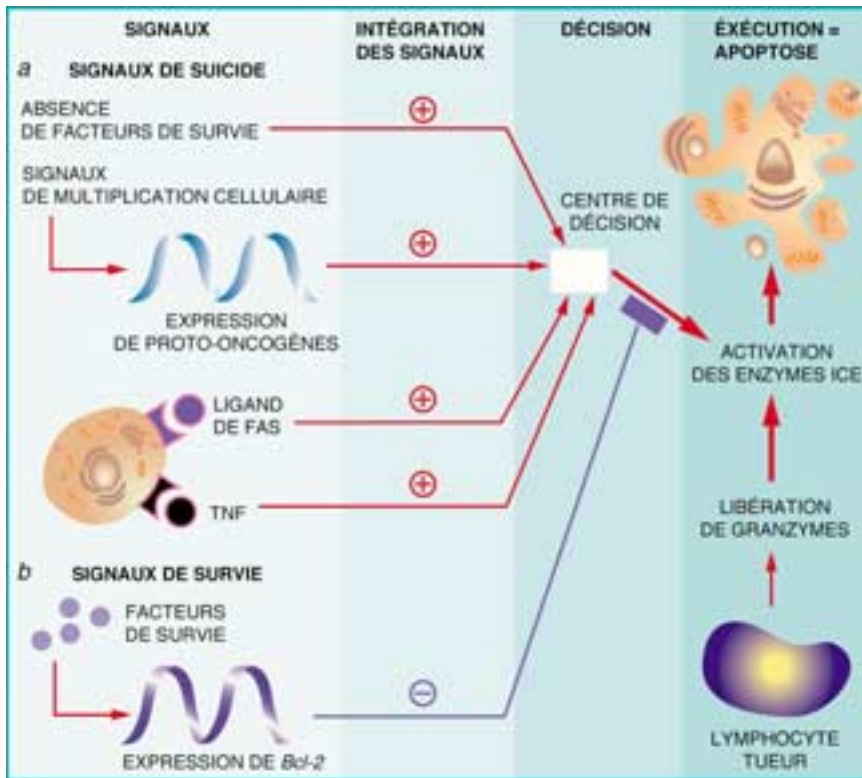




4. LE SUICIDE CELLULAIRE est commandé par divers signaux. Les signaux de suicide (a) sont, notamment, une absence de facteurs de survie, les signaux de la multiplication cellulaire qui déclenchent l'expression de proto-oncogènes, ou encore deux molécules nommées le ligand de Fas et le TNF (le facteur nécrosant des tumeurs) : ils favorisent le déclenchement du suicide cellulaire, car ils activent les enzymes de la famille ICE. Toutefois, des facteurs de survie (b), qui déclenchent l'expression de gènes tels que *Bcl-2*, s'opposent à l'activation ou aux effets des enzymes ICE et peuvent bloquer le suicide cellulaire. 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 enzymes ICE.

Un tel mode de fonctionnement lie très étroitement le destin de chaque cellule à celui de l'organisme tout entier. Il permet à l'organisme d'adapter rapidement la taille d'une population cellulaire à ses besoins : par exemple, lors d'une infection, le nombre des lymphocytes augmente notablement, 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.

De même, ce 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 présentant, 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 cancérisation. 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 ? Chez *Caenorhabditis elegans* et chez la drosophile, l'expression de certains gènes (*ces-1* et *egl-1*, *reaper* et *hid*) enclenchent la décision de suicide. Dans les cellules de mammifères, on ignore encore où est prise une telle décision. En revanche, on connaît plusieurs situations qui augmentent la probabilité de survenue d'un suicide cellulaire. Dans la première, déjà décrite, la cellule reçoit moins de signaux de

survie, de sorte que l'expression des gènes inhibiteurs du suicide, tel *Bcl-2*, diminuent.

Dans la deuxième situation, la cellule reçoit des signaux qui déclenchent la multiplication cellulaire, c'est-à-dire, d'une part, l'expression de gènes nommés proto-oncogènes, tels *c-myc*, *c-fos* et *c-ras*, qui amorcent la multiplication cellulaire et, d'autre part, l'activation d'enzymes, les cyclines, qui assurent le bon déroulement des différentes étapes du cycle cellulaire. Paradoxalement, ces événements déclenchent aussi le suicide cellulaire : la cellule qui reçoit les signaux de multiplication s'autodétruit, sauf si elle reçoit, préalablement ou simultanément, des signaux de survie, qui déclenchent l'expression de gènes 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 l'explicitons plus loin.

