

# Le suicide des cellules

Jean-Claude AMEISEN

**Les cellules ne restent en vie qu'à condition de recevoir des signaux de survie émis par leur environnement.**

**Des anomalies de ces mécanismes seraient responsables de pathologies, telles que le cancer, le SIDA et les maladies neurodégénératives.**

**P**arce que chacun d'entre nous est une société cellulaire, toute question sur la maladie, le vieillissement et la mort nous conduit à une interrogation sur les mécanismes qui déterminent la vie et la mort des cellules qui nous composent.

Pendant longtemps, on a pensé que la mort des cellules, qu'elle soit massive ou limitée, intermittente ou quotidienne, ne pouvait résulter que d'agressions, du passage du temps, de maladies ou du vieillissement. C'est l'étude de la toute première étape de la vie qui a progressivement balayé ce dogme : le développement de l'embryon est caractérisé par des phénomènes spectaculaires et incessants de multiplication, de différenciation et de migration des cellules, qui aboutissent à la transformation de l'œuf originel, formé d'une seule cellule, en un être pluricellulaire complexe. Pourtant, durant cette période, surviennent, en l'absence de toute maladie et de tout vieillissement, des épisodes massifs de mort cellulaire.

Observés pour la première fois à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, ces phénomènes de mort cellulaire furent négligés, considérés comme la conséquence inévitable d'erreurs dues à l'énorme production de cellules qui caractérise la période embryonnaire, puis oubliés. Or, ces phénomènes de mort cellulaire surviennent dans toutes les espèces d'organismes pluricellulaires étudiées, dans de très nombreux organes, et se produisent aux mêmes endroits et aux mêmes moments dans tous les embryons d'une même espèce. Il y a une cinquantaine d'années, cette constatation a conduit les biologistes à envisager l'idée paradoxale que

la mort cellulaire fait partie intégrante du programme normal de développement de l'embryon. Cette hypothèse souleva de nombreuses questions quant au rôle possible de ce phénomène, à ses mécanismes et à son contrôle génétique.

Le premier rôle reconnu à la mort cellulaire fut celui de modeler, tel un sculpteur, la forme changeante de l'embryon par élimination de tissus. Ainsi, la mort cellulaire fait disparaître les tissus ancestraux qui n'ont plus de fonction dans l'espèce, comme la queue de l'embryon humain, et les tissus qui ont rempli leur rôle durant certaines étapes du développement, comme les branchies et la queue du têtard qui disparaissent lors de la métamorphose en grenouille. Chez les mammifères et les oiseaux, la mort cellulaire sculpte les pattes, et individualise les doigts (l'atténuation de ce phénomène aboutit à la formation des pattes palmées, chez les oiseaux aquatiques).

La mort cellulaire participe à l'ouverture des orifices du tube digestif, à la formation des reins, au remodelage des os et des cartilages et à la différenciation sexuelle. Il y a 30 ans, Richard Lockshin proposait le nom de mort cellulaire programmée pour désigner ces phénomènes de mort physiologique. La mort programmée peut être commandée par des signaux émis par l'organisme : les biologistes l'ont compris quand ils ont découvert le rôle essentiel de certaines hormones dans le déclenchement de cette mort au cours de la métamorphose des insectes et des batraciens. Pourtant, c'est l'étude de la formation du système immunitaire et du cerveau – les deux organes de régulation les plus éla-

borés des oiseaux et des mammifères – qui a révélé la complexité des mécanismes de mort cellulaire. Dans ces organes, la mort cellulaire fait partie d'un processus d'apprentissage et d'auto-organisation, dont l'effet n'est pas de sculpter une forme, mais de permettre l'émergence d'une fonction.

## Mort cellulaire et système immunitaire

L'efficacité remarquable de nos défenses contre la multitude des agents infectieux environnants est due à l'extraordinaire diversité des mécanismes de reconnaissance du système immunitaire. Chacun des quelques centaines de millions de lymphocytes qui le composent porte un récepteur qui lui est propre, et qui lui permet de reconnaître un agent infectieux capté par les cellules de l'organisme. Pour créer cette diversité, l'organisme utilise la formidable puissance du hasard : il permet à un nombre limité de gènes de s'associer de toutes les façons possibles.

Toutefois, cette solution crée un problème grave : un lymphocyte dont le récepteur a été produit à la suite d'une telle loterie risque de se tromper d'adversaire et d'attaquer les constituants de l'organisme. Chaque récepteur lymphocytaire doit être capable de distinguer les molécules qui appartiennent à l'individu (les molécules du soi) et qui ne doivent pas activer le système immunitaire, et les molécules des agents infectieux (le non-soi) qui doivent activer le système immunitaire : la survie de l'individu en dépend.

L'embryon n'a aucun moyen de distinguer *a priori* les récepteurs spécifiques du soi et du non-soi. Pendant la grossesse, à l'abri des agressions extérieures et des agents infectieux, l'embryon fait subir aux lymphocytes encore immatures une étape de sélection obligatoire, où la mort joue un rôle essentiel. Si un lymphocyte reconnaît trop bien certains constituants du corps, il risque, un jour, de les attaquer et de déclencher une maladie auto-immune : il est dangereux et doit mourir. Au contraire, si un lymphocyte ne reconnaît aucun constituant de l'orga-

nisme, il sera incapable d'interagir avec une cellule qui a capté un agent infectieux : il est inutile et doit aussi périr. Plus de 95 pour cent des lymphocytes meurent au cours de cette sélection. Ainsi, pour faire face à l'imprévisible (le monde multiple et changeant des agents infectieux), l'organisme utilise le hasard pour lever l'armée de lymphocytes la plus vaste possible. Mais pour soustraire de cette armée les éléments inutiles et dangereux, l'embryon rend les lymphocytes mortels, et les force à engager un dialogue avec les autres cellules : il n'accorde la survie qu'aux lymphocytes qui ont fait la preuve qu'ils seront capables d'exercer correctement leur fonction.

