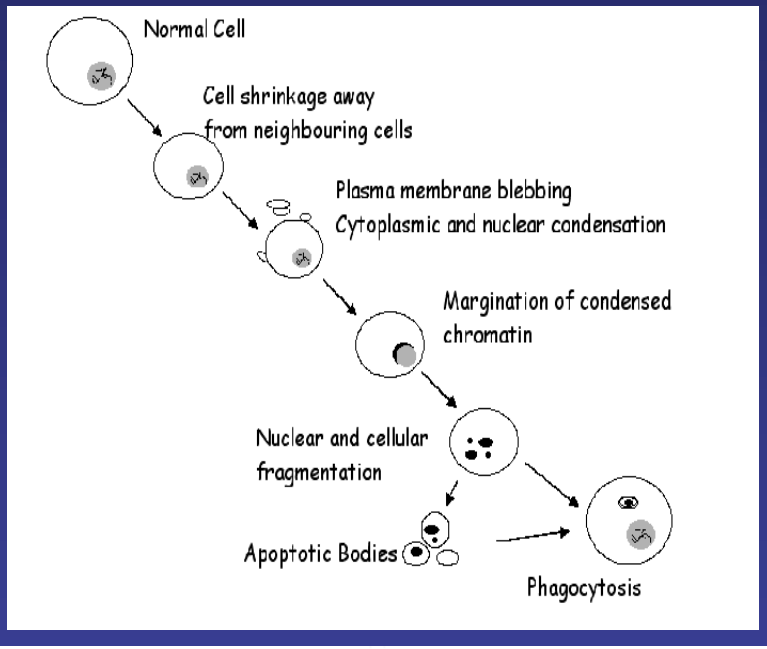
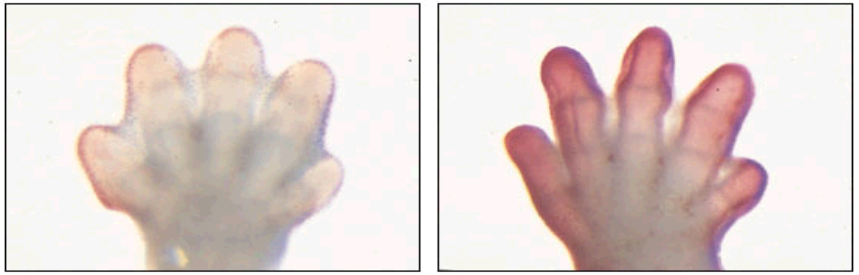
Défenses contre le cancer: l'apoptose et la sénescence

Gerardo Ferbeyre BCM 3512

L'apoptose est une mort cellulaire programmée





Les doits sont formés par élimination des cellules interdigitales par apoptose

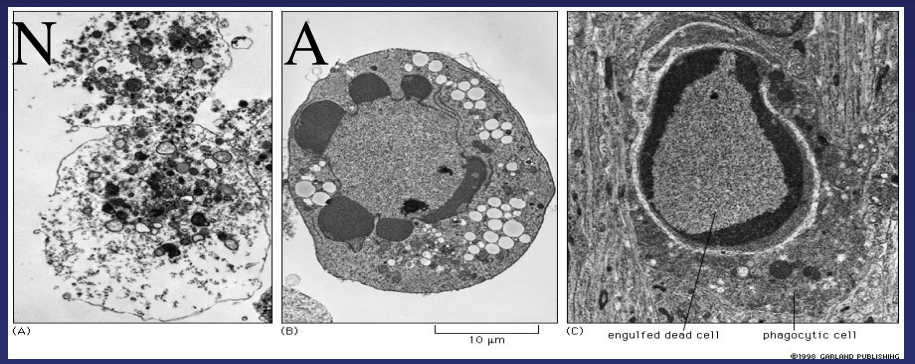
Rôle de l'apoptose:

- Équilibre entre la prolifération cellulaire et la mort cellulaire.

- L'apoptose élimine aussi des cellules en stress ou des cellules potentiellement cancéreuses (mécanisme de suppression tumorale).

- Méthode pour éliminer de façon organisée et non traumatique l'excès de cellules (i.e., la moitié de toutes les cellules nerveuses produites pendant le développement).

Apoptose versus Nécroses

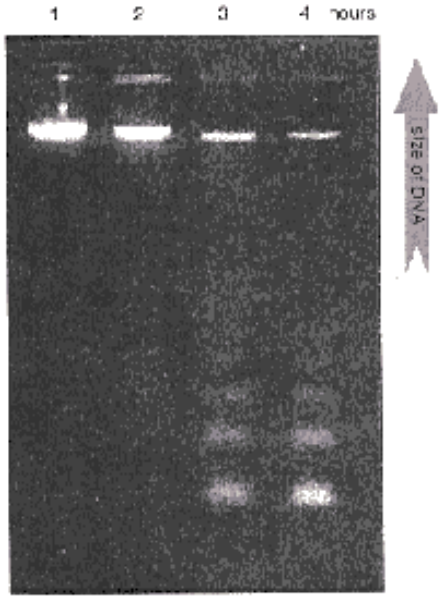


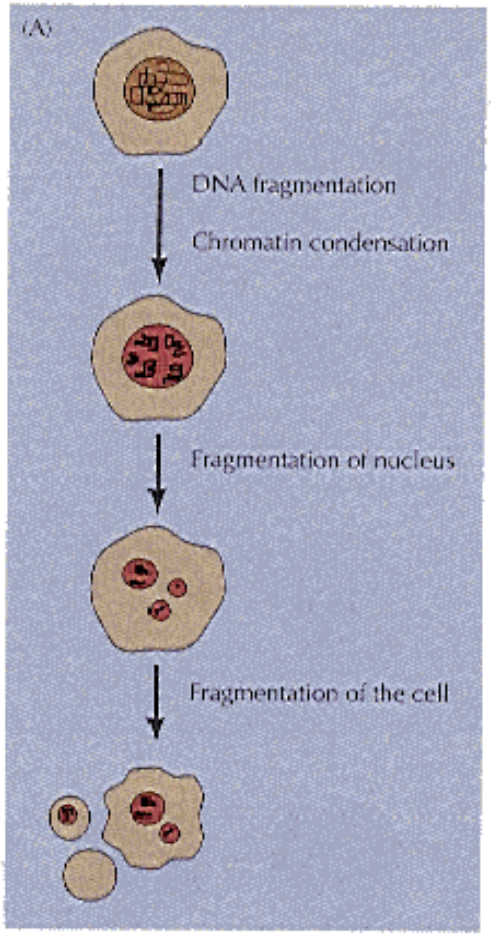
- Condensation régulière de la chromatine
- Organelles intactes
- Les cellules sont compactes (corps apoptotiques)
- Les cellules apoptotiques peuvent être observées à coté de cellules normales
- Absence de réaction inflammatoire associée

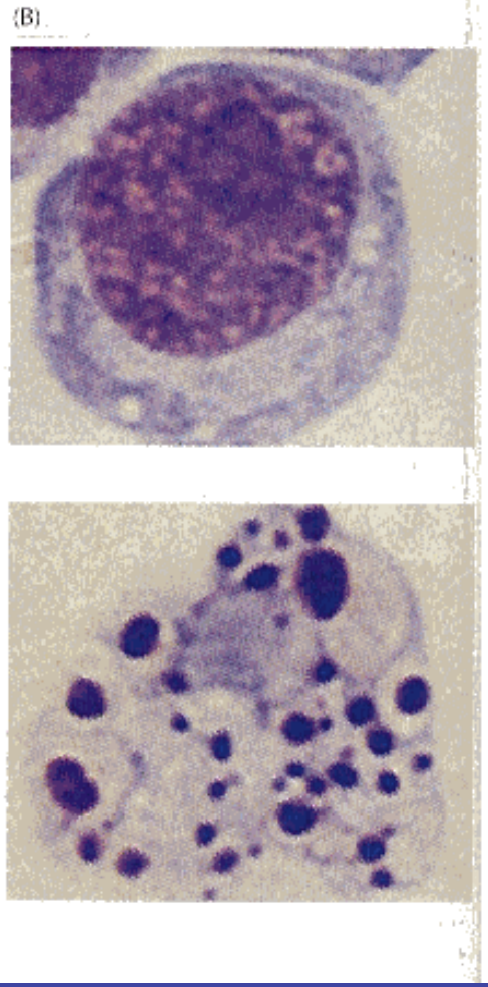
- Condensation irrégulière de la chromatine
- Organelles désagrégées
- Les cellules sont dilatées
- Les cellules sont affectées en groupe
- Réponse inflammatoire

Détection de l'apoptose

Characteristics:
1. Chromatin condensation
2. DNA fragmentation







Inducteurs de l'apoptose

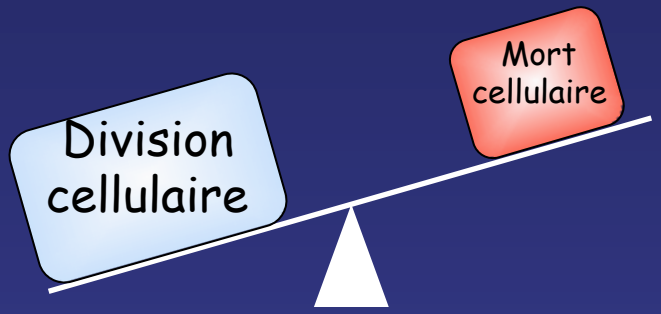
Inducteurs physiologiques:

- Cytokines: TNF, TGFß, Fas-ligand
- Neurotransmetteurs: glutamate, dopamine, NMDA
- Absence de stimulation par les hormones ou facteurs de croissance
- Perte de l'interaction avec la matrice extracellulaire (anoikis)
- Hormones: glucocorticoïdes

Stress:

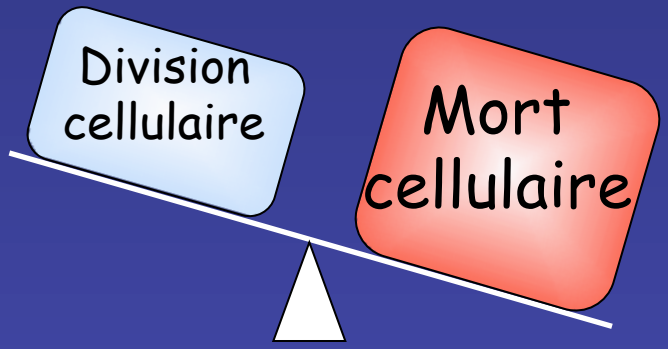
- Oncogènes: myc, E1A
- Choc thermique
- Calcium
- Virus
- Bactéries
- Radicaux libres
- Drogues (chimiothérapie)
- Radiation (dommage à l'ADN)

Conséquences pathologiques des dérégulations de l'apoptose



Apoptose insuffisante

- Infections virales
- Cancer
- Maladies autoimmunes



Apoptose excessive

- SIDA
- Maladies neurodégénératives
- Ischémie

Executeurs de l'apoptose

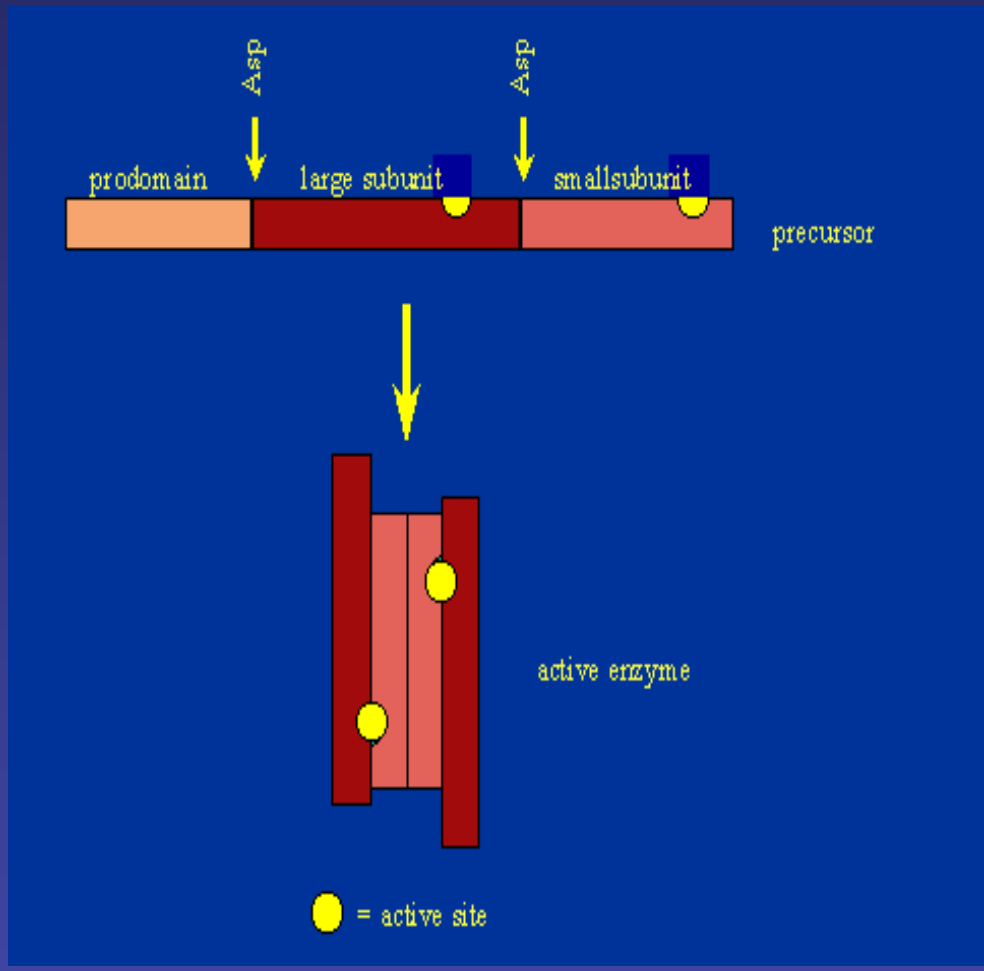
Caspase dépendant

Caspase indépendant:

