

## Cette mort nécessaire à la vie

par Jean-Claude Ameisen<sup>1</sup>, Anissa Chikh<sup>2</sup>, Lucilla Bongiorno-Borbone<sup>3</sup>, Richard A Knight<sup>4</sup>  
& Gerry Melino<sup>2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>INSERM/Université Paris 7, Faculté de Médecine Xavier Bichat, 75870 Paris Cedex 18, France ; <sup>2</sup>Department of Experimental Medicine and Biochemical Sciences, University of Rome "Tor Vergata", 00133 Rome, Italie ; <sup>3</sup>Fondazione S. Lucia, via Ardeatina, 00179 Rome, Italie ; <sup>4</sup>Medical Research Council, Toxicology Unit, Hodgkin Building, Leicester University, Lancaster Road, P.O. Box 138, Leicester LE1 9HN, UK ;

<sup>5</sup>Corresponding author: via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy. Phone: +39-06-20427299, Fax: +39-06-20427290; E-mail: gm89@le.ac.uk

Reçu le 29 novembre 2005

La peur de la mort et le respect des morts sont propres à l'espèce humaine, si l'on considère toutefois que les ossements datant d'environ 60 000 ans, trouvés en France et en Israël, correspondent à de vraies tombes. Jusqu'à présent, ce respect n'est accordé qu'à ceux qui ont été soumis à la tragique inéluctabilité de la mort, mais est refusé à ceux qui ont volontairement mis fin à leur vie. Après Novalis et Kierkegaard, pour Camus, le suicide est au centre de la pensée : « *Il n'y a qu'un problème philosophique vraiment sérieux : c'est le suicide. Juger que la vie vaut ou ne vaut pas la peine d'être vécue, c'est répondre à cette question fondamentale de la philosophie. Le reste vient ensuite, (...). Il faut d'abord répondre à cette question* ».

La mort est une condition nécessaire de la sélection naturelle alors que, selon d'autres philosophes, plus intéressés par une perspective évolutionniste, l'individu est moins important. Ainsi, Arthur Schopenhauer (1788-1860), 41 ans avant « *L'Origine des Espèces* » de Darwin, décrivait déjà dans son livre « *Die Welt als Wille und Vorstellung* », l'intérêt porté par la nature aux espèces plutôt qu'aux individus : « *Ce n'est pas l'individu que la nature aime, mais seulement les espèces ; elle encourage vivement la préservation des espèces, puisqu'elle y pourvoit avec prodigalité grâce à un énorme surplus de graines et une vigoureuse fécondité. L'individu, au contraire, n'a pas de valeur pour la nature, et ne peut en avoir aucune, et ce pour un temps infini, dans un espace infini, et pour le nombre infini d'individus possibles qu'elle compte en son sein. La Nature est donc toujours prête à anéantir l'individu, qui n'est pas seulement exposé à disparaître de mille façons possibles à la suite des accidents les plus insignifiants mais est même promis à ce destin par la Nature elle-même, dès lors qu'il a assuré la continuation de l'espèce* ».

Ces premiers grands philosophes, y compris Darwin lui-même, considéraient la survie et la mort comme la résultante de la capacité des espèces à s'adapter ou non à des niches écologiques particulières. Les penseurs ultérieurs, méditant sur les progrès de la biologie, de l'anatomie morphologique à l'anatomie cellulaire et moléculaire,

et du morphotype vers les mécanismes, se sont focalisés sur les cellules individuelles et les gènes ainsi que sur les cibles de la sélection naturelle.

En fait la science a été à la traîne de la philosophie, en ce qui concerne le rôle de la mort – que celle-ci soit naturelle ou provoquée. Mais la science s'est rattrapée avec enthousiasme, puisque 2,5 % des 700 000 articles annuels de biologie ont un rapport à la mort cellulaire. La biologie est définitivement entrée dans sa phase existentialiste.

Les cellules individuelles ont trois choix : se diviser (mitose), se spécialiser (différenciation) ou se suicider (apoptose). L'équilibre entre ces processus assure le maintien, essentiellement constant, du nombre de cellules d'un organisme. A titre d'exemple, si la mitose n'avait pas pour pendant la mort cellulaire, une personne âgée de 80 ans aurait 2 tonnes de moelle osseuse et de ganglions lymphatiques, un intestin de 16 km de long et le diamètre d'une grande ville.

Depuis environ un siècle, une attention particulière a été accordée à la mitose et à la différenciation par les biologistes moléculaires et cellulaires, mais la mort cellulaire, en particulier l'apoptose, n'est devenue un sujet scientifique majeur que récemment. Ce manque d'intérêt est lié en partie au processus apoptotique lui-même. L'apoptose est environ 20 fois plus rapide que la mitose, et la cellule apoptotique étant rapidement phagocytée et dégradée par les cellules voisines, son observation et sa description scientifique sont difficiles. En effet, les 20 % des cellules mitotiques sont contrebalancés par 1 % de cellules apoptotiques, soit la limite de la détection. De plus, l'apoptose ne laisse aucun signe résiduel de son accomplissement. Puisque les observations de cellules mortes sont rares et que les cellules apoptotiques sont englouties et dégradées par les cellules voisines sans laisser de traces, il a fallu un certain temps pour que l'apoptose fasse son entrée sur le devant de la scène. La cellule apoptotique est entourée d'un cocon imperméable qui empêche la fuite vers le compartiment extracellulaire du contenu intracellulaire potentiellement toxique, qui pourrait sinon provoquer l'inflammation et endommager les cellules environnantes.

Cette caractéristique permet de distinguer l'apoptose de la nécrose (mort cellulaire toxique et passive) au cours de laquelle la cellule atteinte éclate et déverse à l'extérieur son contenu, provoquant ainsi une forte inflammation. L'introduction du concept d'apoptose et son interprétation moléculaire, qui sont aujourd'hui partiellement réalisées, nous permettent enfin de comprendre comment ces choix cellulaires s'exécutent.

Thomas Kuhn, de même que Günther Stent, affirment qu'une découverte commence par la perception naturelle d'une anomalie, c'est-à-dire lorsque plusieurs implications ne peuvent être reliées par la logique admise – processus qui peut prendre beaucoup de temps. Le concept de mort cellulaire a été l'objet d'une longue gestation. Certaines observations morphologiques que nous considérons aujourd'hui comme décrivant l'apoptose datent du milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, mais la signification biologique n'en a été appréhendée que ces derniers temps. En 1842, Vogt décrivait une forme de mort cellulaire physiologique, tandis que Flemming, en 1855, utilisait le terme de chromatolyse pour décrire la fragmentation nucléaire observée durant la mort cellulaire – un caractère encore utilisé, parmi d'autres, comme un critère de l'apoptose. D'autres descriptions similaires s'échelonnèrent durant le XIX<sup>ème</sup> et le début du XX<sup>ème</sup> siècle. Plus récemment, l'embryologiste Gluckman (1951), l'hématologiste Bessis (1955), et le biologiste Tata (1960) décrivent de manière plus précise les phases morphologiques de l'apoptose. Dans les années 60, travaillant sur le développement du ver à soie, Lockshin observa que des groupes de cellules mouraient de manière coordonnée, un processus qu'il dénomma «Mort Cellulaire Programmée». Il démontra que ce processus nécessite de l'énergie et exige une transcription de gènes. En 1966, John Saunders fit le bilan des «systèmes de mort chez l'embryon», exposant ainsi le rôle de la mort cellulaire dans le modelage du corps durant le développement. Un peu plus tard, Kerr, Wyllie et Currie décrivent une forme similaire de mort cellulaire chez les mammifères, mais cette fois affectant des cellules individuelles à l'intérieur d'un tissu, qu'ils désignèrent par le terme d'apoptose.