## Vie et mort des neurones

De même, dans le système nerveux, l'organisation extrêmement complexe du cerveau émerge d'un apprentissage fondé sur un dialogue entre les cellules et sanctionné par la mort. Dans l'embryon, les cellules nerveuses (les neurones) se multiplient, se déplacent et envoient des prolongements (les axones) qui leur permettent d'établir des connexions (les synapses) avec d'autres populations cellulaires (les muscles ou d'autres neurones) ; les neurones constituent ainsi, de proche en proche, les réseaux de communication qui permettent le fonctionnement du système nerveux. Dans la plupart des régions du système nerveux, un neurone sur deux en moyenne meurt pendant la période où s'établissent ces contacts.

Durant cette période, le destin des neurones – la survie ou la mort – dépend de leur capacité à établir un contact avec leur cible. Dès qu'un neurone établit ce contact, un signal de survie, produit par ses partenaires cellulaires, empêche la mise en route du programme de mort. Sont éliminés les neurones inutiles ayant établi des circuits peu performants qui parasiteraient les circuits efficaces, et les neurones dangereux ayant établi des connexions aberrantes avec des cellules qui ne sont pas des partenaires naturels et ne libèrent pas les signaux indispensables à leur survie.

Les circuits performants nés de ces dialogues élémentaires forment de multiples réseaux éphémères, dont la stabilisation détermine la survie des neurones. Ainsi naît le système nerveux, formé de quelques dizaines de milliards de neurones spécialisés, chacun étant en moyenne relié à une dizaine de milliers d'autres neurones. La quantité d'informations nécessaires à l'élaboration des systèmes immunitaire et nerveux dépasse les capacités de stockage du génome. Pour tourner cette difficulté, le programme génétique propose des règles incontournables et un mécanisme drastique de correction des erreurs. Parce qu'il oblige tous les partenaires cellulaires à engager un dialogue, chaque organe s'auto-organise et sélectionne, parmi toutes les configurations possibles, celle qui lui permet d'assurer au mieux sa fonction.

Ainsi, au cours du développement embryonnaire, le destin de chaque cellule n'est pas prédéterminé. C'est le langage

cellulaire – l'émission ou la réception de signaux spécifiques – qui détermine la survie ou la mort des cellules. Par quels mécanismes le dialogue qui s'établit entre les différentes populations cellulaires au cours du développement de l'embryon détermine-t-il la survie, ou la mort, des cellules? Comment les cellules meurent-elles? Il y a 25 ans, John Kerr et Andrew Wyllie, à l'Université d'Édimbourg, ont remarqué le caractère stéréotypé de la mort cellulaire programmée, très différent de l'aspect anarchique de la nécrose ; ils ont décrit ces caractéristiques sous le nom d'apoptose, d'après le mot grec désignant la chute des feuilles en automne.

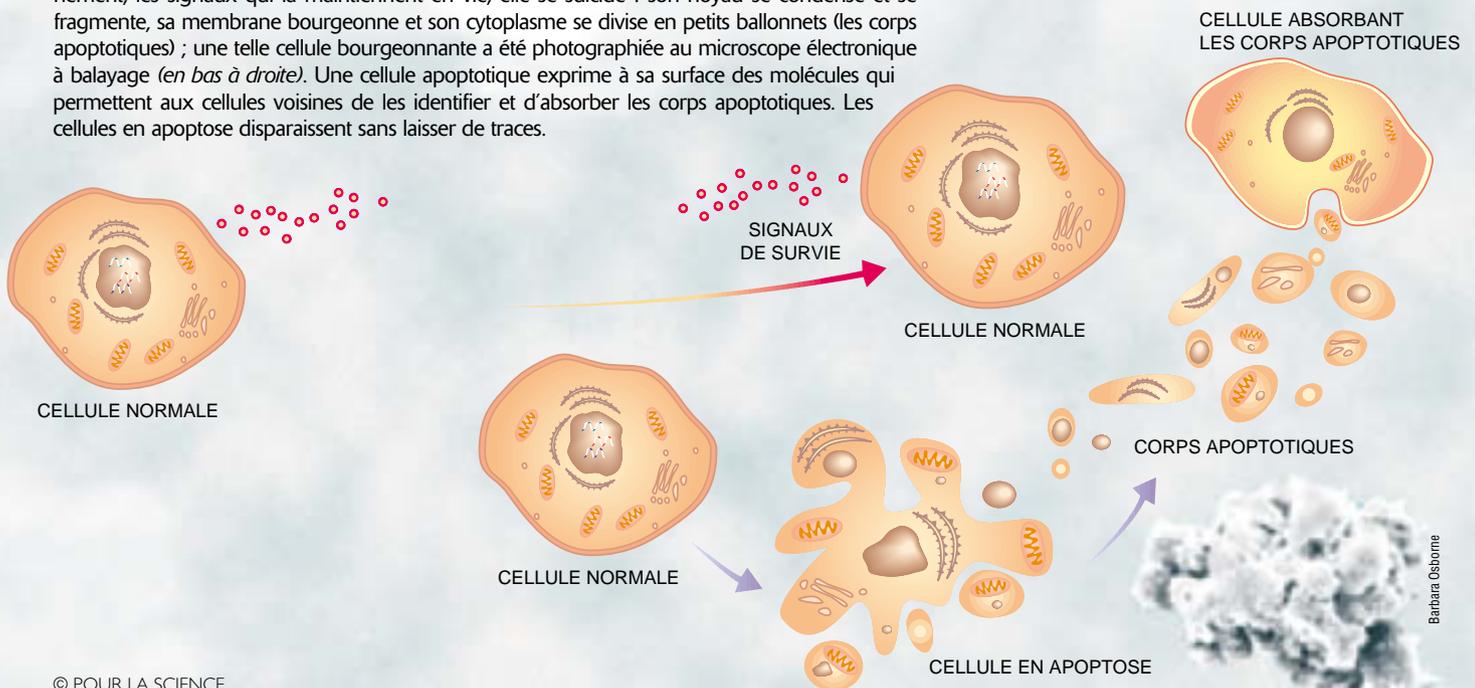
## Nécrose et apoptose

La nécrose est un phénomène de mort cellulaire connu depuis longtemps et associé à diverses maladies. La membrane des cellules est lésée par un poison ou par un agent infectieux ; les cellules gonflent ; la membrane se rompt et les enzymes toxiques contenues dans les cellules sont libérées ; ces substances tuent les cellules environnantes, déclenchant une réaction inflammatoire et une cicatrisation fibreuse (un tissu fibreux anormal se forme) qui dénature l'architecture du tissu et de l'organe.

