

# Apport de la biologie moléculaire à la pathologie humaine

## Chapitre III : Apoptose

Les mécanismes physiologiques de la mort cellulaire sont utilisés généralement par les organismes multicellulaires dans les phénomènes biologiques de développement, de la morphogénèse pour contrôler les divisions cellulaires et dans la défense pour éliminer les cellules endommagées, infectées, mutées et les cellules pathologiques.

En 1972, Kerr et al. ont décrit 2 types majeurs de mort cellulaire : l'apoptose ou la mort cellulaire génétiquement programmée et la nécrose ou la mort cellulaire non génétiquement programmée et accidentelle. Actuellement, il existe 12 formes de mort cellulaire regroupées en 5 types principaux: apoptose, nécrose, autophagie, paraptose et autoschisie.

### I/ Différents types de mort cellulaire

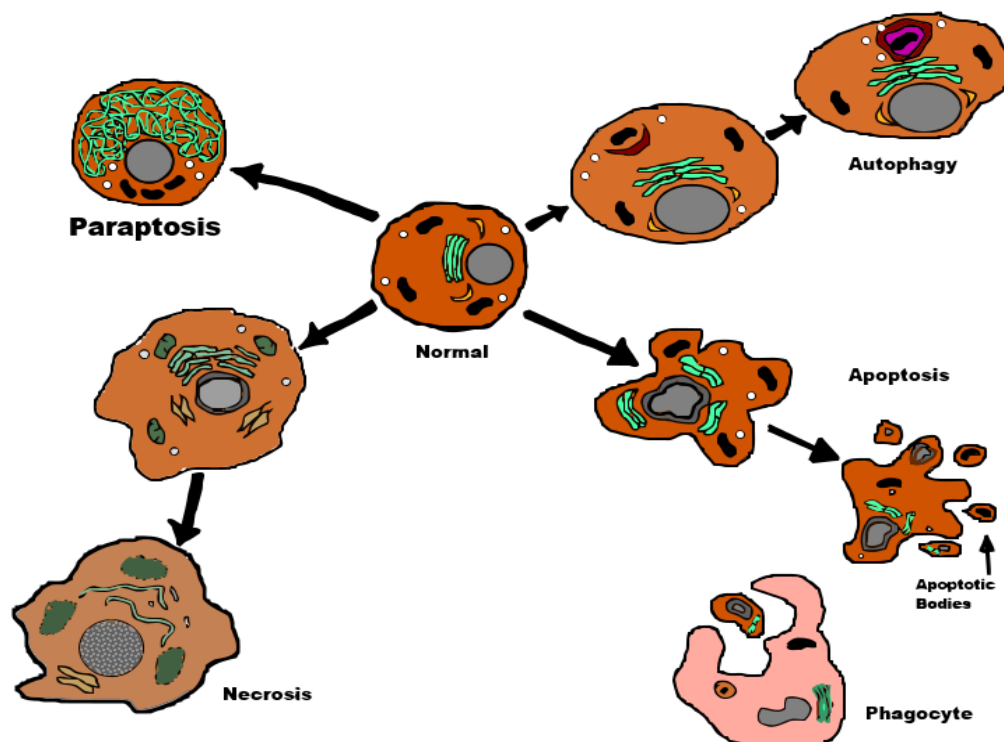


Figure 1: Différents types de mort cellulaire

### **1. Nécrose**

La nécrose est définie comme une mort passive, désordonnée, rapide, accidentelle et non régulée. Elle peut être induite par différents facteurs tels qu'une infection virale, une hyperthermie, une hypoxie, un cancer, une inflammation, une ischémie ou un poison. Les cellules entrent en nécrose suite à une perte de leur équilibre ionique. Elles se remplissent alors d'eau entraînant un gonflement de la cellule et des organites, notamment la mitochondrie. Cette étape se caractérise par la présence de vacuoles cytoplasmiques. Il s'en suit une rupture de la membrane des organites (incluant les lysosomes remplies de protéases), une fragmentation non spécifique de l'ADN et enfin une rupture de la membrane plasmique et donc mort de la cellule par explosion. La lyse cellulaire conduit à la libération du contenu cytoplasmique dans le tissu environnant ce qui attire les mastocytes, provoquant ainsi une réaction inflammatoire locale pouvant entraîner des lésions tissulaires néfastes et irréversibles.

### **2. Paraptose**

La paraptose est une forme de MCP (mort cellulaire programmée) non apoptotique (paraptose signifie proche de l'apoptose). Elle a été décrite lors du développement embryonnaire et dans des syndromes neurodégénératifs. Elle peut être déclenchée par le TNF (Tumor Necrosis Factor) et par le récepteur « insulin-like growth factor I receptor ». Les mécanismes moléculaires de la paraptose ne sont pas encore bien définis. Cette MCP se caractérise par la présence de vacuoles cytoplasmiques, une absence de corps apoptotiques, une absence de fragmentation de l'ADN, une absence d'activation des caspases, le manque d'inhibition par les inhibiteurs de caspases et de Bcl-x L et par l'expression de nouveaux gènes.

### **3. Autophagie**

Le mot autophagie signifie manger (phagie) soit même (auto), c'est un processus physiologique, finement régulé, permettant de maintenir des fonctions homéostatiques cellulaires telles que la dégradation des protéines et le « turn-over » des organites.

C'est un processus conservé au niveau évolutif puisqu'on peut le trouver chez tous les eucaryotes. C'est une voie de dégradation alternative à celle du protéasome. Elle est activée par les mêmes stimuli que ceux déclenchant l'apoptose en réponse à un stress extracellulaire (privation de nutriments, hypoxie, température élevée) ou à un stress intracellulaire (accumulation d'organelles défectueux ou en trop grande quantité et de composants cytoplasmiques).

