

## L'APOPTOSE, UNE MORT PROGRAMMÉE OU UNE PROLIFÉRATION AVORTÉE ?

Axel Kahn  
Pascale Briand

Les cellules peuvent se trouver dans trois états : le repos, la prolifération... et l'engagement dans la voie du suicide, c'est-à-dire d'une mort programmée dont le terme d'apoptose (du mot grec signifiant la chute des feuilles des arbres en automne) est devenu synonyme [1]. Modulation de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose sont toutes deux responsables du développement embryonnaire, du modelage des formes, parfois de la maturation fonctionnelle de certains systèmes et de leur plasticité (notamment des systèmes nerveux et immunitaires). Cette coopération entre prolifération et apoptose est bien illustrée par le développement des membres : prolifération et différenciation cellulaires expliquent l'apparition des bourgeons de membres et leur croissance alors que la morphogenèse des doigts et des orteils met principalement en œuvre l'apoptose de cellules initialement en position interdigitale.

La mort cellulaire étant aussi un moyen de compenser une hyperplasie secondaire à la stimulation anormale de la prolifération, on pouvait s'attendre à ce que les phénomènes d'apoptose fussent impliqués dans les processus de cancérisation : une cellule qui ne meurt pas peut être cancérisée. De fait, la découverte que l'oncogène *bcl2*, activé dans des lymphomes folliculaires avec translocation 14 ; 18 et coopérant avec *c-myc* pour transformer des lymphocytes B, était l'équivalent fonctionnel du gène anti-apoptotique *Ced9* de *Caenorhabditis elegans* [2, 3], devait illustrer de façon éclatante les relations entre apoptose et cancer (*m/s* n° 1, vol. 7,

*p. 88*). De même, la mutation du gène codant pour l'antigène Fas chez les souris *lpr* atteintes d'un désordre lymphoprolifératif indique qu'un déficit des systèmes conduisant à l'apoptose peut être à l'origine d'une progression tumorale. En effet, l'antigène Fas semble être un récepteur membranaire transmettant à la cellule un signal de mort (*m/s* n° 7, vol. 8, *p. 735*). Cependant, les protéines Bcl2 (inhibitrice de l'apoptose) et Fas (inductrice d'apoptose) ne sont pas connues pour interagir directement avec les systèmes de contrôle du cycle cellulaire et l'on pouvait proposer que si prolifération et apoptose agissaient l'une et l'autre sur la progression tumorale, leurs mécanismes étaient bien distincts. Or, des arguments de plus en plus forts et nombreux indiquent aujourd'hui qu'il n'en est rien, l'apoptose étant l'une des conséquences possibles de la mise en jeu d'une cascade d'événements également impliqués dans le contrôle de la division cellulaire.

- La maturation et l'activation de thymocytes comporte trois phases successives passant toutes par le récepteur pour l'antigène et le complexe CD3. (1) la sélection positive, qui protège de l'apoptose les thymocytes reconnaissant les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) autologue. (2) Puis, à un stade ultérieur de maturation, la sélection négative qui aboutit à l'apoptose des cellules T reconnaissant avec une forte affinité un auto-antigène présenté dans le contexte de ce CMH autologue. (3) Enfin, au niveau des lymphocytes T mûrs, l'activation et la stimulation de la prolifération des cellules reconnaissant

### ADRESSES

A. Kahn : directeur de l'U. 129 de l'Inserm, directeur du Laboratoire de Génétique et Pathologie Moléculaires. Inserm U. 129, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

P. Briand : directeur de recherche à l'Inserm. Inserm C/JF 90-03, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

un antigène étranger, toujours présent dans le contexte du CMH autologue (*m/s suppl. au n° 1, vol. 5, p. 25*).

• Il est ensuite apparu que parmi les inducteurs d'apoptose figuraient des oncogènes dans une combinatoire particulière de signaux. L'expression de l'oncogène *c-myc* entraîne, ainsi, la division cellulaire lorsqu'elle est coordonnée avec d'autres stimulations mitotiques, par exemple par les facteurs de croissance du sérum. En l'absence de sérum, cependant, cette expression du gène *c-myc* aboutit à la mort cellulaire par apoptose (*m/s n° 6, vol. 8, p. 586*). Il a aussi été rapporté que l'application d'un activateur de la protéine kinase C (les esters de phorbol) à des cellules synthétisant la protéine p21<sup>ras</sup> activée provoquait leur apoptose (*m/s n° 5, vol. 8, p. 505*). Chez des souris transgéniques, la synthèse de l'antigène grand T du virus SV40 dans les photorécepteurs de la rétine entraîne une dégénérescence rétinienne alors qu'*ex vivo* ces cellules synthétisant T sont immortalisées (*m/s n° 6, vol. 8, p. 613*).