Cependant, sur le plan scientifique, le phénomène d'apoptose n'était pas encore complètement reconnu, malgré le passage de la description morphologique à la mécanistique. C'est ensuite seulement que les observations antérieures, diffuses, devinrent objet de réflexion systématique. Dans les années 80, cette réflexion fut en grande partie apportée par Robert Horvitz et ses collaborateurs, Michael Hengartner et Junying Yuan. Travaillant sur le nématode, *Caenorhabditis elegans*, Horvitz fut le premier à cartographier le devenir de chaque cellule de cet organisme, ainsi que celui des cellules destinées à l'apoptose. En 1985, il montra que l'apoptose était déterminée par un petit nombre de gènes. Ces "master switches" ont été hautement conservés lors de l'évolution, et des gènes homologues orchestrent également l'apoptose chez les mammifères. Chez *C. elegans* ils sont appelés *ced-9* (*The Good*, bloquant l'apoptose), *ced-3* (*The Bad*, exécutant l'apoptose) et *ced-4* (*The Ugly*, un activateur de l'apoptose). Ce travail créa une nouvelle

base intellectuelle, qui permit de passer de l'observation à l'interprétation, et joua un rôle clé dans la création et la diffusion du concept. Cette base a fortement contribué à la compréhension scientifique du phénomène, vu le nombre de gènes et de voies identifiés, et leurs rôles pathologiques et physiologiques émergents. Chez l'Homme, il existe 21 *Goods* (famille Bcl-2), 14 *Bads* (famille caspase), mais à ce jour seulement un *Ugly* (*Apaf-1*) (voir le diagramme, figure 9). Les caspases peuvent être des cibles protéiques virales (ainsi que le décrit le premier Lois Miller) ou cellulaires (BIR) qui modulent la mort cellulaire, et sont de nos jours activement utilisées à des fins pharmaceutiques, comme par exemple dans les travaux de Don Nicholson. Les mécanismes moléculaires effecteurs ont été clarifiés par les travaux fondamentaux de Xiaodong Wang et par la définition d'un nouvel organe cellulaire nommé «apoptosome», qui active les *Bads*. Cependant comme dans les systèmes biologiques, la mort (tout comme la vie) n'est pas aussi simple, et l'apoptose, qui résulte d'un dommage mitochondrial ou de la liaison des récepteurs de mort, peut être évitable. Un certain nombre de sites régulateurs ont été décrits, qui peuvent interférer avec la signalisation pro-apoptotique, de même que certaines molécules de types caspase ont des effets anti-apoptotiques. Et qu'en est-il des *Bads*? La multiplicité des interactions entre facteurs pro- et anti-apoptotiques implique, comme dans la mitose, que de nombreux contrôles et équilibres soient présents dans le programme apoptotique, et que la cellule réfléchisse au suicide avec autant d'attention que le fit Camus.

C'est donc seulement durant les années récentes de ce dernier millénaire, *The Golden Age*, l'âge d'or, que l'apoptose a obtenu des scientifiques l'intérêt que sa signification biologique mérite, et que des voies de recherche importantes ont été ouvertes pour la prochaine décennie. En même temps, la mort cellulaire était portée à la connaissance du grand public par le livre «La Sculpture du Vivant» dans lequel Jean-Claude Ameisen offrait une rétrospective des recherches sur le phénomène de mort associé au suicide cellulaire ou à la création, dualité qui nous invite à une réflexion philosophique. Il est possible que des facettes émergentes du concept original voient le jour grâce à la variation de cellule à cellule, puisque plusieurs des constituants moléculaires du processus forment de grandes familles redondantes, différemment exprimées dans divers tissus.

Quels sont donc les stimuli qui incitent les cellules à mourir? Il semble que des facteurs positifs et négatifs soient impliqués. En 1992, Martin Raff développe le concept du contrôle «social» de la vie et de la mort. Jusqu'ici, la mort était envisagée comme une option passive, et la survie comme la conséquence d'une production autocrine/paracrine de facteurs de survie. Ce concept est d'une immense portée, car il prédit que le retrait de ces facteurs conduit inévitablement à la mort de la cellule. Le modèle de Raff sur l'apoptose est lié à la multicellularité, où la communication entre cellules individuelles au sein de systèmes spécialisés, tels que le système immunitaire ou le système nerveux, est primordiale; le développement du contrôle «social» suit donc

la complexité évolutive. Mais la mort résulte également de la « ligation » active de récepteurs de mort. Peter Kramer et Shigekazu Nagata, au début des années 90,



identifièrent le premier de ceux-ci : CD 95 et son ligand CD95L. Ces récepteurs de mort et leurs ligands sont d'une importance particulière dans les systèmes multicellulaires tels que le système immunitaire, où la signalisation est cruciale pour le maintien de l'homéostasie. Cela implique que le phénomène de mort cellulaire s'est développé tardivement au cours de l'évolution.

Pour survivre, il faut résister à de nombreux signaux de mort. Ainsi certains textes antiques de la mythologie grecque relatent de saisissantes métaphores sur le mystère de la vie. La tentation exercée par le chant des Sirènes (signaux) conduit inévitablement à la mort. Dans

FIG. 1. – *Ulysse est tenté par les Sirènes.*

Homère indique que *i*) le désir de la mort est déclenché par le chant des Sirènes (Ligands de Mort); *ii*) Pour survivre, Ulysse bouche les oreilles de ses marins avec de la cire (blocage des Récepteurs de Mort), et *iii*) lui-même se fait attacher au mât de son navire (blocage des signaux DISC). Quant à Orphée, il résiste au chant mortifère des Sirènes en jouant de sa lyre (signaux de survie tel que Nerve Growth Factor). La réinterprétation de ce récit suggère que la mythologie grecque avait pleinement conscience de la mort cellulaire programmée. Le contrôle « social » assigné aux cellules individuelles suppose-t-il, comme pour Ulysse, l'interaction de signaux contradictoires ?

## “Acception Commune” et Concepts sur la Mort Cellulaire

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>MYTHE</b>     | Ulysse et le chant des Sirènes  |
| <b>EVOLUTION</b> | Contre-sélection, double fonction   |
| <b>TYPE</b>      | Nécrose, Apoptose, Autophagie, Cornification, Excitotoxicité,   |
| <b>NOM</b>       | PCD, Apoptose, Démantèlement, Elimination   |
| <b>ETHIQUE</b>   | Altruisme, égoïsme  |
| <b>SEQUENCE</b>  | Différenciation ---> Mort   |
| <b>NOMBRE</b>    | Combien de types de morts? (Erythrocytes, plaquettes, kératinocytes)  |
| <b>ROLE</b>      | N'y a - t - il RIEN après la mort? (Erythrocytes, kératinocytes, plaquettes, développement, lentilles des yeux) |

### **VIE SANS MORT**

2.5 tonnes de Moelle, 2 Km<sup>2</sup> de peau, 16 Km d'intestin

FIG. 2. – *Correspondances entre la mort selon l'acception commune de ce terme et la mort cellulaire.*

Le concept de mort cellulaire a pris forme peu à peu durant ces 20 dernières années se modifiant progressivement dans sa définition et dans sa nomenclature. Plusieurs conceptions de la mort dans son sens commun sont proposées dans la littérature, peut-être inconscientes, car elles sont issues de conceptions préexistantes ou dérivées de domaines très variés.

