

CINQUANTE ANS DE PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE OU MÉDECINE

Textes de l'INSTITUT KAROLINSKA

traduits par Nicolas BACAËR



CINQUANTE ANS DE PRIX NOBEL
DE PHYSIOLOGIE OU MÉDECINE

Communiqués de presse (1969-2023)

de l'INSTITUT KAROLINSKA

Traduits par Nicolas BACAËR

Les textes originaux sont disponibles sur le site www.nobelprize.org.
© Institut Karolinska

Textes soumis à DeepL pour prétraduction et révisés par :
Nicolas Bacaër
Institut de recherche pour le développement
`nicolas.bacaer@ird.fr`

Couverture : Gustav Klimt, *La Médecine* (détail), 1901.

Introduction

« On s'explique mieux que la traduction soit rejetée par les Gallo-Ricains puisque tout ce qu'ils souhaitent, c'est la mise entre parenthèses de leur culture d'origine et la promotion par assimilation jusqu'à l'aliénation linguistique et culturelle au profit de la langue dominante. »

Henri GOBARD, *L'Aliénation linguistique*

Depuis 1901, l'institut Karolinska annonce en automne les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine. La cérémonie a lieu en décembre. La fondation Nobel publie quelque temps après un volume intitulé « Les Prix Nobel en ... » suivi de l'année en question¹. Ce volume annuel comprend notamment les « conférences Nobel » des lauréats, de courtes biographies et des informations sur le déroulement de la cérémonie. Quand on consulte les volumes relativement anciens, on est frappé par leur plurilinguisme. Par exemple, le volume pour l'année 1966 contient des textes en suédois, en français, en anglais, en allemand et en hébreu.

À partir de la fin des années soixante, la fondation Nobel a négocié des accords avec des éditeurs, d'abord Elsevier puis World Scientific, pour publier des compilations issues des volumes annuels, mais focalisées sur une seule discipline et regroupant plusieurs années. Ces compilations sont intégralement en anglais, les textes dans les autres langues ayant tous été traduits.

De nos jours, le site de la fondation Nobel (www.nobelprize.org) est devenu la source d'information la plus facilement accessible. Sur ce site, on apprend que l'annonce des prix Nobel de physiologie ou médecine est accompagnée au moins depuis 1969 d'un communiqué de presse en anglais. Ce communiqué est également disponible en suédois depuis 1999. Il a été partiellement traduit en français et en allemand de 1999 à 2002. Depuis 2006, un texte plus technique à destination des spécialistes est diffusé en anglais. De 2006 à 2013, il y a eu également un texte de vulgarisation disponible en anglais et en suédois.

1. Le titre principal est resté en français de 1901 à 2011.

Étant donné les progrès récents de la traduction automatique, notamment ceux du logiciel DeepL, l'idée de traduire de nouveau en français certains textes de l'institut Karolinska semble d'actualité. Ces traductions automatiques doivent évidemment être relues et corrigées. C'est ce que l'on trouvera dans ce recueil. On a traduit les communiqués de presse pour la période de 1969 à 2023.

FranceTerme (www.culture.fr/franceterme) et le Grand dictionnaire terminologique (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca>) ont facilité la traduction de certains termes techniques. Pour les lauréats chinois, japonais et hongrois, le nom est écrit avant le prénom. À la fin de certains chapitres sont indiqués les livres écrits par les lauréats qui sont disponibles en français. Pour compléter, on trouvera ci-dessous une liste de quelques livres généraux en français sur les prix Nobel de physiologie ou médecine. Je remercie Thierry Saladin pour ses remarques sur cette traduction.

Nicolas BACAËR
Paris, juillet 2024

- *Les prix Nobel de physiologie ou médecine*, 3^e éd., Monaco, Union européenne d'éditions, 1965.
- LEMAIRE (Jean-François), *Les prix Nobel français de la santé*, Paris, Médec 91, 1991.
- LEROY (Francis), *Dictionnaire encyclopédique des prix Nobel de médecine*, Thuin, Biocosmos, 1997.

Sommaire

La réplication et la structure génétique des virus (Delbrück, Hershey et Luria, 1969)	1
Les neurotransmetteurs (Katz, Euler et Axelrod, 1970)	6
Les mécanismes d'action des hormones (Sutherland, 1971)	8
La structure chimique des anticorps (Edelman et Porter, 1972)	11
Les comportements individuels et sociaux (Frisch, Lorenz et Tinbergen, 1973)	14
L'organisation de la cellule (Claude, de Duve et Palade, 1974)	19
Les virus oncogènes (Baltimore, Dulbecco et Temin, 1975)	23
L'hépatite B et le <i>kuru</i> (Blumberg et Gajdusek, 1976)	26
Les hormones peptidiques (Guillemin et Schally, 1977)	32
Les enzymes de restriction (Arber, Nathans et Smith, 1978)	36
La tomographie assistée par ordinateur (Cormack et Hounsfield, 1979)	40
Les réactions immunologiques (Benacerraf, Dausset et Snell, 1980)	45

Les hémisphères cérébraux et le système visuel (Sperry, Hubel et Wiesel, 1981)	51
Les prostaglandines (Bergström, Samuelsson et Vane, 1982)	57
Les éléments génétiques mobiles (McClintock, 1983)	63
Le système immunitaire et les anticorps monoclonaux (Jerne, Köhler et Milstein, 1984)	70
Le cholestérol (Brown et Goldstein, 1985)	78
Les facteurs de croissance (Cohen et Levi-Montalcini, 1986)	86
La diversité des anticorps (Tonegawa, 1987)	94
De nouveaux traitements médicamenteux (Black, Elion et Hitchings, 1988)	100
Les oncogènes rétroviraux (Bishop et Varmus, 1989)	109
Les transplantations d'organes et de cellules (Murray et Thomas, 1990)	117
Les canaux ioniques (Neher et Sakmann, 1991)	123
Les phosphorylations réversibles de protéines (Fischer et Krebs, 1992)	129
Les gènes fragmentés (Roberts et Sharp, 1993)	136
Les protéines G (Gilman et Rodbell, 1994)	143
Le développement embryonnaire (Lewis, Nüsslein-Volhard et Wieschaus, 1995)	149
L'immunité cellulaire (Doherty et Zinkernagel, 1996)	155
Les prions (Prusiner, 1997)	159

Le monoxyde d'azote (Furchgott, Ignarro et Murad, 1998)	165
Le transport des protéines dans la cellule (Blobel, 1999)	169
La transmission du signal dans le système nerveux (Carlsson, Greengard et Kandel, 2000)	175
La régulation du cycle cellulaire (Hartwell, Hunt et Nurse, 2001)	185
L'organogénèse et la mort cellulaire programmée (Brenner, Horvitz et Sulston, 2002)	191
L'imagerie par résonance magnétique (Lauterbur et Mansfield, 2003)	197
Les récepteurs olfactifs (Axel et Buck, 2004)	203
Les ulcères de l'estomac (Marshall et Warren, 2005)	208
L'interférence par ARN (Fire et Mello, 2006)	213
Le ciblage de gène (Capecchi, Evans et Smithies, 2007)	219
Les papillomavirus et le VIH (Zur Hausen, Barré-Sinoussi et Montagnier, 2008)	225
La protection des chromosomes (Blackburn, Greider et Szostak, 2009)	231
La fécondation <i>in vitro</i> (Edwards, 2010)	238
Immunité innée et immunité adaptative (Beutler, Hoffmann et Steinman, 2011)	243
Les cellules pluripotentes (Gurdon et Yamanaka, 2012)	248

Les transports cellulaires (Rothman, Schekman et Südhof, 2013)	253
Les cellules du positionnement dans l'espace (O'Keefe, M.-B. Moser et E. I. Moser, 2014)	259
Les maladies parasitaires (Campbell, Ōmura et Tu, 2015)	264
L'autophagie (Ohsumi, 2016)	271
Le rythme circadien (Hall, Rosbash et Young, 2017)	277
Le traitement du cancer (Allison et Honjo, 2018)	284
L'adaptation à la disponibilité en oxygène (Kaelin, Ratcliffe et Semenza, 2019)	290
Le virus de l'hépatite C (Alter, Houghton et Rice, 2020)	296
Des récepteurs de la température et du toucher (Julius et Patapoutian, 2021)	302
Les génomes des Hominiens disparus (Pääbo, 2022)	309
Les vaccins à ARN messenger (Karikó et Weissman, 2023)	316

La réplication et la structure génétique des virus

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1969 à Max Delbrück, Alfred D. Hershey et Salvador E. Luria

« pour leurs découvertes sur le mécanisme de réplication et la structure génétique des virus ».

Vers 1940, Delbrück, Hershey et Luria commencèrent à s'intéresser aux bactériophages, un type de virus qui infecte les bactéries plutôt que les cellules ordinaires. Ils cherchaient à trouver un système vivant aussi simple que possible sur lequel ils pourraient étudier avec espoir de succès les processus fondamentaux de la vie, en premier lieu l'auto-réplication. Le bactériophage s'est rapidement révélé être un objet de choix pour ces recherches. Ils ont élaboré des méthodes quantitatives rigoureuses qui ont fait de la recherche sur les bactériophages une science exacte. Ils ont synchronisé la multiplication des virus et ont ainsi pu suivre en détail les différentes phases du processus. Ils ont étudié ce qui se passait dans une seule cellule et ont analysé leurs résultats à l'aide de méthodes statistiques avancées. Ils ont fait une série de découvertes fondamentales, dont les suivantes.

À la suite de l'infection, le virus et la cellule subissent des changements radicaux. Ce que l'on appelle le complexe cellule-virus se comporte comme un système essentiellement nouveau. Les activités chimiques de la cellule sont reprogrammées. Le virus perd son individualité et entre dans une phase d'« éclipse » au cours de laquelle il ne peut plus être identifié en tant que particule. Les activités métaboliques qu'il libère peuvent conduire en quelques minutes à la formation de centaines de nouvelles particules virales.

La particule virale se compose principalement d'acide nucléique entouré d'une enveloppe protéique. Lors de l'infection, l'acide nucléique est injecté dans la cellule par un mécanisme simple mais extrêmement efficace, tandis que l'enveloppe protéique reste à l'extérieur. Le rôle de l'acide nucléique en tant que porteur de l'information génétique du virus a ainsi été mis en évidence. La découverte de nombreuses variantes génétiques du virus a montré que ce dernier ne contenait pas

qu'un seul gène. Peu après, on a découvert qu'il y avait recombinaison génétique : deux particules virales qui infectent simultanément la même cellule peuvent échanger des parties de leurs chaînes de gènes et donner naissance à des formes hybrides. Ce phénomène a permis une analyse détaillée de la structure génétique du virus. Grâce à la courte durée de reproduction du virus et au grand nombre de virus descendants obtenus, le travail sur les bactériophages permet d'obtenir en quelques heures des informations qui nécessiteraient avec d'autres virus des mois ou des années.

Les travaux de Delbrück, Hershey et Luria ont eu un impact considérable sur la biologie en général. Les bactériophages ont servi et continuent de servir de modèles pour les systèmes plus compliqués et moins accessibles que représentent les cellules animales et humaines. Delbrück, Hershey et Luria ont posé les bases solides sur lesquelles repose la biologie moléculaire moderne. Sans leurs contributions, le développement explosif de ce domaine n'aurait guère été possible. D'un point de vue médical, les découvertes pour lesquelles le prix est décerné aujourd'hui impliquent tout d'abord une meilleure compréhension de la nature des virus et des maladies virales. Indirectement, elles permettent également de mieux comprendre le mécanisme de l'hérédité et les mécanismes qui contrôlent le développement, la croissance et la fonction des tissus et des organes. Au fil des ans, notre dette envers les trois figures de proue de la recherche sur les bactériophages n'a cessé de croître.

Delbrück a reçu une formation de physicien, mais s'est rapidement intéressé aux problèmes biologiques. Dès 1933, il avait rejoint à Berlin un groupe de recherche qui expérimentait la production de mutations chez les drosophiles à l'aide de différents types de radiations. Cette collaboration a débouché sur un modèle quantique du gène, qui permet d'estimer par exemple la taille du gène. Mais il n'y avait guère de perspectives de progrès dans ce domaine tant que des organismes complexes seraient utilisés comme matière expérimentale. Il fallait trouver des systèmes biologiques plus simples.

Quelques années plus tard, après avoir rencontré aux États-Unis un collègue qui travaillait sur les bactériophages, il s'est rendu compte qu'il pouvait s'agir d'un terrain idéal pour s'attaquer expérimentalement aux problèmes biologiques les plus fondamentaux, à savoir l'autoréplication et la mutation.

À peu près à la même époque, Luria, un médecin chercheur qui venait d'arriver aux États-Unis en provenance d'Italie, utilisait des bactériophages dans des expériences radiobiologiques du type de celles que

le groupe de Berlin avait réalisées sur des drosophiles. Aux États-Unis, Delbrück et Luria ont fait connaissance et ont collaboré à plusieurs reprises. Ensemble, ils ont donné un nouvel élan à la recherche sur les bactériophages.

Les bactériophages sont un groupe de virus qui infectent des bactéries plutôt que des cellules ordinaires. Ils peuvent se multiplier très rapidement et en très grand nombre. Ils ne sont pas pathogènes pour l'homme et peuvent donc être manipulés avec des méthodes bactériologiques assez simples. Découverts dès 1915, les bactériophages ont fait l'objet de nombreux travaux au fil des ans, mais peu de résultats d'importance biologique ou médicale en étaient issus. Delbrück et Luria ont introduit dans ce domaine des concepts génétiques et des méthodes quantitatives rigoureuses.

Entre 1940 et 1945, ils ont établi les grandes lignes de la multiplication des bactériophages : durée du processus infectieux, nombre de descendants d'un bactériophage produits par une bactérie infectée, différentes étapes du processus infectieux, etc. Ils ont commencé à explorer les interactions qui ont lieu lorsque des particules virales de deux types différents infectent la même bactérie.

Leurs travaux ont attiré l'attention de Hershey, un chimiste microbiologiste qui utilisait déjà depuis de nombreuses années des bactériophages comme antigènes dans ses études sur les réactions immunologiques. C'est à cette époque qu'une collaboration très fructueuse s'est développée entre Delbrück, Hershey et Luria, ainsi que leurs laboratoires. Il ne s'agissait pas d'un programme de recherche commun. Cette collaboration était plutôt basée sur un libre échange d'informations et de matériel, sur l'absence de duplication des efforts et sur l'abstention de toute forme improductive de compétition scientifique. Une école, le « groupe des phages », s'est développée de manière informelle autour de Delbrück, Hershey et Luria, avec un centre géographique au laboratoire biologique de Cold Spring Harbor, où se tenaient souvent des conférences de recherche informelles.

En 1946, Hershey a mis en évidence l'indépendance des différents types de mutation qui se produisent dans le même virus : c'était la première indication qu'un virus peut contenir plus d'un gène. La même année, Delbrück a découvert une interaction génétique inattendue entre des virus infectant la même cellule. Hershey a poursuivi ces travaux. Il a mis en évidence que le phénomène était dû à la recombinaison génétique et qu'il pouvait être utilisé pour construire la carte génétique du virus. Luria a pu étayer cette interprétation par des expériences dans

lesquelles les dommages génétiques causés par les radiations chez les bactériophages pouvaient être réparés par échange de gènes après infection de la même bactérie hôte par plusieurs particules virales endommagées. Ces découvertes ont ouvert d'immenses possibilités d'analyse de la structure du matériel génétique.

Les observations de plusieurs autres chercheurs ont montré que les bactériophages étaient constitués de protéines et d'acide nucléique, l'acide nucléique étant situé à l'intérieur des particules et les protéines à l'extérieur. On avait également constaté que des manipulations relativement simples permettaient de séparer les deux composants. Hershey s'est demandé si une séparation similaire avait lieu au cours de l'infection. En utilisant un marqueur radioactif dans la protéine ou dans l'acide nucléique, il a pu montrer en 1952 que seul l'acide nucléique du virus pénétrait dans la bactérie et suffisait donc à la reproduction complète du bactériophage. L'expérience a démontré que l'acide nucléique de ces virus était leur matériel génétique.

Hershey a poursuivi le travail par une analyse très approfondie des processus métaboliques qui se déroulent dans la bactérie après l'entrée de l'acide nucléique du virus. Il a réussi à établir l'image de base du processus infectieux d'un bactériophage en termes biochimiques. Au cours de ce travail, il a découvert la toute première indication de la fraction spéciale d'acide nucléique (l'ARN messager) dont on sait aujourd'hui qu'elle sert de support d'information entre le matériel génétique et les protéines.

Par la suite, Delbrück a apporté des contributions théoriques au problème de la réplication de l'acide nucléique, bien que son principal domaine de recherche soit passé de la génétique à la physiologie. Luria a étudié les phénomènes de conversion, dans lesquels un bactériophage porté par une bactérie dans une association semi-permanente produit certains changements dans les propriétés de la bactérie. Ces systèmes sont utilisés comme modèles pour des interactions similaires dans les cellules animales, où l'association avec un virus peut amener la cellule à devenir cancéreuse. Hershey a développé de nouvelles techniques pour l'étude des molécules d'acide nucléique. Il a démontré l'interconversion d'une molécule d'acide nucléique linéaire en une molécule en forme d'anneau.

Au cours des quinze dernières années, les travaux sur les bactériophages ont eu un impact considérable sur la virologie et ont fourni du matériel et des techniques qui ont été essentiels aux progrès de la biologie moléculaire. La séquence de base mise en évidence pour la première

fois dans la reproduction des bactériophages, à savoir la division de la particule virale en acide nucléique et en protéine, la multiplication de l'acide nucléique, la synthèse d'une protéine virale particulière et la reconstitution de particules virales descendantes à partir du nouvel acide nucléique et de la nouvelle protéine, est maintenant généralement acceptée comme le modèle de base de la reproduction de tous les virus.

Bibliographie

- LURIA (Salvador E.), *La vie, expérience inachevée* (trad. C. Carlier), Paris, Armand Colin, 1975.

Les neurotransmetteurs

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1970 à Bernard Katz, Ulf von Euler et Julius Axelrod

« pour des découvertes sur les transmetteurs chimiques dans les terminaisons nerveuses et sur leurs mécanismes de stockage, de libération et d'inactivation ».

Les découvertes des lauréats du prix Nobel de cette année nous ont permis de répondre à des questions d'une importance fondamentale pour la compréhension du mécanisme qui sous-tend la transmission entre les cellules nerveuses (au niveau des synapses) et entre les terminaisons nerveuses et les organes dits effecteurs, par exemple entre les fibres nerveuses motrices et les fibres musculaires qu'elles innervent. La transmission entre les cellules nerveuses, qui diffère radicalement des mécanismes sous-jacents à la transmission des impulsions dans les fibres nerveuses, est assurée par des substances chimiques appelées « neurotransmetteurs », qui transmettent le message d'une cellule à l'autre. Les trois scientifiques ont travaillé indépendamment l'un de l'autre, mais leurs découvertes contribuent toutes à résoudre les principales questions sur les neurotransmetteurs, leur stockage, leur libération et leur inactivation.

Les découvertes de Bernard Katz sur le mécanisme de libération de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses à la jonction entre le nerf et le muscle, sous l'influence de l'influx nerveux, sont fondamentales non seulement pour la compréhension de ce que l'on appelle la transmission cholinergique, mais aussi pour notre connaissance de la transmission synaptique entre les cellules nerveuses du système nerveux central.

Ulf von Euler a découvert que la noradrénaline sert de neurotransmetteur aux terminaisons nerveuses du système nerveux sympathique. Il a également montré comment cette substance est stockée dans de petits granules nerveux à l'intérieur des fibres nerveuses de ce système.

Les découvertes de Julius Axelrod concernent les mécanismes qui régulent la formation de cet important transmetteur dans les cellules nerveuses et les mécanismes qui interviennent dans l'inactivation de la noradrénaline, en partie sous l'influence d'une enzyme qu'il a lui-même découverte.

Les découvertes d'Euler et d'Axelrod ont non seulement accru nos connaissances sur la transmission dans le système nerveux sympathique, mais elles constituent également la base de la compréhension de la transmission dans le système nerveux central et de sa pharmacologie. Ainsi, de manière très significative, les lauréats ont présenté des données de base sur les mécanismes physiques et chimiques de la transmission synaptique et nous ont donc donné des informations de base sur la manière dont les messages sont transmis entre les cellules nerveuses. Leurs découvertes sur ces mécanismes de régulation du système nerveux sont fondamentales en neurophysiologie et en neuropharmacologie et ont grandement stimulé la recherche de remèdes contre les troubles nerveux et mentaux.

Les mécanismes d'action des hormones

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1971 à Earl Sutherland

« pour ses découvertes sur les mécanismes d'action des hormones ».

Sutherland a commencé ses recherches il y a déjà une vingtaine d'années. En collaboration avec le lauréat du prix Nobel Carl Cori, il a étudié le mécanisme par lequel l'épinéphrine (également appelée « adrénaline ») régule la dégradation du glycogène en glucose dans le foie. L'épinéphrine est sécrétée dans le sang par les glandes surrénales dans des conditions de « stress » et constitue le signal qui permet à l'individu de s'adapter à la nouvelle situation. Cela implique que l'organisme a besoin de plus d'énergie, ce qui s'obtient grâce à l'épinéphrine qui mobilise le sucre dans le sang. De manière analogue, de nombreuses autres hormones agissent comme des signaux spécifiques pour l'adaptation de l'individu aux exigences variées de son environnement.

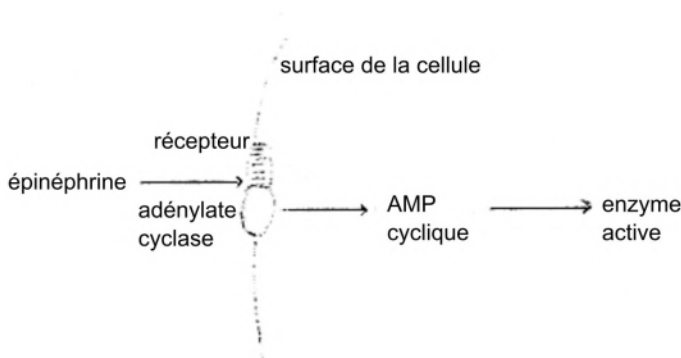
Le mécanisme par lequel les différentes hormones exercent leurs fonctions extrêmement importantes était jusqu'à récemment une énigme complète. Grâce aux travaux de Sutherland, nous pouvons aujourd'hui comprendre le mode d'action général de nombre d'entre elles.

Sutherland a d'abord découvert que l'épinéphrine agit en activant une enzyme (la phosphorylase) qui conduit à la formation de glucose à partir du glycogène. Plus tard, il a constaté que cette activation s'effectuait par l'intermédiaire d'une substance inconnue jusqu'alors, qui intervient comme intermédiaire au cours du processus. La découverte et la caractérisation chimique de cet intermédiaire, appelé « second messenger » par Sutherland (l'hormone elle-même est le premier messenger), ont été d'une importance cruciale pour la compréhension du mécanisme d'action de l'épinéphrine et de nombreuses autres hormones. La substance nouvellement identifiée s'est avérée être un nucléotide que l'on a appelé « adénosine monophosphate cyclique » ou AMP cyclique.

La découverte de Sutherland implique que l'épinéphrine induit une formation d'AMP cyclique dans les cellules du foie et que le nucléotide convertit ensuite la phosphorylase inactive en enzyme active.

L'enzyme conduit finalement à la formation de glucose. La question importante qui s'est posée alors était de savoir comment l'hormone stimulait la cellule pour former de l'AMP cyclique. Sutherland a découvert que cela se produisait par l'intermédiaire d'une enzyme nouvellement découverte, l'adénylate cyclase.

L'ensemble de la chaîne de réactions est illustré dans le schéma suivant :



Selon ce schéma, l'épénéphrine se lie à un récepteur à la surface de la cellule. Cela entraîne la stimulation de l'adénylate cyclase qui se trouve également à la surface de la cellule. Cette enzyme forme de l'AMP cyclique qui exerce ensuite son effet dans la cellule par l'activation de la phosphorylase. À l'origine, Sutherland a utilisé ce schéma pour expliquer les résultats de ses recherches sur l'effet de l'épénéphrine. Cependant, dès 1960, il a suggéré que les effets de nombreuses autres hormones pouvaient être expliqués de manière essentiellement similaire. L'idée principale du schéma de Sutherland est que les différentes hormones ne pénètrent pas dans la cellule mais sont capturées à la surface de celle-ci. Il en résulte une activation de la formation d'AMP cyclique qui active ou inhibe divers processus métaboliques dans la cellule.

Cette hypothèse générale a d'abord été fortement critiquée par les scientifiques, car il semblait impossible qu'une seule substance (l'AMP cyclique) puisse entraîner les nombreux effets plus ou moins spécifiques que l'on sait être causés par différentes hormones. Au cours de la dernière partie des années soixante, des preuves décisives ont toutefois été obtenues pour confirmer la justesse du point de vue de Sutherland. Ses propres recherches ont largement contribué à cette évolution. On

sait aujourd'hui de manière convaincante qu'outre l'épinéphrine, un grand nombre d'hormones dites polypeptidiques exercent leurs effets par l'intermédiaire de la surface cellulaire, conformément au schéma postulé par Sutherland. La spécificité de chaque hormone dépend de la présence de différents récepteurs dans la paroi cellulaire et de l'apparition de différentes réactions chimiques influencées par l'AMP cyclique dans la cellule elle-même.

On a découvert que l'AMP cyclique était le « second messenger » en relation avec les effets hormonaux. Il n'est donc pas surprenant que Sutherland ait découvert en 1965 que cette substance était également présente dans les bactéries. Ces dernières étaient considérées comme n'ayant pas besoin d'effets hormonaux. La découverte de l'AMP cyclique chez les bactéries et des découvertes similaires chez d'autres organismes unicellulaires ont déjà ouvert de nouvelles et vastes perspectives en biologie. Les travaux de ces dernières années ont montré que l'AMP cyclique exerce plusieurs fonctions régulatrices d'importance vitale dans les organismes unicellulaires, des fonctions qui régissent l'adaptation de la cellule à son environnement. Dans ces cas, l'AMP cyclique peut être considérée comme une « hormone primitive ».

La structure chimique des anticorps

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1972 à Gerald Maurice Edelman et Rodney Robert Porter

« pour leurs découvertes sur la structure chimique des anticorps ».

Les anticorps sont le nom collectif d'un groupe de protéines sanguines qui jouent un rôle important dans la défense contre les infections et dans le développement de différentes maladies. Jusqu'en 1959, notre connaissance de leur nature et de leur mode de fonctionnement était très vague et incomplète, malgré un siècle de recherche. Mais cette année-là, Edelman et Porter ont présenté indépendamment les premiers résultats de recherches qui allaient conduire en quelques années à une clarification pratiquement complète des questions les plus essentielles sur la nature de ces substances.

Les anticorps sont des molécules géantes, ce qui rend leur étude difficile. Afin de faciliter au maximum leur tâche, les deux scientifiques ont cherché des méthodes pour diviser les grosses molécules en fragments bien définis qui se révéleraient peut-être plus faciles à manipuler.

Porter a cherché à séparer les parties de la molécule qui sont responsables de la capacité de l'anticorps à réagir spécifiquement et à se combiner avec la substance étrangère ou antigène auquel il est spécifiquement adapté. Il a découvert qu'il était possible de le faire à l'aide de la papaïne, une enzyme qui sépare les protéines. Pour plusieurs raisons, on avait précédemment supposé que le type d'anticorps le plus courant comporterait deux sites de liaison identiques. Porter a en fait constaté que la molécule se scindait en trois fragments, deux plus petits très similaires, tous deux capables de se combiner avec l'antigène, et un plus grand dépourvu de cette capacité.

Edelman est parti de l'hypothèse que l'anticorps, comme la plupart des protéines biologiquement actives, pouvait être composé d'un certain nombre de structures en chaîne, maintenues ensemble par des réticulations, très probablement des liaisons disulfures. Il a donc testé des méthodes susceptibles de rompre ces réticulations et a réussi à diviser la molécule en plusieurs chaînes distinctes. Aucun de ces fragments n'a conservé la réactivité spécifique de l'anticorps.

Par la suite, Porter et Edelman ont pu montrer que l'anticorps est composé de deux paires de chaînes, deux chaînes dites « légères » et deux chaînes « lourdes » environ deux fois plus longues. Porter a alors pu construire un modèle de la molécule qui a depuis été généralement accepté et successivement ajusté avec des détails supplémentaires. Selon Porter, l'anticorps a la forme de la lettre Y. Les deux branches sont formées chacune d'une chaîne légère et de la partie antérieure d'une chaîne lourde. Dans la tige se trouve le reste des chaînes lourdes. Les différentes chaînes s'étendent côte à côte et sont maintenues ensemble par un certain nombre de liaisons disulfures. Ainsi, la capacité de combinaison spécifique, associée à la structure des extrémités des branches, repose sur une coopération entre les extrémités libres de la chaîne légère et de la chaîne lourde, chacune étant inactive en soi.

Il existe plusieurs classes principales d'anticorps qui ont des fonctions et des caractéristiques différentes. Tous portent principalement le même type de chaînes légères, tandis que les chaînes lourdes sont caractéristiques de chaque classe. Les parties postérieures des chaînes lourdes dans la tige du Y déterminent certaines caractéristiques du comportement des anticorps, c'est-à-dire la capacité d'activer ce que l'on appelle le système du complément qui peut par exemple dissoudre et détruire les cellules ou les micro-organismes avec lesquels l'anticorps a réagi. C'est également dans cette région que se trouvent les groupes chimiques qui déterminent si l'anticorps pourra pénétrer certaines membranes, par exemple à travers le placenta de la mère au fœtus.

L'impact des découvertes d'Edelman et de Porter s'explique par le fait qu'elles ont fourni une image claire de la structure et du mode d'action d'un groupe de substances particulièrement importantes sur le plan biologique. Ils ont ainsi jeté les bases d'une recherche véritablement rationnelle, ce qui faisait jusqu'alors largement défaut en immunologie. Leurs découvertes représentent clairement une percée qui a immédiatement suscité une activité de recherche intense dans le monde entier dans tous les domaines de l'immunologie, avec des résultats d'une grande valeur pratique pour le diagnostic clinique et la thérapie.

Bibliographie

- EDELMAN (Gerald M.), *Biologie de la conscience* (trad. A. Gerschenfeld), Paris, Odile Jacob, 1992.
- EDELMAN (Gerald M.), *Plus vaste que le ciel* (trad. J.-L. Fidel), Paris, Odile Jacob, 2004.

- EDELMAN (Gerald M.), *La science du cerveau et la connaissance* (trad. J.-L. Fidel), Paris, Odile Jacob, 2007.
- EDELMAN (Gerald M.) et TONONI (Giulio), *Comment la matière devient conscience* (trad. J.-L. Fidel), Paris, Odile Jacob, 1992.

Les comportements individuels et sociaux

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1973 à Karl von Frisch, Konrad Lorenz et Nikolaas Tinbergen

« pour leurs découvertes sur l'organisation des comportements individuels et sociaux ».

Au cours des premières décennies du XX^e siècle, la recherche sur le comportement animal était en passe de s'enliser dans une impasse. Les vitalistes croyaient que les instincts étaient des forces mystiques, sages et inexplicables, inhérentes à l'organisme, qui régissaient le comportement de l'individu. D'autre part, la réflexologie interprétait le comportement d'une manière mécanique et rigide, tandis que le comportementalisme (ou béhaviorisme) se préoccupait de l'apprentissage comme explication de toutes les variations comportementales. Pour sortir de ce dilemme, des chercheurs ont mis l'accent sur la valeur de survie des différents types de comportement dans leurs études sur les différences entre les espèces. Les comportements deviennent explicables lorsqu'ils sont interprétés comme le résultat de la sélection naturelle, à l'instar des caractéristiques anatomiques et physiologiques. Les lauréats de cette année occupent une position unique dans ce domaine. Ils sont les fondateurs les plus éminents d'une nouvelle science, appelée « étude comparative des comportements » ou « éthologie » (de *ethos*, habitude ou manière). Leurs premières découvertes ont été faites sur les insectes, les poissons et les oiseaux, mais les principes de base se sont avérés applicables également aux mammifères, y compris à l'homme.

Karl von Frisch est principalement connu pour ses recherches sur le « langage » des abeilles. Grâce à une série d'expériences, il a élucidé les moyens utilisés par les abeilles pour communiquer des informations entre elles. Une abeille qui a trouvé une source de miel à proximité de la ruche exécute une « danse en rond » à son retour. Les autres abeilles y participent et sont ainsi incitées à circuler autour de la ruche à la recherche du miel. Si la source de miel est située à plus de cinquante mètres de la ruche, l'abeille qui revient exécute plutôt une « danse frétillante ». Elle court en ligne droite sur une courte distance en frétillant de l'abdomen, puis se tourne d'un côté et revient à sa position initiale, répète le frétillement en suivant la même ligne droite mais se tourne de

l'autre côté pour revenir à son point de départ, et ainsi de suite. Normalement, la danse est exécutée dans l'obscurité sur un nid d'abeilles vertical. La direction de la ligne droite informe les abeilles de la ruche de la direction de la source de miel par rapport à la position du soleil, la direction « vers le soleil » se traduisant par « vers le haut ». Même lorsque le soleil n'est pas visible, les abeilles sont capables d'indiquer la direction de la source de miel en analysant la lumière ultraviolette polarisée. L'intensité du frémissement renseigne sur la distance selon le principe : plus c'est intense, plus c'est proche. Ce mode de communication complexe est manifestement programmé génétiquement et n'a pas été appris.

Lorsque Konrad Lorenz a commencé ses études sur les activités « instinctives » des oiseaux dans les années 1920, il a constaté qu'elles suivaient dans une large mesure des « patrons d'action fixes » qui n'étaient déclenchés que par des « stimuli clés » spéciaux et qui étaient exécutés à la manière d'un robot. En étudiant des animaux « naïfs » (par exemple, de jeunes oiseaux nés dans une couveuse), il a pu montrer que ces patrons d'action fixes apparaissaient comme des réactions à des stimuli clés sans aucune expérience préalable, c'est-à-dire sans aucun apprentissage. D'autre part, une expérience adéquate est très importante pour le développement de certains types de comportement. Lorenz a particulièrement étudié un type d'apprentissage très spécial, appelé « empreinte ». Au cours d'une période critique de la vie, un certain type de stimuli peut être nécessaire à un développement normal. Ces stimuli provoquent un modèle de comportement qui sera irréversible. Le caneton nouveau-né suivra le premier objet en mouvement qu'il verra, qu'il s'agisse de sa mère, d'une boîte en carton ou d'un ballon. Les attitudes sexuelles d'un animal plus tard dans sa vie peuvent être déterminées par des expériences précoces de ce type.

L'une des contributions les plus importantes de Nikolaas Tinbergen est d'avoir trouvé des moyens de tester ses propres hypothèses et celles des autres au moyen d'expériences complètes, minutieuses et souvent ingénieuses. Par exemple, il a mesuré, à l'aide de mannequins, la force de stimuli clés et de leurs éléments en ce qui concerne leur capacité à susciter un comportement correspondant. Il a analysé par exemple les propriétés du bec de la mouette qui suscitent la quête de nourriture de l'oisillon, c'est-à-dire sa forme, ses couleurs et ses contrastes. L'une des conclusions est qu'en exagérant certaines caractéristiques, il est possible de produire des stimuli anormaux qui suscitent un comportement plus intense que les stimuli naturels. Tinbergen a également

étudié l'organisation du comportement instinctif, par exemple la série complexe d'actions qui constitue le comportement de parade nuptiale et de reproduction de l'épinoche.

Les découvertes des lauréats, qui résultent principalement d'études sur les insectes, les poissons et les oiseaux, ont également stimulé des recherches approfondies sur les mammifères. Cela vaut tant pour leurs découvertes sur l'organisation, la maturation et le déclenchement de comportements génétiquement programmés que pour leur mise en évidence de la nécessité de stimuli adéquats au cours de périodes critiques pour le développement normal de l'individu. Au fur et à mesure que le cortex cérébral s'est développé, les comportements plastiques et appris se sont dans une large mesure substitués aux schémas d'action plus mécaniques et fixes. Cependant, l'homme est également doté d'un certain nombre de patrons d'action fixes, déclenchés par des stimuli clés spéciaux. Cela vaut pour le sourire du nourrisson et pour le comportement d'une mère à l'égard de son nouveau-né. Des études sur les primates ont montré que le fait qu'un enfant grandisse dans l'isolement, sans aucun contact avec sa mère et ses frères et sœurs, a des conséquences désastreuses sur son comportement futur. Les mâles qui ont grandi dans ces conditions seront incapables de copuler et les femelles ne s'occuperont pas de leur progéniture. Les situations psychosociales qui entraînent des conflits, par exemple à la suite de perturbations de l'organisation sociale d'une société animale, peuvent conduire à la fois à des comportements anormaux et à des maladies somatiques telles que l'hypertension et l'infarctus du myocarde. Il est évident que cela peut avoir des conséquences assez graves lorsque l'environnement psychosocial est trop antagoniste avec les qualités biologiques de l'espèce. Par exemple, la promiscuité dans un espace restreint peut conduire à un comportement inadéquat, destructeur et agressif, tant chez l'animal que chez l'homme. La recherche dans ces domaines a abouti à des résultats importants pour la psychiatrie et la médecine psychosomatique, notamment en ce qui concerne les moyens possibles d'adapter l'environnement aux caractéristiques biologiques de l'homme, dans le but de prévenir l'inadaptation et la maladie.

Bibliographie

- FRISCH (Karl von), *Vie et moeurs des abeilles* (trad. A. Dalcq), Paris, Albin Michel, 1955.
- FRISCH (Karl von), *Dix petits hôtes de nos maisons* (trad.

-
- A. Dalcq), Paris, Albin Michel, 1955.
- FRISCH (Karl von), *L'homme et le monde vivant* (trad. G. Køest), Paris, Albin Michel, 1960.
 - FRISCH (Karl von), *Architecture animale* (trad. P. Kessler), Paris, Albin Michel, 1975.
 - FRISCH (Karl von), *Les insectes, maîtres de la terre ?* (trad. G. Cornilleau), Paris, Flammarion, 1977.
 - FRISCH (Karl von), *Le professeur des abeilles* (trad. M. Martin et J.-P. Guiot), Paris, Belin, 1987.
 - LORENZ (Konrad), *Les animaux, ces inconnus* (trad. R. Jouan), Paris, Éditions de Paris, 1953.
 - LORENZ (Konrad), *Évolution et modification du comportement* (trad. L. Jospin), Paris, Payot, 1967.
 - LORENZ (Konrad), *L'agression : une histoire naturelle du mal* (trad. V. Fritsch), Paris, Flammarion, 1968.
 - LORENZ (Konrad), *Il parlait avec les mammifères, les oiseaux et les poissons* (trad. D. Van Moppès), Paris, Flammarion, 1968.
 - LORENZ (Konrad), *Tous les chiens, tous les chats* (trad. B. Vileneuve), Paris, Flammarion, 1969.
 - LORENZ (Konrad), *Essais sur le comportement animal et humain* (trad. C. et P. Fredet), Paris, Éditions du Seuil, 1970.
 - LORENZ (Konrad), *Les huit péchés capitaux de notre civilisation* (trad. E. de Miribel), Paris, Flammarion, 1973.
 - LORENZ (Konrad), *L'envers du miroir* (trad. J. Étoré), Paris, Flammarion, 1975.
 - LORENZ (Konrad), *L'année de l'oie cendrée* (trad. M.-L. Audiberti), Paris, Stock, 1978.
 - LORENZ (Konrad), *L'homme dans le fleuve du vivant* (trad. J. Étoré), Paris, Flammarion, 1981.
 - LORENZ (Konrad), *Les fondements de l'éthologie* (trad. J. Étoré), Paris, Flammarion, 1984.
 - LORENZ (Konrad), *L'homme en péril* (trad. J. Étoré), Paris, Flammarion, 1985.
 - LORENZ (Konrad), *Les oies cendrées* (trad. C. Dhorbais), Paris, Albin Michel, 1989.
 - LORENZ (Konrad), *Sauver l'espoir* (trad. N. de Leiris), Paris, Stock, 1990.
 - LORENZ (Konrad) et TOWARNICKI (Frédéric de), *De petits points lumineux d'espoir : entretiens*, Paris, Payot & Rivages, 2009.

- LORENZ (Konrad) et MÜNDL (Kurt L.), *La forêt, royaume en danger*, Paris, Stock, 1985.
- TINBERGEN (Niko), *L'étude de l'instinct* (trad. B. de Zélicourt et F. Bourlière), Paris, Payot, 1953.
- TINBERGEN (Niko), *Carnets d'un naturaliste* (trad. A. Michel), Paris, Hachette, 1961.
- TINBERGEN (Niko), *La vie sociale des animaux* (trad. L. Jospin), Paris, Payot, 1967.
- TINBERGEN (Niko), *L'univers du goéland argenté* (trad. H. Fastré-Kok), Paris, Elsevier-Séquoia, 1975.

L'organisation de la cellule

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1974 à Albert Claude, Christian de Duve et George E. Palade

« pour leurs découvertes sur l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule. ».

Au cours des trente dernières années, une nouvelle discipline, la biologie cellulaire, est apparue et s'est développée pour devenir l'un des domaines les plus importants de la biologie. Il est vrai que la cellule a pu être étudiée à l'aide du microscope optique dès le milieu du XIX^e siècle, mais son pouvoir de résolution de la structure et de la composition des composants de la cellule responsables de ses activités était très limité.

Deux méthodes différentes, toutes deux introduites à l'institut Rockefeller de New York au milieu des années quarante, ont apporté une amélioration décisive pour l'étude du rôle des composants cellulaires. L'une consistait à utiliser le microscope électronique, déjà disponible depuis plusieurs années, pour étudier les structures cellulaires avec une résolution bien supérieure à celle du microscope optique. L'autre était le développement de méthodes d'étude chimique des composants visibles au microscope électronique. À cette fin, les tissus ou les cellules étaient soigneusement homogénéisés, après quoi les composants cellulaires de différentes sortes étaient séparés les uns des autres. En principe, on y parvient en tirant parti du fait que les différents composants diffèrent en taille et en poids et sont donc influencés différemment par la gravité. Leur sédimentation naturelle vers le fond d'un tube à essai est accélérée par centrifugation. Les différents composants peuvent sédimenter par étapes, les plus lourds, les noyaux cellulaires d'abord, puis les autres à tour de rôle et dans l'ordre de leur poids. Après chaque étape, on recueille la fraction sédimentée pour l'analyser. Cette méthode est appelée « centrifugation différentielle » et constitue un excellent complément aux études structurales au microscope électronique.

Albert Claude, qui travaillait dans les années trente et quarante à l'institut Rockefeller, a joué un rôle prépondérant dans l'application du microscope électronique à l'étude des cellules animales et dans le développement de la centrifugation différentielle. Les premières images au microscope électronique de cellules et de composants cellulaires offrant

des informations biologiques nouvelles et pertinentes ont été publiées vers 1945. Un peu plus tard, il a présenté la méthode de centrifugation différentielle, une technique qui reste malgré quelques améliorations l'une des plus importantes en biologie cellulaire. L'avènement de ces deux méthodes a constitué une percée dans le domaine et a marqué le début de la biologie cellulaire moderne.

La piste de recherche introduite par Claude a été reprise par des collaborateurs plus jeunes, notamment George Palade qui a été associé à l'institut Rockefeller en 1947. Il a apporté d'importantes améliorations méthodologiques à la centrifugation différentielle et à la microscopie électronique. Il a notamment joué un rôle déterminant dans l'association des deux techniques, souvent en combinaison, afin d'obtenir des informations fondamentales sur le plan biologique. Ses premiers travaux, réalisés en grande partie en collaboration avec K. Porter, étaient principalement descriptifs et morphologiques et portaient sur les composants de la zone de la cellule située en dehors du noyau, dans le cytoplasme. Ils ont notamment étudié un réseau de membranes inframicroscopiques, appelé « réticulum endoplasmique », découvert à l'origine par Claude et Porter. Ils ont montré que le réticulum peut être décrit comme un sac plié à plusieurs reprises, plus ou moins dégonflé, occupant la majeure partie du cytoplasme. Palade a découvert et décrit de petits composants granulaires, connus aujourd'hui sous le nom de ribosomes, qui recouvrent l'extérieur des membranes. Il a montré avec d'autres groupes que les ribosomes effectuent la synthèse des protéines dans la cellule. Dans une série d'articles extrêmement élégants, ses collègues et lui ont montré comment les protéines sécrétoires, produites dans les cellules sécrétoires par les ribosomes à l'extérieur du réticulum, pénètrent dans l'espace entre ses membranes, migrent vers un organite spécial, le complexe de Golgi, où elles sont transformées en une forme adaptée à la sécrétion. De nombreux détails fascinants du processus de sécrétion ont été mis en évidence. Les travaux de Palade comprennent de nombreuses autres analyses structurelles et fonctionnelles importantes de différents composants cellulaires.

Alors que Palade est d'abord un spécialiste de morphologie qui recherche la signification chimique des structures qu'il a observées, Christian de Duve est un biochimiste qui peut faire des prédictions sur de nouvelles entités structurales. Les travaux de Christian de Duve sont une conséquence directe des contributions de Claude dans le domaine du fractionnement chimique des composants cellulaires. Christian de Duve a commencé ses travaux en utilisant la centrifugation différen-

tielle. Il a cherché la distribution des différentes enzymes parmi les quatre fractions résultant de la méthode de Claude. Il s'agit des noyaux, des mitochondries (producteurs d'énergie de la cellule), des microsomes (réticulum endoplasmique fragmenté) et de la sève cellulaire. Il a ensuite constaté que certaines enzymes sédimentaient de telle sorte qu'elles ne pouvaient appartenir à aucune des composantes morphologiques connues. Il a découvert qu'elles sédimentaient avec une classe spéciale de particules, une cinquième fraction. Il est intéressant de noter que toutes les enzymes étaient d'un type qui attaque les composants protoplasmiques. De Duve a donc postulé qu'elles devaient être confinées dans des particules limitées à la membrane afin de ne pas endommager la cellule. Il a donc constaté que les agents dissolvant les membranes libéraient les enzymes. En collaboration avec des spécialistes de microscopie électronique, de Duve a rapidement pu procéder à l'identification morphologique des composants isolés, qui ont été baptisés « lysosomes ».

De Duve et d'autres chercheurs ont montré que les lysosomes sont engagés dans une série d'activités cellulaires au cours desquelles le matériel biologique doit être dégradé. Les lysosomes sont utilisés dans les mécanismes de défense, contre les bactéries, lors de la résorption et de la sécrétion. Ils peuvent également être utilisés pour une dégradation contrôlée de la cellule dans laquelle ils sont contenus, par exemple pour éliminer les composants usés. La cellule est normalement protégée des enzymes agressives par des membranes protectrices, mais les membranes lysosomales peuvent se rompre dans certaines conditions. Les lysosomes deviennent alors de véritables pilules suicidaires pour la cellule. En médecine, les lysosomes présentent un intérêt dans de nombreux domaines. Un certain nombre de maladies héréditaires présentent des déficiences enzymatiques au niveau des lysosomes. Il en résulte une accumulation de matières non digestibles dans les lysosomes, qui gonflent et engorgent la cellule, l'empêchant ainsi de fonctionner correctement.

De Duve n'a pas seulement un rôle prépondérant dans la recherche sur les lysosomes. Il est également le découvreur d'un autre composant cellulaire, le peroxyosome, dont la fonction est encore énigmatique mais qui pourrait bien offrir à l'avenir une histoire aussi fascinante que celle des lysosomes.

En conclusion, on peut affirmer que les lauréats du prix de 1974 en physiologie ou médecine ont largement contribué par leurs réalisations à la création de la biologie cellulaire moderne. Ce qui était autrefois

une cellule avec des composants, dont la réalité était souvent contestée et les fonctions en général inconnues, est aujourd'hui un système d'une grande sophistication organisationnelle avec des unités de production de composants essentiels à la vie et des unités d'élimination des pièces usées et de défense contre les organismes et les substances étrangères.

Bibliographie

- DE DUVE (Christian), *Glucose, insuline et diabète*, Paris, Masson, 1945.
- DE DUVE (Christian), *Une visite guidée de la cellule vivante* (trad. A. Amar-Costesec), Paris, Pour la Science/Belin, 1987.
- DE DUVE (Christian), *Construire une cellule*, Bruxelles, De Boeck, 1990.
- DE DUVE (Christian), *Poussière de vie* (trad. A. Bucher et J.-M. Luccioni), Paris, Fayard, 1996.
- DE DUVE (Christian), *À l'écoute du vivant*, Paris, Odile Jacob, 2002.
- DE DUVE (Christian), *Singularités : jalons sur les chemins de la vie*, Paris, Odile Jacob, 2005.
- DE DUVE (Christian), *Génétique du péché originel*, Paris, Odile Jacob, 2009.
- DE DUVE (Christian), *De Jésus à Jésus en passant par Darwin*, Paris, Odile Jacob, 2011.
- DE DUVE (Christian), *Sept vies en une : mémoires d'un prix Nobel*, Paris, Odile Jacob, 2012.
- DE DUVE (Christian), *Sur la science et au-delà*, Paris, Odile Jacob, 2013.

Les virus oncogènes

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1975 à David Baltimore, Renato Dulbecco et Howard Temin

« pour leurs découvertes sur l'interaction entre les virus oncogènes et le matériel génétique de la cellule ».

Le fait que les virus puissent provoquer des tumeurs a été mis en évidence il y a plus de soixante ans par Rous dans le cadre d'études sur les sarcomes et les leucémies chez les poulets. Cependant, cette observation a longtemps été considérée comme une curiosité biologique et ce n'est qu'au cours des années cinquante qu'on a démontré que les virus pouvaient provoquer dans certaines conditions des leucémies et d'autres tumeurs également chez d'autres animaux, par exemple les souris. L'étude des changements induits par les virus dans les caractéristiques de croissance d'une cellule normale en cellule tumorale, un phénomène appelé « transformation », a été facilitée au cours de cette décennie grâce à la disponibilité de méthodes de culture de cellules en laboratoire. Cette technique, combinée à la découverte de plusieurs virus capables de provoquer une transformation chez les animaux et dans les cultures cellulaires, a permis d'étudier le rôle du virus dans ce processus. On a constaté que les virus contenant du matériel génétique du même type que celui présent dans les chromosomes des cellules, c'est-à-dire l'acide désoxyribonucléique (ADN), ainsi que les virus contenant un autre type de matériel génétique, l'acide ribonucléique (ARN), pouvaient provoquer une transformation.

Renato Dulbecco a étudié l'effet d'un virus oncogène (ou oncovirus) à ADN de construction relativement simple sur des cellules cultivées dans des conditions de laboratoire. Il a constaté que la réplication du virus entraînait soit une destruction des cellules concomitante à la libération de particules virales nouvellement produites, soit une transformation des cellules. Aucune production de particules virales par les cellules transformées n'a pu être observée. La question s'est alors posée de savoir si le virus provoquait une transformation des cellules et disparaissait ensuite ou si le matériel génétique du virus restait dans les cellules transformées. La découverte de certaines empreintes du virus a

suggéré que cette dernière solution était la plus probable. Cette hypothèse a finalement été prouvée de manière concluante par Dulbecco et ses collaborateurs qui, grâce à l'utilisation de techniques de biologie moléculaire, ont pu montrer que le matériel génétique du virus était intégré à celui des cellules transformées. Les cellules acquéraient ainsi des propriétés héréditaires dérivées du virus infectant.

Le matériel génétique des virus à ADN utilisés dans ces études ne contenait que les informations nécessaires à la production d'environ sept protéines différentes. D'autres chercheurs ont montré par la suite que seule une fraction du matériel génétique du virus est nécessaire pour provoquer une transformation des cellules et que cette quantité d'information génétique ne peut expliquer que la production d'une ou deux protéines. La nature de ces protéines fait actuellement l'objet d'études qui pourraient permettre de mieux comprendre le mécanisme de transformation.

Depuis la fin des années cinquante, Howard Temin s'est intéressé à l'étude des oncovirus qui contiennent l'autre type de matériel génétique, à savoir l'ARN. Il a remarqué que certaines caractéristiques des cellules tumorales qui apparaissent après une infection par ce type de virus suggéraient une persistance possible du matériel génétique du virus dans ces cellules. Il était cependant très difficile de comprendre comment l'information génétique des virus contenant de l'ARN pouvait faire partie du matériel héréditaire des cellules tumorales. Pour expliquer cela, Temin a postulé que l'information génétique d'un virus à ARN capable de conduire à une transformation pouvait être copiée dans l'ADN et que cet ADN, d'une manière similaire à celle décrite pour un oncovirus à ADN, pouvait s'intégrer dans le matériel génétique des cellules. Cette proposition a été considérée comme une hérésie par la majorité des scientifiques, car elle était en conflit avec le dogme central de la biologie moléculaire à l'époque. Ce dogme impliquait que le transfert d'information dans la nature ne se produisait que de l'ADN à l'ARN et non dans l'autre sens. Temin a accumulé certaines preuves indirectes à l'appui de sa théorie, mais la percée majeure s'est produite en 1970 lorsque Temin et David Baltimore ont montré simultanément l'existence d'une enzyme spéciale dans les particules de l'oncovirus à ARN qui pouvait faire une copie d'ADN à partir d'ARN. Cette enzyme fut appelée « transcriptase inverse ». Baltimore avait auparavant étudié d'autres enzymes spéciales du virus qui copiaient l'ARN à partir de l'ARN. En appliquant des techniques moléculaires similaires à celles utilisées dans ces études, Baltimore a pu montrer en parallèle avec Temin

que la réplication des oncovirus à ARN implique très probablement un transfert d'information par l'intermédiaire de l'ADN. La preuve définitive de l'existence d'oncovirus à ARN sous la forme d'une copie d'ADN intégrée dans le matériel génétique de cellules transformées a été apportée par des expériences réalisées par d'autres chercheurs, qui ont montré que l'ADN purifié d'une cellule transformée, introduit dans des cellules normales, entraînait la production de nouvelles particules d'oncovirus à ARN.

Depuis 1970, nos connaissances sur la présence dans la nature de matériel génétique du type de celui que l'on trouve dans les oncovirus à ARN ont connu un développement explosif. De manière quelque peu inattendue, on a découvert que ce type de matériel viral peut être présent dans toutes les cellules, mais que la quantité de matériel génétique et son activité biologique sont très variables. Si certaines conditions sont remplies, ce matériel génétique peut provoquer une modification des caractéristiques de croissance des cellules et donner lieu à l'apparition de tumeurs. En outre, on a constaté que dans le cas des oncovirus à ARN, l'information génétique responsable de la transformation cellulaire peut être éliminée sans compromettre la capacité de ces virus à se multiplier et à produire de nouvelles particules virales. Aujourd'hui, il semble donc très probable que la transformation induite par un oncovirus à ARN repose sur la présence de matériel génétique que ce virus a capté à la suite d'une certaine interaction avec les cellules.

La découverte d'une prévalence générale dans les cellules d'un matériel génétique d'un type correspondant à celui trouvé dans les oncovirus à ARN indique que ce matériel peut jouer un rôle non encore identifié dans l'expression du matériel génétique des cellules.

On n'a pas mis en évidence de virus causant des tumeurs chez l'homme, sauf dans le cas des virus de verrues. Les tumeurs causées par ce virus sont de nature bénigne. Il semble toutefois probable que les virus soient impliqués dans l'apparition d'au moins certaines tumeurs de nature plus grave chez l'homme. La technologie nécessaire à l'étude d'une telle relation est disponible aujourd'hui et la base conceptuelle de l'examen de ce problème a été fournie par les découvertes faites par les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de 1975.

Bibliographie

- DULBECCO (Renato), *Aventurier du vivant* (trad. G. C. Lanza-vecchia), Paris, Plon, 1991.