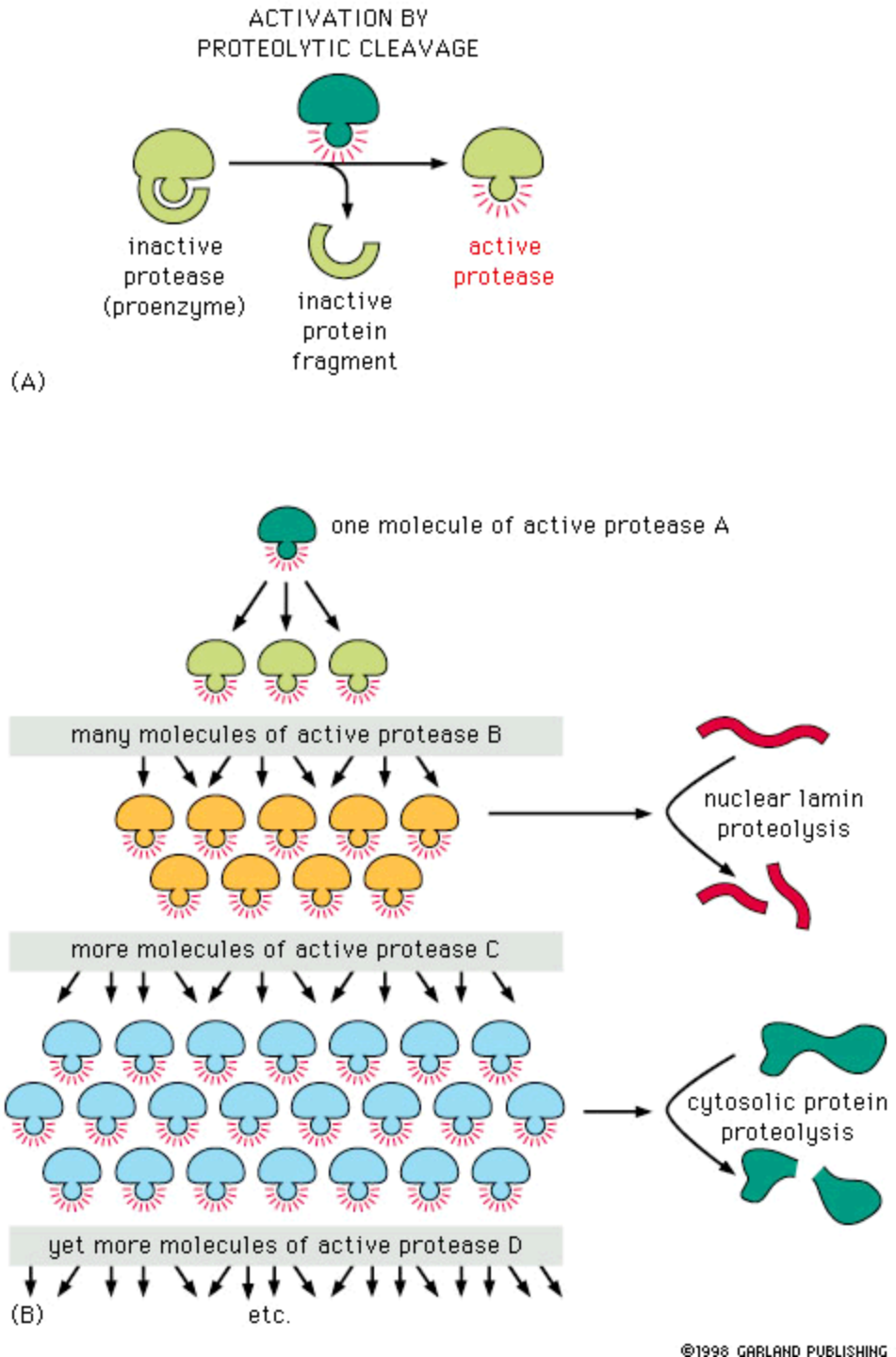
- Cathepsins
- Apoptosis Inducing Factor (AIF)
- EndoG

Caspases

- Protéases à cystéine qui coupent après Asp.
- Synthétisées en précurseurs inactifs.
- Activées par protéolyse
  - Après Asp.
  - Elimination du pro-domain N-terminal.
  - Formation de tétramères.
- Protéines adaptatrices concentrent les procaspases pour commencer une réaction en cascade protéolytique.
- 14 caspases: 1, 4, 5 et 11 non apoptotique.
- Caspases régulatrices: Caspases 8 et 9.
- Caspases exécutrices: les autres



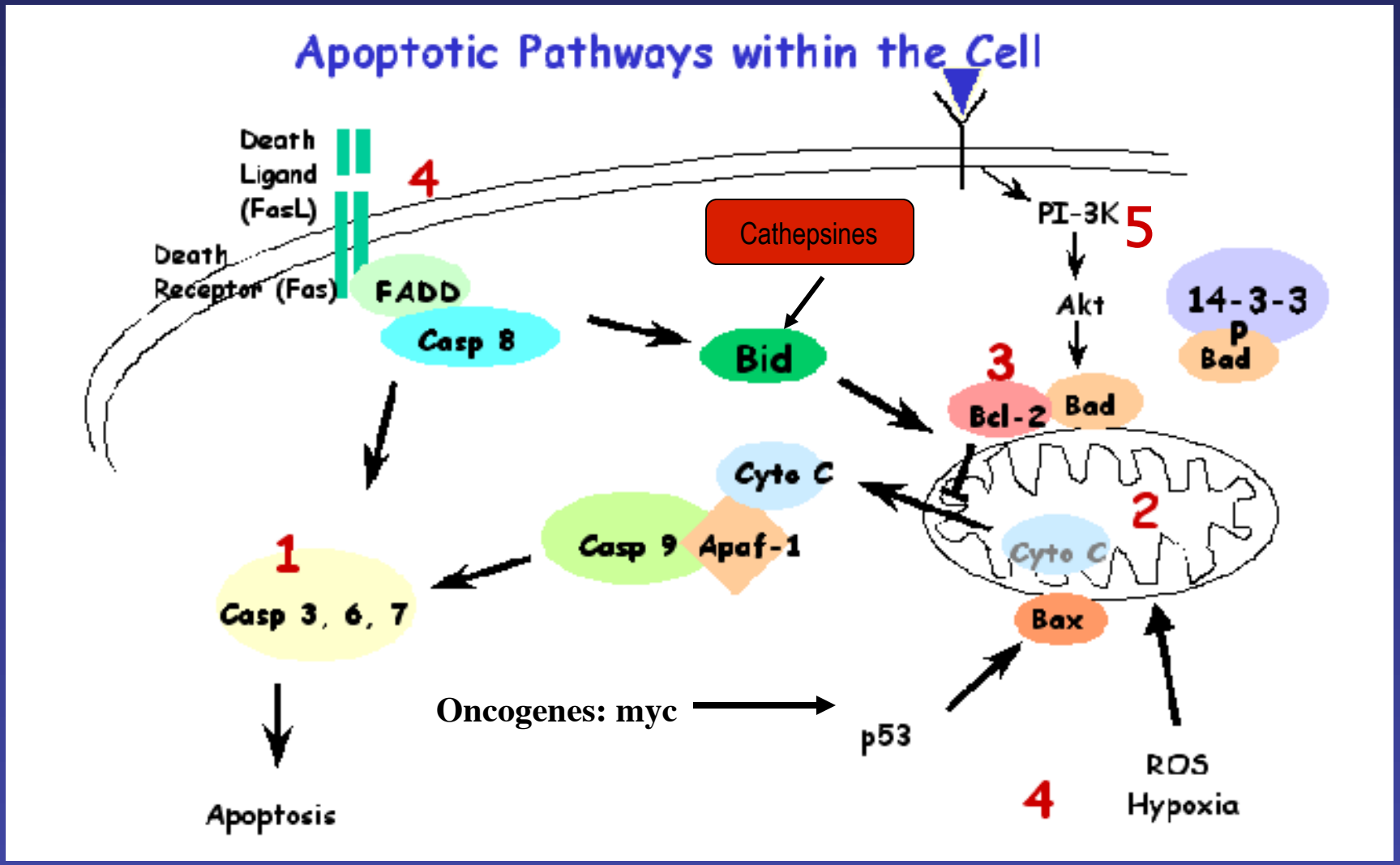
La cascade des protéases



Rôle des caspases pendant l'apoptose

- Inactivation des protéines anti-apoptotiques (i.e., ICAD).
- Dégradation des lamines: les lamines lient les régions de l'ADN responsables pour la liaison à la matrice nucléaire.
- La dégradation des lamines expose l'ADN à la dégradation par les nucléases.
- Activation des DNases qui fragmente l'ADN.
- Dégradation des protéines du cytosquelette (FAK, PAK).

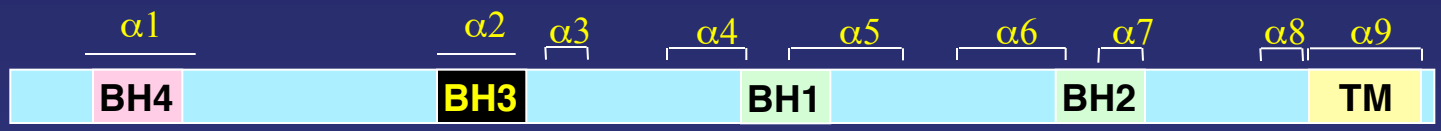
Les voies de l'apoptose



1) Caspases, 2) Mitochondrie, 3) La famille Bcl2, 4) Stimulation, 5) Les signaux de survie

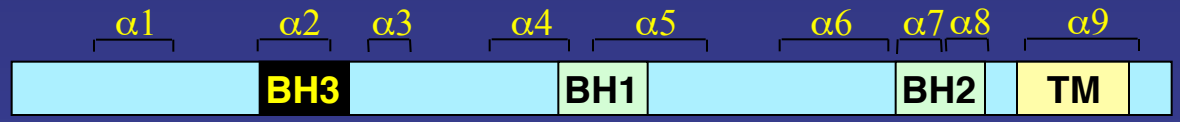
Les protéines de la famille de Bcl-2

- Membres anti-apoptotiques



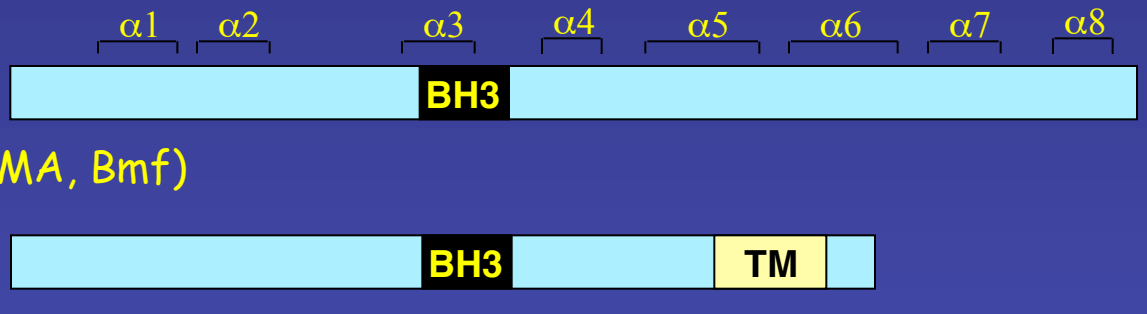
(Bcl-x_L, A1, Boo, Bcl-w, Mcl-1, NR13, Bcl-B)

- Membres pro-apoptotiques



(Bak, Bok, Bcl-X_s, Bcl-rambo)