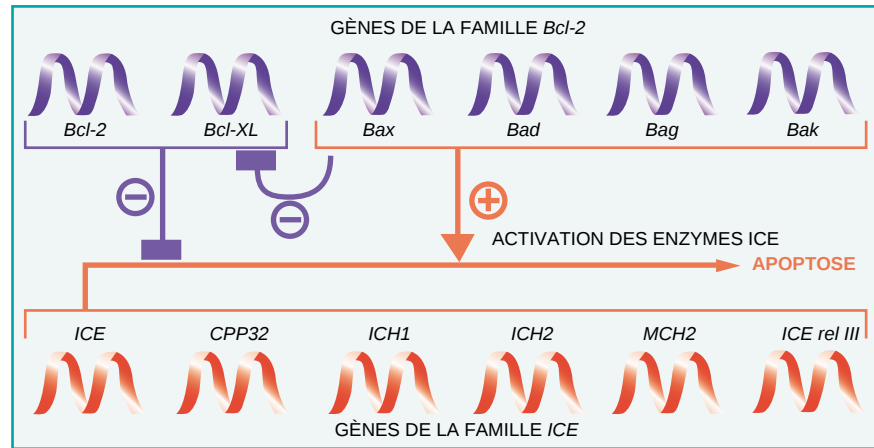
Enfin, une troisième catégorie de signaux favorise le déclenchement de la mort : ce sont des molécules de surface qui agissent lors des contacts entre cellules ou qui sont libérées dans le milieu et se fixent à distance sur les récepteurs de surface des cellules cibles. Les membres les plus étudiés de cette famille sont deux molécules exprimées par les cellules du système immunitaire : le facteur nécrosant des tumeurs, le TNF, et le ligand du récepteur Fas.

Ces deux molécules déclenchent la mort très rapidement, car la cellule cible ne peut résister qu'à condition d'avoir préalablement synthétisé des « anti-dotes » à ces molécules. L'expression du gène *Bcl-2* empêche le suicide seulement si cette expression a précédé la réception du signal. Ainsi, la survie ou la mort d'une cellule dépend non seulement de la nature des signaux qu'elle reçoit à un moment 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, quels que soient les signaux qu'elle a reçus de son environnement et quels que soient les gènes de survie qu'elle exprime. Lorsque des agents infectieux, tels les virus, cer-

taines bactéries, et de nombreux parasites, sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'organisme, le système immunitaire les élimine en tuant les cellules infectées. C'est aussi en les tuant 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, en les coupant, les précurseurs des protéases de la famille ICE de la cellule anormale ; elles déclenchent directement l'autodestruction de la cellule cible en court-circuitant tous les mécanismes régulateurs du suicide. Ce mécanisme a un intérêt considérable : lorsque le système 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.

Quelles que soient les situations conduisant au suicide cellulaire, 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 protéases humaines ICE, qui activent la machinerie d'autodestruction, compte au moins six membres (ICE, CPP32, ICH1, ICH2, MCH2 et ICE rel III). Ils agissent peut-être séparément, simultanément, ou en cascade, et certains semblent capables d'exercer sur les autres des effets tantôt activateurs, tantôt inhibiteurs. Ils ne seraient pas tous exprimés par l'ensemble des cellules de l'organisme, et leur participation au suicide cellulaire dépendrait de la nature de la population cellulaire. On ignore encore quelles sont les protéines cibles qu'ils découpent lorsqu'ils sont activés ; si la destruction de certaines de ces protéines cibles joue un rôle direct dans le suicide ; si les protéases de la famille ICE représentent la machinerie terminale d'autodestruction, ou si elles ne font qu'activer une autre machinerie de mort de nature encore inconnue ; enfin si les protéases de la famille ICE ont d'autres fonctions que de tuer la cellule.



5. SIX MEMBRES composent la famille des gènes *Bcl-2* et six autres celle des gènes *ICE*. *Bcl-2* et *Bcl-XL* favorisent la survie (signe -) en bloquant l'activation ou les effets des enzymes ICE. Au contraire, *Bax*, *Bad*, *Bag* et *Bak* favorisent le suicide (signe +), en s'opposant aux effets de *Bcl-2* et de *Bcl-XL*, activant ainsi les enzymes ICE.

Autant de questions qui se posent quant au fonctionnement des gènes de la famille *Bcl-2*, les gènes inhibiteurs de la mort. Aujourd'hui, on connaît six membres de la famille *Bcl-2* (*Bcl-2*, *Bcl-XL*, *Bax*, *Bad*, *Bag* et *Bak*), mais la plupart d'entre eux ont des effets antagonistes : certains, tels *Bcl-2* et *Bcl-XL*, favorisent la survie ; d'autres, tel *Bax*, favorisent le suicide. Ces protéines antagonistes se lient les unes aux autres, et c'est leur quantité respective qui détermine le seuil de déclenchement du suicide. On ignore si *Bcl-2* et *Bcl-XL* sont des inhibiteurs du suicide, dont l'effet est bloqué par *Bax*, ou si *Bax* est un inducteur du suicide dont l'effet est bloqué par *Bcl-2* et par *Bcl-XL*.

En revanche, on sait que la survie d'une population cellulaire particulière est assurée, à des moments différents de l'existence, par l'expression de différents gènes de la famille *Bcl-2*. Ainsi, l'expression de *Bcl-XL* est indispensable à la survie des lymphocytes embryonnaires, et celle de *Bcl-2* à la survie des lymphocytes adultes. Chez les souris qui ne possèdent pas le gène *Bcl-2*, les lymphocytes se développent, survivent normalement jusqu'à la naissance, mais quelques jours après, l'ensemble des lymphocytes s'autodétruit et disparaît.