L'hépatite B et le *kuru*

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1976 à Baruch S. Blumberg et D. Carleton Gajdusek

« pour leurs découvertes sur de nouveaux mécanismes pour l'origine et la dissémination des maladies infectieuses ».

L'intérêt principal pour les maladies épidémiques concerne différentes maladies aiguës dont les symptômes apparaissent quelques jours ou quelques semaines après que l'individu a été exposé à un agent infectieux. L'agent infectieux est normalement éliminé de l'organisme lors de la guérison de la maladie. Cependant, certaines maladies causées par des agents infectieux présentent un schéma différent, tant en ce qui concerne l'intervalle de temps entre le moment de l'infection et l'apparition de la maladie qu'en ce qui concerne la capacité de l'organisme à éliminer l'agent infectieux. Les lauréats de cette année ont élucidé de nouveaux mécanismes importants pour l'apparition d'infections persistantes par certains agents infectieux et pour leur propagation et l'apparition de maladies. L'analyse de deux types différents de maladies ont permis de définir des principes entièrement nouveaux concernant le comportement des maladies infectieuses.

Baruch Blumberg a reçu une formation de généticien et a étudié les variations entre certains types de protéines présentes dans le sang de différents individus. Dans le cadre de ces études, il a découvert la présence d'une protéine singulière dans le sérum d'un patient hémophile qui avait reçu plusieurs transfusions, lors de tests effectués sur un sérum prélevé sur un aborigène australien. Cette protéine a été appelée « antigène australien ». On a d'abord pensé qu'il s'agissait d'une sorte de protéine sérique. Cependant, au cours des années 1966-1968, Blumberg a pu montrer que l'antigène australien n'apparaissait qu'en relation avec (et dans certains cas après) la forme particulière de jaunisse causée par des agents infectieux appelée « hépatite d'inoculation » ou « hépatite sérique ». Cette maladie est aujourd'hui appelée « hépatite B ». On sait depuis 1940 environ qu'il existe deux formes d'hépatite. Outre l'hépatite B, il existe une forme infectieuse, appelée aujourd'hui « hépatite A ». La découverte par Blumberg de l'antigène australien a été le point de départ d'un énorme développement de nos connaissances

sur les infections par l'hépatite B, qui a duré plus d'une décennie. Cette évolution est impressionnante, notamment parce que le virus responsable de la maladie ne peut toujours pas être cultivé en laboratoire. On considère normalement qu'il s'agit d'une condition préalable à la caractérisation d'un agent infectieux et du processus pathologique qu'il peut provoquer. Depuis sa découverte initiale, Blumberg est resté la figure de proue de la recherche sur l'hépatite. Les nouvelles connaissances importantes dans ce domaine peuvent être résumées comme suit.

On a montré que l'antigène australien, désormais appelé « antigène HBs » (s pour surface), représente la structure la plus importante du virus qui provoque les infections par l'hépatite B. Cependant, l'antigène HBs est normalement présent dans le sérum sous la forme d'une petite particule indépendante, sans activité infectieuse. Le virus de l'hépatite B représente un groupe de virus entièrement nouveau et se distingue nettement de l'agent infectieux responsable de l'hépatite A.

Différentes variantes de l'antigène HBs ont été mises en évidence, ce qui a permis de réaliser d'importantes études épidémiologiques. On a ainsi pu établir que l'épidémie survenue parmi les coureurs de fond en Suède au début des années soixante était due à un type de virus de l'hépatite B qui se distingue du virus qui a circulé au cours de la dernière décennie parmi les toxicomanes.

On a montré que le processus infectieux chez les personnes infectées suivait plusieurs voies différentes. Après une infection sans symptômes ou l'apparition d'une maladie évidente 60 à 160 jours après l'infection, le virus est normalement éliminé de l'organisme. Cependant, environ 10 % de tous les patients hospitalisés dans les pays industrialisés contractent une infection persistante (chronique). Cela signifie que dans l'ensemble de la société, environ 0,1 % des individus sont porteurs du virus de l'hépatite B. Pour des raisons inconnues, le chiffre correspondant pour certains pays en développement est beaucoup plus élevé, de l'ordre de 1 à 15 %. On estime que dans le monde entier, plus de cent millions de personnes sont infectées de manière chronique par le virus de l'hépatite B.

Ces personnes représentent une source importante de propagation du virus. On sait depuis longtemps que la transmission du virus peut se produire dans le cadre de différents traitements médicaux, comme les transfusions sanguines. Des données plus récentes montrent qu'une transmission orale ou génitale peut également se produire dans certaines circonstances et qu'une femme enceinte peut transmettre l'infection à son fœtus. Cependant, toutes les personnes infectées de manière

chronique par le virus de l'hépatite B ne sont pas contagieuses.

De nombreux porteurs ne produisent pas un virus infectieux complet. L'utilisation de techniques modernes a permis de distinguer ceux qui sont contagieux de ceux qui ne le sont pas. Les porteurs qui ont une forme contagieuse de l'infection persistante présentent des signes de lésions hépatiques, qui peuvent parfois être graves, alors que les autres porteurs semblent en bonne santé.

De nos jours, tous les donneurs de sang sont examinés afin de déterminer la présence éventuelle d'une infection persistante par le virus de l'hépatite B. L'élimination de tous les porteurs détectables a permis de réduire d'au moins 25 % la fréquence de l'hépatite causée par la transfusion sanguine. Le fait que la réduction ne soit pas encore plus importante s'explique en partie par le fait qu'en plus des hépatites A et B, il semble exister une autre forme d'hépatite pour laquelle l'appellation « hépatite C » a été proposée.

Les gammaglobulines ordinaires préviennent efficacement les infections par le virus de l'hépatite A, mais n'ont aucun effet sur les infections par le virus de l'hépatite B. Grâce à la disponibilité de nouvelles méthodes de test pour le virus de l'hépatite B et les anticorps contre ce virus, il est aujourd'hui possible de sélectionner les donneurs de sang pour la préparation d'une gammaglobuline spéciale contenant une forte concentration d'anticorps contre le virus de l'hépatite B. Ces dernières années, on a montré que ce type de gammaglobulines spéciales conférait une protection efficace contre les infections par le virus de l'hépatite B. Il est donc désormais possible d'éliminer une maladie qui a causé jusqu'à présent des problèmes considérables dans de nombreux secteurs des soins médicaux, par exemple dans les services de dialyse rénale et les unités de transplantation.

L'existence d'individus sains qui produisent de grandes quantités de produits non infectieux du virus de l'hépatite B a ouvert la voie au développement d'un tout nouveau type de vaccin. La production de ce vaccin n'est pas basée sur un virus produit en laboratoire, mais sur la purification de produits viraux dérivés du sérum de patients atteints d'une infection persistante par le virus de l'hépatite B. On a montré qu'un vaccin de ce type protégeait contre les infections par le virus de l'hépatite B chez les chimpanzés et, depuis peu, chez l'homme.

Carleton Gajdusek a étudié un groupe singulier de maladies du cerveau. Ces études ont été lancées pour clarifier l'origine d'une maladie remarquable, fréquente chez un peuple néolithique qui vit dans les

hautes terres de Nouvelle-Guinée. Cette maladie, appelée « *kuru* », se manifestait principalement chez les femmes et les enfants lorsqu'elle a été découverte au milieu des années cinquante. Dès l'apparition des premiers symptômes, on assiste à une destruction progressive du tissu cérébral qui entraîne la mort du patient dans un délai de six à douze mois. Aucune caractéristique de cette maladie n'indiquait qu'elle pouvait être causée par un agent infectieux. Les patients n'avaient pas de fièvre et il n'y avait pas de signe d'inflammation. Gajdusek a procédé à une analyse minutieuse des différents symptômes caractéristiques de la maladie et de sa distribution épidémiologique. Il a également réussi à avoir accès à des échantillons de cerveau de patients décédés, ce qui a permis une analyse microscopique détaillée. Diverses hypothèses postulant que la maladie pouvait être de nature héréditaire ou qu'elle était causée par une intoxication unique ou encore par un manque d'éléments nutritifs essentiels ont dû être rejetées après des analyses approfondies. Des tentatives de transmission de la maladie à de petits animaux de laboratoire ont également été effectuées, mais elles ont donné des résultats négatifs.

La prise de conscience du fait que les modifications du cerveau des patients atteints de *kuru* partageaient certaines caractéristiques avec une maladie infectieuse propre aux moutons, la tremblante, a incité Gajdusek à tenter de transmettre les agents infectieux possibles à des animaux de laboratoire de plus grande taille. En inoculant à des chimpanzés des échantillons de cerveau de patients atteints du *kuru*, Gajdusek a réussi en 1965 à provoquer chez ces animaux une maladie identique à celle du *kuru* chez l'homme. Le délai entre l'inoculation des animaux et l'apparition des premiers symptômes était d'un an et demi à trois ans. Cette découverte impliquait l'existence d'agents infectieux de nature inconnue chez l'homme. Au cours de la dernière décennie, plusieurs observations importantes concernant des agents infectieux de ce type ont été faites. Cependant, l'accumulation de ces connaissances a été assez difficile, en partie parce que ces agents infectieux n'ont pas encore été cultivés dans des laboratoires, comme dans le cas de l'hépatite B. Les études sur les animaux de laboratoire ont été limitées en outre par la disponibilité restreinte des animaux spéciaux nécessaires et par la lenteur du développement de la maladie. Les observations importantes suivantes peuvent être mentionnées.

Le contexte de l'épidémiologie du *kuru* a été clarifié. Parmi les 35 000 personnes du groupe où la maladie s'est déclarée, plus de 3 000 patients sont décédés sur une période de deux décennies. La situation permet-

tant la transmission de l'agent infectieux s'est avérée être la forme de cannibalisme rituel qui était pratiquée jusqu'en 1959 dans ce groupe de personnes. Les femmes et les enfants étaient exposés à l'agent infectieux lorsqu'ils préparaient le repas funéraire d'un parent décédé. Le cannibalisme rituel ayant cessé après 1959, le *kuru* n'est pas apparu chez les enfants nés après cette année. Cependant, plusieurs cas de *kuru* se produisent encore aujourd'hui, ce qui indique que l'intervalle de temps entre l'exposition à l'agent infectieux et l'apparition de la maladie peut s'étendre sur plusieurs décennies. On peut s'attendre à ce que le *kuru* en tant que maladie disparaisse en l'espace d'une génération.

Le fait qu'une maladie comme le *kuru*, qui n'est pas liée à une fièvre ou à une réaction inflammatoire, soit causée par un agent infectieux a incité à analyser plusieurs autres processus de destruction progressive du système nerveux central. L'intérêt s'est d'abord porté sur une maladie appelée « maladie de Creutzfeldt-Jakob ». Cette maladie est peu fréquente, environ un cas par million d'individus, mais elle est présente dans le monde entier. C'est également à partir de patients atteints de cette maladie qu'un agent infectieux a pu être isolé chez des chimpanzés en 1968. Récemment, cet agent infectieux a également été transmis au chat et au hamster. L'intervalle de temps entre l'inoculation des animaux de laboratoire et l'apparition des symptômes dépasse généralement un an. Dix pour cent de tous les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob ont une origine héréditaire. On peut également isoler un agent infectieux à partir de ces cas. La découverte de l'origine infectieuse d'une maladie héréditaire était totalement nouvelle et inattendue.

La possibilité que d'autres maladies du cerveau, par exemple différentes formes de démence présénile, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques, puissent être causées par des agents infectieux fait l'objet d'études approfondies.

Outre les deux maladies humaines évoquées ci-dessus, des infections similaires ont été identifiées chez le mouton (la tremblante) et chez le vison. Ces maladies sont appelées « encéphalopathies spongiformes » en raison de la vésiculation qui se produit dans les cellules cérébrales qui présentent des changements pathologiques. Des tentatives ont été faites pour comparer l'agent infectieux à l'origine de ces différentes maladies. On a montré que les quatre agents infectieux peuvent provoquer des maladies chez certaines espèces de singes de l'Ancien et du Nouveau Monde. La possibilité que les quatre agents infectieux soient très similaires, voire identiques, a été discutée.

Les voies naturelles de transmission de ces agents infectieux n'ont

été que partiellement élucidées. La possibilité de transmission dans le cadre du cannibalisme rituel est évidemment exceptionnelle. Le personnel médical, dans le cadre de ses activités professionnelles, peut toutefois entrer en contact avec de la matière cérébrale éventuellement infectée. Par ailleurs, une transmission possible dans le cadre d'une transplantation de cornée a été évoquée. Dans la forme héréditaire de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, il semble y avoir une transmission directe des parents à la progéniture. Cela ne semble pas être le cas pour le *kuru*. D'autres modes de transmission possibles pourraient être entre les espèces par le biais de certains types d'aliments.

Les agents infectieux responsables des encéphalopathies spongiformes présentent des caractéristiques exceptionnelles. En ce qui concerne leur résistance aux traitements physiques et chimiques, ils se distinguent clairement des virus tels qu'ils sont définis de manière conventionnelle. Le chauffage, le traitement par la lumière ultraviolette ou les agents alkylants qui détruisent la propriété infectieuse des virus conventionnels permettent la survie des agents infectieux responsables du *kuru* et des maladies apparentées. Comme il reste à purifier et à caractériser chimiquement ces derniers agents infectieux, le contexte de la résistance élevée de ces agents reste inconnu, mais il est évident que l'on a affaire à un type d'agents infectieux complètement nouveau. Ceci est également évident du fait qu'aucune défense du type de celles rencontrées lors d'infections virales conventionnelles ne peut être mise en évidence chez les patients atteints du *kuru* ou de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il n'y a pas de production d'anticorps et aucune apparition d'interféron n'a été identifiée.

Même s'il reste encore beaucoup de connaissances à accumuler sur les infections lentes du cerveau du type décrit, il est clair aujourd'hui que ces infections sont causées par des agents d'un type totalement nouveau, qui déclenchent un processus pathologique d'une nature inconnue jusqu'à présent. Cela implique que les définitions des maladies qui peuvent potentiellement être d'origine infectieuse doivent être considérablement élargies.

Les hormones peptidiques

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1977 pour moitié à Roger Guillemin et Andrew Schally

« pour leurs découvertes sur la production d'hormones peptidiques dans le cerveau ».

L'autre moitié du prix revient à Rosalyn Yalow

« pour le développement des dosages radio-immunologiques des hormones peptidiques ».

Les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année ont fait leurs découvertes dans le domaine des hormones peptidiques, les peptides étant des substances constituées de chaînes d'acides aminés. De nombreuses hormones présentes dans l'organisme appartiennent à ce groupe et sont produites par l'hypophyse, la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes, le placenta, l'appareil digestif ou d'autres tissus. De nouvelles hormones de ce type sont encore à découvrir.

Alors que les méthodes chimiques d'analyse quantitative d'autres hormones dans le sang et dans l'urine étaient couramment utilisées au milieu des années cinquante, de telles procédures analytiques spéciales n'étaient pas disponibles pour les hormones peptidiques. La raison principale, mais pas la seule, était leur présence dans le sang à des concentrations extrêmement faibles. Par exemple, la concentration molaire de l'hormone corticotrope dans des conditions normales est de 1×10^{-12} . Pour mesurer une si petite quantité avec les méthodes biologiques courantes, il fallait jusqu'à 250 millilitres de sang !

L'absence de procédures spéciales permettant de mesurer les hormones peptidiques dans le sang avec un certain degré de précision a entraîné la stagnation d'une grande partie de la recherche biologique et médicale. Pire encore, sur la base de mesures biologiques peu fiables des hormones peptidiques, on a émis des hypothèses sur les mécanismes physiologiques et les événements pathologiques, ce qui a conduit la recherche à s'égarer.

Les contributions de Rosalyn Yalow doivent être considérées à la lumière de ce contexte. Avec son collègue Solomon Berson, aujourd'hui décédé, elle a réussi à faire tomber cette barrière à de nouveaux développements, et ce d'une manière tout à fait inattendue. Vers le milieu des

années cinquante, Yalow et Berson ont fait la découverte surprenante que les personnes qui avaient reçu des injections d'insuline, une hormone polypeptidique, que ce soit pour le diabète ou pour le traitement de la schizophrénie, avaient développé des anticorps contre l'hormone. Cette découverte allait à l'encontre de l'idée dominante selon laquelle une protéine aussi petite que l'insuline ne pouvait pas être antigénique. Il a fallu beaucoup de temps pour que cette idée soit acceptée. En outre, on a fait d'autres découvertes qui allaient devenir cruciales pour tout ce domaine de recherche : les anticorps de l'insuline formaient un complexe soluble avec l'insuline ajoutée marquée à l'iode radioactif ; en outre, lorsque de l'insuline non marquée était ajoutée à ce mélange, elle pouvait déplacer l'insuline marquée liée à l'anticorps. Ceci peut être exprimé d'une autre manière : le pourcentage de liaison de l'insuline marquée aux anticorps dépend de la concentration totale d'insuline dans la solution. Cette méthode allait devenir le point de départ de la mesure radio-immunologique de l'insuline et par la suite de toutes les hormones peptidiques dans le sang, les autres fluides et les tissus.

Dans une série d'articles remarquables, aujourd'hui classiques, publiés entre 1956 et 1960, ils ont décrit en détail la méthode de dosage radio-immunologique. Cette méthode est le fruit d'une combinaison spectaculaire d'immunologie, de recherche isotopique, de mathématiques et de physique. Le dosage radio-immunologique est si sensible qu'il a permis de mesurer l'insuline dans des quantités aussi faibles que 10^{-20} picogramme par millilitre et l'hormone corticotrope dans une quantité inférieure à un picogramme par millilitre (un picogramme vaut un millième de milliardième de gramme).

Le dosage radio-immunologique a révolutionné la recherche biologique et médicale. Nous disposons aujourd'hui d'un grand nombre de procédures similaires au dosage radio-immunologique, appelées « méthodes de ligands », pour déterminer presque tout ce que nous souhaitons mesurer : les hormones peptidiques, les hormones qui ne sont pas des peptides, les peptides qui ne sont pas des hormones, les enzymes, les virus, les anticorps, les médicaments les plus divers, etc. Cela a entraîné un énorme développement dans des domaines de recherche jusqu'alors fermés.

Mais les contributions de Yalow ne se sont pas limitées à nous faire découvrir le dosage radio-immunologique. Dans une série d'articles classiques avec ses collègues, elle a pu élucider à l'aide du dosage radio-immunologique la physiologie des hormones peptidiques que sont l'insuline, l'hormone corticotrope et l'hormone de croissance, et éclair-

rer la pathogénèse des maladies causées par une sécrétion anormale de ces hormones. Elle a ainsi orienté la recherche sur le diabète vers de nouvelles voies et lui a donné une nouvelle dimension. Il s'agissait d'un travail novateur au plus haut niveau qui a eu un impact énorme. Nous assistions à la naissance d'une nouvelle ère en endocrinologie, qui avait commencé avec Yalow. Cette endocrinologie moderne continue de se développer et nous offre sans cesse de nouvelles perspectives sur les causes et la nature des maladies dans l'ensemble du spectre de la médecine.

Les découvertes de Roger Guillemin et d'Andrew Schally concernent un autre secteur de la physiologie et de la médecine des hormones peptidiques.

L'hypophyse sécrète un certain nombre d'hormones qui sont transportées par le sang vers la plupart des glandes productrices d'hormones de l'organisme. Dans ces dernières, elles stimulent leur fonction spécifique, à savoir la production et la libération d'hormones. On sait depuis longtemps que le système nerveux central peut d'une certaine manière moduler les fonctions endocriniennes et que le tronc cérébral (l'hypothalamus) joue probablement un rôle d'intermédiaire dans ce processus. D'une certaine manière, l'information était transmise à l'hypophyse qui, par le biais de ses hormones spéciales, transmettait l'information aux autres glandes endocrines. Dès 1930, on a découvert que de petits vaisseaux sanguins reliaient l'hypophyse à l'hypothalamus et qu'ils pouvaient être la voie de transport de l'information du cerveau à l'hypophyse.

Vers la fin des années cinquante, Guillemin et Schally ont réussi chacun dans son laboratoire à extraire de l'hypothalamus de mouton et de porc des composés qui, administrés au tissu hypophysaire, provoquaient la libération de ses hormones. L'un de ces extraits a permis à l'hypophyse de libérer de l'hormone corticotrope, un autre de la thyroïdostimuline (TSH, une hormone stimulant la thyroïde), un troisième des hormones gonadotrophiques (l'hormone lutéinisante LH et l'hormone folliculo-stimulante FSH), etc. Ils ont appelé ces substances « facteurs ou hormones de libération », RF ou RH. L'hormone qui induit la libération de TSH est donc appelée « TSH-RH » ou « TRH » (hormone thyroïdostimulante).

Cependant, ce n'est qu'en 1969 que la nature de ces facteurs hypothalamiques fut établie. Guillemin a travaillé avec cinq millions de fragments hypothalamiques de moutons et Schally avec la même quantité mais provenant de porcs. Ils ont concentré leurs efforts sur la recherche

d'une des hormones de libération, la TRH. Après des années de lutte, au cours desquelles les deux groupes se sont livrés à une formidable course, ils se sont retrouvés un jour avec un milligramme d'une substance pure ayant un seul mode d'action : elle libérait la TSH de l'hypophyse. C'était la TRH. Quelques mois plus tard, la structure de la TRH fut déterminée. Il s'agit d'un peptide extrêmement petit, composé de trois acides aminés d'une manière particulière :

pyro-glutamine-histidine-proline-OH

La même année, la TRH fut synthétisée par le groupe de Guillemin. La glace était brisée. En l'espace de deux ans, la LH-RH fut isolée, séquencée et synthétisée, d'abord par Schally et peu après par Guillemin.

Les découvertes de Guillemin et de Schally ont jeté les bases de la recherche moderne sur l'hypothalamus. Les expériences tirées de la recherche sur les animaux ont été rapidement transférées à l'homme et introduites dans le travail clinique. On a isolé plusieurs nouveaux peptides de l'hypothalamus, le plus important étant probablement le premier inhibiteur de la fonction hypophysaire, la somatostatine, qui diminue la production de l'hormone de croissance hypophysaire.

Dans le prolongement des découvertes de Guillemin et de Schally, on peut noter la découverte passionnante de peptides dans le cerveau qui ont une activité similaire à celle de la morphine, les endorphines. Des peptides avec une activité semblable à celle des hormones ont également été identifiés dans d'autres parties du cerveau. Le système nerveux central est de plus en plus considéré comme un organe endocrinien, ce qui ouvre des perspectives fascinantes en médecine. Nous nous attendons à un développement énorme dans ce domaine, où Guillemin et Schally ont ouvert la voie.

Les importantes découvertes des lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1977 ont conduit à un formidable développement de leurs propres domaines de recherche. En outre, elles ont ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche biologique et médicale, bien au-delà des frontières de leurs propres sphères d'intérêt.

Les enzymes de restriction

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1978 à Werner Arber, Dan Nathans et Hamilton Smith

« pour la découverte des enzymes de restriction et pour leur application aux problèmes de génétique moléculaire ».

Résumé

Les enzymes de restriction fournissent les « couteaux chimiques » qui permettent de couper les gènes (l'ADN) en fragments définis. Ceux-ci peuvent ensuite être utilisés

- pour déterminer l'ordre des gènes sur les chromosomes,
- pour analyser la structure chimique des gènes et des régions de l'ADN qui régulent la fonction des gènes,
- pour créer de nouvelles combinaisons de gènes.

Ces techniques ouvrent de nouvelles voies pour étudier l'organisation et l'expression des gènes des animaux supérieurs et pour résoudre des problèmes fondamentaux en biologie du développement. En médecine, l'approfondissement des connaissances dans ce domaine devrait contribuer à la prévention et au traitement des malformations, des maladies héréditaires et du cancer.

Arber a découvert les enzymes de restriction. Il a postulé que ces enzymes se liaient à l'ADN sur des sites particuliers contenant des éléments structurels récurrents constitués de séquences de paires de bases spéciales.

Smith a vérifié l'hypothèse d'Arber avec une enzyme de restriction bactérienne purifiée et a montré que cette enzyme coupait l'ADN au milieu d'une séquence symétrique spéciale. D'autres enzymes de restriction ont des propriétés similaires, mais des enzymes différentes reconnaissent des séquences différentes.

Nathans a été le pionnier de l'application des enzymes de restriction à la génétique. Il a mis en évidence leur utilisation pour la construction de cartes génétiques et a développé et appliqué de nouvelles méthodologies qui font appel aux enzymes de restriction pour résoudre divers problèmes de génétique.

Le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année est décerné pour des découvertes aux conséquences considérables dans le domaine de la génétique. La tâche de la génétique est de décrire et d'expliquer comment les gènes sont organisés et exprimés dans les cellules et les organismes vivants. La découverte des enzymes de restriction a fourni de nouveaux outils pour l'analyse chimique détaillée du mécanisme d'action des gènes. Bien que ces enzymes ne soient disponibles que depuis quelques années, leur application à la génétique a déjà permis d'obtenir des résultats nouveaux et d'une portée considérable, notamment en ce qui concerne l'organisation et l'expression des gènes (de l'ADN) des animaux supérieurs. Tous les travaux menés dans ce domaine par de nombreux groupes de recherche dans le monde entier sont basés sur les découvertes des trois lauréats.

Les enzymes de restriction sont utilisées comme outils pour disséquer l'ADN en fragments plus petits et bien définis. Elles peuvent être utilisées pour déterminer l'ordre des gènes sur les chromosomes, pour analyser la structure chimique des gènes et pour recombinaison les gènes par des moyens chimiques. Les enzymes de restriction les plus importantes sont utilisées pour analyser la fonction des régions de l'ADN qui régulent l'expression des gènes. Cela ouvre de nouveaux domaines de recherche pour étudier le lien entre l'hérédité et la fonction. Nous pouvons maintenant commencer à répondre à des questions d'une importance biologique centrale en biologie du développement : comment les gènes dirigent-ils l'évolution d'un seul œuf fécondé vers un individu complet doté de nombreux organes différents ? Qu'est-ce qui fait que les cellules d'un organe conservent normalement leurs fonctions spécialisées ? Différentes maladies sont l'expression de perturbations des fonctions normales et l'amélioration des connaissances en génétique moléculaire devrait permettre de prévenir et de traiter les malformations, les maladies héréditaires et le cancer.

Werner Arber a lancé ce domaine de recherche à Genève dans les années soixante. Il a découvert les enzymes de restriction. Arber étudiait un phénomène déjà connu, la « restriction des bactériophages contrôlée par l'hôte », et a découvert que ce processus impliquait des changements dans l'ADN du virus. Ce processus servait apparemment à former une barrière contre le matériel génétique étranger. Arber a montré que le phénomène pouvait être divisé en deux composantes : la restriction et la modification. La restriction implique une dégradation de l'ADN, la modification est un changement (une méthylation) de l'ADN qui empêche la restriction. Arber a postulé que les deux

processus sont catalysés par des enzymes spéciales de restriction et de modification. Il a émis l'idée que les molécules d'ADN contenaient des sites spéciaux capables de se lier aux deux types d'enzymes. Ces sites sont créés par des éléments structuraux récurrents formés à partir de séquences de paires de bases spéciales. Les enzymes agissent sur ces sites soit en clivant la molécule (restriction), soit en la méthylant (modification).

Hamilton Smith a vérifié l'hypothèse d'Arber. Biochimiste, il a travaillé indépendamment d'Arber à Baltimore. En 1970, il a publié deux articles classiques qui décrivaient la découverte d'une enzyme de restriction de la bactérie *Haemophilus influenzae* et caractérisaient en détail son mécanisme d'action. D'autres scientifiques avant lui avaient tenté sans succès des expériences similaires. L'enzyme de restriction de *Haemophilus influenzae* dégrade l'ADN étranger en grands fragments, d'une taille d'environ mille paires de bases, mais ne touche pas à l'ADN de la bactérie hôte. Plus important encore, Smith a montré que tous les fragments avaient au début et à la fin les mêmes trois paires de bases, ce qui prouve que l'enzyme a coupé l'ADN partout où une séquence particulière de six paires de bases était présente. Cette séquence avait une symétrie intérieure et a été clivée au milieu. De nombreuses autres enzymes de restriction ont été caractérisées par d'autres personnes en utilisant la méthodologie élaborée par Smith. Plus de cent enzymes de ce type sont connues. Dans la plupart des cas, on observe le même schéma : une enzyme de restriction reconnaît certaines séquences symétriques de paires de bases et clive l'ADN à l'endroit où ces séquences se trouvent. Des enzymes différentes reconnaissent des séquences différentes. Il existe aujourd'hui une batterie d'enzymes qui peuvent être utilisées pour couper l'ADN à différents endroits afin de produire une multitude de fragments bien définis.

Dan Nathans a été le premier à appliquer les enzymes de restriction aux problèmes de génétique. Il travaille à Baltimore dans la même université que Smith. Toutes ses contributions dans ce domaine de recherche ont été faites dans les années soixante-dix. Nathans a utilisé dans ses expériences le petit ADN d'un virus simien, appelé « SV40 », mais ses résultats ont une portée générale. Dans sa première communication de 1971, il a montré que l'enzyme de restriction découverte par Smith clivait l'ADN du SV40 en onze fragments bien définis. Dans cette communication, Nathan a également discuté d'autres applications possibles des enzymes de restriction en génétique et a brillamment prédit une grande partie des développements ultérieurs. La publication

de Nathan de 1971 a sans aucun doute été une source d'inspiration majeure pour les scientifiques qui ont commencé à utiliser les enzymes de restriction par la suite. Deux ans plus tard, il a décrit les schémas de clivage de l'ADN du SV40 obtenus avec deux enzymes de restriction supplémentaires. Il a alors pu assembler les fragments obtenus par les trois clivages et construire la carte génétique complète de l'ADN du SV40, la première obtenue par une méthode chimique. L'approche générale conçue par Nathans pour le SV40 a ensuite été utilisée par d'autres scientifiques pour cartographier des structures d'ADN de plus en plus complexes. La carte de l'ADN du SV40 a été affinée par d'autres scientifiques. Aujourd'hui, nous connaissons la séquence complète des nucléotides de la molécule et pouvons donc écrire la formule chimique complète de tous les gènes de ce virus animal. Nathans lui-même a continuellement apporté de nouvelles idées et développé de nouvelles méthodes pour l'application des enzymes de restriction aux problèmes génétiques et a toujours été une source d'inspiration majeure dans ce domaine de recherche.

La tomographie assistée par ordinateur

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1979 à Allan M. Cormack et Godfrey Newbold Hounsfield

« pour le développement de la tomographie assistée par ordinateur ».

Un examen radiographique implique généralement le passage de rayons X à travers un organe et la production d'une image de l'organe sur un film radiographique. Les zones sombres sur le film varient en fonction de l'anatomie et de la structure des tissus radiographiés.

La particularité de cette image est qu'elle est bidimensionnelle. La dimension de la profondeur est perdue. Cela signifie par exemple qu'une image globale des poumons est une image composite dans laquelle tous les détails sur le trajet des rayons sont superposés. Pour acquérir une perception de la profondeur, il faut compléter les expositions frontales par des expositions latérales. L'interprétation par le radiologue des changements possibles dans les poumons est basée sur sa connaissance de l'anatomie normale des poumons et des propriétés des anomalies pathologiques. Mais la nature de l'image radiographique finale rend le jugement indéniablement subjectif dans certains cas. C'est pourquoi il est nécessaire dans de nombreuses situations de pouvoir isoler l'image d'une section d'un organe des structures qui le recouvrent par ce que l'on appelle la tomographie (du grec *tomos* « coupe » et *graph* « écrit »). De nombreuses solutions techniques ont été testées au fil des ans, mais aucune n'a donné entière satisfaction. Pour des raisons purement physiques, on ne peut jamais obtenir une suppression complète des autres parties de l'organe et le contraste de l'image est réduit. Cela est vrai même si l'on permet au faisceau de rayonnement d'être parallèle à la section examinée, de sorte que les rayons se déplacent d'un bord à l'autre. Le diagnostic radiologique conventionnel présente d'autres limites. D'une part, les rayons X ne peuvent pas être utilisés à plus de 25 % ; d'autre part, le film radiographique a une sensibilité relativement faible dans la reproduction des variations de densité des tissus.

La tomographie assistée par ordinateur (ou tomodensitométrie) a permis de résoudre ces problèmes de manière ingénieuse. Lorsque cette

méthode a été introduite en médecine il y a six ans, il est rapidement apparu qu'elle représentait une nouveauté révolutionnaire, avec de grandes répercussions sur le diagnostic par rayons X et les disciplines médicales qui l'utilisent.

La caractéristique fondamentale de cette méthode est que le tube à rayons X, selon un mouvement bien défini, permet aux rayons de balayer dans de nombreuses directions une coupe transversale du corps ou de l'organe examiné. Le film radiographique est remplacé par des détecteurs à cristaux sensibles. Les signaux émis par les amplificateurs lorsque les détecteurs sont touchés par les rayons sont stockés et analysés mathématiquement dans un ordinateur. L'ordinateur est programmé pour reconstruire rapidement une image de la section examinée en résolvant un grand nombre d'équations avec un nombre correspondant d'inconnues. L'image présentée sur l'écran de l'oscilloscope est dessinée dans un système fin de carrés, appelé « matrice », dans lequel chaque carré individuel correspond à une partie de l'organe examiné. Chaque élément exprime la perméabilité aux rayons X de la partie correspondante de l'organe. Une particularité fondamentale est que les éléments de l'image ne s'influencent pas les uns les autres pendant la reconstruction de l'image. En d'autres termes, il n'y a pas de chevauchement des éléments de l'image. La sensibilité des détecteurs à cristaux et de l'amplificateur étant plus de cent fois supérieure à celle d'un film radiographique, la tomodensitométrie peut détecter des variations très subtiles de la densité des tissus. Cela signifie que la résolution de la densité est exceptionnellement élevée. Dans tous les cas, on obtient une image correcte d'une fine section d'un tissu organique.

Le premier tomographe informatisé a été construit pour l'examen du crâne, avec un accent particulier sur les maladies du cerveau. La méthode a rapidement connu une avancée considérable dans le diagnostic radiologique des maladies neuronales. La raison en est la précision et la sensibilité de la tomodensitométrie. Des examens spéciaux approfondis tels que l'encéphalographie avec un produit de contraste dans les vaisseaux et la pneumo-encéphalographie (c'est-à-dire l'examen radiographique avec le remplissage des cavités cérébrales avec de l'air après une ponction lombaire) fournissent des informations très précieuses, mais néanmoins de manière indirecte. Ces types d'encéphalographie sont aujourd'hui moins nécessaires. La tomodensitométrie fournit en revanche dans chaque coupe une image très détaillée du cerveau et de ses cavités, ainsi que des espaces remplis de liquide qui entourent le cerveau, à savoir les citernes et les espaces subarachnoïdiens, tout

étant visible directement sur l'image. Cela signifie que l'on peut bien mettre en évidence les changements pathologiques dans le cerveau et ses environs par la tomodensitométrie. On peut estimer leur position, leur taille et leur forme. On peut souvent déterminer leur nature. Le nombre de nuances de noir dans le motif quadrillé de l'image est supérieur à ce qu'un observateur peut percevoir, mais il peut être extrait de l'image et exprimé sous forme numérique. Cela simplifie considérablement la détermination de la nature de la maladie. Les hémorragies et les modifications cérébrales résultant d'un caillot sanguin qui bloque la circulation provoquent les mêmes symptômes, mais peuvent être distinguées par la tomodensitométrie. Les tumeurs et les affections provoquées par l'inflammation, les modifications séniles du cerveau, l'hydrocéphalie et les malformations cérébrales peuvent toutes être mises en évidence. Cette méthode est inestimable pour le développement de nouvelles méthodes d'intervention sur les tumeurs cérébrales. La richesse des détails est telle que le tomogramme rappelle l'image que l'on obtient du cerveau lors d'une autopsie.

La tomodensitométrie n'entraîne aucune gêne pour le patient, qui est confortablement allongé sur le dos pendant l'examen. Cela permet d'examiner même des personnes très malades dans une phase aiguë de leur maladie. L'effet du traitement peut être contrôlé. Tous les centres dans le monde qui ont accès à un scanner attestent que cette méthode a permis de réaliser des progrès considérables en matière de diagnostic, de thérapie, de développement et de recherche dans le domaine des maladies neurologiques.

Les scanners modernes permettent d'examiner tous les organes du corps. Dans certains cas, cette méthode est supérieure à toutes les autres. Dans d'autres situations, elle complète d'autres techniques telles que l'échographie ou les diagnostics isotopiques avec la caméra gamma.

Le traitement par la radioactivité des tumeurs est un domaine d'application très important, qui prend rapidement de l'ampleur. Jusqu'à présent, le maillon faible de la planification de la radiothérapie a été la difficulté de déterminer avec la précision voulue la position, la taille et la forme des tumeurs dans les régions les plus internes du corps. Cela comprend le problème de la délimitation des tumeurs par rapport aux tissus environnants. La tomodensitométrie permet d'analyser soigneusement tous ces facteurs à partir d'une image du corps à l'échelle de la tumeur. Cela facilite le choix d'un champ d'irradiation approprié et d'une qualité de rayon optimale. Lorsque la tumeur rétrécit au cours du traitement, ce qui peut être mis en évidence par la tomodensitométrie,

l'irradiation peut être progressivement modifiée de manière à ce que les parties les plus résistantes de la tumeur soient irradiées plus intensément que les tissus environnants. Les observateurs avertis estiment que la tomodesitométrie a introduit une nouvelle ère dans la radiothérapie. L'ensemble du domaine fait l'objet de recherches intensives.

Le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année a été attribué à Allan M. Cormack et Godfrey N. Hounsfield pour leur contribution au développement de la tomodesitométrie, une méthode radiologique révolutionnaire, en particulier pour l'étude des maladies du système nerveux.

Allan Cormack est professeur et directeur de l'institut de physique de l'université Tufts à Medford dans le Massachusetts. Il a été le premier à analyser d'un point de vue théorique les conditions pour mettre en évidence une coupe radiographique correcte dans un système biologique. Il a publié son analyse du problème dans deux publications scientifiques en 1963 et 1964. Il a compris que le problème était essentiellement mathématique. Il s'agissait de trouver une fonction bidimensionnelle raisonnable qui décrive comment les rayons X s'atténuent dans chaque partie d'une coupe lorsqu'on connaît les valeurs moyennes de l'absorption des rayons, appelées « intégrales de ligne », le long d'un certain nombre de droites à l'intérieur de cette coupe. Il était convaincu que le problème présentait un grand intérêt de principe et prévoyait, s'il pouvait être résolu, des applications possibles en médecine telles que la radiothérapie et les diagnostics par caméra à positons. Il ignorait alors que les principaux problèmes mathématiques avaient été examinés auparavant dans un tout autre contexte. Il développa sa propre méthode de calcul. Lors d'expériences pilotes approfondies, dans lesquelles il a utilisé le rayonnement gamma dont la longueur d'onde est plus courte que celle des rayons X, il a montré que la concordance entre la théorie et l'expérience était bonne. La méthode mathématique de reconstruction de Cormack est l'une des méthodes qui peuvent être utilisées. Sa contribution au développement de la théorie de la tomodesitométrie a été en avance et a anticipé de plusieurs années les développements ultérieurs en étant le premier à énoncer les principes de la reconstruction d'une coupe transversale des tissus d'un organe sur la base de ces projections radiographiques. La raison pour laquelle la découverte de Cormack n'a pas été appliquée industriellement n'est pas connue, mais on peut supposer que les ordinateurs de l'époque n'avaient pas la capacité suffisante pour permettre l'application de la méthode en médecine.

Godfrey Hounsfield, chef de la division de recherche médicale de la

société Electric and Musical Industries, dans le Middlesex en Angleterre, est la figure centrale de la tomodesitométrie. Il a contribué de manière décisive à l'introduction de la tomodesitométrie en médecine en construisant le premier système utilisable en médecine. Il a ainsi décrit un système complet de tomodesitométrie dans sa demande de brevet en 1968. Le brevet a été délivré en 1972. Une communication préliminaire sur la méthode a été publiée en 1971, un rapport plus détaillé avec un supplément de points de vue cliniques par Ambrose a suivi en 1972, et une description détaillée du système a été publiée dans le numéro de décembre 1973 du *British Journal of Radiology*. Ce travail et les documents relatifs aux brevets sont une date importante dans l'histoire de la radiologie médicale. L'exploit est d'autant plus important que tous les éléments formant la base de la construction et du fonctionnement du scanner avaient été décrits auparavant dans des publications non médicales. Hounsfield n'avait manifestement pas connaissance des contributions de Cormack et a développé sa propre méthode de reconstruction d'image. Avec une combinaison inhabituelle de perspicacité, d'intuition et d'imagination, et avec un œil extraordinairement sûr pour le choix optimal des facteurs physiques dans un système dont la construction a dû poser de très grands problèmes, il a obtenu des résultats qui ont surpris d'un seul coup le monde médical. Il n'est pas exagéré d'affirmer qu'aucune autre méthode de diagnostic par rayons X que la tomodesitométrie n'a permis en si peu de temps des avancées aussi remarquables en termes de recherche et de nombre d'applications.

Le système de Hounsfield, qui était destiné à l'examen du crâne et du cerveau, a amorcé un développement qui a abouti en quelques années à ce que l'on appelle la quatrième génération de scanners. Les améliorations techniques et les méthodes de reconstruction analytique plus rapides ont permis d'améliorer encore les performances de ces appareils, un travail auquel Hounsfield a activement participé.

Les réactions immunologiques

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1980 à Baruj Benacerraf, Jean Dausset et George Snell

« pour leurs découvertes sur les structures génétiquement déterminées à la surface des cellules qui régulent les réactions immunologiques ».

Résumé

La surface de toutes les cellules du corps est unique chez chaque individu. Ce caractère unique est déterminé par des gènes qui régulent la formation de complexes protéines-glucides (CMH) spéciaux, les antigènes d'histocompatibilité ou antigènes H, présents sur la membrane cellulaire. Ces complexes tirent leur nom (*histo* désigne une relation avec un tissu) du fait qu'ils définissent la capacité d'un tissu corporel à exister en contact intime avec un autre tissu corporel. Les antigènes H déterminent l'interaction entre la multitude de cellules différentes responsables des réactions immunologiques de l'organisme. La connaissance de la régulation génétique de la réponse immunitaire de l'organisme permet d'expliquer pourquoi des individus différents ont des capacités différentes de se défendre contre les infections et pourquoi une cellule cancéreuse est éliminée dans certains cas et peut se développer en tumeur dans d'autres cas. Les gènes importants à cet égard ont été mis en évidence principalement dans des études sur les souris et sur l'Homme, mais ils sont présents chez tous les vertébrés. La connaissance des antigènes H est d'une grande importance pratique, par exemple pour la transplantation de tissus (transfert de tissus d'un individu à un autre) et pour la compréhension de la relation entre la constitution génétique et la maladie. On a ainsi montré que certains antigènes H prédisposent certains individus à certaines maladies.

George Snell a découvert les facteurs génétiques qui déterminent les possibilités de transplantation de tissus d'un individu à un autre. C'est Snell qui a introduit le concept d'antigènes H.

Jean Dausset a mis en évidence l'existence d'antigènes H chez l'Homme et a élucidé les facteurs génétiques qui régissent leur formation.

Baruj Benacerraf a montré que des facteurs génétiques intimement liés aux gènes qui déterminent la constitution unique des antigènes H d'un individu régulent en fait l'interaction entre les différentes cellules du système immunologique et sont donc importants pour la force d'une réaction immunologique.

Chaque individu est unique. Cela est vrai même en ce qui concerne les nombreux détails de la structure du corps. Les antigènes (complexes de protéines et de glucides) présents sur chaque membrane cellulaire de l'organisme en sont un exemple important. L'étude des globules rouges, qui sont relativement simples, a permis de mettre en évidence la présence de différents antigènes de groupes sanguins. La formation des antigènes présents dans la membrane cellulaire est régulée par des informations contenues dans les gènes de la cellule. Ainsi, les caractéristiques de l'individu comme celles de ses cellules sont déterminées génétiquement.

Si des cellules dotées de propriétés de surface différentes entrent en contact les unes avec les autres au sein d'un organisme, comme c'est le cas dans les greffes de tissus, il se produit une réaction qui entraîne le rejet des cellules étrangères par l'organisme. La transplantation est toutefois une situation artificielle qui ne se produit normalement pas dans la nature. Le cas de la femme enceinte est une exception. Les membranes cellulaires des cellules fœtales contiennent des antigènes déterminés par les gènes hérités du père.

Par conséquent, la réaction immunologique à l'origine du rejet d'une greffe étrangère doit exister pour remplir une autre fonction. Cette fonction consiste à veiller à ce que les cellules de l'organisme ne modifient pas leurs caractéristiques de surface uniques. Une modification de ces caractéristiques peut toutefois se produire dans le cadre d'une infection virale ou lorsqu'une cellule normale se transforme en cellule tumorale. C'est dans cette situation que la capacité de l'organisme à distinguer le « soi » du « non-soi » prend toute son importance. Il est essentiel que ce système de défense soit soigneusement équilibré afin que le corps ne réagisse pas soudainement contre ses propres cellules normales. Si cela devait se produire, une maladie dite auto-immune apparaîtrait.

Le contrôle génétique des réactions immunologiques de l'organisme joue également un rôle décisif dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. La capacité à mobiliser la résistance contre les infections varie d'une personne à l'autre. Dans une large mesure, la capacité de réaction d'un individu semble être déterminée par des facteurs géné-

tiques.

George Snell a jeté les bases de notre connaissance des lois qui régissent la capacité de l'organisme à distinguer le « soi » du « non-soi ». Pour ce faire, il a étudié des souches de souris qui, par des accouplements répétés entre frères et sœurs, sont devenues génétiquement aussi identiques que des jumeaux monozygotes. À l'origine, il a étudié la possibilité de transférer des cellules tumorales d'une souche à l'autre. Les règles de transplantabilité qu'il a établies se sont avérées s'appliquer également aux tissus normaux, tels que la peau. Snell a montré que la transplantabilité était déterminée par la présence de structures spéciales (antigènes) à la surface de la cellule. Il a appelé ces antigènes des « antigènes d'histocompatibilité ». Il a également montré que la formation de ces antigènes était contrôlée par des gènes (désignés par H) situés dans une zone limitée d'un chromosome particulier. Cette zone a été appelée « complexe majeur d'histocompatibilité » (CMH). Jusqu'à présent, on a pu établir l'existence d'environ quatre-vingts gènes différents au sein du complexe majeur d'histocompatibilité chez la souris. Les découvertes fondamentales de Snell ont donné naissance à l'immunologie de la transplantation.

Entre 1930 et 1950, alors que les connaissances sur l'immunologie de la transplantation augmentaient chez la souris, on ne savait rien d'un système correspondant chez l'Homme. Les transplantations expérimentales de tissus comparables à celles pratiquées sur les animaux de laboratoire n'étaient pas possibles. Néanmoins, les recherches de Jean Dausset allaient ouvrir de façon spectaculaire la voie à l'étude des règles de transplantation chez l'Homme. À l'origine, Dausset étudiait les maladies auto-immunes. L'une de ses méthodes consistait à réaliser des examens immunologiques sur des patients ayant subi des transfusions sanguines répétées. Les anticorps trouvés chez ces patients se sont avérés n'avoir aucune signification en ce qui concerne les maladies auto-immunes, mais étaient en revanche un indicateur important des différences dans la structure de la membrane cellulaire des globules blancs entre les donneurs et les receveurs de sang. En étudiant ensuite les anticorps de femmes ayant donné naissance à plusieurs enfants, Dausset a pu montrer qu'un seul système génétique, localisé sur un seul chromosome, déterminait ces antigènes. Ils furent appelés « antigènes leucocytaires humains » (HLA) et les gènes qui déterminaient leur formation « gènes HLA » (fig. 1). Dausset avait ainsi identifié l'équivalent humain des gènes H chez la souris. Les similitudes entre les deux systèmes se sont rapidement révélées beaucoup plus importantes que ce

que l'on pensait à l'origine. Dausset a montré qu'il y avait deux régions dominantes dans le système HLA de l'Homme. Snell a pu montrer par la suite que c'était également le cas pour le système H de la souris. Toutes les espèces étudiées jusqu'à présent (des reptiles, des poissons, des oiseaux et des mammifères) se sont révélées posséder un complexe majeur d'histocompatibilité.

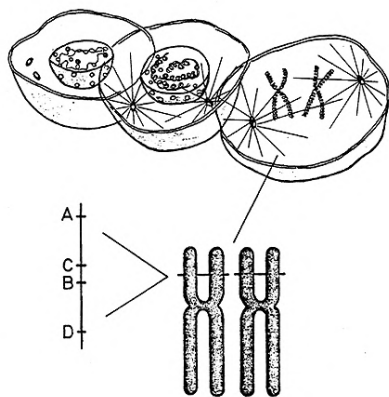


FIG. 1 – Le matériel génétique (ADN) se trouve dans le noyau cellulaire sous la forme de longs fils, les chromosomes, qui se contractent et peuvent être facilement étudiés lors de la division cellulaire. Chaque cellule humaine contient 46 chromosomes qui se répartissent en 23 paires numérotées de 1 à 23. En d'autres termes, chaque chromosome existe en double. L'illustration ne montre qu'une seule paire de chromosomes. Sur une toute petite partie du chromosome numéro 6 se trouvent un grand nombre de gènes (CMH = complexe majeur d'histocompatibilité) qui régulent notamment diverses réactions immunitaires et le développement d'antigènes tissulaires (HLA). Les antigènes HLA sont régulés par quatre gènes différents (A, B, C et D), chacun pouvant se présenter sous de nombreuses formes différentes. Le gène A possède au moins quinze variantes, le gène B vingt-neuf, le gène C neuf et le gène D douze. Chaque être humain peut avoir au maximum deux variantes de chaque gène, une sur chaque chromosome numéro 6. La probabilité que deux personnes non apparentées aient exactement la même constitution est faible puisqu'il existe plus de cent millions de combinaisons possibles. Les jumeaux monozygotes ont toujours la même constitution d'antigènes HLA.

La découverte de Dausset a de nombreuses applications pratiques. Grâce à son système, il est possible de typer à la fois le donneur et le receveur en cas de transplantation rénale. Les chances de réussite de la transplantation sont ainsi considérablement accrues (fig. 2). Le typage HLA a également été d'une grande importance dans la recherche de paternité contestée et dans les études anthropologiques et évolutives, c'est-à-dire la comparaison de groupes d'individus appartenant à des espèces et à des races différentes. Il a même été possible de procéder au typage HLA de momies. On a également découvert de manière quelque peu inattendue que les personnes possédant certains antigènes HLA courent un risque nettement plus élevé de contracter certaines maladies que les personnes dépourvues de ces antigènes (tableau 1). La raison de ce phénomène n'est pas encore claire. La partie du matériel génétique qui détermine la formation des antigènes de transplantation (CMH) comprend également des centaines d'autres gènes; un ou plusieurs d'entre eux peuvent être significatifs à cet égard.

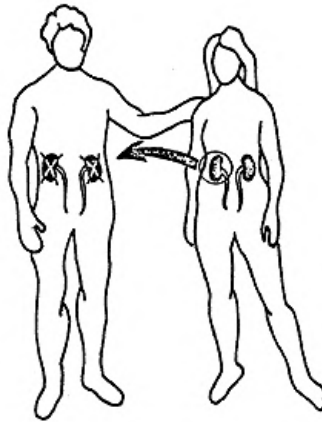


FIG. 2 – 90 % à 100 % de toutes les transplantations rénales entre frères et sœurs ayant la même constitution antigénique HLA sont couronnées de succès. Le chiffre correspondant pour des frères et sœurs ou pour des parents et des enfants ayant une constitution d'antigènes HLA partiellement différente est de 70 % à 80 %. Dans les cas où un patient reçoit un rein d'un cadavre non apparenté, la probabilité d'une transplantation réussie est d'environ 50 %. Environ deux cents reins sont transplantés chaque année en Suède, environ dix mille dans le monde.

maladie	antigène	risque relatif
spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew)	B27	90-350
polyarthrite rhumatoïde	Dw4	4-17
psoriasis	Cw6, Drw7	5-20
sclérose en plaques	Dw2	5
diabète sucré (insulino-dépendant chez l'enfant)	Dw3, 4	4-40
intolérance au gluten	DRw3	73

TAB. 1 – *Exemples d'association entre des antigènes de transplantation et des maladies humaines. Le risque relatif est le risque qu'un individu avec un gène particulier soit malade en comparaison avec les personnes qui n'ont pas le gène. Ainsi, si un individu a l'antigène B27, il a de 90 à 350 fois plus de risque d'avoir une spondylarthrite ankylosante qu'une personne sans cet antigène.*

Baruj Benacerraf a mis en évidence un groupe de gènes très important au sein du complexe majeur d'histocompatibilité. Il a montré par des études remarquables que la capacité d'un cobaye à mobiliser une réponse immunitaire contre un certain antigène est déterminée par des facteurs génétiques. Il a appelé ces facteurs les « gènes Ir » (réponse immunitaire). Plusieurs de ces gènes ont été identifiés et se trouvent dans la même région chromosomique que celle qui détermine la formation des antigènes H. Cette région a donc plusieurs fonctions très importantes dans la régulation de diverses réactions immunologiques dans l'organisme. C'est pourquoi le complexe majeur d'histocompatibilité a été qualifié de « supergène ». Le champ de recherche ouvert par Benacerraf offre aujourd'hui la possibilité d'analyser la capacité variable des différents individus à mobiliser une réponse immunitaire aux infections. Parmi les problèmes à prendre en considération, citons l'interaction cellulaire, l'identification des cellules et l'activation des réactions immunologiques.

Bibliographie

- DAUSSET (Jean), *Immuno-hématologie biologique et clinique*, Paris, Flammarion, 1956.
- DAUSSET (Jean), *Clin d'oeil à la vie : la grande aventure HLA*, Paris, Odile Jacob, 1998.

Les hémisphères cérébraux et le système visuel

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1981 pour moitié à Roger W. Sperry

« pour ses découvertes sur la spécialisation fonctionnelle des hémisphères cérébraux ».

L'autre moitié du prix revient à David H. Hubel et Torsten N. Wiesel

« pour leurs découvertes sur l'analyse des informations dans le système visuel ».

Résumé

Le cerveau est composé de deux moitiés, les hémisphères, dont la structure est identique. Ces hémisphères sont reliés entre eux par un système composé de millions de fibres nerveuses. Chaque hémisphère est donc continuellement informé de ce qui se passe dans l'autre. Nous savons depuis plus d'un siècle que, malgré leurs similitudes et leurs liens étroits, les deux hémisphères remplissent généralement des fonctions différentes. L'hémisphère gauche est le centre de la parole. Il a donc été décrit comme dominant et considéré comme supérieur à l'hémisphère droit. En dehors de cela, on ne savait pas grand-chose sur l'emplacement des fonctions supérieures dans le cerveau jusqu'au début des années soixante, lorsque Sperry a commencé ses recherches. Sperry a brillamment réussi à extraire les secrets des deux hémisphères et à démontrer qu'ils sont hautement spécialisés et que de nombreuses fonctions supérieures sont centrées dans l'hémisphère droit.

De toutes les impressions sensorielles qui parviennent au cerveau, les expériences visuelles sont les plus importantes. Notre perception du monde qui nous entoure repose essentiellement sur les messages qui parviennent au cerveau à partir de nos yeux. On a pensé pendant longtemps que l'image rétinienne était transmise point par point aux centres visuels du cerveau ; le cortex cérébral était en quelque sorte un écran de cinéma sur lequel l'image de l'œil était projetée. Grâce aux découvertes de Hubel et de Wiesel, nous savons aujourd'hui que l'origine de la perception visuelle dans le cerveau est beaucoup plus complexe.

