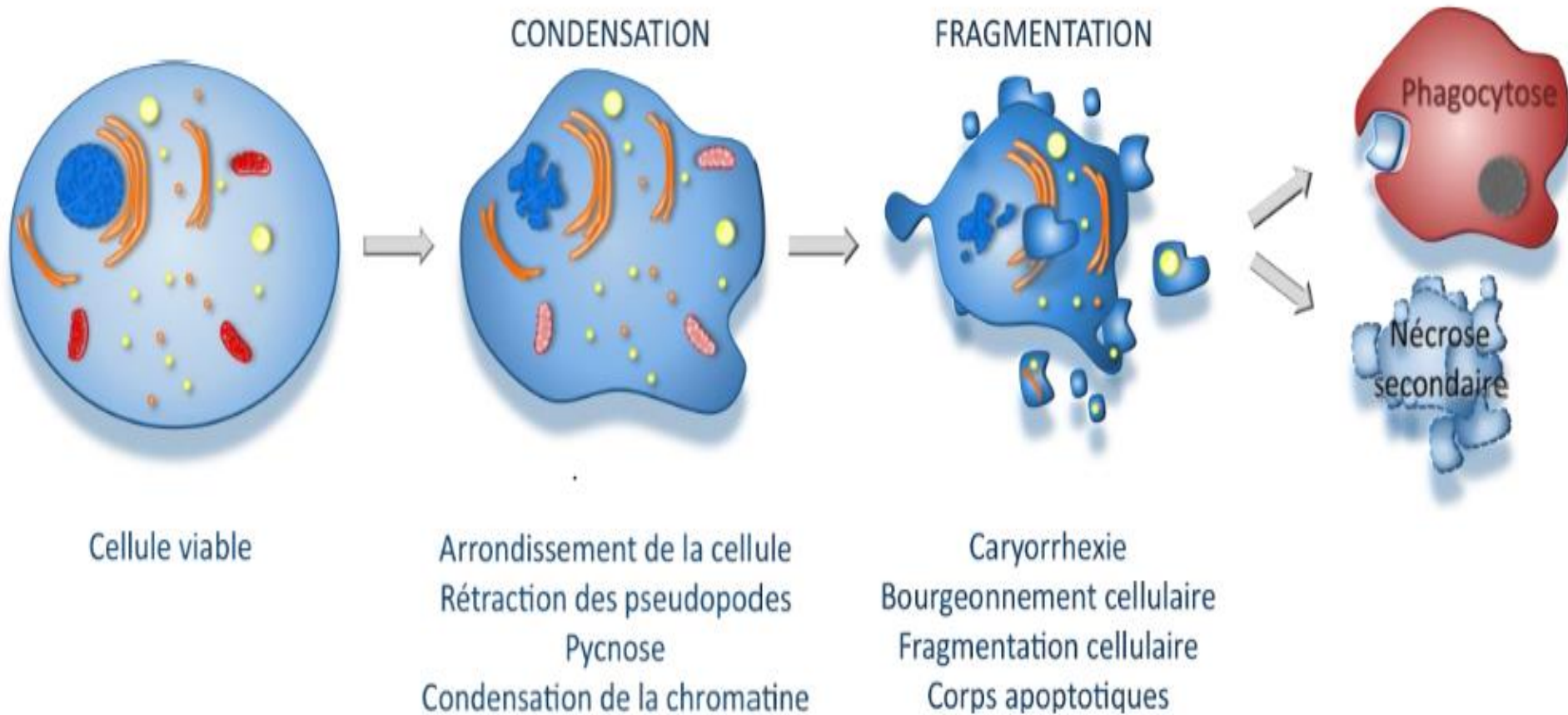
C'est la mort programmée de la cellule par activation d'étapes programmées, déclenchées par des gènes spécialisés.

Kerr et son équipe ont précisé que cette mort était précédée par:

- **une condensation chromatinienne (pycnose)**
- **fragmentation nucléaire (caryorrhexis)**
- **fragmentation du contenu cellulaire en corps apoptotiques (structure membranaire contenant des**
 - **débris cytoplasmiques et nucléaires)**
 - **- élimination des corps apoptotiques par phagocytose, sans réponse inflammatoire.**



APOPTOSE



Représentation schématique des modifications morphologiques induites au cours de l'apoptose. La principale caractéristique morphologique de l'apoptose est le rétrécissement de la cellule et de son noyau.

1-2 ROLE :
(sur le poly)

1-3 Mécanisme de l'apoptose

les signaux de mort

Q/quels sont les signaux qui déclenchent la phase initiale (initiation = induction) de l'apoptose ?



- **Se sont les signaux de mort :**
Les facteurs (signaux) externes,
Les facteurs (signaux) endogènes ,
•

Les facteurs (**signaux**) externes

- **Chimiothérapie**: traitement chimique qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'organisme vivant .
- **Hypoxie**: diminution de l'apport en oxygène dans les tissus d'un organisme animal vivant .
- **Chaleur** : traitement thermique.
- **Radiations ionisantes** :
 - les rayons ultraviolet (UV) : rayonnement (lumière) produits par des sources artificielles comme les lasers, les lampes à bronzage. 5 % des rayons de soleil au niveau de la mer sont des UV : UVA (98 %), et UVB (2 %).
 - Rayons X (RX) = photons X : utilisés en radiologie (imagerie médicale) et radiothérapie (traitement des cancers)
- **Agents pathogènes microbiens** : virus , bactéries ,

Les facteurs (**signaux**) endogènes

- Nous avons :

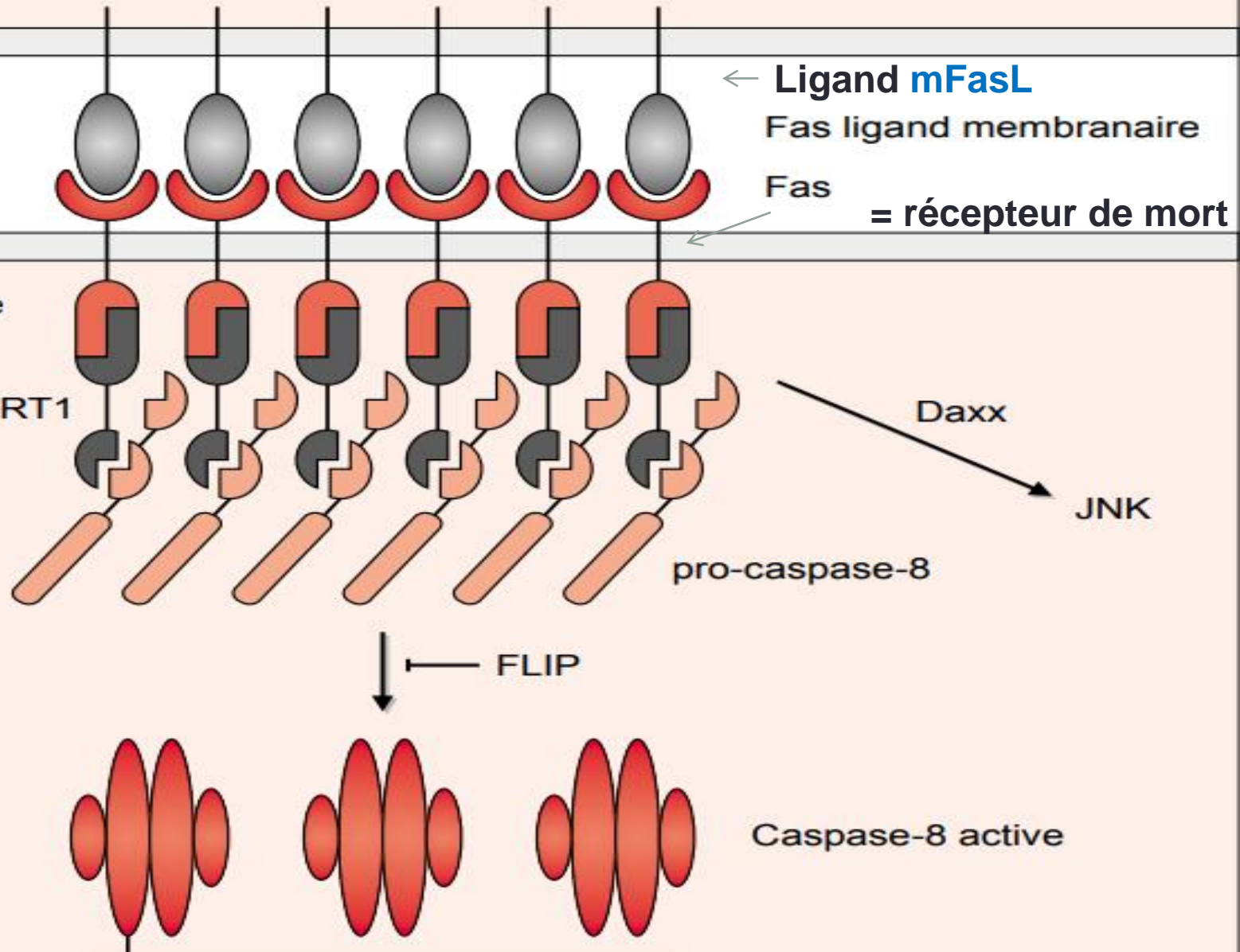
- Le signal (**ligand**) du récepteur de mort **Fas** : ce récepteur appartient à **la superfamille des récepteurs de TNF**, tels que Fas, TNF-R1 ou TRAIL.

(vous reprenez les initiaux, si vous voulez voir la signification, revenez au poly)

Le récepteur Fas peut induire l'apoptose après sa liaison avec :

- **Fas ligand spécifique (FasL)**: secrété sous forme soluble (s **FasL**), ou exprimée sur la membrane (m **FasL**)₂, principalement par les cellules cytotoxiques
- Ou, des anticorps **anti-fas**.