La mort cellulaire programmée est de nature très différente : des millions de cellules meurent en quelques heures sans entraîner ni inflammation ni lésion dans les tissus où elles disparaissent.

Parce qu'elle constitue un phénomène rapide et discret, la mort cellu-

**1. UNE CELLULE** est sans cesse entre la vie et la mort. Quand elle ne reçoit pas, de son environnement, les signaux qui la maintiennent en vie, elle se suicide : son noyau se condense et se fragmente, sa membrane bourgeonne et son cytoplasme se divise en petits ballonnets (les corps apoptotiques) ; une telle cellule bourgeonnante a été photographiée au microscope électronique à balayage (*en bas à droite*). Une cellule apoptotique exprime à sa surface des molécules qui permettent aux cellules voisines de les identifier et d'absorber les corps apoptotiques. Les cellules en apoptose disparaissent sans laisser de traces.



laire programmée est difficile à détecter. La cellule qui commence à mourir se détache des cellules voisines, puis se désintègre de façon ordonnée : son noyau se condense, puis se fragmente, les chromosomes et le génome se brisent en fragments réguliers, et le cytoplasme se divise en ballonnets, rapidement ingérés par les cellules voisines. La surface cellulaire prend un aspect «bouillonnant», mais la membrane de la cellule ne se rompt pas, évitant toute libération de constituants intracellulaires toxiques dans l'environnement. L'expression de certaines molécules à la surface de la cellule mourante permet aux cellules voisines ou à des macrophages de les identifier et de les ingérer. Différence essentielle entre apoptose et nécrose : la mort programmée résulte non pas d'une destruction cellulaire, mais de la mise en œuvre par la cellule elle-même d'un processus d'autodestruction.

Il y a une vingtaine d'années, on a montré que l'on peut enrayer les mécanismes de mort cellulaire programmée au moyen de substances chimiques qui interdisent à la cellule d'exprimer ses gènes et de synthétiser des protéines. Un nouveau concept naissait : celui de suicide cellulaire. En réaction à un signal donné, les cellules participent à leur propre destruction. On pense aujourd'hui que les armes de l'autodestruction existent, sous forme inactive, dans la plupart des cellules, prêtes à être utilisées dès qu'elles reçoivent le signal adéquat. La décision de vie ou de mort dépend de l'environnement extérieur de

la cellule. Des signaux de survie, dont la nature varie à mesure que les cellules acquièrent des propriétés nouvelles, peuvent bloquer le déclenchement du suicide. Le destin de chaque cellule – celui de chaque organe – dépend en permanence de la qualité du dialogue que les cellules ont engagé avec leurs partenaires et qui, seul, permet de prolonger leur survie.

## Les gènes du suicide cellulaire

C'est l'étude d'un des plus petits organismes pluricellulaires, un ver transparent (le nématode *Caenorhabditis elegans*), qui a permis, il y a plus de 10 ans, à Robert Horvitz de l'Institut de technologie du Massachusetts d'apporter la première preuve que le suicide cellulaire est commandé par des gènes. Sur les 1 090 cellules produites pendant le développement embryonnaire de *Caenorhabditis elegans*, 131 meurent, certaines moins d'une heure après le dédoublement cellulaire qui leur a donné naissance.

L'analyse de mutants génétiques de *Caenorhabditis elegans* a permis l'identification d'une quinzaine de gènes, dont l'expression commande toutes les étapes du suicide cellulaire : certains interviennent dans la décision de la cellule de s'engager ou non dans la voie du suicide ; certains participent directement à l'autodestruction ; d'autres enfin permettent l'ingestion des cellules en apoptose par les cellules voisines.

Trois gènes jouent un rôle essentiel dans la régulation de la mort cellulaire :

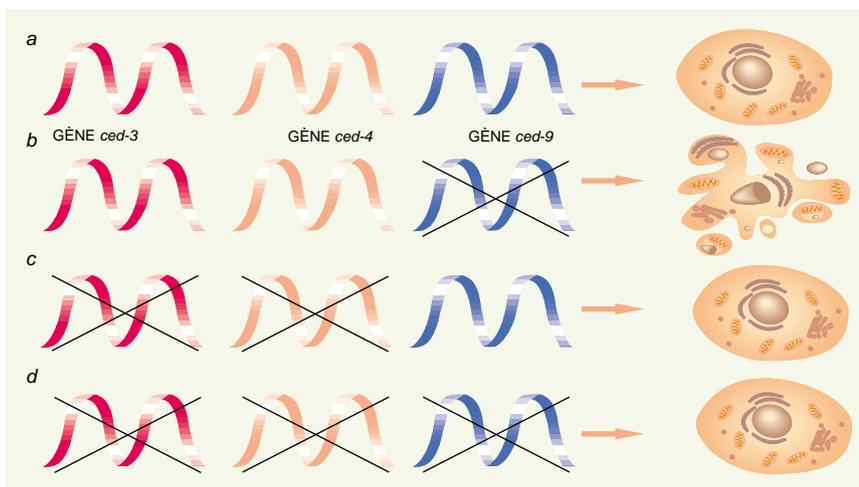
*ced-3* et *ced-4*, dont l'expression provoque la mort cellulaire, et *ced-9*, dont l'expression empêche cette mort. *Caenorhabditis elegans* perd 131 cellules au cours du développement embryonnaire normal parce que *ced-3* et *ced-4* s'expriment dans ces cellules, tandis que *ced-9* n'est pas activé. Dans les 959 cellules qui survivent, *ced-9* empêche *ced-3* et *ced-4* d'entraîner la mort.

Dans les mutants où soit *ced-3* soit *ced-4* (soit les deux) sont incapables de fonctionner, l'ensemble des 1 090 cellules survit ; inversement, dans les mutants génétiques où *ced-9* ne s'exprime pas, l'ensemble des cellules de l'embryon meurt. Enfin, dans les mutants où ni *ced-3*, ni *ced-4*, ni *ced-9* ne s'expriment, aucune cellule ne meurt au cours du développement ; l'expression de *ced-3* et de *ced-4* est donc nécessaire, mais non suffisante, pour déclencher la mort : leur action ne s'exerce qu'en l'absence d'expression de *ced-9*. *Ced-3* est l'exécuteur de la mort. Il code une cystéine protéase (ou caspase), une enzyme qui découpe certaines protéines en petits morceaux. Cette cystéine protéase est fabriquée sous forme de précurseur inactif : la protéine *Ced-4* est nécessaire pour la transformer en exécuteur ; et c'est sur *Ced-4* que *Ced-9*, l'antagoniste, exerce son effet de frein.