En suivant les impulsions visuelles tout au long de leur parcours vers les différentes couches cellulaires du cortex optique, Hubel et Wiesel ont pu démontrer que le message de l'image qui tombe sur la rétine subit une analyse par étapes dans un système de cellules nerveuses stockées en colonnes. Dans ce système, chaque cellule a sa fonction propre et est responsable d'un détail particulier dans le motif de l'image rétinienne.

Roger W. Sperry

Normalement, les deux hémisphères cérébraux sont reliés par la commissure cérébrale, qui est constituée de centaines de millions de fibres nerveuses. Lorsque Sperry a commencé ses études expérimentales sur les animaux au début des années cinquante, la signification fonctionnelle de ces connexions entre les deux hémisphères était totalement inconnue. Sperry a constaté lors d'expériences sur des singes que, si ces connexions étaient coupées, chaque hémisphère cérébral conservait sa capacité d'apprentissage, mais que ce qui avait été appris par un hémisphère n'était pas accessible à l'autre. Une technique neurochirurgicale appelée « commissurotomie », similaire à celle que Sperry avait pratiquée sur des singes, avait également été appliquée à l'époque à un certain nombre de patients souffrant d'épilepsie sévère et réfractaire. La majorité de ces patients ont connu une amélioration de leur état ainsi qu'une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie. Par ailleurs, l'opération n'a entraîné aucun changement évident dans le comportement général et dans les réactions des patients. Les tests psychologiques n'ont pas non plus permis de mettre en évidence une quelconque altération de la capacité de perception et d'apprentissage des patients. Lorsque Sperry a eu l'occasion d'étudier ces patients au début des années soixante, il a pu montrer grâce à des tests conçus intelligemment que chaque hémisphère cérébral de ces patients avait son propre monde de conscience et était entièrement indépendant de l'autre en ce qui concerne l'apprentissage et la rétention. En outre, chaque hémisphère cérébral avait son propre monde d'expériences perceptives, d'émotions, de pensées et de mémoire, complètement hors de portée de l'autre hémisphère cérébral.

Comme Sperry a pu le mettre en évidence, l'hémisphère gauche isolé s'occupe de la pensée abstraite, des relations symboliques et de l'analyse logique des détails, en particulier des relations temporelles. Il peut parler, écrire et faire des calculs mathématiques ; dans sa fonction générale, il est analytique et semblable à un ordinateur (fig. 1). C'est

aussi l'hémisphère le plus agressif, le plus directif, le plus dominant, qui contrôle le système nerveux. L'hémisphère droit est muet et n'a généralement pas la possibilité de communiquer avec le monde extérieur. Comme l'exprime Sperry, c'est « un passager passif et silencieux qui laisse principalement à l'hémisphère gauche le soin de diriger le comportement ». En raison de son mutisme, l'hémisphère droit était jusqu'à présent totalement inaccessible aux études expérimentales et considéré par conséquent comme entièrement subordonné à l'hémisphère gauche. Sperry a révélé grâce à ses recherches que l'hémisphère droit était nettement supérieur à l'hémisphère gauche à bien des égards, contrairement à ce que l'on pensait auparavant. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne la capacité de pensée concrète, la conscience spatiale et la compréhension des relations complexes. C'est aussi l'hémisphère supérieur dans l'interprétation des impressions auditives et dans l'entendement de la musique ; il reconnaît mieux les mélodies et distingue mieux les voix et les intonations. À d'autres égards cependant, l'hémisphère droit est nettement inférieur à l'hémisphère gauche. Il est presque totalement dépourvu de la capacité de calculer et ne peut effectuer que des additions simples jusqu'à vingt. Il est totalement dépourvu de la capacité de soustraire, de multiplier ou de diviser.

Il peut lire et comprendre le sens des noms simples, monosyllabiques, mais ne peut pas percevoir l'importance des adjectifs ou des verbes. Il ne peut pas écrire, mais il est très supérieur à l'hémisphère gauche en ce qui concerne la perception de l'espace et la reproduction d'images tridimensionnelles (voir fig. 2). Il y a près de cinquante ans, le grand physiologiste russe Ivan Pavlov concluait que l'humanité pouvait être divisée en penseurs et en artistes. Il est possible que l'hémisphère gauche soit dominant chez les penseurs et l'hémisphère droit chez les artistes.

En résumé, avec ses études sur les patients commissurotomisés, Sperry a réalisé quelque chose qui était auparavant considéré comme presque inaccessible : il nous a donné un aperçu du monde intérieur du cerveau qui nous était jusque-là presque totalement caché. En découvrant la spécialisation des deux hémisphères cérébraux, il nous a donné une dimension entièrement nouvelle dans notre compréhension des fonctions supérieures du cerveau.

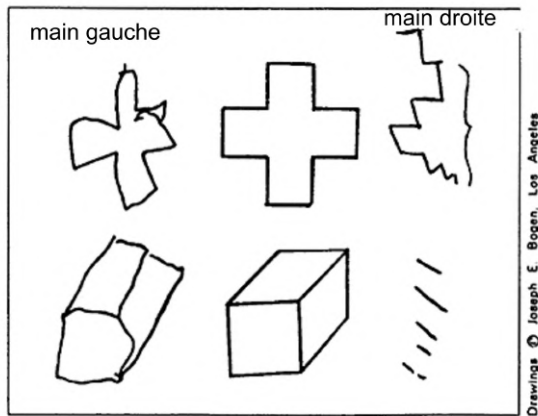


FIG. 2 – Capacité des deux hémisphères à reproduire une image. On a demandé à un patient dont les connexions entre les deux hémisphères cérébraux étaient rompues de dessiner la croix et le cube que l'on voit au milieu de l'image. Bien que droitier, il était presque totalement incapable de reproduire les images avec sa main droite (contrôlée par l'hémisphère gauche), alors qu'il y parvenait relativement bien avec sa main gauche (contrôlée par l'hémisphère droit).

simplifier à l'extrême, on peut dire que l'analyse par le cortex visuel du message codé provenant de la rétine se déroule comme si certaines cellules lisaient les lettres simples du message et les compilaient en syllabes qui sont ensuite lues par d'autres cellules qui compilent à leur tour les syllabes en mots, lesquels sont finalement lus par d'autres cellules qui compilent les mots en phrases qui sont envoyées aux centres supérieurs du cerveau, d'où provient l'impression visuelle et où est stockée la mémoire de l'image.

Dans leurs études du cortex visuel, Hubel et Wiesel ont découvert que les cellules sont disposées de manière régulière en colonnes et que les cellules de chacune de ces colonnes ont les mêmes fonctions dans l'interprétation du message d'impulsion en provenance des yeux. Ces colonnes forment à leur tour ce que l'on appelle des hypercolonnes. Chacune de ces hypercolonnes occupe une partie du cortex cérébral comme des petits carrés de deux millimètres de côté. Dans chacune de ces zones sont analysées les informations en provenance d'une petite

région correspondante de chaque œil.

Hubel et Wiesel ont également pu montrer par leurs expériences que la capacité des cellules du cortex visuel à interpréter le code du message d'impulsions provenant de la rétine se développe directement après la naissance. Pour que ce développement ait lieu, il faut que l'œil soit exposé à des stimuli visuels. Si un œil est fermé pendant quelques jours seulement au cours de cette période, des changements fonctionnels permanents se produiront dans le cortex visuel. Hubel et Wiesel ont pu montrer que la stimulation lumineuse n'était pas suffisante en soi pour entraîner un développement normal du cortex visuel et qu'il était nécessaire que l'image rétinienne ait un motif et de nombreux contours.

Cette découverte illustre d'une part le haut degré de plasticité du cerveau immédiatement après la naissance et d'autre part l'importance pour le cerveau de recevoir une grande variété de stimuli visuels au cours de cette période. Il n'est pas exagéré de dire que ce que nous voyons aujourd'hui, c'est-à-dire la façon dont nous percevons le monde visuel qui nous entoure, dépend des expériences visuelles que nous avons vécues au cours des premières étapes de notre vie. Si les impressions visuelles sont ternes ou déformées, par exemple en raison d'erreurs dans le système de lentilles de l'œil, cela peut entraîner une altération permanente de la capacité du cerveau à analyser les impressions visuelles.

Les découvertes de Hubel et Wiesel représentent une percée dans la recherche sur la capacité du cerveau à interpréter le code du message d'impulsions en provenance des yeux. Grâce à leurs recherches, nous comprenons mieux l'analyse de l'information au sein du système visuel et les processus qui sont à la base de l'origine de l'impression visuelle.

Bibliographie

- HUBEL (David), *L'œil, le cerveau et la vision* (trad. P. This), Paris, Pour la science/Belin, 1994.

Les prostaglandines

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1982 à Sune K. Bergström, Bengt I. Samuelsson et John R. Vane

« pour leurs découvertes sur les prostaglandines et les substances biologiquement actives analogues ».

Résumé

Les prostaglandines et les substances analogues font partie d'un nouveau système biologique. Elles sont formées à partir d'acides gras insaturés, principalement l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est présent dans la membrane cellulaire, qui a également la capacité enzymatique de former des prostaglandines. Ces composés sont libérés lorsque le fonctionnement du tissu est perturbé par un traumatisme, une maladie ou un stress, ce qui permet de maintenir ou de reconstituer le fonctionnement normal. Les prostaglandines et les substances analogues, qui comprennent les prostaglandines dites stables ainsi que les thromboxanes et la prostacycline, peuvent donc être qualifiées d'hormones tissulaires locales. Elles jouent un rôle dans la défense des cellules contre les changements soudains.

Les membres de la famille des prostaglandines découverts le plus récemment, les leucotriènes, ne sont formés que dans quelques tissus et cellules, principalement dans les poumons et les globules blancs. La libération de leucotriènes dans des conditions allergiques et inflammatoires est probablement responsable des symptômes qui caractérisent ces maladies.

Les prostaglandines sont largement utilisées en médecine clinique, notamment en obstétrique et en gynécologie. Les prostaglandines et leurs analogues ont également été utilisés avec succès dans le traitement des patients qui souffraient de troubles circulatoires et d'ulcères gastroduodénaux. Les composés qui inhibent la formation des prostaglandines soulagent efficacement les douleurs provoquées par les règles et les calculs biliaires ou rénaux.

Sune Bergström est à l'origine d'une avancée cruciale dans la recherche sur les prostaglandines. Il a purifié plusieurs prostaglandines et déterminé leur structure chimique. Il a également montré que les

prostaglandines sont formées à partir d'acides gras insaturés. Grâce à cette découverte, le métabolisme des acides gras insaturés est devenu d'un intérêt majeur pour la recherche. Bengt Samuelsson nous a donné une image détaillée du métabolisme de l'acide arachidonique et des prostaglandines et a clarifié les processus chimiques impliqués dans la formation et la décomposition des différents composés du système. Les découvertes de Samuelsson sur les endoperoxydes, les thromboxanes et les leucotriènes ont été cruciales pour notre compréhension actuelle de l'importance biologique de ce système. John Vane a découvert la prostacycline et a effectué des analyses détaillées de ses effets biologiques et de sa fonction. En outre, Vane a fait la découverte fondamentale que les composés anti-inflammatoires tels que l'aspirine agissent en bloquant la formation de prostaglandines et de thromboxanes.

Les processus biologiques dans les cellules et les tissus des organismes vivants sont régulés par un certain nombre de mécanismes afin de maintenir un état stable même lorsque des changements importants se produisent dans l'environnement. Par exemple, la pression sanguine et la température corporelle varient normalement dans une fourchette très limitée. L'organisme dispose également d'une grande capacité d'adaptation à différents besoins ; c'est ainsi que le flux sanguin est dans chaque situation bien ajusté au besoin local d'énergie. Les prostaglandines et les substances analogues jouent un rôle essentiel à cet égard en formant un système biologique doté d'importantes fonctions de régulation.

La recherche sur les prostaglandines a débuté il y a près de cinquante ans lorsque U. von Euler et M. Goldblatt ont découvert indépendamment que le liquide séminal et les vésicules séminales de la plupart des animaux, y compris l'Homme, contiennent une substance qui provoque la contraction du muscle lisse de l'utérus. Euler, lauréat du prix Nobel en 1970, l'a appelée « prostaglandine ».

La principale avancée dans la recherche sur les prostaglandines a été réalisée dans les années cinquante lorsque Sune Bergström et ses associés ont réussi à purifier deux prostaglandines importantes, la PGE et la PGF, et à identifier leur structure chimique. Ils ont découvert que les prostaglandines sont formées par la conversion d'acides gras insaturés, principalement l'acide arachidonique. La présence de ces acides gras dans la plupart des cellules de l'organisme a fourni la base d'un nouveau système biologique d'une importance fondamentale pour plusieurs processus de l'organisme sain ou malade. Les découvertes de Bergström

ont ainsi focalisé l'intérêt scientifique sur les acides gras insaturés.

Bengt Samuelsson, un collaborateur de Bergström dès le début des années soixante, est le principal spécialiste de la biochimie des prostaglandines depuis 1965. C'est à lui que l'on doit notre connaissance actuelle de l'arbre des prostaglandines avec tous ses branches (fig. 1). Samuelsson et ses collaborateurs ont également clarifié les processus biochimiques par lesquels les différentes prostaglandines sont formées et métabolisées. Il est désormais possible de distinguer deux branches dans cet arbre. Dans l'une d'elles, les endoperoxydes cycliques constituent un important point de branchement à partir duquel sont formées les prostaglandines stables ainsi que les thromboxanes et la prostacycline, plus instables. L'autre branche est constituée par les leucotriènes, où le leucotriène A, qui a une durée de vie très courte, constitue la base des leucotriènes B, C et D.

John Vane a apporté des contributions fondamentales à l'élucidation du système en découvrant la prostacycline et sa signification biologique. En outre, Vane a montré que l'aspirine et les médicaments anti-inflammatoires analogues bloquent la synthèse des prostaglandines. On a découvert que les hormones stéroïdiennes avaient des propriétés similaires. Comme le montre la figure 1, les stéroïdes inhibent la formation d'endoperoxydes et de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique, tandis que l'aspirine ne bloque que la formation d'endoperoxydes. Cette importante découverte a permis de clarifier le mode d'action de l'aspirine, le médicament le plus utilisé dans le monde. Elle a également fourni aux chercheurs spécialisés dans les prostaglandines un outil utile dans leurs analyses du rôle de ces composés dans divers processus biologiques.

Les prostaglandines sont impliquées dans un grand nombre de processus biochimiques, souvent à des concentrations extrêmement faibles. Le mode d'action des différentes substances de l'arbre des prostaglandines est cependant complètement différent. Les métabolites des endoperoxydes (les prostaglandines stables, les thromboxanes et la prostacycline) sont appelés « hormones de défense ». Leur tâche consiste principalement à protéger l'intégrité de l'organisme. Elles sont libérées lorsque l'homéostasie est compromise par un traumatisme, une maladie ou divers facteurs de stress. Les prostaglandines sont par exemple continuellement formées dans l'estomac, où elles empêchent les tissus d'être endommagés par l'acide chlorhydrique. Si la formation de prostaglandines est bloquée, un ulcère gastroduodéal peut rapidement se former.

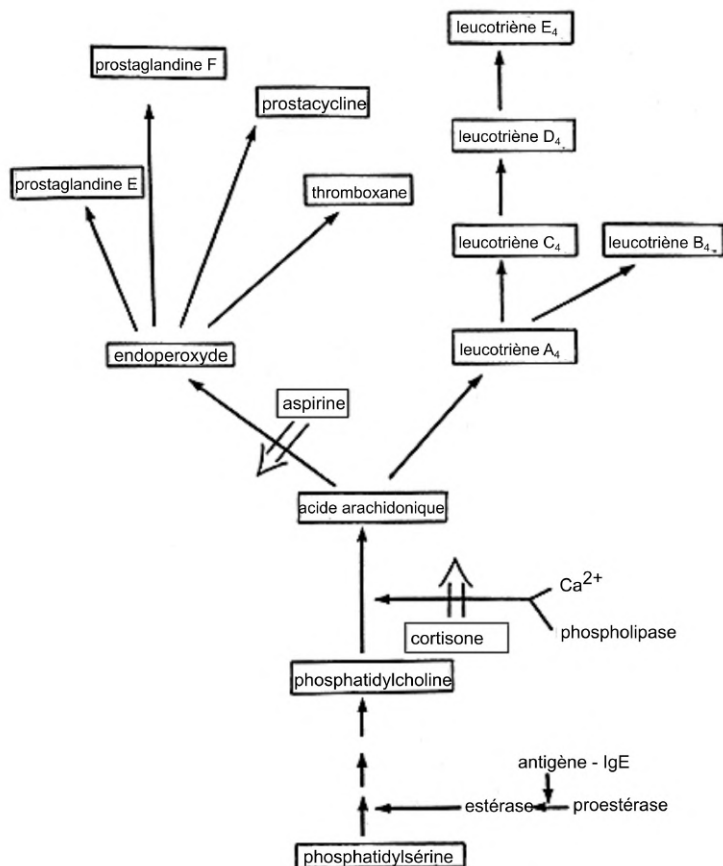


Fig. 1

Lorsque le rein est exposé à un stress, soit par une diminution de l'apport en oxygène, soit par une hypotension, certaines hormones (rénine, angiotensine) sont libérées, ce qui contribue à rétablir la pression artérielle. Ces hormones libèrent à leur tour la prostaglandine PGE qui module l'action de l'angiotensine. Si la libération de PGE dans le rein est bloquée, la fonction rénale se détériore rapidement en raison d'une action incontrôlée de l'hormone.

Un flux sanguin continu est une condition préalable à l'apport régu-

lier d'énergie aux cellules. Une lésion de la paroi d'un vaisseau sanguin affecte immédiatement les cellules sanguines, déclenchant ainsi le processus de coagulation du sang. Ce processus est d'une importance vitale pour la protection contre la perte de quantités importantes de sang. Cependant, la formation d'une thrombose peut également endommager gravement l'organe et entraîner la mort. Afin de protéger l'organisme contre la formation d'une thrombose, un mécanisme complexe s'est développé, dans lequel les prostaglandines jouent un rôle essentiel. Ainsi, une production continue de prostaglandines a lieu dans les plaquettes ainsi que dans les parois des vaisseaux sanguins. Les thromboxanes présents dans les plaquettes provoquent l'agrégation des cellules sanguines, tandis que la prostacycline présente dans la paroi des vaisseaux inhibe efficacement ce processus. Normalement, il existe un équilibre entre la libération de ces deux prostaglandines antagonistes. Une rupture de cet équilibre déclenche le processus de coagulation. Des composés ont été mis au point ces dernières années pour bloquer efficacement et sélectivement la formation de thromboxanes dans les plaquettes. Ces composés sont les médicaments anti-thrombotiques les plus efficaces que l'on connaisse aujourd'hui.

Contrairement aux prostaglandines, aux thromboxanes et à la prostacycline, les leucotriènes n'agissent pas comme des hormones de défense. En outre, les leucotriènes ne sont formés que dans quelques tissus et cellules, à savoir les poumons et les globules blancs, où ils jouent manifestement un rôle important dans le développement des manifestations allergiques et inflammatoires. On a récemment montré que les leucotriènes sont formés et libérés dans les tissus pulmonaires prélevés sur des patients asthmatiques exposés à des agents provoquant des allergies. Ils induisent une contraction des bronches et provoquent une accumulation de liquide dans les poumons, ce qui entraîne des changements caractéristiques de la crise d'asthme. La découverte des leucotriènes constitue sans aucun doute une avancée dans la recherche sur l'asthme. Les composés qui bloquent la formation des leucotriènes sont également censés devenir des médicaments anti-asthmatiques efficaces.

Il est bien connu que les globules blancs du sang jouent un rôle important dans le processus inflammatoire, mais le mécanisme précis est encore inconnu. On a récemment montré que les leucotriènes ont la capacité d'accumuler et d'agréger les globules blancs dans le tissu inflammatoire, d'augmenter la teneur en liquide de ce tissu et de libérer des agents qui détruisent le tissu. Les leucotriènes sont donc des facteurs

importants dans le déclenchement du processus inflammatoire. On peut s'attendre à ce que les composés qui bloquent sélectivement la formation des leucotriènes soient utilisés contre les symptômes inflammatoires.

Utilisation clinique des prostaglandines

Les prostaglandines sont aujourd'hui largement utilisées en obstétrique et en gynécologie. Ainsi, les prostaglandines naturelles et leurs analogues sont utilisés dans le traitement des complications obstétriques, pour déclencher l'accouchement et pour interrompre une grossesse. La capacité des prostaglandines à assouplir le col de l'utérus a été utilisée avec succès pour préparer un avortement chirurgical ou un accouchement. Cet effet est assez exceptionnel puisqu'il n'était pas possible auparavant d'élargir le col de l'utérus par des moyens pharmacologiques.

Auparavant, l'interruption précoce d'une grossesse se faisait par intervention chirurgicale. Une méthode pharmacologique simple à utiliser par la femme elle-même représenterait un progrès significatif. L'application intravaginale d'analogues de prostaglandines est désormais possible et des avortements précoces ont déjà été réalisés par cette technique. Cette technique constitue sans aucun doute un progrès considérable, en particulier dans les pays en voie de développement qui manquent de médecins.

La cause des douleurs souvent très intenses pendant les périodes de menstruation était inconnue. Cependant, il semble aujourd'hui que ces douleurs soient dues à une surproduction de prostaglandines dans l'utérus. Divers composés bloquant la synthèse des prostaglandines ont donc été utilisés et se sont avérés efficaces pour réduire ces douleurs. De même, ces composés sont également supérieurs pour réduire les douleurs induites par les calculs de la vésicule biliaire et des reins. Ainsi, un tout nouveau type de traitement contre les douleurs sévères a été mis en place.

Les prostaglandines ont également été utilisées contre d'autres maladies. Ainsi, chez les patients souffrant de sténose artérioscléreuse des artères des jambes, la douleur sévère est souvent soulagée ou supprimée par les prostaglandines. Chez les patients qui souffrent d'ulcères gastroduodénaux, les analogues de la prostaglandine réduisent considérablement la sécrétion d'acide et guérissent souvent l'ulcère.

Les éléments génétiques mobiles

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1983 à Barbara McClintock

« pour la découverte des éléments génétiques mobiles ».

Résumé

Barbara McClintock a découvert des éléments génétiques mobiles chez les plantes il y a plus de trente ans. Cette découverte a été faite à une époque où le code génétique et la structure en double hélice de l'ADN n'étaient pas encore connus. Ce n'est qu'au cours des dix dernières années que l'importance biologique et médicale des éléments génétiques mobiles est devenue évidente. Ce type d'éléments a été découvert chez les micro-organismes, les insectes, les animaux et l'Homme. On a pu montrer qu'ils avaient des fonctions importantes.

L'instabilité génétique a été découverte à l'origine chez le maïs (*Zea mays*), où l'on a constaté qu'elle entraînait une modification de la pigmentation des grains. Au lieu d'être uniformément pigmentés, les grains présentent des secteurs de pigmentation plus intense. Les taches varient en taille et en couleur. Parallèlement, les cellules présentent des cassures chromosomiques et d'autres anomalies. McClintock a examiné la relation entre la pigmentation des grains et les changements chromosomiques. Elle a constaté que la variégation de la couleur des grains était liée à la transposition d'éléments structuraux à l'intérieur des chromosomes ou entre eux. Comme les transpositions entraînent l'inactivation des gènes voisins, McClintock a utilisé l'expression « éléments de contrôle » pour décrire les structures chromosomiques mobiles. Un autre effet de la transposition est la rupture des chromosomes aux points d'intégration des éléments mobiles.

Au milieu des années soixante, des éléments génétiques mobiles ont été mis en évidence dans les bactéries et on a montré qu'ils jouaient un rôle dans la transmission de la résistance aux antibiotiques d'une bactérie à l'autre.

On a également découvert que ces éléments jouaient un rôle important dans la capacité de parasites unicellulaires (les trypanosomes) à modifier leurs propriétés de surface, évitant ainsi la réponse immunitaire de l'organisme hôte. La recombinaison de segments d'ADN s'est

avérée être un facteur essentiel dans la capacité des cellules lymphoïdes à produire un nombre apparemment infini d'anticorps différents contre des substances étrangères. Ces dernières années, des preuves se sont accumulées pour montrer que la transposition de gènes ou de gènes incomplets est impliquée dans la transformation de cellules normales en cellules tumorales. Ainsi, on a constaté que les gènes contrôlant la croissance cellulaire subissaient une translocation d'un chromosome à l'autre au cours de la cancérogenèse. La découverte initiale des éléments génétiques mobiles par Barbara McClintock est d'une grande importance médicale et biologique. Elle a également ouvert de nouvelles perspectives sur la façon dont les gènes se forment et se modifient au cours de l'évolution.

Lorsque McClintock a commencé les travaux qui ont conduit à la découverte des éléments génétiques mobiles, on avait déjà mis en évidence l'instabilité génétique chez des plantes et des insectes (la drosophile). Chez le maïs, l'instabilité se traduit par l'apparition de taches de couleurs différentes sur les grains. Cette variégation refléterait une plus grande fragilité de certaines régions chromosomiques, les gènes de pigmentation mutant plus facilement que les autres gènes. Au fur et à mesure que les cellules filles se multipliaient et héritaient des gènes mutants, des colonies de cellules présentant un motif de pigmentation modifié se formaient.

McClintock a d'abord examiné la structure des chromosomes chez des plants de maïs qui présentaient une variégation de la pigmentation. En combinant les résultats de ces études avec ceux de croisements génétiques, elle a pu localiser sur les différents chromosomes les gènes correspondant par exemple au type d'amidon, aux protéines de stockage et aux pigments anthocyaniques. Sur les dix paires de chromosomes, la paire numéro 9 s'est révélée particulièrement intéressante.

Le choix du maïs présentait plusieurs avantages expérimentaux. Chaque épi (fig. 1) comporte plusieurs centaines de grains, chacun d'entre eux étant le résultat d'une fécondation indépendante. L'hérédité d'une série de caractères peut être facilement étudiée en examinant simplement la structure, la teneur en amidon ou la pigmentation des grains individuels. Les mutations qui affectent la pigmentation sont particulièrement utiles, non seulement parce qu'elles sont facilement observables, mais aussi parce qu'elles ne nuisent pas à la multiplication des cellules. Par conséquent, si une seule cellule subit une mutation ou une autre forme de changement héréditaire au cours du développe-

ment des grains, il en résultera une modification de la pigmentation de plusieurs générations successives de cellules filles. Le nombre et la taille des taches de couleur différente fournissent donc des informations importantes sur l'étendue de l'instabilité génétique et sur le moment du développement où le changement génétique a eu lieu.

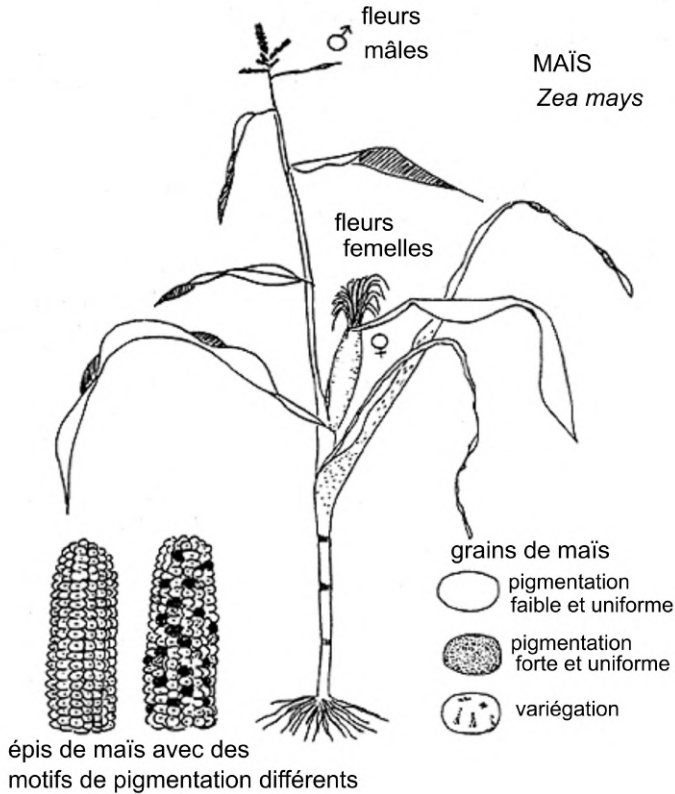


FIG. 1 – Résumé schématique de la plante de maïs, de ses épis et de ses grains. Un autre avantage du maïs en tant que système expérimental est que les chromosomes individuels sont faciles à étudier. Dans les années trente, McClintock a apporté une contribution importante à la génétique végétale en décrivant la morphologie détaillée des chromosomes normaux et altérés du maïs. Ce travail était une condition nécessaire à la découverte des éléments génétiques mobiles.

Le premier élément mobile caractérisé par McClintock a été trouvé sur le chromosome numéro 9, où il provoque des cassures chromosomiques (fig. 2). Comme le chromosome était divisé en deux parties, cet élément a été appelé « dissociation » ou Ds. En se transposant le long du chromosome 9, il provoque des cassures et l'inactivation des gènes voisins. McClintock a donc qualifié les éléments mobiles d'« éléments de contrôle ». Pour que Ds soit transposé, un deuxième élément génétique appelé « activateur » (Ac) doit être présent. Ensemble, Ds et Ac représentaient un système à deux éléments qui contrôle l'activité des gènes. McClintock a également identifié différentes formes de Ds, certaines entraînant une inactivation complète des gènes, tandis que d'autres entraînaient des degrés différents d'inactivation partielle des gènes. Le rôle de l'élément Ac s'est révélé être un rôle de coordination. En envoyant des signaux aux éléments Ds, Ac déclenche la transposition d'un ou de plusieurs de ces éléments. L'élément Ac se présente également sous différentes formes. Certains d'entre eux produisent des signaux tôt au cours du développement du grain, tandis que d'autres induisent des transpositions tardives au cours du développement. Le type d'élément Ac peut être détecté en examinant la taille des taches pigmentées différemment sur la surface des grains.

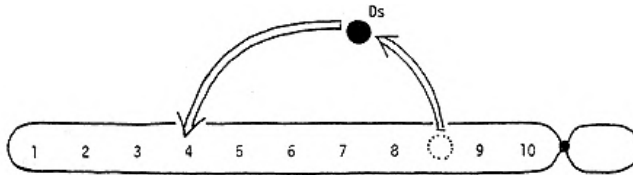


FIG. 2 – Lorsque l'élément de contrôle Ds passe de sa position « de repos » entre les gènes 8 et 9 à une position proche du gène 4, ce dernier est désactivé. Si Ds se déplace ensuite vers une autre position, le gène 4 reprend sa fonction et la protéine correspondante est à nouveau synthétisée.

Dans des travaux ultérieurs, McClintock a mis en évidence des régions d'instabilité génétique sur d'autres chromosomes du maïs. Dans ces cas également, les phénomènes observés se sont avérés être dus au déplacement d'éléments génétiques d'un chromosome à l'autre.

Les caractéristiques les plus importantes des éléments de contrôle découverts par McClintock sont les suivantes.

Les éléments de contrôle se comportent comme des gènes ordi-

naires dans les croisements génétiques et peuvent être localisés dans des régions chromosomiques particulières. Lorsqu'ils se transposent le long des chromosomes ou entre eux, ils provoquent l'inactivation des gènes voisins. Dans certains cas, ils entraînent également une instabilité structurelle au niveau des sites d'intégration, ce qui provoque une rupture facile des chromosomes à ces endroits. Lorsque les éléments de contrôle quittent une certaine région, les gènes précédemment inactivés reprennent leurs fonctions normales.

Les éléments de contrôle peuvent être classés en groupes. Au sein d'un groupe donné, un élément agit comme un élément supérieur (régulateur) signalant aux éléments subordonnés (récepteurs) le moment de la transposition. Ce faisant, l'élément supérieur contrôle le moment exact du développement où les transpositions doivent se produire.

Les éléments de contrôle peuvent prendre différents états. Ils peuvent faire partie de systèmes de régulation composés de deux éléments ou plus. Ils peuvent également apparaître comme des éléments indépendants ou autonomes. Certains éléments agissent en programmant les gènes voisins pour qu'ils deviennent actifs à un moment ultérieur, qui peut se situer plusieurs générations cellulaires plus tard.

Les expériences de McClintock ont été menées avec beaucoup d'ingéniosité et de rigueur intellectuelle. Elles révèlent tout un monde de phénomènes génétiques inconnus jusqu'alors. Malgré cela, elles n'ont pas réussi à attirer l'attention des scientifiques contemporains. Cela pourrait être dû au fait que ses résultats ont été rapportés dans des publications peu lues, telles que le rapport annuel de l'institut où elle travaillait et dans des bulletins spéciaux échangés par les sélectionneurs de plantes travaillant sur le maïs. Le fait qu'elle ait été très en avance sur les développements dans d'autres domaines de la génétique y a contribué. Ses résultats les plus importants ont été publiés avant que la structure en double hélice de l'ADN et le code génétique n'aient été découverts. En outre, aussi utiles soient-ils d'un point de vue expérimental, les motifs de pigmentation des grains de maïs n'avaient guère d'importance pratique.

Ces dernières années, des éléments génétiques mobiles ont été mis en évidence chez un certain nombre d'espèces. Cela a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'évolution des gènes et d'obtenir une image beaucoup plus dynamique de l'organisation et de la fonction des gènes. Chez les bactéries, on a découvert que de courts segments d'ADN appelés « séquences d'insertion » se déplacent du chromosome bactérien vers des molécules d'ADN plus petites appe-

lées « plasmides » ou d'un plasmide à l'autre. L'effet de leur transposition est l'inactivation des gènes. Les gènes entourés de part et d'autre de séquences d'insertion deviennent mobiles (fig. 3). Ce type de gène est connu sous le nom de « transposon » et revêt une grande importance en médecine clinique. Ces structures portent souvent des gènes de résistance aux antibiotiques. La propagation de ces gènes de résistance des bactéries résistantes aux bactéries sensibles est un problème majeur dans le traitement des maladies infectieuses.

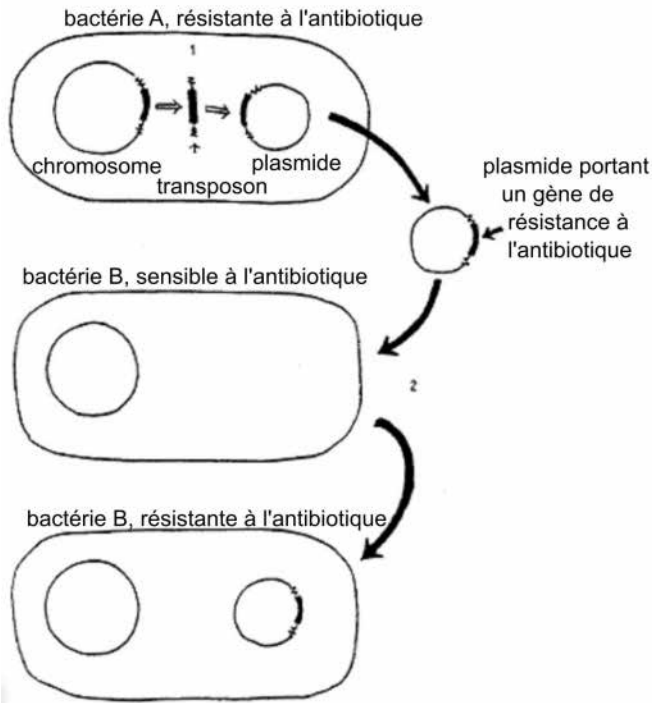


FIG. 3 – Résumé schématique de la manière dont un gène de résistance à un antibiotique peut passer d'un chromosome bactérien à un plasmide en utilisant un transposon comme vecteur (étape 1). Le plasmide (facteur R) peut alors être absorbé par une bactérie sensible (étape 2) qui devient résistante à l'antibiotique. De cette manière, la résistance à un antibiotique peut se propager d'une bactérie à l'autre, ce qui rend le traitement difficile.

Des éléments génétiques mobiles ont également été trouvés dans des bactériophages, c'est-à-dire des virus qui infectent les bactéries. Chez les trypanosomes, un type de parasite responsable de la maladie du sommeil en Afrique, les éléments génétiques mobiles provoquent des changements dans les molécules de surface du parasite, ce qui lui permet d'échapper à la réponse immunitaire de l'organisme hôte.

Chez des insectes (les drosophiles), plusieurs éléments génétiques mobiles ont été identifiés et se sont révélés être étroitement liés aux gènes présents dans les virus tumoraux à ARN. L'un de ces éléments, connu sous le nom de « *copia* », peut se trouver dans l'ADN nucléaire en tant que gène mobile. Il peut également être copié dans l'ARN et faire partie d'un virus à ARN. La forme ARN peut à nouveau être recopiée dans l'ADN lorsqu'une nouvelle cellule est infectée. La copie de l'ADN devient alors un gène mobile dans le noyau de la cellule infectée.

La corrélation entre les éléments génétiques mobiles et les virus à ARN (rétrovirus) est également intéressante en ce qui concerne les cellules animales et humaines. Certains gènes qui transforment des cellules normales en cellules tumorales (oncogènes) peuvent se présenter à la fois comme des gènes viraux (*v-onc*) et comme des gènes cellulaires (*c-onc*). Dans certains cas, le mode de croissance anormal des cellules tumorales a été lié à la transposition de gènes *c-onc* ou à l'intégration d'éléments génétiques mobiles à proximité des gènes *c-onc*.

La découverte des éléments génétiques mobiles par McClintock est d'une importance capitale pour notre compréhension de l'organisation et de la fonction des gènes. Elle a mené cette recherche seule et à une époque où ses contemporains n'étaient pas encore en mesure de se rendre compte de la généralité et l'importance de ses résultats. À cet égard, il existe plusieurs similitudes entre sa situation et celle d'un autre grand généticien actif il y a cent ans, Gregor Mendel, qui a découvert en étudiant le pois de jardin d'autres principes fondamentaux de la génétique.

Le système immunitaire et les anticorps monoclonaux

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1984 à Niels K. Jerne, Georges J. F. Köhler et César Milstein

« pour leurs théories concernant la spécificité dans le développement et le contrôle du système immunitaire et pour la découverte du principe de production des anticorps monoclonaux ».

Résumé

Niels K. Jerne est le grand théoricien de l'immunologie. Avec ses trois théories principales, il a élucidé de manière visionnaire des questions essentielles concernant la spécificité, le développement et la régulation de la réponse immunitaire. La théorie de la sélection naturelle pour la formation des anticorps rompt avec les anciennes conceptions de la réponse immunitaire et constitue le point de départ de l'immunologie cellulaire moderne. Sa deuxième théorie explique comment les cellules du système immunitaire qui mûrissent dans le thymus se développent sous l'influence des antigènes de transplantation de l'hôte. La troisième théorie, la plus importante, prédit comment la réponse immunitaire est régulée par un réseau complexe composé d'anticorps et d'anti-anticorps. Les principes de la théorie du réseau idiotypique commencent à être exploités dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies.

La technique des hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux représente l'une des avancées méthodologiques les plus importantes de la biomédecine au cours des années soixante-dix. Une cellule productrice d'anticorps et toutes ses cellules filles produisent des anticorps identiques (anticorps monoclonaux). Depuis longtemps, les scientifiques nourrissaient l'espoir de produire des anticorps monoclonaux avec des spécificités prédéterminées. Ce rêve est devenu réalité en 1975 lorsque Georges J. F. Köhler et César Milstein ont décrit la technique des hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux. Ils ont rendu les cellules productrices d'anticorps immortelles en les fusionnant

avec des cellules tumorales. Cette méthode permet une production illimitée d'anticorps monoclonaux avec une spécificité prédéterminée. Les anticorps monoclonaux ont ouvert des champs complètement nouveaux pour la recherche biomédicale théorique et appliquée et permettent un diagnostic précis ainsi que le traitement de maladies.

La tâche la plus importante du système immunitaire est de défendre l'organisme contre les bactéries, les virus et les autres micro-organismes. La défense spécifique est exercée par un sous-groupe de globules blancs, les lymphocytes. Le système immunitaire doit reconnaître un grand nombre de substances étrangères (les antigènes) et y réagir de manière spécifique. La manière dont les lymphocytes développent ces propriétés vitales et construisent le système de reconnaissance hautement spécialisé de l'appareil immunitaire fait depuis longtemps l'objet de recherches intensives.

Niels K. Jerne est le principal théoricien de l'immunologie de ces trente dernières années. Dans trois théories principales, il a élucidé des questions centrales concernant la spécificité, le développement et la régulation du système immunitaire d'une manière complète et convaincante. Par ses théories, Jerne a tracé les grandes lignes du développement de l'immunologie moderne.

Théorie n° 1 : la spécificité est prédéterminée

Dans son article publié en 1955 sur la théorie de la sélection naturelle pour la formation des anticorps, Jerne explique le développement d'une réponse spécifique aux anticorps de la manière suivante. Chaque individu possède un grand nombre d'anticorps naturels qui présentent des spécificités pour tous les antigènes auxquels il peut réagir. Ces anticorps se développent déjà pendant la vie fœtale en l'absence d'antigènes externes. L'antigène étranger sélectionne alors la molécule d'anticorps la mieux adaptée. La liaison antigène-anticorps stimule la production de cette spécificité d'anticorps particulière.

La théorie de la sélection naturelle de Jerne s'oppose aux conceptions dogmatiques de l'action des anticorps telles qu'elles étaient formulées dans les théories de l'instruction qui prévalaient à l'époque. Selon ces théories, l'antigène sert de modèle pour la production d'anticorps.

La théorie de la sélection naturelle de Jerne implique que la production d'un très grand nombre de spécificités d'anticorps est indépendante

des antigènes exogènes. Cette vision de la nature du système immunitaire constitue la base de l'immunologie moderne.

Théorie n° 2 : la réactivité contre les antigènes du soi crée la diversité

La théorie de la sélection naturelle s'intéresse principalement à la maturation du système immunitaire après qu'il a acquis la capacité de réagir avec l'antigène. Dans la deuxième théorie sur la génération somatique de la reconnaissance immunitaire, présentée en 1971, Jerne explique comment le système immunitaire se développe à partir des cellules souches jusqu'aux lymphocytes matures qui peuvent réagir avec l'antigène. Il présuppose que chaque individu possède tous les gènes nécessaires à la production d'anticorps et de molécules semblables à des anticorps, qui peuvent se lier à tous les antigènes forts de transplantation de l'espèce. Jerne suggère que les lymphocytes mûrissent dans le thymus et dans d'autres organes lymphoïdes où ils sont exposés aux antigènes de transplantation de l'individu. Les cellules qui reconnaissent les antigènes sont stimulées et entrent en division cellulaire. Au fur et à mesure que les mutations s'accumulent dans les cellules qui se divisent rapidement, de nouvelles spécificités immunologiques peuvent apparaître. Dans le même temps, les spécificités des lymphocytes pour les antigènes d'auto-transplantation sont affaiblies. Les lymphocytes matures reconnaîtront les antigènes étrangers associés aux antigènes de transplantation. Cette théorie explique comment le système immunitaire mûrit normalement sous l'influence des antigènes du soi. Elle offre également une explication de la régulation de la spécificité immunologique par des gènes appartenant au système de transplantation.

Théorie n° 3 : anticorps, anti-anticorps...

Dans sa troisième théorie principale, la théorie du réseau idiotypique de 1974, Jerne explique comment la réponse immunitaire spécifique est régulée. Cette théorie a fortement stimulé la recherche et a permis de mieux comprendre le système immunitaire. Récemment, ses principes ont été appliqués au diagnostic et au traitement des maladies.

La théorie du réseau idiotypique s'appuie sur l'observation que les anticorps peuvent susciter des anticorps dirigés contre les structures de liaison à l'antigène du premier anticorps (fig. 1). En outre, les anticorps peuvent stimuler la production d'une autre génération d'anticorps, les

anti-anticorps. Cette cascade d'anticorps est sans fin et ajoute successivement de nouvelles propriétés spécifiques au système immunitaire. Les différentes générations d'anticorps se stimulent ou se suppriment mutuellement. Dans des conditions normales, le réseau est équilibré. Lorsqu'un antigène est introduit, l'équilibre est rompu. Le système immunitaire tente de rétablir l'équilibre, ce qui entraîne une réponse immunitaire contre l'antigène.

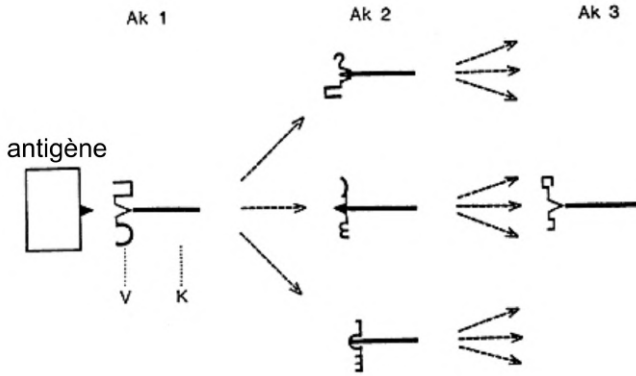


FIG. 1 – *La théorie du réseau idiotypique. L'anticorps 1 (Ak-1) possède une structure dans sa région variable (V) qui peut se lier à l'antigène. La région V de l'Ak-1 contient des structures uniques qui stimulent la production de divers anticorps (Ak-2). Certains Ak-2 expriment des structures de la région V qui imitent l'antigène et qui peuvent donc stimuler la production d'Ak-1. Chaque génération d'anticorps induit la production d'un autre ensemble d'anticorps encore plus important, à la manière d'une cascade. Les différents ensembles d'anticorps stimulent ou suppriment la production des uns et des autres dans un réseau complexe. Dans des conditions normales, le réseau est équilibré. Cependant, l'équilibre est rompu lorsqu'un antigène est introduit et se lie à Ak-1. Le système immunitaire tente alors de rétablir l'équilibre, ce qui entraîne une réponse immunitaire.*

Quelques exemples d'application de la théorie du réseau idiotypique à la médecine expérimentale et clinique sont présentés ci-dessous :

1. *Les maladies infectieuses.* Des anticorps ont été utilisés chez les animaux comme une sorte de vaccin contre les infections parasitaires (trypanosomiase), les infections des voies urinaires, l'hé-

patite et d'autres maladies infectieuses.

2. *Les allergies.* Les anticorps anti-pollen peuvent provoquer des symptômes allergiques lorsqu'une personne allergique est exposée au pollen. La production d'anticorps anti-pollen a été empêchée chez des animaux par des anticorps.
3. *Les maladies auto-immunes.* Les maladies auto-immunes peuvent être causées par des anticorps dirigés contre les propres tissus de l'organisme. La maladie auto-immune expérimentale a été traitée avec succès à l'aide d'anticorps.
4. *La transplantation.* L'anti-anti-immunité peut jouer un rôle important dans la transplantation d'organes en contribuant à la tolérance immunologique aux antigènes présents sur le greffon étranger.
5. *L'endocrinologie.* Les anticorps dirigés contre les hormones et les récepteurs hormonaux peuvent empêcher la liaison de l'hormone aux récepteurs. Ce phénomène a été décrit pour l'insuline et son récepteur.
6. *Les tumeurs.* Les anticorps ont été utilisés pour traiter certaines tumeurs du système immunitaire humain.

L'hybridome, une technique de production éternelle d'anticorps monoclonaux dans des cultures cellulaires

Outre le génie génétique, qui a déjà été récompensé par plusieurs prix Nobel, la technique des hybridomes représente l'avancée méthodologique la plus importante dans le domaine de la biomédecine au cours des années soixante-dix. Le développement de cette technique est basé sur plusieurs observations relatives à des phénomènes biologiques fondamentaux.

Il existe dans l'organisme des cellules, les lymphocytes, qui peuvent produire des millions d'anticorps différents. Cependant, chaque cellule ne peut produire que des anticorps ayant une certaine spécificité prédéterminée. La condition préalable à la formation d'une multitude d'anticorps est donc l'existence d'un excès de lymphocytes. Si l'organisme est exposé à un certain antigène étranger, il peut y avoir stimulation d'un lymphocyte qui, par chance, a été doté de la capacité d'identifier cet antigène particulier. Ce lymphocyte commence alors à se diviser et forme un clone de cellules qui produit des anticorps identiques, des anticorps monoclonaux.

Le développement d'un clone de cellules en relation avec une réponse immunitaire normale se produit dans des conditions soigneusement contrôlées. Mais dans de rares cas, l'organisme perd le contrôle d'un clone de cellules productrices d'anticorps. Cela peut conduire à la formation d'un type particulier de tumeur, un myélome. Les cellules de myélome conservent généralement leur capacité à produire un certain anticorps, mais en raison de l'apparition accidentelle de la tumeur, on ne sait généralement pas avec quel antigène cet anticorps réagit.

Les globules blancs responsables de la production d'anticorps sont des cellules hautement spécialisées. Par conséquent, ils n'ont pas la capacité de survivre plus longtemps s'ils sont retirés du corps et incubés dans un milieu de culture tissulaire. En revanche, les cellules de myélome peuvent parfois être cultivées en continu. Les chercheurs biomédicaux nourrissent depuis longtemps le rêve de pouvoir propager des clones de cellules qui produisent des anticorps avec une spécificité prédéterminée. Ce rêve s'est concrétisé lorsque Georges J. F. Köhler et César Milstein ont introduit en 1975 la technologie dite des hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux. Les principales caractéristiques de la technologie des hybridomes sont décrites dans la figure 2.

La disponibilité des anticorps monoclonaux a ouvert de toutes nouvelles possibilités pour la recherche biomédicale fondamentale et appliquée. Les exemples suivants illustrent l'utilisation des anticorps monoclonaux :

1. *Des études détaillées de la répartition des différentes fonctions dans les différentes parties des antigènes.* Ces études peuvent concerner les éléments constitutifs des agents infectieux, les produits cellulaires tels que les enzymes et les hormones, les structures de surface des cellules, etc. La cartographie des variations des composants de surface du virus de la grippe qui expliquent l'apparition d'infections répétées en est un exemple.
2. *Purification à un degré élevé de substances,* par exemple l'interféron, en tirant parti de la capacité unique d'un anticorps monoclonal particulier à se lier à un antigène donné. Dans ce cas, on utilise une technique appelée « chromatographie d'affinité ».
3. *Caractérisation diagnostique des maladies* par l'identification de structures spéciales à la surface ou à l'intérieur des cellules. Il est ainsi possible de distinguer différentes formes de tumeurs et d'en suivre le développement. En outre, il est possible de distinguer les différents types de globules blancs normaux. Ceci est important pour la caractérisation de certaines conditions de

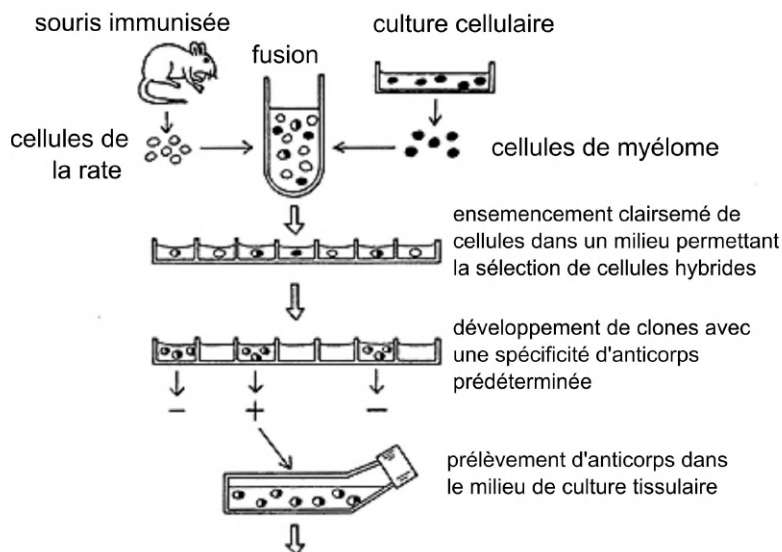


FIG. 2 – Principales étapes de la production d'un hybridome. Les cellules de la rate sont préparées à partir d'animaux, généralement des souris, qui ont été immunisés avec un antigène sélectionné. Ces cellules sont ensuite fusionnées avec des cellules de myélome maintenues en culture en laboratoire. Le produit de cette fusion est appelé « hybridome ». Il est surprenant de constater qu'un hybride de deux cellules peut survivre et continuer à se diviser. Dans cet hybride particulier, les cellules de myélome apportent la capacité de survie, tandis que les cellules de la rate dirigent la synthèse des anticorps avec la spécificité présélectionnée. Grâce à des dispositions spéciales, il est possible de multiplier les cellules d'hybridomes, mais pas les cellules de myélome isolées. Les hybrides obtenus sont multipliés à l'état fortement dilué de façon à ce que les colonies qui proviennent de cellules hybrides uniques puissent être isolées. Une méthode sensible permet d'identifier les clones qui produisent les anticorps spécifiques. Un hybridome particulier peut alors être utilisé pour la production future et illimitée d'un anticorps hautement spécifique.

déficience immunitaire, comme par exemple dans le cas du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). Les maladies causées

par des agents infectieux peuvent également être diagnostiquées à l'aide d'anticorps monoclonaux. Ainsi, les cellules infectées par des virus et les bactéries ou parasites à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules peuvent être identifiés avec un degré de spécificité exceptionnel.

4. *Traitement des maladies.* Des anticorps monoclonaux dirigés contre des globules blancs spécialisés ont été utilisés avec un certain succès dans le cadre de transplantations. Il est également possible d'utiliser des anticorps monoclonaux pour le traitement des tumeurs.

Le cholestérol

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1985 à Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein

« pour leurs découvertes sur la régulation du métabolisme du cholestérol ».

Résumé

Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein ont révolutionné par leurs découvertes nos connaissances sur la régulation du métabolisme du cholestérol et sur le traitement des maladies causées par des taux de cholestérol anormalement élevés dans le sang. Ils ont découvert que les cellules possèdent à leur surface des récepteurs qui facilitent l'absorption des particules contenant du cholestérol appelées « lipoprotéines de basse densité » (LDL) qui circulent dans le sang. Brown et Goldstein ont découvert que le mécanisme de l'hypercholestérolémie familiale sévère était une absence totale ou partielle de récepteurs LDL fonctionnels. Chez les individus normaux, l'absorption du cholestérol alimentaire inhibe la synthèse cellulaire du cholestérol. En conséquence, le nombre de récepteurs LDL à la surface des cellules est réduit. Il en résulte une augmentation du taux de cholestérol dans le sang qui peut ensuite s'accumuler dans les parois des artères, provoquant l'athérosclérose et à terme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les découvertes de Brown et Goldstein ont conduit à de nouveaux principes de traitement et de prévention de l'athérosclérose.

Le cholestérol, une substance importante

Le débat sur le cholestérol qui a eu lieu au cours de la dernière décennie a peut-être donné au public l'impression que le cholestérol était une substance qu'il fallait éviter pour survivre. Or ce n'est ni possible ni souhaitable : le cholestérol est présent dans tous nos tissus et est produit par l'organisme. Le cholestérol est également d'une importance vitale pour plusieurs processus normaux de l'organisme.

Le cholestérol provient de deux sources principales : de l'intérieur, par biosynthèse principalement dans le foie, et de l'extérieur, par les

graisses contenues dans les aliments. Dans le foie et dans l'intestin, le cholestérol est transformé en particules de manière à pouvoir être transporté dans le sang et dans la lymphe. Ces particules sont appelées « lipoprotéines », une combinaison de lipides et de protéines. Il existe différents types de lipoprotéines qui sont classés en fonction de leur densité déterminée par ultracentrifugation : lipoprotéines de basse densité (LDL), lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et lipoprotéines de haute densité (HDL). Les particules qui transportent le cholestérol dans le sang sont les LDL.