Les aspects mythologiques de la mort cellulaire sont indiqués dans la figure 1. Il est difficile de concevoir comment l'évolution a intégré la mort cellulaire, du fait que la toute première cellule qui a développé ce programme aurait dû être incapable de le transférer à sa progéniture : cette voie particulière serait issue de mécanismes distincts adaptés à d'autres objectifs. La figure 7 montre plusieurs types distincts de mort cellulaire programmée, impliqués dans différentes signalisations moléculaires. Il est possible que d'autres types de mort cellulaire existent encore. Le choix du terme « mort » est ambigu, car il rapproche la science de concepts éthiques et culturels, ce qui ne serait pas si, le terme était, par exemple « démantèlement » ou « élimination ». Le choix de ce terme a un défaut : la mort par apoptose peut revêtir différentes formes (le terme de « démantèlement » pourrait indiquer une progressivité, ou plusieurs étapes, voire une réversibilité); de plus, alors que les cellules mortes exercent beaucoup de rôles physiologiques décisifs, dans l'acception commune n'y a rien après la mort. Alors que nous connaissons beaucoup de remodelages dans notre corps, il semble étrange que les scientifiques, durant ces deux dernières décennies, se soient posés des questions simplistes sur la localisation des morts cellulaires.

l'*Odyssée* la magicienne Circé, près de Naples, indique à Ulysse le moyen de résister à ce chant en se bouchant les oreilles (récepteurs) ou en immobilisant ses membres (signalisation) avec des liens. Il existe également un autre récit parlant du chant des Sirènes, l'expédition des Argonautes où Jason est à la recherche de la Toison d'or. Le poète Orphée est à bord du navire qui approche du territoire des Sirènes. Lorsque le chant des Sirènes, prélude à la mort, se fait entendre, Orphée chante et commence à jouer de sa lyre (signaux). Le chant d'Orphée est un chant de vie (anti-apoptotique) qui se mêle au chant de mort des Sirènes (pro-apoptotique) et s'y surimpose.

Le contrôle « social » implique-t-il inévitablement le va-et-vient entre des chants opposés ?

Le contrôle « social » (altruisme, tromperie, égoïsme et combat) est un facteur extrêmement puissant de l'évolution, et les signaux de ce processus doivent travailler au niveau moléculaire. En 1959, François Jacob et Jacques Monod démontrèrent l'existence de « répresseurs » au moyen desquels des signaux interagissent pour moduler l'expression des gènes. Changeux, Monod et Wyman, en 1964, conçurent un modèle de coopérativité moléculaire

comportant des interactions homotropiques et hétérotropiques (positives et négatives), qui peuvent régler finement l'activité catalytique des enzymes par la simple liaison ligand/récepteur. Il n'est donc pas surprenant que le modèle du contrôle « social » (altruisme, tromperie, égoïsme et combat) puisse être appliqué aux organismes unicellulaires. Jean-Claude Ameisen, dans son ouvrage, donne des exemples de modèles répresseurs, et en particulier de modules toxine/antidote, actifs lors de l'évolution. Chez *Escherichia coli*, plusieurs gènes, capturés par les plasmides, contrôlent l'équilibre de la vie (Aizeman, Engelberg-Kulka & Glaser, 1996). La toxine codée par *mazF* (qui fragmente le génome) est neutralisée par l'antidote codé par *mazE*, lui-même continuellement dégradé par la protéase *CipP*. La mort cellulaire fait-elle partie du contrôle « social » ? Pourrions-nous donc appliquer ce concept aux organismes unicellulaires ? J. C. Ameisen, P. Golstein et J. C. Reed ont décrit des formes de mort cellulaire chez la bactérie, le protozoaire *Tetrahymena*, et l'invertébré *Dictyostelium*. Pour les organismes unicellulaires, la vie est aussi une inhibition de la mort, semblable à la destinée de Sisyphe en enfer, poussant vers le

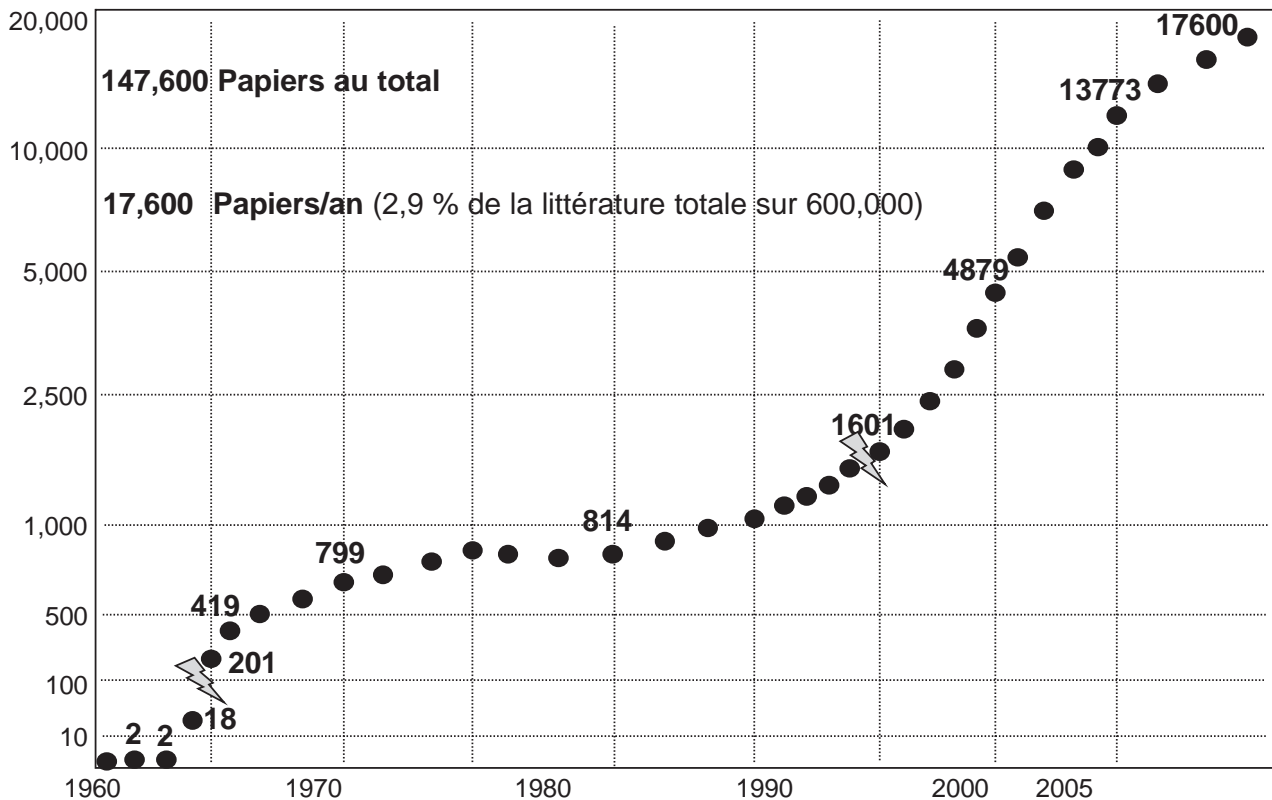


FIG. 3. – Statistiques.

