

LE SUICIDE DES CELLULES ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

par

J. C. AMEISEN*

Toutes nos cellules ont le pouvoir de s'autodétruire, et leur survie dépend, en permanence, de leur capacité à percevoir les signaux émis par d'autres cellules qui, seuls, leur permettent de réprimer le déclenchement de leur autodestruction. Ce sursis permanent et l'interdépendance qu'ils font naître sont l'une des sources essentielles de notre pérennité et de notre plasticité, permettant à notre organisme de se reconstruire continuellement et de s'adapter à des environnements changeants [1, 2].

Les phénomènes d'autodestruction que subissent chaque jour plusieurs dizaines de milliards de nos cellules ont reçu les noms de « mort cellulaire programmée », de « suicide cellulaire » et d'« apoptose ». Ce dernier terme décrit la séquence stéréotypée de modifications que subissent le plus souvent les cellules en train de s'autodétruire, caractérisée notamment par un maintien de l'intégrité de leur membrane (empêchant la libération dans l'environnement des enzymes toxiques que contient la cellule) et par l'exposition, sur la membrane, de molécules qui permettent aux cellules voisines d'ingérer la cellule mourante, la faisant ainsi rapidement disparaître [3, 4]. Pour ces raisons, l'apoptose n'entraîne le plus souvent aucune lésion dans les tissus ni dans les organes où elle survient. Au contraire, lors d'une nécrose, la membrane cellulaire se rompt et le contenu cellulaire, souvent agressif, se répand, causant des lésions dans les tissus.

* Centre hospitalo-universitaire Bichat-Université Paris 7 ; EMI-U 9922 de l'INSERM-Paris 7.

LE CONTRÔLE DU SUICIDE CELLULAIRE

La première preuve de l'existence d'informations génétiques impliquées dans le contrôle du suicide cellulaire a été apportée par l'étude du développement de l'embryon d'un petit ver ancestral, *Caenorhabditis elegans*. La vie et la mort de chaque cellule de l'embryon semblent dépendre de la présence de seulement quatre gènes (*ced-3*, *ced-4*, *ced-9* et *egl-1*) et de la quantité respective des quatre protéines correspondantes que fabrique la cellule en réaction aux signaux qu'elle reçoit. La protéine *Ced-3*, qui joue un rôle d'exécuteur, est une protéase (une caspase), c'est-à-dire une enzyme capable de découper d'autres protéines ; *Ced-4* est un activateur qui transforme *Ced-3* en une enzyme active ; *Ced-9* est une molécule protectrice qui, en se fixant à *Ced-4*, l'empêche d'activer *Ced-3* ; *Egl-1* est un antagoniste de *Ced-9* qui, en s'y fixant, neutralise son effet protecteur, permettant à *Ced-4* de déclencher l'autodestruction [2, 3].

Des gènes homologues, c'est-à-dire apparentés, de ceux qui participent au contrôle de la vie et de la mort des cellules de *Caenorhabditis elegans* sont présents chez l'homme. Une quinzaine d'homologues du protecteur *Ced-9* et de son antagoniste *Egl-1* ; 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, révélant à la fois le haut degré de conservation et la diversification qu'ont subi ces gènes au cours de l'évolution. Les protecteurs (*Bcl-2*, *Bcl-XL*...) et leurs antagonistes (*Bid*, *Bax*...), qui se neutralisent respectivement en se fixant les uns aux autres, partagent la capacité de s'insérer dans les membranes qui entourent certains compartiments situés à l'intérieur de la cellule, dont les mitochondries, siège de la respiration cellulaire et l'une des principales sources d'énergie de la cellule. C'est en modifiant la perméabilité de la membrane des mitochondries que les protecteurs et leurs antagonistes exercent une partie de leurs effets opposés, empêchant ou provoquant respectivement la libération de protéines qui résident normalement à l'intérieur des mitochondries et qui, une fois à l'extérieur des mitochondries, déclenchent l'activation des caspases ou des mécanismes d'autodestruction indépendants des caspases (fig. 1) [2, 3, 5].

Les caspases dites « effectrices » découpent de nombreuses protéines, provoquant ainsi les modifications caractéristiques de l'apoptose. L'activation de ces caspases effectrices dépend elle-même de l'activation préalable d'autres caspases, dites « initiatrices », dont certaines sont directement couplées à l'activation de récepteurs de surface, tels les récepteurs Fas. Ces nombreuses cascades d'amplifications peuvent être aussi interrompues à différents niveaux, par exemple par les protéines IAP (protéines inhibitrices de l'apoptose), qui bloquent l'activation des caspases. Et ces protéines inhibitrices peuvent elles-mêmes être inhibées, révélant la complexité des mécanismes qui contrôlent le suicide cellulaire.

L'autodestruction peut être déclenchée en réaction à des signaux qui naissent dans l'environnement extérieur de la cellule, mais aussi dans son environnement interne, et qui traduisent une atteinte à son intégrité. Ainsi, la survenue d'anomalies génétiques déclenche l'activité des protéines de la famille p53 – les « gardiens du génome » – provoquant soit la réparation des altérations, soit le suicide de la cellule, empêchant l'évolution vers un cancer.