Les lipoprotéines de basse densité, le principal transporteur de cholestérol dans le sang, sont des particules sphériques (fig. 1). Leur noyau est constitué de quelque 1 500 esters de cholestérol, chaque molécule de cholestérol étant attachée par une liaison ester à une longue chaîne d'acide gras. Le noyau huileux est protégé du plasma aqueux par une enveloppe composée de cholestérol non estérifié, de phospholipides et d'une grosse molécule de protéine, l'apoprotéine B. La molécule d'apoprotéine B amarre la lipoprotéine de basse densité à des récepteurs spéciaux à la surface des cellules, les récepteurs LDL.

Une personne en bonne santé a environ deux grammes de cholestérol par litre de plasma. Les valeurs anormales les plus élevées, environ dix grammes par litre, sont observées chez les personnes atteintes d'une maladie grave appelée « hypercholestérolémie familiale », qui est une anomalie innée du métabolisme.

Le cholestérol se trouve dans les membranes cellulaires et il est converti en hormones et en acides biliaires

Le cholestérol a deux fonctions principales dans l'organisme. Il constitue un composant structurel des membranes cellulaires et il est transformé en certaines hormones stéroïdiennes et en sels biliaires. Plus de 90 % du cholestérol présent dans l'organisme se trouve dans les membranes cellulaires.

Chaque cellule est entourée d'une membrane, la membrane cellulaire ou membrane plasmique. Sa fonction n'est pas seulement d'être un manteau protecteur. Elle sert également à contrôler les frontières en déterminant quelles substances sont autorisées à entrer ou à sortir de la cellule. Cette fonction est parfois facilitée par la présence de récepteurs spéciaux qui permettent à certaines molécules d'être efficacement piégées et absorbées par la cellule.

Les cellules produisent leur propre cholestérol ou absorbent les LDL

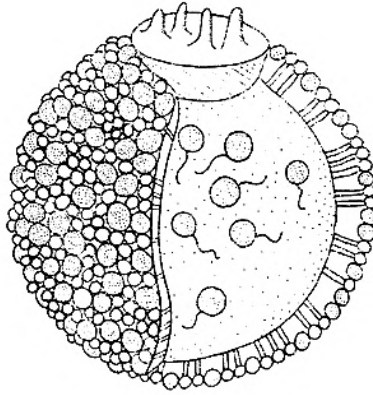


FIG. 1 – Les lipoprotéines de basse densité (LDL) sont des particules sphériques dont le rayon est d'un millionième de millimètre. La plupart du cholestérol présent dans la circulation sanguine se trouve dans ces lipoprotéines. Le noyau est constitué d'environ 1 500 esters de cholestérol, chaque molécule de cholestérol étant attachée par une liaison ester à une longue chaîne d'acide gras. Le noyau est entouré d'une couche superficielle composée de 800 molécules de phospholipides, de 500 molécules de cholestérol non estérifié et d'une grande molécule de protéine, l'apoprotéine B, qui amarre la lipoprotéine au récepteur situé à la surface de la cellule.

qui circulent dans le sang. La découverte du récepteur LDL par Brown et Goldstein en 1973 a marqué un tournant dans la recherche sur le cholestérol.

Plusieurs hormones sont produites à partir du cholestérol, comme l'oestrogène et la testostérone, la cortisone et l'aldactone. Le cholestérol est stocké dans les cellules des glandes surrénales et des gonades et peut être utilisé dès que ces hormones sont nécessaires.

Le cholestérol participe également à la synthèse de la vitamine D qui prévient le développement du rachitisme. La vitamine D est produite dans la peau lorsqu'elle est exposée à la lumière ultraviolette du soleil.

Une autre fonction vitale du cholestérol est associée à la consommation d'aliments. Le cholestérol est converti en acides biliaires dans le foie et il est transporté par la bile vers l'intestin supérieur où les sels biliaires émulsifient les graisses alimentaires pour les rendre absor-

ables. Les sels biliaires retournent ensuite dans la circulation sanguine, sont absorbés par le foie et à nouveau sécrétés dans la partie supérieure de l'intestin. Ce recyclage des acides biliaires limite normalement les besoins du foie en cholestérol.

L'excès de cholestérol s'accumule dans les parois des artères

Comme indiqué ci-dessus, le cholestérol est d'une importance vitale pour l'organisme. Ainsi, la carence en cholestérol, maladie rare, provoque de graves lésions, notamment au niveau du système nerveux. L'anomalie la plus fréquente dans le métabolisme du cholestérol est cependant de nature opposée. L'excès de cholestérol s'accumule dans les parois des artères, en formant des plaques volumineuses qui réduisent la circulation sanguine jusqu'à ce qu'un caillot finisse par se former, obstruant l'artère et provoquant une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

L'accumulation de cholestérol dans les parois artérielles est un processus lent qui dure des décennies. Parmi les facteurs qui contribuent à accélérer ce processus, on peut citer l'hypertension artérielle, une alimentation riche en graisses animales, le tabagisme, le stress et les facteurs génétiques.

Les études de Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein sur les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale constituent les pierres angulaires de nos connaissances actuelles sur le métabolisme du cholestérol. L'hypercholestérolémie familiale existe sous différentes formes. Elle est héritée comme un caractère monogénique dominant. Les individus qui portent le gène mutant en double (les homozygotes) sont gravement affectés. Leur taux de cholestérol sérique est cinq fois plus élevé que chez les personnes saines; une athérosclérose sévère ainsi qu'un infarctus coronarien sont observés dès l'adolescence, voire plus tôt. Les personnes qui n'ont hérité que d'un seul gène mutant (les hétérozygotes) développent des symptômes plus tard dans leur vie, entre 35 et 55 ans. Leur taux de cholestérol est environ deux à trois fois plus élevé que chez les personnes normales.

Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sont dépourvus de récepteurs LDL fonctionnels

Brown et Goldstein ont étudié des cellules humaines cultivées (des fibroblastes) provenant d'individus sains et d'individus atteints

d'hypercholestérolémie familiale. Comme toutes les cellules animales, les fibroblastes cultivés ont besoin de cholestérol dans leurs membranes cellulaires. Il s'est avéré que le cholestérol (sous forme de LDL) était absorbé par des molécules réceptrices très spécifiques à la surface des cellules, les récepteurs LDL. Une découverte révolutionnaire a ensuite été faite : les fibroblastes de patients atteints de la forme la plus sévère de l'hypercholestérolémie familiale étaient totalement dépourvus de récepteurs LDL fonctionnels. Les fibroblastes de patients atteints de la forme la plus légère de la maladie présentaient moins de récepteurs LDL que la normale, une réduction de moitié.

Brown et Goldstein ont également découvert que la synthèse du cholestérol dans les fibroblastes normaux était inhibée lorsque du sérum contenant des LDL était ajouté à la culture cellulaire. Les fibroblastes provenant de patients homozygotes atteints d'hypercholestérolémie familiale n'étaient pas inhibés car ils ne possédaient pas de récepteurs LDL fonctionnels. Par conséquent, leur synthèse intracellulaire n'a pas pu être influencée.

Dans des études ultérieures, Brown et Goldstein ont montré que le LDL qui s'était lié au récepteur était absorbé par les cellules sous la forme d'un complexe LDL-récepteur. Le récepteur est localisé à la surface de la cellule dans ce que l'on appelle un « puits recouvert ». Le puits recouvert s'invagine et se pince pour former une vésicule recouverte (fig. 2). La fusion de plusieurs vésicules donne naissance à un endosome. L'ensemble du processus est appelé « endocytose médiée par récepteur ». Le cholestérol contenu dans la particule LDL est libéré à l'intérieur de la cellule. L'absorption du cholestérol a notamment pour effet d'inhiber la fabrication de nouveaux récepteurs LDL à la surface de la cellule. Un nombre réduit de récepteurs LDL entraîne une diminution de l'absorption de LDL. Les LDL restent alors dans la circulation sanguine et risquent de s'accumuler dans les parois artérielles.

Brown et Goldstein ont découvert un nouveau moyen inattendu de régulation du métabolisme du cholestérol. Les cellules ont normalement une grande capacité à synthétiser leur propre cholestérol. Lorsque le cholestérol (LDL) est peu disponible dans la circulation sanguine, les cellules augmentent le nombre de récepteurs LDL à leur surface. La concentration de LDL dans le sang diminue en conséquence. Plus il y a de LDL dans la circulation sanguine, plus il est facile pour les cellules de l'acquérir. En cas de consommation élevée de graisses alimentaires, un excès de LDL circule dans le sang.

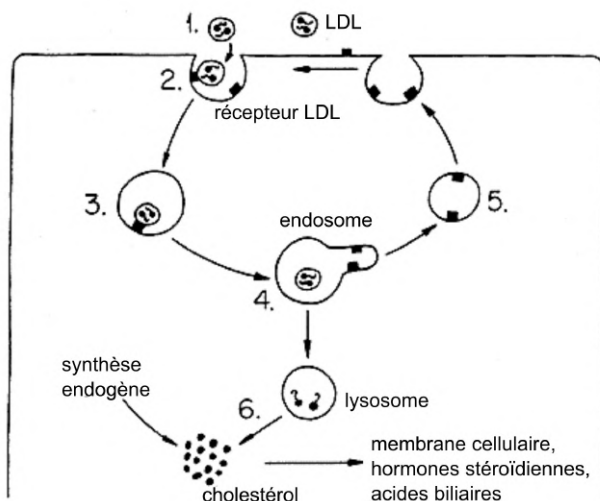


FIG. 2 – L'absorption par les cellules des particules LDL qui circulent dans le sang (1) commence par leur amarrage aux récepteurs LDL dans des puits recouverts (2) à la surface de la cellule. Ces puits s'invaginent et se pincent pour former des vésicules recouvertes (3). La fusion des vésicules donne naissance à un endosome (4) dans lequel la particule de LDL se dissocie du récepteur, qui est recyclé (5) à la surface. La particule LDL est acheminée vers un lysosome où l'ester de cholestéryle est clivé pour donner du cholestérol libre qui sera utilisé pour la synthèse membranaire ou converti en hormones stéroïdiennes et en acides biliaires. Le cholestérol absorbé par la cellule inhibe sa propre synthèse de cholestérol.

Ces découvertes ont donné lieu à de nouvelles approches pour le traitement de l'athérosclérose

La découverte du récepteur LDL a considérablement élargi notre compréhension du métabolisme du cholestérol et expliqué le mécanisme de l'hypercholestérolémie familiale.

Brown et Goldstein ont utilisé des techniques modernes de biologie moléculaire pour montrer que le récepteur LDL est une glycoprotéine située dans la membrane cellulaire. Sa partie protéique est constituée de 839 acides aminés. Parmi ceux-ci, 767 sont localisés à la surface de la cellule, 22 à l'intérieur de la membrane et 50 à l'intérieur de la cellule

dans le cytoplasme (fig. 3). Le défaut du récepteur LDL peut être de plusieurs types : dans certains cas, le récepteur est totalement absent ; dans d'autres, les LDL se lient peu ou pas du tout au récepteur ; dans d'autres encore, les LDL se lient au récepteur mais le complexe LDL-récepteur n'est pas internalisé. L'analyse du récepteur LDL chez deux patients a montré des changements dans la partie intracellulaire de la glycoprotéine : chez un patient, sur le nombre attendu de cinquante acides aminés, seuls deux étaient présents ; chez un autre, six acides aminés « corrects » mais huit acides aminés « erronés » étaient présents. La partie du récepteur située à la surface de la cellule était inchangée chez les deux patients.

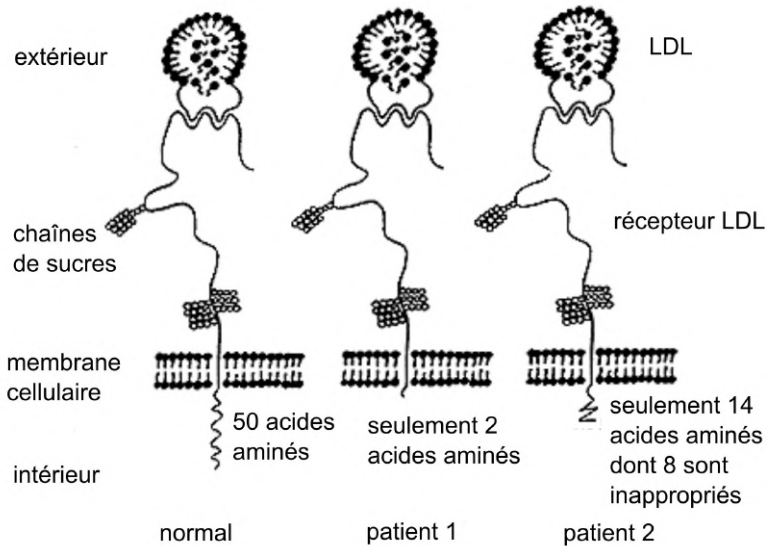


FIG. 3 – Des récepteurs LDL, l'un sain et les deux autres anormaux. La partie du récepteur localisée à l'extérieur de la membrane cellulaire est identique dans les trois cas. La différence se situe au niveau de la partie du récepteur située à l'intérieur de la membrane cellulaire. Le récepteur sain se trouve à gauche sur la figure. Lorsque la particule de LDL, via son apoprotéine, se rapproche du récepteur, elle est internalisée par le récepteur sain normal. Les deux récepteurs anormaux sont incapables de compléter l'internalisation.

La forme sévère de l'hypercholestérolémie familiale (homozygote) est rare, environ une personne sur un million. La forme moins sévère de l'hypercholestérolémie familiale (hétérozygote) est beaucoup plus fréquente, environ une personne sur 200 à 500. Cela signifie que dans une ville comme Stockholm, plusieurs milliers d'habitants sont atteints de la maladie, avec les risques d'athérosclérose et d'infarctus qu'elle comporte.

Brown et Goldstein ont introduit des principes entièrement nouveaux pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale, basés sur leur découverte du récepteur LDL. Chez les personnes atteintes de la forme hétérozygote la moins grave de la maladie, le nombre de récepteurs LDL a été augmenté à l'aide de médicaments, la cholestyramine et la mevinoline. Ce traitement a permis de réduire le taux de cholestérol dans le sang. Dans la forme homozygote plus sévère de l'hypercholestérolémie familiale, où les récepteurs LDL fonctionnels sont absents, les médicaments ne constituent pas une alternative thérapeutique. Une transplantation du foie a été tentée. Une fillette de six ans gravement malade, qui avait déjà subi plusieurs crises cardiaques, a reçu simultanément un nouveau foie et un nouveau cœur. Plus de six mois après l'opération, son taux de cholestérol sanguin était de l'ordre de trois grammes par litre, contre douze grammes par litre avant la greffe de foie.

Les découvertes de Brown et Goldstein ont considérablement élargi notre compréhension du métabolisme du cholestérol et augmenté nos possibilités de prévention et de traitement de l'athérosclérose et des crises cardiaques. Mais leurs découvertes ont des implications encore plus importantes. L'infarctus du myocarde est une cause majeure de décès dans la plupart des pays industrialisés. La maladie est causée par des facteurs héréditaires et environnementaux qui entraînent ensemble une réduction du nombre de récepteurs LDL. Cela augmente la concentration sanguine de LDL et donc le risque d'athérosclérose. Les résultats révolutionnaires de Brown et Goldstein ont élargi notre horizon et promettent des développements futurs fascinants. Ils spéculent eux-mêmes sur une thérapie avec des médicaments qui augmentent le nombre de récepteurs LDL tout en réduisant la demande de régimes alimentaires : « il sera peut-être un jour possible pour de nombreuses personnes d'avoir leur steak et de vivre pour l'apprécier. »

Les facteurs de croissance

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1986 à Stanley Cohen et Rita Levi-Montalcini

« pour la découverte des facteurs de croissance ».

Résumé

Le prix Nobel de physiologie ou médecine récompense des découvertes d'une importance fondamentale pour notre compréhension des mécanismes qui régissent la croissance des cellules et des organes. Le schéma de la croissance cellulaire est connu depuis longtemps, mais ce sont la biologiste du développement italienne Rita Levi-Montalcini et le biochimiste américain Stanley Cohen, avec leurs découvertes respectives du facteur de croissance nerveuse (NGF) et du facteur de croissance épidermique (EGF), qui ont pu montrer comment la croissance et la différenciation d'une cellule sont régulées. Le NGF et l'EGF ont été les premières des nombreuses substances de signalisation régulatrices de la croissance à être découvertes et caractérisées.

La découverte du NGF et de l'EGF a ouvert de nouveaux domaines d'une grande importance pour la science fondamentale. En conséquence directe, nous pouvons améliorer notre compréhension de nombreux états pathologiques tels que les malformations lors du développement, les changements dégénératifs dans la démence sénile, les retards de cicatrisation et les maladies tumorales. La caractérisation de ces facteurs de croissance devrait donc aboutir dans un avenir proche au développement de nouveaux agents thérapeutiques et à l'amélioration du traitement de diverses maladies cliniques.

La régulation de la croissance

L'homme adulte est constitué de milliards de cellules. Il provient cependant d'une seule cellule qui contient le matériel génétique codant pour l'individu complet. La première cellule se divise et les cellules filles sont identiques au début. Rapidement, les cellules commencent cependant à présenter des caractéristiques légèrement différentes. Cette spécialisation remarquable des cellules est appelée « différenciation ». Le

schéma de croissance et de différenciation a été établi depuis longtemps, mais la régulation de ce développement est restée inconnue. Ce n'est qu'au cours des deux ou trois dernières décennies avec la découverte des facteurs de croissance que notre compréhension de la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules a commencé à s'éclaircir.

Nous savons aujourd'hui que les cellules communiquent entre elles par l'intermédiaire de substances de signalisation, les hormones. On pensait initialement que les hormones n'étaient produites que dans des glandes spécialisées telles que l'hypophyse, à partir desquelles des hormones telles que l'hormone de croissance étaient libérées dans la circulation sanguine. Il est désormais clair que de nombreux types de cellules synthétisent des substances de signalisation ou des hormones qui ont des effets à la fois sur leur cellule d'origine et sur les cellules voisines. Les cellules peuvent influencer par ce mécanisme le développement de leurs voisines.

Les scientifiques des années quarante et cinquante savaient déjà que l'ajout d'extraits de sang ou d'organes à des cellules en culture entraînait leur croissance. Ils ignoraient toutefois l'identité des substances actives, tout comme les chercheurs en cancérologie ne comprenaient pas grand-chose à la croissance non régulée des cellules tumorales.

La découverte du facteur de croissance nerveuse

La découverte du facteur de croissance nerveuse (NGF) au début des années cinquante est un exemple fascinant de la façon dont un observateur compétent peut créer un concept à partir d'un chaos apparent. Jusqu'à cette époque, les neurobiologistes expérimentaux ne comprenaient pas comment le développement du système nerveux était régulé pour aboutir à l'innervation complète du corps. Rita Levi-Montalcini a consacré toute sa vie à l'étude du rôle du facteur de croissance nerveuse dans le développement du système nerveux et dans le fonctionnement des neurones adultes. La biologiste du développement Rita Levi-Montalcini, qui a quitté son Italie natale au début des années cinquante pour rejoindre le laboratoire de Viktor Hamburger à Saint-Louis aux États-Unis, a montré en 1952 que la transplantation de tumeurs de souris dans des embryons de poussins induisait une forte croissance du système nerveux de l'embryon, en particulier des nerfs sensoriels et des nerfs sympathiques. Comme cette croissance ne nécessitait pas de contact direct entre la tumeur et l'embryon de poussin, Rita Levi-Montalcini a conclu que la tumeur libérait un facteur favorisant la

croissance nerveuse qui avait une action sélective sur certains types de nerfs. Suite à cette découverte, Rita Levi-Montalcini s'est tournée vers un système de culture cellulaire plus sensible afin de mesurer l'activité du facteur de croissance nerveuse dans différents extraits. Ce facteur s'est avéré être une substance biologique extrêmement puissante. Une cellule nerveuse sensorielle ou sympathique réagit en trente secondes à l'ajout de quantités infimes du facteur. Un milliardième de gramme de facteur de croissance nerveuse par millilitre de milieu de culture exerce un puissant effet de stimulation de la croissance. Quelques minutes après l'ajout du facteur, des fibres nerveuses commencent à pousser à partir du ganglion, qui ressemble après une journée d'exposition au facteur à un soleil entouré de rayons (fig. 1). Ce test biologique de détection du facteur de croissance nerveuse a ouvert la voie à l'étape suivante dans cette voie : l'identification de la substance active qui favorise la croissance des nerfs.

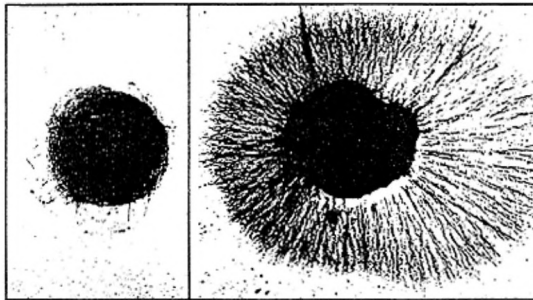


FIG. 1 – L'essai biologique classique pour la mesure du facteur de croissance nerveuse (NGF) a été développé par Rita Levi-Montalcini. Un ganglion sensoriel disséqué à partir d'un embryon de poussin est cultivé en présence de l'extrait à mesurer. La croissance des fibres nerveuses du ganglion de poussin est déterminée après 24 heures. La concentration la plus faible de l'extrait qui provoque un halo de fibres nerveuses (figure de droite) contient 1 unité biologique de NGF. Cela équivaut à une concentration d'environ 10 nanogrammes de NGF par millilitre de milieu de culture ($10 \text{ ng} = 1/100\,000$ de milligramme). Le ganglion de gauche a été incubé sans NGF dans le milieu et est en train de mourir. Cette figure a été publiée dans *Scientific American*, n° 240, 1979, p. 48.

La caractérisation du facteur de croissance nerveuse

En 1953, le biochimiste Stanley Cohen a rejoint le groupe de recherche à Saint-Louis. Trois ans plus tard, ce groupe a purifié un extrait de tumeur de souris favorisant la croissance nerveuse et contenant à la fois des protéines et des acides nucléiques. Pour déterminer lequel de ces composants était actif, Stanley Cohen a ajouté du venin de serpent contenant une forte concentration d'une enzyme qui dégrade les acides nucléiques. À sa grande surprise, le venin de serpent stimulait la croissance nerveuse plus que la tumeur elle-même. Ajouté seul au milieu d'incubation, le venin de serpent induit une énorme croissance des fibres nerveuses sympathiques. Le groupe a exploité cette découverte inattendue en recherchant systématiquement la présence de facteur de croissance nerveuse dans divers tissus. En 1958, il a découvert une autre source riche en ce facteur : une glande salivaire chez la souris mâle.

Grâce au venin de serpent et à l'extrait de glande salivaire, Stanley Cohen a pu purifier le facteur de croissance nerveuse et produire des anticorps contre ce facteur. Tout comme le facteur de croissance nerveuse induit la croissance nerveuse, l'ajout d'anticorps anti-NGF au milieu d'incubation l'inhibe. On sait maintenant que la structure chimique du facteur de croissance nerveuse est constituée de 118 acides aminés. Deux de ces chaînes s'assemblent pour former une molécule biologiquement active.

Ces avancées ont constitué une étape importante pour la neurobiologie du développement. Pour la première fois, des substances de signalisation définies chimiquement ont pu être utilisées dans la recherche de mécanismes de régulation du développement neuronal.

Le facteur de croissance nerveuse est nécessaire à la survie des cellules nerveuses

Le facteur de croissance nerveuse est présent chez les mammifères, les oiseaux, les reptiles, les amphibiens et les poissons. De nombreux types de cellules de ces espèces synthétisent et libèrent du facteur de croissance nerveuse au cours du développement. Ce mécanisme stimule la croissance des fibres nerveuses. Les fibres nerveuses se développent en direction de la source de NGF, qui est absorbé par les extrémités des fibres et transporté vers le corps de la cellule nerveuse. On peut imaginer que les tissus attirent les fibres nerveuses vers eux en envoyant du NGF.

Un excès de cellules nerveuses sensorielles et sympathiques est produit au cours du développement. Seules celles qui établissent un contact avec un organe cible qui produit du NGF survivent. Le génie génétique moderne a permis de caractériser le gène du NGF chez l'homme et chez l'animal. Les techniques d'hybridation identifiant l'ARN messager du facteur de croissance nerveuse ont permis de cartographier les tissus qui synthétisent ce facteur. Le génie génétique permet également de recombiner le facteur de croissance nerveuse, ce qui ouvre la voie à son application future en médecine clinique.

La découverte du facteur de croissance épidermique

Au cours de ses études sur le facteur de croissance nerveuse, Stanley Cohen a observé une accélération inattendue du développement lorsqu'il a injecté un extrait de glande salivaire à des souris nouvelles. Les souris présentaient une ouverture précoce des paupières et une éruption dentaire. L'explication était que l'extrait de glande salivaire contenait un autre facteur de croissance que le NGF. Cohen a appelé cette substance « facteur de croissance épidermique » (EGF) parce qu'elle pouvait stimuler la prolifération des cellules épithéliales de la peau et de la cornée. Il a produit des anticorps contre l'EGF, comme il l'avait fait précédemment contre le NGF.

Au cours des années suivantes, Cohen a purifié et déterminé la séquence d'acides aminés de l'EGF (fig. 2). Pour la première fois, les scientifiques disposaient d'un facteur qui stimulait la croissance des cellules épithéliales et permettait d'étudier le processus de croissance. Cohen et ses collègues ont découvert que l'EGF renforçait une cascade d'événements comprenant la stimulation du transport du glucose et des acides aminés, l'activation de la synthèse des protéines et l'initiation de la synthèse de l'ADN et de la réplication cellulaire. Dans des études ultérieures, Cohen et d'autres ont montré que l'EGF stimulait la croissance d'une grande variété de cellules, notamment les fibroblastes, les cellules hépatiques et les cellules vasculaires, ainsi que les cellules endocrines de la thyroïde, des ovaires et de l'hypophyse.

La présence de sites de liaison spécifiques, appelés « récepteurs », à la surface des cellules cibles était une condition préalable à l'action de l'EGF. Ces récepteurs captent l'EGF et le complexe EGF-récepteur pénètre dans la cellule. Une étape importante des événements conduisant à l'action biologique de l'EGF est la phosphorylation d'un acide aminé particulier, la tyrosine, sur le récepteur de l'EGF.

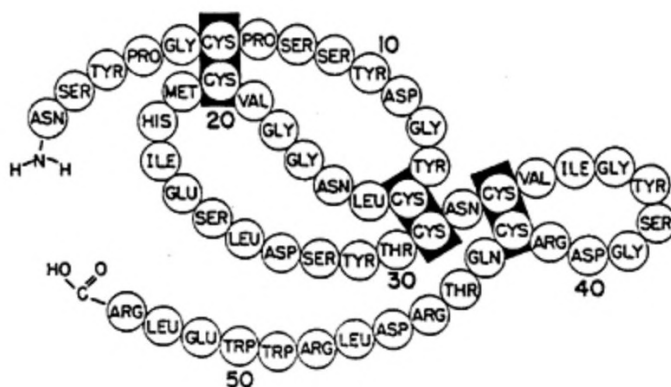


FIG. 2 – La séquence d'acides aminés du facteur de croissance épidermique avec l'emplacement des liaisons disulfures. La figure a été publiée dans *J. Biol. Chem.*, n° 248, 1973, p. 7670.

La découverte de l'autophosphorylation spécifique de la tyrosine du récepteur a constitué une percée dans notre compréhension de la manière dont un signal provenant de l'extérieur atteint l'intérieur de la cellule. On a montré ensuite que cet événement était une voie générale par laquelle de nombreux facteurs de croissance exerçaient leurs effets.

La connaissance de la régulation de la croissance cellulaire normale a permis de mieux comprendre la transformation des cellules et la croissance des tumeurs. L'étude de certaines tumeurs induites par des virus a permis de découvrir des gènes particuliers, appelés « oncogènes », qui jouent un rôle dans la transformation des cellules. Parmi ces oncogènes, il en est un qui code pour la synthèse d'une protéine présentant une homologie avec le récepteur de l'EGF. Un autre oncogène présente des similitudes avec un facteur de croissance des plaquettes (PDGF), découvert ultérieurement. Comme c'est souvent le cas, une meilleure connaissance des événements normaux a conduit à une meilleure compréhension de la maladie.

La recherche d'autres facteurs de croissance

Différents groupes de recherche ont isolé et caractérisé plusieurs facteurs de croissance au cours de la dernière décennie. La somato-

médine, qui intervient dans l'effet de stimulation de la croissance de l'hormone de croissance, a par exemple été isolée à partir du plasma humain. On a aussi isolé le facteur de croissance des plaquettes et montré qu'il stimulait la croissance des cellules mésenchymateuses. On a isolé l'interleukine-2 et montré qu'elle favorisait la croissance des lymphocytes du système immunitaire. On a isolé le facteur de croissance des cellules endothéliales à partir de tumeurs et montré qu'il présentait des similitudes avec le facteur de croissance des fibroblastes.

Tous les groupes de recherche qui ont découvert de « nouveaux » facteurs de croissance ont suivi les traces de Levi-Montalcini et Cohen. Dans le domaine de la recherche sur les facteurs de croissance et leur action biologique, Levi-Montalcini et Cohen ont créé une école scientifique qui compte de plus en plus d'adeptes.

Applications cliniques du facteur de croissance nerveuse et du facteur de croissance épidermique

La clarification des mécanismes qui régulent la croissance et la survie des cellules ainsi que leur différenciation est d'un grand intérêt pour la science fondamentale. Ces connaissances devraient cependant améliorer notre compréhension de la pathogenèse de plusieurs troubles cliniques tels que les malformations et les erreurs de développement, les changements dégénératifs tels que ceux qui se produisent dans la démence sénile, les retards de cicatrisation, la dystrophie musculaire ainsi que les maladies tumorales.

La possibilité d'améliorer le processus de réparation après une lésion des nerfs périphériques et dans le système nerveux central est un domaine d'avenir important pour le traitement par le NGF. La découverte récente du NGF dans le cerveau a suscité de grandes espérances. Une voie importante dans le cerveau, avec l'acétylcholine comme substance transmettrice, semble être sensible au NGF.

Des études réalisées sur des animaux ont montré que l'EGF améliore la cicatrisation des plaies de la peau et de la cornée. Les quantités limitées d'EGF humain ont restreint son utilisation chez l'Homme. Ce n'est que maintenant qu'il est possible de produire de l'EGF recombinant que des essais cliniques ont commencé. On peut s'attendre à une application future de l'EGF pour améliorer la réparation des plaies de la peau et de la cornée, par exemple par une application locale après un accident ou une intervention chirurgicale. L'autotransplantation de la peau serait améliorée si les cellules épithéliales pouvaient être cultivées

rapidement en dehors du corps à l'aide de l'EGF. Il serait également possible que des antagonistes de l'EGF ou des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'EGF à la surface des cellules puissent être utiles dans le traitement des tumeurs dans lesquelles un dérèglement de l'EGF ou du récepteur de l'EGF est impliqué dans leur transformation.

Bibliographie

- LEVI-MONTALCINI (Rita), *Éloge de l'imperfection* (trad. F. Isidori), Paris, Plon, 1989.
- LEVI-MONTALCINI (Rita), *La science citoyenne*, Paris, Éditions EshelL, 1994.
- LEVI-MONTALCINI (Rita), *Ton avenir : un prix Nobel s'adresse aux jeunes* (trad. B. Propetto Marzi), Paris, Odile Jacob, 1995.
- LEVI-MONTALCINI (Rita), *Contre vents et marées* (trad. B. Propetto Marzi), Paris, Odile Jacob, 1998.
- LEVI-MONTALCINI (Rita), *L'atout gagnant* (trad. C. Marin), Paris, Robert Laffont, 1999.

La diversité des anticorps

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1987 à Tonegawa Susumu

« pour la découverte des principes génétiques à l'origine de la diversité des anticorps ».

Résumé

L'homme est entouré de virus, de bactéries et d'autres micro-organismes qui constituent une menace pour la vie et la santé. Lorsque ces agents contagieux pénètrent dans l'organisme, ils sont reconnus et attaqués par les défenses immunitaires. Les anticorps sont des outils importants dans la reconnaissance de cette grande variété d'intrus. Ils sont produits par des globules blancs appelés « lymphocytes B ». Les parties des micro-organismes contre lesquelles les anticorps réagissent sont appelées « antigènes ». Le nombre d'antigènes différents que l'organisme peut rencontrer est énorme. Nous avons affaire à des centaines de millions de substances, toutes dotées d'une structure particulière. Curieusement, nos défenses immunitaires disposent d'anticorps capables d'identifier toutes ces molécules et de commencer à les contre-attaquer, des centaines de millions d'anticorps différents qui sont prêts dans l'organisme avant même d'avoir vu l'antigène contre lequel ils peuvent réagir !

Cette fabuleuse capacité de variation des anticorps est connue depuis quelques décennies. Le contexte génétique qui permet cette variation était cependant une énigme non résolue. La structure des anticorps est déterminée par les gènes, mais comme le génome humain ne contient qu'environ cent mille gènes, il semblait déraisonnable qu'ils puissent permettre la production d'un milliard d'anticorps différents.

L'homme qui a expliqué ce mystère est le scientifique japonais Tonegawa Susumu. Dans une étude révolutionnaire publiée en 1976, Tonegawa a pu montrer grâce à une série d'expériences ingénieuses comment des parties du génome de la cellule (ADN) sont redistribuées lors de la différenciation d'une cellule embryonnaire en un lymphocyte B producteur d'anticorps. Au cours des deux années suivantes, Tonegawa a complètement dominé ce domaine de recherche. Il a pu expliquer de manière de plus en plus détaillée comment les parties du génome qui

donnent naissance aux anticorps sont déplacées afin de permettre à chaque lymphocyte B de produire son propre anticorps.

Les découvertes de Tonegawa ont permis d'approfondir nos connaissances sur la structure de nos défenses immunitaires. Elles ouvrent également des possibilités pour améliorer la réponse immunitaire contre les micro-organismes pathogènes par le biais de la vaccination et pour améliorer l'inhibition des réactions immunitaires indésirables.

Les anticorps, des molécule aux multiples visages

Les anticorps sont des protéines dont les éléments constitutifs (les acides aminés) forment normalement quatre chaînes. Deux de ces chaînes (des polypeptides) sont longues et identiques. Les deux autres sont courtes et également identiques. Les quatre chaînes polypeptidiques forment ensemble une molécule symétrique en forme de Y (fig. 1).

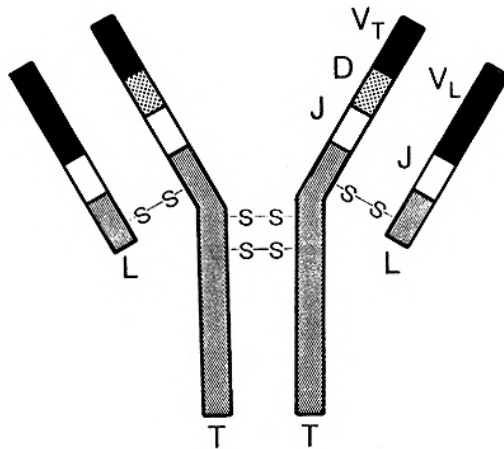


FIG. 1 – Image d'un anticorps composé de deux chaînes polypeptidiques longues (T) et de deux chaînes courtes (L) maintenues ensemble par des ponts disulfures (-S-S-). Les parties variables d'une chaîne longue (V, D et J) et d'une chaîne légère (Y et J) forment ensemble la zone de liaison à l'antigène de l'anticorps.

Chez l'Homme, il existe cinq types différents de chaînes longues auxquelles on a attribué les lettres M, D, G, A et E. La dénomination des

chaînes longues est à la base des noms des cinq classes d'immunoglobulines : IgM, IgD, IgG, etc. Les chaînes courtes sont de deux types : kappa ou lambda. Chaque anticorps possède soit deux chaînes kappa, soit deux chaînes lambda, quelle que soit sa classe.

Vers la base du Y, il y a une partie constante où la séquence des acides aminés est la même dans tous les anticorps appartenant à la même classe. Les extrémités extérieures des deux bras du Y présentent toutefois une variation significative de la séquence d'acides aminés lorsque l'on compare différents anticorps. Dans cette partie variable, il y a trois zones où la variation est très importante. Ces zones constituent les parois d'une « poche » où la substance étrangère, l'antigène, s'insère et se fixe. On peut faire l'analogie entre un anticorps et un homard, les pinces du homard correspondant aux parties de l'anticorps qui se lient à l'antigène.

Par sa forme en Y, l'anticorps est donc doté de deux zones identiques de liaison à l'antigène. Ces zones s'adaptent plus ou moins bien à un antigène particulier. Plus l'adaptation est bonne, plus l'antigène est difficile à saisir et plus la défense est efficace. Comme nous sommes continuellement confrontés à une énorme variété d'antigènes, nous devons également disposer d'un grand nombre de molécules dont les parties variables s'adaptent à différents antigènes.

La partie constante de l'anticorps contient également des fonctions biologiques importantes. Après la liaison de l'anticorps à un antigène à la surface par exemple d'un virus (fig. 2), l'anticorps est modifié de manière à ce que sa partie constante active des éléments importants de la défense immunitaire. Il s'agit notamment du système du complément, qui peut percer directement des trous dans les bactéries et autres micro-organismes et qui attire également des globules blancs tels que les macrophages (des « gros mangeurs ») et les granulocytes sur le champ de bataille.

La richesse de la variété, une équation qui cloche

Les anticorps sont produits par un type particulier de globules blancs appelés « lymphocytes B », dont le nombre s'élève à mille milliards de cellules (10^{12}) chez un être humain adulte. Étant donné qu'un lymphocyte B ne peut produire que son propre anticorps, le nombre d'anticorps différents chez un individu ne peut théoriquement pas dépasser celui du nombre de lymphocytes B.

L'information sur la façon dont les anticorps doivent être construits

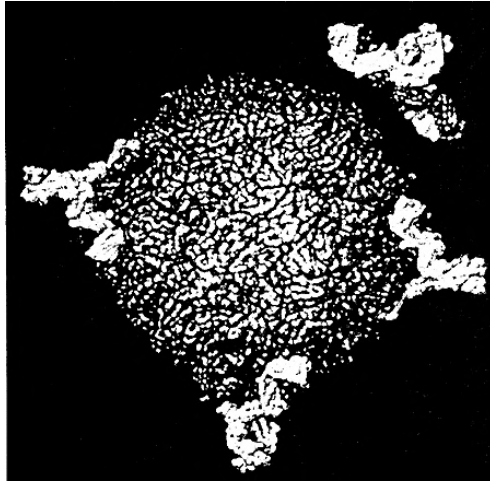


FIG. 2 – Un virus de la poliomyélite est attaqué par quatre anticorps IgG. Cette attaque détruit la capacité infectieuse du virus. C'est principalement grâce à ce mécanisme que le vaccin contre la poliomyélite fonctionne.

se trouve dans le génome des lymphocytes B. Selon une hypothèse, il existerait dans ce génome un gène responsable de chaque type de chaîne polypeptidique de l'anticorps. Mais le problème est que la défense immunitaire contient des centaines de milliers de fois plus de types d'anticorps différents qu'il n'y a de gènes dans les lymphocytes B. L'équation ne correspondait tout simplement pas à la réalité et l'hypothèse a dû être abandonnée. Elle a été remplacée par une autre qui expliquait la capacité presque illimitée de variation des anticorps par des modifications de l'ADN du lymphocyte B au cours du développement de l'individu.

Tonegawa Susumu est celui qui a finalement répondu à la question de savoir comment le matériel génétique des lymphocytes B pouvait suffire à créer les structures d'un nombre apparemment infini d'anticorps différents. En 1976, il a pu montrer de manière convaincante et élégante comment différents gènes d'immunoglobuline, qui étaient éloignés les uns des autres dans la cellule embryonnaire du lymphocyte B, se rapprochaient. Au cours du développement des cellules germinales (spermatozoïdes et ovules) en lymphocytes B producteurs d'anticorps, les

gènes formant les immunoglobulines sont redistribués en conséquence. Au cours d'expériences ultérieures, Tonegawa a pu préciser comment les différentes parties du génome se sont déplacées, se sont recombinées et ont même pu être « perdues » pour finalement donner naissance à l'ADN que l'on trouve dans le lymphocyte B mature.

Chez l'Homme, les gènes des chaînes longues sont présents sur le chromosome 14, ceux des chaînes kappa sur le chromosome 2 et ceux des chaînes lambda sur le chromosome 22. Grâce au travail novateur de Tonegawa, nous savons aujourd'hui combien de gènes d'immunoglobuline il y a chez l'Homme, comment ils sont assemblés et comment ils peuvent donner naissance à ce grand nombre d'anticorps différents.

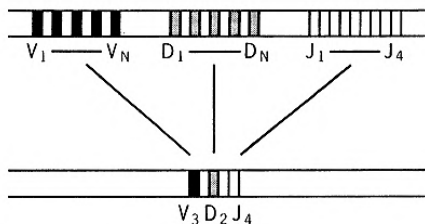


FIG. 3 – *Redistribution des gènes d'immunoglobuline pour la chaîne longue au cours du développement d'une cellule embryonnaire (en haut) en lymphocyte B producteur d'anticorps (en bas). Les gènes de chaque groupe V, D et J sont réunis dans la forme finale du gène de fonctionnement de la partie variable de la chaîne longue d'un anticorps.*

L'économie par le gaspillage

Nous savons aujourd'hui que trois groupes de gènes participent à la création de la partie variable de la chaîne longue, c'est-à-dire la partie qui, avec la partie variable de la chaîne courte, est spécifique de chaque anticorps. Ces gènes sont appelés V, D et J (fig. 3). La chaîne courte possède les gènes V et J. Chez l'Homme, le nombre de gènes Y différents pour les chaînes longues est d'environ 200, auxquels il faut ajouter environ 20 gènes D et 4 gènes J. Lorsqu'il s'agit de créer le gène fonctionnel d'un anticorps, un seul gène V, D et J est tiré au sort parmi les trois groupes de gènes. Ce processus peut être comparé à une loterie (fig. 4) qui donne $200 \times 20 \times 4 = 16\,000$ parties variables différentes.



FIG. 4 – *La plaque d'immatriculation d'une voiture avec son numéro d'immatriculation unique produit par tirage au sort peut illustrer le processus qui conduit à la création d'un anticorps unique. Ce numéro d'immatriculation est celui de Tonegawa Susumu, le 144^e lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine.*

Les gènes V, D et J sont assemblés de manière irrégulière, ce qui accroît encore la richesse de la variation. Et comme les gènes V et D sont souvent différents lorsqu'ils sont hérités de notre père et de notre mère, cela signifie que l'on a déjà créé la possibilité de quelque cinq millions de formes différentes de la partie variable de la chaîne longue. En outre, la chaîne légère contribue avec plus de dix mille variantes. Au final, les possibilités de variation se chiffrent en milliards.

Nous sommes donc bien préparés à une rencontre avec n'importe quel antigène possible. Il est probable que seule une petite partie de la variance des anticorps soit utilisée. Le système immunitaire est extrêmement économique lorsqu'il utilise l'ADN de l'individu. Dans le même temps, un grand nombre de lymphocytes sont produits et seuls quelques-uns d'entre eux devront participer à la défense immunitaire de l'organisme. L'économie dans l'utilisation de l'ADN est donc combinée à un gaspillage apparent de cellules. Ceci est cependant nécessaire pour maintenir l'état d'alerte élevé qui est requis contre d'éventuelles nouvelles infections.

Les découvertes de Tonegawa expliquent le contexte génétique qui permet l'énorme richesse de variation parmi les anticorps. Au-delà d'une connaissance plus approfondie de la structure de base du système immunitaire, ces découvertes auront une importance dans l'amélioration des traitements immunologiques de différents types, comme par exemple l'application des vaccinations et l'inhibition des réactions pendant la transplantation. Un autre domaine d'importance est celui des maladies dans lesquelles les défenses immunitaires de l'individu s'attaquent aux propres tissus de l'organisme, ce que l'on appelle les maladies auto-immunes.

De nouveaux traitements médicamenteux

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1988 à James W. Black, Gertrude B. Elion et George H. Hitchings

« pour la découverte de principes importants pour les traitements médicamenteux ».

Résumé

Les découvertes récompensées par le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année concernent des principes importants pour les traitements médicamenteux, principes qui ont abouti à la mise au point d'une série de nouveaux médicaments.

James W. Black a identifié le grand potentiel pharmacothérapeutique des médicaments qui bloquent les récepteurs et a développé en 1964 le premier médicament cliniquement utile qui bloque les récepteurs bêta, le propranolol. Ce type de médicament est aujourd'hui utilisé dans le traitement des maladies coronariennes (angine de poitrine, infarctus du myocarde) et de l'hypertension. En 1972, Black a caractérisé un nouveau groupe de récepteurs de l'histamine, les récepteurs H_2 , et a ensuite mis au point le premier antagoniste des récepteurs H_2 cliniquement utile, la cimétidine. Une nouvelle méthode de traitement de l'ulcère gastroduodéal a ainsi été introduite.

Gertrude Elion et George Hitchings, qui collaborent depuis 1945, ont mis en évidence des différences dans le métabolisme des acides nucléiques entre les cellules humaines normales, les cellules cancéreuses, les protozoaires, les bactéries et les virus. Sur la base de ces différences, une série de médicaments a été mise au point pour bloquer la synthèse des acides nucléiques dans les cellules cancéreuses et les organismes nuisibles sans endommager les cellules humaines normales. Au fil des ans, la philosophie de recherche d'Elion et de Hitchings a servi de base au développement de nouveaux médicaments contre diverses maladies. En 1950 et 1951, ils ont mis au point la thioguanine et la 6-mercaptopurine contre la leucémie et la pyriméthamine contre le paludisme. L'azathioprine, un médicament qui prévient le rejet des organes transplantés, et l'allopurinol, utilisé dans le traitement de la goutte, ont été mis au point respectivement en 1957 et en 1963. Une découverte importante

a été que les effets chimiothérapeutiques de la pyriméthamine et de la triméthoprine étaient nettement renforcés par les sulfamides. Une application récente et réussie de leurs idées de recherche est l'aciclovir (1977), le premier médicament efficace dans le traitement des infections par le virus de l'herpès.

De nouveaux principes pour les traitements médicamenteux

Les découvertes récompensées par le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année concernent le développement de nouveaux médicaments qui sont devenus essentiels dans le traitement d'un certain nombre de maladies, principalement l'ischémie myocardique (angine de poitrine), l'hypertension, l'ulcère gastroduodéal, la leucémie, la goutte et les maladies infectieuses. Cependant, les travaux de recherche menés par Black, Elion et Hitchings ont eu une importance plus fondamentale. Alors que le développement de médicaments reposait auparavant principalement sur la modification chimique de produits naturels, ils ont introduit une approche plus rationnelle fondée sur la compréhension des processus biochimiques et physiologiques de base.

La découverte par Black de médicaments sélectifs pour des récepteurs

Pendant longtemps, on n'a pas compris comment les molécules de signalisation que sont l'épinéphrine et la norépinéphrine pouvaient avoir un effet contractile et relaxant sur les muscles lisses (fig. 1). Dès 1948, le regretté scientifique américain Raymond Ahlqvist a suggéré que ces effets d'apparence étonnante des catécholamines étaient dus à des récepteurs différents dans les organes cibles, qu'il a appelés « récepteurs alpha et bêta ». On connaissait déjà des substances qui stimulaient sélectivement ces récepteurs (les agonistes) ainsi que des médicaments qui inhibaient les effets liés aux récepteurs alpha (les antagonistes).

La théorie des récepteurs d'Ahlqvist a incité Black et ses collègues à développer de manière systématique des substances capables de bloquer les récepteurs bêta. Black a été le premier à comprendre que le développement d'un médicament qui bloque les récepteurs bêta et qui soit cliniquement utile pourrait introduire un nouveau principe pharmacothérapeutique dans le traitement des maladies coronariennes (angine de poitrine). Les médicaments précédemment utilisés agissaient en augmentant le transport de l'oxygène vers le cœur. L'idée de Black était au

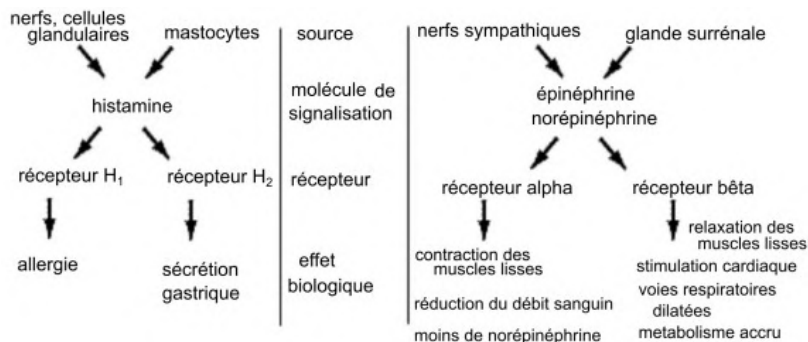


FIG. 1 – Les médicaments sélectifs pour certains récepteurs bloquent certains effets d'une molécule de signalisation et n'en modifient pas d'autres. La figure montre comment les molécules de signalisation sont libérées (source) et affectent différents types de récepteurs. Il en résulte des effets biologiques différents. Les antagonistes H₂ découverts par Black inhibent sélectivement la sécrétion gastrique, tandis que les antagonistes des récepteurs bêta inhibent les effets cardiaques et pulmonaires de l'épinéphrine et de la norépinéphrine.

contraire de diminuer la demande en oxygène du cœur en bloquant les récepteurs bêta et donc la charge de travail du cœur. Un composé qui bloquait les récepteurs bêta avait été mis au point par d'autres chercheurs en 1958, mais il n'était adapté qu'aux études expérimentales sur les animaux. En se basant sur la molécule d'isoprénaline, Black et ses collègues ont réussi à mettre au point les premiers antagonistes des récepteurs bêta cliniquement utiles, le pronéthanolol (en 1962) et le propranolol (en 1964).

Les essais cliniques du propranolol ont démontré de manière convaincante que les idées de Black étaient correctes. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta ont ensuite été largement utilisés dans le traitement de l'angine de poitrine et des affections avec tachycardie et tachyarythmie. On a ensuite découvert que ces médicaments étaient également efficaces dans le traitement de l'hypertension et dans la réduction de la mortalité liée à l'infarctus du myocarde (fig. 2).

Le développement du propranolol n'a pas seulement eu une importance clinique, il a également permis de lancer des études à caractère fondamental sur le rôle physiologique des récepteurs bêta. Ces récepteurs ont ensuite été divisés en deux classes, bêta₁ et bêta₂, chacune

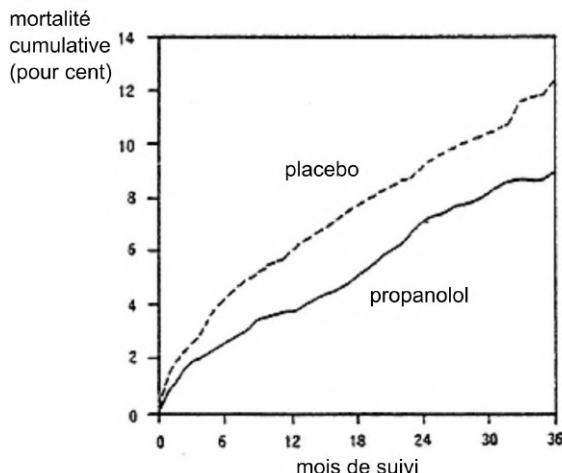


FIG. 2 – Une importante cohorte de patients a été traitée avec du propranolol ou un placebo afin de réduire la mortalité après un infarctus du myocarde. La mortalité était significativement plus faible dans le groupe traité au propranolol. Tiré de JAMA, n° 247, 1982, p. 1707.

pouvant être influencée par différents médicaments.

Peu après la découverte du propranolol, Black s'est intéressé aux effets de l'histamine, qui ne pouvaient être bloqués que partiellement par les antihistaminiques connus à l'époque. Ainsi, l'effet stimulant de l'histamine sur la sécrétion d'acide gastrique n'était pas inhibé par ces médicaments. Par analogie avec ce que l'on savait alors des récepteurs bêta, Black a suggéré l'existence de deux types de récepteurs de l'histamine, les récepteurs H_1 et H_2 (fig. 1). Alors que les premiers étaient bloqués par les antihistaminiques déjà connus, il n'y avait pas d'antagonistes disponibles pour les effets liés aux récepteurs H_2 . À partir de la structure de la molécule d'histamine, Black a mis au point une série de substances qui bloquaient efficacement les effets liés aux récepteurs H_2 , en particulier la sécrétion d'acide gastrique. En 1972, Black et ses collègues ont défini pour la première fois les récepteurs H_2 en utilisant des agonistes et des antagonistes. L'une des premières substances synthétisées, la métiamide, s'est avérée efficace pour guérir l'ulcère gastroduodénal, mais elle provoquait une agranulocytose en de rares occasions. Par la suite (1975), Black a réussi à mettre au point

une autre substance, la cimétidine, qui s'est avérée avoir un effet marqué dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal, mais sans cet effet secondaire.

Le blocage des récepteurs H_2 a introduit un nouveau principe dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal. Une série de nouveaux médicaments avec le même mécanisme d'action a été développée par la suite. En conséquence, la nécessité d'un traitement chirurgical de l'ulcère gastroduodéal a considérablement diminué.

Le développement d'antagonistes sélectifs des récepteurs H_2 a ouvert de nouvelles possibilités pour explorer le rôle physiologique des récepteurs H_2 .

Le tableau 1 résume l'utilisation clinique des principes pour les traitements médicamenteux découverts par Black.

type de médicament	indications
bêtabloquant	ischémie du myocarde (angine de poitrine) réduire la mortalité après un infarctus du myocarde tachycardie ou tachyarythmie hypertension migraine hyperthyroïdie
antagoniste des récepteurs H_2	ulcère gastroduodéal

TAB. 1 – *Utilisation clinique des médicaments développés par Black pour bloquer des récepteurs.*

Des études sur la synthèse des acides nucléiques aboutissent à la découverte de nouveaux médicaments

Gertrude Elion et George Hitchings collaborent depuis 1945. Leur idée de départ était de rechercher les différences de métabolisme des acides nucléiques entre les cellules humaines normales, les cellules cancéreuses, les protozoaires, les bactéries et les virus, qui pourraient être utilisées pour développer des médicaments qui bloquent sélectivement la croissance des cellules cancéreuses et des organismes nuisibles. Au fil des ans, cette philosophie de recherche a servi de base à la mise au

point de médicaments contre diverses maladies, notamment la leucémie, le paludisme, les infections virales et la goutte.

Lorsque Elion et Hitchings ont présenté leurs idées à la fin des années quarante, les connaissances sur le métabolisme des acides nucléiques étaient très limitées. On savait cependant que les purines et les pyrimidines étaient incorporées dans les acides nucléiques. Elion et Hitchings ont étudié la croissance de *Lactobacillus casei*, une bactérie qui dépend de l'acide folique ou d'une combinaison de purines (hypoxanthine, guanine) et de pyrimidines (thymine). L'objectif était double : caractériser les voies métaboliques impliquées dans la biosynthèse des acides nucléiques et identifier des antimétabolites dans le métabolisme des acides nucléiques (fig. 3).

Dès 1948, Elion et Hitchings ont découvert une molécule, la diaminopurine, antagoniste de l'adénine, qui inhibe la croissance de *L. casei* (fig. 3). Ils ont également constaté qu'elle avait un effet sur la leucémie induite expérimentalement. Les essais cliniques sur les patients ont d'abord été prometteurs, mais ont dû être interrompus en raison d'effets secondaires toxiques. Stimulés par cette découverte, Elion et Hitchings ont poursuivi leurs recherches qui ont rapidement abouti à deux nouveaux médicaments chimiothérapeutiques, la thioguanine (1950) et la 6-mercaptopurine (1951). En collaboration avec l'institut Sloan-Kettering, la 6-mercaptopurine a été testée chez des patients leucémiques résistants au méthotrexate. Environ un tiers des patients ont réagi en obtenant une rémission complète (1953). Cette découverte a été rapidement confirmée. La 6-mercaptopurine et la thioguanine sont toujours utilisées dans le traitement de la leucémie (tableau 2).