Environ 150 000 articles ont été publiés à ce jour sur l'apoptose, à un taux annuel de 17 000 par an (un article toutes les 25 minutes). Le graphique indique des pics autour des années 1965-70 et 1990-95, correspondant à des regains d'intérêt dus à de nouvelles découvertes. Le premier de ces pics a suivi la définition morphologique de la mort cellulaire programmée (nom attribué par Richard Lockshin en 1965) et de l'apoptose (nom attribué par Andrew Wyllie en 1972). Le second est dû au travail de Bob Horvitz qui a révélé les gènes impliqués chez *C. elegans*, tandis que plusieurs scientifiques définissaient la fonction de Bcl2, des caspases et des récepteurs de mort (voir la figure 4 pour plus de détails).

haut de la montagne sa pierre qui redescend toujours avant d'atteindre le sommet (Camus, le Mythe de Sisyphe).

Revenons aux cellules eucaryotes, nous pouvons maintenant réinterpréter le concept de mort cellulaire comme la résultante de signaux intracellulaires (selon Ameisen) plutôt que de signaux intercellulaires (selon Raff) utilisant la définition de modèles de symbiose.

Il y a environ deux milliards d'années l'atmosphère passa d'un état réduit (hydrogène) à un état oxydé (oxygène). Les formes de vie évoluèrent en conséquence. L'énorme réactivité de l'oxygène sous sa forme diatomique (O<sub>2</sub>, CO, NO et leurs produits rédox) avec les thiols et métras, permet le développement du noyau hème, qui a remplacé les noyaux primitifs Fer-Soufre et Fer-Oxygène par des structures protéiques plus flexibles (hélice a par exemple), conduisant à des régulations plus

étroites (allostérie) qui créent d'importants champs d'électronégativité. Des symbioses intéressantes se développèrent alors, à titre d'exemple le dihydrogène est produit et consommé par la bactérie et celle-ci optimise la performance biologique. Les cellules eucaryotes peuvent être le résultat d'une liaison symbiotique bactérienne entre les producteurs de H<sub>2</sub> (bactérie progénitrice eucaryote) et les consommateurs d'H<sub>2</sub> (mitochondrie). Cette symbiose métabolique basée sur l'hydrogène (ou syntrophie) pourrait associer une archaebactérie et une eubactérie, expliquant ainsi l'origine symbiotique et chimérique de la cellule eucaryote. Pendant que les bactéries capturaient les mitochondries pour donner les cellules proto-animales, d'autres capturaient les chloroplastes pour former les cellules proto-végétales. Ainsi une dialectique s'établissait entre les partenaires producteurs et les partenaires consommateurs de l'association symbio-

| 1850-1960 | Observations   |
|-----------|--|
| 1965      |  |
| 1964-68   | RA Lockshin, JF Kerr Morphologie de la "Mort Cellulaire Programmée" chez les insectes et dans les pathologies humaines |
| 1972      | A Wyllie, JF Kerr, J Currie "Apoptose", DNA ladder   |
| 1980      | D Lane, M Oren, A Levine p53   |
| 1985      | RH Horvitz 14 gènes <i>ced</i> dans <i>C. elegans</i>  |
| 1989      | PH Krammer, S Nagata CD95 (Fas, Apo-1)   |
| 1986-90   | C Croce, S Korsmeyer, D Vaux, J Reed, RH Horvitz, Famille Bcl 2  |
| 1990      |  |
| 1992-96   | RH Horvitz, D Nicholson, Y Lazebnik Caspases   |
| 1992-96   | M Raff, JC Ameisen, P Golstein Immunité, Contrôle Social   |
| 1994      | G Melino +50 more <i>Cell Death Differentiation</i> <a href="http://www.nature.com/cdd">www.nature.com/cdd</a>         |
| 1994-98   | G Kroemer, X Wang, G Thompson, DR Green, JC Martinou Mitochondrie  |
| 1998-99   | S Nagata, M Lenardo Mutations de CD95 chez l'Homme et la Souris, caspases  |
| 2000      | X Wang, D Vaux, DR Green Régulation de l'Apoptosome (Smac/Diablo, IAPs)  |
| 2001      | RH Horvitz, M Hengartner, X Wang Réversibilité, Phagocytose, EndoG, HtrA2  |
| 2002      | S Nagata MGF-EB <b>S Brenner, J Sulston, RH Horvitz Prix Nobel</b>   |
| 2002      |  |
| 2004      | DR Green, A Strasser Régulation de la Mitochondrie (Bax, Puma, p75)  |
|           | DW Nicholson, P Mehlen Inhibiteurs de Caspase, Thérapie, Sepsie, Nétrine   |
| 2005      | P Nicotera, T Mak Excitotoxicité, catastrophe mitotique  |

FIG. 4. – QUI, QUAND ET OÙ ? : une minute d'histoire dans la mort cellulaire.

On peut identifier trois phases distinctes dans l'histoire de la recherche sur la mort cellulaire. Dans la deuxième partie du XIX<sup>ème</sup> et dans la première partie du XX<sup>ème</sup> siècle, des observations anecdotiques ont été faites, alors que la technologie n'était pas suffisante pour en identifier les mécanismes moléculaires. Entre 1965 et 1990, d'importantes signalisations moléculaires ont été découvertes, des modèles expérimentaux ont été analysés et des technologies spécifiques ont été développées. Entre 1990 et 2002, des signalisations moléculaires ont été mises au jour en grand détail, offrant des cibles aux exploitations pharmaceutiques. Un journal spécialisé (*Cell Death & Differentiation* : [www.nature.com/cdd](http://www.nature.com/cdd)) offre un forum de discussion aux scientifiques et cliniciens. Le domaine a été distingué par le prix Nobel de Médecine, attribué en 2002, à Sydney Brenner, John Sulston et Bob Horvitz. A présent, il s'oriente vers des applications cliniques et vers une meilleure compréhension de la mort cellulaire programmée. Nous nous excusons vivement de ne pouvoir, faute d'espace, citer tous les auteurs dont les découvertes sont pertinentes.