À cette spécialisation des gènes qui contrôlent la mort cellulaire se superpose la diversité des réactions cellulaires à un signal donné : un même signal pouvant déclencher l'expression de différents gènes dans des populations cellulaires différentes, il sera responsable de la mort de telle population cellulaire, mais favorisera la survie de telle autre. Le contrôle génétique et moléculaire du suicide cellulaire

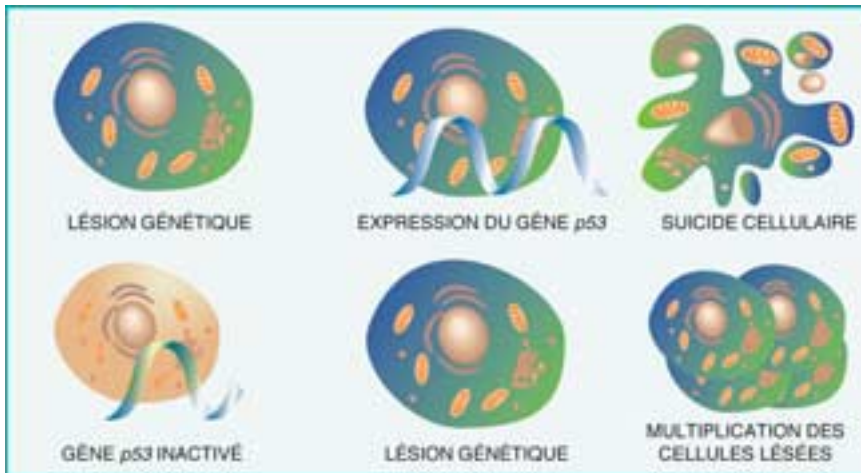
semble aussi complexe que celui de la différenciation et de la multiplication des cellules.

Le dérèglement des mécanismes du suicide cellulaire est-il à l'origine de certaines pathologies ? En 1990, j'ai proposé que diverses maladies, le SIDA notamment, caractérisées par la disparition de certaines populations cellulaires, résultent d'anomalies du fonctionnement des programmes de suicide cellulaire.

Apoptose, SIDA et cancers

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. De même, 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 les maladies d'Alzheimer, de Creutzfeldt-Jakob et de Parkinson, sont dues à la disparition de certaines populations de neurones.

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



6. LE GÈNE P53 est un gardien de l'intégrité des cellules : lorsqu'une cellule subit une lésion génétique, il s'exprime et déclenche son autodestruction (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 de nombreux cancers humains, le gène suppresseur de tumeur p53 est inactivé par mutation.

gènes du virus du SIDA (*gp120* et *Tat*) favoriseraient le déclenchement du suicide cellulaire ; certaines maladies neurodégénératives seraient dues à des mutations inactivant des gènes (*NAIP*, *ALG3*) qui, normalement, empêchent le suicide des 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 déclenchement du suicide cellulaire. Inversement, diverses 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 notable 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. Deux découvertes successives 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, inhibe le déclenchement du suicide cellulaire, mais est dépourvu de tout effet sur la multiplication cellulaire. 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 du suicide cellulaire est une étape essentielle de la cancérisation.

Le gène p53

La transformation cancéreuse est parfois 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 est très fréquente dans les 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 à interrompre sa multiplication et à réparer la lésion génétique ; quand la lésion est trop importante, *p53* déclenche le suicide cellulaire. 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 quasi-totalité des traitements anticancéreux, de la radiothérapie aux chimiothérapies, agissent en forçant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Toutefois, l'accumulation d'altérations génétiques favorise éga-

lement 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 anormalement bloqué peut survivre en l'absence de signaux appropriés, et coloniser de nouveaux organes en formant des métastases. Tous les intermédiaires existent entre des tumeurs où les cellules meurent en grand nombre, mais se multiplient plus qu'elles ne meurent, et les tumeurs les plus agressives, où les cellules se multiplient sans mourir.

Le dérèglement des programmes de suicide cellulaire jouent 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 un mécanisme de défense ancestral de la plupart des organismes ; cette « stratégie de la terre brûlée » empêche l'agent infectieux de coloniser l'hôte. 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, *BHRF1*, qui ressemble à *Bcl-2* et exerce la même action, et *LMP1*, 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 le gène *E1A* qui déclenche la multiplication de la cellule infectée, mais aussi (comme les proto-oncogènes cellulaires) le suicide cellulaire, et le gène *E1B* qui inactive *p53* et prévient le suicide ; cette coexpression permet au virus d'entraîner la survie et la multiplication de la cellule infectée, et de se propager. D'autres virus, tel le virus du SIDA, expriment des gènes qui leur permettent de provoquer le suicide de lymphocytes non infectés, et de perturber les réactions immuni-