Protéines multidomaines

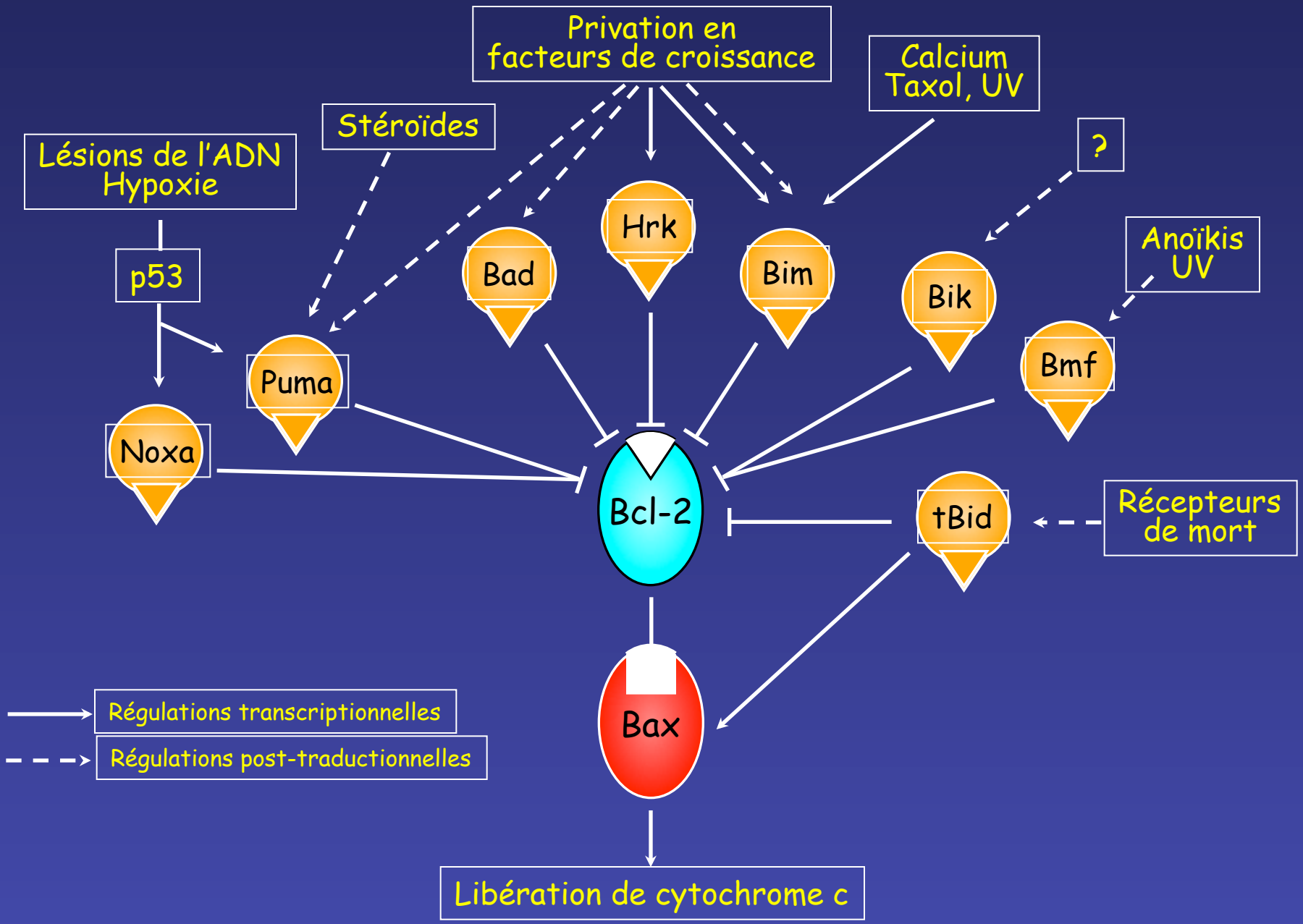


(Bad, Noxa, PUMA, Bmf)

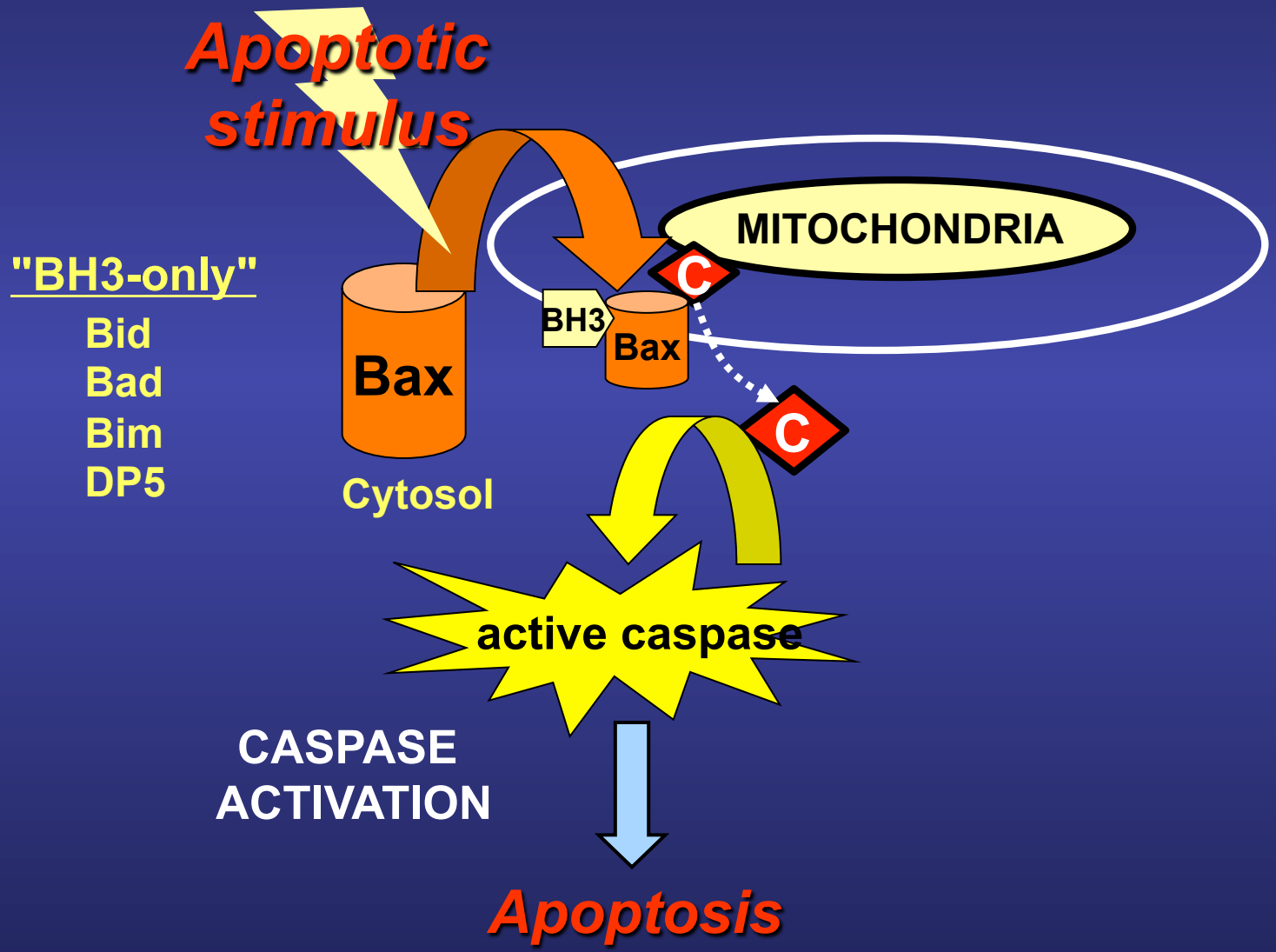
(Bik, Hrk, Blk, NIP3, BNIP3, Bbc3)

Protéines BH3-only

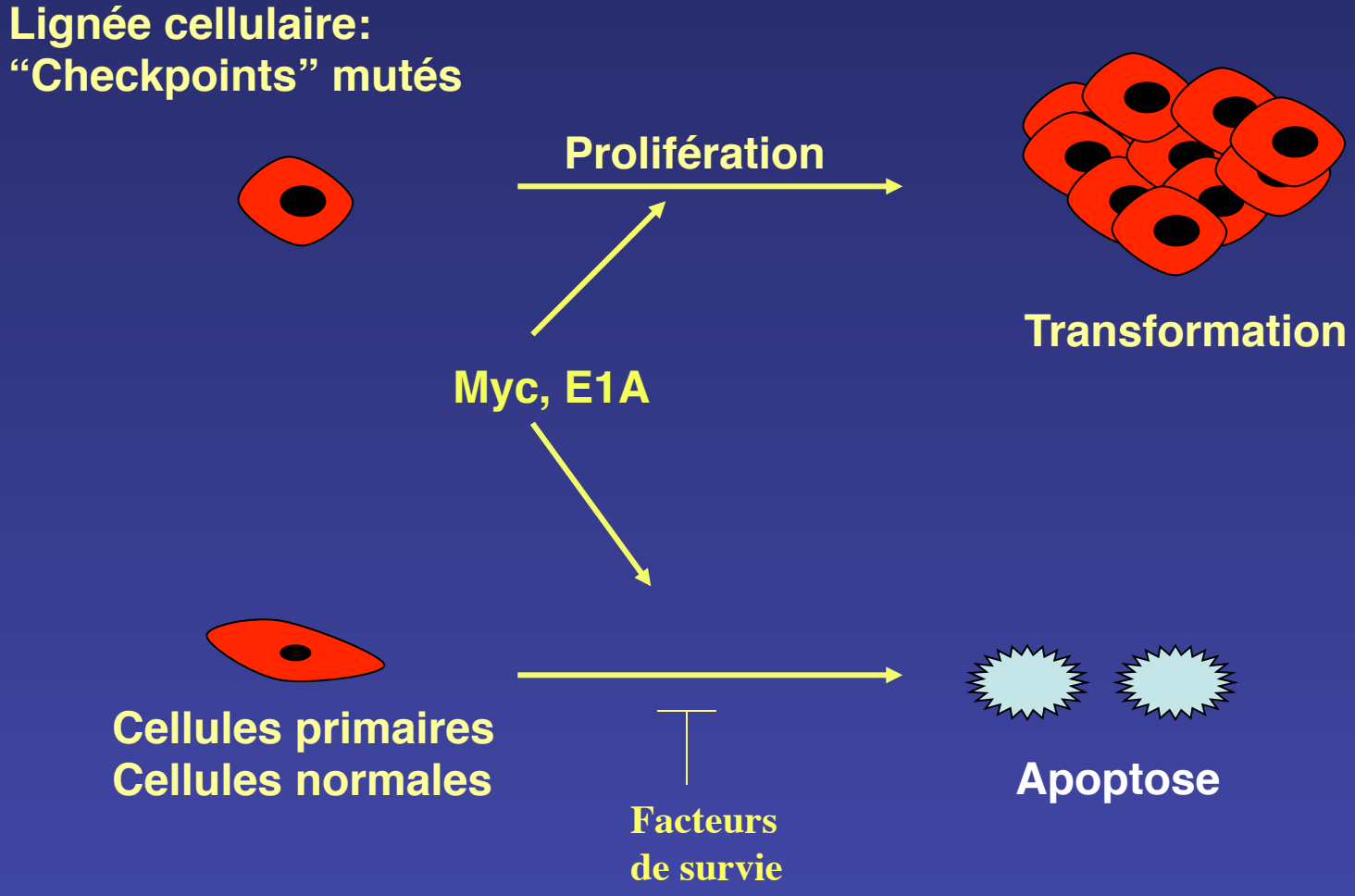
2. Les protéines BH3-only, détecteurs des stimuli apoptotiques



