

Éditorial

Quand la forme en une autre
s'en va...
La mort et la sculpture du vivant

Jean-Claude Ameisen

*Ce qui fut se refait ; tout coule comme une eau,
Et ce changement-là, Vivre, au monde s'appelle,
Et Mourir quand la forme en une autre s'en va.*

Ronsard

> Depuis son origine, il y a environ quatre milliards d'années, c'est sous la forme de cellules que le vivant s'est propagé à travers le temps. Et nous ne représentons que l'une des innombrables variations éphémères que les cellules ont réalisées sur le thème de la complexité. Nous naissons, chacun, d'une cellule, elle-même née de la fusion de deux cellules, et nous nous transformons progressivement en une nébuleuse vivante de plusieurs dizaines de milliers de milliards de cellules, dont les interactions engendrent notre corps et notre esprit. Et pour cette raison, toute interrogation sur la vie et la mort - sur notre vie et notre mort - nous renvoie à une interrogation sur les mécanismes qui déterminent la vie et la mort des cellules qui nous composent.

Au long de plus d'un siècle et demi de questionnement, a émergé, peu à peu, la notion contre-intuitive que toutes nos cellules possèdent en permanence le pouvoir de déclencher leur autodestruction, leur mort prématurée. C'est à partir d'informations contenues dans leurs gènes que nos cellules produisent les « exécuteurs » moléculaires capables de précipiter leur fin, et les « protecteurs » capables, un temps, de les neutraliser. Et la survie de chaque cellule dépend, jour après jour, de sa capacité de percevoir, dans l'environnement de notre corps, les signaux moléculaires émis par d'autres cellules qui seuls lui permettent de réprimer le déclenchement de leur autodestruction.

Ces données ont commencé à modifier, au niveau cellulaire, la notion même de vie. La vie, phénomène perçu jusque-là comme positif, semble résulter de la répression continuelle d'un événement négatif - l'autodestruction. Et phénomène perçu jusque-là comme individuel, la vie semble nécessiter la présence continuelle des autres - ne pouvoir être conçue que comme un événement collectif. Nous sommes des sociétés cellulaires dont chacune des composantes vit « en sursis », et dont

aucune ne peut vivre seule. Le destin de chaque cellule dépend en permanence de la nature des liens provisoires qu'elle a tissés avec son environnement. Et c'est de cette précarité même, et de l'interdépendance absolue qu'elle fait naître, que dépend notre existence en tant qu'individu. Si la présence de la collectivité est toutefois nécessaire à la survie de chaque cellule, elle n'est pas suffisante. Et la disparition prématurée d'un grand nombre de cellules permet à notre corps de se construire, de se reconstruire sans cesse, et de s'adapter à des environnements changeants. À l'image ancienne de la mort comme une faucheuse surgissant du dehors pour détruire s'est surimposée, au niveau cellulaire tout au moins, une image nouvelle, celle d'un sculpteur, au cœur du vivant, à l'œuvre dans l'émergence de sa forme et de sa complexité.

Dès les premiers jours qui suivent notre conception, la mort cellulaire joue un rôle essentiel dans la sculpture de nos métamorphoses successives. Passé le stade de blastocyste - la petite sphère contenant les cellules souches embryonnaires - la mort devient nécessaire au déroulement des étapes ultérieures du développement, qui permettront la différenciation des premières familles de cellules dont dériveront progressivement plus de deux cents familles. Puis la mort sculpte notre forme interne et externe, celle de nos bras et de nos jambes, puis, éliminant les tissus séparant nos doigts, permet leur individualisation. La mort fait disparaître les ébauches des organes génitaux du sexe opposé, initialement présentes dans notre corps. Elle joue un rôle crucial dans les phénomènes épigénétiques d'auto-organisation qui permettent la construction de nos deux organes de régulation les plus complexes - notre cerveau et notre système immunitaire, les supports de notre mémoire et de notre identité. Après notre naissance, notre corps d'enfant puis d'adulte demeure pareil à un fleuve, toujours recomposé. Le sentiment que nous avons de notre pérennité correspond pour partie à une illusion. Chaque jour, plusieurs dizaines de milliards de nos cellules s'autodétruisent, et sont remplacées par des cellules nouvelles. Et nous sommes, à

tout moment, pour partie en train de mourir et pour partie en train de renaître.