Ainsi certains gènes ont pour fonction d'interrompre prématurément la vie d'une cellule, et d'autres de lui permettre de survivre. Les gènes de survie ont un effet dominant : c'est seulement en l'absence des molécules codées par les gènes tueurs entraînent le suicide.

Quels sont les gènes qui contrôlent la mort cellulaire dans les organismes plus complexes que *Caenorhabditis elegans*? L'homme a des gènes très semblables aux gènes *ced-3*, *ced-4* et *ced-9* de *Caenorhabditis elegans*. Ainsi les gènes qui contrôlent le suicide cellulaire ont été conservés au cours de l'évolution, ce qui suggère qu'ils ont joué un rôle essentiel dans le développement embryonnaire de toutes les espèces.

On a longtemps pensé que ces programmes de suicide cellulaire n'étaient opérationnels que pendant la période du développement embryonnaire. Cette idée tenait à des facteurs expérimentaux (les phénomènes d'apoptose sont difficiles à mettre en évidence quand ils ne sont pas massifs et simultanés), et surtout à des facteurs psychologiques (les biologistes acceptaient mal une telle



**2. CHEZ LE VER *Caenorhabditis elegans***, lorsque les gènes *ced-3*, *ced-4* et *ced-9* s'expriment, les cellules survivent (a). Quand *ced-9* ne s'exprime pas, la cellule se suicide (b). Quand *ced-3* et/ou *ced-4* ne s'expriment pas, mais que *ced-9* est activé, la cellule survit (c). Dans les mutants où aucun de ces gènes ne s'exprime (d), toutes les cellules survivent. Ainsi, l'expression des gènes *ced-3* et *ced-4* provoque la mort, tandis que celle de *ced-9* l'empêche. Le gène *ced-4* est l'activateur obligatoire de *ced-3*, et c'est sur *ced-4* que *ced-9* exerce son effet inhibiteur.

précarité des cellules chez l'adulte). Ce sont les recherches sur les mécanismes de certaines maladies, telles que le cancer et le SIDA, qui ont révélé que les programmes de suicide cellulaire continuaient à jouer un rôle déterminant tout au long de l'existence.

## Mort cellulaire chez l'adulte

Dans toutes les populations cellulaires d'un organisme, le nombre de cellules résulte d'un équilibre entre les phénomènes de multiplication et de suicide des cellules. Les signaux qui assurent la survie cellulaire, en empêchant le déclenchement du suicide cellulaire, ne sont pas obligatoirement des facteurs de croissance, c'est-à-dire des molécules qui déclenchent la multiplication cellulaire. Toutes les cellules de mammifères étudiées jusqu'à présent, qu'elles proviennent d'un embryon, d'un enfant ou d'un adulte, s'autodétruisent dès qu'elles sont privées de contacts avec d'autres cellules ; la survie de chacune des cellules de l'organisme dépend de la réception permanente, ou à intervalles réguliers, de signaux de survie émis par d'autres cellules et qui empêchent la mise en route du programme de suicide cellulaire.

Un tel mode de fonctionnement lie étroitement le destin de chaque cellule à celui de l'organisme tout entier. Il permet à l'organisme d'adapter la taille d'une population cellulaire à ses besoins : par exemple, lors d'une infection, le nombre des lymphocytes augmente brutalement, mais, une fois l'infection jugulée, la situation se normalise par un phénomène massif de suicide cellulaire qui n'épargne qu'un petit pourcentage de lymphocytes spécifiques de l'agent infectieux, garants de la mémoire immunologique.

Le même phénomène participe à l'expansion et à la contraction régulière de certains organes : le remodelage cyclique de l'utérus, qui survient chez la femme en l'absence de fécondation, résulte d'épisodes réguliers de suicide cellulaire, liés à la chute brutale des hormones sexuelles qui bloquent le suicide cellulaire durant 21 jours. Enfin, la mort cellulaire programmée permet, nous le verrons, l'élimination de cellules devenues anormales et constituant, de ce fait, un danger pour l'organisme, qu'il s'agisse de cellules infectées, de cellules présentant des anomalies génétiques, ou de cellules en voie de cancé-

risation. Ainsi, la survie ou la mort d'une cellule résulte d'une combinaison de facteurs internes (la nature des gènes qui s'expriment) et de facteurs externes (la nature des signaux reçus). Certains signaux augmentent la probabilité de déclenchement du suicide, tandis que d'autres signaux la diminuent.

## Le déclenchement de la mort

Comment les signaux émis ou reçus déterminent-ils la vie ou la mort des cellules? Dans les cellules de mammifères, on connaît plusieurs situations qui augmentent la probabilité de survenue d'un suicide cellulaire. Dans la première, déjà décrite, la cellule ne reçoit pas assez de signaux de survie, de sorte que l'expression des gènes inhibiteurs du suicide, tels que *bcl-2* (un homologue humain du gène *ced-9*), diminuent.

Dans la deuxième situation, la cellule reçoit des signaux qui entraînent l'expression des gènes qui, à leur tour, déclenchent la multiplication cellulaire. Ces gènes sont des proto-oncogènes, tels que *c-myc*. Paradoxalement, ces signaux – et l'expression de *c-myc* – déclenchent aussi le suicide cellulaire. Toute cellule qui reçoit les signaux de multiplication s'autodétruit, sauf si elle reçoit en même temps – ou auparavant – des signaux de survie, qui déclenchent l'expression de gènes réprimant le suicide cellulaire, tels que *bcl-2*. Plus une cellule est engagée dans la voie de la multiplication, plus elle a besoin de signaux de survie pour ne pas s'autodétruire. Ce contrôle drastique de la multiplication cellulaire, longtemps méconnu, est un des principaux mécanismes qui évitent le développement des cancers, comme nous le verrons plus loin.