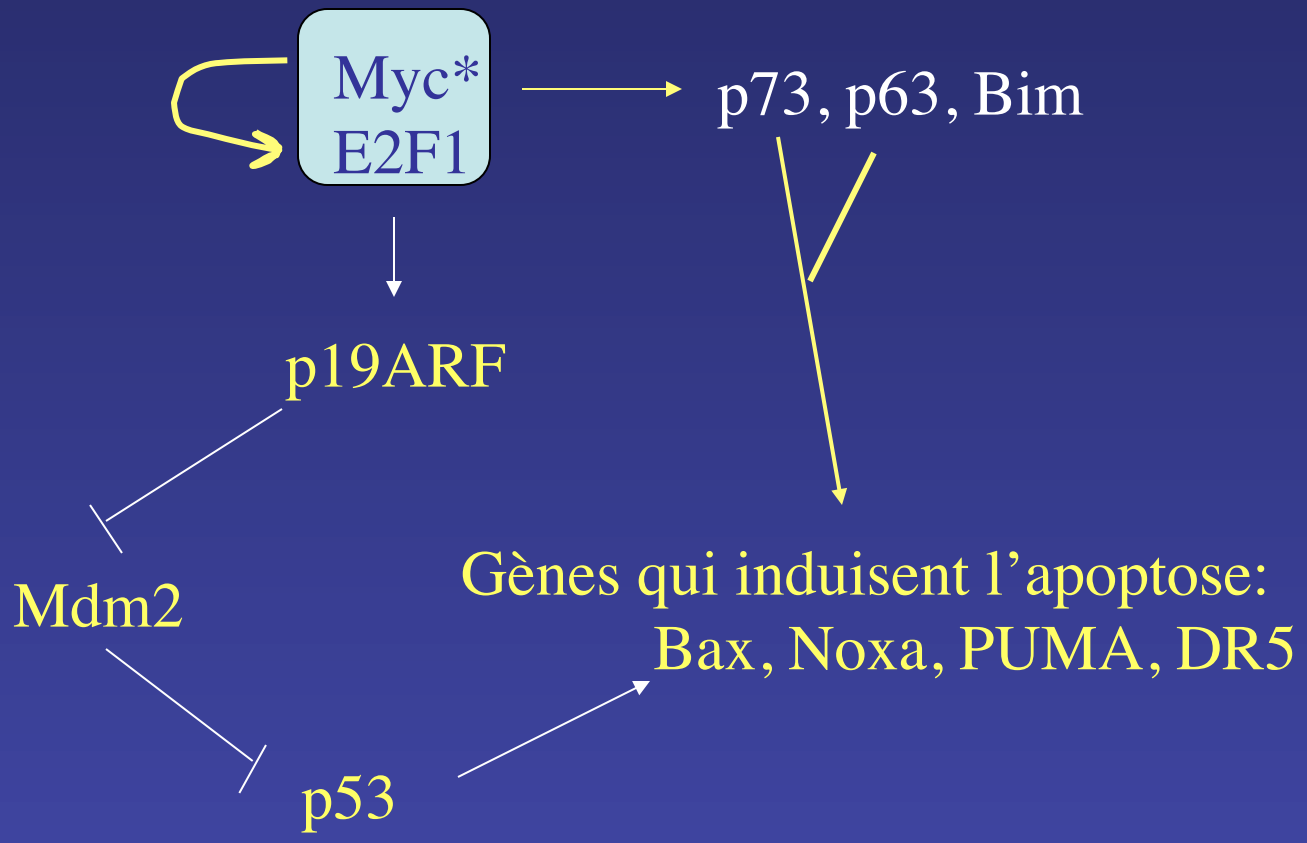
Bax induit la libération de cytochrome c



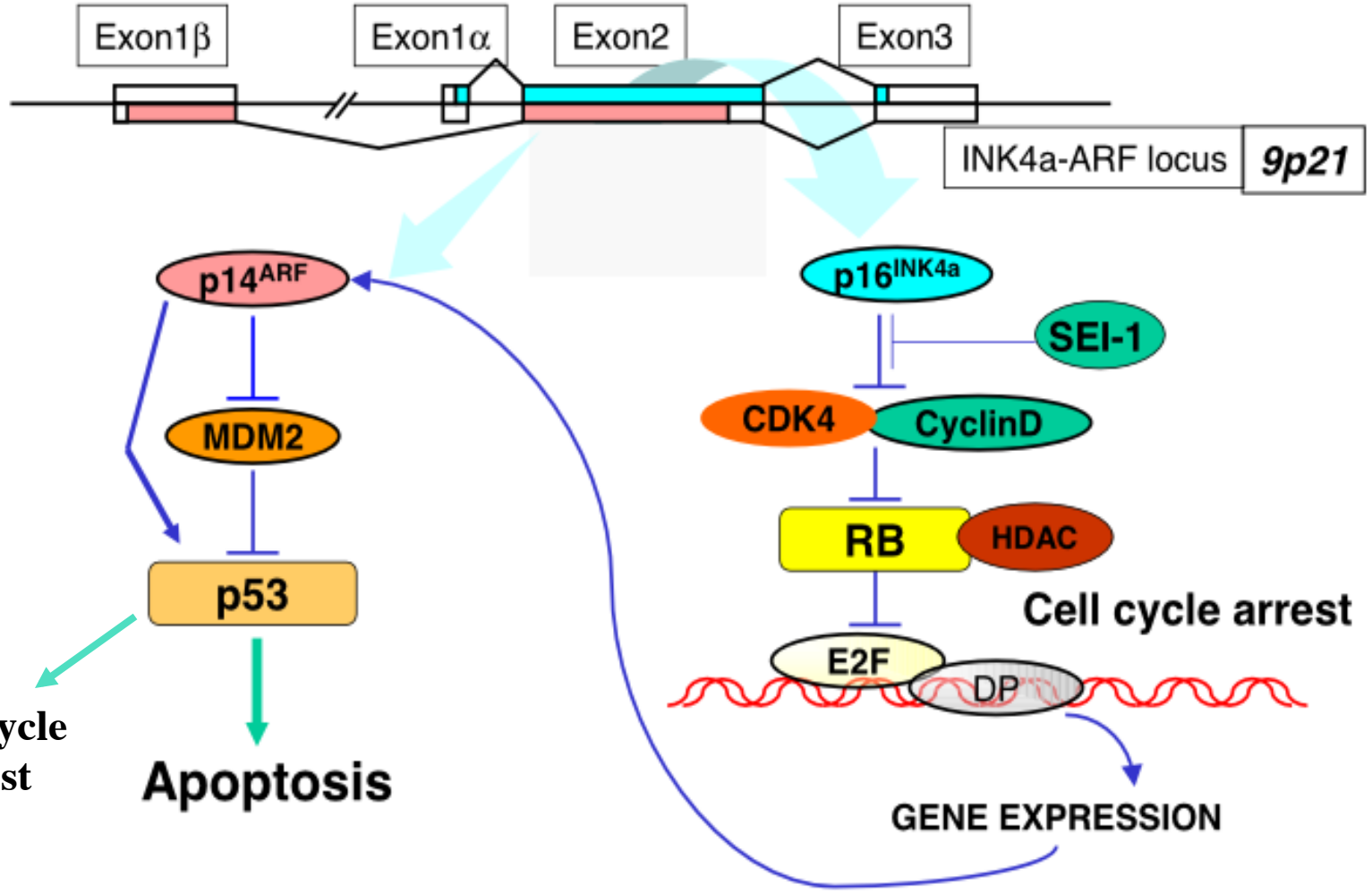
Les “checkpoints” contre le cancer



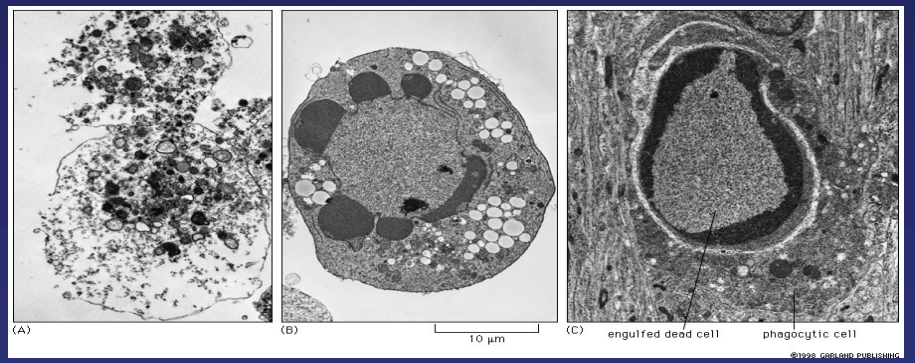
Les oncogènes Myc et E2F1 induit l'apoptose p53 dépendente et p53 indépendente



INK4a-ARF → RB / p53 pathway



- Conséquences pathologiques des dérégulations de l'apoptose
- Caspases et leur role dans l'apoptose
- Les voies de l'apoptose
- Les protéines de la famille Bcl2
- Mécanisme d'induction de l'apoptose par les oncogènes myc et E2F1



À la prochaine heure de cours

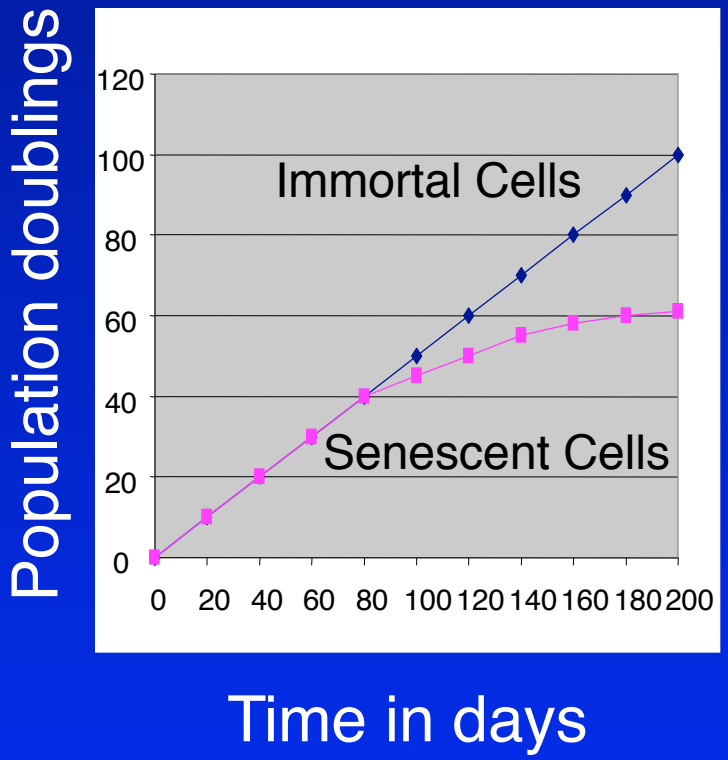
Les défenses contre le cancer: la sénescence

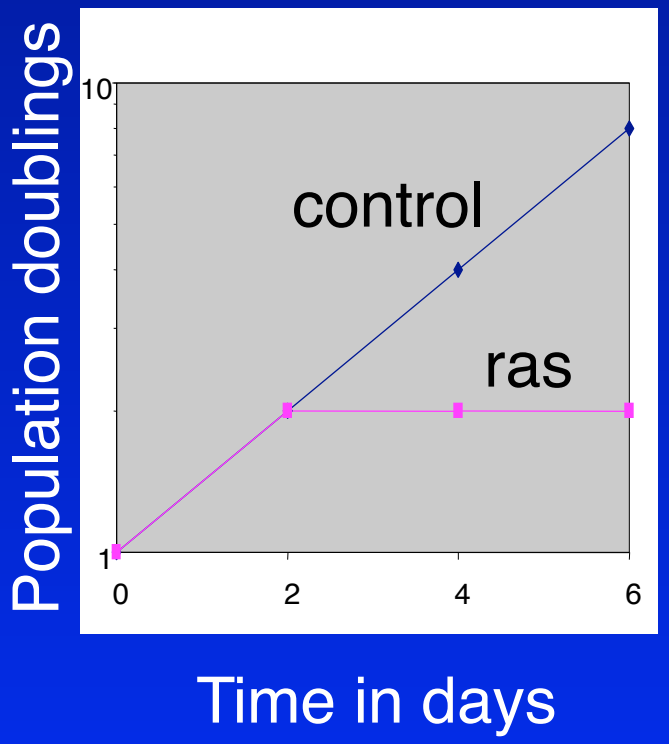
La sénescence: un programme pour éviter les tumeurs