La vie, la mort et les gènes

Quelle peut être la nature du « programme » qui permet aux cellules de déclencher leur « suicide » ? Et quelle est la nature des exécuteurs responsables des modifications stéréotypées de l'apoptose, caractérisée à la fois par une fragmentation nucléaire et cytoplasmique et par l'expression, à la surface de la cellule en train de se tuer, de molécules permettant aux cellules voisines de l'ingérer encore vivante, évitant ainsi la survenue de lésions environnantes ?

La première preuve de l'existence d'informations génétiques impliquées dans le contrôle de l'autodestruction a été apportée, il y a plus de quinze ans, par l'étude de mutants génétiques chez l'un des animaux les plus simples et les plus ancestraux, le nématode *Caenorhabditis elegans*. La vie et la mort de chaque cellule de l'embryon semble dépendre de la présence de seulement quatre gènes : *ced-3*, *ced-4*, *ced-9* et *egl-1*. La protéine Ced-3, qui paraît jouer à la fois le rôle d'exécuteur du suicide et de son phénotype apoptotique, est une cystéine protéase à substrat aspartate (une caspase), synthétisée par la cellule sous la forme d'un précurseur inactif ; Ced-4 est un activateur qui, en se liant à Ced-3, et en formant des agrégats, permet à Ced-3 de déclencher le clivage autocatalytique qui produit la caspase active ; Ced-9 est un protecteur qui, en se fixant à Ced-4, l'empêche d'activer Ced-3 ; et Egl-1 est un antagoniste de Ced-9 qui, en se fixant à lui, neutralise son effet protecteur, permettant à Ced-4 d'activer Ced-3.

Des homologues de ces gènes ont été découverts chez la drosophile, chez la souris et chez l'homme. Chez l'homme, une vingtaine d'homologues du protecteur Ced-9 et de son antagoniste Egl-1 (la famille Bcl-2/Bax), une quinzaine d'homologues de l'exécuteur Ced-3 (la famille des caspases) et au moins un homologue de l'activateur Ced-4 (Apaf-1), ont été identifiés, témoignant de la très grande diversification qui a accompagné, au cours de l'évolution, ce remarquable degré de conservation. Et ce qui paraît vrai pour *C. elegans* ne l'est pas forcément pour nous. Par exemple, la perméabilisation de la membrane externe des mitochondries par les membres pro-apoptotiques de la famille Bax, et la libération dans le cytoplasme de diverses protéines intra-mitochondriales (le cytochrome C, Smac/Diablo, htrA₂, l'AIF, l'endonucléase G) semblent jouer un rôle important dans l'autodestruction de nos cellules, et non pas dans celles de *C. elegans*. Et dans nos cellules, les exécuteurs moléculaires

responsables de la mort ne sont pas toujours ceux (les caspases) qui sont responsables des modifications caractéristiques de l'apoptose. Et l'apoptose n'est donc que l'un des phénotypes possibles de l'autodestruction. Ainsi se révèle progressivement la vertigineuse diversité des cascades moléculaires qui peuvent conduire chaque cellule vers l'autodestruction, en fonction de son état de différenciation, et de la nature des interactions qu'elle a établies avec son environnement extérieur. Mais le couplage du destin de chaque cellule à celui de la collectivité qui l'entoure ne représente que l'une des dimensions du « contrôle social » de la vie et de la mort. À un autre niveau, chaque cellule, en elle-même, constitue une société, une cohabitation de compartiments hétérogènes. Et l'autodestruction peut naître de l'intérieur même de la cellule, de signaux traduisant une atteinte de son intégrité, provoquant ainsi l'élimination de cellules génétiquement altérées.