#### **4. Autoschizie**

Une nouvelle forme de mort cellulaire, qui s'est avérée être déclenchée par le stress oxydatif. Elle se diffère de l'apoptose et de la nécrose et se caractérise par une réduction du cytoplasme, une bordure étroite autour du noyau avec marginalisation de la chromatine et le noyau entier. La mitochondrie et d'autres organites se regroupent autour du noyau en conséquence de lésions du cytosquelette et la perte de cytoplasme. Le réticulum endoplasmique rugueux est conservé jusqu'à la fin du stade de l'autoschizie, dans lequel les cellules se fragmentent et le nucléotide devient condensé et se brise en plus petits fragments. L'enveloppe nucléaire se dissipe avec le reste des organites après la mort cellulaire.

#### **5. Apoptose**

##### **5.1. Définition**

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est une forme physiologique de mort cellulaire hautement régulée et elle est nécessaire à la survie des organismes multicellulaires. Typiquement, les cellules d'organismes multicellulaires s'autodétruisent lorsque celles-ci ne sont plus utiles, lorsqu'elles sont endommagées ou dysfonctionnelles.

Elle est nécessaire au développement et au maintien du bon fonctionnement d'un organisme vivant. C'est donc un mécanisme régulateur essentiel qui intervient dans l'homéostasie cellulaire (l'homéostasie cellulaire est un équilibre entre prolifération et mort cellulaire) et constitue le type de mort cellulaire tout désigné pour l'élimination des cellules excédentaires ou «nuisibles». C'est une mort physiologique douce qui a un rôle essentiel notamment au cours du développement embryonnaire et fœtal, dans l'organisation du système nerveux central ainsi que dans l'élaboration du système immunitaire.

Elle désigne une mort cellulaire physiologique impliquant un processus actif sous le contrôle d'un programme codé génétiquement par la cellule elle-même. C'est un terme utilisé initialement pour décrire des cellules qui meurent à un moment précis et à un lieu précis au cours du développement. Elle permet l'élimination d'une cellule sans provoquer de dommages (ou stress) aux cellules environnantes en suivant une séquence d'évènements cellulaires, morphologiques, biochimiques et structurales aboutissant à sa destruction.

L'apoptose désigne un tableau morphologique associant condensation cytoplasmique et chromatinienne, fragmentation de l'ADN, bourgeonnement de la membrane plasmique et perte de l'asymétrie membranaire (externalisation de la phosphatidylsérine membranaire); la

synthèse de macromolécules est parfois requise et ces changements sont rapidement suivis de la phagocytose des cellules mortes.

## **5.2. Caractéristiques de l'apoptose**

En dépit de la diversité des signaux de mort, toutes les cellules engagées dans le processus apoptotique montrent des modifications morphologiques et biochimiques similaires, suggérant l'existence d'une phase de dégradation commune à tous les types cellulaires.

### **5.2.1. Modifications morphologiques**

Lorsqu'une cellule entre en apoptose, les premiers événements morphologiques observables sont les suivants :

- La ségrégation de la chromatine à la périphérie de l'enveloppe nucléaire, la condensation du cytoplasme et la formation d'invaginations des membranes plasmiques et nucléaires donnant un aspect de bourgeon à la surface membranaire périphérique.
- L'évolution des invaginations membranaires aboutit à la fragmentation de la cellule en corps apoptotiques, vésicules membranaires contenant le cytoplasme et les organites intracellulaires qui sont structurellement intacts.
- Les corps apoptotiques expriment à leur surface des marqueurs, qui par l'intermédiaire de ces marqueurs, leur membrane se lie aux récepteurs des phagocytes et les corps apoptotiques sont rapidement phagocytés principalement par les macrophages ou les cellules épithéliales voisines. Ce processus de phagocytose rapide empêche la libération du cytoplasme de la cellule apoptotique dans le milieu environnant et évite ainsi toute réaction inflammatoire parce que la cellule phagocytée secrète des cytokines inhibant l'inflammation.

### **5.2.2. Modifications biochimiques**

De nombreux changements biochimiques sont observés dans les cellules apoptotiques :

- Modification des flux calciques responsables de l'activation de nombreuses enzymes dont les nucléases qui induisent la fragmentation de l'ADN.
- Activation de trans-glutaminases impliquées dans la réorganisation des éléments du cytosquelette menant aux invaginations membranaires et à la formation des corps apoptotiques.
- Activation des protéinases cystéine-aspartate dépendantes.
- Accumulation des céramides.
- Génération de radicaux libres et des formes réactives de l'oxygène (FRO).
- Perte de l'asymétrie de la membrane plasmique et externalisation de la phosphatidylsérine (PS) depuis le feuillet interne vers le feuillet externe de la membrane. Ce phénomène d'externalisation et d'exportation de la PS dans la couche externe de la membrane cellulaire

apparaît tôt dans l'apoptose et semble indépendant du type cellulaire. Un changement dans la composition et l'expression des oligosaccharides de surface est également observé à la surface des cellules apoptotiques. Les PS et les oligosaccharides sont reconnus par les récepteurs de la vitronectine et de la fibronectine des macrophages.

- clivage inter-nucléosomal de l'ADN en fragments.

### 5.2.3. Atteinte mitochondriale

De nombreux auteurs ont mis en évidence l'implication des mitochondries au cours du processus apoptotique. Leur participation dans l'apoptose est associée à une transition de la perméabilité membranaire (MTP : Membrane transition permeability) et l'effondrement du potentiel trans-membranaire mitochondrial, résultant de l'ouverture de mégapores mitochondriaux.

Du fait de sa haute concentration en solutés, un gonflement osmotique progressif de la matrice est parfois observé dont l'aboutissement est la rupture physique de la membrane externe. L'ouverture des pores est décrite comme l'étape d'intégration du signal apoptotique et de non-retour de la cellule vers l'apoptose. La MPT peut en effet être induite directement par de nombreux facteurs apoptotiques tels que le calcium, les FRO, un changement de pH et Bax, une protéine pro-apoptotique de la famille des Bcl-2 (*B cell lymphoma*) mais également de façon indirecte par des caspases, des céramides et la protéine p53 (suppresseur de tumeur).