Elion et Hitchings ont tenté d'améliorer les propriétés thérapeutiques de la 6-mercaptopurine en utilisant des composés sulfurés. Le résultat fut l'azathioprine (1957) qui remplaça la mercaptopurine en tant qu'inhibiteur de la réponse immunitaire. Pendant longtemps, l'azathioprine a été le seul médicament disponible pour prévenir le rejet des organes transplantés. Elle est toujours utilisée à cette fin, mais aussi pour le traitement des maladies auto-immunes.

Des tentatives ont également été faites pour prolonger l'effet de la 6-mercaptopurine en bloquant son métabolisme par la xanthine oxydase, qui est impliquée dans la production endogène d'acide urique (fig. 3). En 1963, ces recherches ont débouché sur un nouveau médicament, l'allopurinol, qui bloque la formation d'acide urique et qui est donc utilisé dans le traitement de la goutte primaire et secondaire.

Hitchings et ses collaborateurs ont également mis au point la pyri-

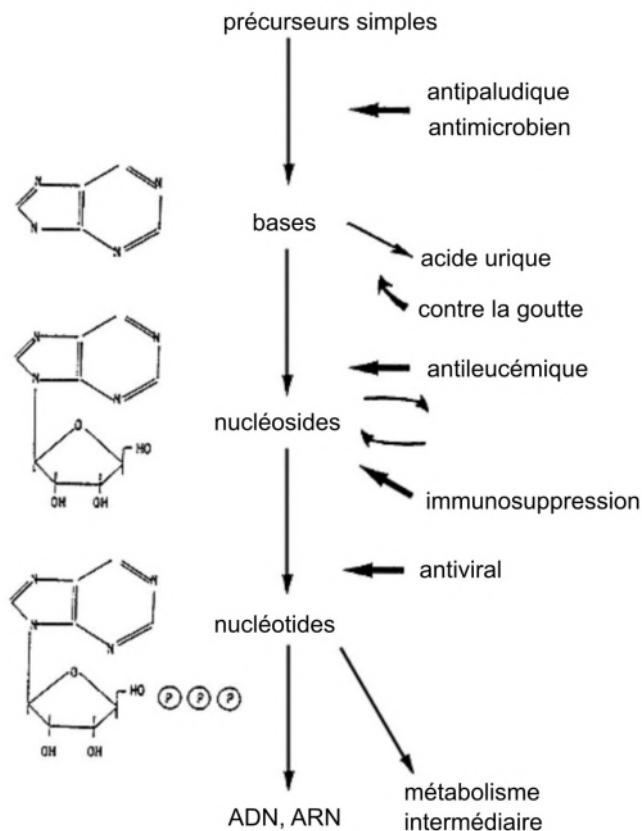


FIG. 3 – Les bases puriques (adénine, guanine et hypoxanthine) sont synthétisées à partir de précurseurs simples. Les nucléosides sont ensuite formés par l'ajout de fragments de sucre (désoxyribose ou ribose), puis convertis en nucléotides par l'ajout de phosphate (mono-, di- et triphosphate). Les nucléotides participent au métabolisme cellulaire et sont les éléments constitutifs de la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Les analogues structurels des substances naturelles peuvent bloquer spécifiquement les différentes étapes du métabolisme. Quelques exemples sont donnés dans la figure.

méthamine (1950) et le triméthoprim (1956), qui se sont révélés efficaces respectivement dans le traitement du paludisme et des infections

bactériennes. Ces deux médicaments ont une forte affinité avec une enzyme, la dihydrofolate réductase, mais la pyriméthamine est deux mille fois plus toxique pour le système enzymatique du parasite du paludisme que pour celui de l'hôte. Le triméthoprime a une affinité cent mille fois plus élevée avec l'enzyme bactérienne qu'avec l'enzyme humaine. Une découverte importante a été que les effets chimiothérapeutiques de ces deux composés étaient nettement renforcés par les sulfamides, des médicaments qui inhibent la synthèse de l'acide folique. Ce principe pharmacothérapeutique est utilisé dans les associations médicamenteuses triméthoprime-sulfa et pyriméthamine-sulfa, utilisées respectivement dans le traitement des infections bactériennes et du paludisme.

Une application plus récente de la philosophie de recherche d'Elion et Hitchings est l'aciclovir, un médicament utilisé dans le traitement des infections par le virus de l'herpès. Dès les années cinquante, ils avaient montré que les antipurines devaient être transformées en nucléotides pour devenir actives dans la cellule. Le virus de l'herpès véhicule des informations qui conduisent à la production d'une nouvelle enzyme qui transforme les nucléosides en nucléotides (thymidine-kinase) dans la cellule infectée. Cette enzyme a une spécificité de substrat bien moindre que l'enzyme normale de la cellule. Par conséquent, l'aciclovir est transformé en son nucléotide correspondant, qui est l'antimétabolite actif, et la croissance du virus est inhibée (fig. 3).

L'aciclovir a été décrit par Elion et ses collègues en 1977 et constitue un exemple moderne de la concrétisation des idées de base de 1950. Une application encore plus récente de ces idées est le développement de l'azidothymidine (AZT), décrit en 1985 par d'autres scientifiques du même institut, et qui est le médicament le mieux documenté à ce jour dans le traitement du SIDA. On peut ajouter que le triméthoprime-sulfa est utilisé dans le traitement du *Pneumocystis carinii*, une complication relativement fréquente du SIDA.

Le tableau 2 résume l'utilisation clinique des médicaments découverts par Elion et Hitchings.

analogues de la purine et de la pyrimidine	indications
6-mercaptopurine	leucémie
azathioprine	prévenir le rejet après une transplantation
	maladies auto-immunes
allopurinol	goutte
	accumulation d'acide urique après un traitement avec des médicaments cytostatiques
aciclovir	infections par le virus de l'herpès
pyriméthamine	paludisme
triméthoprim (souvent en association avec le sulfaméthoxazole)	infections bactériennes des voies urinaires
	infections pulmonaires dues à <i>Pneumocystis carinii</i> (complication liée à une défense immunitaire affaiblie, après une transplantation ou avec le SIDA)

TAB. 2 – *Utilisation clinique des médicaments développés par Elion et Hitchings.*

Les oncogènes rétroviraux

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1989 à J. Michael Bishop et Harold E. Varmus

« pour la découverte de l'origine cellulaire des oncogènes rétroviraux ».

Résumé

La découverte récompensée par le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année concerne l'identification d'une grande famille de gènes qui contrôlent la croissance et la division normales des cellules. Des perturbations dans un ou plusieurs de ces oncogènes (du grec *onkos*, « vrac », « masse ») peuvent entraîner la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale et provoquer un cancer.

Michael Bishop et Harold Varmus ont utilisé un rétrovirus oncogène pour identifier les oncogènes qui contrôlent la croissance dans les cellules normales. Ils ont publié en 1976 une conclusion remarquable : l'oncogène dans le virus ne représentait pas un véritable gène viral mais un gène cellulaire normal que le virus avait acquis au cours de la répllication dans la cellule hôte et qu'il avait ensuite transporté.

La découverte par Bishop et Varmus de l'origine cellulaire des oncogènes rétroviraux a eu une influence considérable sur notre connaissance des mécanismes de développement des tumeurs. Plus de quarante oncogènes différents ont été mis en évidence jusqu'à présent. Cette découverte a également permis de mieux comprendre les systèmes de signalisation complexes qui régissent la croissance normale des cellules.

Découverte d'oncogènes cellulaires par l'utilisation de rétrovirus

Le terme « oncogène » a été introduit au milieu des années soixante pour désigner des parties spéciales du matériel génétique de certains virus. On pensait que cette partie du matériel génétique pouvait diriger la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale sous l'influence d'autres parties du matériel génétique viral par des effets

chimiques ou physiques. La théorie favorite de l'époque était que la transmission d'oncogènes de cellule à cellule par le virus était à l'origine de toutes les formes de cancer. Ce point de vue s'est par la suite avéré inexact.

La première découverte d'un virus oncogène a été faite en 1916 par Peyton Rous, qui travaillait à l'institut Rockefeller de New York. Cinquante ans plus tard, Rous a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine. Le virus de Rous, comme fut nommé plus tard l'agent infectieux, fait partie d'une grande famille de virus, les rétrovirus. Le matériel génétique de ces virus est l'ARN (acide ribonucléique). Cet ARN peut être transcrit en ADN (acide désoxyribonucléique) par une seule enzyme du virus, la transcriptase inverse. Le prix Nobel de physiologie ou médecine a été attribué en 1975 à David Baltimore, Renato Dulbecco et Howard Temin en partie pour la découverte de cette enzyme.

La transcription inverse du matériel génétique du virus en ADN a pour conséquence importante qu'il peut s'intégrer dans l'ADN chromosomique des cellules. C'est en étudiant le virus de Rous que les lauréats de cette année, Michael Bishop et Harold Varmus, ont pu mettre en évidence en 1975 la véritable origine des oncogènes. Ils ont utilisé une variante du virus de Rous qui contenait un gène oncogène (fig. 1) et une autre variante dépourvue de ce gène. En utilisant ces virus, ils ont réussi à construire une sonde à acide nucléique qui identifiait sélectivement l'oncogène. Cette sonde a été utilisée pour rechercher le matériel génétique correspondant dans l'ADN de différentes cellules. On a alors constaté que du matériel semblable à un oncogène pouvait être détecté dans différentes espèces de tout le règne animal et même dans des organismes simples ne comprenant que quelques cellules. En outre, on a montré que le gène avait une position fixe dans les chromosomes d'une certaine espèce et que le gène, lorsqu'il constituait une partie du matériel génétique cellulaire, était divisé en fragments (gène mosaïque, voir fig. 1).

Ces résultats ont conduit à la conclusion remarquable que l'oncogène dans le virus ne représentait pas un véritable gène viral, mais un gène cellulaire que le virus avait récupéré au cours de sa répllication dans les cellules et qu'il avait emporté avec lui. Il s'est avéré que ce gène cellulaire avait une fonction centrale dans les cellules. Il contrôle leur croissance et leur division.

Ces études de l'anormal, c'est-à-dire de l'état pathologique, ont permis d'élucider des fonctions cellulaires normales essentielles, une situation qui n'est pas rare dans la recherche biomédicale. La découverte

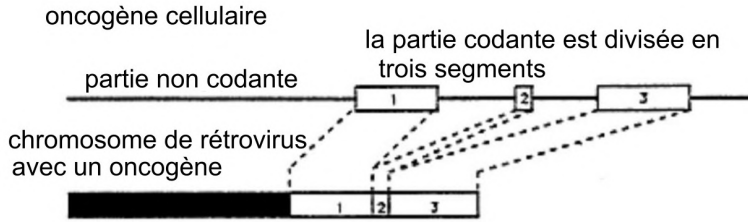


FIG. 1 – *Différence entre un oncogène dans un virus et dans une cellule. Dans les rétrovirus responsables de tumeurs, il existe un segment distinct d'acide nucléique à effet transformant dérivé d'une cellule. Le gène cellulaire est divisé (gène mosaïque) alors que l'oncogène du virus est continu.*

initiale d'un oncogène cellulaire a conduit à une recherche intensive d'autres gènes similaires. Le développement fulgurant de ce domaine de recherche a conduit à l'identification de plus de quarante oncogènes différents qui dirigent différents événements dans les systèmes complexes de signalisation qui régulent la croissance et la division des cellules. Toute modification d'un ou de plusieurs de ces oncogènes peut entraîner un cancer.

Des interactions cellulaires équilibrées : une merveille biologique

Les structures multicellulaires symétriques et asymétriques se développent à partir de l'ovule fécondé par un processus de différenciation sur lequel nous n'avons que des connaissances limitées. Chez l'individu pleinement développé, des conditions soigneusement équilibrées prévalent. La détérioration d'un organe déclenche des processus de réparation sophistiqués qui permettent de rétablir l'état initial de l'organe. Toutefois, si une seule cellule échappe au réseau de contrôle de la croissance, il peut en résulter une prolifération locale anormale de cellules ou, dans le pire des cas, un cancer impliquant la dissémination de cellules atteintes de folie furieuse.

Le développement d'un cancer est un processus complexe qui implique plusieurs changements consécutifs du matériel génétique. L'étude des gènes cellulaires (proto-oncogènes) correspondant aux

oncogènes viraux a commencé à mettre en lumière les systèmes complexes qui contrôlent la croissance et la division cellulaires normales.

Les produits des oncogènes cellulaires constituent des liens dans les chaînes de signaux qui régulent la croissance et la division des cellules

La régulation de la croissance et de la division des cellules s'est avérée beaucoup plus compliquée qu'on ne le pensait à l'origine. Des oncogènes cellulaires aux propriétés différentes agissent à différents endroits de systèmes de signalisation élaborés (fig. 2). Pour transmettre les signaux d'une cellule à l'autre ou d'une cellule à elle-même, il y a des facteurs de croissance. Ces facteurs apparaissent dans les liquides qui entourent les cellules. Il existe des exemples de produits d'oncogènes, c'est-à-dire de protéines produites dans le cytoplasme, qui peuvent agir comme des facteurs de croissance. On a ainsi découvert que le produit du gène *sis*¹ était étroitement lié à un facteur de croissance précédemment identifié, le facteur de croissance dérivé des plaquettes.

Pour qu'un facteur de croissance puisse interagir avec une cellule, il doit y avoir des structures membranaires (des récepteurs) auxquelles il peut se lier. Il existe plusieurs produits oncogènes qui représentent des récepteurs dans la membrane cytoplasmique des cellules, par exemple *ErbA*, *Fms*, *Kit*. Ces récepteurs ont une activité enzymatique spéciale. Ce sont des kinases qui ont la capacité de phosphoryler un acide aminé, la tyrosine, c'est-à-dire d'ajouter un groupe phosphate. Il existe deux autres groupes de produits oncogènes avec une activité phosphokinase : d'une part la tyrosine/phosphokinase qui n'a pas de fonction réceptrice et qui est située à l'intérieur de la membrane cytoplasmique, d'autre part la sérine/thréonine phosphokinase qui se trouve dans le cytoplasme.

Ainsi, les produits oncogènes fonctionnent comme des maillons dans les chaînes de signaux qui s'étendent de la surface de la cellule au matériel génétique dans le noyau. Dans le cytoplasme, il existe un autre groupe de produits oncogènes appelés « *Ras* » et liés à d'importants facteurs de signaux cellulaires, les protéines *G*.

Il existe enfin un grand nombre de produits oncogènes qui sont situés dans le noyau de la cellule, à savoir *Myc*, *Myb*, *Fos*, *ErbA* et

1. Tous les oncogènes sont identifiés par des abréviations de trois lettres. En outre, les oncogènes cellulaires et viraux sont parfois distingués respectivement par les préfixes *c-* et *v-*, par exemple *c-src* et *v-src*.

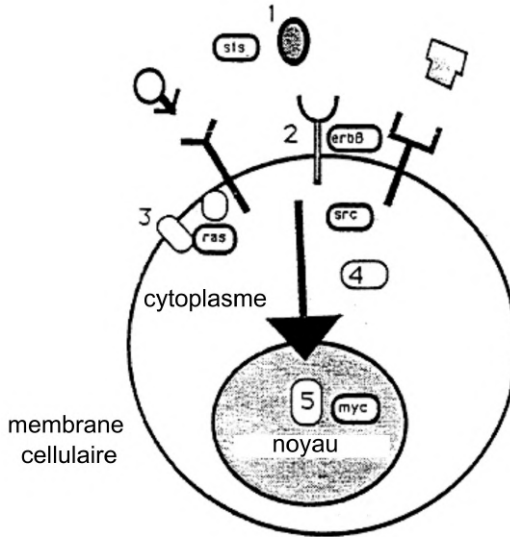


FIG. 2 – Les produits oncogènes sont les maillons d'une chaîne de signaux qui s'étend de la surface cellulaire au matériel génétique dans le noyau de la cellule. Cette chaîne est composée (1) de facteurs de croissance, (2) de récepteurs de facteurs de croissance, (3) de protéines transductrices de signaux dans les membranes cellulaires, (4) de phosphokinases dans le cytoplasme et (5) de protéines transportées du cytoplasme vers le noyau où elles se lient à l'ADN. La localisation de différents produits oncogènes (*Sis*, *ErbB*, *Ras*, *Src*, *Myc*) est indiquée de manière schématique.

d'autres. Ces produits dirigent la transcription de l'ADN en ARN et jouent donc un rôle essentiel dans la sélection des protéines synthétisées par la cellule.

Le cancer : une suite d'événements biologiques complexes

Les modifications du matériel génétique constituent la base du développement de tous les cancers. Il y a en général plusieurs changements consécutifs de ce type qui influencent les différentes étapes des chaînes de signaux décrites ci-dessus. Il ne faut pas par conséquent s'attendre *a priori* à trouver un indice simple sur le mécanisme d'origine du can-

cer. L'application des connaissances croissantes dans le domaine des oncogènes nous permet cependant de commencer à comprendre l'orchestration discordante à l'origine de la croissance cellulaire anormale.

Il est conceptuellement incorrect de parler de « gènes du cancer ». Les circonstances historiques expliquent cependant pourquoi le terme « oncogène » a été introduit avant qu'une désignation des gènes cellulaires normaux correspondants ne soit proposée. Du point de vue du cancer, l'important est de comparer les oncogènes dans les cellules normales et dans les cellules tumorales.

Les oncogènes comme cause de cancer

La majorité des oncogènes ont été découverts dans le cadre d'études expérimentales qui utilisaient des rétrovirus. Dans quelques cas néanmoins, les oncogènes ont été identifiés par l'utilisation d'une autre technique alternative : du matériel génétique a été isolé à partir de cellules tumorales d'origine non virale et transféré à d'autres cellules en culture (transfection). Les cellules recevant l'ADN ont changé de mode de croissance et une caractérisation plus poussée du matériel génétique transféré a révélé la présence d'oncogènes.

On distingue principalement deux formes d'activation des oncogènes. D'une part, l'oncogène cellulaire normal est hyperactif, d'autre part, le produit de l'oncogène est modifié de telle sorte qu'il ne peut plus être régulé normalement. Il existe plusieurs exemples de ces types d'activation des oncogènes.

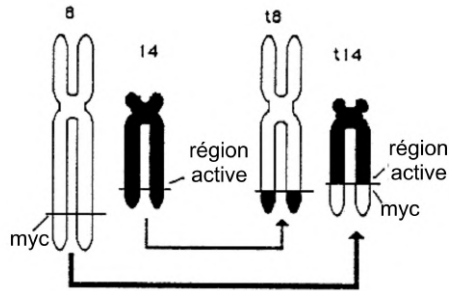
La découverte des oncogènes s'est faite à l'origine, comme nous l'avons dit, par l'utilisation de rétrovirus. Cela implique que des éléments de contrôle génétique dans le virus lui-même peuvent être responsables de l'expression anormale de l'oncogène. Dans de nombreux cas, on a cependant constaté que des altérations de l'oncogène transféré contribuaient à l'accentuation de son expression.

Il existe des rétrovirus dépourvus d'oncogènes qui peuvent néanmoins induire un cancer. Cela est dû au fait que le virus a inséré son matériel génétique (sous forme d'ADN) très près d'un oncogène normal dans le matériel génétique de la cellule. Il peut en résulter une rotation accrue de l'oncogène, ce qui peut entraîner une croissance cellulaire anormale. Le même phénomène peut également se produire en l'absence de rétrovirus. Il y a dans ce cas une réorganisation du matériel génétique de la cellule. Cette réorganisation peut se produire au sein d'un seul chromosome ou par échange de matériel entre les chromo-

somes. La copie répétée d'un oncogène normal peut conduire à son amplification dans le chromosome et, par conséquent, à des quantités accrues du produit de l'oncogène. Dans certaines tumeurs cérébrales, les glioblastomes, on a constaté une amplification du gène *erbB*; une augmentation correspondante de l'activité du gène *Neu* a été observée dans certaines formes de cancer du sein.

On peut observer le même effet lorsqu'il y a un échange réciproque de segments entre les chromosomes (translocation). Ainsi, le gène *myc* normal sur le chromosome 8 a été transloqué sur le chromosome 14 chez de nombreux patients atteints de lymphomes de Burkitt (fig. 3). L'insertion du segment de chromosome contenant le gène *myc* est telle qu'il se trouve à proximité de gènes hyperactifs qui dirigent la synthèse des protéines des anticorps. Le gène *myc* est donc activé. Les translocations chromosomiques sont présentes dans de nombreuses tumeurs. L'analyse des chromosomes peut donc s'avérer très utile pour localiser les changements génétiques dans le génome qui sont critiques pour le développement de la tumeur.

Fig. 3 – Translocation chromosomique dans le lymphome de Burkitt. Des segments ont été échangés entre les chromosomes 8 et 14, ce qui a activé l'oncogène *myc*.



On a observé des oncogènes qui présentent des mutations ponctuelles dans de nombreuses tumeurs. Ces mutations peuvent entraîner des altérations de la composition en acides aminés du gène. Un exemple bien connu d'une telle modification est l'échange de l'acide aminé 12 de la glycine avec la valine dans le gène *ras*, qui a été observé dans des tumeurs humaines. La mutation peut également être un peu plus importante et entraîner l'absence d'une partie de la protéine (délétion). Différents exemples d'oncogènes modifiés dans le matériel tumoral humain sont donnés dans le tableau 1.

oncogène	type de cancer	modification du gène
abl	leucémie myéloïde chronique	translocation
erbB	cancer de l'épiderme	amplification
	glioblastome	amplification
myc	lymphome de Burkitt	translocation
	cancer bronchique à petites cellules	amplification
L-myc	cancer bronchique à petites cellules	amplification
N-myc	neuroblastome	amplification
ras	cancer de la vessie	mutation
K-ras	cancer colorectal	mutation
N-ras	leucémie aiguë myéloïde	mutation
neu	cancer du sein	amplification

TAB. 1 – *Changement dans les oncogènes cellulaires pour les cancers humains.*

L'importance des virus pour le cancer chez l'homme

Le cancer n'est pas une maladie contagieuse. Des agents infectieux comme les virus peuvent cependant contribuer à l'apparition d'un cancer. Ainsi, c'est en utilisant des rétrovirus que la plupart des oncogènes ont été identifiés, les matériaux de départ de ces recherches étant souvent des tumeurs hautement spécialisées obtenues expérimentalement. Il semble probable que les rétrovirus jouent un rôle relativement limité dans le développement du cancer dans des conditions naturelles. Le seul exemple connu chez l'homme où une infection par un rétrovirus contribue à l'apparition d'un cancer est celui des lymphomes associés au HTLV-1 au Japon.

Il existe cependant d'autres types de virus qui peuvent contribuer au développement de tumeurs chez l'homme. Tous ces virus ont l'ADN comme matériel génétique. On peut citer comme exemples les papillomavirus et le virus d'Epstein-Barr, un type de virus de l'herpès. Certains types de papillomavirus jouent un rôle dans le développement du cancer du col de l'utérus, tandis que le virus d'Epstein-Barr est un facteur important dans le développement des lymphomes de Burkitt en Afrique et du cancer du rinopharynx en Asie. Dans tous ces cas, d'autres facteurs que les infections virales sont toutefois nécessaires pour que le cancer se développe.

Les transplantations d'organes et de cellules

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1990 à Joseph E. Murray et E. Donnall Thomas

« pour leurs découvertes sur les transplantations d'organes et de cellules pour le traitement des maladies humaines ».

Résumé

Le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année est décerné pour des découvertes qui ont permis de faire de la transplantation d'organes et de cellules une méthode de traitement des maladies humaines.

Joseph E. Murray a découvert comment maîtriser le rejet après une transplantation d'organe chez l'Homme, tandis que E. Donnall Thomas a réussi à limiter la réaction grave que le greffon peut provoquer chez le receveur, réaction dite « du greffon contre l'hôte ». Thomas a pu montrer en outre que les cellules de la moelle osseuse perfusées par voie intraveineuse étaient capables de repeupler la moelle osseuse et de produire de nouvelles cellules sanguines.

Murray a été le premier à réussir la transplantation d'un rein entre deux jumeaux homozygotes. Il a été le pionnier de la transplantation de reins prélevés sur des personnes décédées et a pu montrer que des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale pouvaient être guéris. Le champ était alors ouvert à la transplantation d'autres organes tels que le foie, le pancréas et le cœur.

Thomas a réussi à transplanter des cellules de la moelle osseuse d'un individu à un autre. La greffe de moelle osseuse peut guérir des maladies héréditaires graves telles que la thalassémie et les troubles du système immunitaire, ainsi que la leucémie et l'anémie aplasique.

Les découvertes de Murray et de Thomas sont cruciales pour des dizaines de milliers de patients gravement malades qui peuvent soit être guéris, soit bénéficier d'une vie décente lorsque les autres méthodes de traitement sont infructueuses.

Historique de la transplantation d'organes et de cellules

L'idée de transplanter des organes d'un être humain à un autre a été évoquée dès l'Antiquité. Des tentatives infructueuses de transplantation d'organes ont été faites dès le début du XX^e siècle. Alexis Carrel, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1912, a conclu qu'il existait une « force biologique » qui empêchait la transplantation réussie d'organes entre individus. À la fin des années quarante, le lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine Peter Medawar a affirmé que cette force biologique « empêchera toujours la transplantation d'un individu à un autre ».

De nombreux chercheurs n'ont pas accepté ce point de vue. Ils ont plutôt essayé de comprendre et de définir la « force biologique » de Carrel, ce qui a donné lieu dans les années cinquante et soixante à la découverte de substances particulières à la surface des cellules, à savoir les antigènes de transplantation appelés « antigènes HLA » (antigènes des leucocytes humains) chez l'Homme. Les antigènes HLA présents à la surface des cellules des organes transplantés sont reconnus par les défenses immunitaires du receveur comme des cellules étrangères. Des cellules immunologiquement actives tentent alors de rejeter le greffon. Après la transplantation de cellules immunologiquement actives, comme dans le cas d'une greffe de moelle osseuse, les cellules du receveur sont également reconnues comme étrangères et le greffon réagit contre les cellules du receveur d'une manière qui peut entraîner la mort. Cette réaction est appelée « réaction du greffon contre l'hôte » et provoque la « maladie du greffon contre l'hôte ». Il est donc devenu essentiel de développer des moyens pour maîtriser ces réactions afin de rendre possible la transplantation d'organes et de cellules.

Les lauréats de cette année ont ouvert la voie à la transplantation chez l'Homme. La découverte que l'irradiation ionisante et les médicaments cytotoxiques inhibent la prolifération cellulaire a permis de supprimer l'activité des cellules immunitaires pendant la transplantation. Joseph E. Murray a montré que l'irradiation totale du corps diminuait le risque de rejet de l'organe transplanté. Plus tard, il a pu montrer qu'un effet encore meilleur était obtenu avec l'azathioprine, un médicament cytotoxique. E. Donnall Thomas a quant à lui réussi à diminuer la réaction du greffon contre hôte en utilisant un autre médicament cytotoxique, le méthotrexate. La voie était ainsi ouverte à la transplantation de cellules de la moelle osseuse.

La transplantation comme méthode de traitement

La transplantation d'organes est une méthode de traitement chirurgical. Un organe prélevé sur un donneur vivant ou décédé doit être traité rapidement. Les cellules immunologiquement actives encore présentes dans les vaisseaux de l'organe doivent être éliminées par lavage. L'organe doit ensuite être inséré chirurgicalement dans le receveur et amené à fonctionner. La réaction de rejet immunologique doit en outre être évitée.

Murray a été le premier à réussir la transplantation d'un rein entre deux jumeaux homozygotes. Par la suite, il a montré qu'il était également possible de le faire entre des individus qui ne sont pas génétiquement identiques. La condition préalable était une immunosuppression optimale. La prévention des rejets s'est ensuite améliorée progressivement. Des dizaines de milliers de transplantations rénales sont réalisées chaque année dans le monde (fig. 1). La survie des greffons s'est améliorée pour atteindre aujourd'hui environ 80 % des reins transplantés (fig. 2).

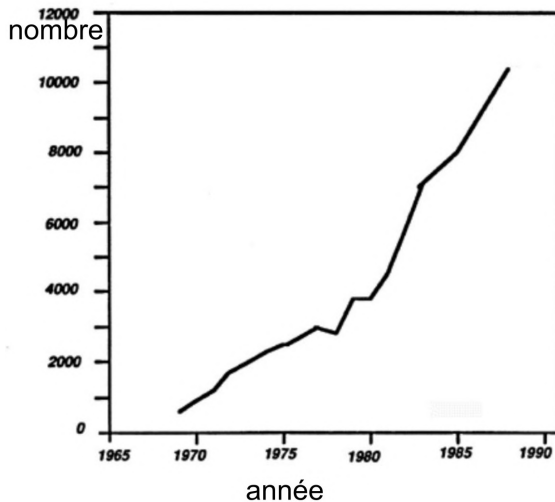


FIG. 1 – Nombre de transplantations rénales de 1965 à 1990. Données obtenues à partir des registres de l'Association européenne de dialyse et de transplantation ou de l'Association rénale européenne.

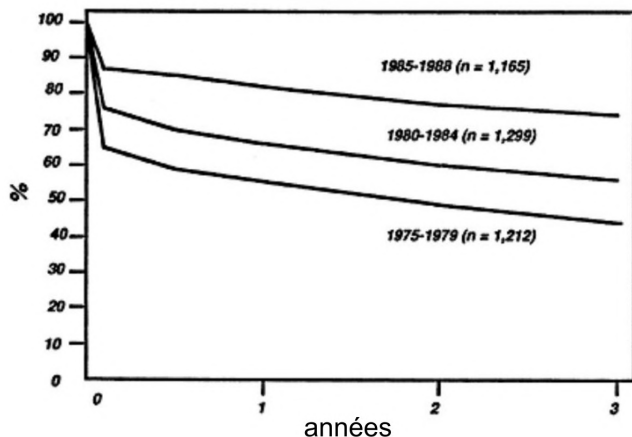


FIG. 2 – Résultats de la transplantation de reins de cadavres. Pourcentage de survie un à trois ans après la transplantation, d'après DISNEY (A.P.S.), dans TERASAKI (P.) *Clinical Transplants* 1989, UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1989.

La technique de transplantation de cellules de la moelle osseuse ne nécessite pas d'intervention chirurgicale. Les cellules de la moelle sont aspirées le plus souvent à partir de la crête iliaque du donneur. Après l'élimination par irradiation totale du corps ou par des médicaments cytotoxiques des cellules de la moelle osseuse et des cellules de défense immunologique du receveur, les cellules de la moelle osseuse prélevées sont perfusées comme dans une transfusion sanguine. Les cellules souches repeuplent la moelle du receveur et donnent naissance à des cellules sanguines et immunologiques actives. Un traitement immunosuppresseur est administré pendant quelques mois pour prévenir ou atténuer la réaction du greffon contre l'hôte. Les cellules immunologiquement actives du donneur finissent par devenir tolérantes, après quoi le traitement peut généralement être interrompu.

Comme la transplantation de cellules de la moelle osseuse signifie que de nouvelles cellules souches donnent continuellement naissance à des cellules sanguines normales, il est possible de guérir des troubles sanguins graves causés par des facteurs héréditaires. Cela est vrai pour les troubles sanguins graves tels que la thalassémie, mais aussi pour d'autres troubles héréditaires causés par des déficiences de la moelle

osseuse ou des cellules immunologiquement actives, comme le déficit immunitaire combiné sévère. Cependant, les indications les plus importantes pour la greffe de moelle osseuse sont aujourd'hui les différents types de leucémie (fig. 3). Dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, la greffe de moelle osseuse est la seule méthode qui permette de guérir le patient.

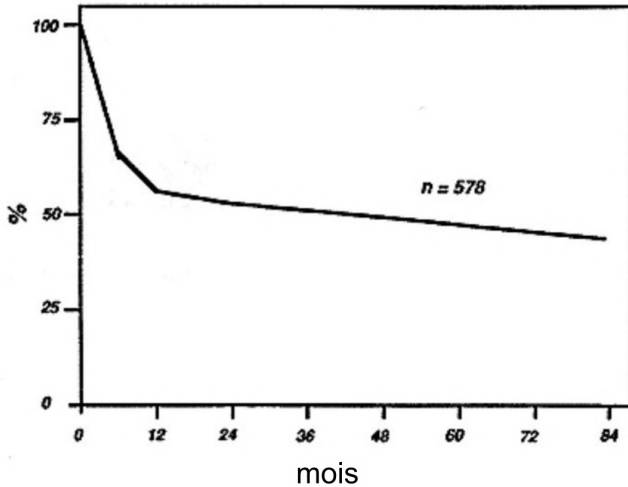
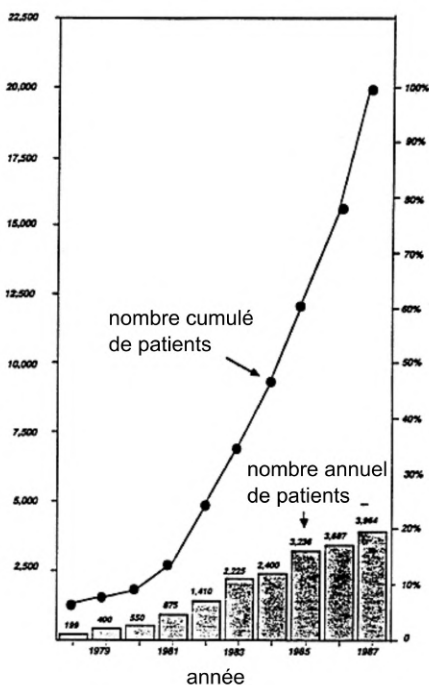


FIG. 3 – *Survie sans maladie après une transplantation de moelle osseuse (donneurs HLA-identiques dans la fratrie) en raison d'une leucémie myéloïde aiguë en première rémission complète. Données du Groupe européen pour la transplantation de moelle osseuse en 1988.*

Plusieurs milliers de greffes de moelle osseuse sont réalisées chaque année dans le monde (fig. 4). La greffe autologue de cellules de la moelle osseuse a été introduite récemment. Des doses extrêmement élevées d'irradiation ionisante ou de médicaments cytotoxiques doivent parfois être utilisées pour le traitement de certains cancers. Cela peut cependant causer des dommages mortels à la moelle osseuse du patient. Dans le cas d'une greffe autologue de cellules de la moelle osseuse, les cellules de la moelle osseuse du patient sont prélevées avant le début du traitement intensif. Après le traitement, le patient est sauvé par la réinjection de ses propres cellules de la moelle osseuse.

Fig. 4 – Nombre de greffes allogéniques de moelle osseuse (allogénique signifie que la moelle provient d'un donneur qui n'est pas le patient lui-même). Données mondiales obtenues à partir d'une enquête menée par le Bureau international de transplantation de moelle osseuse en 1987.



Les canaux ioniques

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1991 à Erwin Neher et Bert Sakmann

« pour leurs découvertes sur le fonctionnement des canaux ioniques isolés dans les cellules ».

Résumé

Chaque cellule vivante est entourée d'une membrane qui sépare le monde à l'intérieur de la cellule de l'extérieur. Cette membrane comporte des canaux par lesquels la cellule communique avec son environnement. Ces canaux sont constitués de molécules uniques ou de complexes de molécules. Ils ont la capacité de laisser passer des atomes chargés, c'est-à-dire des ions. La régulation des canaux ioniques influence la vie de la cellule et ses fonctions dans des conditions normales ou pathologiques. Le prix Nobel de physiologie ou médecine est décerné en 1991 pour la découverte du fonctionnement des canaux ioniques. Deux spécialistes allemands de physiologie cellulaire, Erwin Neher et Bert Sakmann, ont mis au point une technique qui permet d'enregistrer les courants électriques incroyablement faibles (de l'ordre du picoampère, 10^{-12} A) qui passent par un seul canal ionique. Cette technique est remarquable, car elle permet d'enregistrer la façon dont une molécule d'un seul canal modifie sa forme et contrôle ainsi le flux de courant dans un laps de temps de quelques millièmes de seconde.

Avec leur technique, Neher et Sakmann ont établi de manière concluante l'existence et le fonctionnement des canaux ioniques. Ils ont mis en évidence ce qui se passait lors de l'ouverture ou de la fermeture d'un canal ionique dont le diamètre correspond à celui d'un seul ion sodium ou chlorure. Plusieurs canaux ioniques sont régulés par un récepteur localisé sur une partie de la molécule du canal qui modifie sa forme lors de l'activation. Neher et Sakmann ont montré quelles parties de la molécule constituent le « capteur » et la paroi intérieure du canal. Ils ont également montré comment le canal régule le passage des ions chargés positivement ou négativement. Ces nouvelles connaissances et ce nouvel outil d'analyse ont révolutionné au cours des dix dernières années la biologie moderne, facilité la recherche et contribué

à la compréhension des mécanismes cellulaires sous-jacents à plusieurs maladies, dont le diabète et la mucoviscidose.

Que se passe-t-il à l'intérieur de la cellule ?

À l'intérieur de la membrane cellulaire se trouve un environnement bien défini, dans lequel se déroulent de nombreux processus biochimiques complexes. L'intérieur de la cellule diffère considérablement de l'extérieur. Par exemple, les concentrations en ions positifs sodium et potassium et en ions chlorure chargés négativement sont très différentes. Il en résulte une différence de potentiel électrique au niveau de la membrane cellulaire de l'ordre de 0,03 à 0,1 volt. C'est ce que l'on appelle généralement le « potentiel de membrane ».

La cellule utilise le potentiel de membrane de plusieurs façons. En ouvrant rapidement des canaux pour les ions sodium, le potentiel de membrane est radicalement modifié en un millième de seconde. Les cellules du système nerveux communiquent entre elles au moyen de tels signaux électriques d'environ un dixième de volt qui se déplacent rapidement le long des circuits nerveux. Lorsque ces signaux atteignent le point de contact entre deux cellules, la synapse, ils provoquent la libération d'un neurotransmetteur. Cette substance agit sur les récepteurs de la cellule cible, souvent en ouvrant des canaux ioniques. Le potentiel de membrane est ainsi modifié, ce qui stimule ou inhibe la cellule. Le système nerveux est constitué d'une série de réseaux qui comprennent chacun des cellules nerveuses reliées par des synapses qui ont des fonctions différentes. De nouvelles traces de mémoire dans le cerveau sont par exemple créées en modifiant le nombre de canaux ioniques disponibles dans les synapses d'un réseau donné.

Toutes les cellules fonctionnent de la même manière. En fait, la vie elle-même commence par un changement de potentiel de membrane. Lorsque le spermatozoïde fusionne avec l'ovule au moment de la fécondation, des canaux ioniques sont activés. Le changement de potentiel de membrane qui en résulte empêche l'accès d'autres spermatozoïdes. Toutes les cellules — par exemple les cellules nerveuses, les cellules des glandes et les cellules sanguines — possèdent un ensemble caractéristique de canaux ioniques qui leur permettent de remplir leurs fonctions spécifiques. Les canaux ioniques sont constitués de molécules uniques ou de complexes de molécules qui forment la paroi du canal ou du pore qui traverse la membrane cellulaire et relie l'extérieur à l'intérieur de la cellule (fig. 1B et 1D). Le diamètre du pore est si petit qu'il correspond

à celui d'un seul ion (de 0,5 à 0,6 millionième de millimètre). Une modification immédiate de la forme de la molécule entraîne l'ouverture ou la fermeture du canal ionique. Cela peut se produire lors de l'activation de la partie réceptrice de la molécule (fig. 1D) par une molécule signal spécifique. Par ailleurs, une partie spécifique de la molécule qui détecte les changements de potentiel de membrane peut ouvrir ou fermer le canal ionique.

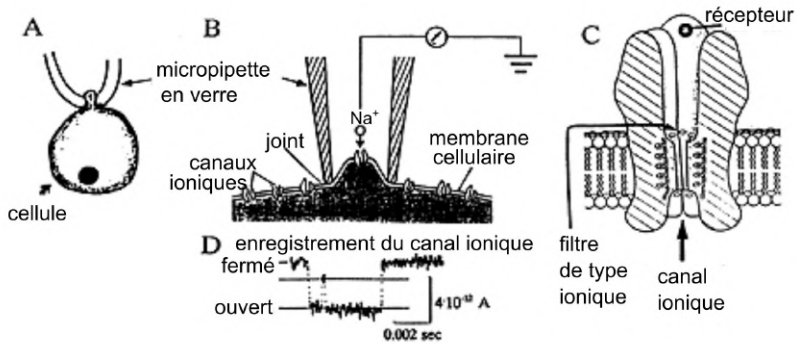


FIG. 1 – Enregistrement du flux de courant à travers des canaux ioniques isolés à l'aide de la technique d'enregistrement de Neher et Sakmann. La figure 1A montre schématiquement comment une micropipette en verre est mise en contact avec la cellule. La figure 1B montre à un plus fort grossissement une partie de la membrane cellulaire avec des canaux ioniques en contact étroit avec la pointe de la pipette. L'intérieur de la pipette est relié à un amplificateur électronique. La figure 1C montre un canal avec un grossissement plus important, avec son récepteur tourné vers l'extérieur de la cellule et son filtre ionique. La figure 1D montre le courant qui traverse le canal ionique lorsqu'il s'ouvre.

Neher et Sakmann enregistrent le courant électrique qui circule dans un canal ionique isolé

On sait depuis longtemps qu'il existe un échange rapide d'ions à travers la membrane cellulaire, mais Neher et Sakmann ont été les premiers à montrer qu'il existe des canaux ioniques spécifiques. Pour élucider le fonctionnement d'un canal ionique, il faut pouvoir enregistrer la façon

dont le canal s'ouvre et se ferme. Cela semblait difficile à réaliser, car le courant ionique qui traverse un seul canal ionique est extraordinairement faible. En outre, les petites molécules des canaux ioniques sont intégrées dans la membrane cellulaire. Neher et Sakmann ont réussi à résoudre ces difficultés. Ils ont mis au point une fine micropipette en verre (d'un millièmètre de millimètre de diamètre) qui sert d'électrode d'enregistrement. Lorsqu'elle est mise en contact avec la membrane cellulaire, elle forme un joint étanche avec la périphérie de l'orifice de la pipette (fig. 1A et 1B). Par conséquent, l'échange d'ions entre l'intérieur de la pipette et l'extérieur ne peut se faire qu'à travers le canal ionique du fragment de membrane (fig. 1B). Lorsqu'un canal ionique isolé s'ouvre, les ions se déplacent dans le canal sous la forme d'un courant électrique, puisqu'ils sont chargés. En affinant l'équipement électronique et les conditions expérimentales, les deux physiologistes ont réussi à mesurer ce courant « microscopique » grâce à des développements méthodologiques laborieux dans les années soixante-dix (fig. 1C).

Comment fonctionne un canal ionique ?

Les canaux ioniques sont de différents types. Certains ne permettent que la circulation d'ions sodium, potassium ou calcium chargés positivement, d'autres ne permettent que la circulation d'ions chlorure chargés négativement. Neher et Sakmann ont découvert comment cette spécificité est possible. L'une des raisons est le diamètre du canal ionique, qui est adapté au diamètre d'un ion particulier. Dans une classe de canaux ioniques, on trouve également deux anneaux d'acides aminés chargés positivement ou négativement. Ils forment un filtre ionique (fig. 1D) qui ne laisse passer que les ions de charge opposée. Grâce à une interaction créative avec plusieurs biologistes moléculaires, Sakmann a élucidé en particulier le fonctionnement des différentes parties des molécules des canaux ioniques. Les réalisations scientifiques de Neher et Sakmann ont radicalement changé notre vision du fonctionnement de la cellule et le contenu des manuels de biologie cellulaire. Leurs méthodes sont aujourd'hui utilisées par des milliers de scientifiques dans le monde entier.

L'étude des processus de sécrétion

Les cellules nerveuses, tout comme les cellules productrices d'hormones et les cellules engagées dans la défense de l'hôte (comme les mastocytes), sécrètent différents agents. Ils sont stockés dans des vésicules

entourées d'une membrane. Lorsque la cellule est stimulée, les vésicules se déplacent vers la surface de la cellule. Les membranes de la cellule et de la vésicule fusionnent et l'agent est libéré. Le mastocyte sécrète de l'histamine et d'autres agents qui provoquent des réactions inflammatoires locales. Les cellules de la médullosurrénale libèrent l'adrénaline, l'hormone du stress, et les cellules bêta du pancréas l'insuline. Neher a élucidé les processus de sécrétion dans ces types de cellules en développant une nouvelle technique qui enregistre la fusion des vésicules avec la membrane cellulaire. Neher s'est rendu compte que les propriétés électriques d'une cellule changeaient si sa surface augmentait, ce qui permettait d'enregistrer le processus de sécrétion proprement dit. Grâce à l'évolution de leur équipement sophistiqué, la résolution a finalement permis d'enregistrer la fusion de chaque petite vésicule avec la membrane cellulaire.

Régulation de la fonction des canaux ioniques

Neher et Sakmann ont également utilisé la pipette qui sert d'électrode pour injecter différents agents dans la cellule, ce qui leur a permis d'étudier les différentes étapes du processus de sécrétion à l'intérieur même de la cellule (voir ci-dessus). De cette manière, un certain nombre de mécanismes de sécrétion cellulaire ont été clarifiés, comme le rôle de l'AMP cyclique (voir le prix Nobel décerné à Sutherland en 1971) ou celui des ions calcium. Par exemple, nous comprenons mieux aujourd'hui comment les concentrations d'hormones dans le sang sont maintenues à un certain niveau.

Les mécanismes de base qui sous-tendent la sécrétion d'insuline ont également été identifiés. La concentration de glucose dans le sang contrôle celle du glucose dans la cellule productrice d'insuline, qui à son tour régule la concentration d'une substance riche en énergie, l'ATP. L'ATP agit directement sur un type particulier de canal ionique qui contrôle le potentiel électrique de la membrane cellulaire. La modification du potentiel de membrane influence ensuite indirectement d'autres canaux ioniques, qui permettent aux ions calcium de pénétrer dans la cellule. Les ions calcium déclenchent ensuite la sécrétion d'insuline. Dans le cas du diabète, la sécrétion d'insuline est dérégulée. Certains médicaments couramment utilisés pour stimuler la sécrétion d'insuline en cas de diabète agissent directement sur les canaux ioniques contrôlés par l'ATP.

De nombreuses autres maladies dépendent entièrement ou partielle-

ment d'un défaut de régulation des canaux ioniques. Un certain nombre de médicaments agissent directement sur ces canaux ioniques. De nombreux mécanismes pathologiques ont été clarifiés au cours des années quatre-vingt grâce à l'étude des canaux ioniques, par exemple la mucoviscidose (canaux chlorure), l'épilepsie (canaux sodium et potassium), plusieurs maladies cardiovasculaires (canaux calcium) et des troubles neuro-musculaires tels que la maladie de Lambert-Eaton (canaux calcium). Grâce à la technique de Neher et Sakmann, il est désormais possible de fabriquer des médicaments sur mesure afin d'obtenir un effet optimal sur certains canaux ioniques importants dans une maladie donnée. Les médicaments contre l'anxiété agissent par exemple sur certains canaux ioniques inhibiteurs dans le cerveau. L'alcool, la nicotine et d'autres poisons agissent sur d'autres séries de canaux ioniques.

En résumé, les contributions de Neher et Sakmann ont représenté une révolution pour le domaine de la biologie cellulaire et pour la compréhension de différents mécanismes pathologiques. Elles ont ouvert la voie au développement de nouveaux médicaments plus spécifiques.

Les phosphorylations réversibles de protéines

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1992 à Edmond H. Fischer et Edwin G. Krebs

« pour leurs découvertes sur les phosphorylations réversibles de protéines comme mécanisme de régulation biologique ».

Résumé

Des milliers de protéines participent à un jeu complexe dans une cellule. Elles sont les outils de l'organisme vivant, qui régulent ses réactions et ses activités. Les protéines maintiennent par exemple le flux métabolique, dictent la croissance et la division cellulaire, libèrent des hormones et assurent le travail musculaire.

Les interactions entre protéines sont strictement contrôlées. L'un des mécanismes de régulation les plus importants est la phosphorylation réversible des protéines. Cela signifie que des enzymes phosphorylent ou déphosphorylent les protéines. Ces deux processus enzymatiques sont à leur tour régulés, souvent en plusieurs étapes, ce qui permet une amplification et un contrôle précis. Le prix Nobel de physiologie ou médecine est décerné en 1992 aux biochimistes américains Edmond Fischer et Edwin Krebs. Ils ont purifié et caractérisé la première enzyme de ce type. Leur découverte fondamentale a initié un domaine de recherche qui est aujourd'hui l'un des plus actifs et des plus vastes.

La phosphorylation réversible des protéines est responsable de la régulation de processus aussi divers que la mobilisation du glucose à partir du glycogène, la prévention du rejet des greffes par la ciclosporine et le développement d'une forme de cancer comme la leucémie myéloïde chronique.

La phosphorylation réversible des protéines

Des milliers de protéines participent au jeu complexe de la cellule. Elles constituent les outils de l'organisme vivant, régulant toutes ses réactions et activités. Par exemple, les protéines maintiennent le flux

métabolique, dictent la croissance et la division cellulaire, libèrent des hormones et assurent le travail musculaire. Les protéines sont composées de résidus d'acides aminés et ont une structure tridimensionnelle bien définie. C'est cette forme qui dicte les fonctions moléculaires. Les interactions sont strictement régulées. L'un des mécanismes les plus importants est la phosphorylation des protéines. Il s'agit de la fixation covalente d'un ou plusieurs groupes phosphates sur la protéine (fig. 1).

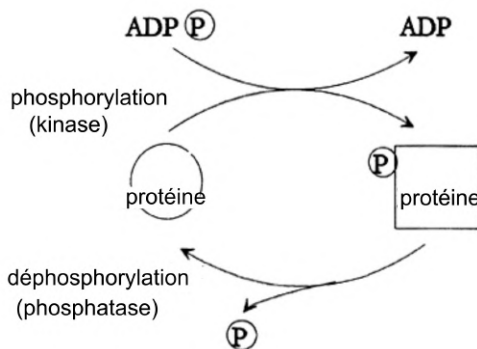


FIG. 1 – La phosphorylation réversible des protéines. Une protéine kinase déplace un groupe phosphate (P) de l'ATP ($ADP(P)$) vers la protéine. Les propriétés biologiques de la protéine sont ainsi modifiées. Il existe également une protéine, la phosphatase, qui est capable d'éliminer le groupe phosphate. La quantité de phosphate associée à la protéine est donc déterminée par les activités relatives de la kinase et de la phosphatase.

La phosphorylation influence la conformation et la charge de la protéine, et donc son activité. De cette manière, la fonction biologique d'une protéine peut être réglée à différents niveaux. Cependant, les groupes phosphates peuvent également être retirés de la protéine de manière régulée (déphosphorylation). Ceci explique l'appellation « phosphorylation réversible des protéines ».

Les découvertes de Fischer et Krebs

Edmond Fischer et Edwin Krebs ont caractérisé la première protéine qui a révélé un nouveau mécanisme de contrôle enzymatique par la phosphorylation réversible des protéines. Les découvertes fondamen-

tales ont été faites au milieu des années cinquante grâce à l'étude d'un système musculaire particulier.

Les muscles sont composés d'un grand nombre de cellules capables de se contracter ou de se relâcher. Pour qu'un muscle au repos se contracte, il doit obtenir de l'énergie sous forme de sucre, de glucose. Le glucose est libéré à partir du glycogène, qui est la forme de stockage du sucre dans l'organisme. Le glycogène est stocké dans le foie et dans les cellules musculaires. Lorsqu'on demande à ces dernières d'entamer un travail de contraction, elles mobilisent rapidement leurs dépôts de glycogène, qu'elles convertissent en glucose qui sert de carburant. Pour ce faire, l'organisme utilise une protéine spéciale qui catabolise le glycogène, appelée « phosphorylase ». Cette enzyme a été découverte par les biochimistes Carl et Gerti Cori, ce qui leur a valu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1947. Les enzymes sont des protéines dont le rôle spécifique est de rendre possible des réactions biologiques, autrement dit, ce sont des catalyseurs.

On savait que la phosphorylase pouvait être régulée par de petites molécules. Edmond Fischer et Edwin Krebs ont découvert que la phosphorylase pouvait passer d'une forme inactive à une forme active par un mécanisme essentiellement nouveau. Cette conversion s'effectue par le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP, un composé riche en énergie, à la protéine. Ils ont également montré que ce processus est catalysé par une enzyme, une protéine-kinase.

Les enzymes ne catalysent pas seulement la fixation des groupes phosphates mais aussi leur élimination. Ces enzymes sont appelées « phosphatases ». Ainsi, la phosphorylase qui catabolise le glycogène est régulée par deux enzymes qui travaillent dans des directions opposées dans un processus réversible, l'une étant une kinase et l'autre une phosphatase. Fischer et Krebs ont montré dans leurs études biochimiques fondamentales comment les protéines de la cellule musculaire rendent rapidement accessible la réserve d'énergie pour le travail musculaire.

Un mécanisme d'amplification biologique

Il est devenu peu à peu évident que la phosphorylation des protéines constituait un mécanisme fondamental, qui influence toutes les fonctions cellulaires. Par exemple, Edwin Krebs a montré que les effets de l'AMP cyclique sont transmis par une protéine-kinase spécifique. L'AMP cyclique a été découverte par Earl Sutherland (prix Nobel en 1971). Elle est formée en réponse à un grand nombre d'hormones et de

signaux moléculaires. L'hormone du stress, l'adrénaline (épinéphrine), favorise le catabolisme du glycogène stocké dans le foie. Le glucose est ainsi libéré dans le sang, ce qui donne aux muscles et au cœur l'énergie nécessaire pour lutter contre le stress.

Le fait que l'AMP cyclique exerce ses effets par la stimulation d'une protéine-kinase qui active la phosphorylase explique comment un signal hormonal peut conduire à une mobilisation rapide du sucre. Les phosphorylations en série des protéines fonctionnent alors comme un système d'amplification biologique (voir fig. 2).

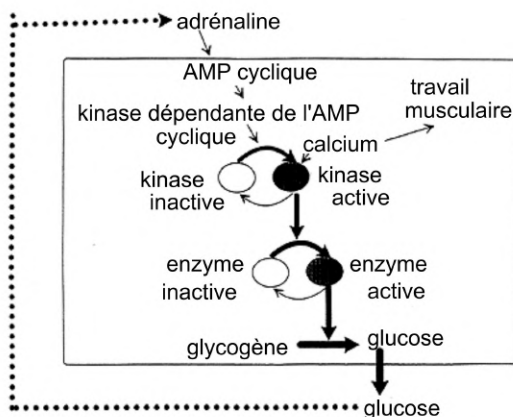


FIG. 2 – Les réactions de phosphorylation des protéines couplées en série peuvent agir comme un amplificateur biologique. Il s'agit d'une réaction en chaîne contrôlée. Lorsque la concentration de glucose dans le sang baisse, la quantité d'adrénaline augmente. Celle-ci augmente la teneur en AMP cyclique dans les cellules du foie. Cela active une protéine-kinase dépendante de l'AMP cyclique, qui phosphoryle une kinase qui à son tour active la phosphorylase qui dégrade le glycogène. Le glycogène est donc converti en glucose qui peut passer dans la circulation sanguine. Lorsque la glycémie augmente, la concentration d'adrénaline dans le sang diminue. La stimulation est arrêtée et les réactions de la phosphatase prennent le relais pour réduire la production de glucose. Dans les cellules musculaires, une hausse de la concentration en calcium est le signal du travail musculaire. Les ions calcium activent également les réactions de phosphorylation afin que le muscle reçoive l'énergie nécessaire.