De la santé aux maladies

Confirmant, comme une image en miroir, l'importance de ces phénomènes dans le fonctionnement normal de nos corps, de très nombreuses maladies se sont avérées être liées à des dérèglements des mécanismes qui contrôlent le suicide cellulaire. Il n'est plus un domaine de la médecine qui ne soit aujourd'hui réinterprété à l'aide de cette nouvelle grille de lecture, et un bouleversement en matière de concepts thérapeutiques est en train d'apparaître.

De nombreuses maladies aiguës et chroniques, souvent mortelles, sont caractérisées par la disparition anormale de certaines populations cellulaires : les maladies neurodégénératives (chorée de Huntington, maladie de Parkinson...), les accidents vasculaires cérébraux, les réactions de rejet de greffe, les hépatites fulminantes virales, le sida, les chocs toxico-infectieux...

Durant les dix dernières années, il est apparu que dans ces maladies, les disparitions anormales de cellules ne sont pas obligatoirement la conséquence de phénomènes inévitables de destruction cellulaire, mais peuvent résulter d'un déclenchement inapproprié de l'autodestruction. Et dans des modèles animaux reproduisant certaines de ces maladies, des traitements expérimentaux visant à bloquer l'activité de certains exécuteurs de l'autodestruction, tels que les caspases, ou au contraire à augmenter l'activité de certains protecteurs, tels que Bcl-2, ont fait la preuve d'une remarquable efficacité, empêchant le développement de maladies aiguës et retardant le développement de certaines maladies neurodégénératives. Mais de telles stratégies thérapeutiques ne sont pas dénuées de risque. Il est en effet d'autres maladies graves dont la

cause est au contraire la survenue d'un blocage anormal du suicide cellulaire.

On a longtemps pensé que la transformation cancéreuse résultait avant tout d'altérations génétiques provoquant la prolifération cellulaire. Mais on sait aujourd'hui que la survenue même d'altérations génétiques, ainsi que l'entrée anormale dans le cycle cellulaire provoquent le plus souvent, à elles seules, l'autodestruction. Pour ces raisons, un blocage préalable du suicide cellulaire (qu'il soit dû à une altération génétique entraînant une répression de l'autodestruction ou à la libération excessive de signaux de survie dans l'environnement) apparaît aujourd'hui comme l'une des étapes précoces essentielles de la cancérisation, et confère au concept flou d'« immortalité » des cancers l'une de ses bases moléculaires. Rompant le contrôle « géographique » de la vie et de la mort, il joue aussi un rôle important dans le développement des métastases permettant à des cellules cancéreuses de survivre dans un organe qui n'est pas le leur. Mais l'« immortalité » des cellules tumorales est une notion relative. Toute cellule cancéreuse semble en effet conserver, malgré les anomalies qui les répriment, certains au moins des exécuteurs capables de déclencher son autodestruction. Ce sont ces exécuteurs que la radiothérapie et la chimiothérapie réussissent à activer, provoquant l'autodestruction. Et des résultats récents suggèrent que des traitements bloquant sélectivement la signalisation anormale induite par certains oncogènes pourraient suffire à engager la cellule soit sur la voie d'une re-différenciation normale, soit sur la voie du suicide. Par ailleurs, la plupart des cancers ont besoin, pour réprimer leur suicide, d'un minimum d'interactions avec certaines cellules normales du corps. Et des traitements capables de déclencher sélectivement le suicide dans des cellules normales que les cancers exploitent pour survivre (telles que les cellules endothéliales vasculaires en division rapide qui composent la néo-vascularisation que les tumeurs fabriquent autour d'elles) entraînent chez l'animal l'autodestruction de ces vaisseaux sanguins, qui provoque à son tour l'autodestruction de la tumeur.