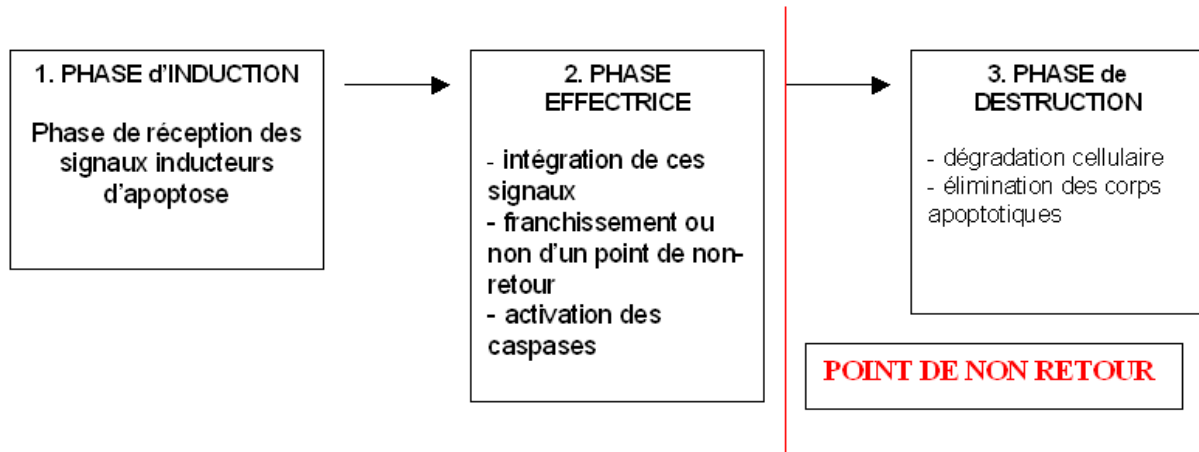
Les conséquences de l'ouverture des pores mitochondriaux sont multiples : rupture du métabolisme énergétique, formation de radicaux libres lors du découplage de la chaîne respiratoire, libération des facteurs apoptotiques séquestrés dans la matrice, comme le cytochrome c, des pro-caspases et AIF (*Apoptosis inducing factor*), augmentation de la concentration de Ca<sup>++</sup> intracellulaire. Cette altération des mitochondries se produit avant les changements biochimiques de la membrane plasmique et la fragmentation de l'ADN.

## 5.3. Mécanismes moléculaires de l'apoptose

### 5.3.1. Déroulement de l'apoptose

L'apoptose est une forme de mort cellulaire active qui nécessite la participation de la cellule pour sa propre mort par le biais d'événements intracellulaires qui sont en fait placés sous contrôle génétique. La découverte des familles de gènes et des protéines impliqués dans le déroulement de l'apoptose et de sa régulation est venue de l'étude du développement d'un petit ver transparent : *caenorhabditis elegans* ou *c.elegans*.

Le processus apoptotique peut être divisé en trois phases chronologiques successives. Les deux premières, dites d'initiation et de décision sont toutes les deux réversibles et modulables par des facteurs anti-apoptotiques. La troisième phase, dite d'exécution ou de dégradation protéique et nucléaire est irréversible et confère à la cellule les caractéristiques morphologiques et biochimiques de l'apoptose.



**Figure 2: Schéma récapitulatif des 3 phases de déroulement de l'apoptose**

### **a. Phase d'initiation**

C'est une phase pendant laquelle se déroule la séquence d'événements qui dépend de la nature de l'inducteur. Elle peut être déclenchée par des stimuli aussi variés tels que des radiations ionisantes, une carence en facteurs de croissance, des drogues cytotoxiques, des céramides ou des formes réactives de l'oxygène. La cellule semble normale mais elle prépare son suicide.

### **b. Phase de décision**

C'est la phase au cours de laquelle les différents signaux de mort et/ou de survie sont intégrés par la cellule qui, en fonction de son état physiologique et de son contexte environnemental, va orienter la réponse vers la mort ou la survie. Cette intégration fait appel à un certain nombre de médiateurs intracellulaires anti ou pro-apoptotiques. La nature de ces signaux peut être très variable aussi bien physiologique que pathologique, intra-qu'extracellulaire.

### **c. Phase d'exécution**

C'est la phase irréversible au cours de laquelle la cellule exécute la décision prise d'entrer en apoptose. Elle se caractérise par l'activation des protéases qui sont les caspases. L'activation des caspases est commune à toutes les voies possibles de transduction du signal inducteur. Suite à la phase d'exécution, la cellule franchira ou non un point de non retour

correspondant à l'étape où le processus apoptotique est enclenché de manière irrémédiable. Cette étape marque le début de la phase de destruction cellulaire avec les caractéristiques morphologiques et biochimiques précédemment décrites.

### **5.3.2. Principaux médiateurs cellulaires de l'apoptose**

Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'apoptose sont de mieux en mieux connus grâce aux nombreux travaux effectués au cours de la dernière décennie sur l'apoptose. Ces travaux ont pu mettre en évidence :

- des récepteurs membranaires impliqués dans le déclenchement du signal apoptotique ;
- des gènes responsables de la régulation de l'apoptose dont l'induction peut activer ou inhiber la machinerie intracellulaire de l'apoptose ;
- et, des enzymes responsables de la phase d'exécution de l'apoptose, les caspases, dont l'activation conduit à la destruction de la cellule.