Cellule cytotoxique LT du système immunitaire



2-Activation du récepteur de mort par Fas ligand membranaire

D'autres facteurs endogènes :

- déplétion (déficit = manque) en **facteurs de croissance cellulaire**,
- les **hormones** (déficit ou surexpression)
- Le **facteur P53** modifié par mutation: (vu dans le chapitre croissance et différenciation cellulaire) : il est suppresseur de tumeur en induisant l'arrêt de la croissance cellulaire ou l'apoptose en réponse à un grand nombre de stress cellulaires (exposition aux agents endommageant **l'ADN**, hypoxie, déficit en nucléotides).
- les Carences en glucose (**hypoglycémie importante**) ,
- le signal de mort (**Granzyme/Perforine**) Pour les cellules T cytotoxiques de l'immunité spécifique .



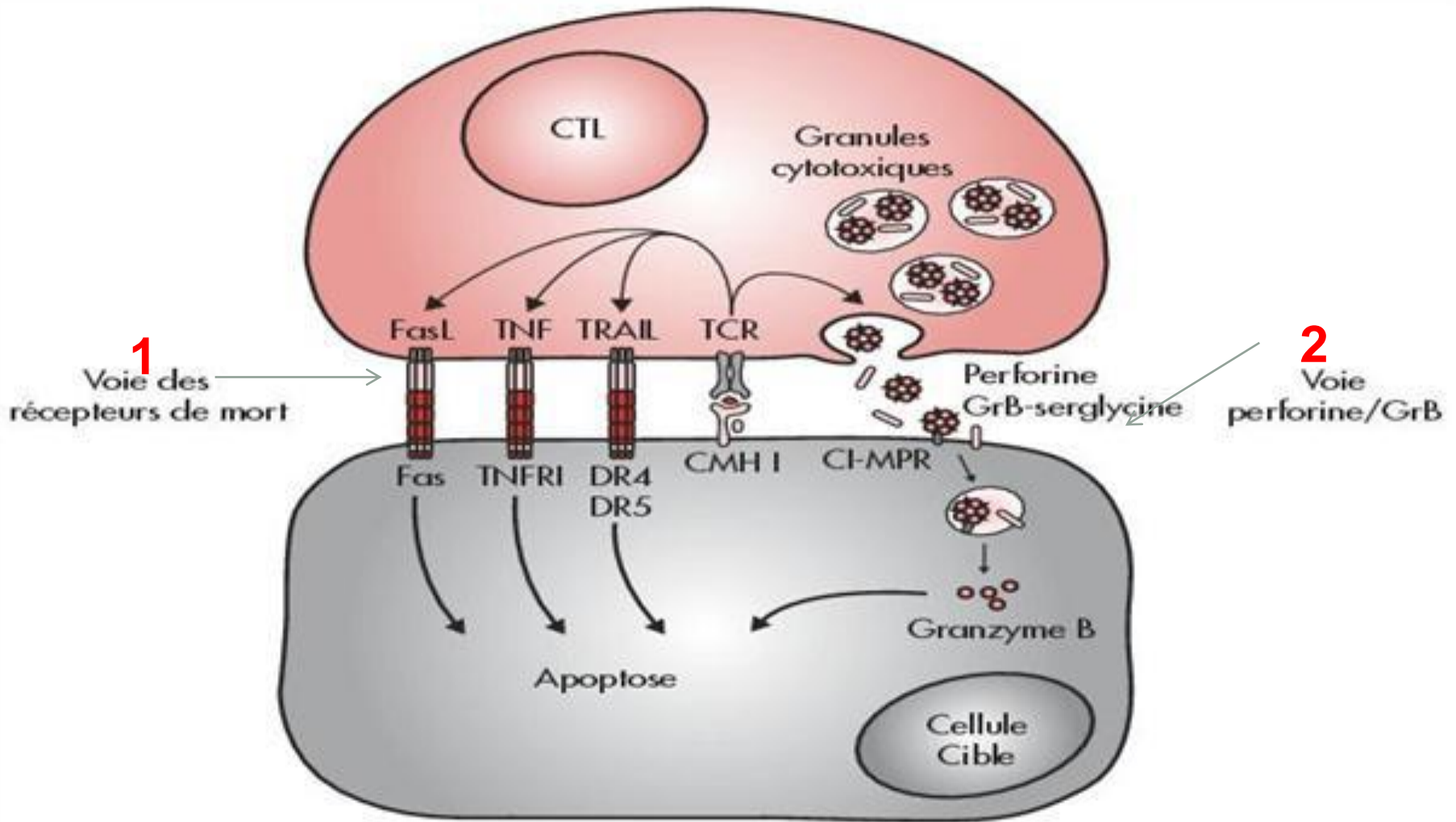


Figure1 : schématisation de la signalisation de l'apoptose cellulaire par Les cellules LTs cytotoxiques : ces cellules utilisent deux types de mécanismes de cytotoxicité pour tuer leur cellule cible spécifique : l'engagement de récepteurs de mort (Fas, TNFRI, DR4, DR5) exprimés à la surface de la cellule cible, et l'exocytose du contenu de granules cytotoxiques (perforine, granzymes).

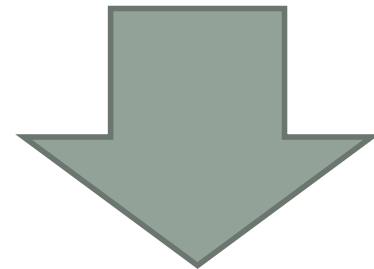
1-4 voies d'activation de l'apoptose

1-4-1 *La voie extrinsèque*

1-4-2 *La voie intrinsèque,*

La voie extrinsèque

Les facteurs (**signaux**)
exogènes ou endogènes
perturbent l'environnement
extracellulaire et activent les
récepteurs de mort



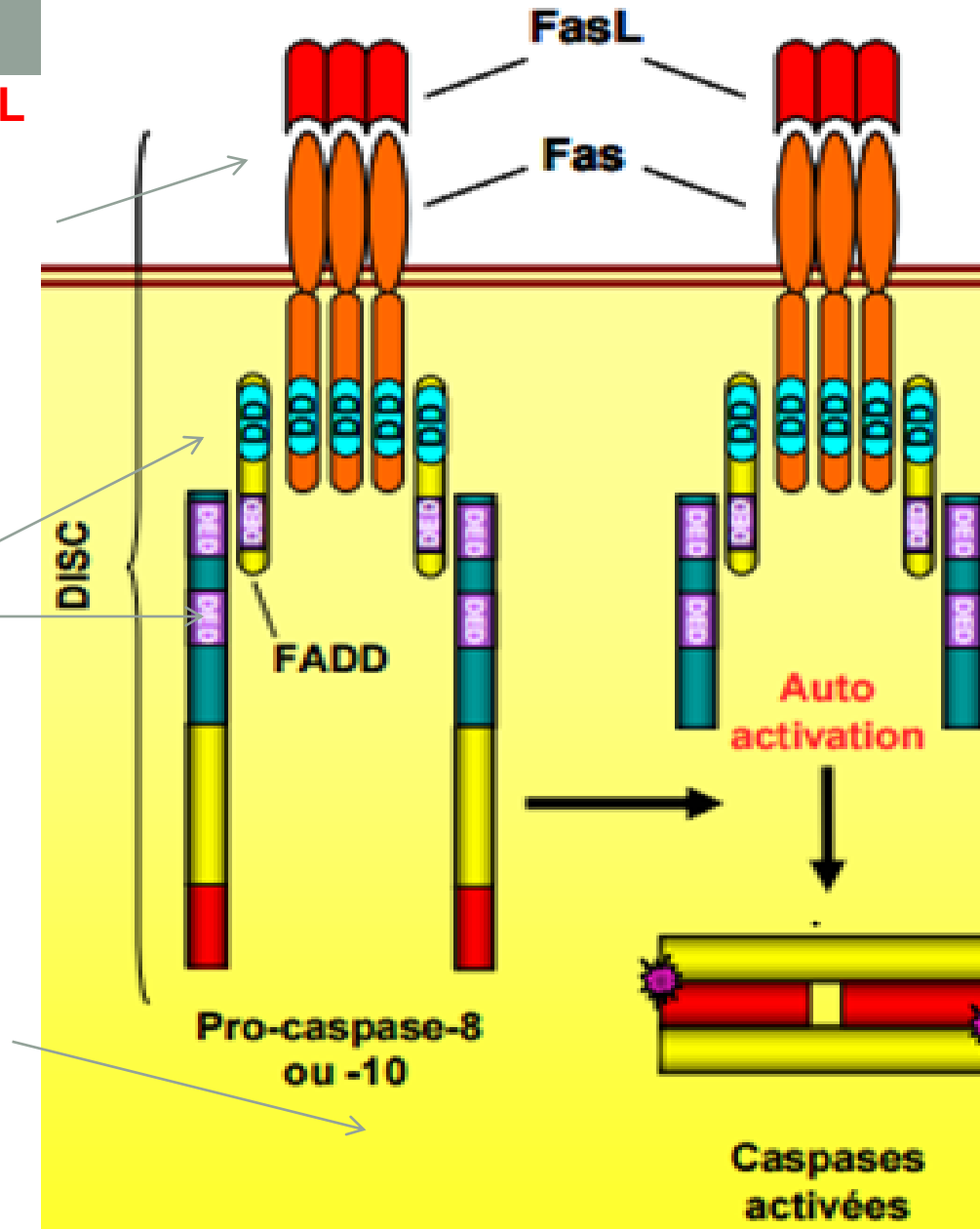
EX: signalisation de la mort par FasL

1-Activation du récepteur de mort
= induction

Transmission du signal par la protéine adaptatrice **FADD**
et formation du complexe **DISC**

FADD possède deux domaines d'interaction : **DD** (pour le récepteur) et **DED** qui interagit avec la procaspase,

2-Activation des procaspases initiateuses (8, 10) qui sont des cystéines protéases, qui clivent après un résidu aspartique
= phase de décision réversible



Sur le poly, retenir les deux catégories de caspases :

Phase extrinsèque réversible :
1- induction 2- décision

La voie intrinsèque

L'apoptose intrinsèque peut être initiée par des perturbations aussi bien externes qu'internes à la cellule. Cette voie se décide suite à une modification du potentiel de membrane mitochondriale qui conduit au relargage (sortie) du **cytochrome c₃** dans le cytoplasme.