À la recherche des origines

Bien qu'elles ne conduisent pas obligatoirement à une modification spectaculaire du nombre des cellules, les maladies infectieuses ont révélé la fascinante complexité des jeux avec la vie et la mort que se livrent depuis longtemps, dans l'ensemble des espèces vivantes, les microbes et les corps qu'ils infectent. Le déclenchement du suicide cellulaire en réponse à une infection est l'une des stratégies de défense les plus

ancestrales et les plus répandues. De nombreuses plantes utilisent cette « stratégie de la terre brûlée » répondant aux infections par des « réactions d'hypersensibilité » qui impliquent des phénomènes localisés d'autodestruction dont le seuil de déclenchement est génétiquement contrôlé. Chez les insectes, l'existence d'une stratégie similaire de « terre brûlée » a été révélée par la découverte que la capacité des baculovirus de se propager dans le corps des insectes dépend de la présence de deux protéines virales (p35 et IAP), qui bloquent l'activité des caspases, empêchant les cellules de déclencher leur suicide en réponse à l'infection. La plupart des virus, certaines bactéries et certains parasites qui se propagent dans l'espèce humaine possèdent des gènes permettant la fabrication de protéines qui empêchent la cellule de s'autodétruire en réponse non seulement à l'infection mais aussi aux attaques du système immunitaire. Et certains virus, bactéries et parasites possèdent aussi la capacité de déclencher le suicide des cellules du système immunitaire qui les menacent. Ainsi, le contrôle de la vie et de la mort cellulaires est au centre des combats qui déterminent chaque jour, dans nos corps, la persistance ou l'élimination des microbes, et le développement ou non de maladies infectieuses.

Mais ces combats ont probablement eu, au cours de l'évolution, des effets d'une autre nature, influençant, de génération en génération, l'évolution et la diversification des mécanismes qui contrôlent le suicide cellulaire. Il est difficile de comprendre les innombrables raffinements, apparemment absurdes, de ces mécanismes si l'on n'envisage pas qu'ils aient pu résulter, pour partie au moins, d'une série de modifications sélectionnées au cours de la vertigineuse succession d'attaques, de défenses et de contre-attaques que se sont livrés, depuis la nuit des temps, nos innombrables ancêtres et les microbes avec lesquels ils ont co-évolué. Ce pouvoir de s'autodétruire, quelles qu'aient pu être ses modalités de diversification, comment a-t-il pu initialement émerger ? Il est possible que les relations actuelles entre les bactéries et les virus (ou les plasmides) qui les colonisent fournissent un exemple de la manière dont les combats entre les agents infectieux et leurs hôtes ont pu, à l'origine, faire émerger les « programmes » de suicide cellulaire. La plupart des plasmides possèdent des « modules génétiques de dépendance », entraînant la fabrication, par la bactérie infectée, d'une toxine (un exécuteur) d'une grande stabilité, et d'un antidote (un protecteur) rapidement dégradé, qui ne peut durablement neutraliser la toxine que s'il est constamment fabriqué par la bactérie. Ainsi, la bactérie infectée devient une collectivité dont la survie dépend désormais du maintien de la présence, en elle, d'un autre - le plasmide - qui, seul,

permet à cette nouvelle entité de réprimer son autodestruction. Et c'est au cours des combats « égoïstes » que se sont livrés ces prédateurs et leurs proies que sont peut-être apparus, de manière paradoxale, les premiers ancêtres des exécuteurs et des protecteurs qui participent au contrôle des programmes « altruistes » de suicide qui opèrent aujourd'hui dans de nombreuses espèces bactériennes.