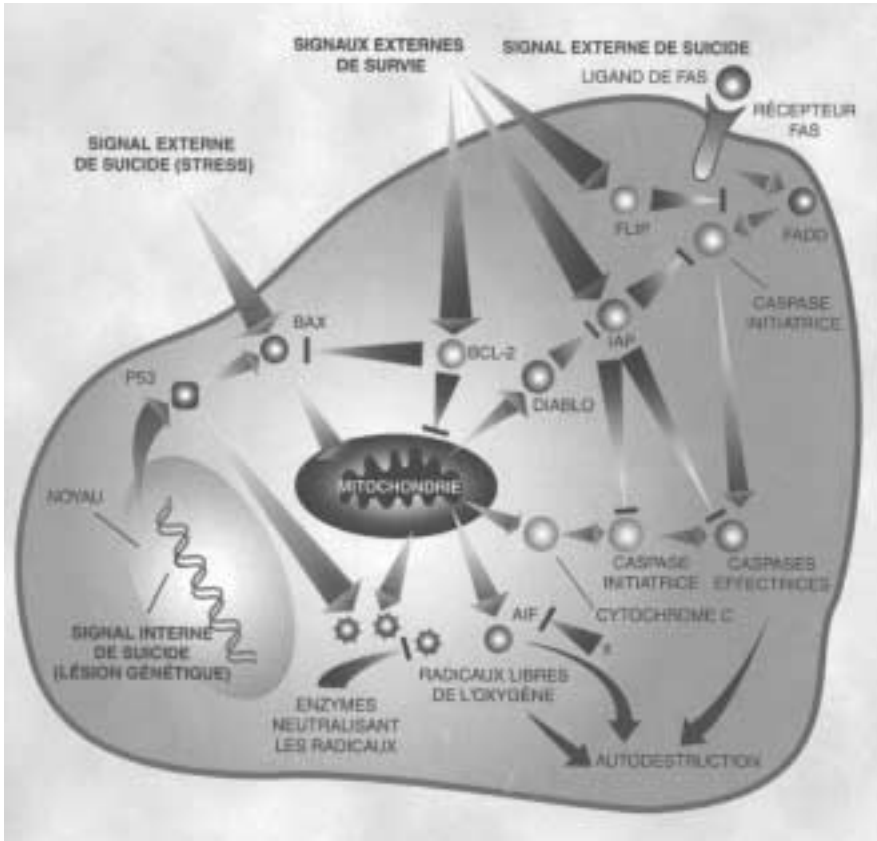


FIG. 1. — Le déclenchement de l'autodestruction est contrôlé par des mécanismes complexes. La cellule reçoit sans cesse des signaux externes de suicide et des signaux de survie. Les signaux externes de suicide sont soit des signaux indiquant un stress, soit la liaison, sur le récepteur FAS, de son ligand spécifique. À l'intérieur de la cellule, les différents maillons de la chaîne de réponse peuvent être activés (flèches) ou inhibés (pointes barrées). Parmi les molécules schématisées, Bax est un activateur du suicide et, au contraire, Bcl-2 un inhibiteur. AIF est un facteur induisant l'apoptose ; X, un inhibiteur (encore inconnu) de l'AIF ; les IAP sont des inhibiteurs de l'apoptose. Les exécuteurs terminaux de l'autodestruction semblent être les caspases effectrices, l'AIF, et des radicaux libres de l'oxygène.

À L'ÉPREUVE DU SOI

Les phénomènes de suicide cellulaire jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement de notre système immunitaire, qui nous défend contre les dangers extérieurs (les microbes) et intérieurs (les cancers) qui nous menacent, et qui conserve une mémoire de nos agresseurs, nous permettant, lors de nouvelles rencontres, de nous défendre de plus en plus rapidement [6, 7]. L'efficacité remarquable de notre système immunitaire est liée, pour partie, à l'extraordinaire diversité des mécanismes

de reconnaissance des lymphocytes *T*. Chacun des centaines de millions de lymphocytes *T* qui circulent dans nos organes lymphoïdes (les ganglions et la rate) porte à sa surface plusieurs milliers d'exemplaires d'un récepteur unique, différent de tous les autres. Les structures avec lesquelles ces récepteurs peuvent interagir sont des assemblages exposés à la surface de nos cellules. Ces assemblages sont constitués de petits fragments de protéines (que les cellules produisent en permanence en découpant une partie des protéines qu'elles contiennent) déposés sur des présentoirs – les molécules d'histocompatibilité ou HLA. En l'absence d'infection, les seuls fragments qu'exposent les cellules proviennent des protéines fabriquées à partir des informations contenues dans nos gènes. C'est la somme de ces assemblages qui, pour l'ensemble de nos lymphocytes *T*, constitue le soi, notre identité, que, normalement, ils tolèrent sans l'attaquer. Dès qu'un microbe envahit l'organisme, les cellules qu'il infecte ou qui le capturent découpent une partie de ses protéines et exposent ces fragments étrangers sur les présentoirs. La présence d'un agresseur est ainsi déchiffrée, identifiée, dans le contexte du soi, comme une combinaison de non-soi (un fragment de microbe) enchâssée dans une portion de soi (un présentoir). Ainsi, ce qui caractérise avant tout nos lymphocytes *T*, c'est leur capacité à interagir avec le soi. Cette capacité émerge, durant notre développement embryonnaire, d'un phénomène d'apprentissage dans lequel le hasard et la mort – le suicide cellulaire – jouent un rôle essentiel [6, 7].

La fabrication des récepteurs des lymphocytes fait appel à la puissance du hasard, mettant en jeu un mécanisme qui associe dans chaque lymphocyte, de manière aléatoire, quelques-uns des gènes permettant de fabriquer un récepteur. La réalisation, à partir d'un nombre limité de gènes, de l'ensemble de toutes les combinaisons possibles, donne initialement naissance à une extraordinaire diversité, de l'ordre de plusieurs dizaines de milliards de récepteurs différents. Cette diversité confronte l'embryon à un problème grave : comment distinguer, parmi ces lymphocytes ayant construit leur récepteur « à l'aveugle », ceux qui seront peut-être utiles un jour et ceux qui risquent d'attaquer le corps au lieu de le protéger ? Durant leur voyage obligatoire de trois jours à travers une petite glande, le thymus, le destin de chaque lymphocyte *T* dépend de la nature des signaux que son récepteur lui transmet lors de ses rencontres avec les cellules qui l'entourent. L'embryon étant à l'abri des microbes, ces cellules ne lui présentent que le soi.