Gerardo Ferbeyre

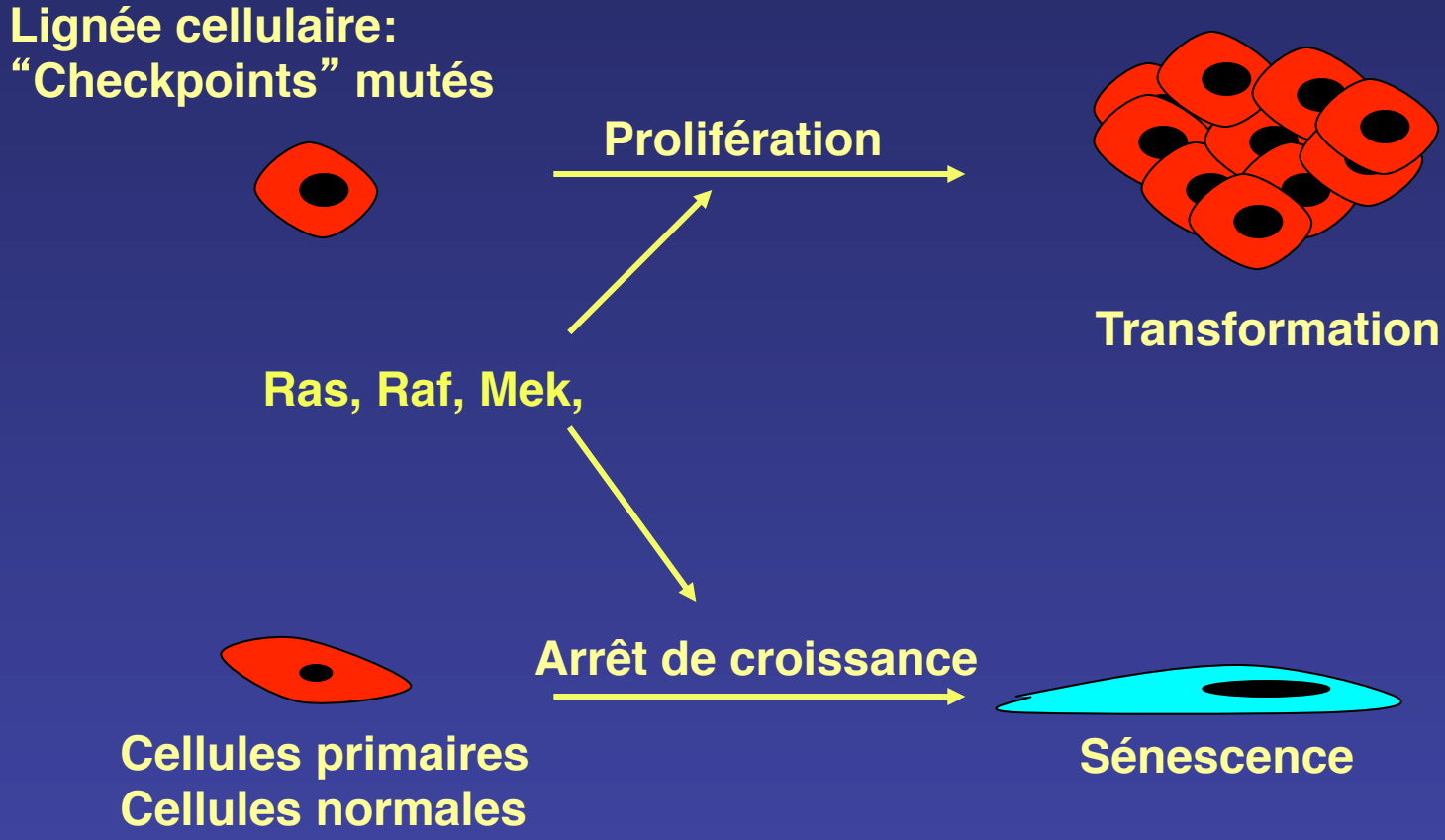
BCM3512

Types de sénescence

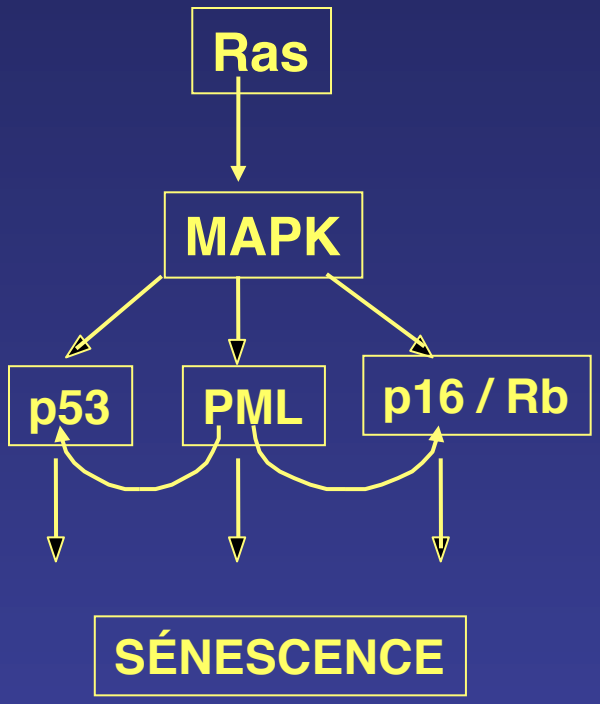




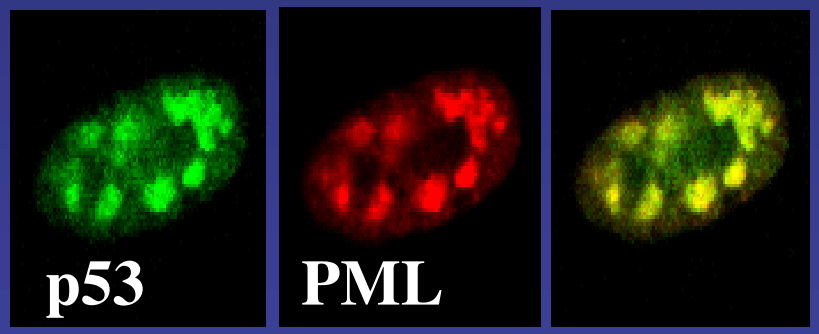
La sénescence prématurée évite l'action des oncogènes



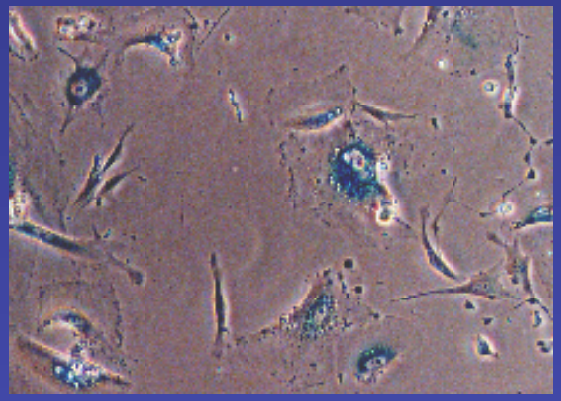
Mécanisme de la sénescence prématurée



- Arrêt permanent de la prolifération cellulaire.
- Expression de médiateurs de l'inflammation
- Contrôlée par Rb, p53 et PML (protéines de suppression tumorale)

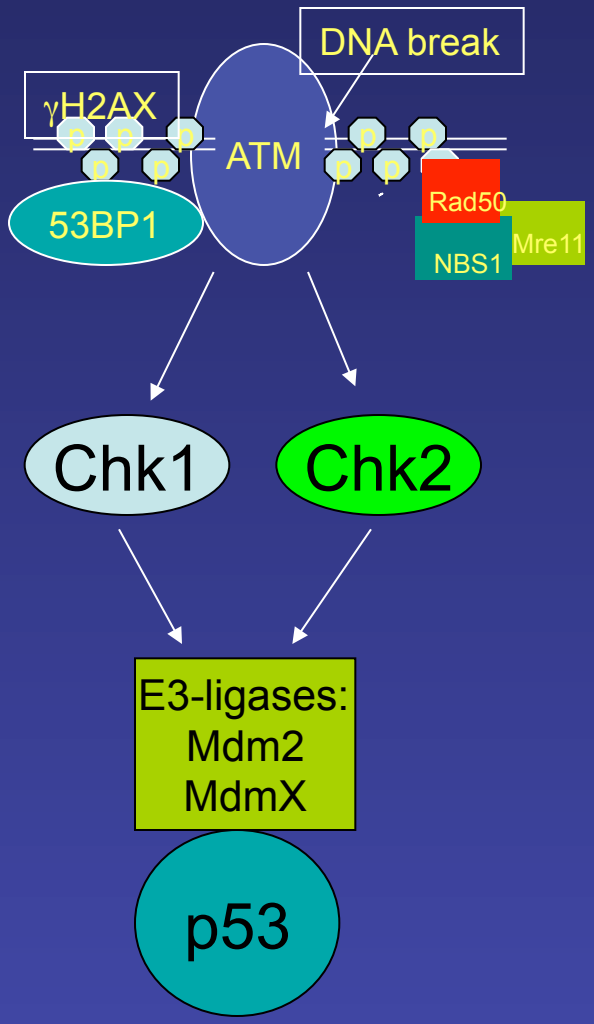


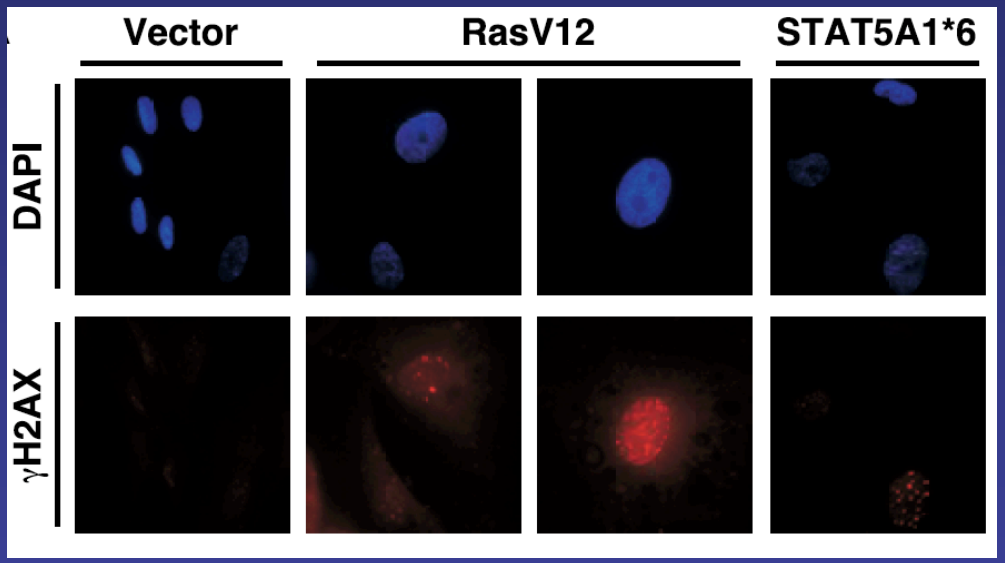
- PML contrôle la fonction de Rb et p53 pendant la sénescence



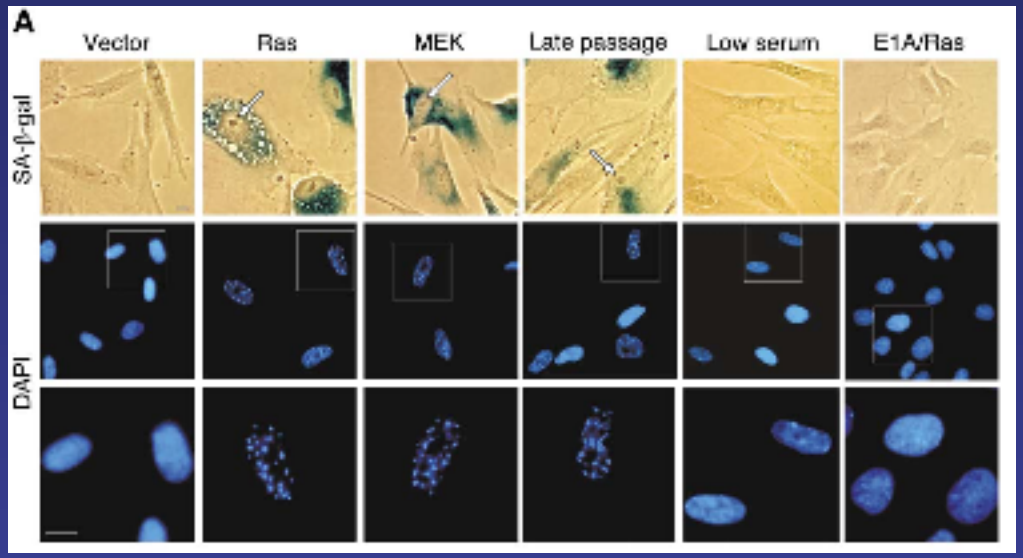
Senescence associated beta galactosidase

