

Apoptose

Il est probable que chaque numéro de médecine/sciences pourrait proposer un commentaire sur l'apoptose, tant ce phénomène est central dans le destin des cellules, intuitivement à la charnière de la cancérisation et de la sénescence, de façon plus documentée au cours du développement et des mécanismes de défense immunitaire. Les relations entre apoptose et sénescence restaient cependant jusqu'à il y a peu conjecturales. La démonstration d'une activation du système apoptotique relayée par le céramide des cellules sénescents, indépendamment de leur retentissement prolifératif, constitue donc un résultat de première importance. L'apoptose est une mort « propre », les corps apoptotiques étant rapidement englobés par les cellules avoisinantes, par un phénomène actif requérant la présence de molécules de la famille des protéines à cassette de liaison de l'ATP (protéines ABC), dont MDR et CFTR sont des exemples bien connus. L'apoptose peut-être déclenchée par les lymphocytes cytotoxiques et est, indépendamment de la réponse immune, l'une des réactions possibles à l'infection virale dont les virus se prémunissent souvent en codant eux-mêmes pour des molécules anti-apoptotiques. Le VIH a depuis longtemps été suspecté d'être un agent « apoptotique », directement ou indirectement, pour les lymphocytes CD4⁺. Par l'intermédiaire de sa glycoprotéine d'enveloppe, il pourrait aussi induire l'apoptose des neurones.

Sénescence et apoptose : la piste du céramide

Parmi toutes les théories discutées depuis des décennies pour rendre compte de la sénescence des cellules vivantes, et notamment des eucaryotes supérieurs, celle du programme génétique de sénescence, considérée comme une différenciation terminale, semble de loin la plus solide (*m/s n° 4, vol. 1, p. 205*) [1]. Au niveau cellulaire, la sénescence des cellules diploïdes humaines a été très étudiée depuis les travaux de Hayflick [2] : lorsque les fibroblastes de tissu humain normal, non cancéreux, sont mis en culture, ils se divisent un certain nombre de fois, d'autant plus grand que le donneur est plus jeune. Des fibroblastes pulmonaires embryonnaires, par exemple, manifestent des signes de sénescence après environ 40 doublements et cessent de se diviser peu après le 50^e doublement. La phase de sénescence est caractérisée par une diminution de la vitesse du cycle cellulaire et par l'arrêt total des divisions d'une proportion croissante des cellules sénescents à chaque doublement. Les liens entre apoptose et sénescence ont déjà été évoqués et discutés dans *médecine/sciences* [3]. Par exemple, on sait que la sénescence de cellules endothéliales se manifeste par l'augmentation du message de l'interleukine 1 (*m/s n° 8, vol. 6, p. 811*) alors que les protéases à cystéines de la famille ICE (*interleukin-converting enzyme*) représentent une étape tardive commune à de très nombreuses voies d'activation de l'apoptose (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1758*). Par ailleurs, p21^{CIP1/WAF1} un inhibiteur de kinases dépendantes du cycle cellulaire (Cdk), et donc de la prolifération, est induit dans des phénomènes d'activation de l'apoptose, notamment sous l'effet de p53, et dans les cellules sénescents [4]. Venable *et al.*, de Durham (NC, USA) apportent maintenant un exemple supplé-

mentaire des liaisons existant entre apoptose et sénescence, exemple particulièrement démonstratif et qui constitue un fort argument en faveur du programme génétique de sénescence [5]. En effet, les fibroblastes humains WI-38 sénescents ont une activité de la sphingomyélinase neutre de 8 à 10 fois plus élevée que des cellules jeunes, entraînant une augmentation considérable de la concentration intracellulaire de céramide. On sait que le céramide, produit de l'hydrolyse de la sphingomyéline par la sphingomyélinase neutre, est impliqué dans la transmission de plusieurs types de signaux apoptotiques, notamment déclenchés par le TNF α (*m/s n° 3, vol. 9, p. 339* ; *n° 6-7, vol. 9, p. 813*). Parmi les cibles du signal relayé par le céramide, on peut citer la déphosphorylation de la protéine Rb et l'inhibition de l'activation du complexe transcriptionnel AP-1 par le sérum ; ces effets sont observés dans les fibroblastes sénescents et peuvent être induits par le traitement de fibroblastes jeunes par une concentration en céramide mimant celle observée dans les cellules sénescents. L'activation du système sphingomyélinase/céramide est liée à la sénescence et non à l'arrêt des divisions cellulaires : en effet, l'arrêt du cycle par l'appauvrissement du milieu de culture en sérum ne modifie pas les concentrations de céramide et n'active pas la sphingomyélinase. Par conséquent, on peut faire l'hypothèse que le programme génétique de sénescence comporte une augmentation de l'expression de la sphingomyélinase qui pourrait être responsable de l'arrêt de la prolifération et de beaucoup des modifications phénotypiques caractéristiques de la sénescence.

A.K.

-
1. Dreyfus JC, Kahn A, Any theory of ageing must be universal. *Trends Biochem Sci* 1977 ; 2 : 205-6.
 2. Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1965 ; 37 : 614-36.
 3. Phélouzat M, Quadri R, Proust J. Apoptose et sénescence. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 894-900.
 4. Soussi T. p16, p21 (WAF1/CIP1), P27(Kip1) et p53 : rivales ou compagnes ? *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 744-6.
 5. Venable ME, Lee JY, Smyth MJ, Bielawska A, Obeid LM. Role of ceramide in cellular senescence. *J Biol Chem* 1995 ; 370 : 30701-8.