Enfin, une troisième catégorie de signaux favorise le déclenchement de la mort : ce sont des molécules de surface qui agissent lors des contacts entre cellules ou qui sont libérées dans le milieu et se fixent sur les récepteurs de surface des cellules cibles. Les membres les plus étudiés de cette famille sont deux molécules exprimées, notamment, par les cellules du système immunitaire : le facteur nécrosant des tumeurs, le TNF, et le ligand du récepteur Fas. Là encore, la cellule s'autodétruit, sauf si elle exprime des gènes, tels que *bcl-2*, qui répriment le suicide.

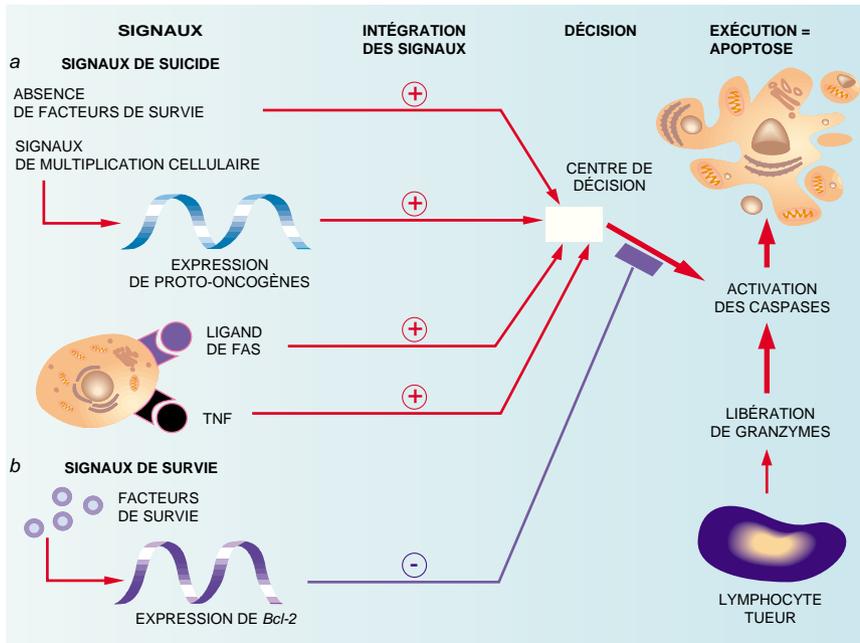
Ainsi, la survie ou la mort d'une cellule dépend non seulement de la nature des signaux qu'elle reçoit à un moment



**3. LA MORT CELLULAIRE** est indispensable à la formation de l'embryon. Elle intervient pour façonner le cerveau, le système immunitaire ou encore les doigts. Un embryon de quelques semaines (*en haut*) a les doigts reliés par une membrane. Les cellules qui la constituent s'autodétruisent, laissant les doigts bien séparés (*en bas*).

donné, mais aussi de ceux qu'elle a reçus auparavant : la survie ou la mort d'une cellule dépend à la fois de sa situation présente et de son histoire passée.

Pourtant, exception à cette règle, le système immunitaire peut obliger une cellule à s'autodétruire, indépendamment de la nature des signaux qu'elle a reçus de son environnement et des gènes de survie qu'elle exprime. Lorsque des agents infectieux, tels que les virus, certaines bactéries, et de nombreux parasites, sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'organisme, le système immunitaire les détruit en forçant les cellules infectées au suicide. C'est aussi en déclenchant leur suicide qu'il élimine les cellules cancéreuses. Pour ce faire, les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques) libèrent, au contact des cellules qu'ils reconnaissent comme anormales ou infectées, des protéines (des granzymes et des perforines) qui pénètrent dans la cellule cible. Les granzymes activent directement, en les coupant, les précurseurs inactifs des caspases (les exécuteurs du suicide) de la cellule anormale. La plupart des mécanismes régulateurs du suicide sont court-circuités. Ce mécanisme a un intérêt considérable : lorsque le système



**4. LE SUICIDE CELLULAIRE** est commandé par divers signaux. Les signaux de suicide (a) sont, notamment, une absence de facteurs de survie, ou bien des signaux de la multiplication cellulaire qui déclenchent l'expression de proto-oncogènes, ou encore deux molécules nommées ligand de Fas et TNF (facteur nécrosant des tumeurs) : ils favorisent le déclenchement du suicide cellulaire. Toutefois, des facteurs de survie (b), qui déclenchent l'expression de gènes tels que *bcl-2*, bloquent le suicide cellulaire, notamment en s'opposant à l'activation ou aux effets des caspases. Les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques) court-circuitent tous ces mécanismes en libérant des enzymes (les granzymes) qui pénètrent dans la cellule cible et activent directement les caspases.

immunitaire identifie une cellule anormale ou infectée, c'est de lui seul que doit dépendre l'arrêt de mort de la cellule cible, et non de la nature des signaux que la cellule a reçus de son environnement. Toutefois, et nous y reviendrons, certains virus ont réussi à trouver des parades pour échapper à cette stratégie.

Les mécanismes moléculaires qui déterminent la décision de survie ou de mort des cellules de mammifères se sont révélés beaucoup plus complexes que ne le laissaient soupçonner les résultats obtenus par l'étude de *Caenorhabditis elegans*. La famille des caspases humaines (les homologues humains de *ced-3*), qui déclenchent la machinerie d'autodestruction, compte au moins dix membres. Ils sont capables d'interagir en cascade, et certains semblent capables d'exercer sur les autres des effets tantôt activateurs, tantôt inhibiteurs. Cependant des travaux récents suggèrent que les caspases ne seraient pas indispensables, dans tous les cas, au déclenchement du suicide, et que certaines pourraient avoir d'autres fonctions que de tuer la cellule. Les caspases ne sont peut-être que des régulateurs, en amont d'une machinerie d'autodestruction qu'il reste à découvrir.