À la suite des découvertes de Fischer et de Krebs, de nouvelles protéines-kinases ont été découvertes. Nous estimons aujourd'hui qu'environ un pour cent des gènes de l'ensemble du génome codent pour des protéines-kinases. Ces kinases régulent la fonction d'une grande partie des milliers de protéines présentes dans une cellule. Le système comprend en outre un grand nombre de phosphatases qui régulent inversement l'élimination des groupes phosphates des protéines.

Inhibiteurs et activateurs

Certains des innombrables processus cellulaires régulés par la phosphorylation réversible des protéines sont illustrés dans la figure 3. Ils concernent presque tous les processus importants pour la vie. Un déséquilibre entre les kinases et les phosphatases peut provoquer des maladies et des réactions tissulaires indésirables. La pression artérielle, la réaction inflammatoire et la transduction des signaux cérébraux, pour ne citer que quelques exemples, sont régulées par différentes interactions hormonales et ces interactions sont à leur tour transmises par des kinases et des phosphatases. On peut donc s'attendre au développement de médicaments qui permettent d'influencer les déséquilibres en fournissant des inhibiteurs et des activateurs dirigés contre les composantes de la phosphorylation ou de la déphosphorylation.

La phosphorylation stimule la croissance cellulaire

L'importance considérable de la phosphorylation réversible des protéines rend difficile la sélection d'un seul exemple représentatif, alors que l'on pourrait en choisir tant d'autres avec autant de justesse. L'activation de la réponse immunitaire constitue cependant un modèle approprié. Elle illustre comment une série de phosphorylations de protéines en cascade amplifie la force du signal initial. Elle montre également comment la phosphorylation et la déphosphorylation interagissent intimement. Le modèle donne également un aperçu des travaux réalisés par Fischer et Krebs au cours des dernières années. L'exemple montre également comment les médicaments qui influencent les phosphorylations sont utilisés pour sauver les greffons menacés de rejet.

En cas d'infection, notre système immunitaire est activé par des molécules du non-soi, les antigènes. Ils sont consommés par les macrophages qui transportent les constituants antigéniques vers des structures de surface bien définies (prix Nobel en 1980 à Benacerraf, Dausset

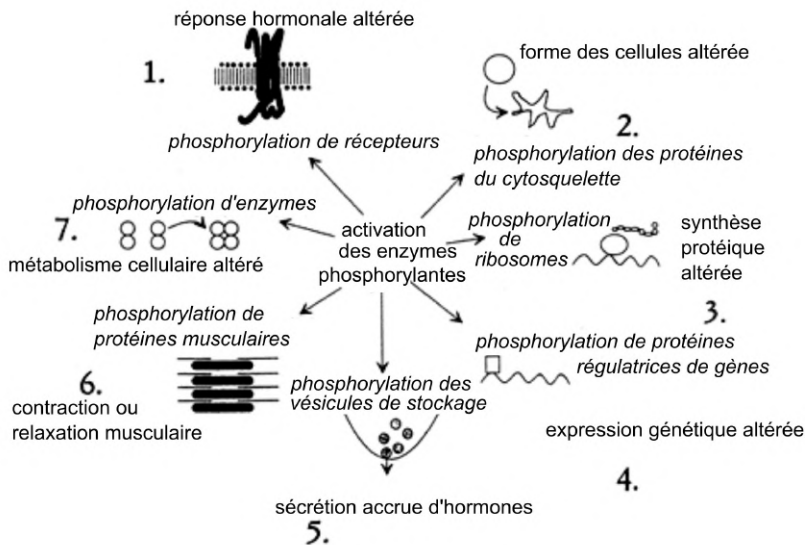


FIG. 3 – Comment la cellule est affectée par la phosphorylation des protéines. 1) Les récepteurs hormonaux (par exemple le récepteur de l'adrénaline) sont phosphorylés par des kinases spécifiques, qui empêchent une stimulation excessive. 2) La phosphorylation peut contrôler la forme et la motilité des cellules. Elle peut même conduire à la formation de processus longs. 3) La phosphorylation des ribosomes affecte la synthèse des protéines. 4) Les protéines qui régulent les gènes peuvent être phosphorylées de manière réversible, ce qui entraîne une expression adaptée de l'information génomique. 5) Les hormones et les neurotransmetteurs sont contenus dans des vésicules de stockage. Les réactions de phosphorylation régulent leur libération. 6) Les protéines qui contrôlent la contraction musculaire peuvent être phosphorylées par des kinases. La phosphorylation réversible des protéines affecte ainsi, par exemple, la pression sanguine et la respiration. 7) La phosphorylation régule les enzymes qui régissent le métabolisme.

et Snell). Les antigènes sont ensuite reconnus par des lymphocytes spécialisés. Les lymphocytes entrent en contact avec les macrophages par l'intermédiaire d'une protéine de surface spéciale. Edmond Fischer a

montré que cette protéine fonctionnait comme une phosphatase, c'est-à-dire qu'elle enlevait un groupe phosphate d'une enzyme. Ceci constitue le début d'une réaction en chaîne où toute une cascade de nouvelles enzymes phosphorylantes (dont plusieurs ont été détectées par Edwin Krebs) sont activées. Leurs homologues, les phosphatases, sont tout aussi essentielles dans la cascade. Au final, un nombre élevé de lymphocytes spécifiques a été recruté pour combattre l'infection.

Il arrive cependant que la défense immunitaire pose des problèmes, par exemple à la suite d'une transplantation d'organe. La réponse immunitaire du receveur attaque alors le rein, le foie ou le pancréas greffé, en tentant de le rejeter. La ciclosporine est un médicament utilisé avec beaucoup de succès dans la prévention de ce rejet de greffe. Elle agit en intervenant sur une réaction de phosphorylation : elle inactive une phosphatase, la calcineurine. Cette enzyme est nécessaire au développement et à la croissance de lymphocytes spécifiques qui attaquent la greffe.

Dans certaines conditions, la phosphorylation des protéines peut également jouer un rôle important dans le développement du cancer. L'ADN nucléaire de la cellule contient une centaine d'oncogènes. Ils produisent normalement des protéines qui participent à la régulation de la croissance cellulaire. Si cependant des altérations des oncogènes (des mutations) se développent, cela peut conduire à la formation de produits qui donnent une croissance cellulaire anormale, c'est-à-dire un cancer. Dans plusieurs cas, c'est une activité de protéine-kinase mal régulée qui est responsable. La leucémie myéloïde chronique en est un exemple.

Les gènes fragmentés

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1993 à Richard J. Roberts et Phillip A. Sharp

« pour leur découverte des gènes fragmentés ».

Résumé

Nos connaissances sur les gènes ont considérablement progressé au cours des quarante dernières années grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire. Au cours des premières décennies, les études sur les organismes simples, en particulier sur les bactéries et les virus bactériens, ont dominé. Un gène était conçu comme un segment continu à l'intérieur des très longues molécules d'ADN bicaténares, la substance chimique de l'hérédité. Cette image simple de la structure des gènes a complètement changé lorsque Richard J. Roberts et Phillip A. Sharp ont découvert indépendamment en 1977 que les gènes pouvaient être discontinus, c'est-à-dire qu'un gène donné pouvait être présent dans le matériel génétique (ADN) sous la forme de plusieurs segments bien séparés. Roberts et Sharp ont utilisé comme modèle expérimental un virus responsable de rhumes, un adénovirus, dont les gènes présentent d'importantes similitudes avec ceux des organismes supérieurs. Peu après, plusieurs chercheurs ont pu montrer que les gènes fractionnés sont fréquents dans les organismes supérieurs, y compris chez l'Homme.

La découverte de Roberts et Sharp a changé notre vision de la manière dont les gènes des organismes supérieurs se développent au cours de l'évolution. Cette découverte a également permis de prédire un nouveau processus génétique, à savoir l'épissage, qui est essentiel à l'expression de l'information génétique. La découverte des gènes fragmentés a été d'une importance cruciale pour la recherche fondamentale actuelle en biologie, ainsi que pour la recherche plus médicale sur le développement du cancer et d'autres maladies.

Le matériel génétique

Au cours des quarante dernières années, notre connaissance de la manière avec laquelle les gènes régissent les activités de base de la vie s'est considérablement développée. Cela est dû aux progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire, qui explore les phénomènes et les structures biologiques au niveau moléculaire. Un grand nombre des découvertes les plus importantes dans ce domaine ont été récompensées par un prix Nobel. On peut citer par exemple les découvertes suivantes : la structure de l'ADN, qui est la substance chimique de l'hérédité (1962) ; la synthèse des acides nucléiques (1959) ; la régulation de l'activité des gènes (1965) ; la nature du code génétique (1968). Ces connaissances ont évolué principalement grâce à l'étude d'organismes simples tels que les bactéries et les virus qui infectent les bactéries.

Le concept général qui prévalait au milieu des années soixante-dix concernant le matériel héréditaire et sa fonction peut être résumé comme suit. Un gène existe sous la forme d'un segment continu à l'intérieur d'une longue molécule d'ADN bicaténaire. Lorsque le gène est activé, son information est copiée dans une molécule d'ARN monocaténaire, appelée « ARN messenger », qui traduit l'information en une protéine (fig. 1A).

Cette image simple de la séquence des événements a radicalement changé grâce à la découverte faite en 1977 par Richard J. Roberts, qui travaillait au laboratoire de Cold Spring Harbor à Long Island dans l'État de New York, et par Phillip A. Sharp, qui travaillait à l'institut de technologie du Massachusetts. Ils ont découvert qu'un gène individuel peut comprendre non seulement un mais plusieurs segments d'ADN séparés par de l'ADN non pertinent (fig. 1B). De tels gènes discontinus existent dans des organismes plus complexes que ceux étudiés précédemment.

La découverte

Roberts et Sharp étudiaient le matériel génétique de l'adénovirus, un virus responsable de rhumes. Ce virus infecte les cellules des organismes supérieurs et son génome possède de nombreuses propriétés qui ressemblent à celles de la cellule hôte. L'adénovirus a en même temps une structure simple, ce qui en fait un modèle expérimental très précieux pour l'étude des gènes et de leur fonction dans les organismes supérieurs. Le génome de l'adénovirus est constitué d'une seule et longue

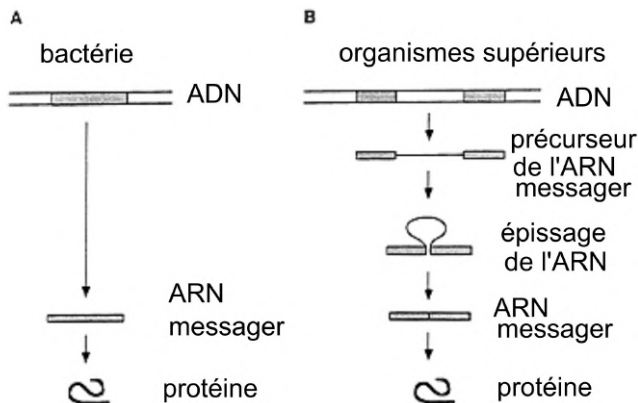


FIG. 1 – Structure des gènes et flux d'information génétique chez les bactéries (A) et les organismes supérieurs (B). *Chez les bactéries, l'information génétique est stockée sous la forme d'un segment continu d'ADN et l'ARN messenger peut immédiatement diriger la synthèse de la protéine correspondante. Dans les organismes supérieurs, le gène est généralement fragmenté et l'ARN messenger doit être traité par épissage avant de pouvoir être traduit en protéine.*

molécule d'ADN. L'objectif de Roberts et Sharp était de déterminer l'emplacement des différents gènes dans le génome.

Des expériences biochimiques ont montré qu'une extrémité de l'ARN messenger d'un adénovirus ne se comportait pas comme prévu. L'une des explications possibles était que le segment d'ADN correspondant à cette extrémité n'était pas situé à proximité immédiate du reste du gène. Pour déterminer l'emplacement de ce segment sur la longue molécule d'ADN, les chercheurs ont eu recours à la microscopie électronique. Ils ont constaté avec surprise qu'une seule molécule d'ARN correspondait à pas moins de quatre segments bien séparés dans la molécule d'ADN (fig. 2). Roberts et Sharp en ont conclu que l'information génétique contenue dans le gène était organisée de manière discontinue dans le génome, une conclusion qui contredisait l'opinion communément admise sur la structure des gènes. Cette découverte a immédiatement donné lieu à des recherches intensives qui visaient à déterminer si cette structure génétique était également présente dans d'autres virus et dans des cellules ordinaires. Très rapidement après la découverte initiale, plusieurs chercheurs ont pu montrer que la struc-

ture discontinue (ou fragmentée) d'un gène était courante et qu'elle était en fait la structure de gène la plus courante dans les organismes supérieurs.

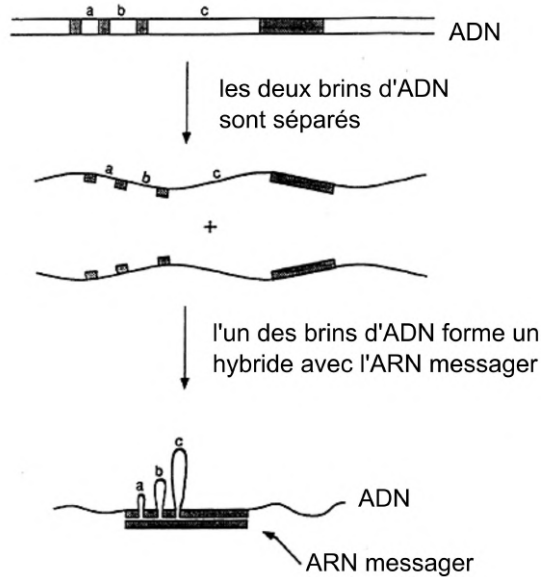


FIG. 2 – Représentation schématique de l'expérience qui a mis en évidence que l'ADN de l'adénovirus contenait des gènes fragmentés. L'information génétique contenue dans l'ARN messager réside dans l'ADN sous la forme de quatre segments séparés par trois régions intermédiaires (a, b et c). Dans l'hybride produit expérimentalement entre l'un des brins d'ADN et l'ARN, les séquences intermédiaires du brin d'ADN apparaissent comme des boucles, c'est-à-dire que les segments correspondants n'ont pas d'homologues dans l'ARN. L'hybride a pu être visualisé directement au microscope électronique.

L'importance de la découverte

Un gène peut donc être constitué de plusieurs segments généralement appelés « exons » séparés par des segments intercalaires d'ADN appelés « introns ». Ces connaissances ont radicalement changé notre

vision de la manière dont le matériel génétique s'est développé au cours de l'évolution. On a longtemps considéré que l'évolution était le résultat de l'accumulation d'altérations mineures du matériel génétique (mutations) qui entraînaient un changement progressif.

Suite à la découverte que les gènes sont souvent fragmentés, il semble probable que les organismes supérieurs, en plus de subir des mutations, utilisent un autre mécanisme pour accélérer l'évolution : le réarrangement (ou brassage) des segments de gènes en de nouvelles unités fonctionnelles. Cela peut se produire dans les cellules germinales par le biais de croisements lors de l'appariement des chromosomes. Cette hypothèse semble encore plus attrayante après la découverte que des exons individuels correspondent dans plusieurs cas à des modules de construction dans les protéines, appelés « domaines », auxquels des fonctions particulières peuvent être attribuées. Un exon du génome correspondrait donc à une sous-fonction particulière de la protéine et le réarrangement des exons pourrait aboutir à une nouvelle combinaison de sous-fonctions dans une protéine. Ce type de processus pourrait considérablement stimuler l'évolution en réarrangeant des modules dotés de fonctions particulières.

La découverte que les gènes peuvent être constitués de deux segments ou plus a immédiatement conduit à une prédiction aux conséquences à la fois surprenantes et importantes. Le premier produit d'ARN synthétisé contenant à la fois des exons et des introns doit être « édité » de manière à ce que les introns soient coupés et que les exons restants soient réunis pour former une molécule d'ARN raccourcie. Il est désormais établi que ce processus a bien lieu et nous avons déjà accumulé des informations détaillées sur sa nature. Ce processus, appelé « épissage », représente chez les organismes supérieurs une étape supplémentaire dans le transfert de l'information par rapport à ce qui se passe habituellement dans les organismes inférieurs (fig. 1B). L'importance de l'épissage est devenue particulièrement évidente lorsqu'on a découvert que ce ne sont pas toujours les mêmes segments qui sont identifiés comme exons et qui sont inclus dans la molécule d'ARN finale. Dans différents tissus ou stades de développement, la molécule d'ARN finale peut être différente en raison de l'utilisation de combinaisons différentes d'exons. Dans de nombreux cas, la même région de l'ADN peut ainsi déterminer la structure de plusieurs protéines différentes. Ce processus, appelé « épissage alternatif », représente un principe fondamentalement nouveau : le message génétique, qui donne naissance à un produit particulier, n'est pas définitivement établi au stade de la pre-

mière synthèse de l'ARN. C'est plutôt le type d'épissage qui détermine la nature du produit final.

Aspects médicaux

Les maladies héréditaires sont courantes : leur nombre est estimé aujourd'hui à pas moins de cinq mille. Certaines d'entre elles sont dues à des erreurs dans le processus d'épissage. La plus étudiée de ces maladies est la bêta-thalassémie, une anémie répandue principalement dans certains pays méditerranéens.

La maladie est due à une protéine défectueuse qui fait partie de l'hémoglobine des globules rouges. Cette protéine est appelée « bêta-globine ». Si la bêta-globine est absente ou fonctionne mal, la durée de vie des globules rouges est réduite, ce qui entraîne une anémie. Chez certains patients, de petits défauts dans le matériel génétique ont été découverts, ce qui entraîne des erreurs dans le processus d'épissage et donc la synthèse d'une bêta-globine qui fonctionne mal. La partie supérieure de la figure 3 montre l'épissage normal de l'ARN de la bêta-globine (A). Si le gène de la globine est endommagé (au niveau de la flèche), cela peut conduire par exemple à la formation d'un exon plus grand que la normale lors de l'épissage (B) ou à la formation d'un exon complètement nouveau (C).

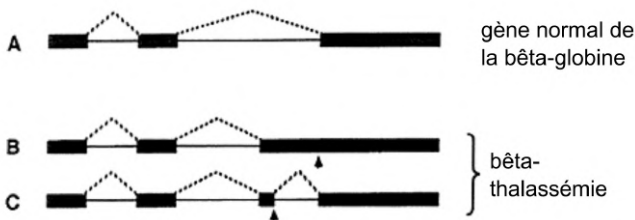


FIG. 3 – Épissage défectueux à l'origine de la bêta-thalassémie. Un gène normal de la bêta-globine est présenté en A. Deux gènes mutés à l'origine de la bêta-thalassémie sont présentés en B et C. Les flèches marquent la position des mutations ponctuelles. Les lignes interrompues indiquent les segments qui sont joints pendant le processus d'épissage. Chez l'individu sain, trois segments sont épissés comme indiqué en A. Dans l'un des cas de thalassémie, un troisième segment anormalement long est formé (B), tandis qu'un segment supplémentaire est produit dans le second (C).

La leucémie myéloïde chronique, un type de cancer du sang, est un autre exemple qui illustre le lien entre la maladie et l'organisation du matériel génétique en exons et introns. Cette maladie se caractérise par la présence dans les cellules tumorales d'un chromosome spécial raccourci, appelé « chromosome de Philadelphie », du nom de la ville où il a été découvert. Ce chromosome est né dans un globule blanc de la fusion d'une extrémité du chromosome 22 avec une extrémité du chromosome 9. Au point de rupture, une grande partie d'un gène carcinogène a été jointe à un autre gène. Il s'agit donc de deux gènes qui sont dès lors copiés en une seule molécule d'ARN. Au cours du processus d'épissage, les exons des deux gènes sont épissés pour former une molécule d'ARN qui spécifie la synthèse d'une nouvelle protéine, appelée « protéine de fusion ». Cette nouvelle protéine est à l'origine de la leucémie.

Les protéines G

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1994 à Alfred G. Gilman et Martin Rodbell

« pour leur découverte des protéines G et du rôle de ces protéines dans la transduction des signaux cellulaires ».

Résumé

On sait depuis longtemps que les cellules communiquent entre elles par le biais d'hormones et d'autres molécules de signalisation libérées par les glandes, les nerfs et d'autres tissus. Ce n'est que récemment que nous avons commencé à comprendre comment la cellule traite ces informations en provenance de l'extérieur et les convertit en actions pertinentes, c'est-à-dire comment les signaux sont transmis dans les cellules.

Les découvertes des protéines G par les Américains Alfred G. Gilman et Martin Rodbell ont été d'une importance capitale dans ce contexte et ont ouvert un nouveau champ de connaissances en pleine expansion.

Les protéines G ont été nommées ainsi parce qu'elles se lient à la guanosine triphosphate (GTP). Gilman et Rodbell ont découvert que les protéines G agissent comme des transducteurs de signaux, qui transmettent et modulent les signaux dans les cellules. Les protéines G ont la capacité d'activer différents systèmes d'amplification cellulaire. Elles reçoivent de multiples signaux de l'extérieur, les intègrent et contrôlent ainsi les processus vitaux fondamentaux dans les cellules.

Des perturbations dans le fonctionnement des protéines G — trop ou trop peu de protéines ou des altérations génétiquement déterminées de leur composition — peuvent conduire à des maladies. La perte spectaculaire de sel et d'eau dans le choléra est une conséquence directe de l'action de la toxine cholérique sur les protéines G. Certains troubles endocriniens héréditaires et certaines tumeurs en sont d'autres exemples. En outre, certains symptômes de maladies courantes telles que le diabète ou l'alcoolisme peuvent dépendre d'une altération de la transduction des signaux par les protéines G.

La transduction du signal dans les cellules

Nous sommes constitués de milliers de milliards de cellules qui doivent agir de concert pour nous permettre d'accomplir nos activités quotidiennes et de relever des défis. Cette coopération est en partie assurée par les cellules qui communiquent entre elles par le biais de signaux chimiques. Des hormones et d'autres molécules de signalisation sont libérées par des glandes, des nerfs et d'autres tissus. Les signaux chimiques s'attachent à des molécules de reconnaissance spéciales à la surface des cellules, les récepteurs. Ces récepteurs transmettent les signaux à l'intérieur de la cellule. Les principales caractéristiques de la communication entre les cellules sont connues depuis un certain temps. En revanche, la transduction des signaux dans les cellules n'était pas claire jusqu'à ce qu'Alfred G. Gilman et Martin Rodbell fassent leurs découvertes.

La cellule est entourée d'une membrane composée en grande partie de lipides qui sépare efficacement l'extérieur de l'intérieur de la cellule. L'Américain Earl Sutherland a reçu le prix Nobel en 1971 pour ses découvertes sur le mécanisme d'action des hormones. Il a montré que le signal qui sert à communiquer entre les cellules (le « premier message ») est converti en un signal qui agit à l'intérieur de la cellule (le « deuxième message »). On savait que cette conversion du signal se produisait dans la membrane cellulaire, mais on n'en savait pas beaucoup plus sur les processus impliqués.

Martin Rodbell et ses collègues des Instituts nationaux de la santé à Bethesda aux États-Unis ont mis en évidence dans une série d'expériences menées à la fin des années soixante et au début des années soixante-dix que la transduction du signal à travers la membrane cellulaire implique la coopération de trois entités fonctionnelles différentes (fig. 1).

Tout commence par la liaison spécifique du signal chimique à son récepteur dans la membrane cellulaire. Comme le récepteur détermine les molécules de signal auxquelles il se liera, il fonctionne comme un « discriminateur », pour reprendre la nomenclature de Rodbell.

L'amplificateur produit de grandes quantités du « second message » intracellulaire, par exemple l'AMP cyclique. Rodbell a été l'un des premiers à comprendre que le discriminateur/récepteur était distinct de l'amplificateur. Sa principale découverte a été cependant la mise en évidence d'une fonction transductrice différente. Celle-ci assure le lien entre le discriminateur et l'amplificateur et joue donc un rôle clé dans la

transduction du signal. Rodbell a découvert que le transducteur était piloté par la guanosine 5'-triphosphate (GTP), un composé riche en énergie. Il a également découvert qu'il pouvait y avoir plusieurs transducteurs.

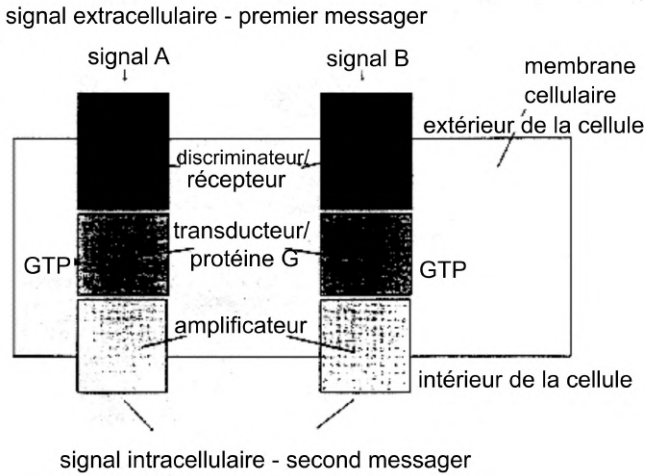


FIG. 1 – Martin Rodbell a montré en 1971 que la transduction d'un message de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur nécessite la coopération de trois unités fonctionnelles : un discriminateur (récepteur) qui reconnaît différents signaux extracellulaires (premiers messagers), un transducteur qui nécessite de la GTP, et un amplificateur qui produit de grandes quantités d'un second messenger.

Alfred G. Gilman, qui travaillait à l'université de Virginie à Charlottesville aux États-Unis, décida de déterminer la nature chimique du transducteur de Rodbell. Il utilisa plusieurs types de cellules leucémiques dont la configuration génétique avait été modifiée. Gilman découvrit qu'une cellule leucémique mutée possédait un récepteur normal et une protéine amplificatrice normale qui produisait de l'AMP cyclique comme second messenger. Malgré cela, la cellule ne réagissait pas normalement lorsqu'elle était confrontée à des signaux extérieurs : il ne se passait rien.

Gilman montra que ces cellules mutées ne possédaient pas la fonction de transducteur. Après de nombreuses années de travail, lui et ses collaborateurs trouvèrent et purifièrent en 1980 une protéine dans les

cellules normales qui, lorsqu'elle est transférée dans la membrane de la cellule défectueuse, rétablit son fonctionnement (fig. 2).

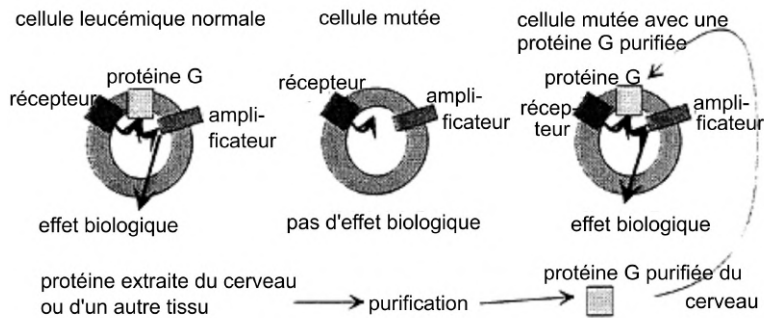


FIG. 2 – Alfred Gilman et ses collègues ont utilisé des cellules leucémiques pour identifier et mettre en évidence les protéines G. Les cellules leucémiques normales répondent à une réponse biologique normale au premier messager approprié. Mais dans les cellules mutées, aucune réponse ne se déclenche, car les cellules n'ont pas de protéine G. Le fonctionnement peut être rétabli par une protéine G issue d'un autre tissu tel que le cerveau.

C'est ainsi que la première protéine G a été découverte. On lui a donné le nom aujourd'hui couramment utilisé de « protéine G », car elle réagit avec la GTP. Grâce aux découvertes de Gilman et Rodbell et à leurs travaux, plusieurs laboratoires se sont tournés vers ce domaine. Nous en savons donc beaucoup sur le fonctionnement des protéines G et sur la manière dont elles contrôlent les activités de la cellule.

Une protéine qui fait la navette

Les protéines G sont composées de trois chaînes peptidiques distinctes de longueur différente, chacune existant sous des formes multiples. Elles sont désignées par les lettres alpha, bêta et gamma, les trois premières lettres de l'alphabet grec. Toutes trois sont codées par des gènes particuliers dans le noyau cellulaire. Les combinaisons des différentes chaînes peptidiques permettent de produire une centaine de protéines G différentes. La sous-unité alpha, qui est la plus grande, peut se lier à la GTP. Lorsque cela se produit, dans un processus stimulé par le récepteur, la protéine G est convertie en sa forme active. Sous cette

forme, elle peut activer la formation du second messager, par exemple l'AMP cyclique. La protéine G convertit la GTP en GDP (guanosine diphosphate) et revient à une forme inactive (fig. 3). La protéine G fait ainsi la navette entre le récepteur hormonal et le système amplificateur dans la membrane cellulaire en étant alternativement activée ou désactivée.

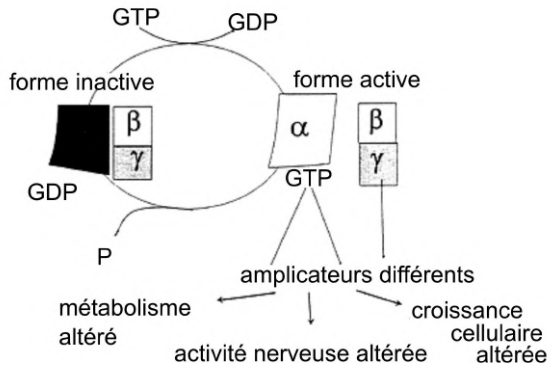


FIG. 3 – Les protéines G agissent comme des interrupteurs moléculaires. Le signal hormonal permet à la protéine G d'échanger la GDP contre la GTP. La protéine G est ainsi activée et plusieurs systèmes d'amplification différents peuvent être activés. Cela entraîne différents changements dans la cellule. Le signal est à nouveau désactivé lorsque la GTP est convertie en GDP.

Il existe donc plusieurs types de protéines G. Chacune d'entre elles n'est activée que par certains récepteurs et peut à son tour stimuler certains systèmes amplificateurs particuliers. C'est ainsi que des réponses caractéristiques sont produites dans les cellules. Dans la rétine de l'œil, des protéines G spéciales convertissent le signal lumineux en activation des fibres nerveuses qui transmettent les stimuli visuels au cerveau. Notre odorat dépend de protéines G particulières dans les cellules olfactives. Le goût est lié à encore d'autres types de protéines G.

Certaines protéines G stimulent — d'autres inhibent — la formation d'AMP cyclique et donc le métabolisme cellulaire. Certaines protéines G modifient le flux d'ions à travers les membranes cellulaires et donc l'activité de la cellule. Les protéines G affectent la phosphorylation des protéines et exercent un contrôle sur la division et la différenciation cellulaires.

Les protéines G et la maladie

De nombreux symptômes de maladies s'expliquent par une altération du fonctionnement des protéines G. Le choléra, l'une des maladies infectieuses gastro-intestinales les plus redoutées, en est un bon exemple. Cette maladie est causée par la bactérie du choléra qui produit une toxine très toxique. Cette toxine agit comme une enzyme qui modifie l'une des protéines G de telle sorte qu'elle reste bloquée dans sa forme active. Le feu tricolore est bloqué au vert. Cela empêche l'absorption normale du sel et de l'eau par les intestins. La perte d'eau et de sel qui en résulte peut conduire à la déshydratation et à la mort. Les symptômes consécutifs à une infection par certains colibacilles semblent avoir une origine similaire. Une toxine produite par la bactérie de la coqueluche empêche l'activation de certaines protéines G. Cela peut conduire à un affaiblissement du système immunitaire.

Dans certaines maladies courantes, les quantités de protéines G dans les cellules sont modifiées. Il peut y en avoir trop ou pas assez. Dans le cas du diabète et de l'alcoolisme par exemple, certains symptômes peuvent être dus à une altération de la signalisation *via* les protéines G.

Chez l'animal, on a montré qu'une expression réduite des protéines G pouvait entraîner une altération du développement et des perturbations métaboliques. Chez l'Homme, on a montré que des protéines G mutées et hyperactives sont une caractéristique de certaines tumeurs. Une protéine G hyperactive est également présente dans une maladie génétique rare du système endocrinien, le syndrome de McCune-Albrights, qui se caractérise également par des taches café au lait sur la peau. Une autre mutation d'une protéine G, qui provoque dans ce cas une activité réduite, entraîne une perturbation du métabolisme du calcium et des déformations du squelette.

Le développement embryonnaire

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1995 à Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard et Eric F. Wieschaus

« pour leurs découvertes sur le contrôle génétique des phases précoces du développement embryonnaire ».

Résumé

Les lauréats de 1995 en physiologie ou médecine sont des biologistes du développement qui ont découvert d'importants mécanismes génétiques qui contrôlent les phases précoces du développement embryonnaire. Ils ont utilisé la drosophile, *Drosophila melanogaster*, comme système expérimental. Cet organisme est un classique de la génétique. Les principes découverts chez la drosophile s'appliquent également aux organismes supérieurs, y compris l'Homme.

En utilisant la drosophile, Nüsslein-Volhard et Wieschaus ont pu identifier et classer un petit nombre de gènes qui sont d'une importance clé dans la détermination du plan du corps et la formation des segments du corps. Lewis a étudié comment les gènes pouvaient contrôler le développement ultérieur des segments individuels du corps en organes spécialisés. Il a constaté que les gènes étaient disposés dans le même ordre sur les chromosomes que les segments du corps qu'ils contrôlaient. Les premiers gènes d'un complexe de gènes de développement contrôlaient la région de la tête, les gènes du milieu contrôlaient les segments abdominaux et les derniers gènes contrôlaient la région postérieure (la « queue »). Ensemble, ces trois scientifiques ont réalisé une percée qui aidera à expliquer les malformations congénitales chez l'Homme.

L'œuf fécondé est sphérique. Il se divise rapidement pour former 2, 4, 8 cellules et ainsi de suite. Jusqu'au stade de 16 cellules, l'embryon précoce est symétrique et toutes les cellules sont identiques. Au-delà de ce stade, les cellules commencent à se spécialiser et l'embryon devient asymétrique. Au bout d'une semaine, on sait ce qui formera la tête et la queue et ce qui deviendra les faces ventrale et dorsale de

l'embryon. Un peu plus tard dans le développement, le corps de l'embryon forme des segments et la position de la colonne vertébrale est fixée. Les segments individuels subissent un développement différent, en fonction de leur position le long de l'axe « tête-queue ». Quels sont les gènes qui contrôlent ces événements ? Combien sont-ils ? Coopèrent-ils ou exercent-ils leur contrôle indépendamment les uns des autres ?

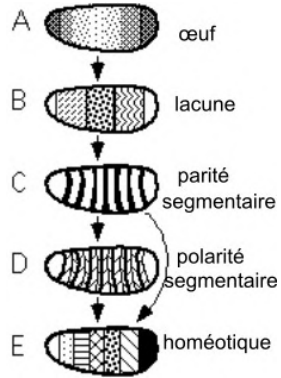
Les lauréats de cette année ont répondu à plusieurs de ces questions en identifiant une série de gènes importants et en déterminant comment ils contrôlent la formation de l'axe et des segments du corps. Ils ont également découvert des gènes qui déterminent les organes qui se formeront dans les segments individuels. Bien que la mouche du vinaigre ait été utilisée comme système expérimental, les principes s'appliquent également aux animaux supérieurs et à l'Homme. En outre, des gènes analogues à ceux de la drosophile ont été découverts chez l'homme. Une conclusion importante est que les mécanismes génétiques de base qui contrôlent les premiers stades du développement des organismes multicellulaires ont été conservés au cours de l'évolution pendant des millions d'années.

Une décision courageuse de la part de deux jeunes scientifiques

Christiane Nüsslein-Volhard et Eric Wieschaus ont tous deux terminé leur formation scientifique initiale à la fin des années soixante-dix. Ils ont obtenu leur premier poste de chercheur indépendant au Laboratoire européen de biologie moléculaire à Heidelberg. Ils se connaissaient déjà avant leur arrivée à Heidelberg en raison de leurs intérêts communs : ils voulaient tous deux découvrir comment l'œuf de drosophile nouvellement fécondé se transforme en un embryon segmenté. S'ils ont choisi la drosophile, c'est parce que le développement embryonnaire est très rapide. Dans les neuf jours suivant la fécondation, l'œuf se transforme en embryon puis en larve et enfin en mouche complète.

Ils décidèrent d'unir leurs forces pour identifier les gènes qui contrôlent la phase initiale de ce processus. C'était une décision courageuse de la part de deux jeunes scientifiques au début de leur carrière. Personne n'avait jamais rien fait de tel et les chances de succès étaient très incertaines. Le nombre de gènes impliqués pouvait être très élevé. Ils se sont néanmoins lancés. Leur stratégie expérimentale était originale et bien planifiée. Ils ont traité des mouches avec des substances mutagènes de manière à endommager (muter) environ la moitié des

Fig. 1 – Régions d'activité dans l'embryon pour les gènes appartenant aux groupes « lacune », « parité segmentaire » et « polarité segmentaire ». Les gènes lacunaires commencent à agir dans l'embryon très tôt (A) pour spécifier une segmentation initiale (B). Les gènes de parité segmentaire spécifient les quatorze segments finaux (C) de l'embryon sous l'influence des gènes lacunaires. Ces segments acquièrent ensuite une polarité tête-queue grâce aux gènes de polarité segmentaire.



gènes de la drosophile au hasard (mutagenèse par saturation). Ils ont ensuite étudié les gènes qui entraîneraient, s'ils étaient mutés, des perturbations dans la formation d'un axe corporel ou dans le schéma de segmentation. À l'aide d'un microscope permettant à deux personnes d'examiner simultanément le même embryon, ils ont analysé et classé un grand nombre de malformations causées par des mutations dans les gènes qui contrôlent le développement embryonnaire précoce. Pendant plus d'un an, les deux scientifiques ont examiné l'un en face de l'autre des embryons de drosophiles issues de croisements génétiques de souches mutantes de drosophiles. Ils ont pu identifier quinze gènes différents qui provoquent des défauts de segmentation s'ils sont mutés. Les gènes ont pu être classés en fonction de l'ordre dans lequel ils deviennent importants au cours du développement et de la manière dont les mutations affectent la segmentation. Les gènes lacunaires (fig. 1) contrôlent le plan du corps le long de l'axe tête-queue. La perte de fonctionnement des gènes lacunaires entraîne une réduction du nombre de segments corporels. Les gènes de parité segmentaire affectent un segment du corps sur deux : la perte du gène *even-skipped* entraîne la formation d'un embryon composé uniquement de segments impairs. Une troisième catégorie de gènes, appelés « gènes de polarité segmentaire », affecte la polarité tête-queue des segments individuels.

Les résultats de Nüsslein-Volhard et Wieschaus ont été publiés pour la première fois dans la revue scientifique anglaise *Nature* à l'automne 1980. Ils ont suscité beaucoup d'intérêt chez les biologistes du développement, et ce pour plusieurs raisons. La stratégie utilisée par les deux jeunes scientifiques était nouvelle. Elle a permis d'établir que les gènes qui contrôlent le développement pouvaient être systématiquement iden-

tifiés. Le nombre de gènes impliqués était limité et ils pouvaient être classés dans des groupes fonctionnels particuliers. Cela a encouragé d'autres scientifiques à rechercher des gènes du développement chez d'autres espèces. En peu de temps, on a pu montrer que des gènes similaires ou identiques existaient également chez les organismes supérieurs et chez l'Homme. On a également démontré qu'ils remplissaient des fonctions similaires au cours du développement.

La mouche avec une paire d'ailes supplémentaire

Dès le début du XX^e siècle, les généticiens ont constaté des malformations occasionnelles chez la drosophile. Dans un type de mutation, l'organe qui contrôle l'équilibre (les haltères) est transformé en une paire d'ailes supplémentaires (fig. 2). Dans ce type de perturbation bizarre du plan corporel, les cellules d'une région se comportent comme si elles se trouvaient dans une autre. Le mot grec « homéose » a été utilisé pour décrire ce type de malformations. Les mutations ont été appelées « mutations homéotiques ».

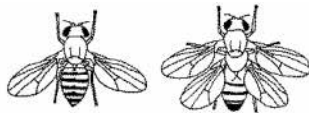


FIG. 2 – *Comparaison d'une drosophile normale et d'une drosophile à quatre ailes. Le troisième segment thoracique s'est développé comme une copie du deuxième à cause d'un gène homéotique défectueux. Chez la mouche normale, seul le deuxième segment développe des ailes.*

La mouche dotée d'une paire d'ailes supplémentaire intéressait Edward B. Lewis à l'institut de technologie de Californie à Los Angeles. Depuis le début des années quarante, il essayait d'analyser la base génétique des transformations homéotiques. Lewis a découvert que la paire d'ailes supplémentaires était due à la duplication d'un segment entier du corps. Les gènes mutés responsables de ce phénomène se sont avérés être des membres d'une famille de gènes (le complexe bithorax) qui contrôle la segmentation le long de l'axe antéro-postérieur du corps (fig. 3). Les gènes situés au début du complexe contrôlent les segments antérieurs du corps, tandis que les gènes situés plus loin sur la carte génétique contrôlent les segments postérieurs du corps (principe de colinéarité). Lewis a constaté en outre que les régions contrôlées par les différents

gènes se chevauchaient et que plusieurs gènes interagissaient de manière complexe pour spécifier le développement des différents segments du corps. La mouche à quatre ailes est due à l'inactivité du premier gène du complexe bithorax dans un segment qui aurait normalement produit les haltères, l'organe d'équilibre de la mouche (fig. 3). D'autres gènes homéotiques ont alors transformé ce segment particulier en un segment qui forme des ailes.

Lewis a travaillé sur ces problèmes pendant des décennies et était très en avance sur son temps. En 1978, il a résumé ses résultats dans un article de synthèse et a formulé des théories sur la manière dont les gènes homéotiques interagissaient, sur la manière dont l'ordre des gènes correspondait à l'ordre des segments le long de l'axe du corps et sur la manière dont les gènes individuels étaient exprimés. Son travail précurseur sur les gènes homéotiques a incité d'autres scientifiques à examiner les familles de gènes analogues dans les organismes supérieurs. Chez les mammifères, les groupes de gènes découverts pour la première fois chez la drosophile ont été dupliqués en quatre complexes connus sous le nom de gènes Hox. Les gènes humains de ces complexes sont suffisamment semblables à leurs analogues de la drosophile pour restaurer certaines des fonctions normales des gènes mutants de la drosophile.

Les gènes individuels des quatre familles de gènes Hox chez les vertébrés apparaissent dans le même ordre que chez la drosophile. Ils exercent leur influence le long de l'axe du corps (fig. 3 D-F) conformément au principe de colinéarité découvert pour la première fois par Lewis chez la drosophile. Des recherches plus récentes ont suggéré que les segments où se forment les épaules et le bassin sont déterminés par des gènes homéotiques.

Les malformations congénitales chez l'Homme

La plupart des gènes étudiés par Nüsslein-Volhard, Wieschaus et Lewis ont des fonctions importantes au cours du développement précoce de l'embryon humain. Ces fonctions comprennent la formation de l'axe du corps, c'est-à-dire la polarité de l'embryon, la segmentation du corps et la spécialisation des segments individuels en différents organes. Il est probable que des mutations dans ces gènes importants soient responsables d'une partie des avortements spontanés précoces qui se produisent chez l'Homme, et de certaines des quelque 40 % de malformations congénitales qui se développent pour des raisons inconnues. Des facteurs environnementaux tels que des doses très élevées de

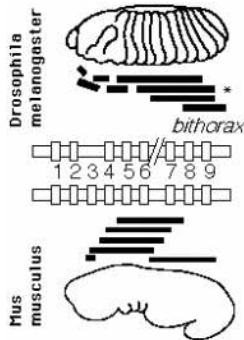


FIG. 3 – Le principe de colinéarité dans les embryons de drosophile (A-C) et de souris (*Mus musculus*, D-F). Les barres horizontales indiquent dans quelles zones les gènes homéotiques 1-9 sont actifs le long de l'axe du corps. Le gène 1 est actif dans la région de la tête (à gauche en A et F, respectivement) ; le gène 9 est actif dans la région de la queue (à droite). Le gène 7 du complexe *bithorax* était inactif chez la mouche à quatre ailes. La barre montrant sa plage normale d'activité est indiquée par un astérisque.

vitamine A en début de grossesse sont également connus pour perturber la régulation des gènes *Hox*, provoquant ainsi de graves malformations congénitales.

Dans certains cas, des mutations ont été trouvées dans des gènes humains apparentés à ceux décrits ici pour la drosophile. Un gène humain apparenté au gène *paired* de la drosophile provoque une maladie connue sous le nom de syndrome de Waardenburg. Il s'agit d'une maladie rare qui implique la surdité, des défauts dans le squelette facial et une altération de la pigmentation de l'iris. Une autre mutation du gène du développement provoque une perte totale de l'iris, une pathologie connue sous le nom d'aniridie.

Bibliographie

- NÜSSLEIN-VOLHARD (Christiane), *De la beauté des animaux* (trad. L. de Thanho ffer de V lcsey et C. Lutz), Bruxelles, Samsa  dition, 2021.

L'immunité cellulaire

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1996 à Peter C. Doherty et Rolf M. Zinkernagel

« pour leurs découvertes sur la spécificité de la défense immunitaire cellulaire ».

Résumé

Peter Doherty et Rolf Zinkernagel ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année pour avoir découvert comment le système immunitaire reconnaît les cellules infectées par un virus. Leur découverte a jeté à son tour les bases d'une compréhension des mécanismes généraux utilisés par le système d'immunité cellulaire pour reconnaître à la fois les micro-organismes étrangers et les molécules du soi. Cette découverte est donc très pertinente pour la médecine clinique. Elle concerne à la fois les efforts qui visent à renforcer la réponse immunitaire contre les micro-organismes invasifs et certaines formes de cancer, et les efforts qui visent à réduire les effets des réactions auto-immunes dans des maladies inflammatoires telles que les affections rhumatismales, la sclérose en plaques et le diabète.

Les deux lauréats du prix Nobel ont mené les recherches qui leur ont valu le prix en 1973-1975 à la faculté de recherche médicale John-Curtin de Canberra en Australie, où Peter Doherty occupait déjà un poste et où Rolf Zinkernagel était venu de Suisse en tant que chercheur associé. Au cours de leurs études sur la réaction des souris aux virus, ils ont découvert que les globules blancs (les lymphocytes) devaient reconnaître à la fois le virus et certaines molécules du soi (les antigènes majeurs d'histocompatibilité) pour tuer les cellules infectées par le virus. Ce principe de reconnaissance simultanée des molécules du soi et des molécules étrangères constitue depuis lors le fondement de la compréhension de la spécificité du système d'immunité cellulaire.

Le système immunitaire comprend différents types de globules blancs, notamment les lymphocytes T et B dont la fonction commune est de protéger l'individu contre les infections en éliminant les micro-organismes invasifs et les cellules infectées. En même temps, ils doivent éviter d'endommager leur propre organisme. Il faut donc un système

de reconnaissance bien développé qui permette aux lymphocytes de faire la distinction entre d'une part les micro-organismes et les cellules infectées et d'autre part les cellules normales de l'individu. Le système de reconnaissance doit en outre être capable de déterminer quand les globules blancs ayant la capacité de tuer doivent être activés.

Au début des années soixante-dix, lorsque Peter Doherty et Rolf Zinkernagel ont commencé leurs travaux scientifiques en immunologie, il était possible de faire la distinction entre l'immunité humorale (avec production d'anticorps) et l'immunité cellulaire. On savait que les anticorps produits par les lymphocytes B sont capables de reconnaître et d'éliminer certains micro-organismes, en particulier les bactéries. On en savait beaucoup moins sur les mécanismes de reconnaissance dans l'immunité cellulaire, par exemple en relation avec l'élimination par les lymphocytes T des cellules infectées par des virus. L'immunité cellulaire avait toutefois déjà été étudiée en détail dans un domaine particulier, la biologie de la transplantation. On savait que les lymphocytes T pouvaient tuer les cellules d'un individu étranger après avoir reconnu dans le greffon certaines molécules, les antigènes majeurs d'histocompatibilité.

La découverte

Rolf Zinkernagel et Peter Doherty ont utilisé des souris pour étudier comment le système immunitaire, et en particulier les lymphocytes T, pouvait protéger les animaux contre l'infection par un virus capable de provoquer une méningite. Les souris infectées ont développé des lymphocytes T cytotoxiques qui pouvaient tuer dans une éprouvette les cellules infectées par le virus. Mais une découverte inattendue s'est produite : les lymphocytes T, même s'ils étaient réactifs contre ce même virus, n'étaient pas capables de tuer les cellules infectées par le virus d'une autre souche de souris. Pour qu'une cellule soit éliminée par ces lymphocytes cytotoxiques, il fallait non seulement qu'elle soit infectée par le virus, mais aussi qu'elle porte la « bonne » variante d'antigènes d'histocompatibilité, ceux de la souris infectée elle-même. Les découvertes de Zinkernagel et Doherty, publiées dans la revue *Nature* en 1974, ont démontré de manière concluante que le système d'immunité cellulaire devait reconnaître simultanément les molécules « étrangères » (dans le cas présent, un virus) et les molécules du soi (les antigènes majeurs d'histocompatibilité). Il est également devenu évident que les antigènes majeurs d'histocompatibilité (appelés « antigènes HLA » chez

l'Homme) jouaient un rôle important dans la réponse immunitaire normale de l'individu, et pas seulement dans le cadre d'une transplantation.

Cette découverte a donné un élan aux recherches ultérieures

Les découvertes de Zinkernagel et Doherty ont eu un impact immédiat sur la recherche en immunologie. La grande pertinence de leurs observations sur la spécificité des lymphocytes T est apparue dans de nombreux contextes, tant en ce qui concerne la capacité du système immunitaire à reconnaître des micro-organismes autres que les virus qu'en ce qui concerne la capacité du système immunitaire à réagir contre certains types de tissus du soi. Pour expliquer leurs découvertes, les deux scientifiques ont ensuite conçu deux modèles : l'un reposait sur une reconnaissance unique du « soi modifié » (lorsque l'antigène d'histocompatibilité a été modifié par association avec un virus), l'autre sur une « double reconnaissance » à la fois de l'étranger et du soi (fig. 1). Les résultats expérimentaux et les modèles théoriques ont pris une importance considérable dans les recherches ultérieures. En l'espace de quelques années, on a mis en évidence que l'ensemble des lymphocytes T autorisés à mûrir et à survivre chez un individu était déterminé par la capacité de la cellule à reconnaître les antigènes de transplantation de l'individu. Le principe de reconnaissance simultanée est donc essentiel pour que le système immunitaire puisse faire la distinction entre le « soi » et le « non-soi ».

D'autres recherches moléculaires ont confirmé les modèles de Zinkernagel et Doherty et clarifié la base structurelle de leur découverte : une petite partie (un peptide) provenant par exemple d'un virus est directement liée à une partie variable définie des antigènes d'histocompatibilité de l'organisme ; ce complexe est reconnu par les molécules de reconnaissance spécifiques des lymphocytes T (les récepteurs des lymphocytes T). Dans l'ensemble, la clarification des mécanismes de reconnaissance des lymphocytes T au sein du système d'immunité cellulaire a fondamentalement modifié notre compréhension du développement et du fonctionnement normal du système immunitaire et a également fourni de nouvelles possibilités de modification sélective des réactions immunitaires à la fois contre les micro-organismes et contre ses propres tissus .

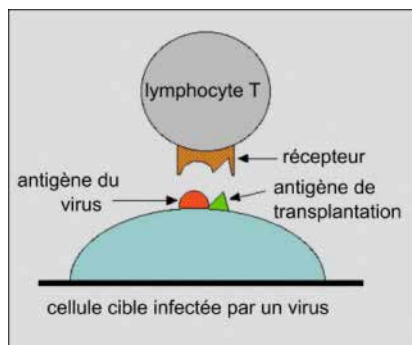


FIG. 1 – La figure décrit comment un lymphocyte *T* cytotoxique doit reconnaître à la fois l'antigène du virus et l'antigène d'histocompatibilité du soi afin de tuer une cellule cible infectée par le virus. Cette figure est une modification de la figure publiée par Zinkernagel et Doherty en 1974 (dans *Nature*, vol. 251, p. 547).

Pertinence pour la médecine clinique

De nombreuses maladies courantes ou graves dépendent du fonctionnement de l'immunité cellulaire et par conséquent de ses mécanismes de reconnaissance spécifique. Bien que cela s'applique naturellement aux maladies infectieuses, c'est également le cas d'un certain nombre de maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies rhumatismales, le diabète et la sclérose en plaques. En ce qui concerne les maladies infectieuses, les nouvelles connaissances offrent une meilleure plate-forme pour la construction de nouveaux vaccins. On peut déterminer exactement quelles parties d'un micro-organisme sont reconnues par l'immunité cellulaire. On peut donc concentrer la production du vaccin sur ces parties. En outre, les principes fondamentaux formulés par Doherty et Zinkernagel sont pris en considération dans les essais de vaccination contre l'émergence de métastases dans certaines formes de cancer. Dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, les associations entre la susceptibilité à la maladie et le type d'antigène d'histocompatibilité porté par un individu ont été mieux expliquées. Les recherches issues de la découverte désormais récompensée ont également ouvert de nouvelles perspectives pour diminuer ou modifier de manière sélective les réactions immunitaires qui jouent un rôle central dans les maladies inflammatoires.

Les prions

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1997 à Stanley B. Prusiner

« pour sa découverte des prions, un nouveau principe biologique d'infection ».

Résumé

Le prix est décerné à l'Américain Stanley Prusiner pour sa découverte originale d'un type entièrement nouveau d'agents pathogènes et l'élucidation des principes sous-jacents de leur mode d'action. Prusiner a ajouté les prions à la liste des agents infectieux bien connus que sont les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Les prions existent normalement en tant que protéines cellulaires inoffensives, mais leur structure peut adopter une conformation très stable qui aboutit finalement à la formation de particules nocives responsables de plusieurs maladies cérébrales mortelles comme la démence chez l'Homme et l'animal. Les maladies à prions peuvent être héréditaires, transmises horizontalement ou survenir spontanément. Les régions du cerveau malades ont un aspect poreux et spongieux caractéristique, qui témoigne d'une mort importante des cellules nerveuses. Les personnes touchées présentent des symptômes neurologiques, notamment des troubles du contrôle musculaire, une perte d'acuité mentale, des pertes de mémoire et de l'insomnie. La découverte de Prusiner fournit des informations importantes qui pourraient servir de base à la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents à d'autres types de maladies liées à la démence comme la maladie d'Alzheimer. Elle jette aussi les bases du développement de médicaments et de nouveaux types de stratégies pour le traitement médical.

Prusiner a commencé ses travaux en 1972 après le décès d'un de ses patients atteint de démence due à la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). On avait déjà montré que cette maladie, le *kuru* et la tremblante du mouton (une maladie similaire qui touche les ovins) pouvaient être transmis par des extraits de cerveaux malades. De nombreuses théories avaient été émises sur la nature de l'agent infectieux. Une théorie postulait que l'agent infectieux était dépourvu d'acide nucléique, une

hypothèse sensationnelle puisque tous les agents infectieux connus à l'époque contenaient du matériel héréditaire, ADN ou ARN. Prusiner a relevé le défi d'identifier précisément l'agent infectieux. Dix ans plus tard, en 1982, il a réussi avec des collègues à produire une préparation dérivée de cerveaux de hamsters malades qui contenait un seul agent infectieux. Toutes les preuves expérimentales indiquaient que l'agent infectieux était constitué d'une seule protéine, que Prusiner a appelée « prion », un acronyme dérivé de *proteinaceous infectious particle* (particule protéique infectieuse). Il convient de noter que la communauté scientifique a accueilli cette découverte avec beaucoup de scepticisme. Prusiner, inébranlable, a poursuivi la tâche ardue consistant à définir la nature précise de ce nouvel agent infectieux.