- **Définition :**
- **3-cytochrome c:** hemoproteine hydrosoluble , mobile , contenant du fer hémique , elle transporte les électrons tout au long de la membrane mitochondriale (espace inter membranaire) par une série d'oxydo reduction des complexes protéiques enzymatiques (chaîne respiratoire) jusqu'à l'O₂ , la réaction finale qui donne 2 molécules d'H₂O dans la matrice mitochondriale .

- Q/ quels sont les éléments déclencheurs de la voie intrinsèque réversible de l'apoptose :
- Réponse /

Se sont les des agressions (**stress**) intracellulaires:

- **Augmentation des ROS** (produits réactifs de l'oxygène) = stress oxydant cytotoxique : Les sources de ROS sont exogènes (les rayons X, UV) et endogènes (enzymes cytoplasmiques et mitochondriales qui catalysent la réduction de l'oxygène en superoxyde (O_2^-) hydroxyl (HO)
- **Dommmages à l'ADN** ,
- **Stress du réticulum endoplasmique**,
- **Activation d'oncogènes** (gènes du cancer , a l'etat inactivés sont appelés proto- oncogènes)

La voie intrinsèque

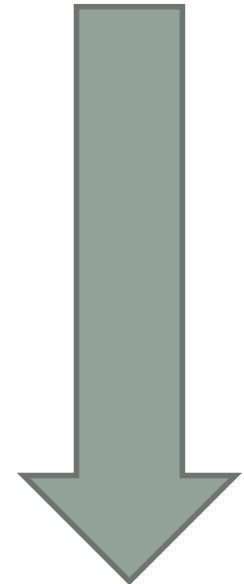
- **comprend trois phases :**
 - *Phase intrinsèque réversible*
 - *Phase de perméabilité mitochondriale*
 - *Phase d'exécution*

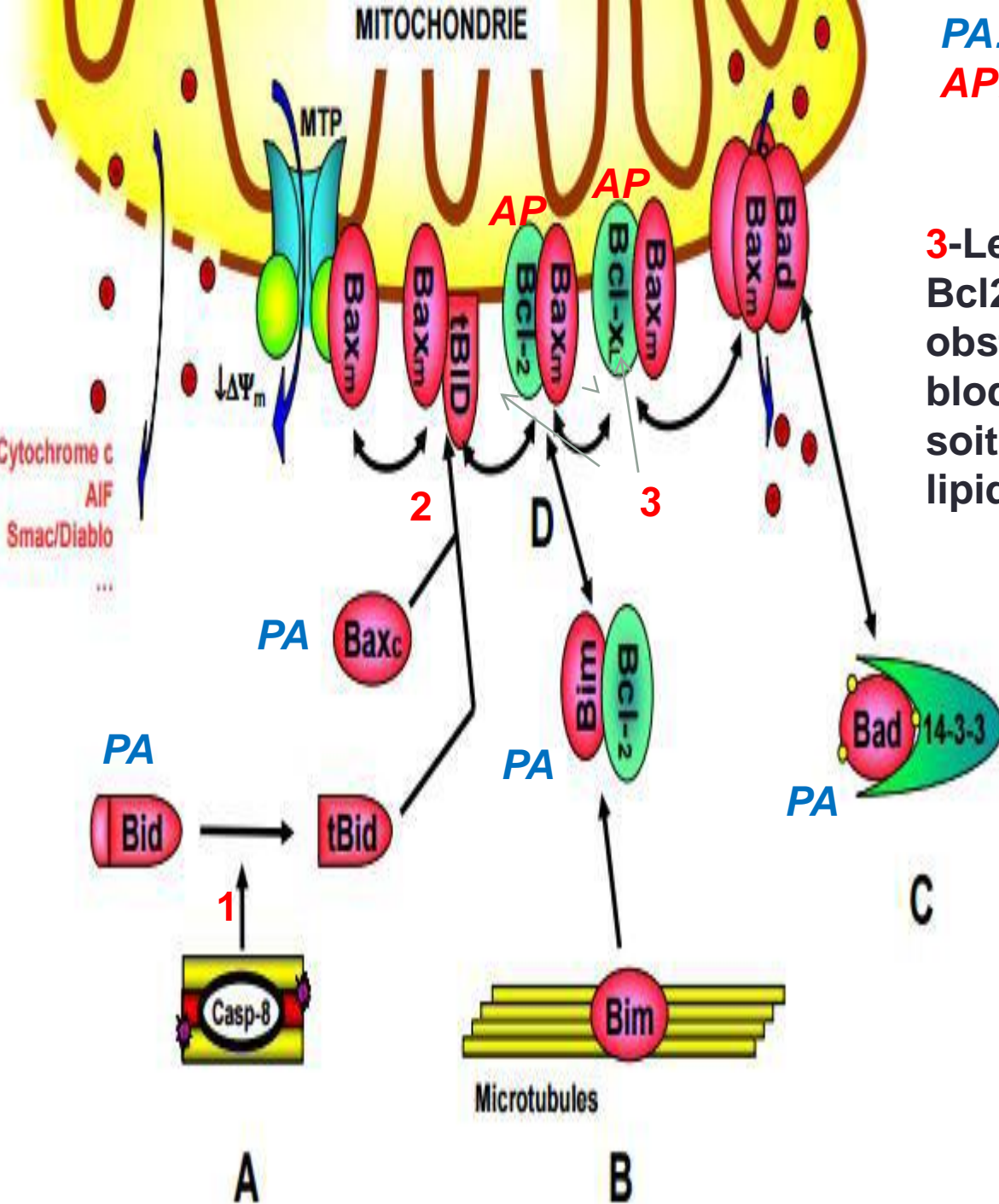
Phase intrinsèque réversible

- Les récepteurs impliqués dans cette phase ,sont des protéines intracellulaires de la famille **Bcl-2** , se sont des protéines **régulatrices de l'apoptose** , elle regroupent :
- - protéines **pro-apoptotiques** : Bax et Bak
- -**anti- apoptotique** : Bcl-2 et Bcl-Xl.

(voir figure sur le poly : structure des

- *protéines Bcl-2)*





PA: protéine pro apoptotique
AP: protéine anti apoptotique

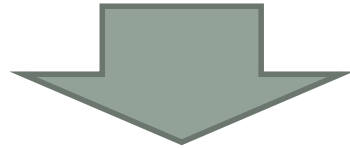
3-Les protéines anti apoptotiques Bcl2, Bcl-xL Interviennent pour obstruer la membrane , soit en bloquant la formation de pores, soit en stabilisant la couche lipidique de la membrane externe.

2-Bax change de conformation par son extrémité C, se rapproche de la membrane mitochondriale et s'y accroche : il se produit une perforation (trou) dans la membrane

1-Caspase8 activée , active Bid

Phase de perméabilité mitochondriale

Bax entraîne l'augmentation de la perméabilisation mitochondriale irréversible par différents modes :



- a- Interaction avec le pore de transition de perméabilité **PTP** (Permeability Transition Pore) et relâchement des protéines mitochondriales dans le cytosol.**

- b- Formation de **canaux avec VDAC** « Voltage-Dependent Anion Channel » dans la membrane externe.**

- d- Formation des **pores** lipidiques.**

Figure (poly)

Quelque soit le mode , la Perméabilisation par Bax entraine le relâchement de la mitochondrie :

- du **cytochrome c** = l'étape irréversible du processus, constitue le début de la phase d'exécution.
- du facteur induisant l'apoptose (**AIF**)
- de l'endonucléase G (**Endo G**).

Phase d'exécution

1/ Formation de l'apoptosome :

dans le cytoplasme, le **cytochrome c** se lie avec la protéine Apaf-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**. cette activation mène à l'activation des caspases effectrices : **3, 6 et 7**. (Figure 8)

2/ Clivage de l'ADN :

le clivage internucléosomique en fragments par des endonucléases dépendantes du Ca^{++} et du Mg^{++} , ce clivage précède l'apparition des anomalies morphologiques.

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.