Toute cellule - de la plus simple à la plus complexe - est un mélange d'êtres vivants hétérogènes, d'origines diverses, un métissage, une symbiose, dont la pérennisation n'a probablement eu le plus souvent pour alternative que la mort. Les bactéries et leurs modules de dépendance d'origine plasmidique, les cellules eucaryotes et leurs mitochondries d'origine bactérienne, en représentent quelques exemples spectaculaires. Et c'est au rythme de ces symbioses - de ces épisodes de fusion des altérités en de nouvelles identités - que se sont probablement propagés et diversifiés les enchevêtrements successifs des exécuteurs et des protecteurs qui, aujourd'hui, contrôlent la vie et la mort de nos cellules.

Des interrogations nouvelles

Il est possible que le pouvoir de s'autodétruire ait une origine encore plus ancienne, et qu'il ait été, dès le début, une conséquence inéluctable du pouvoir d'auto-organisation qui caractérise la vie. Vivre, se construire et se reproduire en permanence, c'est utiliser continuellement des outils qui risquent de provoquer la mort, tout en étant aussi capable de la réprimer. Et les outils qui participent à la vie possèdent peut-être depuis l'origine le pouvoir de causer l'autodestruction. Les « exécuteurs » et les « protecteurs » qui contrôlent la vie et la mort de nos cellules pourraient-ils être tout simplement recrutés parmi les innombrables effecteurs moléculaires impliqués dans le métabolisme, la différenciation et la division cellulaires ? Certaines données récentes suggèrent que tel pourrait bien être le cas. En effet, il semble qu'il existe de nombreux « programmes » d'autodestruction différents dans nos cellules, capables d'opérer alternative-

ment ou en parallèle. Et certains au moins des « exécuteurs » qui causent le suicide, tels que les caspases, semblent avoir un double visage, jouant aussi un rôle crucial dans la différenciation et le cycle cellulaire. Ainsi, de manière 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. Ces interrogations dessinent les contours d'une nouvelle complexité, fondée sur l'intrication et l'interchangeabilité des mécanismes moléculaires qui contrôlent la vie et la mort. Elles ne sont pas que d'ordre théorique : elles ont aussi des implications physiopathologiques et thérapeutiques potentiellement importantes.

Enfin, il est une nouvelle voie de recherche, fascinante, qui commence seulement à être abordée. Elle suggère que certains des mécanismes moléculaires impliqués dans le contrôle du déclenchement de l'autodestruction de nos cellules pourraient aussi jouer un rôle dans les capacités de renouvellement de nos cellules souches, et dans le contrôle de notre vieillissement et de notre longévité.

C'est sans doute en acceptant de regarder la mort en face, au lieu de l'occulter, en tentant d'appréhender les mécanismes qui la contrôlent au lieu simplement d'essayer de leur résister, que nous pourrions progresser dans notre compréhension du vivant, et un jour, peut-être, acquérir le pouvoir de nous reconstruire, de nous pérenniser, et de prolonger la durée de notre jeunesse et de notre existence. Telle est probablement l'une des grandes nouvelles frontières de la biologie et de la médecine de ce siècle. ♦

When shape turns into another shape... Death and the carving of life



J.C. Ameisen
Inserm ÉMI 9922, Université Paris 7,
Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard,
16, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.
ants@club-internet.fr

POUR EN SAVOIR PLUS

- > Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nature* 1992 ; 356 : 397-400.
- > Migliaccio E, Giorgio M, Mele S, et al. The p66^{shc} adaptor protein controls oxidative stress response and life-span in mammals. *Nature* 1999 ; 402 : 309-13.
- > Insight: apoptosis. *Nature* 2000 ; 407 : 769-816.
- > Ameisen JC. *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, 2^e ed. Paris: Seuil 2000.
- > 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.
- > Lockshin RA, Zakeri Z. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 545-50.
- > Ameisen JC. On the origin, evolution and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years. *Cell Death Differ* 2002 ; 9 : 367-93.
- > Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, et al. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002 ; 415 : 45-53.
- > Weinstein IB. Addiction to oncogenes: the Achilles heel of cancer. *Science* 2002 ; 297 : 63-4.