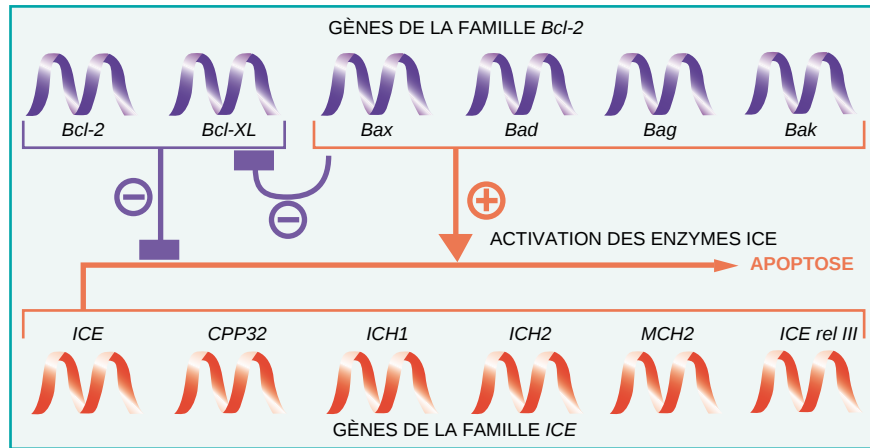


taines bactéries, et de nombreux parasites, sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'organisme, le système immunitaire les élimine en tuant les cellules infectées. C'est aussi en les tuant qu'il élimine les cellules cancéreuses. Pour ce faire, les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques)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

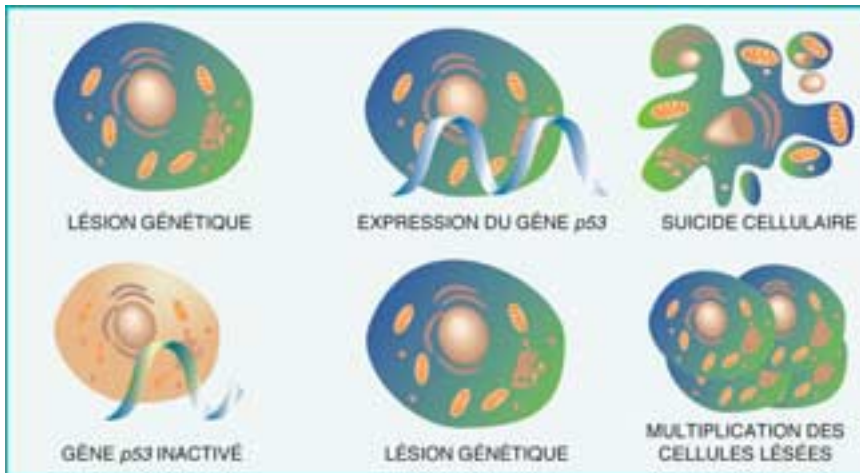
semble aussi complexe que celui de la différenciation et de la multiplication des cellules.

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-