La voie de l'ADN endommagé active p53 en réponse aux oncogènes

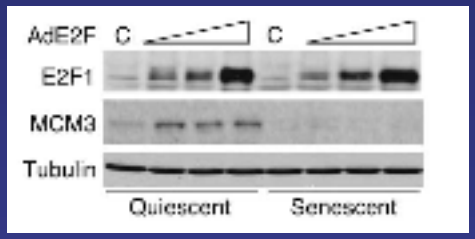




Hétérochromatine, Rb et sénescence

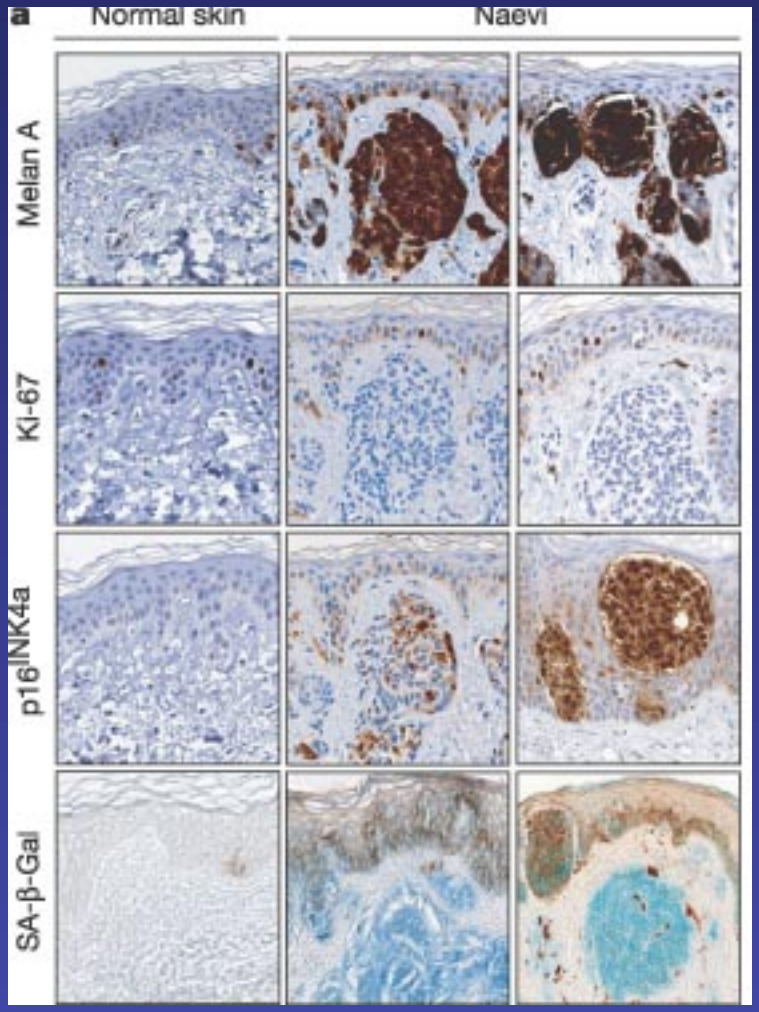


SAHFs

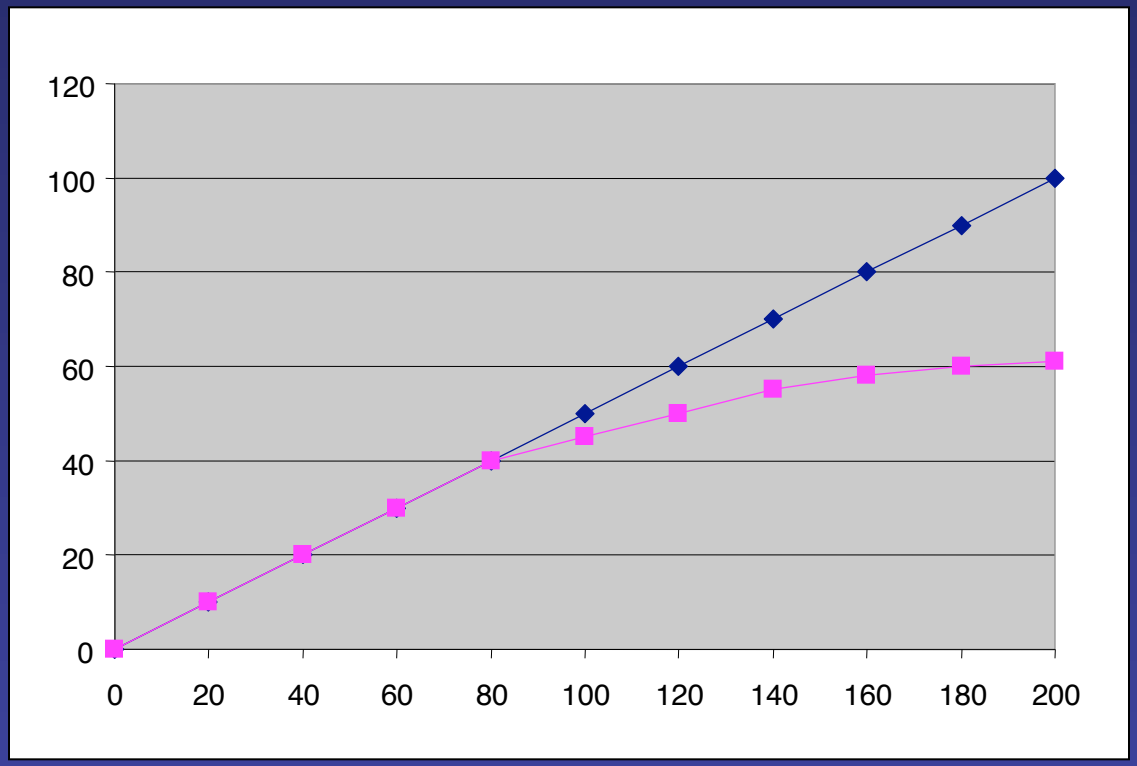


Pendant la sénescence Rb catalyze la formation d'une conformation inactive de la chromatine, inaccessible aux Facteurs de transcription

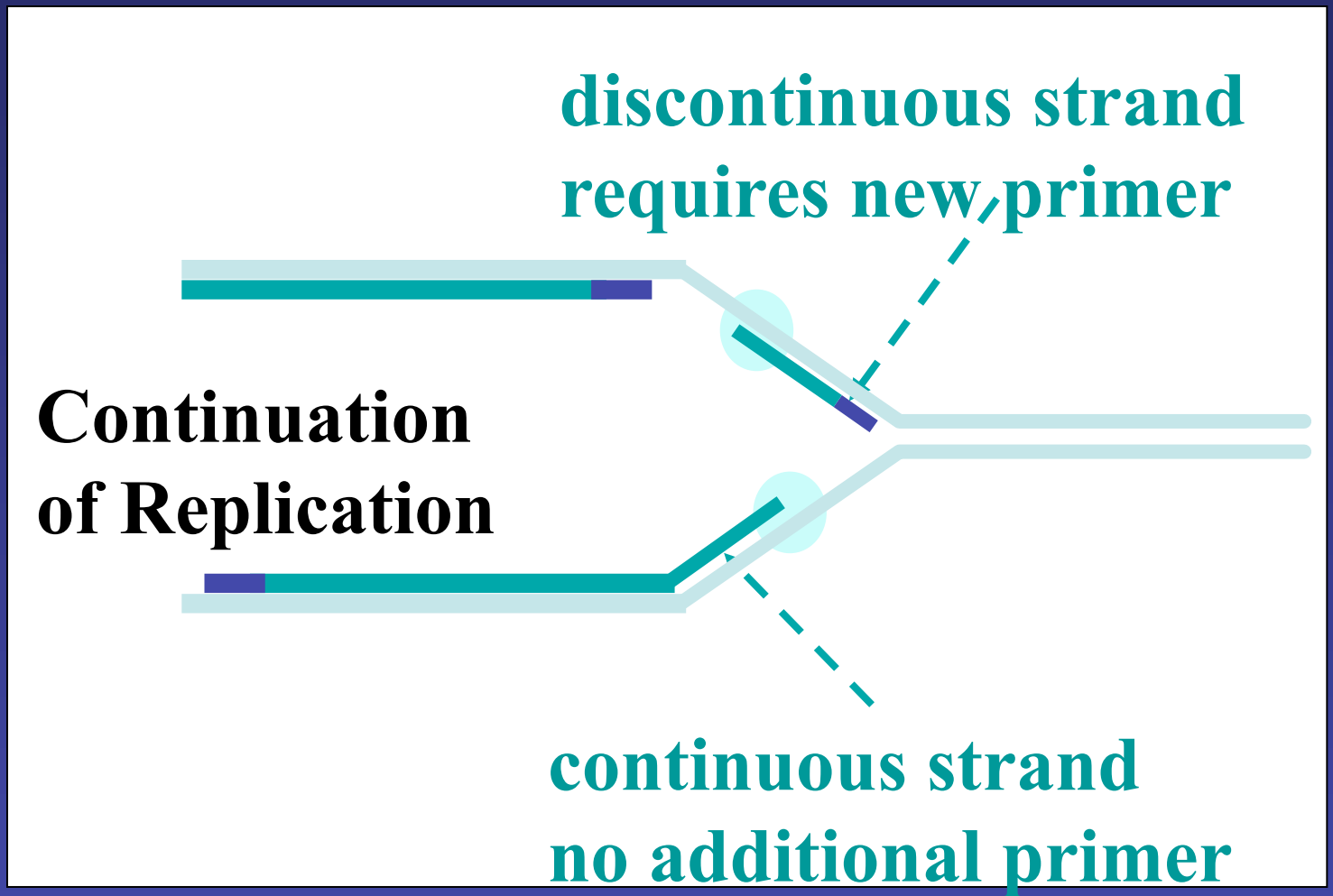
Les tumeurs bénignes sont des accumulations des cellules sénescentes



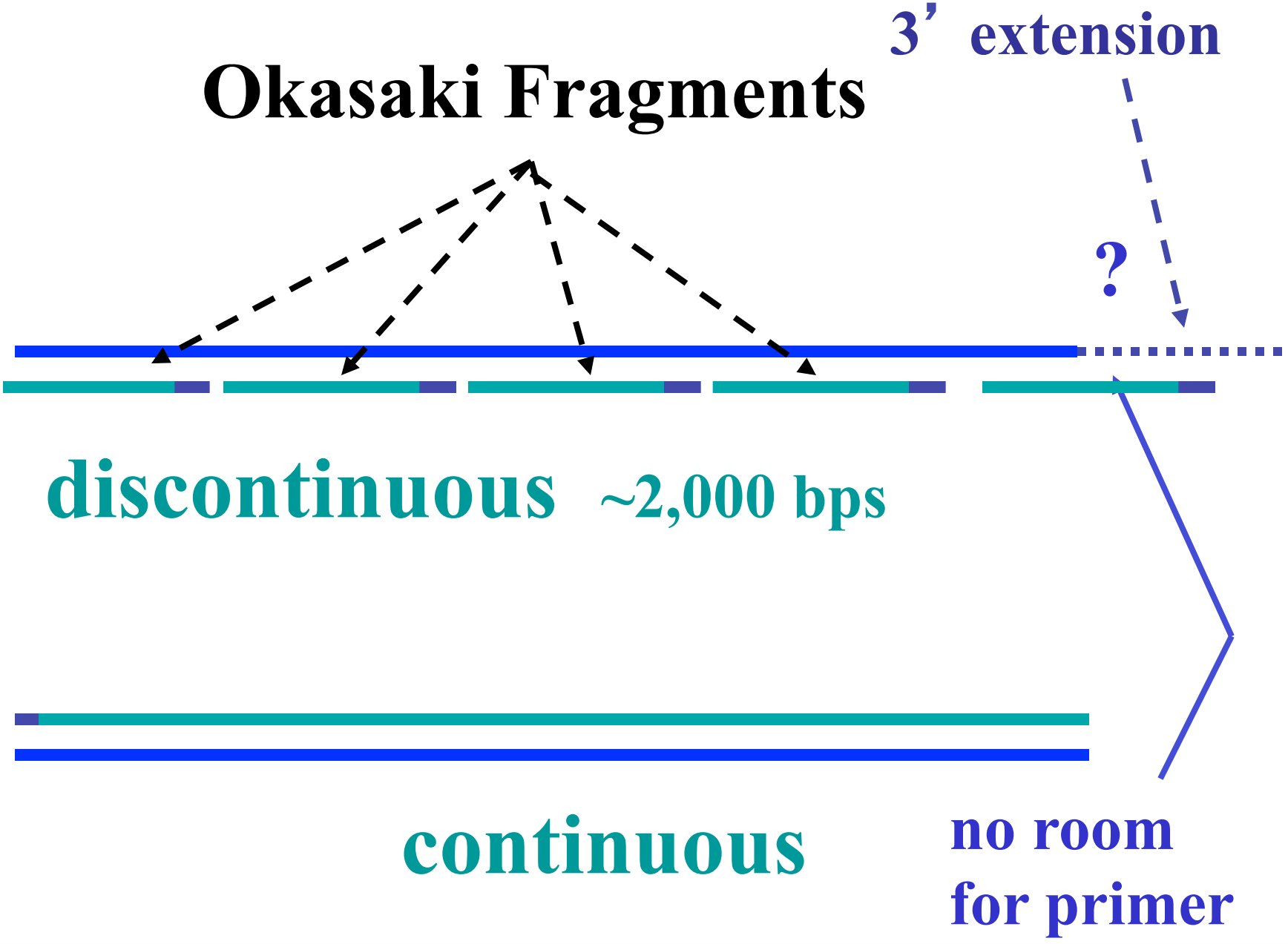
La sénescence réplicative



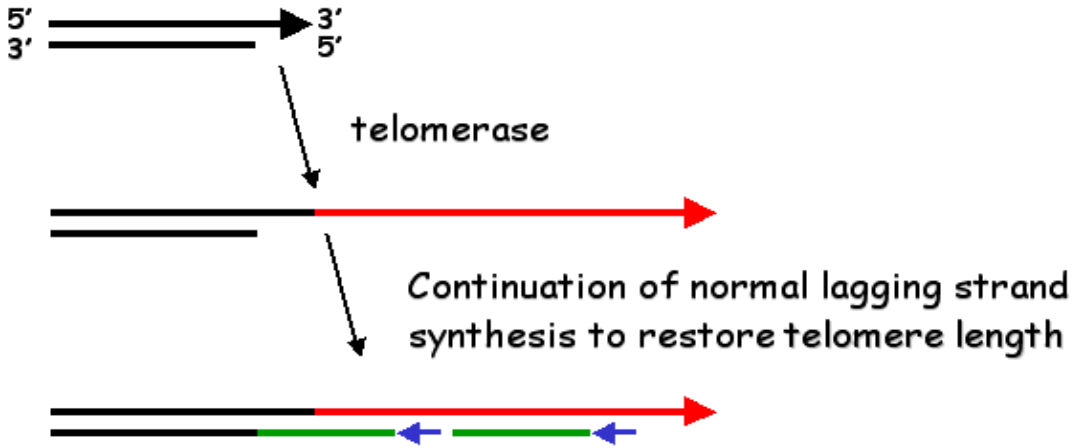
Le problème de la réplication des extrêmes