Un même degré de complexité est apparu dans les homologues humains du gène *ced-9*. Aujourd'hui, on en connaît dix membres, qui composent la famille *bcl-2*. Cette famille est composée de deux sous-familles antagonistes : une sous-famille, comprenant *bcl-2* et *bcl-xl*, favorise la survie ; l'autre, comprenant *bax* et *bad*, déclenche le suicide. Les protéines, codées par ces deux sous-familles de gènes antagonistes, se lient les unes aux autres, se neutralisant, et le rapport de leur quantité respective détermine le seuil de déclenchement du suicide. Enfin, un homologue humain du gène *ced-4*, *apaf-1*, a été découvert il y a quelques mois.

Depuis deux ans, de nouveaux participants au contrôle du suicide ont été identifiés : les mitochondries, les descendants des symbiotes bactériens qui assurent, dans nos cellules, les fonctions respiratoires. Le déclenchement du suicide semble nécessiter la libération de protéines – dont le cytochrome C – qui, normalement, restent localisées à l'intérieur des mitochondries. Une fois libérées dans le cytoplasme de la cellule, certaines de ces protéines, avec *Ced-4*, activeraient les caspases ; d'autres protéines d'origine mitochondriale pourraient déclencher directement un phéno-

mène de mort, indépendamment des caspases. Les protéines antagonistes de la famille *Ced-9*, qui empêchent (*Bcl-2*) ou déclenchent (*Bax*) le suicide, sont en compétition pour se fixer à la paroi externe de la mitochondrie, contrôlant l'ouverture des pores de sa membrane et la libération des protéines contenues dans la mitochondrie.

Ainsi le contrôle du suicide des cellules se révèle aussi complexe que celui de leur différenciation et de leur multiplication. Le dérèglement des mécanismes du suicide cellulaire est-il à l'origine de certaines pathologies ? En 1990, j'ai proposé que les maladies, dont le SIDA, caractérisées par la disparition de certaines populations cellulaires, pourraient résulter d'anomalies du fonctionnement des programmes de suicide cellulaire.

## Apoptose et maladies

Au cours du SIDA, le nombre des lymphocytes *T CD4+* et celui des neurones cérébraux (qui ne sont pas infectés par le virus) diminuent, ce qui aboutit à un déficit immunitaire et, dans certains cas, à une atrophie cérébrale et à une démence. Lors des hépatites virales, les cellules du foie (les hépatocytes) disparaissent brutalement ; parfois, le tissu hépatique est détruit progressivement et une cirrhose apparaît ; l'alcoolisme chronique a les mêmes effets. L'infarctus du myocarde et les embolies cérébrales conduisent à la mort de cellules cardiaques ou neuronales. D'autres maladies résultent de la disparition de certaines populations de neurones : les amyotrophies spinales de l'enfant, responsables de paralysies, ainsi que de nombreuses maladies dégénératives du système nerveux, qui entraînent un vieillissement cérébral prématuré, telles que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et les maladies à prions.

Dans toutes ces maladies, des travaux récents indiquent que la disparition excessive des cellules est associée à des phénomènes anormaux de suicide cellulaire. On commence à en connaître certains mécanismes. Ainsi les produits de l'expression de certains gènes du virus du SIDA (*gp120*, *Tat* et *Vpr*) favoriseraient le déclenchement du suicide cellulaire ; la surexpression du ligand de Fas déclencherait la disparition des cellules du foie au cours des hépatites. Les amyotrophies spinales de l'enfant sont dues à des mutations inactivant des gènes (*naip* et *smm*) qui, normalement, empêchent le suicide de certains neurones.

Ainsi, la mort anormale de certaines populations cellulaires au cours de ces maladies ne serait pas due, comme on le pensait naguère, à des phénomènes de destruction cellulaire, mais à l'absence d'expression de gènes qui, normalement, bloquent le suicide cellulaire. Inversement, d'autres maladies sont dues à une augmentation anormale du nombre de certaines populations cellulaires. Une augmentation du nombre de cellules résulte soit d'un excès de la multiplication cellulaire, soit d'un suicide cellulaire insuffisant. Aujourd'hui, on sait que le blocage excessif des programmes de suicide cellulaire joue un rôle essentiel dans ces maladies, notamment dans les cancers.

On a longtemps cru que la transformation cancéreuse d'une cellule résultait uniquement de l'expression anormale de proto-oncogènes, des gènes qui déclenchent la multiplication cellulaire. Plusieurs découvertes ont remis en question ces dogmes : premièrement, le gène *bcl-2*, dont l'expression anormale est à l'origine des cancers lymphocytaires humains les plus fréquents, ne déclenche pas la multiplication cellulaire, mais inhibe le déclenchement du suicide. Deuxièmement, l'expression anormale de proto-oncogènes suffit, à elle seule, à déclencher le suicide cellulaire. Ces gènes n'entraînent la multiplication cellulaire qu'à condition que d'autres gènes soient aussi exprimés pour bloquer le suicide cellulaire. Ainsi, l'inhibition anormale du suicide cellulaire est une étape essentielle de la cancérisation.

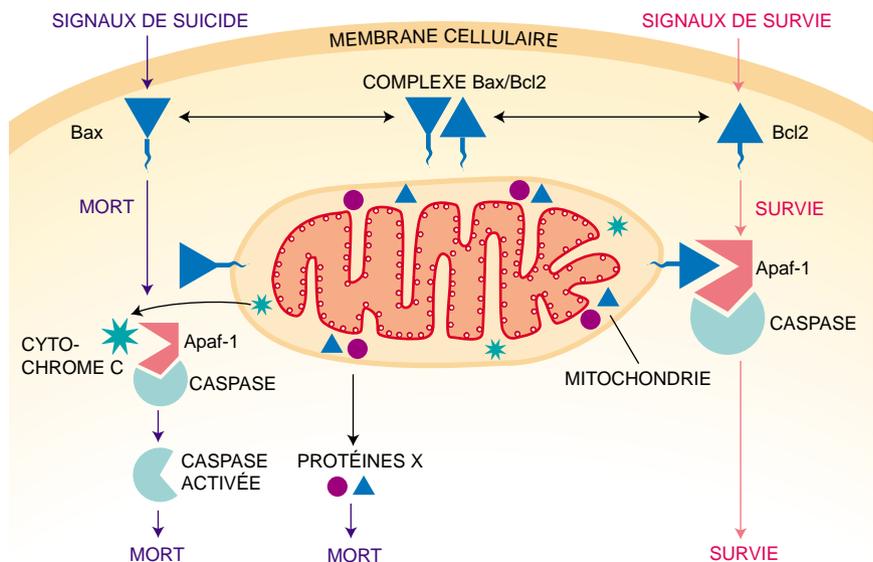
La transformation cancéreuse peut être liée à l'inactivation anormale d'une autre famille de gènes, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs, qui, normalement, freinent la multiplication cellulaire. Or, le gène suppresseur de tumeur *p53*, dont l'inactivation par mutation survient dans plus de la moitié des cancers humains, participe au déclenchement du suicide cellulaire. Comme l'activation du gène *bcl-2*, l'inactivation du gène *p53* favorise la survie anormale des cellules. Le gène *p53* veille à l'intégrité du génome cellulaire : lorsque survient une altération génétique, il oblige la cellule soit à interrompre sa multiplication et à réparer la lésion génétique, soit à déclencher son suicide. Les mutations inactivant le gène *p53* permettent aux cellules lésées de se multiplier et de subir de nouveaux remaniements génétiques qui favorisent la transformation tumorale. La plupart des traitements anticancé-

