

Éditorial

La mort, cette inconnue

Guido Kroemer

La mort de l'individu est une expérience que l'on ne peut transmettre. « Mourir » est donc un verbe qui, en toute logique, ne peut être employé que pour décrire le sort d'autrui et ne peut pas être employé à la première personne. La mort est perçue comme une menace de la rupture de la continuité de l'individu, menace qui se dissipe quand nous analysons le dynamisme de notre devenir subjectif et corporel. La mort fait partie de la vie : tant sur le plan de nos expériences - tout adulte survit à un enfant mort - qu'à l'échelle de la cellule, nous mourons en permanence. À l'équilibre, chaque division cellulaire doit être compensée par un événement de mort cellulaire, et c'est aussi bien l'excès que le défaut de mort cellulaire qui nous rend malades. Qu'une cellule qui devait mourir ne le fasse pas et nous risquons de développer un cancer, ce qui introduit la notion paradoxale de « mort vitale », la mort qui est nécessaire à notre survie. Si le lecteur doute de l'intérêt de la question, qu'il se rappelle que notre peau est nécessairement couverte de cellules mortes, ce qui n'est pas toujours si désagréable à toucher...

Il n'est donc pas étonnant que la mort cellulaire programmée, fréquemment appelée apoptose, constitue l'une des thématiques les plus dynamiques de la recherche biomédicale actuelle. Plus de quarante-trois mille articles concernant l'apoptose ont été publiés dans des revues scientifiques entre 1991 et 2001 ([voir http://esi-topics.com/apoptosis/index.html](http://esi-topics.com/apoptosis/index.html)). Ce travail sans précédent a-t-il permis de percer le mystère de la mort cellulaire ? Et annonce-t-il des avancées dans le diagnostic et le traitement des grandes pathologies ?

Le visage de l'apoptose, cette inconnue, compagne indispensable à notre survie, a-t-il été dévoilé ? Considérant ces interactions entre la vie et la mort, une réponse pourrait être obtenue en recherchant les analogies entre le cycle cellulaire et l'apoptose. Le déroulement du cycle cellulaire nécessite l'activation de molécules de signalisation, obéissant à une séquence stricte d'étapes cumulatives. Si la cellule détecte une imperfection quelconque dans l'exécution de ces étapes, elle active des points de contrôle (*checkpoints*) qui arrêtent le processus. L'apop-

tose est un type de mort cellulaire programmée qui induit des changements morphologiques caractéristiques, en particulier un rétrécissement de la taille cellulaire et une condensation de la chromatine qui sont en grande partie déterminés par l'activation de caspases, une classe spécifique de protéases. Y-a-t-il aussi des points de contrôle impliqués dans l'apoptose ? Chez les mammifères, dans la plupart des modèles d'apoptose, il apparaît que l'activation des caspases n'est pas le point de départ de la mort cellulaire mais participe plutôt à la destruction de la cellule dont la mort a déjà été programmée. Ce qui scelle le sort de la cellule serait la perméabilisation des membranes mitochondriales. Cette perméabilisation mitochondriale est induite par un grand nombre de molécules pro-apoptotiques endogènes et exogènes et résulte de l'activation de nombreuses voies de transduction de signaux létaux [1]. La perméabilisation des mitochondries entraîne le relargage d'activateurs de caspases et d'effecteurs létaux indépendants des caspases, ainsi qu'une perturbation métabolique majeure, avec un arrêt de la formation d'ATP et un déséquilibre du potentiel de réduction/oxydation. Les emplacements hiérarchiques des *checkpoints* impliquant la perméabilisation mitochondriale et l'activation des caspases varient en fonction du stimulus primaire menant à la mort.