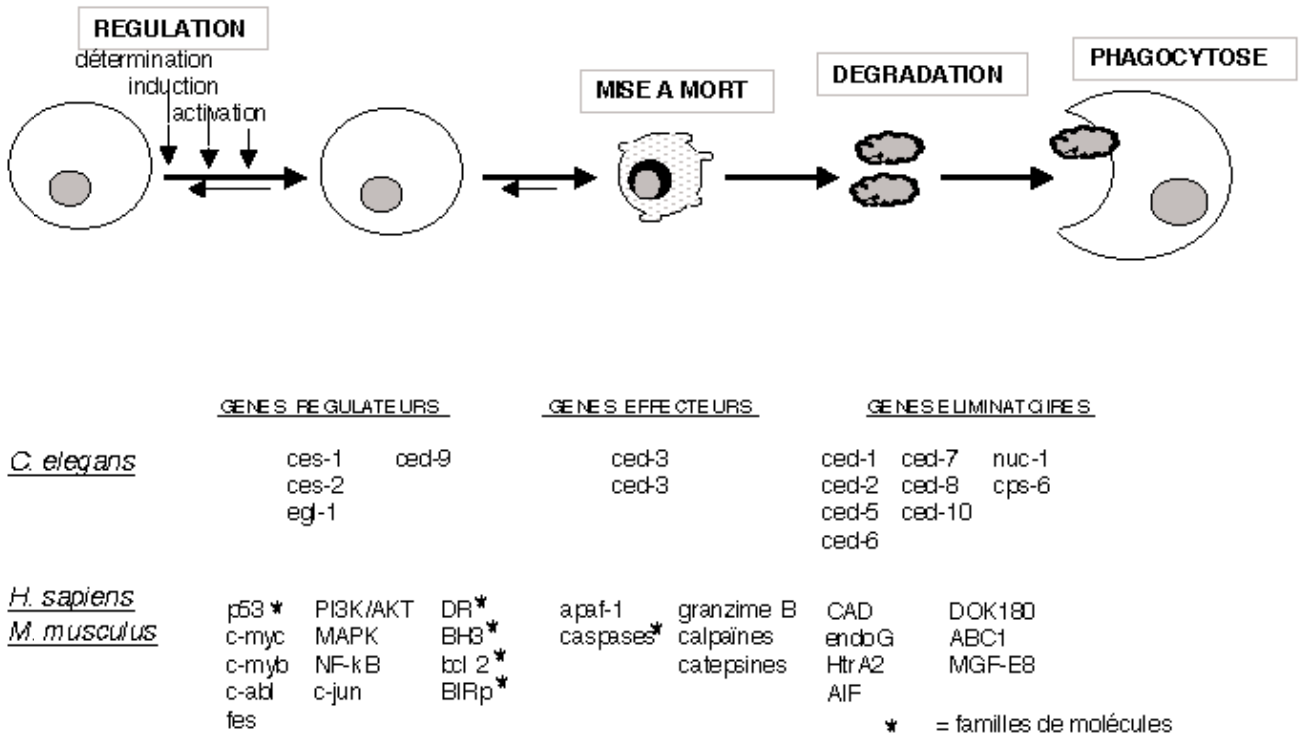


FIG. 5. – Contrôle moléculaire de la mort cellulaire.

Les différentes phases de la mort cellulaire exigent des gènes spécifiques régulateurs et effecteurs de la dégradation et du « nettoyage » qui sont conservés et très homologues, chez le Ver, l’Insecte, la Souris et l’Homme. Evidemment, au cours de la phylogénie, les signalisations deviennent plus complexes et comportent de nouveaux contrôles de régulation et des voies additionnelles, pourvues de nouvelles fonctions.

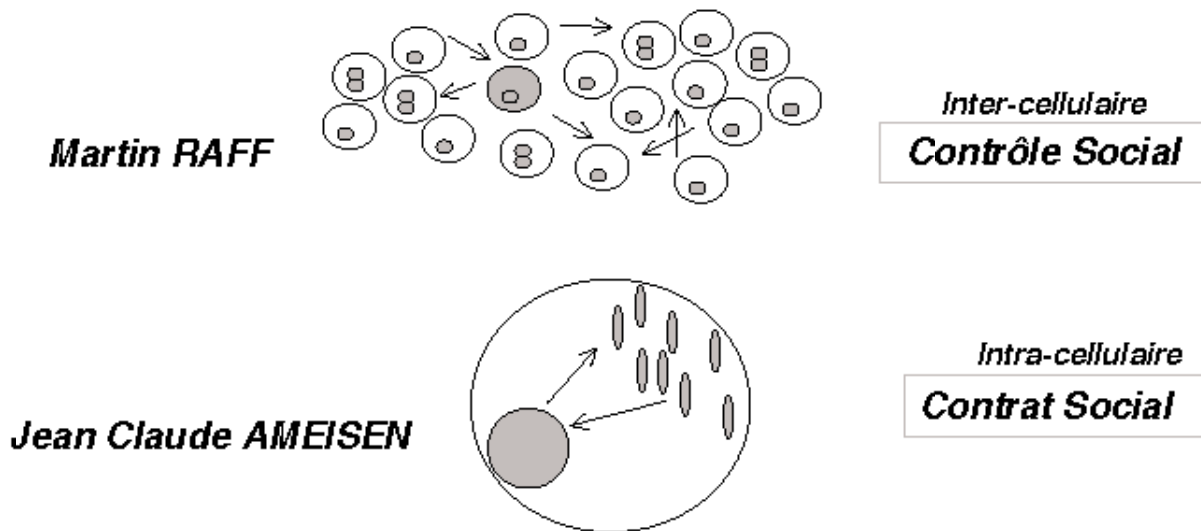


FIG. 6. – Le contrôle social de la mort.

En 1992 Martin Raff attribuait à la mort un rôle essentiel dans la communication de cellule à cellule, celui de garantir la coordination au sein d’organismes multicellulaires. L’apoptose est donc présente essentiellement chez les organismes multicellulaires. Jean-Claude Ameisen a ensuite décrit la mort cellulaire comme une conséquence du « contrat intracellulaire », le vestige de la formation ancestrale de la cellule eucaryote à partir de deux eubactéries en supposant l’existence d’un module toxine/ antidote.