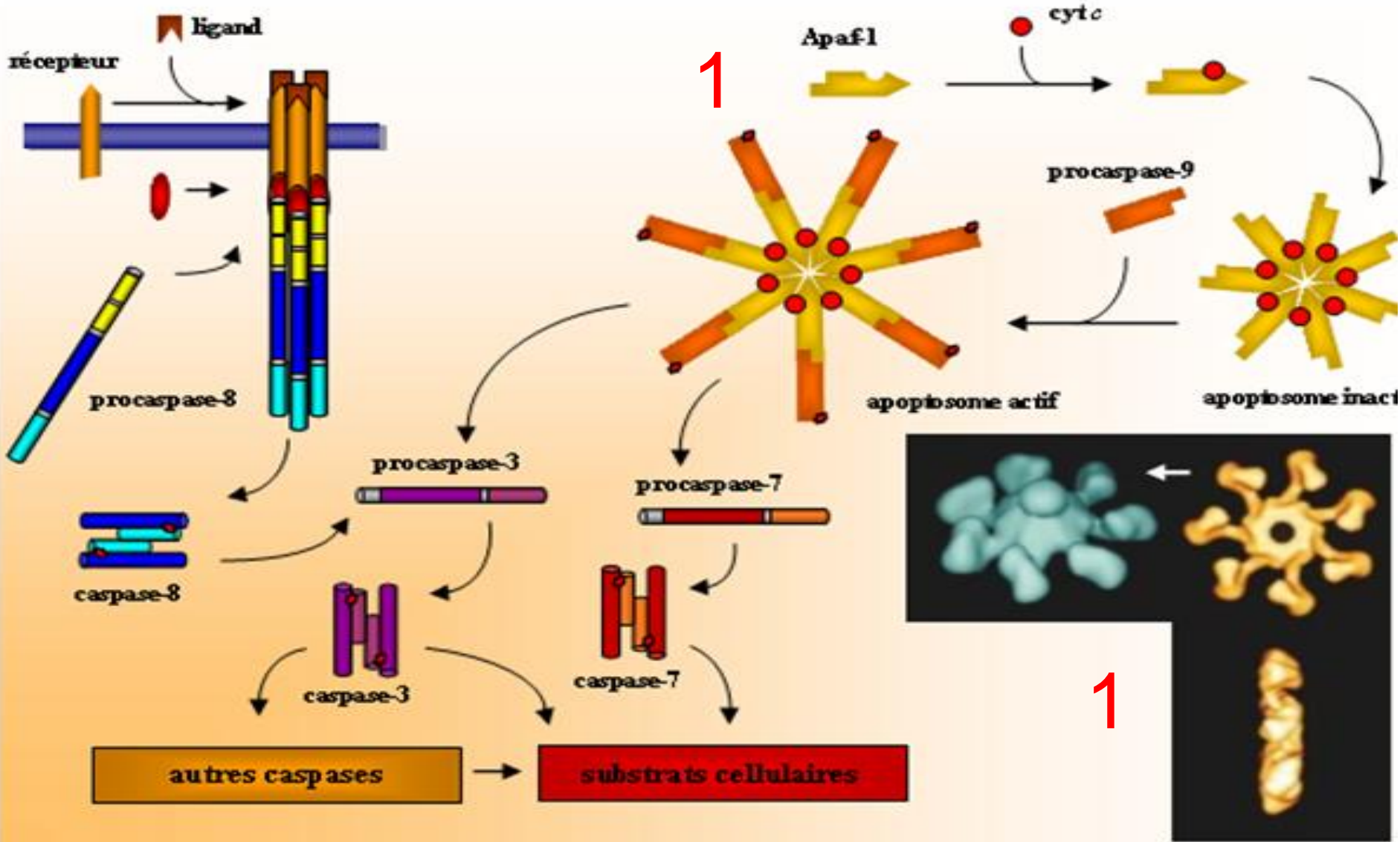
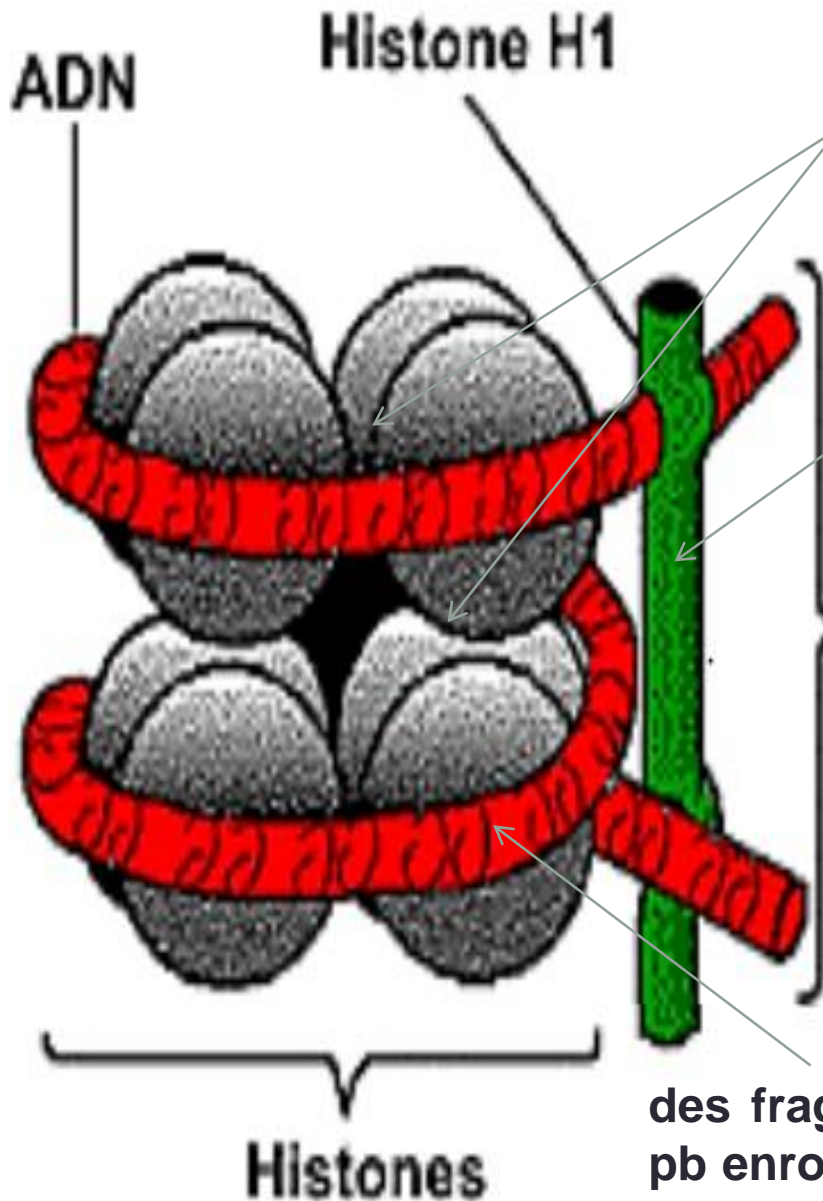


Figure 8 : Formation de l'apoptosome (1) lors de la phase d'exécution de mort cellulaire programmée

Important a donc retenir , en microscopie !

Le marqueur le plus utilisé pour la détection de l'apoptose est la fragmentation de l'ADN : grâce au maintien de l'intégrité membranaire, les fragments d'ADN ne sont retrouvés que dans le milieu **intracellulaire**. les endonucléases clivent l'ADN sur les sites de jonction entre les histones. La quantité d'ADN enroulé autour des **histones** étant d'une longueur de 180 à 200 pb, des fragments multiples de cette valeur seront retrouvés dans le milieu **intracellulaire**. En microscopie , les fragments d'ADN sont disposés en barreaux d'échelle , structure appelée "DNA Ladder", qui est spécifique de l'apoptose .

(d'après Wyllie, 1980).

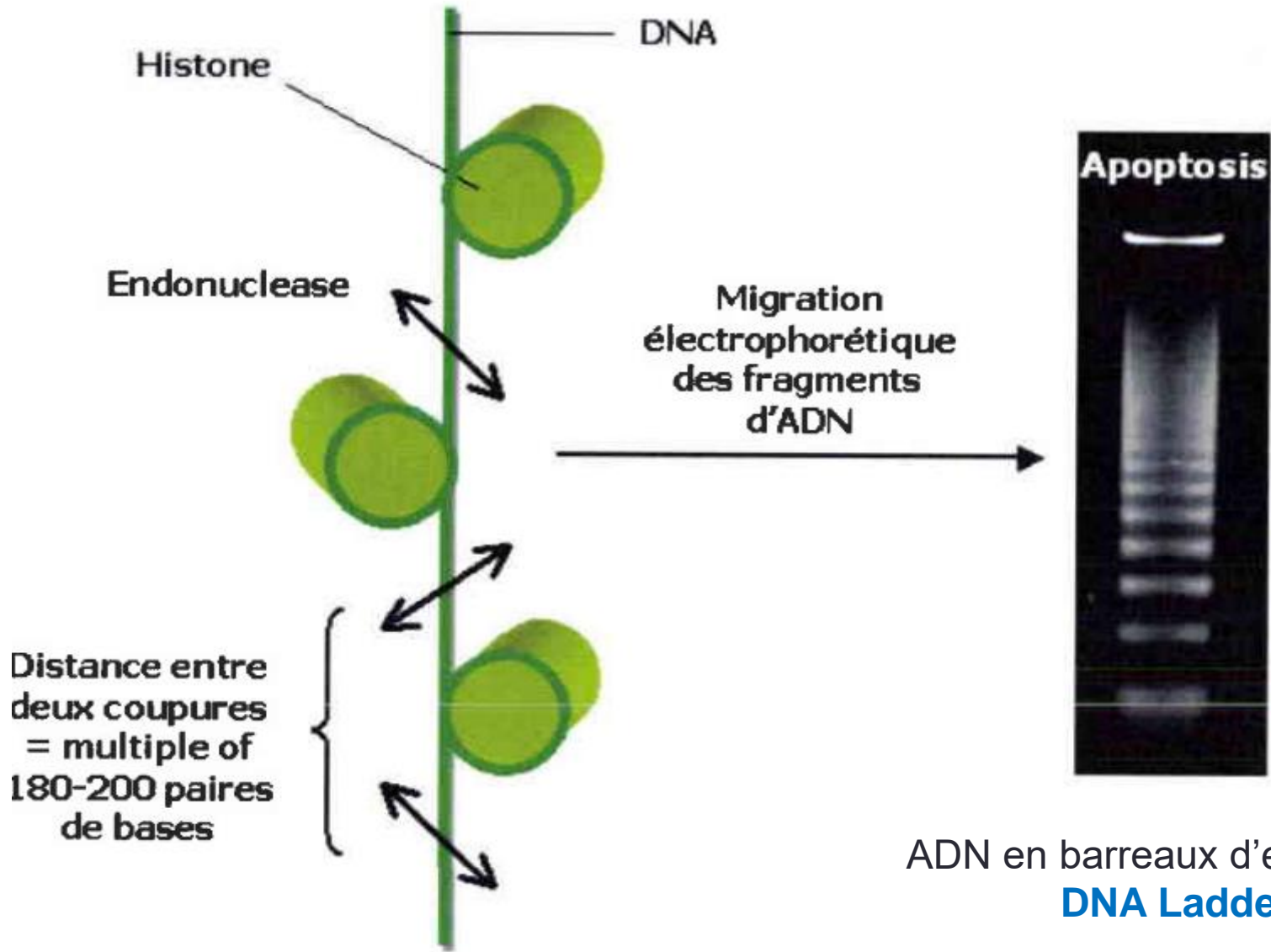


Les enzymes endonuclases clivent l'ADN au niveau des jonctions entre les **histones** ou inter nucleosomique

