

La mort cellulaire programmée : programme de mort ou programme de vie?

Jean-Claude Ameisen

> *"Rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de l'évolution".*

T. Dobzhansky

On a longtemps pensé que la disparition de nos cellules - comme notre propre disparition - ne pouvait résulter que d'une incapacité intrinsèque à résister au passage du temps et aux agressions de l'environnement. Mais les concepts de "mort cellulaire programmée", de "suicide cellulaire" et d'"apoptose" ont profondément transformé notre vision des relations que la vie entretient avec la mort, et avec le temps.

Toutes nos cellules possèdent, à tout moment, le pouvoir de déclencher leur autodestruction, leur mort prématurée. Les "exécuteurs" moléculaires impliqués dans l'autodestruction, et les "protecteurs" capables de les réprimer sont produits par nos cellules à partir d'informations contenues dans certains de nos gènes, constituant ainsi un "programme" génétique dont la seule "raison d'être" et la seule "fonction" semble être le contrôle du suicide cellulaire. Et la survie de chacune de nos cellules dépend, jour après jour, de sa capacité de percevoir des signaux émis par d'autres cellules, qui seuls lui permettent de réprimer l'activité de ces exécuteurs. Ainsi, de manière contre intuitive, un événement positif - la vie - semble procéder de la négation continue d'un événement négatif - l'autodestruction. Cette fragilité même, ce sursis permanent, et l'interdépendance absolue qu'ils font naître entre nos cellules sont l'une des sources essentielles de notre complexité, de notre plasticité et de notre longévité. Mais ce couplage du destin de chaque cellule à celui de la collectivité à laquelle il appartient ne représente que l'une des dimensions du "contrôle social" de la vie et de la mort. A un autre niveau, chaque cellule constitue, à elle seule, une société hétérogène complexe. Et l'autodestruction

peut naître de l'intérieur même de la cellule, de signaux traduisant une atteinte à son intégrité, provoquant ainsi l'élimination des cellules génétiquement altérées ou infectées. Il n'est plus un domaine de la biologie et de la médecine qui ne soit aujourd'hui en cours de réinterprétation à partir de cette nouvelle grille de lecture, bouleversant nos conceptions sur la santé et les maladies, et faisant naître de nouveaux espoirs thérapeutiques. Pourtant, les termes de "mort cellulaire programmée" et de "suicide cellulaire", riches de résonances anthropomorphiques, traduisent tout autant la fascination exercée par ces phénomènes que la difficulté à en appréhender la nature: "Il n'est pas possible de faire de la science sans utiliser un langage empli de métaphores" a écrit Richard Lewontin, "mais le prix à payer est une éternelle vigilance". La notion même de "programme" (étymologiquement : "pré-écrit") est ambiguë en biologie, suggérant une forme de déterminisme, et favorisant une confusion entre l'existence d'informations génétiques précises, et les nombreuses manières différentes dont elles peuvent être utilisées. Ce qui est "programmé" n'est pas le destin individuel de chaque cellule, mais sa capacité de déclencher sa mort prématurée en fonction de ses interactions aléatoires avec son environnement, et de son degré d'intégrité. Le terme de "suicide cellulaire" est lui aussi ambigu, favorisant une confusion entre l'acte de se tuer et la "décision" de le faire, et empêchant de réaliser que la collectivité qui l'entoure interdit habituellement à une cellule qui déclenche son autodestruction tout changement de "décision" en ingérant rapidement cette cellule encore vivante. Quant au terme d'"apoptose" (la "chute", comme celle des

Inserm EMI U 9922,
Hôpital Bichat,
46, rue Henri Huchard,
75877 Paris Cedex 18,
France.



feuilles en automne), ce qu'il désigne est la série de transformations stéréotypées que subit habituellement une cellule en train de se détruire. Et l'utilisation fréquente de ce terme comme synonyme des deux premiers a favorisé une confusion entre les "exécuteurs" moléculaires responsables de la mort, et les outils simplement impliqués dans les transformations qui l'accompagnent, sans obligatoirement la causer.