**Prolifération des AP-ATPases, & Metacaspases  
Invention du LSD1 finger**

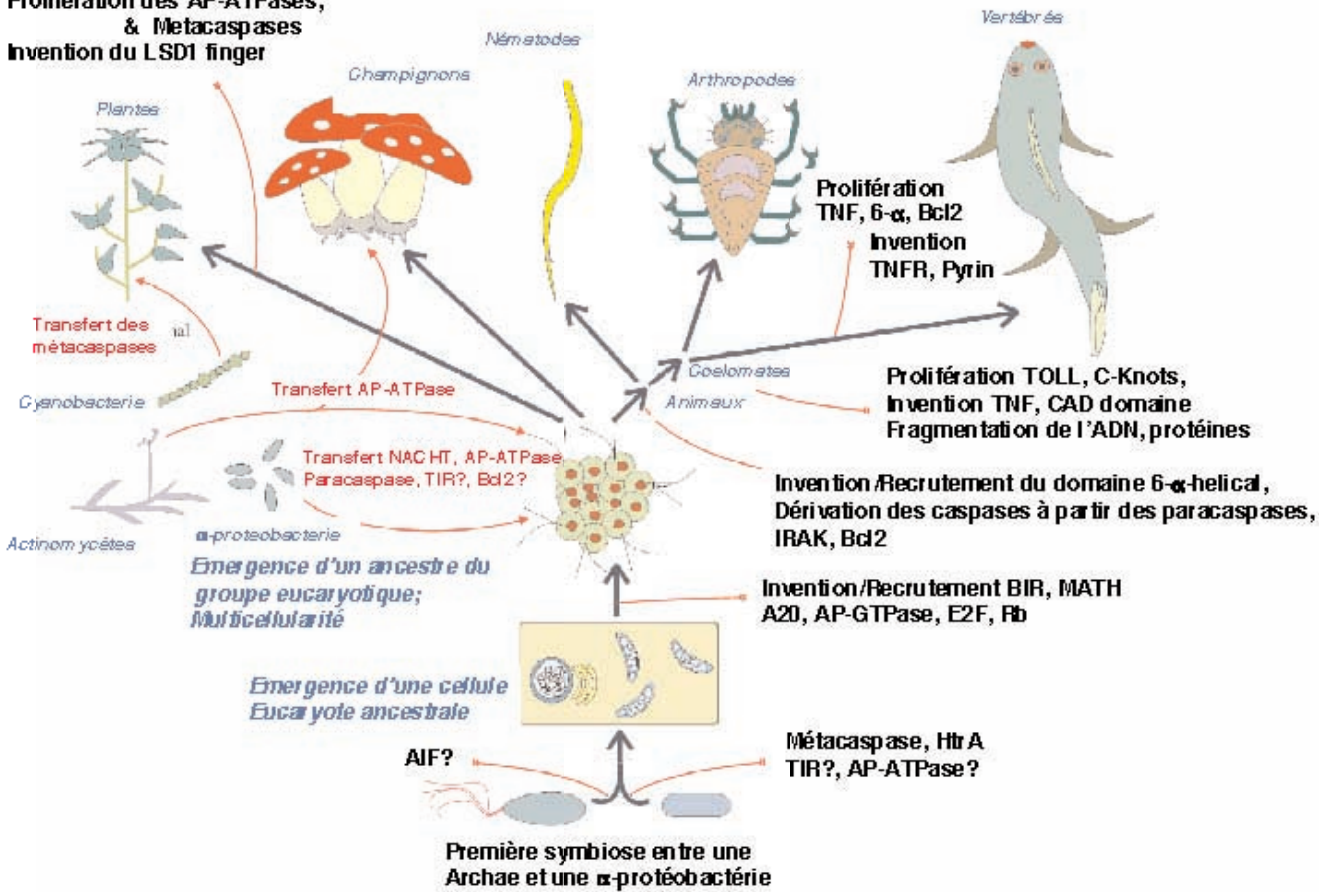


FIG. 7. – Le développement évolutif des molécules de mort.  
Cette figure montre l'origine des différents états évolutifs des molécules impliquées dans la mort cellulaire.

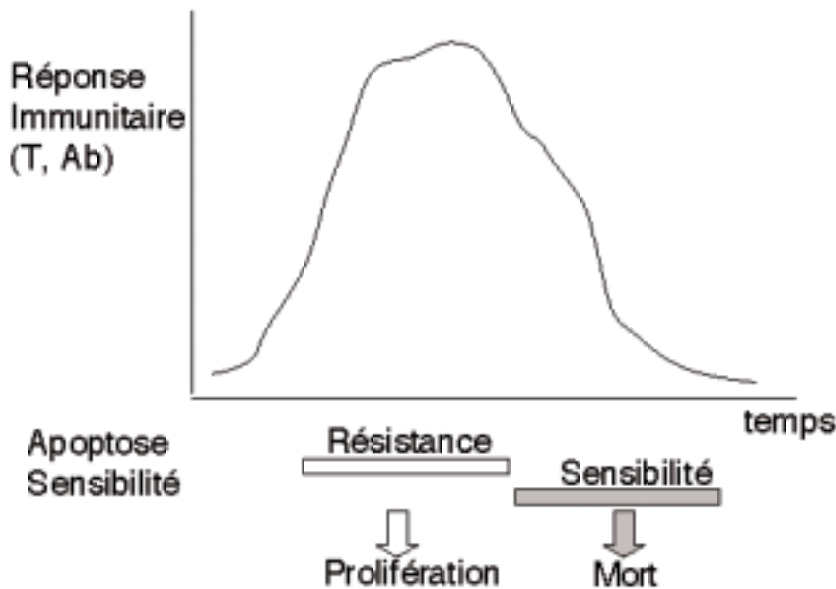


FIG. 8. – Participation aux réponses immunitaires.  
Ce graphique représente les réponses immunitaires (CTL, NK ou ATCC), exemples du rôle de la mort cellulaire dans la physiologie. Durant la maturation de la réponse immunitaire, la mort cellulaire est inhibée, ce qui permet la prolifération cellulaire et l'amplification de la réponse. Une simple modulation de régulateurs intracellulaires infléchit ensuite la sensibilité du système vers la mort des cellules et la fin de la réponse immunitaire.

tique. Cependant le potentiel toxique des éléments du partenaire consommateur, par exemple la chaîne de transport des électrons, nécessitait leur séquestration dans les mitochondries. Un dommage mitochondrial entraîne ainsi des signaux qui peuvent tuer la cellule. La cellule se protège alors d'elle-même en produisant des antidotes tels que les inhibiteurs de caspase et des protéines anti-apoptotiques de la famille de Bcl.

Comprendre l'apoptose, c'est comprendre cette liaison symbiotique, ancienne, extrêmement performante, mais aussi tellement dangereuse. N'importe quel changement

d'équilibre, qu'il soit intérieur (dommage de l'ADN, aberrations du cycle cellulaire ou métabolique) ou extérieur (signaux et récepteurs) activera irrémédiablement le suicide en quelques minutes. Il en résulte un droit de vie et de mort centré sur la mitochondrie. Si, cependant, la symbiose s'était produite plus tard au cours de l'évolution, dans un environnement riche en oxygène, la conception de ce centrage de l'apoptose sur la mitochondrie exigerait d'être revue.

La suprématie de la mitochondrie, en pleine vogue actuellement, s'évanouira-t-elle, comme fut le cas pour Daxx, FLASH ou les céramides? Certains régulateurs