#### **a. Récepteurs membranaires impliqués dans l'apoptose**

La survie des cellules dépend étroitement de la présence de facteurs de croissance dans l'environnement cellulaire. Lorsque ces signaux de survie sont présents, la machinerie apoptotique intracellulaire est maintenue inactive et en cas d'absence de ces signaux, la cascade apoptotique intracellulaire est déclenchée, conduisant ainsi à l'activation des caspases.

Il y a deux types de récepteurs :

- Certains récepteurs sont capables de transmettre un signal apoptotique lorsqu'ils sont liés à leur ligand : il s'agit essentiellement de la famille du récepteur au TNF (tumor necrosis factor) dont le chef de file est le récepteur Fas. Ces récepteurs possèdent un domaine cytoplasmique appelé "domaine de mort" (ou "death domain") directement impliqué dans l'activation de certaines caspases. L'activation de ces caspases dites initiatrices par le "domaine de mort" des récepteurs de type Fas nécessite la présence d'un co-facteur ou protéine adaptatrice appelée FADD (Fas-associated death domain).
- Certains récepteurs pourraient activer l'apoptose lorsqu'ils ne sont pas liés à leur ligand. C'est le cas de certains récepteurs aux facteurs de croissance comme le récepteur de basse affinité au NGF (Nerve growth factor : facteur de croissance des nerfs) des neurones.

## b. Gènes impliqués dans l'apoptose

Le gène *bcl-2* (B cell lymphoma 2) est le prototype d'une famille de gènes contrôlant la mort cellulaire. Il a été identifié chez l'Homme par Vaux et coll en 1988 à partir d'étude sur des lymphomes folliculaires. Bcl-2 doit son nom à l'anglais *B-cell lymphoma 2* (lymphome à cellules B), ce nom vient du fait que Bcl-2 fut la deuxième protéine à être découverte en lien avec le lymphome folliculaire humain à cellules B. Les membres de la famille Bcl-2 ont une structure polypeptidique conservée et sont caractérisés par la présence d'un ou plusieurs domaines BH (*Bcl-2 Homology domain*).

Les protéines de la famille Bcl-2 peuvent être classées en deux sous-familles :

- Les protéines Bcl-2 pro-apoptotiques :

\* pourvues de motifs BH1 à BH3 : Bax, Bak, Bok,

\* pourvues d'un seul motif BH3 : Bad, Bid et Bim.

- Les protéines anti-apoptotiques, pourvues de motifs de BH1 à BH4 : Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xl.

A l'heure actuelle, il y a en tout 30 membres identifiés chez les eucaryotes supérieurs. La protéine Bcl-2 est une protéine composée de 239 acides aminés dont le gène est situé sur le chromosome 18. Elle est constituée de quatre domaines d'homologie qui lui permettent d'avoir une action sur l'apoptose.

## c. Caspases

### c1. Définition

La plupart des changements morphologiques et biochimiques observés au cours de l'apoptose résulte de l'activation de protéases intracellulaires spécifiques appelées caspases. Les caspases ne sont pas seulement des enzymes de dégradation mais aussi des molécules de signalisation hautement régulées contrôlant des processus biologiques pour la cellule par l'intermédiaire de protéolyses limitées et spécifiques.

Les caspases sont donc des protéases à cystéine, elles sont présentes dans le cytoplasme sous forme de proenzymes inactives appelées formes zymogènes ou pro-caspases et leur activation implique leur clivage. Le terme « caspase » provient, pour le C : de la cystéine dans le site actif de la caspase, pour le Asp : aspartate (site de coupure de la caspase), et Ase pour enzyme. Ces protéases présentent une spécificité stricte de clivage de leurs substrats après un résidu aspartique. C'est d'ailleurs sur base de cette propriété qu'Alnemri les a dénommées "caspases" pour "*Cysteinyl aspartate specific protease*".

Ces enzymes contiennent toutes une séquence pentapeptidique identique dans leur site actif et participent avec d'autres protéases aux nombreux événements protéolytiques qui ont

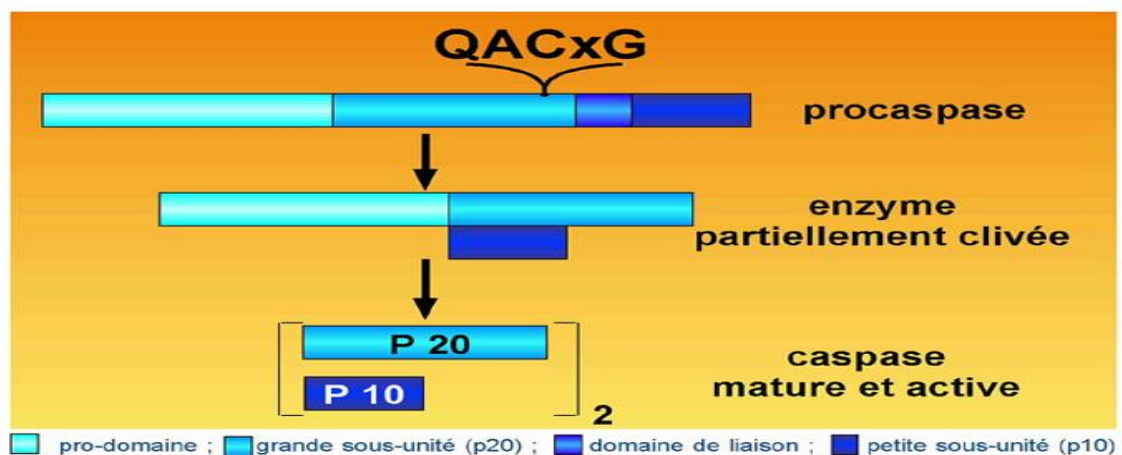


lieu dans une cellule en apoptose, aboutissant au clivage de substrats protéiques qui jouent un rôle clé dans les fonctions cellulaires normales (protéines du cytosquelette, protéines nucléaires ou enzymes de réparation de l'ADN, protéines kinases...).