• La sensibilité de nombreuses cellules cancéreuses à la chimiothérapie, voire aux radiations ionisantes, semble reliée à l'induction par ces agents d'un programme apoptotique. Des lésions de l'ADN pourraient en effet bloquer le cycle cellulaire en phase G1 ou, parfois, G2. Le responsable du blocage en G1 serait le produit de l'anti-oncogène p53 (*m/s n° 9, vol. 8, p. 1002*), peut-être induit dans certains cas par l'intermédiaire du gène de l'ataxie télangiectasie (*m/s n° 1, vol. 9, p. 100*). Le blocage en G1 pourrait permettre une réparation des lésions de l'ADN, ou être le prélude à une mort par apoptose [4, 5]. Celle-ci serait due, soit à l'accumulation de la protéine p53 elle-même (*m/s n° 9, vol. 8, p. 1002*), soit à la coïncidence entre un signal prolifératif impliqué dans la progression tumorale (par exemple la synthèse de *c-Myc*) et un signal antiprolifératif véhiculé par p53. *Bcl2* est capable d'inhiber l'apoptose induite par *c-myc* en l'absence de sérum [6], ou probablement en cas de blocage associé du cycle cellulaire à la suite d'altérations de l'ADN. De ce fait, l'hyperexpression de *bcl2* est probablement

responsable de l'apparition de la chimiorésistance de cellules tumorales dont le gène *c-myc* est activé (*m/s n° 9, vol. 8, p. 1002*). Une autre manière (peut-être associée à la précédente) d'échapper à l'apoptose de cellules activées à proliférer par hyperexpression du gène *c-myc* et traitées par des antimitotiques est de lever le blocage en G1, c'est-à-dire d'inactiver l'antigène p53 dont on sait qu'il est en effet muté dans près de 50 % des cancers humains.

• L'oncogenèse virale offre aussi d'intéressants exemples de la possible interaction entre apoptose et prolifération et fournit, comme dans le cas de *c-myc* et de *bcl2*, une passionnante hypothèse sur les mécanismes de la coopération d'oncogènes. L'oncogène E1A d'adénovirus stimule la prolifération, mais pas de manière soutenue, et des foci de dégénérescence apparaissent dans des cellules transformées par E1A seul. Cette dégénérescence est bloquée par E1B, l'autre oncogène d'adénovirus expliquant la coopération E1A/E1B dans la prolifération tumorale [7]. Or, on sait que l'un des mécanismes d'action de E1A est de rompre le complexe de p105<sup>Rb</sup> (produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome) avec le facteur E2F. E2F libéré pourrait s'associer à un cofacteur cellulaire ou à la protéine adénovirale E4 et stimuler des gènes... parmi lesquels des oncogènes comme *c-myc* (*m/s n° 8, vol. 7, p. 865*). Cette synthèse de *c-Myc* en l'absence d'autres facteurs de stimulation de la prolifération et en présence de p53 cellulaire peut conduire à l'apoptose. Cependant, E1B est capable de se complexer à p53 (*m/s n° 8, vol. 6, p. 861*) et donc de lever le bloc à la division qu'induit cette protéine anti-oncogénique, supprimant ainsi l'antagonisme apoptotique *c-myc/p53*. Quant au virus EBV, il semble primitivement inhiber l'apoptose des cellules B par induction de *bcl2* sous l'influence de la protéine LMP-1 (*latent membrane protein 1*), la transformation survenant éventuellement à l'occasion d'une activation associée de *c-myc* due à une translocation chromosomique [8].

De tous ces exemples émerge l'image d'une apoptose, avatar possible d'une stimulation avortée de la cellule à se

diviser : les mêmes facteurs peuvent entraîner la prolifération ou la mort cellulaire, selon le contexte (état de maturation, combinatoire) et la synchronisation des signaux. Ainsi la coïncidence d'un signal prolifératif et d'un signal d'arrêt de croissance pourrait-elle provoquer l'apoptose, peut-être comme se désagrège un avion à réaction dont les réacteurs fonctionnent en sens contraire.

L'examen attentif de phénomènes précoces d'apoptose au niveau de la prostate et des cellules nerveuses milite fortement en faveur de ce modèle. La testostérone a une action hyperplasante bien connue sur la prostate, l'induction de la prolifération passant par une cascade classique d'événements : induction des gènes ultraprécoces *c-fos*, puis *c-myc*, accumulation du *proliferative cell nuclear antigen* (PCNA), etc. De façon remarquable, l'apoptose massive qui suit la castration débute exactement par la même séquence d'événements, avec incorporation de bromodésoxyuridine dans l'ADN. Dans ce cas, cependant, il y a aussi accumulation de p53... et l'aboutissement est la mort cellulaire [9]. A noter que l'on retrouve ici l'activation antagoniste de *c-myc* et de p53. Dans le cerveau, l'apoptose est un processus physiologique au cours du développement et pathologique au cours de maladies neurodégénératives comme les dégénérescences motoneuronales ou la maladie d'Alzheimer. La création de souris transgéniques dans lesquelles le marqueur *lacZ* est placé sous le contrôle des séquences de régulation du gène *c-fos* (transgène *fos-lacZ*) permet de démontrer que les neurones destinés à mourir par apoptose sont auparavant caractérisés par l'activation du gène *fos* [10]. Le même phénomène est observé dans le cas d'une apoptose d'origine excitotoxique et, de façon encore plus remarquable, au niveau des neurones cérébelleux voués à la dégénérescence chez des souris hétérozygotes pour la mutation *weaver* et porteuse du transgène. La dénervation est connue pour provoquer la dégénérescence par apoptose des corps cellulaires dont les axones sont ainsi coupés, par carence en facteurs neurotrophiques normalement produits par les cibles des axones sectionnés et acheminés par voie

