



3. LA MORT CELLULAIRE est indispensable à la formation de l'embryon. Elle intervient notamment pour façonner le cerveau, le système immunitaire ou encore les doigts. Un embryon de quelques

semaines (à gauche) a les doigts reliés par une membrane. Les cellules qui la constituent s'autodétruisent, le tissu disparaît, laissant les doigts bien séparés (à droite).

tifier 14 gènes dont l'expression commande toutes les étapes du suicide cellulaire : on a montré – sans toutefois identifier la cascade des événements moléculaires – que 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.

Deux gènes jouent un rôle essentiel dans la régulation de la mort cellulaire : *Ced-3*, 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* s'exprime dans ces cellules, tandis que *Ced-9* n'est pas activé. Dans les 959 cellules qui survivent, *Ced-9* empêche *Ced-3* d'entraîner la mort.

Dans les mutants où *Ced-3* ne s'exprime pas, l'ensemble des 1 090 cellules survivent ; inversement, dans les mutants génétiques où *Ced-9* ne s'exprime pas, l'ensemble des cellules de l'embryon meurent. Enfin, dans les mutants où ni *Ced-3* ni *Ced-9* ne s'expriment, aucune cellule ne meurt au cours du développement ; l'expression de *Ced-3* est donc nécessaire, mais non suffisante, pour déclencher la mort : son action ne s'exerce qu'en l'absence d'expression de *Ced-9* (voir la figure 2). *Ced-3* code une cystéine protéase, c'est-à-dire une enzyme qui découpe certaines protéines en petits morceaux. Si la destruction de certaines protéines

semble un des mécanismes essentiels de l'autodestruction cellulaire, on ignore comment *Ced-9* exerce son effet préventif.

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

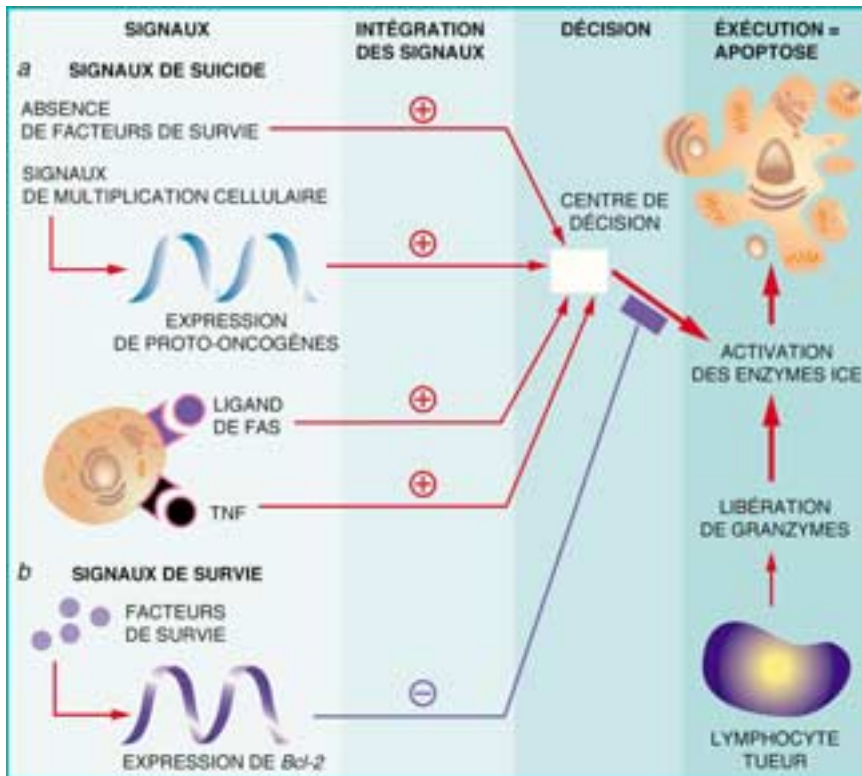
Quels sont les gènes qui contrôlent la mort cellulaire dans les organismes plus complexes que *Caenorhabditis elegans*? L'homme a deux gènes très semblables à ceux de *Caenorhabditis elegans*, les gènes *ICE* et *Bcl-2*. *ICE*, comme *Ced-3*, code une cystéine protéase. On ignore comment *Bcl-2* agit. On a réussi à faire exprimer le gène *Bcl-2* humain par l'embryon de *Caenorhabditis elegans*, et l'on a obtenu le même effet préventif sur la mort cellulaire qu'avec le gène *Ced-9* ; ainsi, *Bcl-2* et *Ced-9* agissent tous deux sur une même cible, présente à la fois chez *Caenorhabditis elegans* et chez l'homme. Les gènes qui contrôlent le suicide cellulaire ont été remarquablement conservés au cours de l'évolution : ils jouent certainement 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 et cessaient de l'être après la naissance.

Cette idée tenait à des facteurs expérimentaux (les phénomènes de mort cellulaire programmée sont difficiles à mettre en évidence quand ils ne sont pas massifs), et surtout à des facteurs psychologiques (les biologistes acceptaient difficilement une telle précarité des cellules chez l'adulte). Ce sont les recherches sur les mécanismes de certaines maladies, tels le cancer et le SIDA, qui ont progressivement révélé que les programmes de suicide cellulaire continuaient à jouer un rôle déterminant, même chez l'adulte.

Mort cellulaire chez l'adulte

Dans toutes les populations cellulaires d'un organisme, le nombre de cellules résulte à tout moment 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 semble dépendre 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.



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.

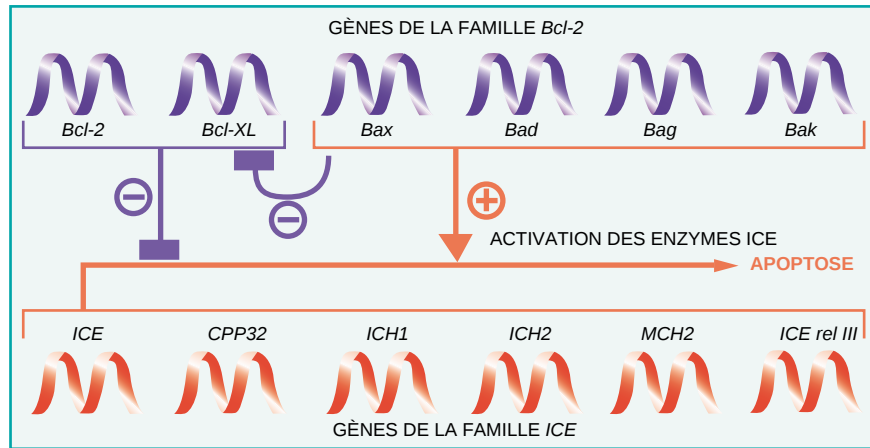
Enfin, une troisième catégorie de signaux favorise le déclenchement de la mort : ce sont des molécules de surface qui agissent lors des contacts entre cellules ou qui sont libérées dans le milieu et se fixent à distance sur les récepteurs de surface des cellules cibles. Les membres les plus étudiés de 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