### c.2. Structure (Figure 3)

Toutes les caspases ont une structure très conservée comprenant, un prodomaine N-terminal de taille variable, un domaine qui deviendra après clivage la grande sous-unité (17-21 kDa) et un domaine qui deviendra après clivage la petite sous-unité (10-14 kDa). Certains membres de la famille des caspases possèdent un domaine de liaison entre la grande et la petite sous-unité. Les prodomaines sont variables, à la fois dans leur taille et dans leur séquence. Ainsi les caspases 3, 6 et 7 ont un petit prodomaine alors que les caspases 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12 et 13 possèdent un grand prodomaine.

L'ensemble des membres de cette famille d'endoprotéases possède un site catalytique au niveau de la grande sous unité qui comprend un résidu cystéine localisé dans un motif QACxG (où le résidu x est R, Q ou G). Le résidu cystéine est directement impliqué dans le processus catalytique.



**Figure 3:** Structure et activation des caspases. Les caspases contiennent quatre domaines principaux qui sont clivés en deux étapes afin de donner une caspase active.

### c3. Classification

Les caspases peuvent être classées en deux familles selon des critères fonctionnels et structuraux. Toutes les caspases possèdent, en position amino-terminale, un pro-domaine dont la taille, variable, est à l'origine d'un mode d'activation particulier qui a permis une classification supplémentaire de ces enzymes

### - Caspases initiatrices

Ce sont les caspases possédant un pro-domaine long dites caspases initiatrices, on distingue les caspases 1,2,4,5,8,9,10 et 12. Leur activation est déclenchée suite à leur liaison à des molécules adaptatrices par des motifs d'interaction, contenus dans leurs pro-domaines.

En effet, les pro-domaines des caspase 8 et 10 contiennent des domaines *DED* (Death Effector Domains) et les pro-domaines 1, 2, 4 et 9 possèdent un domaine *CARD* (Caspase Recruitment Domain). Ces motifs leur permettent d'interagir avec des protéines comme *MORT1 /FADD* (Fas-associated death domain containing protein) ou *Apaf1* (apoptotic protéase activating factor) ce qui conduit finalement à leur clivage.

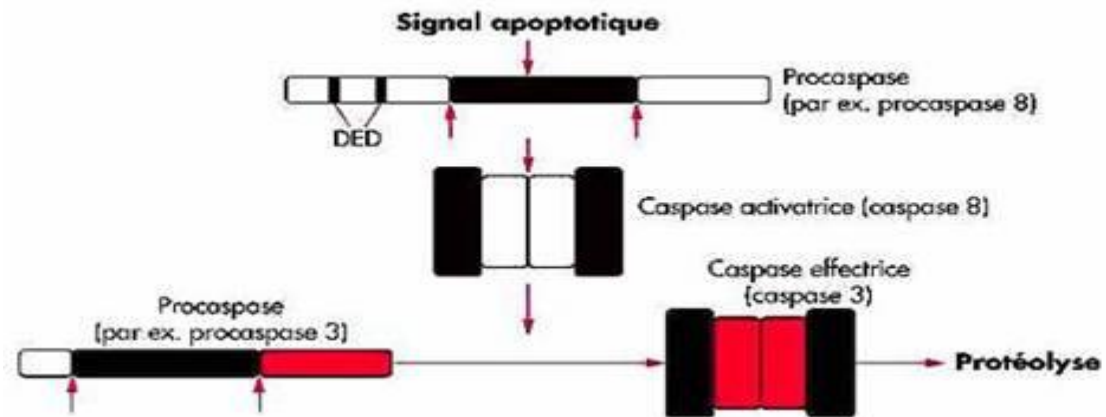
Elles sont activées par des stimuli externes ou internes, ce sont les premières caspases qui arrivent au début de l'activation : elles clivent et activent les caspases effectrices.

### - Caspases effectrices

Les caspases 3, 6, 7 et 14 possèdent quant à elles un pro-domaine plus court (10 à 40 résidus) et sont dites caspases d'aval ou « effectrices ». Elles ne possèdent pas de domaine leur permettant d'être recrutées et de s'oligomériser. Elles sont activées à la suite de leur clivage par une autre caspase (à pro-domaine court ou long) ou par la granzyme B, aboutissant à un fonctionnement dit en cascade. Leur activation conduit au clivage de diverses protéines substrats à l'origine de la plupart des événements biochimiques, structuraux ou morphologiques de l'apoptose.

Elles sont activées par des caspases initiatrices, se clivent, s'activent et mènent la cascade de caspases. Les conséquences de la dégradation de protéines par les caspases effectrices sont les suivantes :

- Désorganisation du cytosquelette : les cellules se condensent, tout se fragmente et se désorganise dans la cellule.
- Inhibition de la réplication et de la réparation de l'ADN : la cellule doit mourir, son système de réparation et de réplication ne doivent donc plus être efficace.
- Dégradation de l'ADN : cependant, les caspases sont des protéases, non pas des nucléases. Une caspase ne peut donc pas directement dégrader l'ADN, l'enzyme qui dégrade l'ADN en petits morceaux est CAD (endonucléase qui fragmente l'ADN). La caspase 3 possède la capacité de franchir les pores nucléaires, elle va dégrader l'inhibiteur de CAD (ICAD), ce qui active l'endonucléase CAD et qui va dégrader l'ADN chromosomique.



**Figure 4 : Processus d'activation des caspases en cascades**

### 5.3.3. Mécanisme d'activation des caspases

Le mécanisme d'apoptose est gouverné par deux voies principales d'activation :

- une voie dite extrinsèque, impliquant des récepteurs à domaines de mort appartenant à la famille des récepteurs au TNF ;
- une voie dite intrinsèque mettant particulièrement en jeu la mitochondrie ; cette voie est gouvernée par des protéines appartenant à la superfamille de Bcl-2.