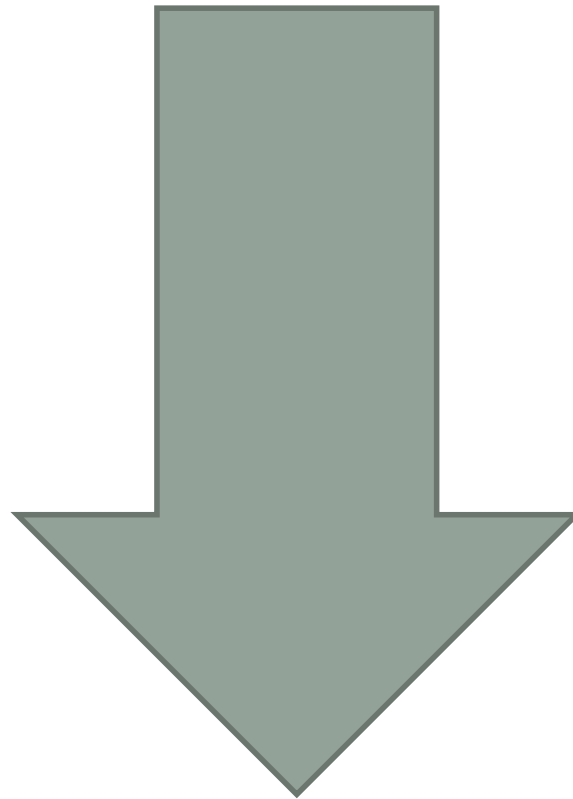
Nucléosome

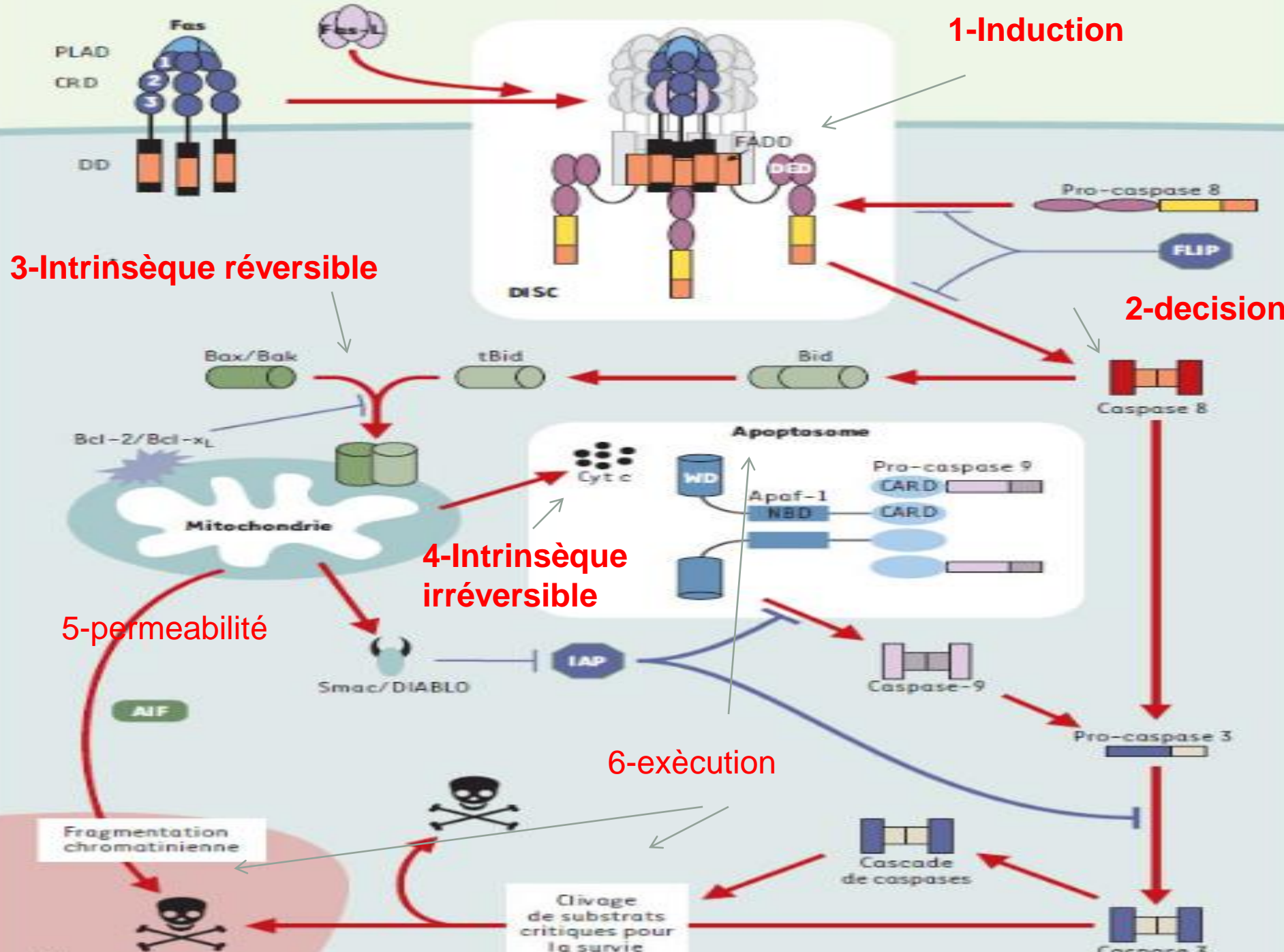
1nucleosome = **8 histones**
autour duquel l'ADN s'enroule.
1chromatosome = 1nucleosome
+H1

des fragments d'ADN de longueur de 180 à 200 pb enroulés autour des histones sont retrouvés dans le cytosol lors de l'apoptose .



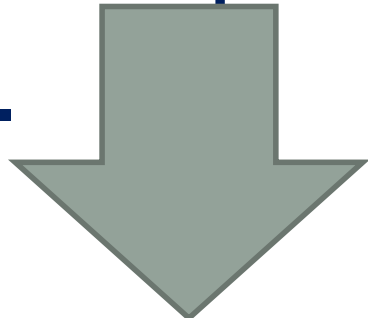
- En Récapitulatif





Le résultat du clivage protéique par les caspases effectrices est :

- dissociation de l'enveloppe nucléaire et des protéines du cytosquelette.
- Formation des corps apoptotiques , qui sont phagocytés par les macrophages tissulaires (figure 9).



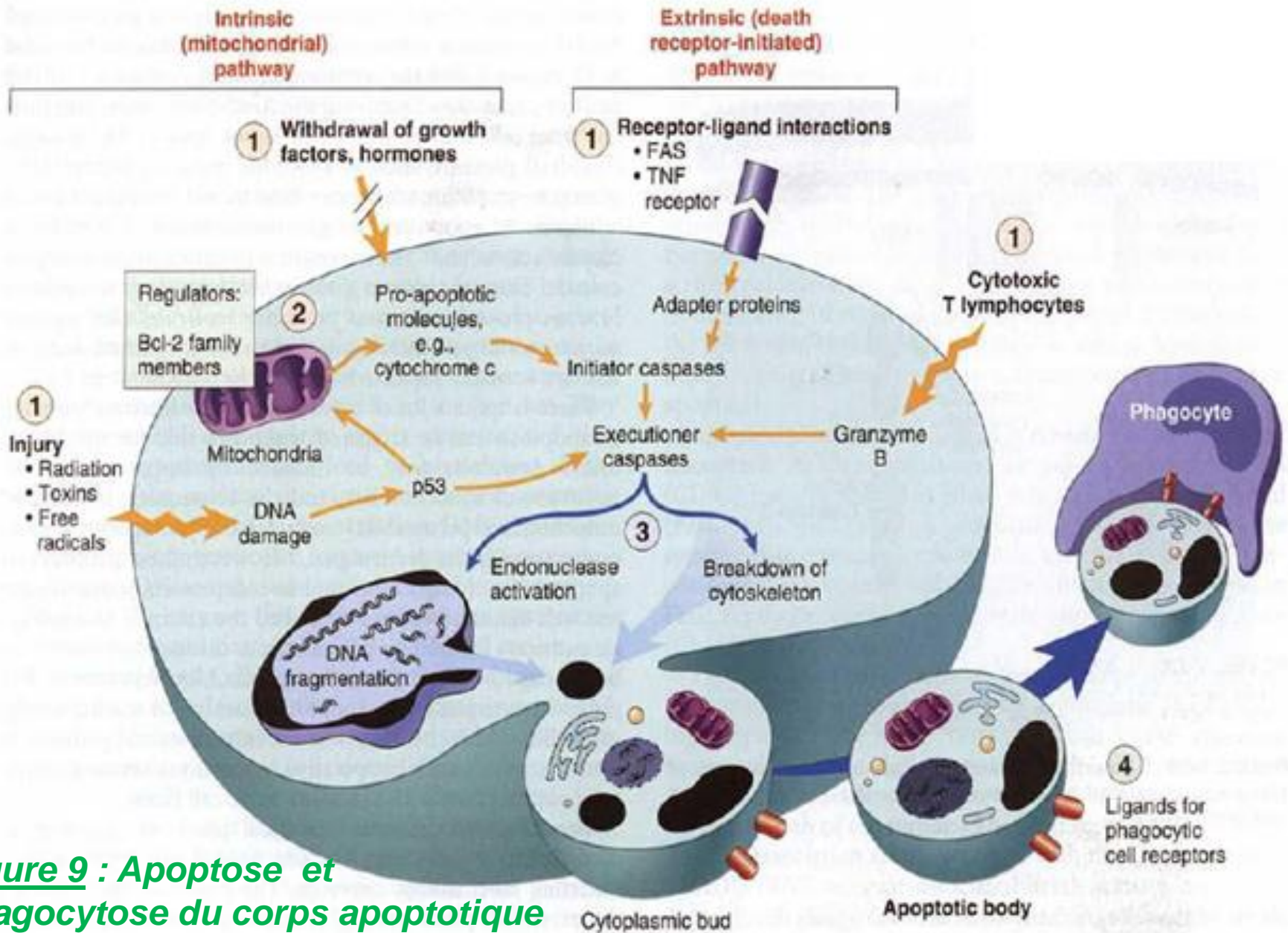


Figure 9 : Apoptose et phagocytose du corps apoptotique (Robbins et Cotran ,2005)