reux, de la radiothérapie aux chimiothérapies, agissent en forçant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Toutefois, l'accumulation d'altérations génétiques, en inhibant le suicide, favorise la résistance aux traitements anticancéreux.

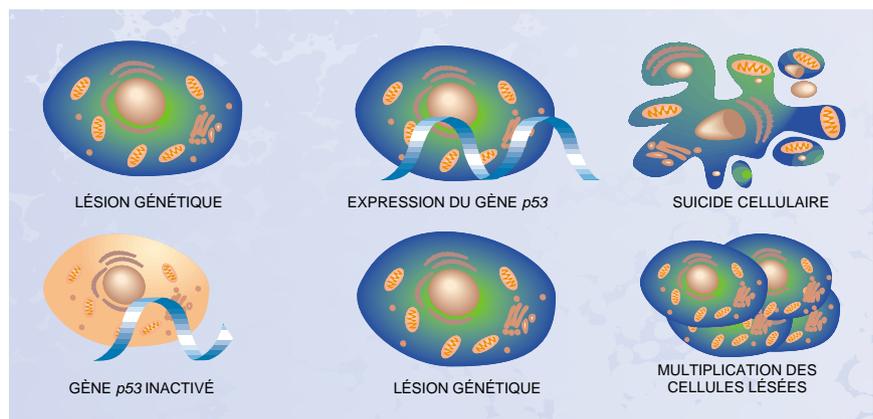
Le blocage anormal des programmes de suicide cellulaire participe aussi à la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme, un des mécanismes qui font la gravité des cancers. Une cellule normale qui migre dans un organe autre que le sien s'y suicide, parce qu'elle n'y trouve pas les signaux de survie nécessaires au blocage de son programme

d'autodestruction. En revanche, une cellule cancéreuse dont le programme de suicide est bloqué peut survivre en l'absence de signaux appropriés, et coloniser de nouveaux organes en formant des métastases. Tous les intermédiaires existent, entre les tumeurs dont les cellules meurent en grand nombre, mais se multiplient plus qu'elles ne meurent, et les tumeurs les plus agressives, dont les cellules se multiplient sans mourir.

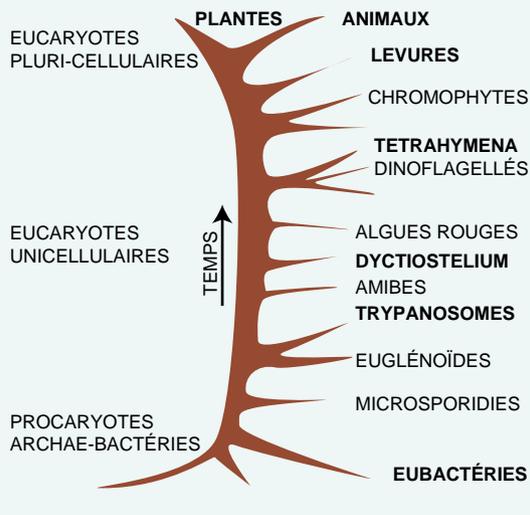
Toutes les tumeurs, une fois qu'elles ont atteint une certaine taille, ont besoin de construire, et d'attirer à elles un réseau de nouveaux vaisseaux sanguins



**5. LA BALANCE *bcl-2/bax*,** un des modules de contrôle de la survie ou du suicide. Les signaux de survie déclenchent la fabrication ou l'activation de la protéine Bcl-2, tandis que les signaux de suicide déclenchent celle de la protéine Bax. Les protéines Bcl-2 et Bax, aux fonctions antagonistes, se lient et se neutralisent. L'excès de Bcl-2 détermine la survie, l'excès de Bax, la mort. Bcl-2 et Bax peuvent toutes deux se fixer à la surface des mitochondries. Le complexe Bcl-2/Apaf-1/caspase empêche la mort. Bax entraîne la libération, par la mitochondrie, soit du cytochrome C qui, avec Apaf-1, active les caspases, soit de protéines X, qui déclenchent un phénomène de mort indépendant des caspases.



**6. LE GÈNE *p53*** est un des gardiens de l'intégrité du génome : lorsqu'une cellule subit une lésion génétique, il s'exprime et déclenche le suicide (*en haut*). En revanche, lorsque ce gène est inactivé, les cellules génétiquement lésées se multiplient à l'excès, subissant des altérations chromosomiques qui ne sont pas éliminées. Dans plus de la moitié des cancers humains, le gène suppresseur de tumeur *p53* est inactivé par mutation.



**7. DANS L'ARBRE PHYLOGÉNÉTIQUE** de l'évolution du vivant, des organismes appartenant à diverses branches (*en caractères gras*) présentent des formes de mort cellulaire programmée. On estime que les bactéries sont apparues entre 3 et 4,5 milliards d'années, les premiers eucaryotes unicellulaires, il y a environ 2 ou 3 milliards d'années, et les organismes pluricellulaires entre 800 millions d'années et un milliard d'années.

pour se nourrir. Des travaux récents ont révélé que des molécules qui provoquent le suicide des cellules endothéliales composant ce réseau de nouveaux vaisseaux entraînent, indirectement, le suicide des cellules cancéreuses, soudain privées de l'apport sanguin indispensable à leur survie : elles conduisent alors à la disparition de la tumeur. Ces travaux pourraient ouvrir une nouvelle voie thérapeutique anticancéreuse.