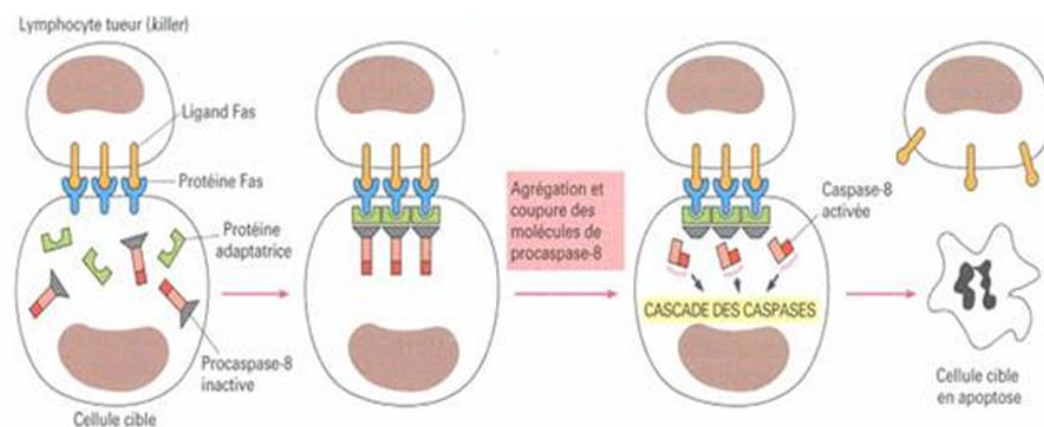
#### a. La voie extrinsèque

Cette voie est activée en réponse à un signal externe, en l'occurrence la liaison de ligands à certains récepteurs spécifiques (ces Rc contiennent dans leur domaine intra-cytoplasmique un domaine de mort particulier appelé DD (death domain) appartenant à la famille du récepteur au TNF :

- récepteurs membranaires de la famille du TNF (TNF-R1 pour tumor necrosis factor receptor ; récepteur du facteur nécrosant des tumeurs) ;
- récepteur Fas qui est l'un des récepteurs membranaires les plus importants de cette voie d'activation extrinsèque.

Ces récepteurs situés dans la membrane plasmique contiennent des domaines particuliers appelés Death Effector Domain (domaines effecteurs de mort) au niveau de leur domaine intracellulaire. Ils permettent le recrutement et l'activation de caspase. Les récepteurs de mort sont activés par la fixation de leur ligand et vont recruter des protéines intracellulaires dites adaptatrices. Ces protéines vont à leur tour recruter les caspases

initiatrices (principalement la 8 et la 10) et induire leur activation par auto clivage. *Exemple d'activation de la voie Fas* : Les lymphocytes cytotoxiques peuvent induire l'apoptose d'une cible (cellule infectée) en produisant Fas-L qui se fixera sur le récepteur Fas. Lorsque le récepteur Fas est activé par son ligand, une molécule particulière dénommée FADD (Fas associated death domain protein ; protéine associée au death domain du Fas) est alors recrutée. Il s'agit d'une protéine adaptatrice car elle va jouer le rôle d'un adaptateur. En effet, FADD à son tour recrute des molécules de procaspase-8 et les agrège entraînant leur activation en caspase-8 actives. Cette activation se fait par protéolyse. Les molécules de caspase-8 activées activent en aval d'autres caspases (les caspases effectrices) notamment la caspase-3 selon le processus en cascade précédemment expliqué. Le complexe formé par Fas/FADD/procaspase-8 est dénommé DISC (death-inducing signalling complex ; complexe de signalisation induisant la mort) induit ainsi la cascade de signalisation dépendante des caspases.