4/ Modifications cytologiques au cours de l'apoptose: lire sur le poly

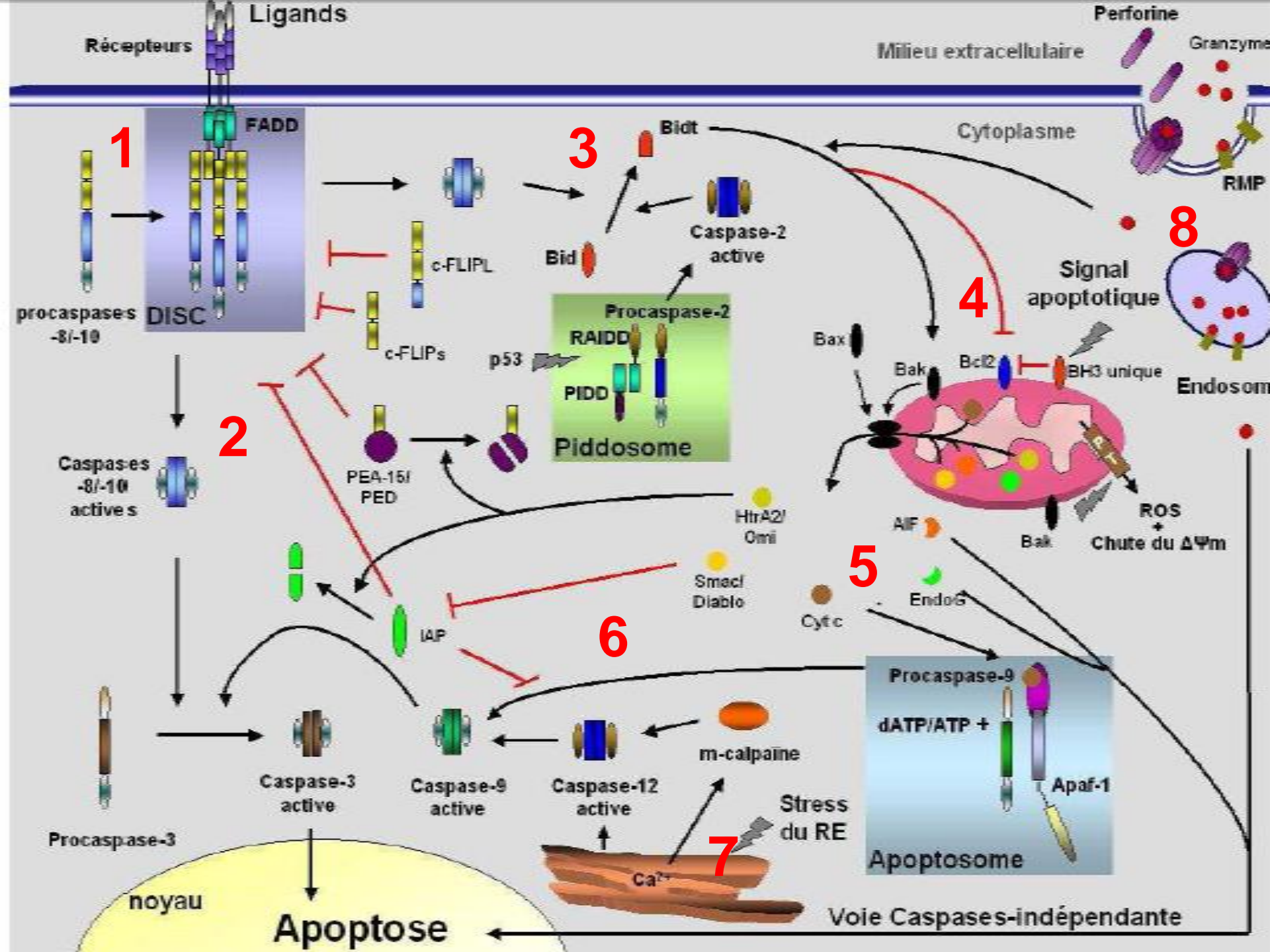
A Retenir :

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

En observant attentivement la figure 10

Précisez :

- Les différents signaux conduisant à l'apoptose indiqués sur la figure . Classez les
- Les protéines conduisant à l'apoptose
- Les protéines pouvant empêcher l'apoptose



2- CANCÉRISATION D'UNE CELLULE

Lien entre le défaut d'Apoptose et la cancérisation



Une cellule normale devient cancéreuse, par altération au moins de l'un de ses processus : prolifération, différenciation et **apoptose**.



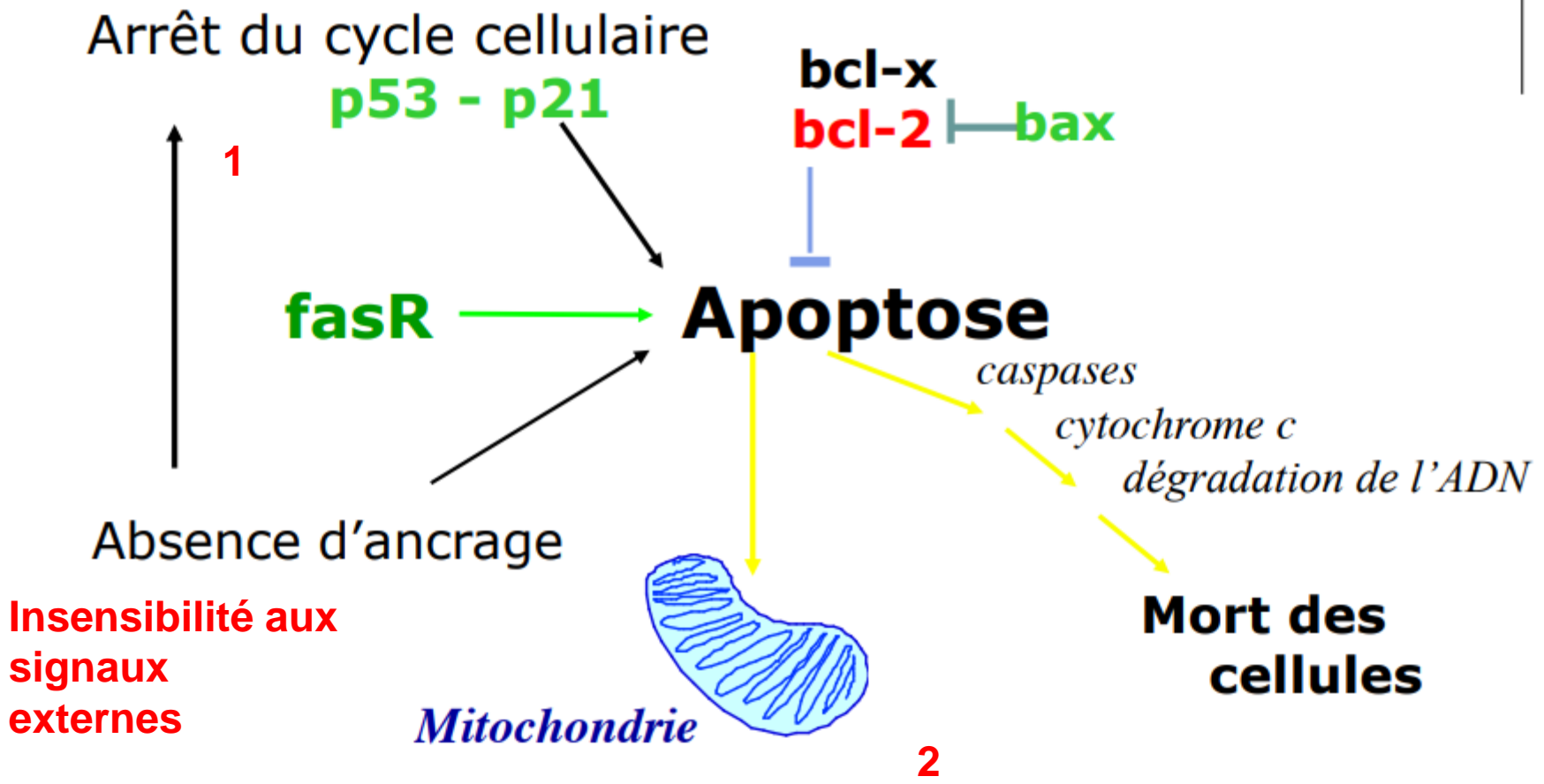
L'**apoptose** est une arme particulièrement efficace pour détruire les cellules potentiellement cancéreuses

Rôle de la protéine p53

Lors de la prolifération (déroulement du cycle cellulaire) , une protéine P21 joue un rôle de régulation au moment du contrôle de la bonne conformité des copies d'ADN. Elle est fabriquée sous la dépendance du facteur p53, qui est de localisations différentes ; dans le cytosol, le noyau, les mitochondries, ou associé aux membranes et à la matrice mitochondriales.

