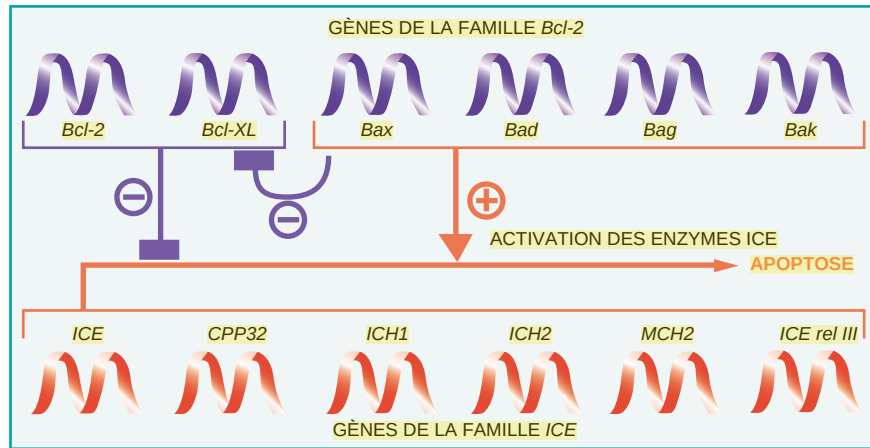


taines bactéries, et de nombreux parasites, sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'organisme, le système immunitaire les élimine en tuant les cellules infectées. C'est aussi en les tuant qu'il élimine les cellules cancéreuses. Pour ce faire, les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques) 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-2* 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