Tout lymphocyte *T* dont le récepteur interagit trop étroitement avec le soi risque un jour d'attaquer le corps et de déclencher une maladie auto-immune. Le signal fort que lui transmet l'interaction entre son récepteur et le soi provoque le suicide du lymphocyte : il disparaît au moment même où il révèle sa nature potentiellement dangereuse. Inversement, tout lymphocyte *T* dont le récepteur est totalement incapable d'interagir avec le soi, sera sans doute incapable d'interagir avec aucun des présentoirs sur lesquels seront exposés des fragments de microbes. L'absence de tout signal transmis par son récepteur cause, au bout de trois jours, le suicide du lymphocyte qui a fait la preuve de sa probable inutilité.

Ainsi, la mort cellulaire sculpte notre système immunitaire, sélectionnant, à partir de l'immense diversité initiale, les lymphocytes (un à cinq pour cent de l'ensemble) qui montrent qu'ils sont capables de dialoguer avec l'organisme sans l'agresser. Ce dialogue transmet au lymphocyte le signal modéré qui lui permet de ne pas s'autodétruire. Le corps force le système immunitaire à s'adapter à son identité.

La capacité de chacun de nos lymphocytes *T* à répondre, après notre naissance, à l'univers perpétuellement changeant des microbes ne résulte ni d'une confrontation préalable avec cet univers ni d'une instruction préalable sur sa nature. Lorsqu'un lymphocyte *T* réagit pour la première fois à la présence d'un microbe, c'est paradoxalement parce qu'il ne l'a jamais rencontré, et que son récepteur est, par hasard, capable d'interagir étroitement avec l'assemblage nouveau qui lui est soudain présenté. Toutefois, aussi longtemps qu'un lymphocyte n'aura pas été confronté au non-soi, sa survie dépendra de sa capacité à continuer à dialoguer avec le soi. Cette interaction faible entre ses récepteurs et le soi, qui lui a permis, à l'origine, d'échapper à la mort, constitue l'un des signaux qui lui permettront, jour après jour, de réprimer son autodestruction. Sa survie dépend de sa capacité à continuer à reconnaître, sans l'attaquer, le corps dont il est le gardien. Toutefois, ce dialogue vital n'a aucune manifestation visible : seule son interruption brutale révèle son existence, puisque le lymphocyte disparaît [8].

LA NOTION DE DANGER

La nécessité d'interagir avec le soi, et de distinguer entre le soi et le non-soi, n'est pas la seule contrainte qui s'exerce sur le système immunitaire. Une autre contrainte importante est, parmi l'infinie variété des incarnations que peut prendre le non-soi, de pouvoir distinguer entre le non-soi dangereux (les microbes et les cancers) et le non-soi inoffensif [9]. Les maladies allergiques et inflammatoires que provoque le système immunitaire lorsqu'il s'attaque à des constituants inoffensifs de notre environnement (tels que des pollens ou des aliments) représentent l'une des conséquences dramatiques que peut entraîner une perte de cette capacité de discrimination.

Cette capacité de distinguer le non-soi dangereux du non-soi inoffensif dépend d'une coopération entre une partie des lymphocytes *T* (les lymphocytes auxiliaires ou *T* CD4) et les cellules dendritiques (les cellules sentinelles ou présentatrices d'antigènes) qui résident dans tous les territoires de l'organisme et qui rejoignent les organes lymphoïdes à intervalles réguliers ; ces cellules exposent à leur surface les assemblages de présentoirs et de fragments de soi avec lesquels les lymphocytes *T* auxiliaires doivent interagir pour survivre, et, chaque fois qu'elles entrent en contact avec le non-soi, les cellules sentinelles en exposent des fragments sur leurs présentoirs.

Lorsqu'un lymphocyte *T* auxiliaire porte des récepteurs qui lui permettent d'interagir fortement avec le nouvel assemblage de soi et de non-soi qui lui est présenté pour la première fois à la surface des cellules sentinelles, ses récepteurs lui transmettent alors un signal puissant (ou premier signal) qui est une condition nécessaire, mais non suffisante, à sa transformation en combattant. Paradoxalement, ce premier signal, quand il est isolé, déclenche soit l'inactivation (l'anergie), soit le suicide du lymphocyte *T*. Sa survie et sa transformation en combattant dépendent de la transmission d'autres signaux (les seconds signaux). Ces derniers lui sont transmis par d'autres récepteurs, tel CD28 [10], lesquels interagissent avec des molécules (tels les membres de la famille B7) que les cellules sentinelles expriment à leur surface lorsqu'elles ont détecté la présence d'un microbe (fig. 2).