La particule infectieuse, le prion, se forme dans l'organisme

Où est le gène qui code pour le prion, le morceau d'ADN qui détermine la séquence des acides aminés qui composent le prion ? Le gène est-il étroitement associé à la protéine elle-même, comme dans un petit virus ? Les réponses à ces questions furent apportées en 1984 lorsque Prusiner et ses collègues isolèrent une sonde génétique et montrèrent ensuite que le gène du prion était présent chez tous les animaux testés, y compris l'Homme. Cette découverte surprenante a soulevé encore plus de questions. Les prions peuvent-ils vraiment être l'agent causal de plusieurs maladies cérébrales de type démence alors que le gène est endogène chez tous les mammifères ? Prusiner avait dû se tromper ! La solution à ce problème est devenue évidente avec la découverte sensationnelle que la protéine de prion, PrP, pouvait se replier en deux conformations distinctes, l'une entraînant la maladie (PrP de la tremblante ou PrP^{Sc}) et l'autre normale (PrP^C). On a ensuite montré que le prion pathogène avait des propriétés infectieuses et qu'il pouvait déclencher une réaction en chaîne qui transforme la protéine normale PrP^C en la forme plus stable PrP^{Sc}. La protéine PrP^{Sc} est extrêmement stable et résiste à la protéolyse, aux solvants organiques et aux températures élevées (supérieures à 100 °C). Comme les périodes d'incubation non symptomatiques varient de plusieurs mois à plusieurs années, la protéine pathogène PrP^{Sc} peut s'accumuler avec le temps à des niveaux qui entraînent des lésions du tissu cérébral. Par analogie avec une œuvre littéraire bien connue, la protéine normale PrP^C peut être comparée au sympathique docteur Jekyll et la protéine pathogène PrP^{Sc} au dangereux M. Hyde, la même entité avec deux manifestations différentes.

Des mutations du gène du prion provoquent des maladies cérébrales héréditaires

La longue période d'incubation des maladies à prions a entravé les premiers efforts de purification du prion. Afin d'évaluer les schémas de purification, Prusiner a été contraint d'utiliser des dizaines de souris et d'attendre patiemment pendant environ deux cents jours dans chaque expérience l'apparition des symptômes de la maladie. Les efforts de purification se sont accélérés lorsqu'on a mis en évidence que la tremblante pouvait être transférée à des hamsters, des animaux dont la période d'incubation était nettement plus courte. Avec d'autres scientifiques, Prusiner a cloné le gène du prion et a montré que le prion normal était un composant ordinaire des globules blancs (lymphocytes) et qu'il se trouvait également dans de nombreux autres tissus. Les prions normaux sont particulièrement abondants à la surface des cellules nerveuses du cerveau. Prusiner a découvert que les formes héréditaires des maladies à prions, la maladie de Creutzfeldt-Jakob et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (voir la dernière section), étaient dues à des mutations dans le gène du prion. On a obtenu la preuve que ces mutations causaient la maladie lorsque les gènes mutants ont été introduits dans la lignée germinale de souris. Ces souris transgéniques furent atteintes d'une maladie semblable à la tremblante. En 1992, les chercheurs sur les prions ont obtenu des preuves concluantes du rôle du prion dans la pathogenèse des maladies cérébrales lorsqu'ils ont réussi à supprimer le gène codant pour le prion chez des souris, créant ainsi des souris *knock-out* pour le prion. Ces souris *knock-out* se sont révélées totalement résistantes à l'infection lorsqu'elles étaient exposées à des préparations de prions pathogènes. Il est important de noter que lorsque le gène du prion a été réintroduit dans ces souris *knock-out*, elles sont redevenues sensibles à l'infection. Curieusement, les souris dépourvues du gène du prion sont apparemment en bonne santé, ce qui suggère que le prion normal n'est pas une protéine essentielle chez la souris. Son rôle dans le système nerveux reste un mystère.

Les variantes structurelles des prions responsables de la maladie s'accumulent dans différentes régions du cerveau

Des mutations particulières du gène du prion donnent naissance à des variantes structurelles des prions responsables de maladies. Ces variantes structurelles du prion s'accumulent dans différentes régions

du cerveau. Selon la région du cerveau qui est infectée, différents symptômes typiques de chaque maladie particulière se manifestent. Lorsque le cervelet est infecté, la capacité à coordonner les mouvements du corps diminue. La mémoire et l'acuité mentale sont affectées si le cortex cérébral est infecté. Les prions spécifiques du thalamus perturbent le sommeil, entraînant des insomnies. Les prions infectant le tronc cérébral affectent principalement les mouvements du corps.

D'autres démences peuvent avoir un contexte similaire

Le travail précurseur de Prusiner a ouvert de nouvelles voies pour comprendre la pathogenèse des maladies les plus courantes du type démence. Il semblerait par exemple que la maladie d'Alzheimer soit causée par un changement de conformation de certaines protéines qui ne sont pas des prions et qui conduisent à la formation de dépôts ou de plaques nocives dans le cerveau. Les travaux de Prusiner ont également établi une base théorique pour le traitement des maladies à prions. Il sera peut-être possible de mettre au point des agents pharmacologiques qui empêchent la conversion de prions normaux inoffensifs en prions pathogènes.

Il n'existe pas de mécanismes internes de défense contre les prions

Les prions sont beaucoup plus petits que les virus. La réponse immunitaire ne réagit pas aux prions puisqu'ils sont présents en tant que protéines naturelles dès la naissance. Ils ne sont pas toxiques, mais ne deviennent délétères qu'en se transformant en une structure qui permet aux prions pathogènes d'interagir les uns avec les autres pour former des structures filiformes et des agrégats qui finissent par détruire les cellules nerveuses. La base mécanique qui sous-tend l'agrégation des prions et leur mécanisme destructeur cumulatif n'est pas encore bien comprise. Contrairement à d'autres agents infectieux, les prions sont des protéines dépourvues d'acide nucléique. La capacité de transmettre une infection à prions d'une espèce à l'autre varie considérablement et dépend de ce que l'on appelle la barrière des espèces. Cette barrière reflète le degré de parenté structurelle entre les prions des différentes espèces.

Les maladies à prions chez l'homme et l'animal

Toutes les maladies à prions connues, sans exception, entraînent la mort des personnes touchées. Il existe cependant de grandes variations dans les périodes d'incubation et dans l'agressivité de l'évolution de la maladie.

La tremblante, une maladie à prions du mouton, a été documentée pour la première fois en Islande au cours du XVIII^e siècle. La tremblante est arrivée en Écosse dans les années 1940. Des maladies à prions similaires sont connues pour affecter d'autres animaux tels que les visons, les chats, les cerfs et les élans.

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB ou maladie de la vache folle) est une maladie à prions qui a récemment fait l'objet d'une grande attention. En Angleterre, l'ESB a été transmise aux vaches par l'intermédiaire d'aliments complétés par des abats de moutons infectés par la tremblante. L'épidémie d'ESB est apparue pour la première fois en 1985. En raison de la longue période d'incubation, l'épidémie n'a atteint son apogée qu'en 1992. Au cours de cette seule année, environ 37 000 animaux ont été touchés.

Le *kuru* chez le peuple Fore de Nouvelle-Guinée a été étudié par Carleton Gajdusek (lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1976). Le *kuru* se transmet dans le cadre de certains rituels cannibales. On pensait qu'il était dû à un « virus lent » non identifié. L'agent infectieux a été identifié comme étant un prion. La durée de la maladie depuis les premiers symptômes jusqu'au décès est de trois à douze mois.

La maladie de Gertsman-Sträussler-Scheinker (GSS) est une démence héréditaire qui résulte d'une mutation du gène qui code pour le prion chez l'Homme. Une cinquantaine de familles qui présentent des mutations de la maladie de Gertsman-Sträussler-Scheinker ont été identifiées. La durée de la maladie depuis les premiers symptômes jusqu'au décès est de deux à six ans.

L'insomnie fatale familiale (IFF) est due à une autre mutation du gène qui code pour le prion chez l'Homme. Neuf familles ont été identifiées comme porteuses de la mutation IFF. La durée de la maladie depuis les premiers symptômes jusqu'au décès est d'environ un an.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob touche environ une personne sur un million. Dans 85 à 90 % des cas, on a montré que la maladie de Creutzfeldt-Jakob se produisait spontanément. Dix à quinze pour cent des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sont causés par des mutations dans le gène du prion. Dans de rares cas, la maladie de Creutzfeldt-

Jakob est la conséquence d'une infection. Auparavant, les infections étaient transmises par des préparations d'hormones de croissance à partir de l'hypophyse de personnes infectées ou par des greffes de membranes cérébrales. Une centaine de familles sont connues pour être porteuses de mutations de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La durée de la maladie depuis les premiers symptômes jusqu'au décès est d'environ un an.

Une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob pourrait être due à la transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Depuis 1995, une vingtaine de patients avec des symptômes similaires à ceux de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été identifiés. Les symptômes psychologiques avec dépression dominant, mais les contractions musculaires involontaires et les difficultés à marcher sont également courantes.

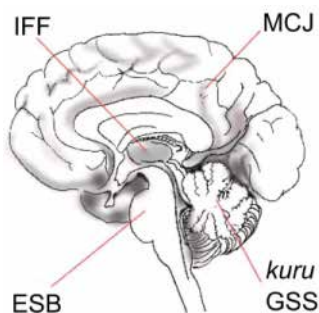


FIG. 1 – La figure illustre schématiquement comment les variantes des prions pathogènes affectent les différentes parties du cerveau. L'encéphalite spongiforme bovine (ESB) affecte le tronc cérébral, l'insomnie fatale familiale (IFF) la région du thalamus, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) le cortex cérébral, tandis que le kuru et la maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) endommagent le cervelet.

Bibliographie

- PRUSINER (Stanley), *La mémoire et la folie* (trad. P. Kaldy), Paris, Odile Jacob, 2015.

Le monoxyde d'azote

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1998 à Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro et Ferid Murad

« pour leurs découvertes sur le monoxyde d'azote, une nouvelle molécule de signalisation dans le système cardio-vasculaire ».

Résumé

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz qui transmet des signaux dans l'organisme. La transmission de signaux par un gaz produit par une cellule, qui pénètre à travers les membranes et régule le fonctionnement d'une autre cellule, représente un principe entièrement nouveau de signalisation dans les systèmes biologiques. Les découvreurs du rôle du monoxyde d'azote comme molécule de signalisation ont reçu le prix Nobel de cette année.

Robert F. Furchgott, pharmacologue à New York, a étudié l'effet des médicaments sur les vaisseaux sanguins mais a souvent obtenu des résultats contradictoires. Le même médicament provoquait tantôt une contraction, tantôt une dilatation. Furchgott s'est demandé si la variation pouvait dépendre du fait que les cellules de surface (l'endothélium) à l'intérieur des vaisseaux sanguins étaient intactes ou endommagées. En 1980, il a montré dans une expérience ingénieuse que l'acétylcholine ne dilatait les vaisseaux sanguins que si l'endothélium était intact. Il en a conclu que les vaisseaux sanguins sont dilatés parce que les cellules endothéliales produisent une molécule de signal inconnue qui détend les cellules musculaires lisses vasculaires. Il a appelé cette molécule de signalisation le « facteur relaxant dérivé de l'endothélium » (EDRF). Ses découvertes ont conduit à une quête pour identifier ce facteur.

Ferid Murad, médecin et pharmacologue installé à Houston, a analysé le mode d'action de la nitroglycérine et des composés vasodilatateurs apparentés et a découvert en 1977 qu'ils libéraient du monoxyde d'azote qui détendait les cellules musculaires lisses. Fasciné par l'idée qu'un gaz puisse réguler d'importantes fonctions cellulaires, il a émis l'hypothèse que des facteurs endogènes tels que les hormones pouvaient

également agir par l'intermédiaire du monoxyde d'azote. Aucune preuve expérimentale ne venait toutefois étayer cette idée à l'époque.

Louis J. Ignarro, pharmacologue à Los Angeles, a participé à la recherche de la nature chimique de l'EDRF. Il a effectué une brillante série d'analyses et a conclu en 1986, avec et indépendamment de Robert Furchgott, que l'EDRF était en fait le monoxyde d'azote. Le problème était résolu et le facteur endothélial de Furchgott identifié.

Lorsque Furchgott et Ignarro ont présenté leurs conclusions lors d'une conférence en juillet 1986, ils ont déclenché une avalanche d'activités de recherche dans de nombreux laboratoires du monde entier. C'était la première fois que l'on découvrait qu'un gaz pouvait agir comme une molécule de signalisation dans l'organisme.

Contexte

Le monoxyde d'azote protège le cœur, stimule le cerveau, tue les bactéries, etc.

Ce fut une surprise de constater que ce polluant atmosphérique simple et commun, qui se forme lorsque l'azote brûle par exemple dans les gaz d'échappement des automobiles, pouvait avoir des fonctions importantes dans l'organisme. C'était d'autant plus surprenant que le monoxyde d'azote est totalement différent de toute autre molécule de signalisation connue et si instable qu'il est converti en nitrate et en nitrite en l'espace de dix secondes. On savait que le monoxyde d'azote était produit par les bactéries, mais on ne s'attendait pas à ce que cette molécule simple jouât un rôle important chez les animaux supérieurs tels que les mammifères.

Les résultats d'autres recherches ont rapidement confirmé que le monoxyde d'azote est une molécule de signalisation d'une importance capitale pour le système cardiovasculaire et qu'il exerce également une série d'autres fonctions. Nous savons aujourd'hui que le monoxyde d'azote agit comme une molécule de signalisation dans le système nerveux, comme une arme contre les infections, comme un régulateur de la pression artérielle et comme un gardien du flux sanguin vers les différents organes. Le monoxyde d'azote est présent dans la plupart des êtres vivants. Il est produit par de nombreux types de cellules :

- lorsque le monoxyde d'azote est produit par la couche cellulaire la plus interne des artères, l'endothélium, il se propage rapidement à travers les membranes cellulaires jusqu'aux cellules mus-

- culaires sous-jacentes ; leur contraction est interrompue par le monoxyde d'azote, ce qui entraîne une dilatation des artères ; le monoxyde d'azote contrôle ainsi la pression artérielle et sa distribution ; il empêche également la formation de thrombus ;
- lorsque le monoxyde d'azote se forme dans les cellules nerveuses, il se propage rapidement dans toutes les directions en activant toutes les cellules avoisinantes ; cela peut moduler de nombreuses fonctions, du comportement à la motilité gastro-intestinale ;
- lorsque le monoxyde d'azote est produit dans les globules blancs (tels que les macrophages), d'énormes quantités sont produites et deviennent toxiques pour les bactéries et les parasites invasifs.

Importance dans la médecine d'aujourd'hui et de demain

Le cœur. Dans l'athérosclérose, l'endothélium a une capacité réduite à produire du monoxyde d'azote. Le monoxyde d'azote peut cependant être fourni par un traitement à la nitroglycérine. D'importants efforts dans la découverte de médicaments visent actuellement à produire des médicaments cardiaques plus puissants et plus sélectifs basés sur les nouvelles connaissances sur le monoxyde d'azote comme molécule de signalisation.

Les chocs. Les infections bactériennes peuvent entraîner une septicémie et un choc circulatoire. Dans cette situation, le monoxyde d'azote joue un rôle néfaste. Les globules blancs réagissent aux produits bactériens en libérant d'énormes quantités de monoxyde d'azote qui dilatent les vaisseaux sanguins. La pression artérielle chute et le patient peut perdre connaissance. Dans cette situation, les inhibiteurs de la synthèse du monoxyde d'azote peuvent être utiles dans le traitement en soins intensifs.

Les poumons. Les patients en soins intensifs peuvent être traités par inhalation de monoxyde d'azote. Cette méthode a donné de bons résultats et a même permis de sauver des vies. Le monoxyde d'azote a par exemple été utilisé pour réduire une pression artérielle dangereusement élevée dans les poumons de nourrissons. Mais le dosage est critique, car le gaz peut être toxique à des concentrations élevées.

Le cancer. Les globules blancs utilisent le monoxyde d'azote non seulement pour tuer les agents infectieux tels que les bactéries, les

champignons et les parasites, mais aussi pour défendre l'hôte contre les tumeurs. Les scientifiques testent actuellement si le monoxyde d'azote peut être utilisé pour arrêter la croissance des tumeurs, car ce gaz peut induire la mort cellulaire programmée, l'apoptose.

L'impuissance. Le monoxyde d'azote peut déclencher l'érection du pénis en dilatant les vaisseaux sanguins vers les corps érectiles. Cette connaissance a déjà conduit au développement de nouveaux médicaments contre l'impuissance.

Diagnostics. Les maladies inflammatoires peuvent être révélées par l'analyse de la production de monoxyde d'azote en provenance par exemple des poumons et des intestins. Cette méthode est utilisée pour diagnostiquer l'asthme, la colite et d'autres maladies.

Le monoxyde d'azote est important pour le sens olfactif et notre capacité à reconnaître différentes odeurs. Il pourrait même être important pour notre mémoire.

La nitroglycérine

Alfred Nobel a inventé la dynamite, un produit dans lequel la nitroglycérine susceptible d'exploser est freinée en étant absorbée par du kieselguhr, une roche poreuse riche en coquilles de diatomées. Lorsque Nobel fut atteint d'une maladie cardiaque, son médecin lui prescrivit de la nitroglycérine. Nobel refusa d'en prendre, sachant qu'elle provoquait des maux de tête et excluant qu'elle puisse éliminer les douleurs thoraciques. Dans une lettre, Nobel écrit : « Il est étrange que mon médecin m'ordonne maintenant de manger de la nitroglycérine. » On sait depuis le siècle dernier qu'un explosif, la nitroglycérine, a des effets bénéfiques sur les douleurs thoraciques. Il a cependant fallu attendre cent ans pour que l'on sache que la nitroglycérine agit en libérant du monoxyde d'azote.

Le transport des protéines dans la cellule

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 1999 à Günter Blobel

« pour la découverte que les protéines possèdent un signal intrinsèque qui gouverne leur transport et leur localisation dans la cellule ».

Résumé

Dans nos cellules se forment constamment une multitude de protéines essentielles à la vie qui doivent être transportées hors de la cellule ou vers ses diverses composantes, les organites. Comment ces protéines nouvellement formées peuvent-elles franchir l'enveloppe qui entoure les organites, la membrane, et comment sont-elles acheminées vers la destination voulue dans la cellule ?

Les réponses à ces questions ont été apportées par le lauréat du prix de cette année, Günter Blobel, chercheur en biologie cellulaire et moléculaire à l'université Rockefeller de New York. Dès le début des années soixante-dix, il a découvert que les protéines nouvellement formées sont dotées d'un signal propre qui est déterminant pour leur permettre de se diriger vers la membrane du réticulum endoplasmique et de la traverser. Au cours des vingt années suivantes, il a élucidé en détail les mécanismes moléculaires qui commandent ces processus. Il a également montré qu'un adressage similaire dirige les protéines vers les autres organites des cellules.

Les principes découverts et décrits par Blobel se sont avérés universels. Ils opèrent de la même manière dans les cellules des levures, des plantes et des animaux. Diverses maladies congénitales de l'Homme sont dues à des dysfonctionnements de ces signaux et de ces mécanismes de transport. Les acquis des recherches de Blobel ont aussi contribué à rendre plus efficace l'utilisation des cellules comme « usines à protéines » pour produire des médicaments importants.

De nombreuses fonctions importantes

Les quelque cent mille milliards de cellules qui constituent l'organisme d'un adulte se composent de compartiments, les organites, qui

sont renfermés dans des membranes. Les organites sont spécialisés dans l'accomplissement de diverses fonctions. Ainsi, le noyau de la cellule contient le génome qui commande le fonctionnement de la cellule. Les mitochondries sont des centrales énergétiques et le réticulum endoplasmique assure avec les ribosomes la fabrication des protéines.

Chaque cellule contient environ un milliard de protéines. Les divers types de protéines ont une multitude de fonctions importantes qu'elles accomplissent en divers endroits de la cellule. Certaines sont par exemple les matériaux de construction du squelette cellulaire, tandis que d'autres agissent comme des enzymes et participent à des réactions chimiques particulières. La cellule est le siège d'un processus continu de destruction et de synthèse des protéines. Leurs éléments constitutifs sont des acides aminés. Une protéine peut comprendre d'une cinquantaine à plusieurs milliers d'acides aminés assemblés en longues chaînes repliées.

Comment les barrières peuvent-elles être franchies ?

On s'est donc longtemps demandé comment ces grandes protéines pouvaient franchir les barrières étanches que constituent les membranes lipidiques des cellules. Il y a quelques dizaines d'années, les chercheurs ne savaient pas davantage comment les protéines nouvellement formées étaient dirigées vers le site qu'elles devaient occuper dans la cellule pour y remplir leurs fonctions.

Günter Blobel est parvenu à résoudre ces deux énigmes. Vers la fin des années soixante, il est entré au célèbre laboratoire de biologie cellulaire de George Palade à l'institut Rockefeller de New York, où des chercheurs étudiaient depuis une vingtaine d'années la structure de la cellule et les principes de l'exportation des protéines nouvellement produites hors de la cellule. C'est pour ces travaux que George Palade a obtenu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1974 (avec les chercheurs belges Albert Claude et Christian de Duve).

« L'hypothèse du signal »

Les recherches de Günter Blobel s'inscrivent dans la tradition du laboratoire de George Palade. Il a étudié en particulier comment une protéine nouvelle qui doit sortir de la cellule est guidée vers un réseau de membranes, le réticulum endoplasmique. Il a formulé en 1971 une

première version de « l'hypothèse du signal » en suggérant que les protéines qui doivent quitter la cellule contiennent un signal propre qui les guide dans leur acheminement vers la membrane et dans sa traversée.

En 1975, d'élégantes expériences biochimiques lui ont permis de préciser les diverses phases de ce processus. Le signal proprement dit se compose d'un certain nombre d'acides aminés disposés dans un ordre déterminé et faisant partie intégrante de la protéine. Günter Blobel a également avancé l'idée que la protéine traverse la membrane du réticulum endoplasmique par un canal (fig. 1). Dans les vingt années suivantes, il a exploré pas à pas avec ses collaborateurs le détail de ces processus au niveau moléculaire. Petit à petit, on a pu montrer ainsi la justesse et l'universalité de l'hypothèse du signal. Ces processus sont en effet les mêmes pour les cellules des levures que pour celles des végétaux et des animaux.

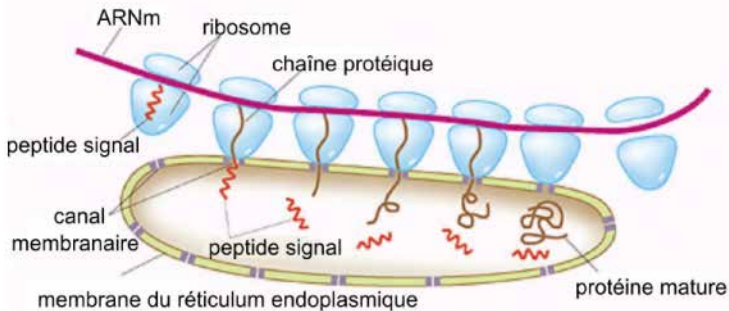


FIG. 1 – « L'hypothèse du signal ». Les protéines qui doivent être exportées de la cellule sont synthétisées par des ribosomes accolés au réticulum endoplasmique. L'information génétique du génome (ADN) est transmise à l'ARN messager (ARNm), qui contrôle ensuite l'assemblage des acides aminés qui constituent la protéine. Il se forme d'abord un peptide signal, qui est un élément constitutif de la protéine. À l'aide de protéines ligands, celui-ci dirige le ribosome vers un canal de la membrane du réticulum endoplasmique. La chaîne protéique en croissance pénètre ensuite dans le canal. Le peptide signal se scinde et la protéine achevée est libérée dans le réticulum endoplasmique, puis exportée de la cellule.

L'adressage pour localiser les organites

En collaboration avec d'autres groupes de chercheurs, Blobel a pu ensuite établir rapidement que des signaux internes similaires commandent le transport des protéines vers d'autres organites. Sur la base de ses résultats, il a formulé en 1980 des principes généraux pour le tri et le ciblage des protéines vers des compartiments cellulaires particuliers. Chaque protéine porte dans sa structure l'information nécessaire pour spécifier son emplacement dans la cellule. Des séquences d'acides aminés particulières (signaux topogènes) déterminent si une protéine passera à travers une membrane dans un organite particulier, si elle s'intégrera dans la membrane ou si elle sera exportée hors de la cellule.

Le bien-fondé de ces hypothèses a été amplement vérifié puisque l'on connaît aujourd'hui toute une série de signaux qui orientent les protéines vers différentes parties de la cellule (fig. 2). Ces signaux peuvent se comparer aux étiquettes qui permettent aux bagages des voyageurs d'arriver au bon aéroport ou à une lettre de parvenir à son destinataire. En fait, ces séquences signal consistent en diverses combinaisons d'acides aminés, souvent placées comme une queue à une extrémité de la protéine, parfois plus à l'intérieur.

La portée des découvertes de Blobel

Les découvertes de Günter Blobel ont été d'une signification majeure pour la recherche moderne en biologie cellulaire. Quand une cellule se divise, elle doit produire une énorme quantité de nouvelles protéines et constituer de nouveaux organites. Une localisation correcte des protéines est une condition nécessaire pour que la cellule puisse se structurer et fonctionner normalement. Les résultats des recherches de Blobel ont fait progresser substantiellement la compréhension des mécanismes moléculaires qui sont à la base de ces processus. La connaissance des signaux topogènes a permis aussi de mieux comprendre toute une série de mécanismes importants au plan médical. Notre défense immunitaire fait par exemple largement appel à de tels signaux, notamment pour la production d'anticorps.

Les recherches de Blobel permettent par ailleurs d'expliquer les mécanismes moléculaires qui induisent l'apparition de diverses maladies congénitales. L'altération d'un signal de triage dans une protéine peut entraîner un mauvais positionnement de la protéine dans la cellule. Un exemple de ces affections congénitales est l'hyperoxalurie primaire, qui

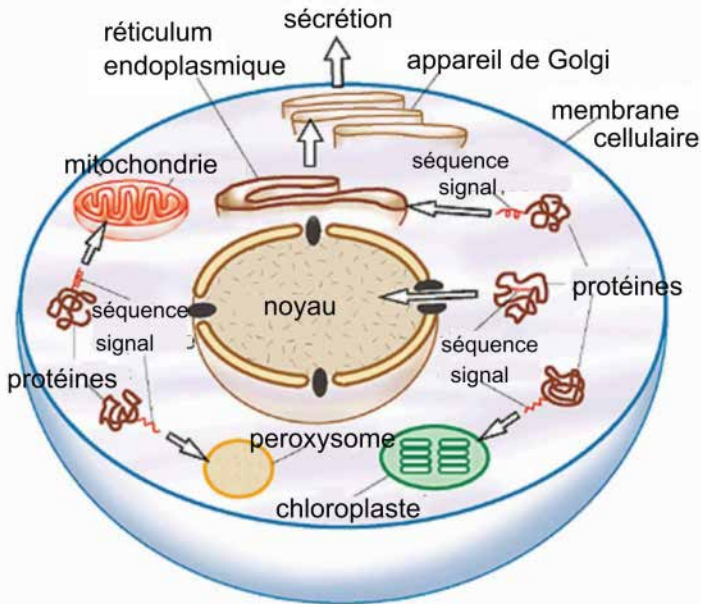


FIG. 2 – Exemple de transport dirigé à l'aide de signaux topogènes. La figure donne une représentation schématique d'une cellule avec quelques-unes de ses composantes, les organites (le chloroplaste est un organite qui se trouve dans les cellules végétales mais non dans les cellules animales). Les organites ont des fonctions spécialisées et sont entourés de membranes. Les protéines nouvellement formées sont pourvues d'« étiquettes » particulières, des séquences signal, grâce auxquelles elles peuvent être acheminées vers le site approprié de la cellule et traverser les membranes des organites. Le signal lui-même se compose d'un certain nombre d'acides aminés souvent localisés à une extrémité de la protéine.

se manifeste entre autres par des calculs rénaux dès le jeune âge. Certaines formes congénitales d'hypercholestérolémie sévère proviennent aussi du mauvais fonctionnement des signaux de transport. D'autres maladies congénitales, par exemple la mucoviscidose, sont dues à ce que les protéines n'arrivent pas à bonne destination.

Les applications futures

Dans un proche avenir, nous connaissons en détail toutes les protéines de l'organisme humain. L'étude des signaux topogènes devrait alors prendre encore plus d'importance. La plupart des protéines contiennent en effet un ou plusieurs signaux topogènes, dont la connaissance permettra de mieux comprendre l'évolution des maladies et de mettre au point de nouvelles méthodes de traitement. Aujourd'hui déjà, on produit des protéines à usage médical, par exemple l'insuline, l'hormone de croissance, l'érythropoïétine et l'interféron, généralement en utilisant des bactéries. Mais pour que certaines protéines humaines soient efficaces, il faut qu'elles soient élaborées par des cellules plus complexes, par exemple des cellules de levures. Le génie génétique permet d'insérer dans les gènes des protéines que l'on veut produire les séquences d'ADN qui contrôlent les signaux de transport. Les cellules porteuses de ces gènes modifiés peuvent alors devenir de performantes usines à protéines. Une meilleure connaissance des mécanismes de l'acheminement des protéines vers divers compartiments de la cellule donne aussi la possibilité de mettre au point de nouveaux médicaments ciblés sur un type déterminé d'organite en vue de corriger divers défauts. La possibilité de reconstruire de manière spécifique des cellules sera également d'une grande portée pour les thérapies cellulaires et génétiques à venir.

La transmission du signal dans le système nerveux

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2000 à Arvid Carlsson, Paul Greengard et Eric Kandel

« pour leurs découvertes sur la transmission du signal dans le système nerveux ».

Résumé

Le cerveau humain se compose de plus de cent milliards de cellules nerveuses reliées entre elles par un réseau de fibres nerveuses d'une complexité inouïe. Les messages sont transmis d'une cellule nerveuse à une autre au moyen de divers médiateurs chimiques. Cette transmission a lieu dans des points de contact particuliers, les synapses. Une seule cellule nerveuse peut avoir des milliers de points de contact avec les autres cellules nerveuses.

Les trois lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine ont fait des découvertes majeures sur un mode important de transmission du signal entre différentes cellules nerveuses, la transmission synaptique lente. Ces découvertes ont été déterminantes pour la compréhension des fonctions normales du cerveau et des conditions dans lesquelles des perturbations dans la transmission du signal peuvent induire des maladies neurologiques ou psychiques. Elles ont aussi abouti au développement de nouveaux médicaments.

Arvid Carlsson, de l'institut de pharmacologie de l'université de Göteborg, est récompensé pour sa découverte concernant la fonction de la dopamine comme médiateur chimique dans le cerveau et sa grande signification pour le contrôle de la motricité. Les résultats de ses recherches ont permis par la suite de montrer que la maladie de Parkinson était due à un déficit en dopamine dans certaines parties du cerveau, et ont conduit à la mise au point d'un médicament efficace contre cette maladie, la L-dopa. En poursuivant ses travaux, Carlsson a fait une série de découvertes connexes qui ont encore précisé le rôle de la dopamine dans le cerveau. Il a notamment élucidé les mécanismes

d'action des médicaments employés pour le traitement de la schizophrénie.

Paul Greengard, du laboratoire de neurosciences moléculaire et cellulaire de l'université Rockefeller à New York, est récompensé pour avoir découvert comment la dopamine et une série d'autres médiateurs chimiques exercent leur action dans le système nerveux. Les médiateurs chimiques agissent d'abord sur un récepteur de la surface de la cellule, déclenchant une cascade de réactions qui affectent certaines « protéines clés », lesquelles régulent à leur tour différentes fonctions de la cellule. La forme et la fonction des protéines sont modifiées par l'addition de groupes phosphate (phosphorylation) ou par leur suppression (déphosphorylation). Ces mécanismes permettent aux médiateurs chimiques de faire passer leurs messages entre les cellules nerveuses.

Eric Kandel, du centre de neurobiologie et du comportement de l'université Columbia à New York, est récompensé pour avoir découvert comment l'efficacité des synapses peut varier et pour avoir découvert les mécanismes moléculaires qui commandent ce processus. En utilisant pour modèle le cerveau d'un mollusque marin, il a montré que les modulations du fonctionnement des synapses sont essentielles pour l'apprentissage et la mémoire. La phosphorylation des protéines dans la synapse joue un rôle important pour l'apparition d'une forme de mémoire immédiate. La constitution d'une mémoire à long terme demande de plus une synthèse de protéines qui induisent entre autres des modifications dans la forme et le fonctionnement de la synapse.

Arvid Carlsson

La dopamine : un neurotransmetteur important

À la fin des années cinquante, Arvid Carlsson a réalisé une série d'études inédites qui ont montré que la dopamine était un important neurotransmetteur dans le cerveau. On pensait auparavant que la dopamine n'était qu'un précurseur d'un autre neurotransmetteur, la noradrénaline. Carlsson a mis au point un test qui a permis de mesurer les concentrations de dopamine dans les tissus avec une grande sensibilité. Il a constaté que la dopamine était concentrée dans d'autres zones du cerveau que la noradrénaline, ce qui l'a amené à conclure que la dopamine était un neurotransmetteur en soi. La dopamine était présente en concentrations particulièrement élevées dans les parties du cerveau appelées « ganglions de la base », qui sont particulièrement importantes

pour le contrôle du comportement moteur.

Dans une série d'expériences, Carlsson a utilisé une substance naturelle, la réserpine, qui épuise l'accumulation de plusieurs neurotransmetteurs synaptiques. Lorsqu'elle est administrée à des animaux de laboratoire, ceux-ci perdent leur capacité à effectuer des mouvements spontanés. Carlsson a ensuite traité les animaux avec de la L-dopa, un précurseur de la dopamine qui est transformé en dopamine dans le cerveau. Les symptômes ont disparu et les animaux ont repris leur comportement moteur normal. En revanche, les animaux ayant reçu un précurseur de la sérotonine, un autre neurotransmetteur, n'ont pas vu leur comportement moteur s'améliorer. Carlsson a également montré que le traitement à la L-dopa ramenait la concentration de dopamine dans le cerveau à la normale.

Des médicaments contre la maladie de Parkinson

Arvid Carlsson s'est rendu compte que les symptômes provoqués par la réserpine étaient similaires au syndrome de la maladie de Parkinson. Cela a conduit à la découverte que les patients atteints de la maladie de Parkinson avaient des concentrations anormalement faibles de dopamine dans les ganglions de la base. La L-dopa a donc été développée comme médicament contre la maladie de Parkinson et reste aujourd'hui le traitement le plus important de cette maladie. Au cours de la maladie de Parkinson, les cellules nerveuses productrices de dopamine dans les ganglions de la base dégénèrent, ce qui provoque des tremblements, de la rigidité et de l'akinésie. La L-dopa, qui est transformée en dopamine dans le cerveau, compense le manque de dopamine et ramène le comportement moteur à la normale.

Antipsychotiques et antidépresseurs

Outre le traitement réussi de la maladie de Parkinson, les recherches d'Arvid Carlsson ont permis de mieux comprendre le mécanisme de plusieurs autres médicaments. Il a montré que les antipsychotiques, principalement utilisés contre la schizophrénie, affectent la transmission synaptique en bloquant les récepteurs de la dopamine. Les découvertes de Carlsson ont eu une grande importance pour le traitement de la dépression, qui est l'une des maladies les plus courantes. Il a fortement contribué au développement des bloqueurs sélectifs de l'absorption de la sérotonine, une nouvelle génération de médicaments antidépresseurs.

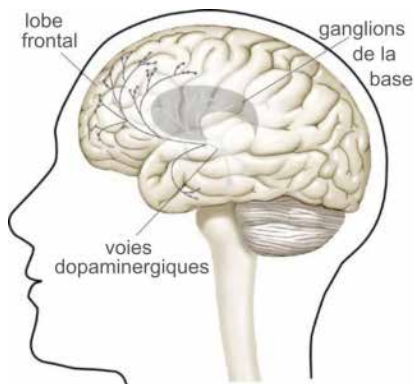


FIG. 1 – Les voies dopaminergiques dans le cerveau. Arvid Carlsson a montré qu'il y avait des concentrations particulièrement élevées de dopamine, un neurotransmetteur chimique, dans ce qu'on appelle les « ganglions de la base », qui sont d'une importance capitale par exemple pour le contrôle de nos mouvements musculaires. Dans la maladie de Parkinson, les cellules nerveuses productrices de dopamine dont les fibres nerveuses se dirigent vers les ganglions de la base meurent. Cela provoque des symptômes tels que des tremblements, une rigidité musculaire et une diminution de la capacité à se déplacer.

Paul Greengard

La transmission synaptique lente

Vers la fin des années soixante, on savait que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine étaient des neurotransmetteurs dans le système nerveux central, mais on ne connaissait pas leur mode d'action. Paul Greengard reçoit le prix Nobel pour ses découvertes sur la manière dont ils exercent leurs effets au niveau de la synapse.

Les neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et certains neuropeptides transmettent leurs signaux par ce que l'on appelle la transmission synaptique lente. Le changement qui en résulte dans le fonctionnement de la cellule nerveuse peut durer de quelques secondes à quelques heures. Ce type de transmission de signaux est responsable d'un certain nombre de fonctions de base du système nerveux et joue par exemple un rôle important dans la vigilance et l'humeur. La transmission synaptique lente peut également contrôler

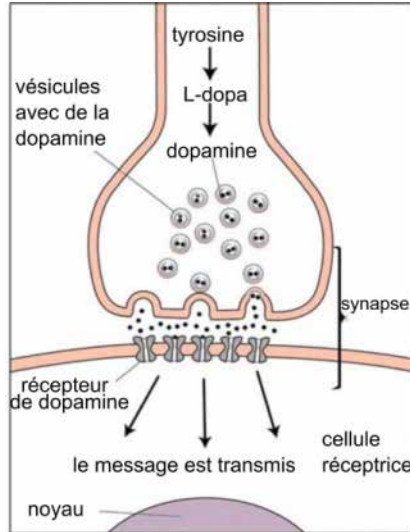


FIG. 2 – Un message d’une cellule nerveuse à une autre est transmis à l’aide de différents neurotransmetteurs. Cela se produit à des points de contact particuliers entre les cellules nerveuses, les synapses. La dopamine, un neurotransmetteur, est formée à partir des précurseurs que sont la tyrosine et la L-dopa. Elle est stockée dans des vésicules situées dans les terminaisons nerveuses. Lorsqu’un influx nerveux conduit les vésicules à se vider, les récepteurs de dopamine de la membrane de la cellule réceptrice sont influencés de telle sorte que le message soit transporté plus loin dans la cellule. Dans le traitement de la maladie de Parkinson, la L-dopa est administrée et transformée en dopamine dans le cerveau. Cela permet de compenser le manque de dopamine chez le patient.

la transmission synaptique rapide, qui à son tour permet notamment la parole, les mouvements et la perception sensorielle.

La phosphorylation des protéines modifie le fonctionnement des cellules nerveuses

Paul Greengard a montré que la transmission synaptique lente impliquait une réaction chimique appelée « phosphorylation des protéines ». Cela signifie que les groupes phosphate sont couplés à une

protéine de telle sorte que la forme et la fonction de la protéine soient modifiées. Paul Greengard a montré que lorsque la dopamine stimule un récepteur dans la membrane cellulaire, cela provoque une augmentation de la concentration d'un second messager dans la cellule, l'AMP cyclique. Celle-ci active une protéine kinase A, capable d'ajouter des groupes phosphate à d'autres protéines de la cellule nerveuse.

La phosphorylation des protéines affecte une série de protéines qui ont différentes fonctions dans la cellule nerveuse. Un groupe important de ces protéines forme des canaux ioniques dans la membrane de la cellule. Ils contrôlent l'excitabilité de la cellule nerveuse et lui permettent d'envoyer des impulsions électriques le long de ses axones et de ses terminaisons. Chaque cellule nerveuse possède différents canaux ioniques, qui déterminent la réaction de la cellule. Lorsqu'un type particulier de canal ionique est phosphorylé, la fonction de la cellule nerveuse peut être altérée, par exemple par une modification de son excitabilité.

DARPP-32 : une protéine régulatrice centrale

Paul Greengard a ensuite montré que des réactions encore plus complexes se produisaient dans certaines cellules nerveuses. Les effets des neurotransmetteurs sont déclenchés par une cascade de phosphorylations et de déphosphorylations (c'est-à-dire que des groupes phosphate sont ajoutés ou retirés des protéines). La dopamine et plusieurs autres neurotransmetteurs peuvent influencer une protéine régulatrice, DARPP-32, qui modifie indirectement la fonction d'un grand nombre d'autres protéines. La protéine DARPP-32 est comme un chef d'orchestre qui dirige une série d'autres molécules. Lorsque la protéine DARPP-32 est activée, elle affecte plusieurs canaux ioniques qui modifient la fonction de synapses rapides particulières.

Les découvertes de Greengard sur la phosphorylation des protéines ont permis de mieux comprendre le mécanisme d'action de plusieurs médicaments qui affectent spécifiquement la phosphorylation des protéines dans différentes cellules nerveuses.

Eric Kandel

La limace de mer, un système modèle pour l'apprentissage

La phosphorylation des protéines a également une grande importance pour les découvertes pour lesquelles Eric Kandel est récompensé,

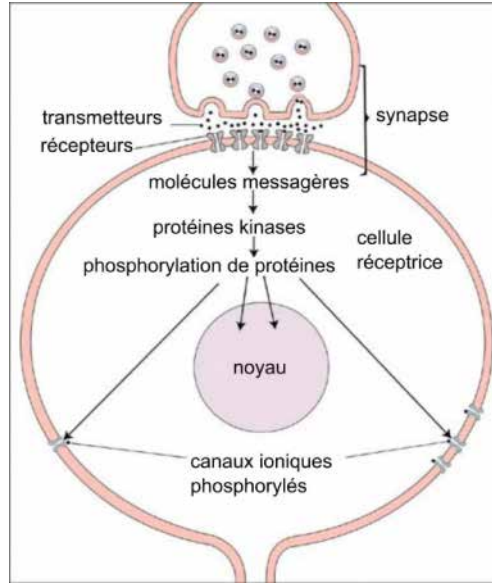


FIG. 3 – Paul Greengard a montré comment la dopamine et plusieurs autres neurotransmetteurs exerçaient leurs effets dans la cellule nerveuse. Lorsque les récepteurs de la membrane cellulaire sont influencés par un neurotransmetteur, on observe par exemple que les concentrations de la molécule messagère AMPc augmentent. Cela active ce que l'on appelle les protéines kinases, qui entraînent la phosphorylation de certaines « protéines clés », c'est-à-dire l'addition de groupes phosphate. Ces phosphorylations de protéines entraînent des modifications d'un certain nombre de protéines qui ont différentes fonctions dans la cellule. Lorsque par exemple les protéines des canaux ioniques de la membrane cellulaire sont influencées, l'excitabilité d'une cellule nerveuse et sa capacité à envoyer des impulsions le long de ses branches changent.

à savoir la mise en évidence de mécanismes moléculaires importants pour la formation des souvenirs. Kandel a commencé à étudier l'apprentissage et la mémoire chez les mammifères, mais il s'est rendu compte que les conditions étaient trop complexes pour permettre de comprendre les processus de base de la mémoire. Il a donc décidé d'étudier un modèle expérimental plus simple, le système nerveux d'une

limace de mer du genre *Aplysia*. Celle-ci possède relativement peu de cellules nerveuses (environ vingt mille), dont beaucoup sont assez grosses. Elle possède un simple réflexe de protection des branchies, qui peut être utilisé pour étudier les mécanismes d'apprentissage de base.

Kandel a constaté que certains types de stimuli entraînaient une amplification du réflexe de protection de la limace de mer. Ce renforcement du réflexe pouvait persister pendant des jours et des semaines et constituait donc une forme d'apprentissage. Il a ainsi pu montrer que l'apprentissage était dû à une amplification de la synapse qui relie les cellules nerveuses sensorielles aux cellules nerveuses qui activent les groupes musculaires à l'origine du réflexe de protection.

La mémoire à court et à long terme

Eric Kandel a d'abord montré que les stimuli les plus faibles donnent lieu à une forme de mémoire à court terme, qui dure de quelques minutes à quelques heures. Le mécanisme de cette « mémoire à court terme » est que certains canaux ioniques sont affectés de telle sorte que davantage d'ions calcium pénètrent dans la terminaison nerveuse. Cela entraîne une augmentation de la libération du neurotransmetteur au niveau de la synapse, et donc une amplification du réflexe. Ce changement est dû à la phosphorylation de certaines protéines des canaux ioniques, qui utilise le mécanisme moléculaire décrit par Paul Greengard.

Un stimulus plus puissant et plus durable entraînera une forme de mémoire à long terme qui peut persister pendant des semaines. Le stimulus plus puissant entraîne une augmentation des concentrations du messenger AMPc et donc de la protéine kinase A. Ces signaux atteignent le noyau cellulaire et provoquent une modification d'un certain nombre de protéines dans la synapse. La formation de certaines protéines augmente, tandis que pour d'autres elle diminue. Le résultat final est que la forme de la synapse peut croître et créer ainsi une augmentation durable de la fonction synaptique. Contrairement à la mémoire à court terme, la mémoire à long terme nécessite la formation de nouvelles protéines. Si cette synthèse de nouvelles protéines est empêchée, la mémoire à long terme est bloquée, mais pas la mémoire à court terme.

La plasticité synaptique, une condition préalable à la mémoire

Eric Kandel a ainsi mis en évidence chez la limace de mer que la mémoire à court terme, tout comme la mémoire à long terme, se situe

au niveau de la synapse. Au cours des années quatre-vingt-dix, il a également mené des études sur des souris. Il a pu montrer que le même type de changements à long terme de la fonction synaptique que l'on peut observer lors de l'apprentissage chez la limace de mer s'applique également aux mammifères.

Les mécanismes fondamentaux découverts par Kandel s'appliquent également à l'Homme. On peut dire que notre mémoire est « située dans les synapses » et que les changements dans le fonctionnement des synapses jouent un rôle central dans la formation des différents types de mémoire. Même si la route vers la compréhension des fonctions complexes de la mémoire est encore longue, les résultats de Kandel ont apporté une pierre essentielle à l'édifice. Il est désormais possible de poursuivre et d'étudier par exemple comment les images complexes de la mémoire sont stockées dans notre système nerveux et comment il est possible de recréer la mémoire d'événements antérieurs. Puisque nous comprenons maintenant des aspects importants des mécanismes cellulaires et moléculaires qui nous permettent de nous souvenir, il devrait être possible de développer de nouveaux types de médicaments pour améliorer le fonctionnement de la mémoire chez les patients atteints de différents types de démence.



FIG. 4 – Une limace de mer du genre *Aplysia* possède un système nerveux simple et un réflexe de retrait des branchies qu'Eric Kandel a utilisé pour étudier l'apprentissage et la mémoire.

Bibliographie

- KANDEL (Eric), *À la recherche de la mémoire* (trad. M. Filoche), Paris, Odile Jacob, 2007.

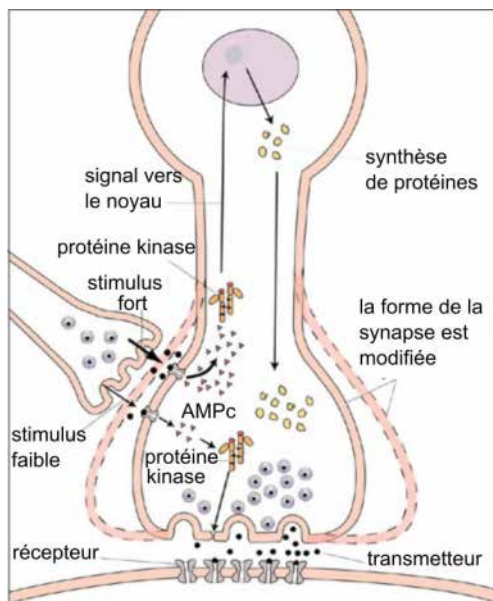


FIG. 5 – Description schématique de la façon dont les changements moléculaires dans une synapse peuvent produire une « mémoire à court terme » et une « mémoire à long terme » chez la limace de mer *Aplysia*. La figure montre une synapse qui affecte une autre synapse. La mémoire à court terme peut être produite lorsqu'un stimulus faible (fines flèches dans la partie inférieure gauche de la figure) provoque une phosphorylation des protéines des canaux ioniques, ce qui entraîne la libération d'une quantité accrue de neurotransmetteur. Pour qu'une mémoire à long terme soit créée, un stimulus plus fort et plus durable est nécessaire (flèches en gras sur la figure). Cela entraîne une augmentation de la concentration de la molécule messagère, l'AMPc, qui provoque une nouvelle activation des protéines kinases. Celles-ci vont phosphoryler différentes protéines et affecter le noyau cellulaire qui va à son tour donner l'ordre de synthétiser de nouvelles protéines. Cela peut entraîner des changements dans la forme et la fonction de la synapse. L'efficacité de la synapse peut alors être accrue et davantage de neurotransmetteurs peuvent être libérés.

La régulation du cycle cellulaire

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2001 à Leland H. Hartwell, R. Timothy (Tim) Hunt et Paul M. Nurse

« pour leurs découvertes sur la régulation du cycle cellulaire ».

Résumé

Tous les organismes sont composés de cellules qui se reproduisent par division. L'être humain adulte en possède environ cent mille milliards, toutes issues d'une seule cellule, l'ovule fécondé. Même chez l'adulte, d'innombrables cellules se multiplient sans cesse pour remplacer celles qui meurent. Pour pouvoir se diviser, la cellule doit s'agrandir, recopier son génome et le transmettre fidèlement à ses cellules filles. Ces processus sont coordonnés dans le cycle cellulaire.

Les trois lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année ont fait des découvertes majeures sur le mécanisme de contrôle du cycle cellulaire. Ils ont identifié les molécules clés qui le commandent. Le fonctionnement est le même chez les levures, les plantes, les animaux et l'homme. Ces découvertes biologiques fondamentales sont d'une grande signification pour tout ce qui concerne la croissance des cellules. Les résultats de ces recherches ont permis par exemple de mieux comprendre les altérations du génome dans les cellules cancéreuses et pourraient ouvrir des voies nouvelles pour le traitement du cancer.

Leland Hartwell (né en 1939), du centre de recherche Fred-Hutchinson sur le cancer à Seattle, est récompensé pour la découverte d'une catégorie de gènes qui commandent le cycle cellulaire. L'un de ces gènes joue un rôle central dans le démarrage de chaque nouveau cycle, d'où son nom « *start* ». Hartwell a introduit également la notion de « points de contrôle », qui conduit à une approche nouvelle du cycle cellulaire.

Paul Nurse (né en 1949), du Fond impérial de recherche sur le cancer à Londres, a identifié par des méthodes de génétique et de biologie moléculaire l'un des facteurs clés de la régulation du cycle cellulaire, les kinases dépendantes des cyclines (CDK). Il a montré que la fonction des

CDK s'est conservée tout au long de l'évolution. Les CDK activent le cycle cellulaire par le biais d'une réaction chimique (la phosphorylation) avec d'autres protéines.

Tim Hunt (né en 1943), du Fond impérial de recherche sur le cancer à Londres, est récompensé pour la découverte des cyclines, les protéines qui régulent l'action des CDK. Il a mis en évidence la dégradation des cyclines lors de la division des cellules, un mécanisme qui s'est avéré essentiel pour la régulation du cycle cellulaire.

Un milliard de cellules par gramme de tissu

Les cellules dont les chromosomes sont situés dans un noyau et séparés du reste de la cellule, appelées « cellules eucaryotes », sont apparues sur Terre il y a environ deux milliards d'années. Les organismes constitués de telles cellules peuvent être soit unicellulaires, comme les levures et les amibes, soit pluricellulaires, comme les plantes et les animaux. Le corps humain est constitué d'un très grand nombre de cellules, en moyenne un milliard de cellules par gramme de tissu. Chaque noyau cellulaire contient l'intégralité de notre matériel héréditaire (l'ADN), réparti sur 46 chromosomes (23 paires de chromosomes).

On sait depuis plus de cent ans que les cellules se multiplient par division. Ce n'est toutefois qu'au cours des deux dernières décennies qu'on a pu identifier les mécanismes moléculaires qui régulent le cycle cellulaire et donc la division cellulaire. Ces mécanismes fondamentaux ont été largement conservés au cours de l'évolution et fonctionnent de la même manière dans tous les organismes eucaryotes.

Les phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire se compose de plusieurs phases (fig. 1). Au cours de la première phase (G1), la cellule se développe et grossit. Lorsqu'elle a atteint une certaine taille, elle entre dans la phase suivante (S), au cours de laquelle a lieu la synthèse de l'ADN. La cellule duplique son matériel héréditaire (réplication de l'ADN) et une copie de chaque chromosome est formée. Au cours de la phase suivante (G2), la cellule vérifie que la réplication de l'ADN est terminée et se prépare à la division cellulaire. Les chromosomes sont séparés (mitose M) et la cellule se divise en deux cellules filles. Grâce à ce mécanisme, les cellules filles reçoivent des configurations chromosomiques identiques. Après la division, les cellules reviennent en G1 et le cycle cellulaire est terminé.

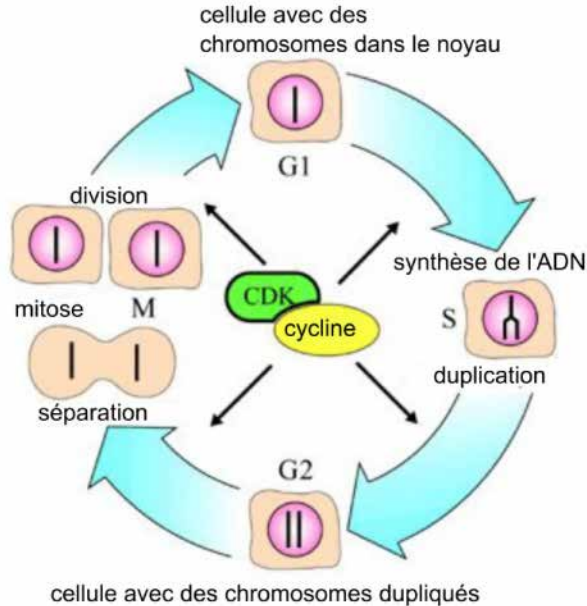


FIG. 1 – Les différentes phases du cycle cellulaire. Dans la première phase (G1), la cellule se développe. Lorsqu'elle a atteint une certaine taille, elle entre dans la phase de synthèse de l'ADN (S) où les chromosomes sont dupliqués. Au cours de la phase suivante (G2), la cellule se prépare à la division. Au cours de la mitose (M), les chromosomes sont séparés et transmis aux cellules filles, qui obtiennent ainsi exactement la même configuration chromosomique. Les lauréats du prix Nobel de cette année ont découvert, grâce à des méthodes de génétique et de biologie moléculaire, des mécanismes qui contrôlent le cycle cellulaire. Les CDK et les cyclines font passer la cellule d'une phase à l'autre. Les CDK peuvent être comparées à un moteur et les cyclines à une boîte de vitesses qui détermine si le moteur doit tourner au ralenti ou faire avancer la cellule dans le cycle cellulaire.

La durée du cycle cellulaire varie selon les types de cellules. Dans la plupart des cellules de mammifères, il dure entre dix et trente heures. Les cellules qui se trouvent dans la première phase du cycle cellulaire (G1) ne poursuivent pas toujours le cycle. Elles peuvent au contraire

sortir du cycle cellulaire et entrer dans une phase de repos (G0).