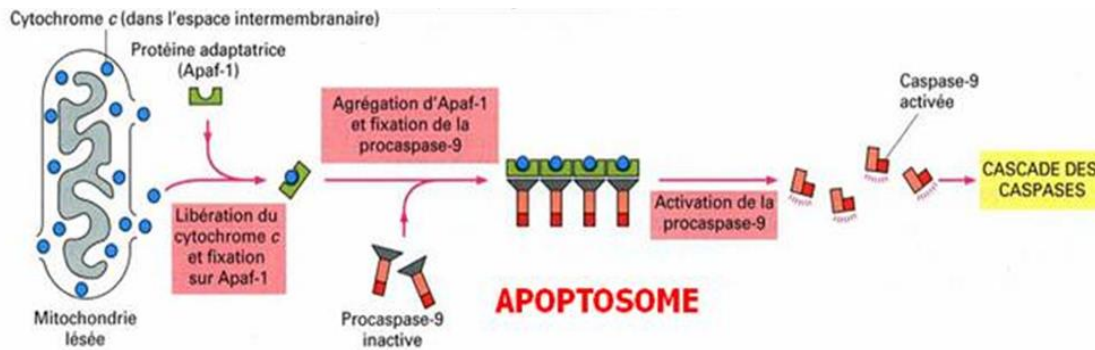


**Figure 5 : Activation de l'apoptose de l'extérieur de la cellule (voie extrinsèque)**

### b. La voie intrinsèque mitochondriale

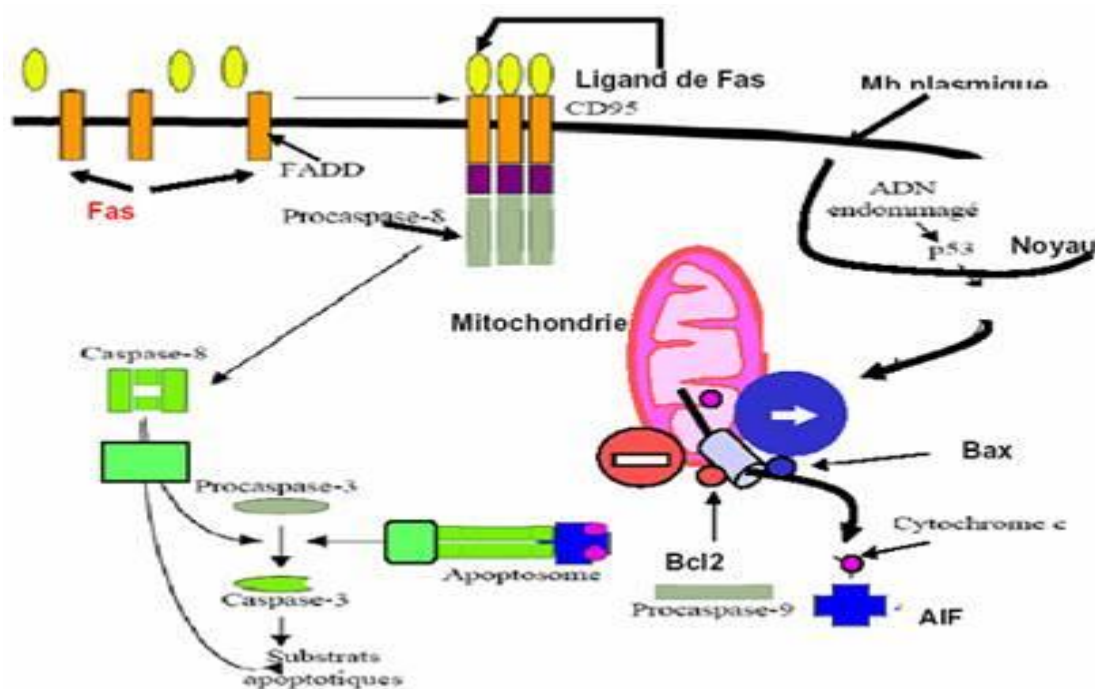
La mitochondrie, depuis longtemps identifiée comme l'organe indispensable à la production d'ATP, a été également impliquée dans la régulation des mécanismes moléculaires de mort cellulaire. En effet, dans une cellule engagée dans un processus de mort cellulaire (à la suite de stimuli engendrant un stress ou un dommage cellulaire à la suite d'un choc thermique ou osmotique, de radiations ionisantes ou d'un sevrage en cytokines). Dans cette voie d'activation les mitochondries sont « stimulées » et induisent alors la libération du cytochrome-c dans le cytosol. Une fois libéré dans le cytosol, le cytochrome-c va se fixer à une protéine adaptatrice équivalente à FADD de la voie extrinsèque : la protéine Apaf-1, et va l'activer. Une fois activée cette protéine Apaf-1 est capable de se lier à la procaspase-9. En

présence d'ATP Il se forme alors un complexe trimoléculaire encore appelé « Apoptosome » constitué par le cytochrome-c/Apaf-1/procaspase-9 qui va permettre toujours par un mécanisme de protéolyse l'activation de la procaspase-9. La caspase-9 active pourra à son tour activer d'autres caspases et notamment la caspase-3.



**Figure 6 : Activation de l'apoptose de l'intérieur de la cellule (voie intrinsèque)**

Les deux voies principales d'activation des caspases sont en fait organisées selon un même schéma, avec premièrement l'activation d'une caspase initiatrice (caspase-8 ou 10, caspase-9) nécessitant la participation d'une molécule adaptatrice (FADD ou Apaf-1), conduisant dans un second temps à l'activation des caspases effectrices (surtout la caspase-3), au sein d'une cascade protéolytique.



**Figure 7: Schéma récapitulatif des deux voies d'activation principales des caspases au cours de l'apoptose, et de leur interconnexion**