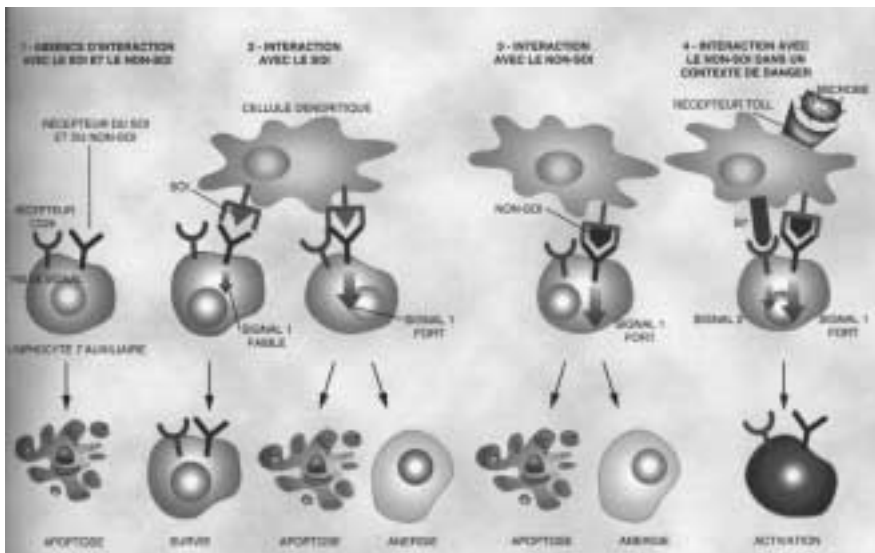


FIG. 2. — La présentation du soi et du non-soi par les cellules dendritiques détermine la réponse des lymphocytes *T* auxiliaires. Les lymphocytes dont les récepteurs ne peuvent interagir avec le soi, c'est-à-dire dont les récepteurs ne transmettent aucun signal dans la cellule (1) s'autodétruisent. Seuls survivent les lymphocytes dont les récepteurs interagissent faiblement avec le soi, transmettant un signal faible (2, à gauche). Une interaction de haute affinité entre les récepteurs d'un lymphocyte et le soi (2, à droite) ou le non-soi (3) transmet un signal fort (signal 1), qui, s'il est seul, entraîne l'autodestruction du lymphocyte ou son inactivation (anergie). En revanche, quand le lymphocyte reçoit non seulement un premier signal fort, mais aussi un second signal (4), qui lui est transmis par la cellule dendritique lorsqu'elle détecte un danger (un microbe, par exemple), le lymphocyte est activé et se transforme en combattant.

Les cellules sentinelles ne distinguent pas l'identité précise des microbes, mais portent des récepteurs (de la famille Toll) qui reconnaissent des motifs moléculaires communs à de vastes familles de microbes [9]. Cette reconnaissance déclenche, d'une part, l'activation immédiate d'un système de défense ancestral (complément, interférons, défensines) et, d'autre part, l'expression de molécules de surface (telles que les membres de la famille B7) et la libération de signaux solubles (des cytokines), qui constituent les seconds signaux apportés par les cellules sentinelles aux lymphocytes *T*.

Ainsi les lymphocytes *T* (qui représentent le système immunitaire adaptatif que nous partageons avec les mammifères, les oiseaux et certains poissons) distinguent le soi du non-soi, mais ce sont les mécanismes de reconnaissance ancestraux de reconnaissance du non-soi des cellules sentinelles (le système immunitaire inné, partagé en partie avec l'ensemble des espèces animales et végétales) qui permettent – et imposent – aux lymphocytes de discriminer entre le non-soi dangereux et le non-soi inoffensif. Ce couplage de la survie des lymphocytes à la détection par les cellules sentinelles d'un contexte infectieux représente l'un des mécanismes essentiels qui restreint les attaques du système immunitaire aux agresseurs dangereux.

Le déclenchement des réactions immunitaires met en jeu d'autres interactions cellulaires. Les lymphocytes *B* portent à leur surface des récepteurs d'une diversité aussi grande que celle des lymphocytes *T* ; ces récepteurs interagissent directement avec des protéines et, une fois libérés, circulent sous forme d'anticorps capables d'attaquer à distance les microbes qui ne sont pas réfugiés à l'intérieur des cellules. Lorsque les récepteurs d'un lymphocyte *B* interagissent fortement pour la première fois avec le non-soi, ils lui transmettent un signal fort qui, isolé, entraîne son suicide. La répression du suicide, qui nécessite la fabrication de la protéine protectrice Bcl-2, requiert d'autres signaux transmis par un lymphocyte *T* auxiliaire ayant au préalable été lui-même activé par des cellules sentinelles [11]. Ainsi, un lymphocyte *B* ne peut survivre à sa première rencontre avec le non-soi – et se transformer en combattant – que s'il rencontre un lymphocyte *T* auxiliaire exprimant à sa surface des molécules (telles que CD40L ou BAFF) qui traduisent sa propre rencontre antérieure avec le non-soi dans un contexte infectieux. Ces cascades de coopérations cellulaires, qui se traduisent en termes de vie ou de mort, couplent le déroulement des réactions immunitaires à la présence de cellules capables de transmettre tour à tour à leurs partenaires une information qui indique l'existence d'un contexte infectieux.

Toutefois, il est d'autres menaces qui peuvent surgir de l'intérieur en l'absence d'un contexte infectieux : les cancers. Les modifications génétiques qu'accumulent progressivement les cellules cancéreuses, et les conditions anormales dans lesquelles elles survivent, provoquent l'expression de molécules de surface (MIC-A, MIC-B), qui traduisent l'existence d'un stress. Les cellules tueuses naturelles qui portent des récepteurs capables d'interagir avec ces molécules déclenchent l'auto-destruction des cellules cancéreuses. Ainsi, la notion de danger [12], qui joue un rôle essentiel dans nos défenses, inclut non seulement la perception du non-soi infectieux – la présence d'un microbe – mais aussi celle du soi altéré – la présence d'un cancer.

LE PRIVILÈGE IMMUNOLOGIQUE

Distinguer le soi du non-soi, et le non-soi dangereux du non-soi inoffensif ne sont pas les seules contraintes qui ont joué un rôle important dans l'évolution de notre système immunitaire. Certains territoires du corps lui sont normalement interdits, même lorsqu'un microbe réussit à y pénétrer : l'œil, le cerveau et l'embryon. Nous sommes les descendants de ceux qui ont un jour fermé ces territoires aux combats qui risqueraient de provoquer, dès l'enfance, des maladies invalidantes, voire la mort, et, plus tard, d'interférer avec la reproduction. Ces territoires interdits sont des sanctuaires dotés d'un « privilège immunologique » (à l'image du « privilège diplomatique » accordé aux ambassades). Ce privilège résulte de l'existence de barrières passives, mais aussi de barrières actives, constituées de cellules qui déclenchent le suicide des combattants qui tentent d'approcher [13].