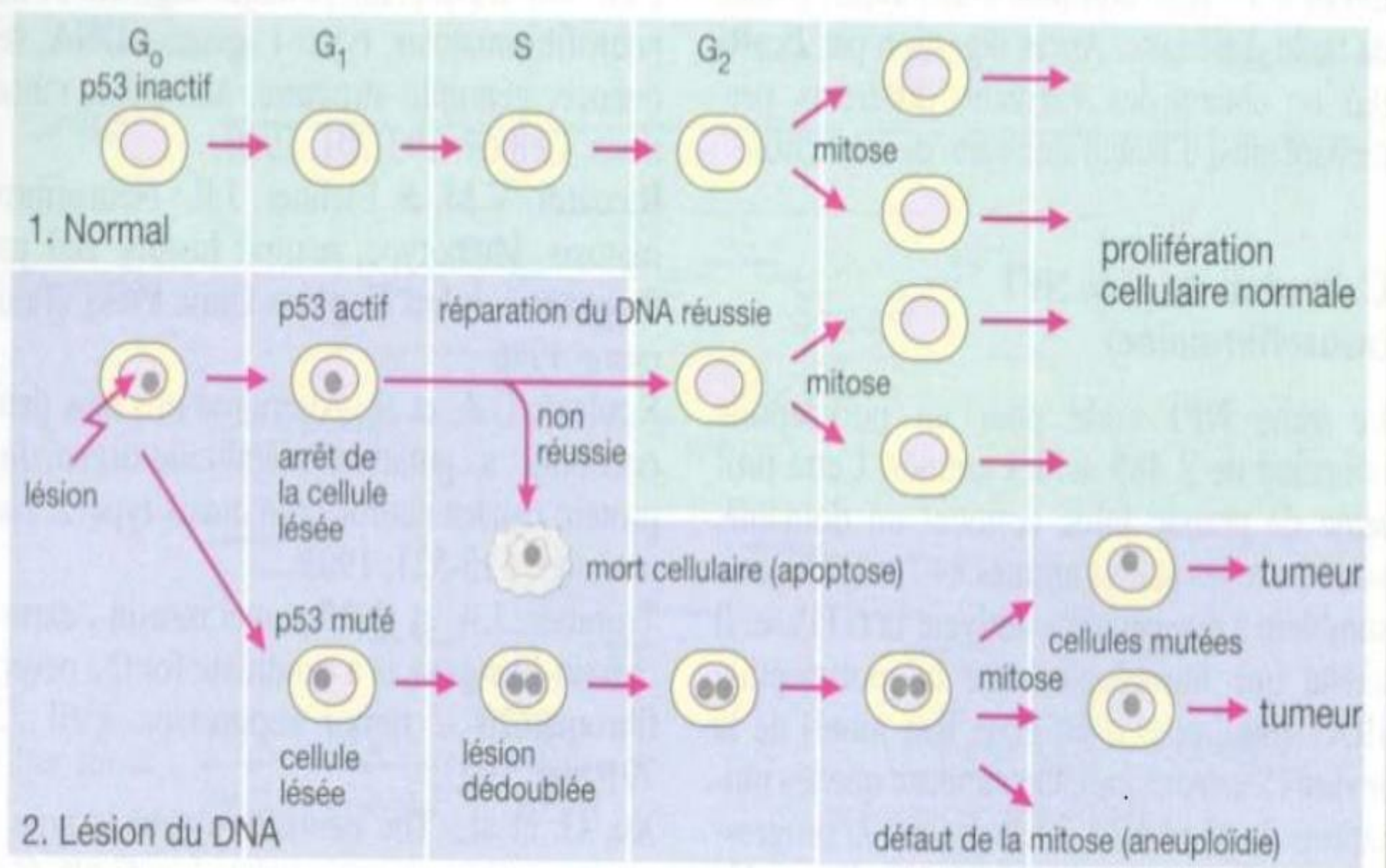
Le facteur p53 (= gène suppresseur de tumeur) , est transcrit en cas d'altération du DNA et stimule également sa réparation . en cas d'échec provoque l'apoptose





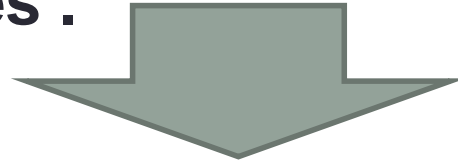
Insensibilité aux signaux externes

Bcl2 dérégulé (+++) → ↓ ↓ ↓ Apoptose → ↗ population cancéreuse par insuffisance de destruction



Rôle de la protéine p53

La cytophysiologie pathologique de la cancérisation découle de la modification du comportement cellulaire provoqués par des changements de l'information génétique . A cause de ses modifications les cellules prolifèrent d'une façon incontrôlé (nom programmée par le cycle cellulaire), elles ont tendance a devenir envahissantes détruisant les tissus o organes normaux ou elles sont apparues .



La modification du génotype donne a la cellule un nouveau phénotype :

- Anomalies structurales
- Anomalies ultra structurales

[Voir pdf](#)

Le métabolisme de survie exceptionnel des cellules cancéreuses :

- capacité accrue à utiliser la voie glycolytique cytoplasmique . **(théorie “de Warburg ” (1930)**
- un accroissement significatif du nombre de perméases pour le glucose

Au niveau de la plasmalemme

- Production de facteurs de croissance
- Production accrue de polyamines , nécessaires a la prolifération cellulaire . Cs molécules proviennent de la dégradation de l'ornithine par l'enzyme Ornithine decarboxylase (ODC)
- Protéines transmembranaires, responsables de ce que l'on appelle la“ Multidrug Resistance ” **(MDR)**.

Les oncogènes : gènes du cancer

Des gènes normaux, **proto-oncogènes** (*c-onc*), codent pour des protéines normales, capables de stimuler la prolifération cellulaire. Ces gènes sont extrêmement conservés au cours de l'évolution .après **mutation** , ces gènes , deviennent **oncogènes** (forme active des proto-oncogènes) codent pour des protéines qui sont capables d'induire et de maintenir une prolifération cellulaire excessive.

Rarement , nous avons les (*v-onc*) d'origine virale , forme altérée de **proto-oncogènes** cellulaires modifiés par les virus .

Les modifications des protooncogènes sous l'effet des agents mutagènes sont variées :

a-Mutation ou délétion :

Protéine hyperactive ou non regulable

b-amplification génique :

Surproduction d'un oncogène

Réarrangement chromosomique : par un activateur de transcription

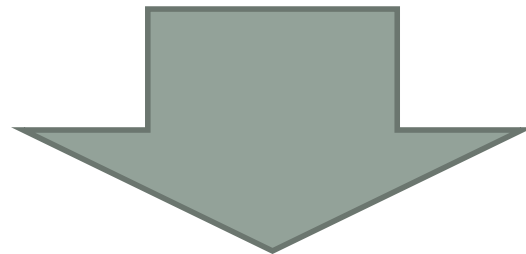
Surexpression d'une protéine normale

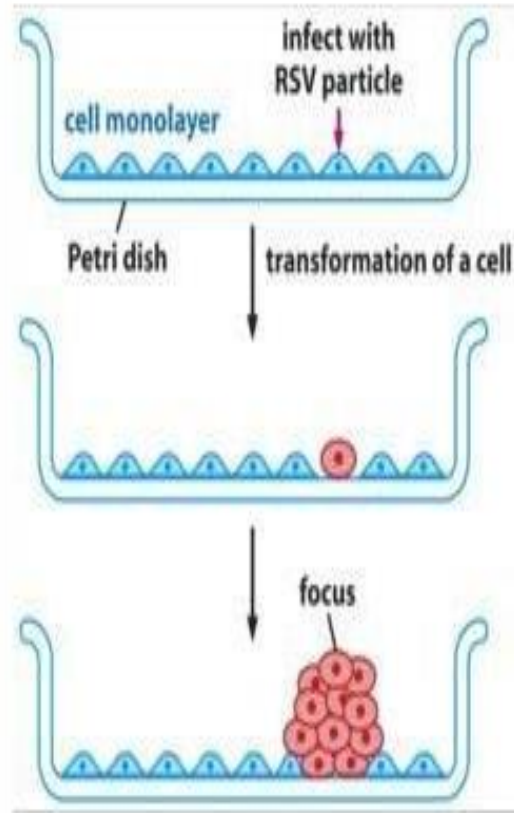
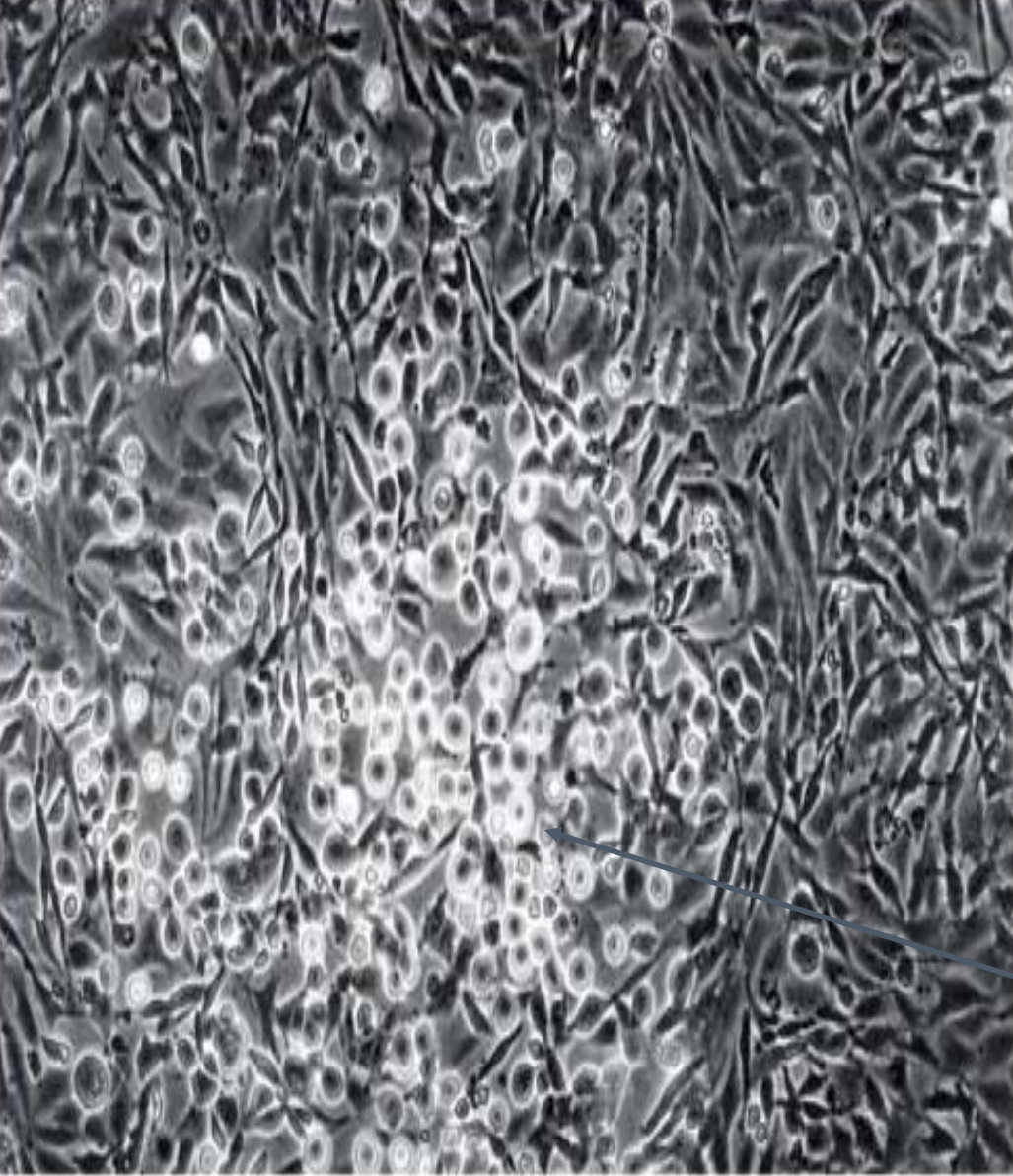
Phénomènes de cancérisation

Modification du comportement :

-Perte de l'adhésivité,
multiplication des cellules chevauchement
et forment un **amas** ou **focus**)

-destruction et remplacement des cellules
normales.