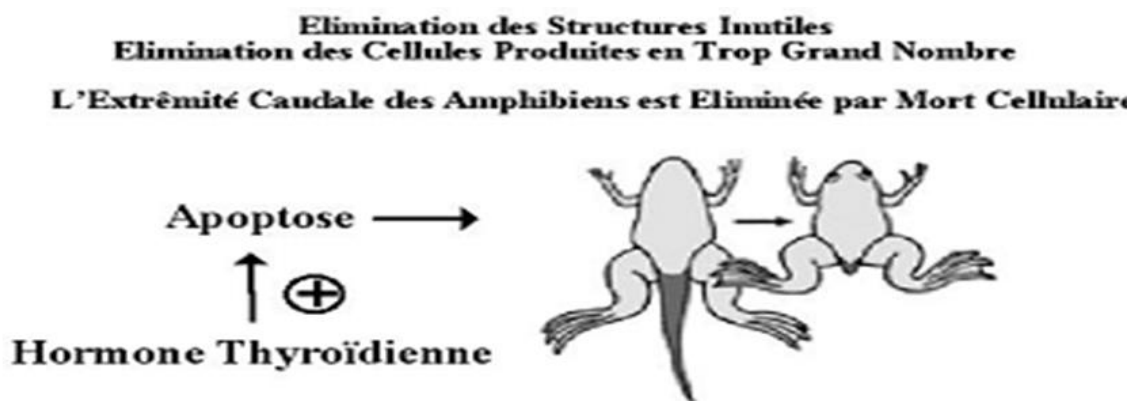
## 5.4. Rôles de l'apoptose

### 5.4.1. Rôles physiologiques

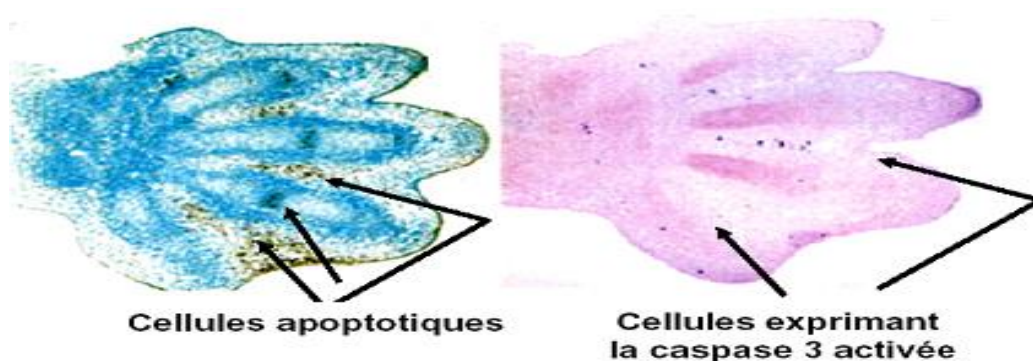
#### a. Au cours du développement

Au cours du développement embryonnaire, les cellules sont produites en excès, puis selon des critères précis, certaines meurent afin de générer des structures particulières selon l'organe à engendrer. Le nombre de cellules est donc contrôlé par l'équilibre entre la prolifération cellulaire et l'apoptose. (**Figures 8, 9 et 10**)

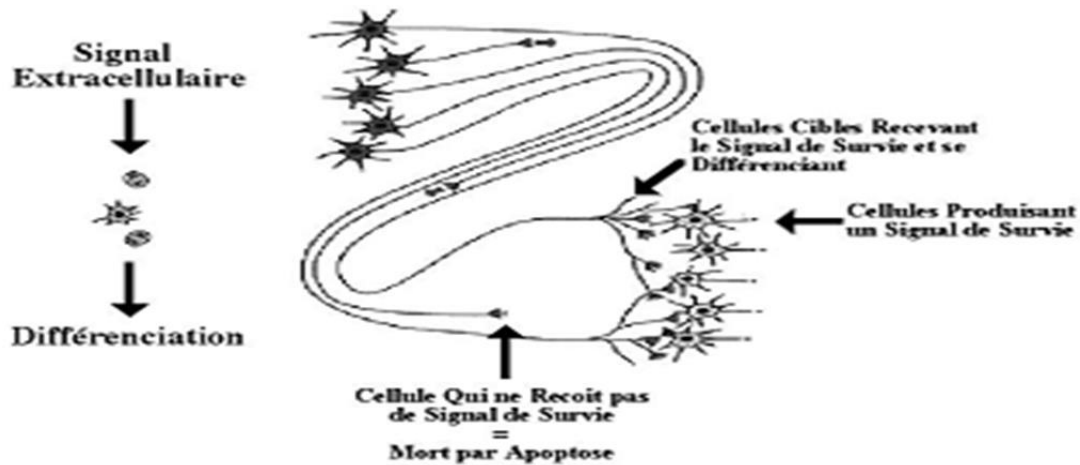
L'un des premiers cas décrit fut celui du têtard qui perd sa queue lorsqu'il devient grenouille. Les cellules constituant la queue meurent les unes après les autres, selon un ordre précis et programmé. La mort des cellules provoque ainsi la disparition de l'organe inutile au stade adulte.



Un autre exemple est celui de la morphogenèse des doigts qui implique l'apoptose des cellules de l'espace interdigital générées au début de l'embryogenèse, elle permet l'élimination du tissu entre les doigts.



Un autre exemple est celui de la mise en place du système nerveux central où les neurones sont générés en excès, puis près de la moitié ou plus sont éliminés (85%) par apoptose afin de créer un équilibre entre ceux-ci et les cibles qu'ils innervent.



Au cours du développement de nombreux vertébrés, les canaux de Muller se développent et se transforment en utérus, trompes de Fallope et partie supérieure du vagin chez la femme. Par contre chez les *mâles*, l'apoptose élimine les cellules constitutives de ces canaux embryonnaires. De même, la disparition de l'appendice caudal chez le fœtus humain est due au phénomène de l'apoptose.

### b. Apoptose et système immunitaire

En réponse à l'apparition d'un antigène étranger dans le corps, des lymphocytes B se mettent à produire des anticorps. Ceux qui produisent des anticorps inactifs ou auto-immuns sont éliminés par apoptose. En cas d'infection virale, les lymphocytes T cytotoxiques produisent des molécules toxiques pour les cellules infectées. Lorsque l'infection est maîtrisée, ces lymphocytes sont détruits par apoptose.

### c. Apoptose et différenciation mammaire

Les acini des glandes mammaires après la période d'allaitement et en absence du maintien du signal de prolifération/différenciation dû à la prolactine, vont se résorber et perdre un nombre important de cellules épithéliales par un processus d'apoptose.

### 5.4.2. Rôles pathologiques de l'apoptose

L'importance de l'apoptose fait que toute dérégulation de ce processus peut être délétère pour l'organisme. Ainsi, une apoptose inappropriée peut contribuer au développement et à la progression de diverses pathologies comme dans la majorité des cancers et les maladies auto-immunes ou à un excès comme dans certaines dégénérescences du système nerveux (ex : maladie Alzheimer), et certaines maladies virales comme le SIDA. Les conséquences pathologiques de l'apoptose sont les suivantes (voir tableau I).

**Tableau I : Maladies associées à l'apoptose.**

MALADIES ASSOCIEES A UN DEFAUT DE L'APOPTOSE	MALADIES ASSOCIEES A UN EXCES D'APOPTOSE
<p><b>1-Cancers :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphomes folliculaires</li> <li>- Carcinomes avec mutation du gène p53</li> <li>- Tumeurs hormono-dépendantes (cancers du sein, des ovaires et de la prostate)</li> </ul> <p><b>2- Maladies auto-immunes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus érythémateux disséminé</li> </ul>	<p><b>1- SIDA</b></p> <p><b>2- Troubles neurodégénératifs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie d'Alzheimer</li> <li>- Maladie de Parkinson</li> <li>- Sclérose latérale amyotrophique</li> </ul> <p><b>3- Ischémies :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du myocarde</li> <li>- cérébrale</li> </ul> <p><b>4 Hépatites fulminantes</b></p>