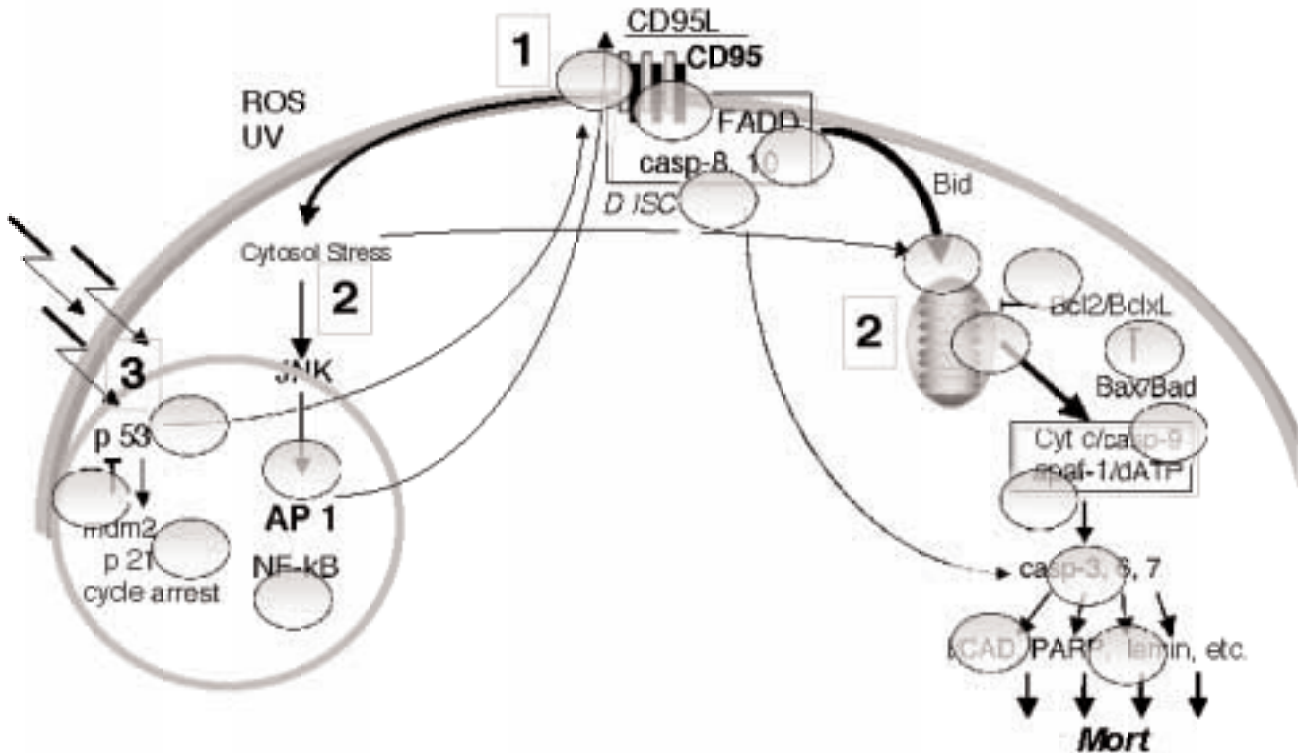


FIG. 9. – Evènements moléculaires de l'apoptose.

La mort cellulaire peut être déclenchée par divers évènements au niveau de la membrane (1 - récepteur de mort tel que CD95), du cytoplasme (2 - signaux de stress métabolique) ou du noyau (3 - dommages de l'ADN en réponse à p53 et p73). Bien que plusieurs voies et communications soient possibles pour chacun d'entre eux, les signaux convergent vers l'apoptosome pour activer les caspases qui démantèlent les composants cellulaires. Les mitochondries semblent jouer un rôle régulateur en libérant des facteurs activateurs, sous le contrôle des protéines Bcl-2. La dernière régulation a lieu au niveau de l'apoptosome. Comparées aux cellules normales, les cellules apoptotiques présentent des caractéristiques spécifiques : une réduction du volume cellulaire, la conservation de l'intégrité membranaire, le détachement de la membrane nucléaire et la fragmentation de la chromatine, c'est-à-dire le morcellement de l'ADN. La cellule morte est identifiée et fragmentée par les cellules voisines, puis disparaît. L'ensemble de ce processus prend quelques minutes.

**Récepteurs de mort.** Ce sont des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire qui activent la voie apoptotique. Les récepteurs de mort, lorsqu'ils sont activés par leurs ligands spécifiques, forment un complexe "Death-Inducing-Signal-Complex" (DISC) avec des molécules adaptatrices en amont des caspases. Celles-ci peuvent ensuite diriger le signal vers l'apoptosome, généralement via les mitochondries.

**La mitochondrie.** Son rôle, mis en évidence en 1994 par Don Newmayer et Guido Kroemer, résulte d'une libération de protéines (cytochrome c, AIF, DIABLO/Smac, ARTS ou autres éléments restant à découvrir), qui activent l'apoptosome. La mitochondrie régule la mort cellulaire à travers les sous-familles fonctionnelles de Bcl-2 (pro-, anti-apoptotique et BH3), facteurs proposés par David Vaux, Stanley Korsmayer et Craig Thompson.

**L'apoptosome,** formé par apaf-1, dATP, caspase 9 inactive et cytochrome c, active la caspase 9, permettant une amplification en aval des caspases 3, 6 et 7.

**Les caspases.** Ce sont des protéases à cystéine responsables de la dégradation des composants cellulaires dans la cellule en train de mourir. Certaines participent à la transduction du signal à partir des récepteurs de mort, mais la majorité sont activées en aval de l'apoptosome. La dégradation protéolytique des composants majeurs du cytoplasme (de même que la dégradation de l'ADN dans le noyau) tue la cellule.

La connaissance de ces mécanismes moléculaires nous permet d'ébaucher une voie générale de l'apoptose. Cependant, il y a encore beaucoup de « trous noirs » un peu partout dans cette voie, que ce soit au niveau de la signalisation des récepteurs de mort, de la mitochondrie, du noyau, etc. Ces aspects devront faire l'objet de recherches futures.