L'organisme semble divisé en deux régions très différentes : de petits territoires, où l'intégrité du sanctuaire prime sur la défense contre les microbes, et de vastes territoires, où se déroulent les combats que livre notre système immunitaire aux agresseurs qui le menacent. Le privilège immunologique est conféré à un organe

par certaines des cellules qui l'entourent et qui fabriquent des protéines permettant de déclencher le suicide des cellules immunitaires. Pour cette raison, il suffit que n'importe quelle autre cellule de l'organisme commence à fabriquer les mêmes protéines pour qu'elle acquière soudain un statut, anormal, de sanctuaire. Ce sont des modifications de ce type qui permettent à des cellules cancéreuses de se doter d'un privilège immunologique anormal et de combattre le système immunitaire qui tente de les éliminer. Certains microbes semblent faire de même, obligeant les cellules qu'ils infectent à se transformer en sanctuaires, ce qui favorise leur persistance.

Nous nous représentons habituellement les combats menés contre les microbes en termes de victoires ou de défaites totales. Pourtant, il s'agit souvent de compromis, qui aboutissent à des infections persistantes, mais contrôlées. Au cours de l'évolution, cette incapacité à éliminer complètement un microbe a parfois eu des conséquences bénéfiques. L'une des plus spectaculaires en est l'apparition même de notre système immunitaire adaptatif, qui résulte de l'infection permanente de l'un de nos lointains ancêtres, il y a environ 400 millions d'années, par un rétrotransposon, dont les gènes se sont intégrés dans les chromosomes de nos ancêtres ; depuis, ce gène « étranger » autorise les mécanismes de recombinaison qui permettent à nos lymphocytes de construire la diversité de leurs récepteurs [14]. Ainsi, notre système immunitaire est à la fois le gardien de l'organisme contre les microbes et le résultat d'une défaite – rétrospectivement heureuse – de l'un de nos ancêtres contre un microbe.

Le concept de privilège immunologique éclaire d'un jour nouveau les notions de soi et de non-soi. Le soi n'est pas simplement cette identité dont la reconnaissance quotidienne est indispensable aux lymphocytes pour survivre ; le soi comporte aussi les territoires où il leur est interdit, sous peine de mort, de combattre le non-soi. Les frontières entre le soi et le non-soi sont fragiles, parfois reconstruites. Ainsi, nous l'avons souligné, certains cancers et maladies infectieuses peuvent instaurer un privilège immunologique anormal et empêcher nos défenses de combattre le non-soi. Inversement, certains organes perdent parfois leur pouvoir de maintenir le privilège immunologique qui les protège, livrant ces sanctuaires aux attaques du système immunitaire. Enfin, des résultats récents suggèrent qu'on pourrait conférer artificiellement un privilège immunologique à un organe avant de le greffer, ce qui éviterait qu'il ne soit rejeté [13]. Toutefois, un tel privilège artificiel risque de transformer l'organe greffé en un sanctuaire pour les microbes qui réussiraient à s'y réfugier. Ainsi, dans ce domaine comme dans beaucoup d'autres, les progrès font naître, à la fois, espoirs et craintes.

LA MORT ET LA MÉMOIRE

Dans les territoires où l'organisme autorise le système immunitaire à combattre, le suicide cellulaire joue un rôle essentiel dans la limitation de la durée des combats. Chacun des lymphocytes *T* qui se transforme en attaquant se dédouble deux fois par jour, pouvant ainsi donner naissance, en une semaine, à 10 000 combattants, recrutant d'autres cellules, dont certaines se dédoublent à leur tour. Cette expansion rapide du système immunitaire se traduit, notamment lors d'une infection, par l'apparition de gros ganglions. Or, cette multiplication risque d'être dangereuse :

un million de lymphocytes *T* qui se dédoubleraient un mois durant, sans mourir, produiraient une population de descendants dont le poids dépasserait celui de l'organisme, l'empêchant de fonctionner.

Normalement, au bout d'une quinzaine de jours, le déclenchement massif du suicide des combattants entraîne une contraction brutale du système immunitaire. Cette contraction résulte de plusieurs facteurs, notamment de la durée des réactions et de leur efficacité [6, 7]. Seule une petite proportion de lymphocytes qui auront réussi à se différencier en cellules à mémoire survit à cette hécatombe et surveille l'organisme, prête à réagir à une nouvelle rencontre avec le même agresseur. Les lymphocytes *T* naïfs (qui n'ont encore jamais répondu au non-soi) et les lymphocytes *T* à mémoire diffèrent en particulier par le fait que ces derniers n'ont plus besoin, pour survivre, d'interagir régulièrement avec le soi [8]. De plus, lorsque leurs récepteurs sont à nouveau confrontés au non-soi, la survie des lymphocytes *T* à mémoire – et leur transformation en combattants – ne dépend plus de l'émission, par les cellules sentinelles, des seconds signaux qui traduisent leur perception du danger.

Ainsi, l'acquisition d'une mémoire se traduit aussi par une diminution des contraintes exercées sur la survie. Il est possible qu'à mesure que s'élargit le répertoire de la mémoire immunitaire, qui assure une défense de plus en plus rapide contre les microbes, notre capacité à tolérer le soi et le non-soi inoffensif diminue, favorisant le risque de développement de maladies auto-immunes, inflammatoires et allergiques.