rétrograde vers les corps cellulaires. Cette apoptose due à une section nerveuse est également précédée de l'induction de *c-fos*. On sait que l'apoptose neuronale, en culture, après section nerveuse et dans certaines situations pathologiques, peut être évitée par des facteurs neurotrophiques qui reconnaissent, soit des récepteurs de type tyrosine kinase (récepteurs Trk A, B et C), des facteurs (NGF, BDNF et NT3) (*m/s n° 6, vol. 7, p. 620*), soit des récepteurs du type de ceux des cytokines (CNTF) (*m/s n° 7, vol. 8, p. 157*). Les récepteurs de ces facteurs sont similaires à ceux qui, dans d'autres cellules, stimulent la prolifération cellulaire. Cependant, les neurones sont des cellules post-mitotiques incapables de se diviser. On peut faire l'hypothèse que c'est là seulement que réside la différence entre la réponse de neurones aux facteurs neurotrophiques et des cellules épithéliales de la prostate à la testostérone. Dans les deux cas, en effet, la carence brutale en potentiels inducteurs de prolifération induit un programme avorté de division aboutissant à la mort cellulaire. Le même phénomène est observé au niveau de lignées hématopoïétiques dont la survie dépend de la présence de cytokines (IL2, IL3, IL6, érythropoïétine, etc.) [11]. Dans ces cellules, aussi bien que dans les neurones, l'expression de *bcl2* est capable de compenser l'absence de certains facteurs trophiques [12]. En conclusion, l'évolution pourrait avoir sélectionné un tronc commun d'événements pour amorcer deux phénomènes aux conséquences inverses, la mort cellulaire ou la prolifération. La « fourche » décisionnelle orientant vers l'un ou l'autre de ces destins pourrait être le résultat de la combinatoire des signaux et de leur contexte, et être modulée par des systèmes bloquant (Bcl2) ou induisant (Fas) l'apoptose ■

## TIRÉS A PART

A. Kahn.

*m/s n° 6-7 vol. 9, juin-juillet 93*

## RÉFÉRENCES

1. Solary E, Bertrand R, Pommier Y. Le rôle de l'apoptose dans la genèse et le traitement du cancer. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 665-73.
2. Hengartner MO, Ellis RE, Horvitz HR. *Caenorhabditis elegans* gene Ced-9 protects cells from programmed cell death. *Nature* 1992 ; 356 : 494-9.
3. Vaux DL, Weissman IL, Kim SK. Prevention of programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* by human bcl2. *Science* 1992 ; 258 : 1955-7.
4. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T. P53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993 ; 362 : 847-9.
5. Clarke AR, Purdie CA, Harrison DJ, Morris RG, Bird CC, Hooper ML, Wyllie AH. Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. *Nature* 1993 ; 362 : 849-52.
6. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubli A, Green DR. Apoptotic cell death induced by *c-myc* is inhibited by *bcl2*. *Nature* 1992 ; 359 : 552-4.
7. Rao L, Debbas M, Sabbatini P, Hockenbery D, Korsmeyer S, White E. The adenovirus E1A proteins induce apoptosis, which is inhibited by the E1B 19 kDa and Bcl2 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 7742-6.
8. Henderson S, Rowe M, Gregory C, Croom-Carter D, Wang F, Longnecker R, Kieff E, Rickinson A. Induction of *bcl2* expression by Epstein barr virus latent membrane protein 1 protects injected B cells from programmed cell death. *Cell* 1991 ; 65 : 1107-15.
9. Colombel M, Olsson CA, Ng PY, Buttyan K. Hormone related apoptosis results from reentry of differentiated prostate cells onto a defective cell cycle. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 4313-9.
10. Smeyne RJ, Vendrell M, Hayward M, Baker SJ, Miao G, Schilling K, Robertson LM, Curran T, Morgan T. Continuous *c-fos* expression precedes programmed cell death *in vivo*. *Nature* 1993 ; 363 : 166-9.
11. Vaux DL. Toward an understanding of the molecular mechanisms of physiological cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 786-9.
12. Allsopp TE, Wyatt S, Paterson HF, Davies AM. The protooncogene *bcl2* can selectively rescue neurotrophic factor-dependent neurons from apoptosis. *Cell* 1993 ; 73 : 295-307.