Okasaki Fragments

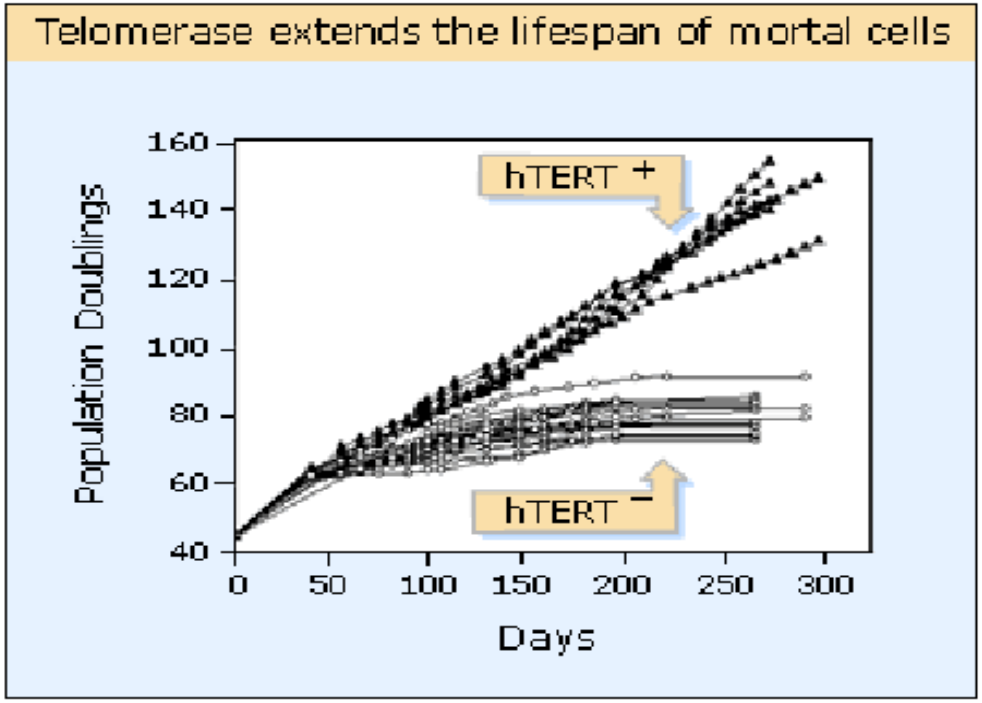


L’effet de la télomerase



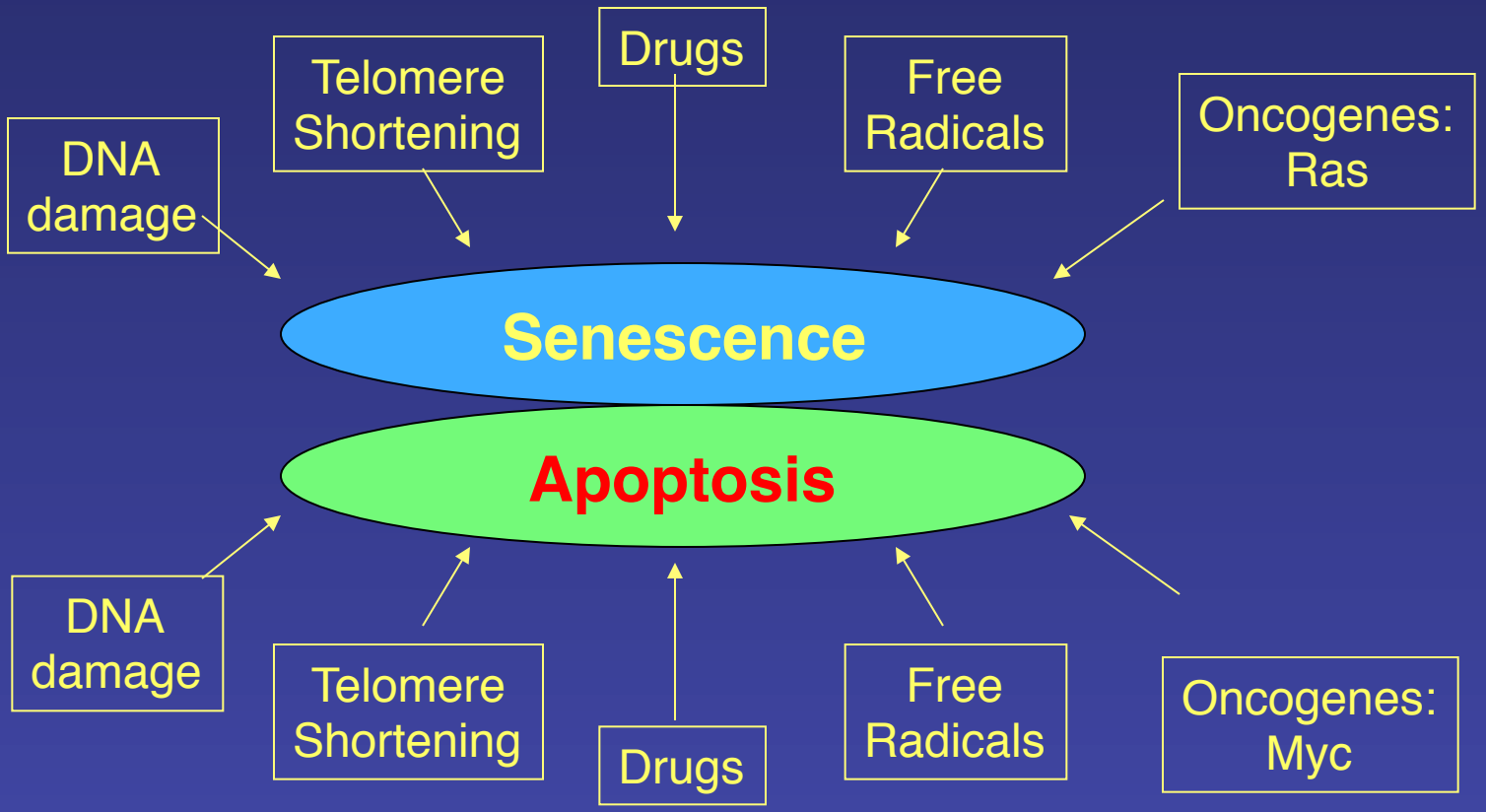
The end-replication problem is never really solved; telomerase overcomes the problem by restoring overall length

La sénescence réplicative est due à un raccourcissement des télomères

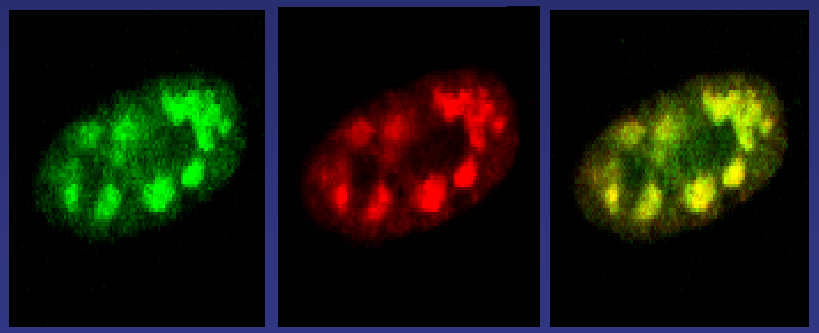


- La plupart des cancers surexpriment la télomerase
- Le gène de la telomerae est reprimé dans la plupart des cellules somatiques humaines

La sénescence et l'apoptose sont des voies finales de réponse au stress

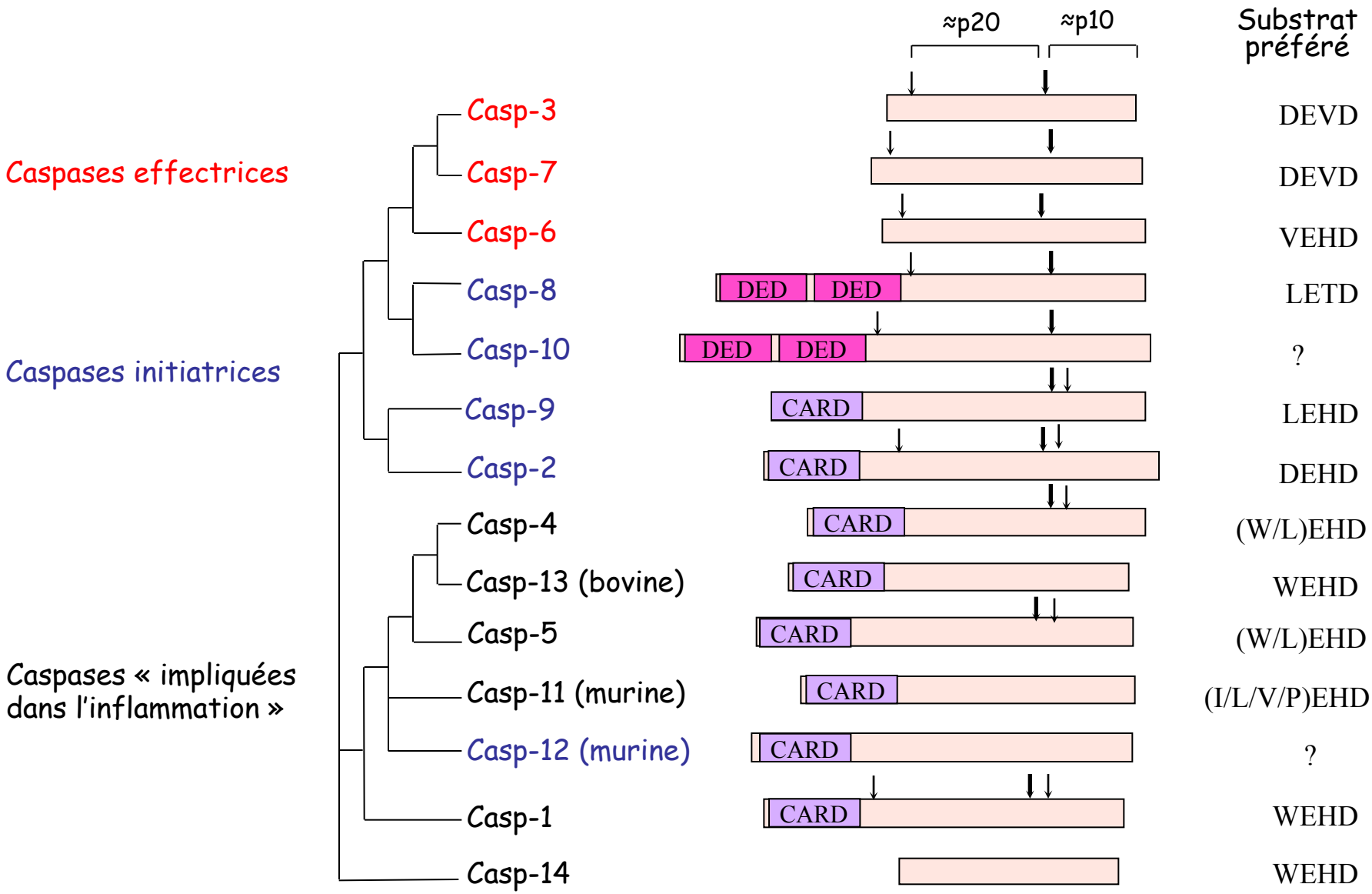


À la prochaine heure de cours



Mitose

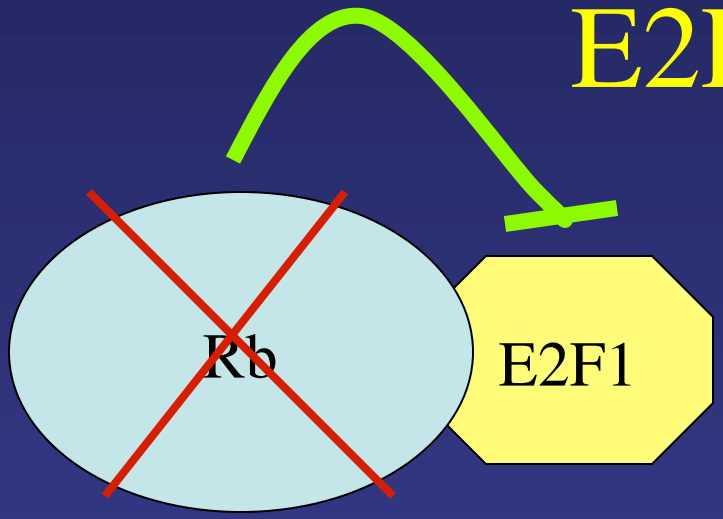
La famille des caspases
(cystéinyl endoprotéases clivant après un aspartate)

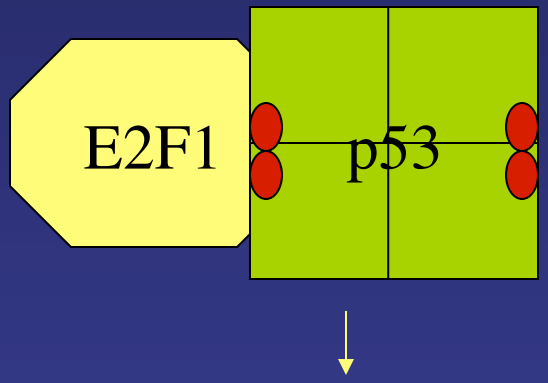


DED : Death Effector Domain
CARD : Caspase Activation and Recruitment Domain

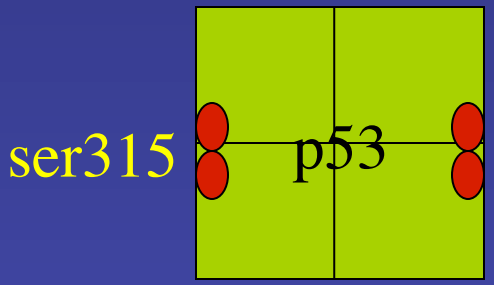
Shi Y (2002) Mol. Cell 9:459-470.