Le dérèglement des programmes de suicide cellulaire joue aussi un rôle essentiel dans les maladies infectieuses. Le déclenchement des mécanismes de suicide cellulaire dans les cellules infectées et dans les cellules avoisinantes, après pénétration d'un agent infectieux, représente, pour l'hôte, un mécanisme de défense ancestral ; cette « stratégie de la terre brûlée » empêche l'agent infectieux de le coloniser. Toutefois, de nombreux virus ont contre-attaqué en exprimant des gènes qui bloquent le suicide des cellules qu'ils infectent. Le virus d'Epstein-Barr (l'agent de la mononucléose infectieuse) exprime deux gènes qui inhibent le suicide cellulaire, *bhrf-1*, qui ressemble à *bcl-2* et exerce la même action, et *lmp-1*, qui déclenche l'expression de *bcl-2* dans la cellule infectée. Le papillomavirus (à l'origine de certains cancers génitaux) exprime le gène *e6*, qui dégrade la protéine codée par le gène *p53*. L'adénovirus exprime à la fois le gène *e1a* qui déclenche la multiplication de la cellule infectée, mais aussi (comme les proto-oncogènes) le suicide cellulaire, et le

gène *e1b*, qui inactive *p53* et prévient le suicide. Ainsi, le virus entraîne la survie et la multiplication de la cellule infectée, et se propage. D'autres virus, tels que le virus du SIDA, expriment des gènes qui provoquent, par des mécanismes indirects, le suicide de lymphocytes non infectés, et perturbent les défenses immunitaires. Outre ces virus, des bactéries et des parasites peuvent aussi dérégler les programmes de suicide, soit dans les cellules infectées, soit dans des cellules non infectées. Ainsi, l'activation ou l'inhibition des phénomènes de suicide cellulaire déterminerait la persistance ou l'élimination des agents infectieux et pourrait être utilisée comme une nouvelle cible pour le traitement des maladies infectieuses.

Enfin, existe-t-il une relation entre les programmes de suicide cellulaire et le vieillissement de nos corps, cette frontière floue et ultime entre la santé et la maladie ? Le vieillissement résulte-t-il uniquement d'une accumulation d'erreurs au cours du temps, ou est-il, en partie, génétiquement programmé ? Existe-t-il des liens entre les gènes qui contrôlent la sénescence et ceux qui contrôlent le suicide cellulaire ? Ces questions fascinantes n'ont pas encore de réponse.

## Suicide cellulaire et Évolution

La découverte que toutes nos cellules sont programmées pour s'autodétruire et que leur survie dépend en permanence de la répression de ce programme par des signaux de l'environnement a profondément changé notre conception du fonctionnement de nos corps.

À quel moment de l'évolution les premiers gènes permettant à une cellule de s'autodétruire sont-ils apparus ? La plupart des biologistes pensaient que les programmes de suicide cellulaire et la régulation « sociale » de la survie et de la mort des cellules ne pouvaient être que contemporains de l'émergence des organismes pluricellulaires. En d'autres termes, la précarité et « l'altruisme » cellulaire seraient apparus lorsque les cellules se sont condamnées à vivre ensemble dans des corps. Nos recherches, ainsi que celles d'autres équipes, ont montré que l'origine des programmes de suicide cellulaire est beaucoup plus ancienne : ces programmes sont opérationnels dans des organismes unicellulaires, eucaryotes et bactéries.

Ainsi, les gènes qui contrôlent la vie et la mort cellulaire sont ancrés au cœur

des incarnations ancestrales du vivant et ont sans doute joué un rôle essentiel dans la succession de combats et de symbioses qui ont construit l'interdépendance et la complexité des cellules et des sociétés cellulaires qui nous ont donné naissance.

L'étude du suicide cellulaire nous révèle qu'au plus intime de nous-mêmes, nos gènes entretiennent avec la mort une relation active, étrange et complexe, qui fait partie intégrante de notre vie. Depuis toujours, l'homme a rêvé de prolonger ses jours, comme, depuis toujours, il a songé à s'élever dans les airs. Ce n'est que lorsqu'il a cessé de se révolter contre les forces qui le maintenaient au sol et qu'il a commencé à les comprendre, que le rêve de voler est devenu réalité, et que l'homme a pu utiliser les lois de la pesanteur à son profit pour reculer les frontières de son univers. Qu'il s'agisse de la longévité de nos cellules ou de notre propre longévité, il est probable que notre capacité à en repousser les frontières dépendra de notre aptitude à comprendre les mécanismes moléculaires qui gouvernent la mort, au lieu de vouloir seulement leur résister. S'il se confirme que le dérèglement des programmes de suicide cellulaire joue un rôle essentiel dans le maintien et le dérèglement des grands équilibres de notre organisme, l'élaboration de stratégies thérapeutiques capables de modifier ces programmes sera un des grands enjeux de la médecine de demain.

---

J.-C. AMEISEN est professeur des universités-praticien hospitalier à l'Université de Paris 7, Faculté de médecine Xavier Bichat, et responsable du CIF 9707 de l'INSERM « Mort cellulaire programmée, pathogenèse du sida, et interactions hôtes/agents infectieux » à l'hôpital Bichat.

J.-C. AMEISEN, J. ESTAQUIER et T. IDZIOREK, *From AIDS to Parasite Infection : Pathogen-mediated Subversion of Programmed Cell Death as a Mechanism for Immune Dysregulation*, in *Immunological Reviews*, vol. 142, pp. 9-51, 1994.

C.B. THOMPSON, *Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease*, in *Science*, vol. 267, pp. 1456-1462, 1995.

J.-C. AMEISEN, *The Origin of Programmed Cell Death*, in *Science*, vol. 272, pp. 1278-79, 1996.

M. D. JACOBSON, M. WEIL et M. C. RAFF, *Programmed Cell Death in Animal Development*, *Cell*, vol. 88, pp. 347-54, 1997.

M. HENGARTNER, *Death Cycle and Swiss Army Knives*, in *Nature*, vol. 391, pp. 441-42, 1998.

---