## Différents types de "Mort Cellulaire"

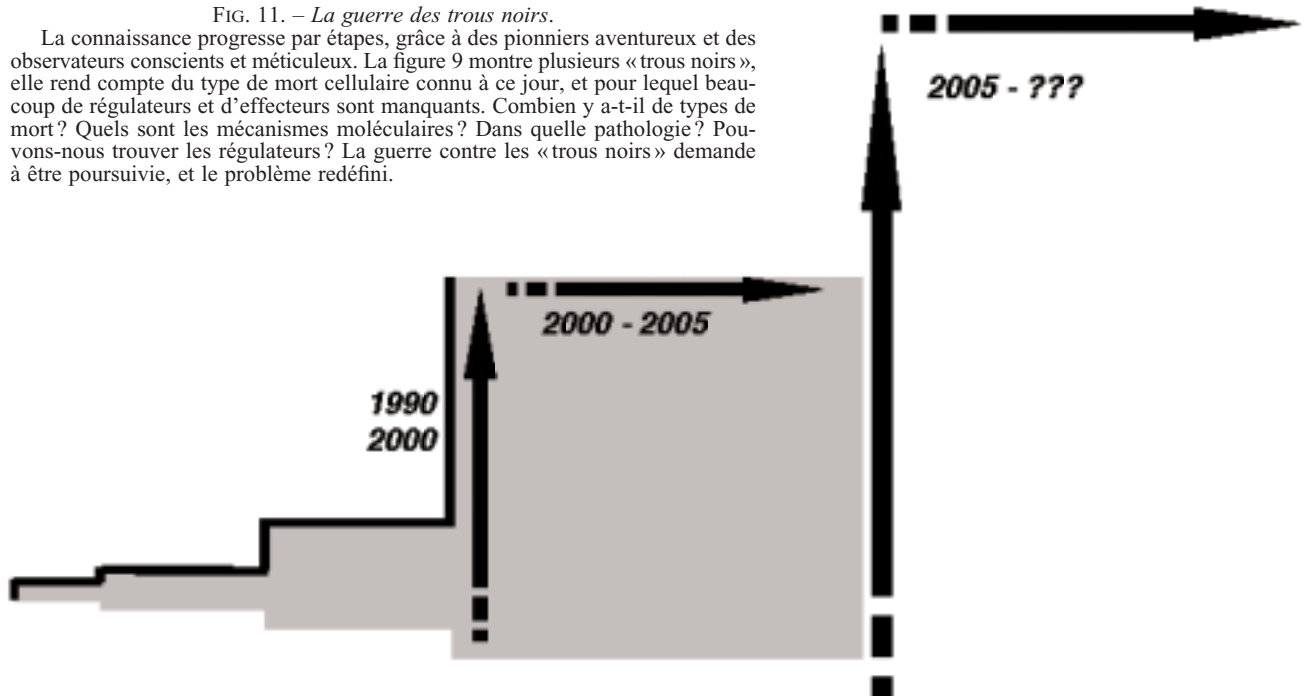
|                            | NECROSE  | APOPTOSE                   | APOPTOSE<br>CASPASE<br>INDÉPENDANTE | AUTOPHAGO-<br>CYTOSE                 | WD   | EXCITO-<br>TOXICITE | ERYTHRO-<br>-POIESE | PLA-<br>QUETTES | KÉRATINISATION                           |
|----------------------------|----------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------|---------------------|---------------------|-----------------|--|
| <b>Programme Génétique</b> | aucun    | oui                        |                                     | oui                                  | oui  | oui                 | oui                 | oui             | oui                                      |
| <b>Membrane</b>            | lysée    | intacte<br>exposition PS   | intacte<br>exposition PS            | intacte<br>exposition PS             |      | intacte             | intacte             | intacte         | intacte                                  |
| <b>Organites</b>           | lysés    | intacts                    | intacts                             | intacts<br>réassemblage<br>lipidique |      | intacte             | intacte             | intacte         | crosslinked<br>réassemblage<br>lipidique |
| <b>Mitochondries</b>       | gonflées | intactes                   | intactes                            |                                      |      |                     | perdus              |                 | perdus                                   |
| <b>Noyau</b>               |          | chr.condens.<br>fragm. ADN | chr.condens.<br>fragm. ADN          | chr.condens.<br>fragm. ADN           |      |                     | perdu               | perdu           | perdu                                    |
| <b>Enzymes</b>             | aucunes  | caspases                   | ?calpaïnes                          | lysosomiaux<br>beclin1               | VPR  | calpaïnes<br>NCX    | calpaïnes           |                 | TG 1,3,5                                 |
| <b>Récepteurs</b>          |          | Recept. de mort            |                                     |                                      |      |                     |                     |                 |  |
| <b>Régulateurs</b>         |          | famille Bcl<br>IAP         |                                     |                                      |      | calcium             | GATA2               |                 | AP1<br>calcium                           |
|                            | - 1-     | - 2-                       | - 3-                                | - 4-                                 | - 5- | - 6-                | - 7-                | - 8-            | - 9-                                     |

FIG. 10. – Différents types de mort cellulaire.

Neuf types distincts de mort cellulaire ont été décrits, parmi lesquels huit sont génétiquement programmés. WD : dégénérescence wallérienne.

FIG. 11. – La guerre des trous noirs.

La connaissance progresse par étapes, grâce à des pionniers aventureux et des observateurs conscients et méticuleux. La figure 9 montre plusieurs « trous noirs », elle rend compte du type de mort cellulaire connu à ce jour, et pour lequel beaucoup de régulateurs et d'effecteurs sont manquants. Combien y a-t-il de types de mort ? Quels sont les mécanismes moléculaires ? Dans quelle pathologie ? Pouvons-nous trouver les régulateurs ? La guerre contre les « trous noirs » demande à être poursuivie, et le problème redéfini.



qui ne sont plus à l'ordre du jour, tels que le calcium et les canaux ioniques, reviendront-ils sur le devant de la scène? Certaines molécules, dont le rôle est mal cerné, comme OMI/Htr2, AIF et endoG, trouveront-elles finalement leur place?

L'intérêt scientifique porté à la mort cellulaire a, semble-t-il, décliné au cours des trois dernières années. Cela provient en grande partie du fait que l'essentiel des questions posées au début des années 90 a été résolue à la fin du dernier millénaire, bien que le profil des voies moléculaires contienne encore un très grand nombre de «trous noirs». L'intérêt se porte aujourd'hui vers une recherche appliquée, «de transfert», concernant par exemple le rôle de la mort cellulaire dans les pathologies humaines. L'industrie pharmaceutique est axée sur la recherche de modulateurs thérapeutiques des processus de mort cellulaire. Par conséquent une nouvelle vie du domaine de la mort cellulaire se dessine, qui redéfinit les questions à résoudre.

En conséquence de la prééminence actuelle de la notion d'apoptose en sciences biologiques, notre attitude philosophique face à de nombreuses pathologies a pris un nouveau tournant. Il n'y a pas si longtemps, il était à la mode de considérer les cancers comme des désordres de la mitose, plutôt que comme un échec fondamental du suicide de la cellule prénéoplasique.

Il est également clair que des maladies déroutantes telles que le SIDA ou les maladies neurodégénératives et autoimmunes résultent d'un excès plutôt que d'un déficit d'apoptose.

Plusieurs maladies (par exemple le cancer, l'autoimmunité) liées à la machinerie de la mort cellulaire (CD95, caspases, apaf-1, p53) ont déjà été identifiées. Le concept de mort cellulaire ou apoptose est donc considérable pour la recherche future.

L'apoptose donne à la cellule un contrôle puissant de son propre destin. La complexité et la subtilité de ce processus ouvrent aux chercheurs et aux pharmacologues un champ de possibilités thérapeutiques nouveau, portant sur la régulation anormale de l'apoptose.

**Remerciements.** – Ce travail a été réalisé avec l'aide de financements accordés par les organismes suivants : Medical Research Council, Téléthon, AIRC, EU, FIRB, MIUR, MinSan (G.M.) et CNRS, INSERM, EU (J.C.A.). Nous remercions tous nos amis et collègues qui ont contribué à cette thématique et aux concepts exposés dans ce manuscrit. Nous souhaitons dédier ce manuscrit à Lois MILLER et Peter STEINERT qui nous ont quittés brusquement, nous privant de leur amitié et de la puissance de leur raisonnement intellectuel.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ameisen J. C., Looking for death at the core of life in the light of evolution. *Cell Death Differ.*, 2004, 11, 4-10.
- Ameisen J. C., On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years. *Cell Death Differ.*, 2002, 9, 367-393.
- Ameisen J. C., La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice. Éditions du Seuil. Paris, 1999.
- Koonin E. V. & Aravind L., Origin and evolution of eukaryotic apoptosis: the bacterial connection. *Cell Death Differ.*, 2002, 9, 394-404.
- Melino G., The siren's song. (Concept: Apoptosis). *Nature*, 2001, 412, 23. Survival and cell death. *Nature*, 1992, 356, 397-400.
- Nicotera P. & Melino G., Regulation of the apoptosis-necrosis switch. *Oncogene*, 2004, 23, 2757-2765.
- Raff M. C., Social control on cell survival and cell death. *Nature*, 1992, 356, 397-400.
- Wyman J. & Gill S. J., Binding and linkage. Functional chemistry of biological macromolecules, 1990, University Books.