Toutefois, la notion même de mémoire est complexe, et il semble qu'il y ait plusieurs formes de mémoire cellulaire. Dans certains cas, elle serait liée à la durée de survie de chaque cellule à mémoire. La répression du suicide représente alors l'une des conditions fondamentales de la persistance de la mémoire. Dans d'autres cas, elle dépendrait de la dynamique de reproduction d'une population de cellules ; le dédoublement cellulaire joue alors un rôle essentiel dans cette persistance. Enfin, d'après des résultats récents, des lymphocytes naïfs (qui se dédoublent en raison d'une absence ou d'une disparition de la plupart des autres lymphocytes) peuvent se transformer, temporairement, en cellules à mémoire, en l'absence de toute rencontre avec le non-soi [8]. La participation respective de ces différentes formes de mémoire à nos défenses et aux dysfonctionnements immunitaires reste encore à découvrir.

APOPTOSE ET MALADIES

Des anomalies génétiques favorisant une répression anormale du suicide des cellules du système immunitaire peuvent causer des syndromes lymphoprolifératifs (des proliférations excessives de lymphocytes), des maladies auto-immunes, ou des cancers. Ainsi, la surexpression anormale de la protéine Bcl-2 (inhibitrice du suicide) favorise le développement de cancers des lymphocytes. Inversement, des anomalies génétiques favorisant le déclenchement du suicide dans certaines cellules du système immunitaire entraînent des déficits immunitaires. Le système immunitaire peut aussi causer des maladies en provoquant un déclenchement excessif du suicide dans d'autres cellules de l'organisme. Il ne lutte pas seulement contre les microbes en les détruisant, mais aussi en éliminant les cellules infectées.

Le plus souvent, il élimine les cellules anormales (infectées ou cancéreuses) en déclenchant leur autodestruction.

Au contact des cellules anormales, certaines cellules combattantes libèrent des enzymes (granzymes, perforine) qui pénètrent à l'intérieur des cellules et activent directement les exécuteurs de l'autodestruction (telles les caspases effectrices). D'autres cellules combattantes expriment ou libèrent à distance les molécules qui activent des récepteurs de surface (tels les récepteurs Fas), déclenchant ainsi très en amont la cascade qui peut aboutir au suicide.

Dans le premier cas, l'attaque est focalisée, la probabilité d'échappement est faible, mais chaque cellule anormale doit être individuellement ciblée. Dans le deuxième cas, l'attaque est vaste, mais les cellules anormales risquent de réprimer le déclenchement du suicide, et de nombreuses cellules normales risquent de s'autodétruire. Les avantages et les inconvénients respectifs de ces deux mécanismes soulignent la difficulté de parvenir à un compromis entre deux contraintes contradictoires : éviter, d'une part, que les cellules anormales n'échappent à l'attaque et, d'autre part, que les cellules normales ne disparaissent en trop grand nombre.

Ainsi, la mort massive des cellules du foie, survenant lors des hépatites virales fulminantes, et la mort des cellules de la peau, survenant lors de certaines maladies allergiques cutanées, semblent dues à un afflux de lymphocytes *T* activés par le virus (dans le foie) ou par un constituant inoffensif de l'environnement (dans la peau), qui provoquent sur leur passage le suicide de cellules normales en stimulant leurs récepteurs Fas. Certaines maladies auto-immunes semblent être dues non pas à une rupture de la tolérance au soi, mais à des phénomènes de suicide dans des cellules normales, déclenchés par des cytokines qui libèrent le système immunitaire activé par la présence d'un microbe. Inversement, une réaction immunitaire ou inflammatoire persistante risque de provoquer une répression anormale du suicide dans les cellules résidant dans cette région : en effet, des cytokines inhibent la capacité de la protéine p53 à déclencher le suicide dans des cellules ayant subi des perturbations de leur génome, ce qui favorise le développement de cancers [15].

Enfin, le déclenchement et la répression du suicide cellulaire jouent un rôle essentiel dans les maladies infectieuses. Le déclenchement du suicide par les cellules qui viennent d'être infectées et par les cellules au voisinage de l'infection est l'une des stratégies de défense les plus ancestrales et les plus répandues contre les microbes. De nombreuses plantes utilisent cette « stratégie de la terre brûlée », répondant aux infections par des réactions d'hypersensibilité qui activent les phénomènes localisés d'autodestruction dont le seuil de déclenchement est génétiquement contrôlé [16].

Le suicide cellulaire est une arme à double tranchant, à la fois extrêmement efficace et potentiellement dangereuse, dont la mise en jeu excessive peut, à elle seule, provoquer la maladie et la mort. Chez les végétaux, les espèces les plus sensibles aux agents infectieux sont hypersensibles à toute modification minimale de leur environnement, à laquelle elles répondent par des phénomènes d'autodestruction qui peuvent compromettre leur survie. Chez les insectes, cette stratégie de la terre brûlée est inhibée par certains virus, les baculovirus. En effet, la capacité de ces virus à se propager dépend de la présence de deux protéines virales, qui bloquent l'activité des caspases, empêchant les cellules de déclencher leur suicide en réaction à l'infection.

La plupart des virus, certaines bactéries et certains parasites qui se propagent dans l'espèce humaine ont un ou plusieurs gènes permettant la fabrication de protéines qui empêchent les cellules infectées de déclencher leur autodestruction en réponse à l'infection, puis en réponse aux attaques du système immunitaire (fig. 3) [17]. Certains microbes répriment tellement les capacités d'autodestruction des cellules infectées qu'ils favorisent le développement de cancers.