E2F1 et p53



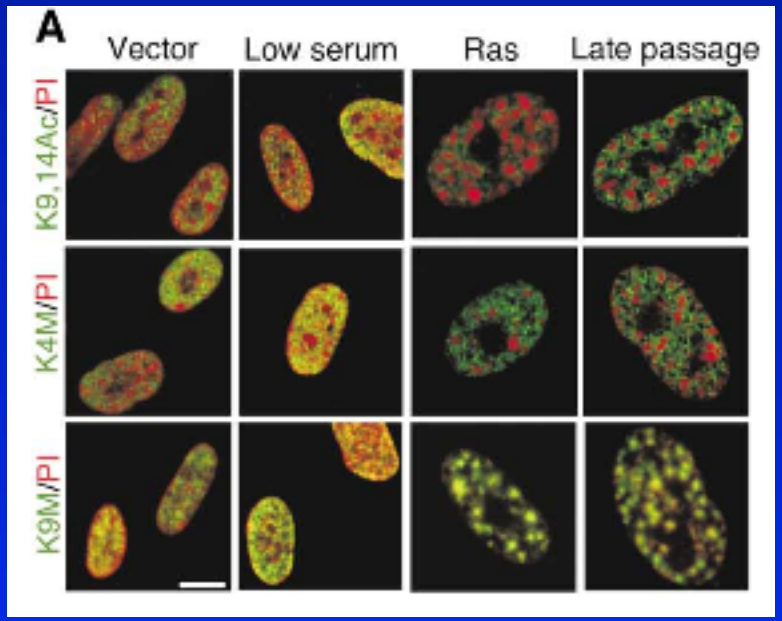


Apôptosis

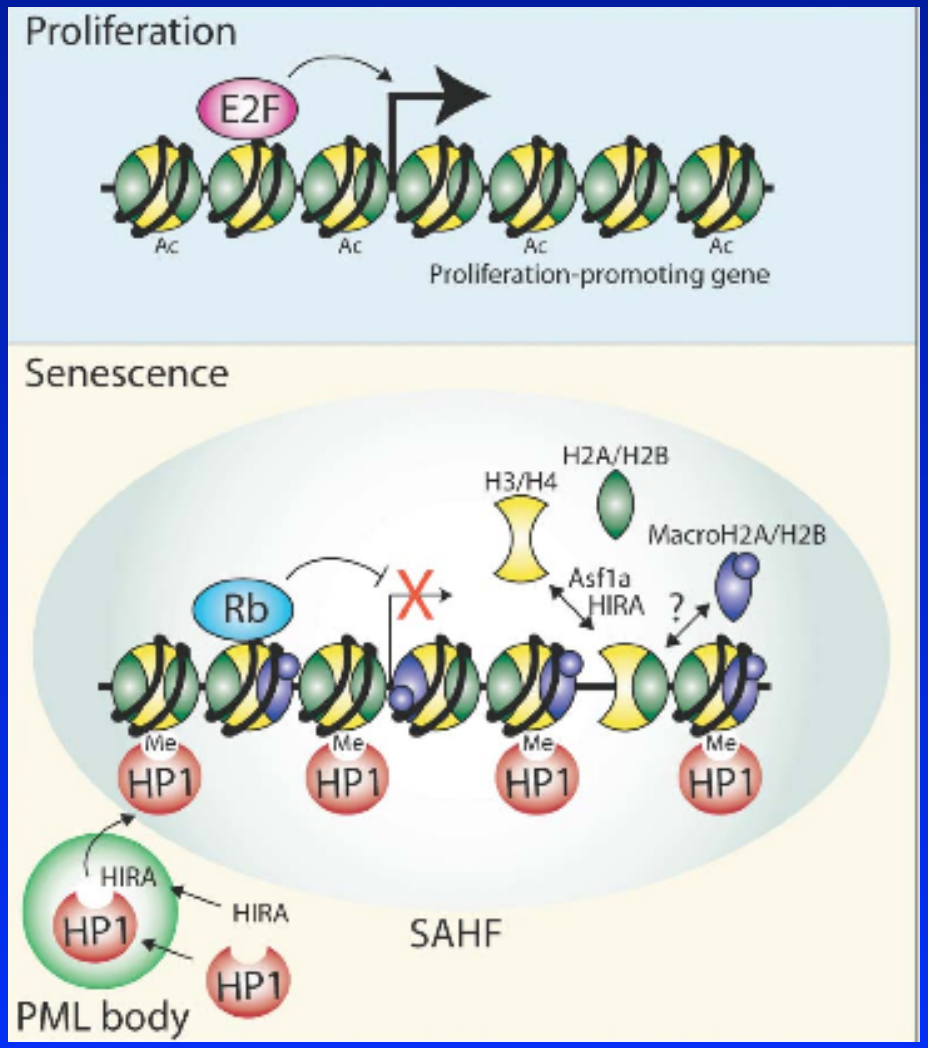


au cytoplasm

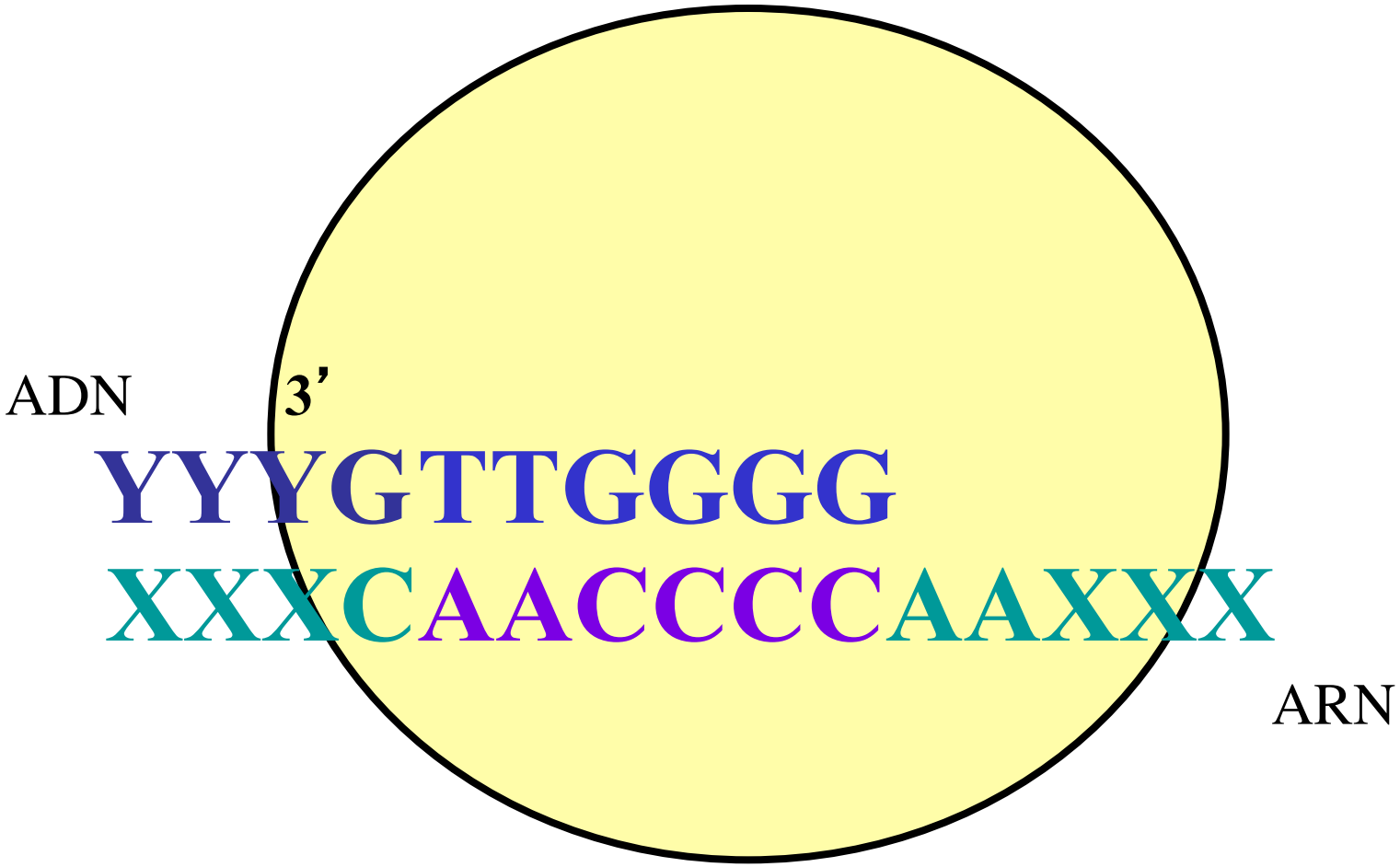
Les “SAHFs” sont un type spécial d’héterochromatin



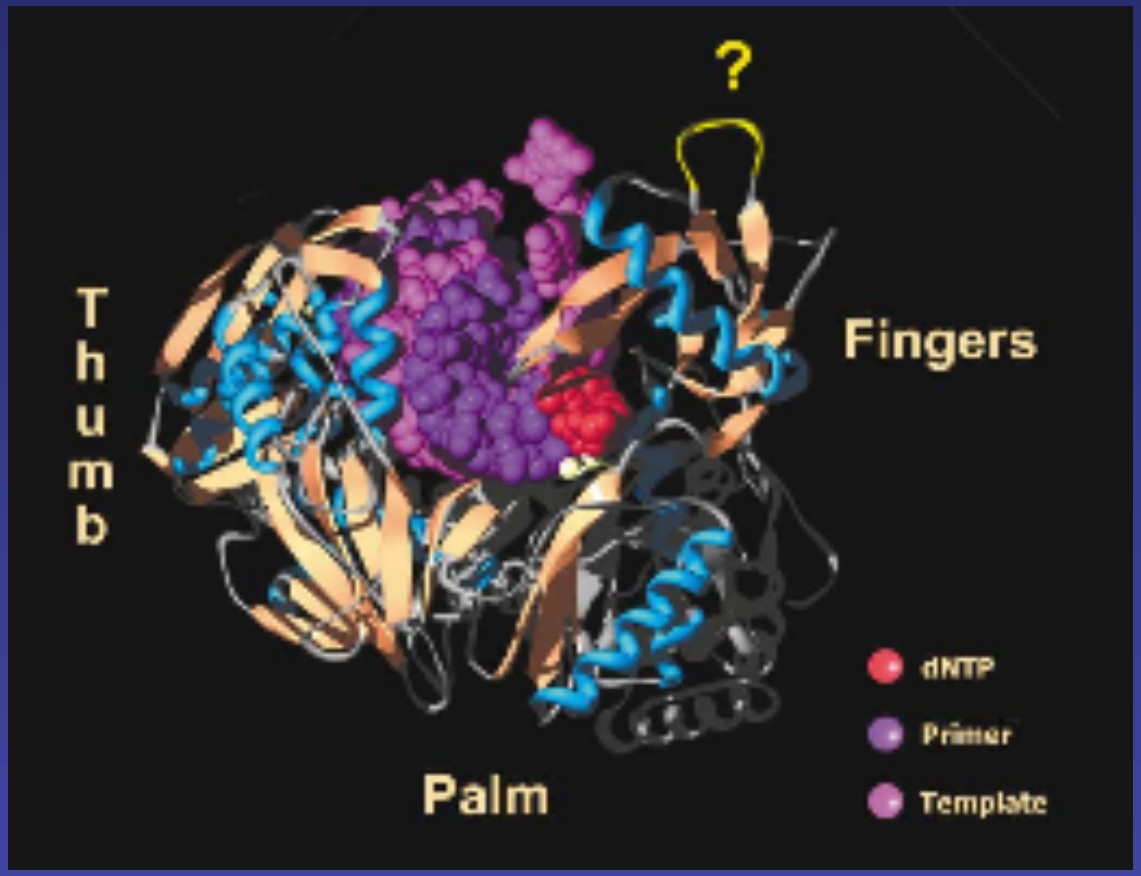
SAHF contain methyl K9H3
HP1 proteins
MacroH2A/H2B



Reverse transcription des telomeres par la telomerase



La telomerase est une reverse transcriptase



- Ribonucleoprotéine
- RNA 159 nts
- CAAUCCCAA
  TTAGGG