Dans la voie « intrinsèque » de l'apoptose, il semble que la perméabilisation mitochondriale est nécessaire et suffisante pour le déclenchement du processus létaux, dont le morphotype est ensuite partiellement déterminé par les caspases activées après le dysfonctionnement mitochondrial. En revanche, dans la voie « extrinsèque », qui met en jeu les récepteurs dits de mort, dont le prototype est CD95/Fas, l'activation des caspases est primordiale et peut, dans certains types cellulaires, déclencher l'apoptose sans participation mitochondriale. Si ce scénario est amplement démontré pour les mammifères, que ce soit à l'échelle de la biologie cellulaire [2] ou de la génétique [3], il est très différent dans d'autres espèces considérées comme espèces-modèles d'apoptose. Chez *Caenorhabditis elegans* et chez *Drosophila melanogaster*, l'apoptose est clairement contrôlée par les caspases et

aucun argument en faveur de l'existence d'un *checkpoint* mitochondrial n'a été publié. La situation est différente chez *Dictyostelium discoideum* chez qui les caspases ne semblent pas être impliquées alors que la mitochondrie pourrait l'être. N'oublions pas non plus, que l'apoptose n'est pas le seul type de mort cellulaire et que les liens moléculaires entre l'apoptose et les autres morphotypes de mort, comme par exemple la mort autophagique survenant dans les cellules de mammifères, restent une énigme [4].

Notre connaissance de l'apoptose a-t-elle des répercussions médicales ? Sans aucun doute. Les voies de transduction pro- et anti-apoptotiques peuvent être perturbées dans de nombreuses maladies. Ainsi, quelques maladies auto-immunes et inflammatoires, des maladies neurodégénératives, ainsi que des prédispositions héréditaires au développement de cancers sont associées à des mutations des gènes impliqués dans l'apoptose. Des déficiences affectant les mécanismes de destruction hétérophagique des cellules apoptotiques peuvent également être pathogènes, favorisant, par exemple, le développement de maladies auto-immunes. Plus important encore, il semble qu'un grand nombre de tumeurs accumulent, pendant les différentes étapes de la cancérogenèse (ou après, à la suite de la sélection imposée par la chimiothérapie), des mutations ou des anomalies quantitatives (sur- ou sous-) de l'expression de protéines régulatrices de l'apoptose [5]. La recherche de ces mutations permettra, à terme, d'élaborer un catalogue de facteurs pronostiques. Enfin, une partie de ces protéines oncogènes ou suppressives de tumeurs participe directement à la régulation des *checkpoints* mitochondrial et « caspasique », d'autres agissent en amont. Sur un plan thérapeutique, il est désormais clair que certains médicaments peuvent déclencher l'apoptose à la suite de leur interaction directe avec des protéines contenues dans les membranes mitochondriales, observation qui pourrait être exploitée pour développer une chimiothérapie anticancéreuse [6]. Inversement, certains agents pharmacologiques bloquent l'apoptose en stabilisant les membranes mitochondriales ou en inhibant les caspases, et ces propriétés pourraient être utilisées pour le traitement des maladies neurodégénératives [7] ou celui des pertes cellulaires massives et brutales, comme celles qui surviennent, par exemple, au cours du choc septique ou de l'ischémie aiguë (infarctus) [8].

Il apparaît ainsi évident que la recherche sur la mort rendra service à la vie. Notre connaissance des principes de la disparition cellulaire a déjà donné des applications dont le futur médical semble assuré. ♦

Death, this stranger



G. Kroemer
Cnrs-UMR 1599, Institut Gustave Roussy,
Pavillon de recherche 1,
39, rue Camille Desmoulins,
94805 Villejuif, France.
kroemer@igr.fr

RÉFÉRENCES

1. Ferri KF, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nat Cell Biol* 2001 ; 3 : E255-63.
2. Ferri KF, Kroemer G. Mitochondria : the suicide organelles. *Bioessays* 2001 ; 23 : 111-5.
3. Joza N, Kroemer G, Penninger JM. Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genet* 2002 ; 18 : 142-9.
4. Cohen I, Castedo M, Kroemer G. Tantalizing thanatos. Unexpected links in death pathways. *Trends Cell Biol* 2002 (sous presse).
5. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. 2002. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002 ; 108 : 153-64.
6. Debatin KM, Poncet D, Kroemer G. Targeting the mitochondrial pathway. *Oncogene* 2002 (sous presse).
7. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 2002 ; 417 : 74-8.
8. Kroemer G. Introduction: mitochondrial control of apoptosis. *Biochimie* 2002 ; 84 : 103-4.