Certains virus, bactéries et parasites possèdent aussi la capacité de déclencher le suicide des cellules du système immunitaire qui les menacent, entraînant parfois la survenue de déficits immunitaires graves [18]. Enfin, l'ingestion, par des cellules

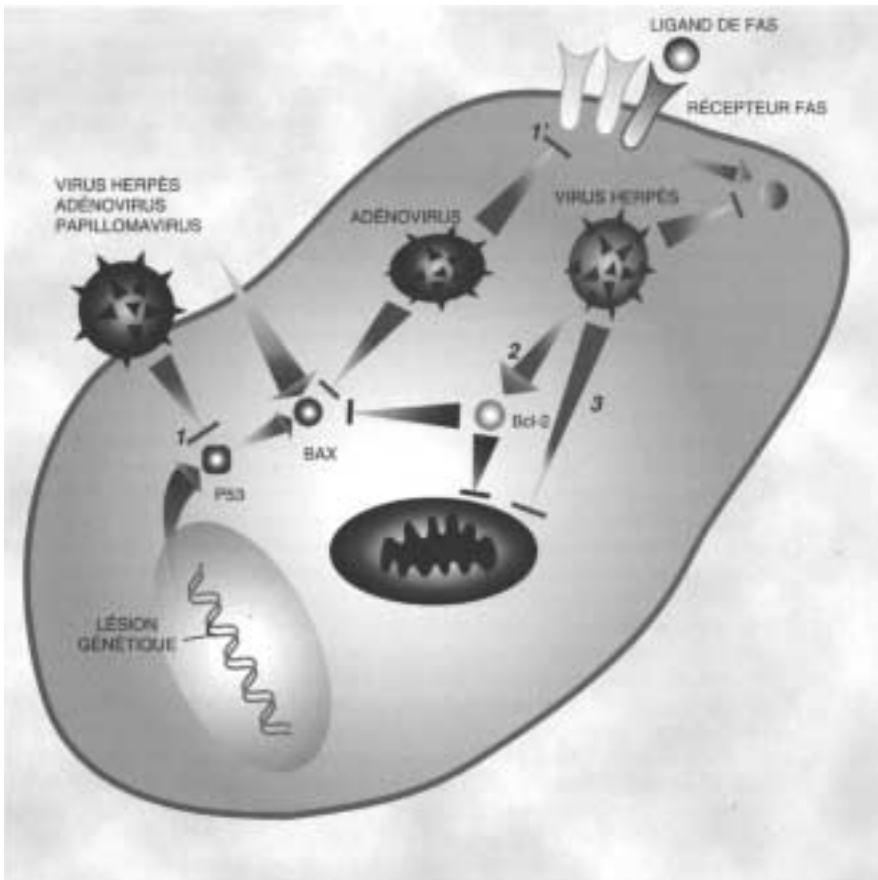


FIG. 3. — De nombreux virus inhibent le déclenchement du suicide des cellules qu'ils infectent, favorisant ainsi leur propre survie. Ils utilisent divers mécanismes. Certaines protéines virales inhibent ou détruisent des protéines cellulaires qui déclenchent le suicide, la P53 (1) ou le récepteur FAS (1'), par exemple ; c'est le cas de certaines protéines des virus Herpès, des adénovirus ou des papillomavirus. D'autres protéines virales activent des protéines cellulaires qui inhibent le déclenchement du suicide, Bcl-2, par exemple (2) ; c'est le cas des virus Herpès. Enfin, d'autres protéines virales (produites par exemple par les virus Herpès), qui ressemblent à des protéines cellulaires (à Bcl-2, notamment), inhibent directement les acteurs du suicide (3).

infectées, des cellules du système immunitaire en train de s'autodétruire peut aussi favoriser, dans certains cas, la multiplication de microbes à l'intérieur des cellules infectées [4]. Ainsi, le contrôle de la vie et de la mort des cellules est au centre des combats qui déterminent, dans l'organisme, la persistance ou l'élimination des microbes, et le développement ou l'arrêt des maladies infectieuses.

Au cours de l'évolution, ces combats ont probablement eu des effets d'une autre nature. Il est difficile de comprendre les innombrables raffinements du contrôle moléculaire de la vie et de la mort des cellules si l'on n'envisage pas qu'ils résultent peut-être, 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, durant plusieurs centaines de millions d'années, nos ancêtres et les microbes avec lesquels ils ont coévolué [19].

APOPTOSE, TOLÉRANCE ET DANGER

Le système immunitaire entretient d'autres relations complexes avec la mort cellulaire. Chaque jour, en l'absence de toute maladie, plusieurs dizaines de milliards de cellules s'autodétruisent et sont ingérées par les cellules qui les entourent, dont des cellules sentinelles qui exposent à leur surface les constituants du soi qu'elles ont absorbés. D'après des résultats récents, certaines molécules (telle la phosphatidylsérine) exprimées par les cellules apoptotiques inhibent, dans les cellules sentinelles qui les ingèrent, l'expression des seconds signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes [4, 20]. Ainsi, l'apoptose contribuerait au maintien de la tolérance au soi (fig. 4).

En revanche, dans un contexte de danger, l'ingestion par les cellules sentinelles de cellules mourantes infectées ou cancéreuses semble être un mécanisme important de présentation du non-soi aux lymphocytes *T* auxiliaires : les cellules sentinelles qui ingèrent des cellules apoptotiques sont alors soumises à la fois à des signaux inhibiteurs (déclenchés par l'ingestion des cellules apoptotiques) et à des signaux activateurs traduisant la présence d'un danger, dont la conséquence (tolérance ou déclenchement des combats) est encore mal connue. Lors de la pénétration d'un microbe ou du développement d'un cancer, l'agresseur ou la réponse immédiate du système immunitaire inné peuvent provoquer soit le suicide des cellules infectées ou cancéreuses, soit des lésions brutales conduisant à leur nécrose. Le fait que des cellules mourantes infectées ou cancéreuses soient apoptotiques ou nécrotiques semble avoir des conséquences différentes sur les modalités d'activation des cellules sentinelles qui les ingèrent, et pourrait ainsi influencer sur les modalités de réaction des lymphocytes *T* au non-soi qui leur est présenté [4, 20].