Ce pouvoir de déclencher leur mort prématurée, comment se fait-il que nos cellules le possèdent ? La mort cellulaire programmée est à l'œuvre dans les corps des tous les animaux et de toutes les plantes multicellulaires qui ont été explorés à ce jour, et dont les premiers ancêtres sont probablement apparus il y a un milliard d'années. Mais elle est aussi à l'œuvre dans les innombrables sociétés que composent les êtres vivants les plus ancestraux, les organismes unicellulaires, y compris les bactéries, dont l'origine remonte à trois à quatre milliards d'années. Les myxobactéries, par exemple, lorsque l'environnement devient défavorable, s'assemblent en corps multicellulaires qui peuvent prendre la forme de petits arbres. Au sommet, à l'abri, sont les cellules qui se sont différenciées en spores, et donneront, quand l'environnement redeviendra favorable, naissance à une nouvelle colonie. Le "tronc" de l'arbre et ses "branches", en revanche, sont constitués de cellules mortes, qui se sont détruites. Ainsi, la mort prématurée d'une partie de leurs membres permet à ces colonies de bactéries de voyager à travers le temps en échappant à une destruction totale. Si le pouvoir de s'autodétruire semble profondément ancré dans le vivant, comment a-t-il pu initialement émerger ? Il est possible qu'il soit une conséquence originelle et inéluctable du pouvoir d'auto-organisation qui caractérise la vie. Vivre, c'est utiliser en permanence des outils moléculaires qui risquent à tout moment de provoquer la mort, tout en étant aussi capables de les réprimer. Les outils qui participent à la vie possèdent peut-être depuis l'origine le pouvoir de provoquer la mort prématurée. Et les ancêtres des "exécuteurs" et des "protecteurs" de nos cellules seraient tout simplement les innombrables outils impliqués dans le métabolisme, la différenciation, et la division cellulaire. Cette hypothèse est confortée par des données récentes. D'une part, il semble qu'il existerait plusieurs "programmes" d'autodestruction différents dans nos cellules, capables d'opérer alternativement ou en parallèle. D'autre part, les "exécuteurs" qui causent le suicide semblent tous avoir un double visage, jouant aussi un rôle crucial dans des activités indispensables à la vie de nos cellules. Ainsi, de manière apparemment paradoxale, après plus de vingt ans de quête d'un programme

génétique dont la seule fonction serait la mort, il se pourrait que la notion même d'un tel "programme de mort" corresponde à une illusion. Et l'autodestruction ne serait que l'une des multiples potentialités que nos cellules peuvent réaliser à partir du répertoire d'informations génétiques qui constitue leur "programme de vie". Ces notions ne sont pas que d'ordre théorique : elles ont aussi des implications physiopathologiques et thérapeutiques. Si nous voulons un jour être capables de maîtriser la reconstruction et la régénération de nos corps, il nous faudra sans doute comprendre la nature des relations ancestrales qu'entretiennent les mécanismes moléculaires impliqués dans la différenciation, l'autodestruction, le renouvellement et le vieillissement. Telle sera peut-être l'une des grandes aventures de la biologie et de la médecine de ce siècle. ♦

Programmed cell death : a death or a life program ?

POUR EN SAVOIR PLUS

- > Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992 ; 356: 397-400.
- > Ameisen JC. The origin of programmed cell death. *Science* 1996 ; 272: 1278-9.
- > Ameisen JC. La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice, 2e ed. Paris: Seuil, 2000.
- > Insight: Apoptosis. *Nature* 2000 ; 407: 769-816.
- > Lockshin RA, Zakeri Z. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2: 545-50.
- > Wyllie AH, Golstein P. More than one way to go. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 11-3.
- > Los M, Stroh C, Janicke RU, Engels IH, Schulze-Osthoff K. Caspases: more than just killers ? *Trends Immunol* 2001 ; 22 : 31-4.
- > Ameisen JC. On the origin, evolution and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years. *Cell Death Differ* 2002 (sous presse).