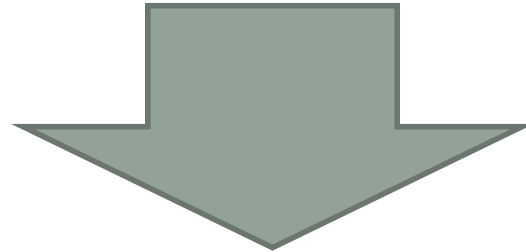
**Amas de cellules
cancéreuses = focus**

Un foyer de cellules cancéreuses entourées de cellules normales ;

Phénomènes de cancérisation

INVASION :

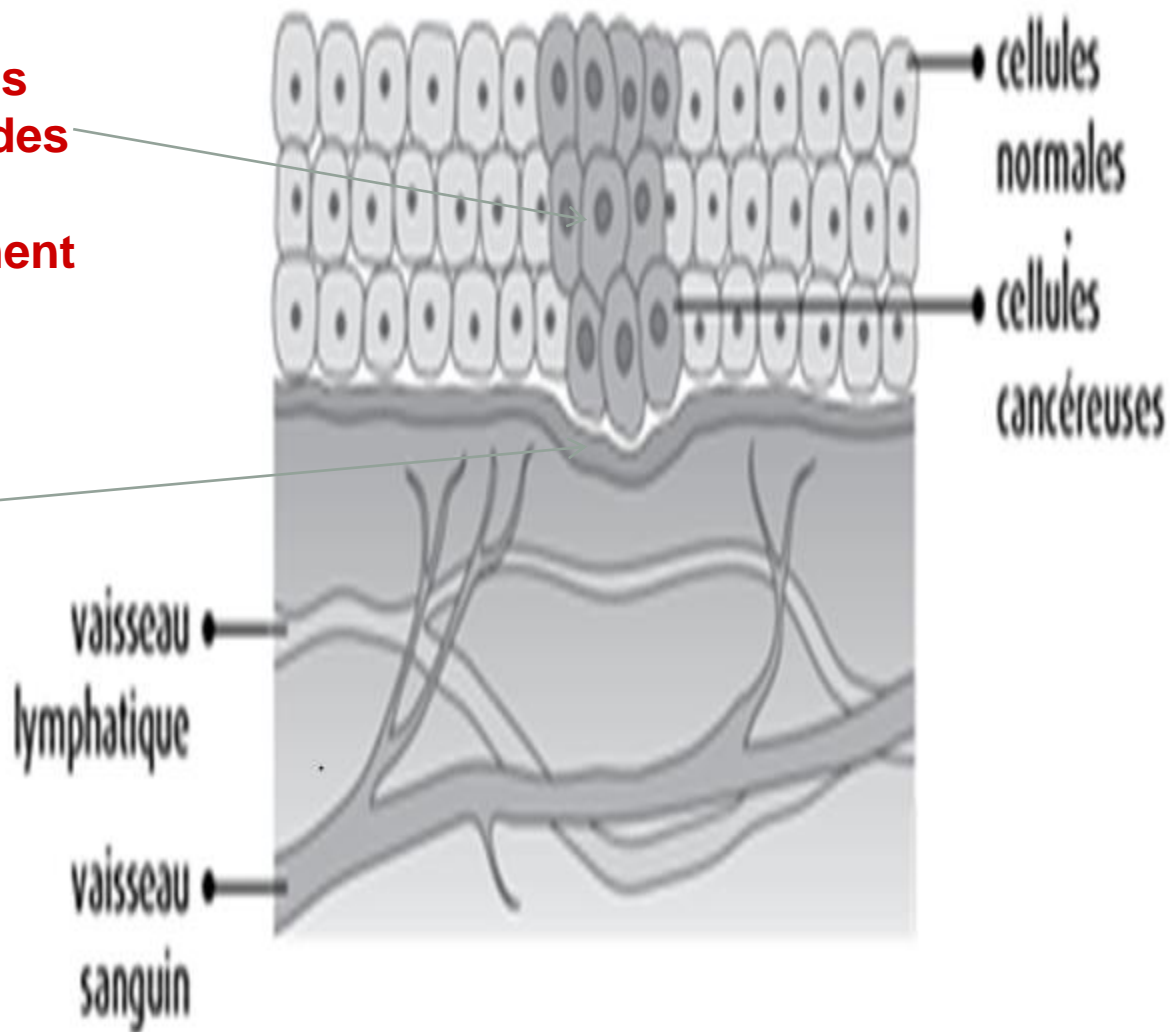
Les cellules cancéreuses dégradent la matrice extracellulaire par des **protéases** ; elles migrent à travers la membrane basale pour envahir le chorion.



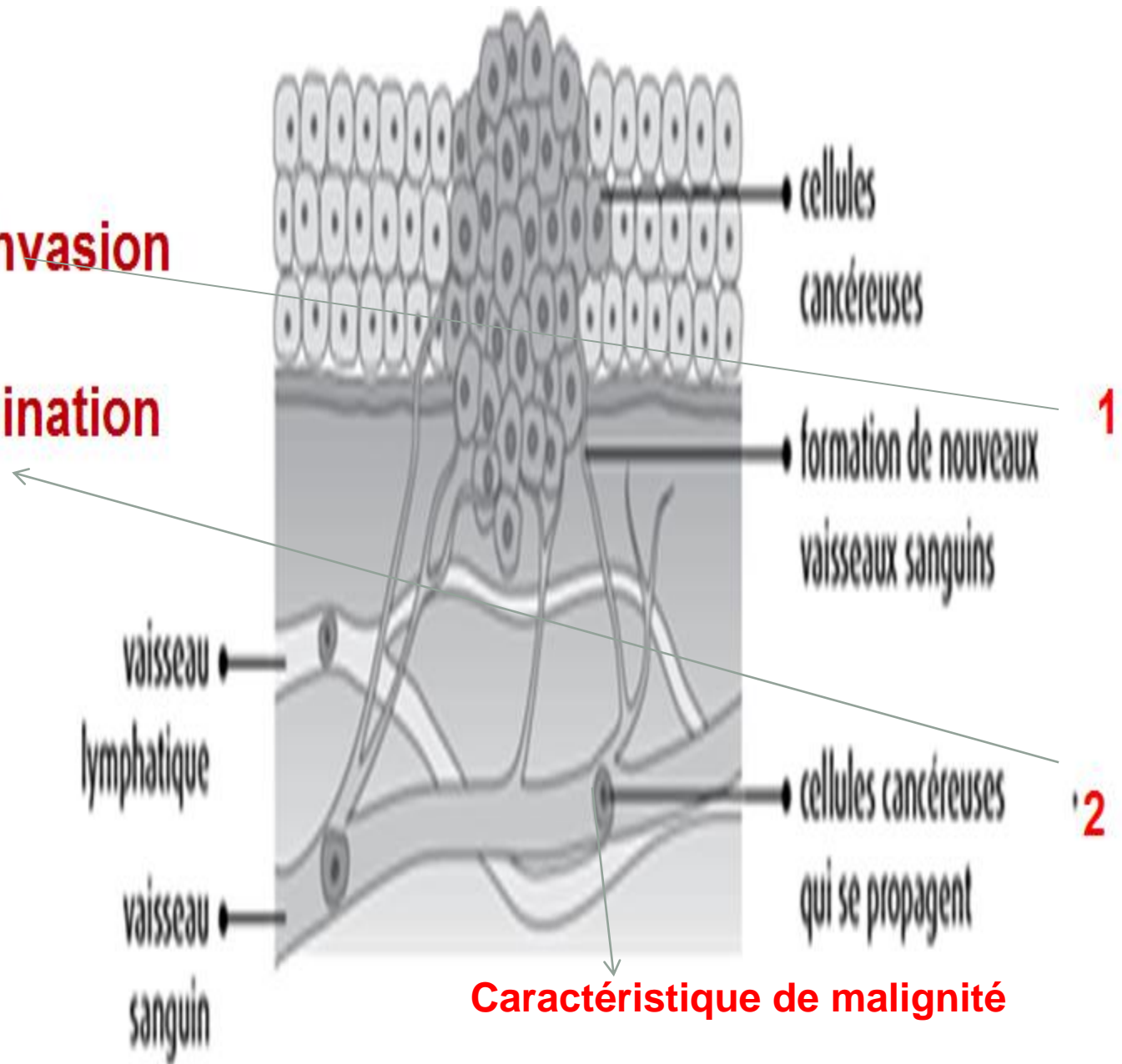
Amas = focus
Croissance des
cellules en
chevauchement

Invasion

Les cellules
franchissent
la lame
basale



Micro invasion Et Dissémination



Caractéristique de malignité

Phénomènes de cancérisation

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.

Propriétés des cellules métastatiques

- *instabilité génotypique et phénotypique*
- *Facteurs de dissociation et de mobilité*
- *l'adhérence*

[Voir PDF](#)