Comment la façon dont meurent nos cellules lors d'une agression retentit-elle sur le maintien de la tolérance au soi ? Sur l'efficacité des défenses contre les dangers qui nous menacent ? Quel est le rôle du contexte dans lequel elles meurent ? Autant de questions ouvertes sur le rôle de la mort cellulaire dans le fonctionnement du système immunitaire. L'évolution rapide des concepts et des connaissances dans les domaines de la mort cellulaire et de l'immunologie devrait ouvrir de nouvelles voies pour la prévention et le traitement des nombreuses maladies liées aux dysfonctionnements du système immunitaire.

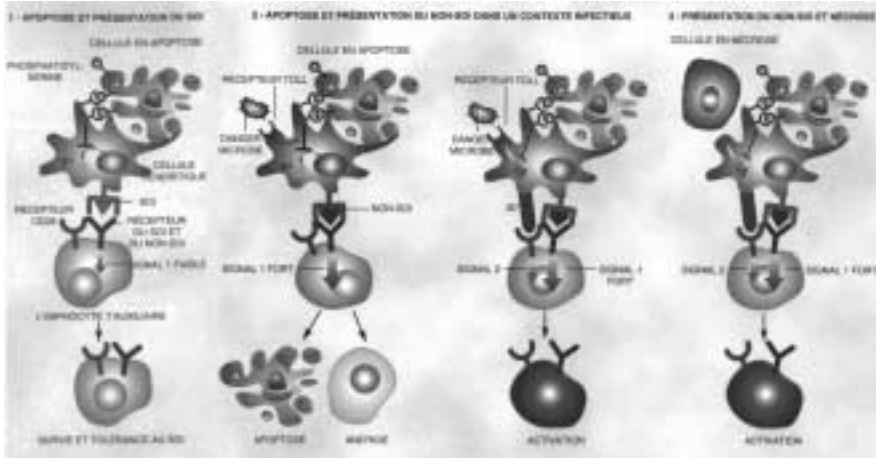


FIG. 4. — L'ingestion de cellules mourantes par les cellules dendritiques joue un rôle important dans la présentation du soi et du non-soi aux lymphocytes *T* auxiliaires, ce qui influe sur leur réponse. Certaines molécules exprimées à la surface des cellules en apoptose (telle la phosphatidylsérine) inhibent, dans les cellules dendritiques, l'expression des seconds signaux activateurs des lymphocytes (tel B7). La présentation du soi dans un tel contexte favorise le maintien de la tolérance au soi (1). Lors d'une infection, ces signaux inhibiteurs entrent en conflit avec les signaux activateurs (signaux de danger) que le récepteur Toll transmet aux cellules dendritiques. Ces signaux contradictoires vont empêcher ou provoquer l'expression du récepteur B7, entraînant, dans le premier cas, l'apoptose ou l'anergie des lymphocytes *T* (2, à gauche), et, dans le deuxième cas, leur transformation en combattants (2, à droite), en réponse au non-soi qui leur est présenté. La perception d'un danger peut aussi être renforcée dans les cellules dendritiques par l'ingestion de cellules nécrotiques (détruites par des lésions brutales), favorisant ainsi la transformation des lymphocytes *T* auxiliaires en combattants (3).

Article paru dans le Dossier intitulé « Les défenses de l'organisme », publié par la revue Pour la Science en octobre 2000 (pages 54 à 61) et reproduit avec l'aimable autorisation de l'auteur et de la rédaction de Pour la Science.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMEISEN JC. *La Sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Éditions du Seuil, 1999 (2^{ème} éd. 2000), 352 pages.
2. MEIER P, FINCH A, EVAN G. Apoptosis in development. *Nature*, 2000; **407**: 796-801.
3. HENGARTNER M. The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 2000; **407**: 770-776.
4. SAVILL J, FADOK V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*, 2000; **407**: 784-788.
5. GREEN DR. Apoptotic pathways: Paper wraps stone blunt scissors. *Cell*, 2000; **102**: 1-4.
6. GOLDRATH A, BEVAN M. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. *Nature*, 1999; **402**: 255-262.
7. KRAMMER P. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature*, 2000; **407**: 789-795.
8. SURH C, SPRENT J. Homeostatic T-cell proliferation: how far can T cells be activated by self-ligands? *J Exp Med*, 2000; **4**: F9-F14.

9. HOFFMANN JA, KAFATOS FC, JANEWAY CA ET AL. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 1999; **284**: 1313-1318.
10. BOISE LH, THOMPSON CB. Hierarchical control of lymphocyte survival. *Science*, 1996; **274**: 67-68.
11. LAÁBI Y, STRASSER A. Immunology: Lymphocyte survival – ignorance is BLys. *Science*, 2000; **289**: 883-884.
12. MATZINGER P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Rev Immunol*, 1994; **12**: 991-1045.
13. CHEN JJ, SUN Y, NABEL GJ. Regulation of the proinflammatory effects of Fas ligand (CD95L). *Science*, 1998; **282**: 1714-1717.
14. AGRAWAL A, EASTMAN Q, SCHATZ D. Transposition-mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system. *Nature*, 1998; **394**: 744-751.
15. CORDON-CARDO C, PRIVES C. At the crossroads of inflammation and tumorigenesis. *J Exp Med*, 1999; **190**: 1367-1370.
16. GREENBERG JT. Programmed cell death: a way of life for plants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996; **93**: 12094-12097.
17. TEODORO JB, BRANTON PE. Regulation of apoptosis by viral gene products. *J Virol*, 1997; **71**: 1739-1746.
18. AMEISEN JC, ESTAQUIER J, IDZIOREK T. From AIDS to parasite infection: pathogen-mediated subversion of programmed cell death as a mechanism for immune dysregulation. *Immunological Reviews*, 1994; **142**: 9-51.
19. AMEISEN JC. The origin of programmed cell death. *Science*, 1996; **272**: 1278-1279.
20. GREEN DR, BEERE HM. Gone but not forgotten. *Nature*, 2000; **405**: 28-29.