Le contrôle du cycle cellulaire

Pour tous les organismes eucaryotes vivants, il est essentiel que les différentes phases du cycle cellulaire soient coordonnées avec précision. Les phases doivent se succéder dans un ordre correct. Une phase doit être achevée avant que la phase suivante ne puisse commencer. Des erreurs dans cette coordination peuvent entraîner des altérations chromosomiques. Des chromosomes ou des parties de chromosomes peuvent être perdus, réarrangés ou répartis de manière inégale entre les deux cellules filles. Ce type d'altération chromosomique est souvent observé dans les cellules cancéreuses.

Comprendre comment le cycle cellulaire est contrôlé est d'une importance capitale dans les domaines de la biologie et de la médecine. Les lauréats du prix Nobel de cette année ont fait des découvertes capitales au niveau moléculaire sur la manière dont la cellule passe d'une phase à l'autre du cycle cellulaire.

Les gènes du cycle cellulaire dans les cellules de levure

Dès la fin des années soixante, Leland Hartwell a compris qu'il était possible d'étudier le cycle cellulaire à l'aide de méthodes génétiques. Il a utilisé la levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, un système modèle qui s'est avéré très adapté à l'étude du cycle cellulaire. Dans une élégante série d'expériences menées en 1970-1971, il a isolé des cellules de levure dans lesquelles les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire avaient été modifiés (mutés). Cette approche lui a permis d'identifier plus d'une centaine de gènes spécifiquement impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire, appelés « gènes CDC » (gènes du cycle de division cellulaire). L'un de ces gènes, appelé « CDC28 » par Hartwell, contrôle la première étape de la progression dans la phase G1 du cycle cellulaire et a donc également été appelé « *start* ».

En outre, Hartwell a étudié la sensibilité des cellules de levure à l'irradiation. Sur la base de ses résultats, il a introduit le concept de point de contrôle, qui signifie que le cycle cellulaire est arrêté lorsque l'ADN est endommagé. L'objectif est de laisser le temps à l'ADN de se réparer avant que la cellule ne passe à la phase suivante du cycle. Par la suite, Hartwell a étendu le concept de point de contrôle pour y

inclure également des contrôles qui garantissent un ordre correct dans les phases du cycle cellulaire.

Un principe général

Paul Nurse a suivi l'approche de Hartwell en utilisant des méthodes génétiques pour l'étude du cycle cellulaire. Il a utilisé un autre type de levure, *Schizosaccharomyces pombe*, comme organisme modèle. Cette levure n'est que très peu apparentée à la levure de boulanger puisqu'elles se sont séparées au cours de l'évolution il y a plus d'un milliard d'années.

Au milieu des années soixante-dix, Nurse a découvert le gène *cdc2* chez *S. pombe*. Il a montré que ce gène avait une fonction clé dans le contrôle de la division cellulaire (passage de G2 à la mitose M). Plus tard, il a découvert que *cdc2* avait une fonction plus générale. Il était identique au gène « *start* » que Hartwell avait identifié plus tôt dans la levure de boulanger et qui contrôle la transition de G1 à S.

On a ainsi découvert que ce gène (*cdc2*) régulaient différentes phases du cycle cellulaire. En 1987, Nurse a isolé le gène correspondant chez l'Homme, qui a ensuite été baptisé CDK1. Ce gène code pour une protéine qui fait partie de la famille des kinases dépendantes des cyclines (CDK). Nurse a montré que l'activation de CDK dépendait d'une phosphorylation réversible, c'est-à-dire de la liaison ou de l'élimination des groupes phosphate des protéines. Sur la base de ces résultats, une demi-douzaine de CDK différentes ont été trouvées chez l'Homme.

La découverte de la première cycline

Tim Hunt a découvert la première molécule de cycline au début des années quatre-vingt. Les cyclines sont des protéines formées et dégradées au cours de chaque cycle cellulaire. Elles ont été nommées cyclines parce que les concentrations de ces protéines varient périodiquement au cours du cycle cellulaire. Les cyclines se lient aux CDK, régulant ainsi l'activité des CDK et sélectionnant les protéines à phosphoryler.

La découverte de la cycline, qui a été faite en utilisant des oursins du genre *Arbacia* comme système modèle, a été le résultat de l'observation de Hunt que cette protéine était dégradée périodiquement dans le cycle cellulaire. La dégradation périodique des protéines est un important mécanisme de contrôle général du cycle cellulaire. Tim Hunt a ensuite découvert des cyclines chez d'autres espèces et a constaté que

les cyclines étaient également conservées au cours de l'évolution. À ce jour, on a découvert une dizaine de cyclines différentes chez l'Homme.

Le moteur et la boîte de vitesses du cycle cellulaire

Les trois lauréats du prix Nobel ont découvert des mécanismes moléculaires qui régulent le cycle cellulaire. La quantité de molécules CDK est constante au cours du cycle cellulaire, mais leur activité varie en raison de la fonction régulatrice des cyclines. Les CDK et les cyclines font passer la cellule d'une phase du cycle cellulaire à l'autre. Les molécules CDK peuvent être comparées à un moteur et les cyclines à une boîte de vitesses qui contrôle si le moteur va tourner au ralenti ou faire avancer la cellule dans le cycle cellulaire.

L'impact de ces découvertes

La plupart des domaines de la recherche biomédicale bénéficieront de ces découvertes fondamentales, qui peuvent déboucher sur de vastes applications dans de nombreux domaines différents. Ces découvertes sont importantes pour comprendre comment l'instabilité chromosomique se développe dans les cellules cancéreuses, c'est-à-dire comment des parties de chromosomes sont réarrangées, perdues ou distribuées de manière inégale entre les cellules filles. Il est probable que ces altérations chromosomiques résultent d'un contrôle défectueux du cycle cellulaire. On a montré que les gènes des CDK et des cyclines peuvent fonctionner comme des oncogènes. Les CDK et les cyclines collaborent également avec les produits des gènes suppresseurs de tumeurs (p53 et Rb par exemple) au cours du cycle cellulaire.

Les résultats obtenus dans le domaine du cycle cellulaire sont sur le point d'être appliqués au diagnostic des tumeurs. On observe parfois des concentrations élevées de CDK et de cyclines dans des tumeurs humaines telles que le cancer du sein et les tumeurs cérébrales. À long terme, ces découvertes pourraient également ouvrir la voie à de nouveaux principes de traitement anticancéreux. Des essais cliniques sont déjà en cours avec des inhibiteurs de CDK.

Bibliographie

- NURSE (Paul), *Qu'est-ce que la vie ?* (trad. S. Rolland), Paris, ALISIO sciences, 2021.

L'organogénèse et l'apoptose

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2002 à Sydney Brenner, H. Robert Horvitz et John E. Sulston

« pour leurs découvertes sur la régulation génétique de l'organogénèse et de l'apoptose ».

Résumé

Notre organisme compte des centaines de types de cellules qui toutes sont issues d'un ovule fécondé. Pendant le développement de l'embryon, on assiste à une forte prolifération des cellules qui mûrissent et se spécialisent pour constituer les divers tissus et organes du corps. Dans l'organisme adulte aussi, il se forme sans cesse une multitude de nouvelles cellules. Parallèlement à cette croissance, la mort cellulaire est, chez l'embryon comme chez l'adulte, un processus naturel qui permet de maintenir le nombre de cellules à un niveau approprié dans les tissus. Cette élimination contrôlée et finement ajustée des cellules est appelée « apoptose ».

Les trois lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année ont fait des découvertes majeures sur la régulation génétique du développement des organes et de l'apoptose. L'utilisation du ver nématode *Caenorhabditis elegans* comme système modèle a permis de suivre avec précision la division des cellules et leur différenciation, de l'œuf fécondé à l'individu adulte. Les lauréats ont identifié les gènes clés qui régissent l'organogénèse et l'apoptose et montré qu'il existe des gènes analogues chez les organismes supérieurs, y compris chez l'Homme. Ces découvertes ont été d'une grande signification pour la recherche médicale et ont permis de mieux comprendre les origines de toute une série de maladies.

Sydney Brenner (né en 1927), qui travaille actuellement à Berkeley en Californie, a fait de *C. elegans* un nouvel organisme modèle, ce qui a donné des moyens exceptionnels d'associer l'analyse génétique à la division cellulaire, à la maturation des cellules et au développement des organes tout en suivant ces processus au microscope. Les découvertes de Brenner, faites à Cambridge au Royaume-Uni, ont jeté les bases des travaux qui sont couronnés cette année.

John Sulston (né en 1942), qui travaille à Cambridge au Royaume-Uni, a établi un « arbre généalogique » cellulaire qui permet de suivre la division et la maturation de chaque cellule durant le développement d'un tissu de *C. elegans*. Il a montré que des cellules déterminées subissent une apoptose qui s'inscrit dans le cours normal du développement et a constaté la première mutation d'un gène impliqué dans le processus de mort cellulaire.

Robert Horvitz (né en 1947), qui travaille à Cambridge dans le Massachusetts, a découvert et caractérisé les gènes clés qui commandent l'apoptose chez *C. elegans*. Il a étudié comment ces gènes interagissent dans le processus de mort cellulaire et montré l'existence de gènes analogues chez l'Homme.

La lignée cellulaire : de l'œuf à l'adulte

Toutes les cellules de notre corps descendent d'un ovule fécondé. Leur relation peut être qualifiée de « lignée cellulaire ». Les cellules se différencient et se spécialisent pour former divers tissus et organes, par exemple les muscles, le sang, le cœur et le système nerveux. Le corps humain est constitué de plusieurs centaines de types de cellules. La coopération entre les cellules spécialisées permet au corps de fonctionner comme une unité intégrée. Pour maintenir un nombre approprié de cellules dans les tissus, il faut un équilibre précis entre la division et la mort cellulaires. Les cellules doivent se différencier correctement et au bon moment au cours du développement afin de produire le bon type de cellule.

Comprendre comment ces processus complexes sont contrôlés est d'une importance biologique et médicale considérable. Dans les organismes modèles unicellulaires, comme les bactéries et les levures, le développement des organes et l'interaction entre les différentes cellules ne peuvent pas être étudiés. Les mammifères sont en revanche trop complexes pour ces études de base, car ils sont composés d'un très grand nombre de cellules. Le nématode *C. elegans*, pluricellulaire mais relativement simple, a donc été choisi comme le système modèle le plus approprié, ce qui a ensuite conduit à la caractérisation de ces processus chez l'Homme également.

L'apoptose

La vie normale nécessite la division cellulaire pour produire de nouvelles cellules, mais aussi la mort cellulaire afin qu'un équilibre soit maintenu dans nos organes. Chez un être humain adulte, plus de mille milliards de cellules sont créées chaque jour. Dans le même temps, un nombre égal de cellules meurent par un processus de suicide contrôlé appelé « apoptose ».

Les biologistes du développement ont été les premiers à décrire l'apoptose. Ils ont constaté que la mort cellulaire était nécessaire au développement embryonnaire, par exemple lorsque les têtards se métamorphosent pour devenir des grenouilles adultes. Chez le fœtus humain, le mésoderme interdigital initialement formé entre les doigts et les orteils est éliminé par apoptose. Le vaste excès de cellules neuronales présent au cours des premiers stades du développement du cerveau est également éliminé par le même mécanisme.

Les lauréats du prix Nobel de cette année ont fait une percée décisive dans notre compréhension de l'apoptose. Ils ont découvert que des gènes particuliers contrôlent l'apoptose chez le nématode *C. elegans*. Des études détaillées sur cet organisme modèle simple ont montré de manière reproductible que 131 cellules sur un total de 1 090 meurent au cours du développement et que cette mort cellulaire naturelle est contrôlée par un ensemble déterminé de gènes.

L'organisme modèle *C. elegans*

Au début des années soixante, Sydney Brenner s'est rendu compte que les questions fondamentales concernant la différenciation cellulaire et le développement des organes étaient difficiles à aborder chez les animaux supérieurs. Il fallait donc trouver un organisme modèle multicellulaire et génétiquement accessible plus simple que les mammifères. La solution idéale s'est avérée être le nématode *Caenorhabditis elegans*. Ce ver, qui mesure environ un millimètre de long, a un temps de génération court. Il est de plus transparent, ce qui a permis de suivre la division cellulaire directement au microscope.

Brenner en a fourni la base dans une publication de 1974 dans laquelle il a innové en montrant que des mutations génétiques particulières pouvaient être induites dans le génome de *C. elegans* par un composé chimique, le méthanesulfonate d'éthyle. Les différentes mutations pouvaient être liées à des gènes particuliers et à des effets parti-

culiers sur le développement des organes. Cette combinaison d'analyse génétique et de visualisation au microscope des divisions cellulaires est à l'origine des découvertes récompensées par le prix Nobel de cette année.

La cartographie de la lignée cellulaire

John Sulston a prolongé les travaux de Brenner sur *C. elegans* et a développé des techniques qui permettent d'étudier toutes les divisions cellulaires du nématode, depuis l'œuf fécondé jusqu'aux 959 cellules de l'organisme adulte. Dans une publication de 1976, Sulston a décrit la lignée cellulaire d'une partie du système nerveux en développement. Il a montré que la lignée cellulaire était invariante, c'est-à-dire que chaque nématode subissait exactement le même programme de division et de différenciation cellulaire.

À la suite de ces résultats, Sulston a fait la découverte fondamentale que des cellules particulières de la lignée cellulaire mouraient toujours par apoptose et qu'il était possible de suivre ce processus dans l'organisme vivant. Il a décrit les étapes visibles du processus de mort cellulaire et a mis en évidence les premières mutations de gènes qui participent à l'apoptose, notamment le gène *nuc-1*. Sulston a également montré que la protéine codée par le gène *nuc-1* était nécessaire à la dégradation de l'ADN de la cellule morte.

L'identification des « gènes de la mort »

Robert Horvitz a poursuivi les travaux de Brenner et Sulston sur la génétique et la lignée cellulaire de *C. elegans*. Dans une série d'expériences élégantes qui ont débuté dans les années soixante-dix, Horvitz a utilisé *C. elegans* pour déterminer s'il existait un programme génétique qui contrôle la mort cellulaire. Dans une publication novatrice en 1986, il a identifié les deux premiers véritables « gènes de la mort », *ced-3* et *ced-4*. Il a montré que des gènes *ced-3* et *ced-4* fonctionnels étaient une condition préalable à l'exécution de la mort cellulaire.

Horvitz a montré par la suite qu'un autre gène, *ced-9*, protégeait contre la mort cellulaire en interagissant avec *ced-4* et *ced-3*. Il a également identifié un certain nombre de gènes qui déterminent comment la cellule morte est éliminée. Horvitz a montré que le génome humain contenait un gène semblable à *ced-3*. Nous savons maintenant que la

plupart des gènes impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire chez *C. elegans* ont des équivalents chez l'Homme.

L'importance pour de nombreuses disciplines de recherche

Le développement de *C. elegans* en tant que nouveau système modèle expérimental, la caractérisation de sa lignée cellulaire invariante et la possibilité de l'associer à une analyse génétique se sont avérés précieux pour de nombreuses disciplines de recherche. Cela vaut par exemple pour la biologie du développement et pour l'analyse des fonctions de diverses voies de signalisation dans les organismes multicellulaires. La caractérisation des gènes qui contrôlent l'apoptose chez *C. elegans* a rapidement permis d'identifier des gènes apparentés qui ont des fonctions similaires chez l'Homme. Il est maintenant clair que l'une des voies de signalisation qui conduit à la mort cellulaire chez l'Homme a été bien conservée au cours de l'évolution. Des molécules de type ced-3, ced-4 et ced-9 participent à cette voie. La compréhension des perturbations de cette voie de signalisation et d'autres voies de signalisation qui contrôlent la mort cellulaire est d'une importance capitale pour la médecine.

La maladie et l'apoptose

La connaissance de l'apoptose nous a permis de comprendre les mécanismes par lesquels certains virus et certaines bactéries envahissent nos cellules. Nous savons également que dans le cas du SIDA, des maladies neurodégénératives, des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde, les cellules disparaissent à la suite d'une mort cellulaire excessive. D'autres maladies comme les maladies auto-immunes et le cancer se caractérisent par une réduction de la mort cellulaire, ce qui entraîne la survie de cellules normalement destinées à mourir.

La recherche sur l'apoptose est intense, y compris dans le domaine du cancer. De nombreuses stratégies de traitement sont basées sur la stimulation du « programme de suicide » cellulaire. Il s'agit là d'une tâche très intéressante et stimulante à explorer davantage afin de parvenir à une manière plus raffinée d'induire la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses.

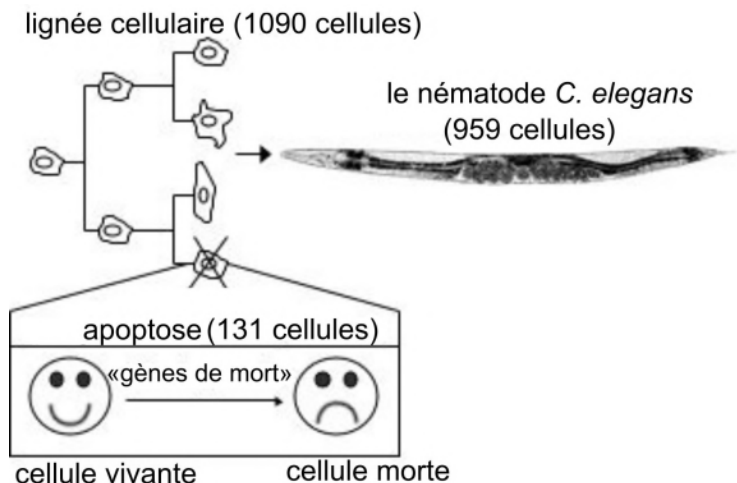


FIG. 1 – En utilisant le nématode *C. elegans*, les lauréats du prix Nobel de cette année ont montré comment le développement des organes et l'apoptose sont génétiquement régulés. Ils ont identifié des gènes clés qui régulent l'apoptose et ont montré que les gènes correspondants existent également chez les animaux supérieurs, y compris chez l'Homme. La figure illustre schématiquement la lignée cellulaire (en haut à gauche) et l'apoptose (en bas) chez *C. elegans*. L'ovule fécondé subit une série de divisions cellulaires qui conduisent à la différenciation et à la spécialisation des cellules pour finalement produire l'organisme adulte (en haut à droite). Chez *C. elegans*, toutes les divisions et différenciations cellulaires sont invariantes, c'est-à-dire identiques d'un individu à l'autre, ce qui a permis de construire une lignée cellulaire pour toutes les divisions cellulaires. Au cours du développement, 1 090 cellules sont produites, mais seulement 131 d'entre elles sont éliminées par apoptose. Il en résulte un nématode adulte (hermaphrodite) composé de 959 cellules somatiques.

L'imagerie par résonance magnétique

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2003 à Paul C. Lauterbur et Peter Mansfield

« pour leurs découvertes sur l'imagerie par résonance magnétique ».

Résumé

Pouvoir donner par une méthode non invasive une image exacte des organes internes de l'homme est essentiel pour le diagnostic médical, le traitement et le suivi des patients. Les deux lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année ont fait des découvertes décisives sur les possibilités d'utiliser la résonance magnétique pour visualiser diverses structures. Ces découvertes ont abouti à l'imagerie par résonance magnétique ou IRM, qui représente une grande avancée pour la médecine et la recherche médicale.

La méthode repose sur le fait que les noyaux d'atomes soumis à un fort champ magnétique tournent à une fréquence qui dépend de l'intensité du champ magnétique. Leur énergie peut être accrue par l'absorption d'ondes radio de même fréquence (résonance). Quand les noyaux atomiques reviennent à leur niveau d'énergie initial, ils émettent des ondes radio. Ces découvertes ont été récompensées par le prix Nobel de physique en 1952. Au cours des décennies suivantes, la résonance magnétique a principalement servi à étudier la structure chimique de diverses substances. Les lauréats du prix Nobel de cette année ont fait des découvertes novatrices au début des années soixante-dix qui ont permis de développer aussi d'importantes applications médicales de la résonance magnétique.

Paul Lauterbur (né en 1929), d'Urbana dans l'Illinois, a découvert qu'il était possible de créer une image bidimensionnelle en faisant intervenir des gradients dans l'intensité du champ magnétique. En analysant les caractéristiques de l'onde renvoyée, il a pu localiser avec précision son point d'origine. C'est ce qui a permis de produire des images bidimensionnelles de structures qu'il était impossible de distinguer par d'autres technologies.

Peter Mansfield (né en 1933), de Nottingham au Royaume-Uni, a affiné l'utilisation des gradients de champ magnétique. Il a établi les modalités du traitement mathématique et de l'analyse par ordinateur des signaux, ce qui a permis de mettre au point une technique d'imagerie utilisable. Il a également montré que l'acquisition de l'image pouvait être extrêmement rapide, ce qui n'est devenu techniquement et pratiquement réalisable dans le domaine médical qu'une dizaine d'années plus tard.

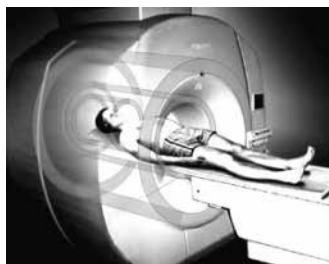


Fig. 1 – L'IRM est utilisée pour l'imagerie de tous les organes du corps.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est aujourd'hui une pratique courante dans les hôpitaux. Chaque année, plus de soixante millions d'examens sont effectués dans le monde par ce moyen et la technologie continue de se développer rapidement. L'IRM est supérieure dans bien des cas aux autres techniques d'imagerie. Elle a considérablement amélioré le diagnostic de toute une série de maladies. En remplaçant diverses méthodes d'investigation pénibles et risquées, elle a permis d'épargner des souffrances à beaucoup de patients.

Les noyaux d'atomes d'hydrogène

L'eau représente environ deux tiers du poids du corps humain. Cette teneur élevée en eau explique pourquoi l'imagerie par résonance magnétique est devenue largement applicable en médecine. Il existe des différences de teneur en eau entre les tissus et les organes. Dans de nombreuses maladies, le processus pathologique entraîne des modifications de la teneur en eau, ce qui se reflète dans l'IRM.

L'eau est une molécule composée d'atomes d'hydrogène et d'oxygène. Les noyaux des atomes d'hydrogène sont capables de se comporter comme des aiguilles de boussole microscopiques. Lorsque le corps est exposé à un champ magnétique puissant, les noyaux des atomes d'hydrogène sont mis en ordre et se tiennent « au garde-à-vous ». Lors-

qu'ils sont soumis à des impulsions d'ondes radio, l'énergie des noyaux change. Après l'impulsion, une onde de résonance est émise lorsque les noyaux reviennent à leur état antérieur.

On détecte les petites différences dans les oscillations des noyaux. Grâce à un traitement informatique sophistiqué, il est possible de construire une image tridimensionnelle qui reflète la structure chimique du tissu, y compris les différences dans la teneur en eau et dans les mouvements des molécules d'eau. Il en résulte une image très détaillée des tissus et des organes dans la zone du corps examinée. Les changements pathologiques peuvent ainsi être documentés.

Plusieurs prix Nobel

Le phénomène de résonance est régi par une relation simple entre l'intensité du champ magnétique et la fréquence des ondes radio. Pour chaque type de noyau atomique avec des protons ou des neutrons non appariés, il existe une constante mathématique qui permet de déterminer la longueur d'onde en fonction de l'intensité du champ magnétique. Ce phénomène a été mis en évidence en 1946 pour les protons (le plus petit de tous les noyaux atomiques) par Felix Bloch et Edward Mills Purcell aux États-Unis. Ils ont reçu le prix Nobel de physique en 1952.

D'autres découvertes fondamentales sur la résonance magnétique ont donné lieu ces dernières années à deux prix Nobel de chimie. En Suisse, Richard Ernst a été récompensé en 1991 pour sa contribution au développement de la méthodologie de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire à haute résolution. Kurt Wüthrich, également en Suisse, a été récompensé en 2002 pour avoir développé la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire afin de déterminer la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques en solution.

Des découvertes importantes pour la médecine

Les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année sont récompensés pour leurs réalisations cruciales dans le développement d'applications d'importance médicale. Au début des années soixante-dix, ils ont fait des découvertes capitales pour le développement de la technique de visualisation de différentes structures. Ces découvertes ont servi de base au développement de la résonance magnétique en tant que méthode d'imagerie utile.

Paul Lauterbur a découvert que l'introduction de gradients dans le champ magnétique permettait de créer des images bidimensionnelles de structures qui ne pouvaient être visualisées par d'autres techniques. En 1973, il a décrit comment l'ajout de gradients magnétiques à l'aimant principal permettait de visualiser une section transversale de tubes contenant de l'eau ordinaire entourée d'eau lourde. Aucune autre méthode d'imagerie ne permet de différencier l'eau ordinaire de l'eau lourde.

Peter Mansfield a utilisé des gradients dans le champ magnétique afin de mettre en évidence de manière plus précise les différences de résonance. Il a montré comment les signaux détectés pouvaient être rapidement et efficacement analysés et transformés en image. Il s'agissait d'une étape essentielle pour obtenir une méthode pratique. Mansfield a également montré comment il était possible d'obtenir une imagerie extrêmement rapide grâce à des variations de gradient très rapides, ce que l'on appelle l'« imagerie à écho-planar ». Cette technique est devenue utile dans la pratique clinique une décennie plus tard.

Un développement rapide en médecine

L'utilisation médicale de l'imagerie par résonance magnétique s'est développée rapidement. Les premiers équipements d'IRM dans le domaine de la santé ont été disponibles au début des années quatre-vingt. En 2002, environ 22 000 appareils IRM étaient utilisés dans le monde et plus de soixante millions d'examen IRM ont été réalisés.

Un grand avantage de l'IRM est qu'elle est inoffensive d'après l'état actuel des connaissances. La méthode n'utilise pas de radiations ionisantes, contrairement aux examens ordinaires par rayons X (prix Nobel de physique en 1901) ou par tomographie assistée par ordinateur (prix Nobel de physiologie ou médecine en 1979). Cependant, les patients qui ont des métaux magnétiques dans le corps ou un stimulateur cardiaque ne peuvent pas être examinés par IRM en raison de l'intensité du champ magnétique, tandis que les patients qui souffrent de claustrophobie peuvent avoir des difficultés à subir l'IRM.

Particulièrement utile pour l'examen du cerveau et de la moelle épinière

De nos jours, l'IRM est utilisée pour examiner presque tous les organes du corps. Cette technique est particulièrement utile pour l'ima-

gerie détaillée du cerveau et de la moelle épinière. Presque tous les troubles cérébraux entraînent des modifications de la teneur en eau qui se reflètent dans l'IRM. Une différence de teneur en eau de moins d'un pour cent suffit à détecter un changement pathologique.

Pour la sclérose en plaques, l'examen par IRM est supérieur pour le diagnostic et le suivi de la maladie. Les symptômes associés à la sclérose en plaques sont causés par une inflammation locale dans le cerveau et la moelle épinière. L'IRM permet de voir à quel endroit du système nerveux l'inflammation est localisée, quelle est son intensité et comment elle est influencée par le traitement.

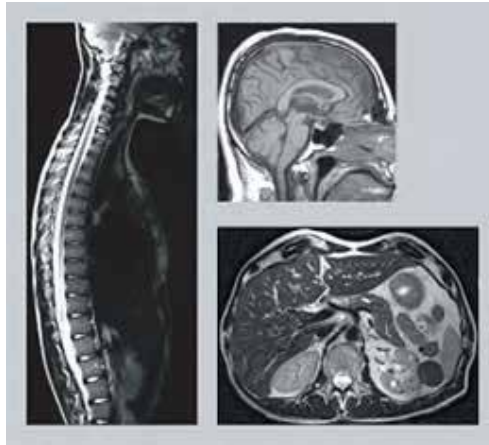


FIG. 2 – *L'examen par IRM est particulièrement utile pour l'imagerie détaillée du cerveau et de la moelle épinière.*

Un autre exemple est celui des douleurs lombaires prolongées, qui entraînent une grande souffrance pour le patient et des coûts élevés pour la société. Il est important de pouvoir faire la différence entre une douleur musculaire et une douleur causée par une pression sur un nerf ou sur la moelle épinière. Les examens par IRM ont pu remplacer les méthodes précédentes, qui étaient désagréables pour le patient. Grâce à l'IRM, il est possible de voir si une hernie discale appuie sur un nerf et de déterminer si une opération est nécessaire.

Un outil préopératoire important

Comme l'IRM produit des images tridimensionnelles détaillées, il est possible d'obtenir des informations précises sur la localisation d'une lésion. Ces informations sont précieuses avant une intervention chirurgicale. Par exemple, dans certaines opérations microchirurgicales du cerveau, le chirurgien peut opérer en se basant sur les résultats de l'IRM. Les images sont suffisamment détaillées pour permettre le placement d'électrodes dans les noyaux du centre du cerveau afin de traiter les douleurs sévères ou les troubles du mouvement dans la maladie de Parkinson.

Amélioration du diagnostic du cancer

Les examens IRM sont très importants pour le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer. Les images peuvent révéler exactement les limites d'une tumeur, ce qui contribue à une chirurgie et à une radiothérapie plus précises. Avant une intervention chirurgicale, il est important de savoir si la tumeur a infiltré les tissus environnants. L'IRM permet de différencier les tissus de manière plus précise que d'autres méthodes, ce qui contribue à la réussite de l'intervention chirurgicale.

L'IRM a également amélioré les possibilités de déterminer le stade d'une tumeur, ce qui est important pour le choix du traitement. Par exemple, l'IRM peut déterminer la profondeur à laquelle un cancer du côlon s'est infiltré dans les tissus et si les ganglions lymphatiques régionaux ont été touchés.

Moins de souffrance pour les patients

L'IRM peut remplacer des examens invasifs précédemment utilisés et ainsi réduire les souffrances de nombreux patients. Un exemple est l'examen des canaux pancréatiques et biliaires avec injection de produit de contraste *via* un endoscope. Dans certains cas, cela peut entraîner de graves complications. Aujourd'hui, l'IRM permet d'obtenir les informations correspondantes.

L'arthroscopie diagnostique (examen avec un instrument optique inséré dans l'articulation) peut être remplacée par l'IRM. Dans le genou, il est possible de réaliser des études IRM détaillées du cartilage de l'articulation et des ligaments croisés. Comme l'IRM ne nécessite pas d'instrument invasif, le risque d'infection est éliminé.

Les récepteurs olfactifs

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2004 à Richard Axel et Linda B. Buck

« pour la découverte des récepteurs olfactifs et de l'organisation du système olfactif ».

Résumé

L'odorat est longtemps resté le plus énigmatique de nos sens. Les principes de base qui permettent de reconnaître et de mémoriser quelque dix mille odeurs différentes n'étaient pas compris. Les lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année ont résolu ce problème et ont clarifié le fonctionnement de notre système olfactif dans une série d'études novatrices. Ils ont découvert une grande famille de gènes composée d'un millier de gènes différents (trois pour cent de nos gènes) qui donnent naissance à un nombre équivalent de types de récepteurs olfactifs. Ces récepteurs sont situés sur les cellules réceptrices olfactives, qui occupent une petite zone dans la partie supérieure de l'épithélium nasal et détectent les molécules odorantes inhalées.

Chaque cellule réceptrice olfactive ne possède qu'un seul type de récepteur olfactif et chaque récepteur ne peut détecter qu'un nombre limité de substances odorantes. Nos cellules réceptrices olfactives sont donc hautement spécialisées pour quelques odeurs. Les cellules envoient de faibles processus nerveux directement à des microdomaines distincts (les glomérules) dans le bulbe olfactif, la zone olfactive primaire du cerveau. Les cellules réceptrices qui portent le même type de récepteur envoient leurs processus nerveux au même glomérule. À partir de ces microdomaines du bulbe olfactif, l'information est relayée vers d'autres parties du cerveau, où les informations en provenance de plusieurs récepteurs olfactifs sont combinées pour former un motif. Ainsi, nous pouvons ressentir consciemment l'odeur d'une fleur de lilas au printemps et nous rappeler ce souvenir olfactif à d'autres moments.

Richard Axel à New York et Linda Buck à Seattle ont publié conjointement un article fondamental en 1991, dans lequel ils décrivaient la très grande famille d'environ un millier de gènes pour les récepteurs olfactifs. Axel et Buck ont depuis travaillé indépendamment l'un de l'autre.

Dans plusieurs études élégantes, souvent parallèles, ils ont clarifié le système olfactif, du niveau moléculaire à l'organisation des cellules.

Le système olfactif est important pour la qualité de vie

Lorsque quelque chose a vraiment bon goût, c'est avant tout l'activation du système olfactif qui nous aide à détecter les qualités que nous considérons comme positives. Un bon vin ou une fraise des bois mûrie au soleil active toute une série de récepteurs olfactifs qui nous aident à percevoir les différentes molécules odorantes.

Une odeur singulière peut déclencher des souvenirs précis de notre enfance ou de moments émouvants, positifs ou négatifs, plus tard dans la vie. Une seule palourde qui n'est pas fraîche et qui provoque un malaise peut laisser un souvenir qui nous accompagne pendant des années et nous empêcher d'ingérer tout plat, aussi délicieux soit-il, qui contient des palourdes. La perte de l'odorat est un handicap sérieux : nous ne percevons plus les différentes qualités des aliments et nous ne pouvons plus détecter les signaux d'alarme, par exemple la fumée d'un incendie.

L'olfaction est d'une importance capitale pour la plupart des espèces

Tous les organismes vivants peuvent détecter et identifier les substances chimiques présentes dans leur environnement. Il est évidemment très important pour la survie d'être capable d'identifier les aliments appropriés et d'éviter les aliments putrides ou impropres à la consommation. Alors que les poissons ont un nombre relativement faible de récepteurs olfactifs, environ une centaine, les souris (l'espèce étudiée par Axel et Buck) en ont environ un millier. L'Homme en possède un peu moins que la souris, certains gènes ayant été perdus au cours de l'évolution.

L'odorat est absolument essentiel pour qu'un mammifère nouveau-né puisse trouver les tétines de sa mère et obtenir du lait. Sans olfaction, le petit ne pourrait pas survivre sans aide. L'olfaction est également d'une importance capitale pour de nombreux animaux adultes, puisqu'ils observent et interprètent leur environnement en grande partie grâce à l'odorat. Par exemple, la surface de l'épithélium olfactif du chien est environ quarante fois plus grande que celle de l'homme.

Une grande famille de récepteurs olfactifs

Le système olfactif est le premier de nos systèmes sensoriels à avoir été décrypté principalement à l'aide de techniques moléculaires. Axel et Buck ont montré que trois pour cent de nos gènes sont utilisés pour coder les différents récepteurs olfactifs sur la membrane des récepteurs olfactifs. Lorsqu'un récepteur olfactif est activé par une substance odorante, un signal électrique se déclenche dans le récepteur et parvient au cerveau par l'intermédiaire de processus nerveux. Chaque récepteur olfactif active d'abord une protéine G à laquelle il est couplé. La protéine G stimule à son tour la formation d'AMPc (« adénosine monophosphate cyclique » ou « AMP cyclique »). Cette molécule messagère active les canaux ioniques, qui s'ouvrent et activent la cellule. Axel et Buck ont montré que la grande famille des récepteurs olfactifs fait partie des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).

Tous les récepteurs olfactifs sont des protéines similaires mais qui diffèrent sur certains points, ce qui explique pourquoi ils sont déclenchés par des molécules odorantes différentes. Chaque récepteur est constitué d'une chaîne d'acides aminés qui est ancrée dans la membrane cellulaire et la traverse sept fois. La chaîne crée une poche de liaison où la molécule odorante peut se fixer. La forme de la protéine du récepteur est alors modifiée, ce qui entraîne l'activation de la protéine G.

Un type de récepteur olfactif dans chaque cellule réceptrice olfactive

Indépendamment, Axel et Buck ont montré que chaque récepteur olfactif exprime un et un seul des gènes des récepteurs olfactifs. Il y a donc autant de types de récepteurs olfactifs que de récepteurs olfactifs. En enregistrant les signaux électriques provenant d'un seul récepteur olfactif, on a pu montrer que chaque cellule ne réagit pas seulement à une substance odorante mais à plusieurs molécules similaires, bien qu'avec une intensité variable.

Le groupe de recherche de Buck a examiné la sensibilité des récepteurs olfactifs individuels à des substances odorantes particulières. À l'aide d'une pipette, ils ont vidé le contenu de chaque cellule et ont montré exactement quel gène du récepteur olfactif était exprimé dans cette cellule. Ils ont ainsi pu établir une corrélation entre la réponse à une substance odorante particulière et le type de récepteur porté par cette cellule.

La plupart des odeurs sont composées de plusieurs molécules odorantes, et chaque molécule odorante active plusieurs récepteurs olfactifs. Il en résulte un code combinatoire qui forme un « motif odorant », un peu comme les couleurs d'un patchwork ou d'une mosaïque. C'est la base de notre capacité à reconnaître et à mémoriser environ dix mille odeurs différentes.

Les récepteurs olfactifs activent des microdomaines du bulbe olfactif

La découverte que chaque récepteur olfactif n'exprime qu'un seul gène de récepteur de substance odorante était très inattendue. Axel et Buck ont poursuivi en déterminant l'organisation de la première station de relais dans le cerveau. Le récepteur olfactif envoie ses processus nerveux au bulbe olfactif, où se trouvent environ deux mille microdomaines bien définis, les glomérules. Il y a donc environ deux fois plus de glomérules que de types de récepteurs olfactifs.

Axel et Buck ont montré indépendamment que les récepteurs du même type font converger leurs processus vers le même glomérule. Le groupe de recherche d'Axel a utilisé une technologie génétique sophistiquée pour mettre en évidence chez la souris le rôle du récepteur dans ce processus. La convergence des informations en provenance des cellules qui portent le même récepteur vers le même glomérule a mis en évidence le fait que les glomérules présentent également une spécificité remarquable (fig. 1).

Dans les glomérules, on trouve non seulement les processus nerveux en provenance des récepteurs olfactifs, mais aussi leurs contacts avec le niveau suivant de cellules nerveuses, les cellules mitrales. Chaque cellule mitrale n'est activée que par un seul glomérule, ce qui permet de maintenir la spécificité du flux d'information. Par le biais de longs processus nerveux, les cellules mitrales envoient l'information à plusieurs parties du cerveau. Buck a montré que ces signaux nerveux atteignent à leur tour des microdomaines bien définis dans le cortex cérébral. C'est là que les informations en provenance de plusieurs types de récepteurs olfactifs sont combinées en un motif caractéristique de chaque odeur. Celui-ci est interprété et conduit à l'expérience consciente d'une odeur reconnaissable.

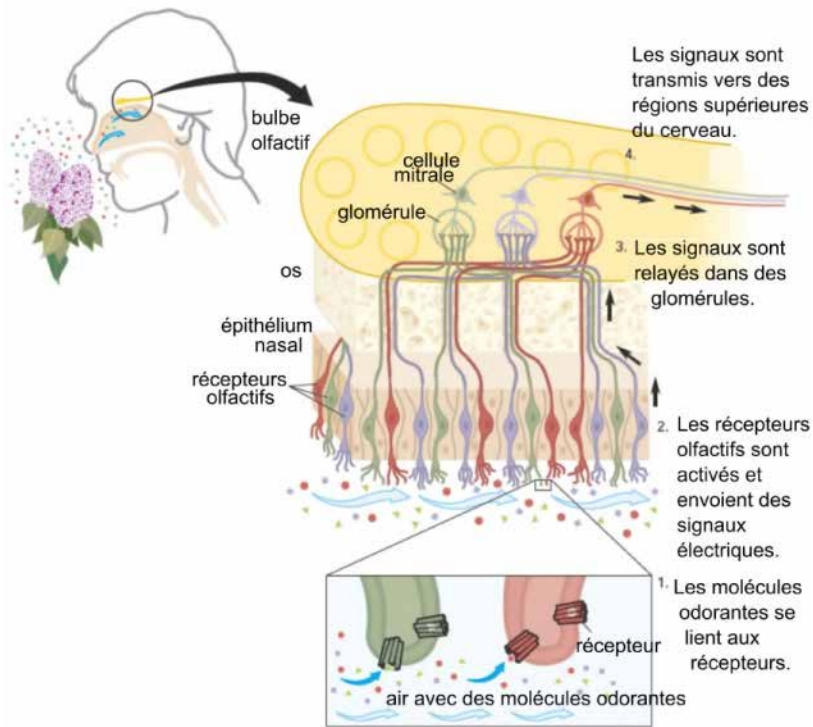


FIG. 1 – *Les récepteurs olfactifs et l'organisation du système olfactif.*

Les phéromones et le goût

Les principes généraux qu'Axel et Buck ont découverts pour le système olfactif semblent s'appliquer également à d'autres systèmes sensoriels. Les phéromones sont des molécules qui peuvent influencer différents comportements sociaux, en particulier chez les animaux. Indépendamment l'un de l'autre, Axel et Buck ont découvert que les phéromones étaient détectées par deux autres familles de RCPG localisées dans une partie différente de l'épithélium nasal. Les papilles gustatives de la langue possèdent encore une autre famille de RCPG associée au goût.

Les ulcères de l'estomac

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2005 à Barry J. Marshall et J. Robin Warren

« pour la découverte de la bactérie *Helicobacter pylori* et de son rôle dans les gastrites et les ulcères de l'estomac ».

Résumé

Les lauréats du prix de cette année ont fait la découverte remarquable et inattendue que les inflammations de l'estomac (les gastrites) et les ulcères de l'estomac ou du duodénum (les ulcères gastroduodénaux) sont le résultat d'une infection de l'estomac causée par la bactérie *Helicobacter pylori*.

Robin Warren (né en 1937), un pathologiste de Perth en Australie, a observé de petites bactéries incurvées qui colonisaient la partie inférieure de l'estomac (l'antrum du pylore) chez environ 50 % des patients sur lesquels des biopsies avaient été pratiquées. Il a fait l'observation cruciale que des signes d'inflammation étaient toujours présents dans la muqueuse gastrique à proximité de l'endroit où les bactéries avaient été observées.

Barry Marshall (né en 1951), un jeune clinicien, s'est intéressé aux découvertes de Warren. Ils ont entrepris ensemble une étude sur des biopsies prélevées sur cent patients. Après plusieurs tentatives, Marshall a réussi à cultiver une espèce bactérienne inconnue jusqu'alors (appelée plus tard « *Helicobacter pylori* ») à partir de plusieurs de ces biopsies. Ensemble, ils ont constaté que l'organisme était présent chez presque tous les patients qui souffraient d'une inflammation gastrique, d'un ulcère duodénal ou d'un ulcère gastrique. Sur la base de ces résultats, ils ont émis l'hypothèse qu'*Helicobacter pylori* était impliqué dans l'étiologie de ces maladies.

Même si les ulcères gastroduodénaux pouvaient être guéris en inhibant la production d'acide gastrique, ils récidivaient souvent, car les bactéries et l'inflammation chronique de l'estomac persistaient. Marshall et Warren, ainsi que d'autres, ont montré dans le cadre d'études thérapeutiques que les patients ne pouvaient être guéris de leur ulcère

gastroduodéal que lorsque les bactéries étaient éradiquées de l'estomac. Grâce à la découverte révolutionnaire de Marshall et Warren, l'ulcère gastroduodéal n'est plus une maladie chronique, souvent invalidante, mais une maladie qui peut être guérie par un régime court d'antibiotiques et d'inhibiteurs des sécrétions acides.

L'ulcère gastroduodéal : une maladie infectieuse !

Le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année est décerné à Barry Marshall et Robin Warren, qui ont remis en question les dogmes en vigueur avec ténacité et un esprit bien préparé. En utilisant des technologies couramment disponibles (endoscopie, coloration à l'argent de coupes histologiques et techniques de culture de bactéries micro-aérophiles), ils ont montré de manière irréfutable que la bactérie *Helicobacter pylori* était à l'origine de la maladie. En cultivant la bactérie, ils l'ont rendue accessible à l'étude scientifique.

En 1982, lorsque cette bactérie a été découverte par Marshall et Warren, le stress et le mode de vie étaient considérés comme les principales causes de l'ulcère gastroduodéal. Il est aujourd'hui fermement établi qu'*Helicobacter pylori* est à l'origine de plus de 90 % des ulcères duodénaux et jusqu'à 80 % des ulcères gastriques. Le lien entre l'infection par *Helicobacter pylori* et la gastrite et l'ulcère gastroduodéal qui s'ensuivent a été établi par des études sur des volontaires humains, des traitements antibiotiques et des études épidémiologiques.

***Helicobacter pylori* provoque une infection à vie**

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif en forme de spirale qui colonise l'estomac d'environ 50 % des humains. Dans les pays où le niveau socio-économique est élevé, l'infection est beaucoup moins fréquente que dans les pays en développement où pratiquement tout le monde peut être infecté.

L'infection est généralement contractée dans la petite enfance, souvent par transmission de la mère à l'enfant, et la bactérie peut rester dans l'estomac jusqu'à la fin de la vie. Cette infection chronique débute dans la partie inférieure de l'estomac (l'antrum du pylore). Comme l'a rapporté pour la première fois Robin Warren, la présence d'*Helicobacter pylori* est toujours associée à une inflammation de la muqueuse gastrique sous-jacente, mise en évidence par une infiltration de cellules inflammatoires.

L'infection est généralement asymptomatique mais peut provoquer un ulcère gastroduodénal

La gravité de cette inflammation et sa localisation dans l'estomac sont d'une importance cruciale pour les maladies qui peuvent résulter de l'infection par *Helicobacter pylori*. Chez la plupart des individus, l'infection à *Helicobacter pylori* est asymptomatique. Cependant, environ 10 à 15 % des personnes infectées souffriront un jour ou l'autre d'un ulcère gastroduodénal. Ces ulcères sont plus fréquents dans le duodénum que dans l'estomac. Parmi les complications graves, citons les hémorragies et les perforations.

L'opinion actuelle est que l'inflammation chronique dans la partie distale de l'estomac causée par l'infection à *Helicobacter pylori* entraîne une augmentation de la production d'acide dans la région non infectée de la partie supérieure du corps de l'estomac. Cela prédispose au développement d'ulcères dans le duodénum, plus vulnérable.

Les tumeurs malignes associées à l'infection par *Helicobacter pylori*

Chez certains individus, *Helicobacter pylori* infecte aussi la région du corps de l'estomac. Il en résulte une inflammation plus étendue qui prédispose non seulement à l'ulcère dans cette région, mais aussi au cancer de l'estomac. L'incidence de ce cancer a diminué dans de nombreux pays au cours des cinquante dernières années, mais il se classe toujours au deuxième rang mondial en termes de décès par cancer.

L'inflammation de la muqueuse de l'estomac est également un facteur de risque pour un type particulier de néoplasme de l'estomac, le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Comme ces lymphomes peuvent régresser lorsque *Helicobacter pylori* est éradiqué par des antibiotiques, la bactérie joue un rôle important dans la perpétuation de cette tumeur.

Maladie ou non : l'interaction entre la bactérie et l'hôte

Helicobacter pylori n'est présent que chez l'Homme et s'est adapté à l'environnement de l'estomac. Seule une minorité de personnes infectées développent une maladie de l'estomac. Après la découverte de Marshall et Warren, la recherche a été intense. Les détails des mécanismes pathogéniques sont en cours d'élucidation.

La bactérie elle-même est extrêmement variable. Les souches diffèrent nettement sur de nombreux aspects tels que l'adhérence à la muqueuse gastrique et la capacité à provoquer une inflammation. Même chez un individu infecté, toutes les bactéries ne sont pas identiques. Au cours d'une infection chronique, les bactéries s'adaptent aux conditions changeantes de l'estomac.

De même, les variations génétiques entre les humains peuvent affecter leur susceptibilité à *Helicobacter pylori*. Ce n'est que récemment qu'un modèle animal a été établi, la gerbille de Mongolie. Chez cet animal, l'étude de l'ulcère gastroduodénal et de la transformation maligne promet de fournir des informations plus détaillées sur les mécanismes de la maladie.

Les antibiotiques peuvent entraîner une résistance

L'infection à *Helicobacter pylori* peut être diagnostiquée par des tests d'anticorps, par l'identification de l'organisme dans des biopsies réalisées au cours d'une endoscopie ou par un test respiratoire non invasif qui identifie la production bactérienne d'une enzyme dans l'estomac.

L'utilisation sans discernement d'antibiotiques pour éradiquer *Helicobacter pylori*, y compris chez les porteurs sains, entraînerait de graves problèmes de résistance bactérienne à ces médicaments importants. Par conséquent, le traitement contre *Helicobacter pylori* doit être utilisé de manière restrictive chez les patients qui ne présentent pas d'ulcère gastrique ou duodénal avéré.

L'origine microbienne d'autres maladies inflammatoires chroniques ?

De nombreuses maladies humaines telles que la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse, la polyarthrite rhumatoïde et l'athérosclérose sont dues à une inflammation chronique. La découverte d'une cause microbienne à l'une des maladies les plus courantes de l'humanité, l'ulcère gastroduodénal, a stimulé la recherche de microbes comme causes possibles d'autres affections inflammatoires chroniques.

Bien qu'aucune réponse définitive ne soit disponible, des données récentes suggèrent clairement qu'un dysfonctionnement dans la reconnaissance des produits microbiens par le système immunitaire humain puisse entraîner le développement d'une maladie. La découverte d'*Helicobacter pylori* a permis de mieux comprendre le lien entre

l'infection chronique, l'inflammation et le cancer.

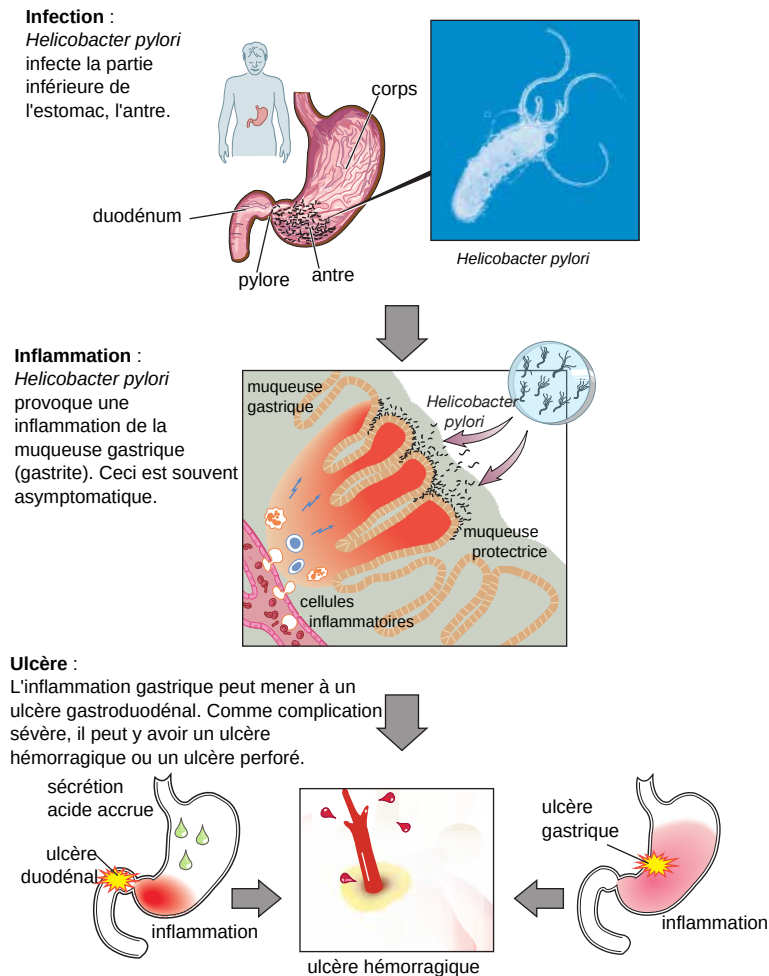


FIG. 1 – *Helicobacter pylori*, la bactérie responsable de l'ulcère gastroduodénal

L'interférence par ARN

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2006 à Andrew Z. Fire et Craig C. Mello

« pour la découverte de l'interférence par ARN, c'est-à-dire de l'inactivation génique par des ARN bicaténaires ».

Résumé

Les lauréats du prix Nobel de cette année ont découvert un mécanisme fondamental de contrôle du flux d'information génétique. Notre génome fonctionne en envoyant des instructions pour la fabrication de protéines depuis l'ADN dans le noyau de la cellule jusqu'à la machinerie de synthèse des protéines dans le cytoplasme. Ces instructions sont transmises par l'ARN messager (ARNm). En 1998, les scientifiques américains Andrew Fire et Craig Mello ont publié leur découverte d'un mécanisme capable de dégrader l'ARNm d'un gène particulier. Ce mécanisme, l'interférence par ARN, est activé lorsque les ARN se présentent sous forme bicaténaire dans la cellule. L'ARN bicaténaire active une machinerie biochimique qui dégrade les ARNm qui portent un code génétique identique à celui de l'ARN bicaténaire. Lorsque ces molécules d'ARNm disparaissent, le gène correspondant est inactivé et aucune protéine du type codé n'est produite.

L'interférence par ARN se produit chez les plantes, les animaux et les humains. Elle est d'une grande importance pour la régulation de l'expression génique, participe à la défense contre les infections virales et maintient sous contrôle les transposons. L'interférence par ARN est déjà largement utilisée en science fondamentale comme méthode d'étude de la fonction des gènes et pourrait déboucher sur de nouveaux traitements à l'avenir.

Le flux d'information dans la cellule : de l'ADN aux protéines en passant par l'ARNm

Le code génétique dans l'ADN détermine la façon dont les protéines sont construites. Les instructions contenues dans l'ADN sont copiées

dans l'ARNm et utilisées ensuite pour synthétiser les protéines (fig. 1.1). Ce flux d'information génétique de l'ADN aux protéines en passant par l'ARNm a été qualifié de dogme central de la biologie moléculaire par un lauréat britannique du prix Nobel, Francis Crick. Les protéines sont impliquées dans tous les processus de la vie, par exemple comme enzymes qui digèrent nos aliments, comme récepteurs qui reçoivent des signaux dans le cerveau et comme anticorps qui nous défendent contre les bactéries.

Notre génome est constitué d'environ trente mille gènes. Cependant, seule une fraction d'entre eux est utilisée dans chaque cellule. Les gènes qui sont exprimés (c'est-à-dire qui régissent la synthèse de nouvelles protéines) sont contrôlés par le mécanisme qui copie l'ADN en ARNm dans le cadre d'un processus appelé « transcription ». Ce mécanisme peut à son tour être modulé par divers facteurs. Les principes fondamentaux de la régulation de l'expression génique ont été identifiés il y a plus de quarante ans par des lauréats français du prix Nobel, François Jacob et Jacques Monod. Nous savons aujourd'hui que des principes similaires sont à l'œuvre tout au long de l'évolution, des bactéries à l'Homme. Ils sont également à la base du génie génétique, qui consiste à introduire une séquence d'ADN dans une cellule pour produire une nouvelle protéine.

Vers 1990, des spécialistes de la biologie moléculaire ont obtenu un certain nombre de résultats inattendus et difficilement explicables. Les effets les plus frappants ont été observés par des spécialistes de biologie végétale qui tentaient d'augmenter l'intensité de la couleur des pétales de pétunias en introduisant un gène induisant la formation d'un pigment rouge dans les fleurs. Mais au lieu d'intensifier la couleur, ce traitement a entraîné une perte totale de couleur et les pétales sont devenus blancs ! Le mécanisme à l'origine de ces effets est resté énigmatique jusqu'à ce que Fire et Mello fassent la découverte qui leur a valu le prix Nobel cette année.

La découverte de l'interférence par ARN

Andrew Fire et Craig Mello ont étudié la régulation de l'expression génique chez un ver nématode, *Caenorhabditis elegans* (fig. 1.2). L'injection d'ARNm codant pour une protéine musculaire n'a entraîné aucun changement dans le comportement des vers. Le code génétique de l'ARNm est décrit comme étant la séquence « sens ». L'injection d'ARN « antisens », qui peut s'apparier à l'ARNm, n'a pas eu d'ef-

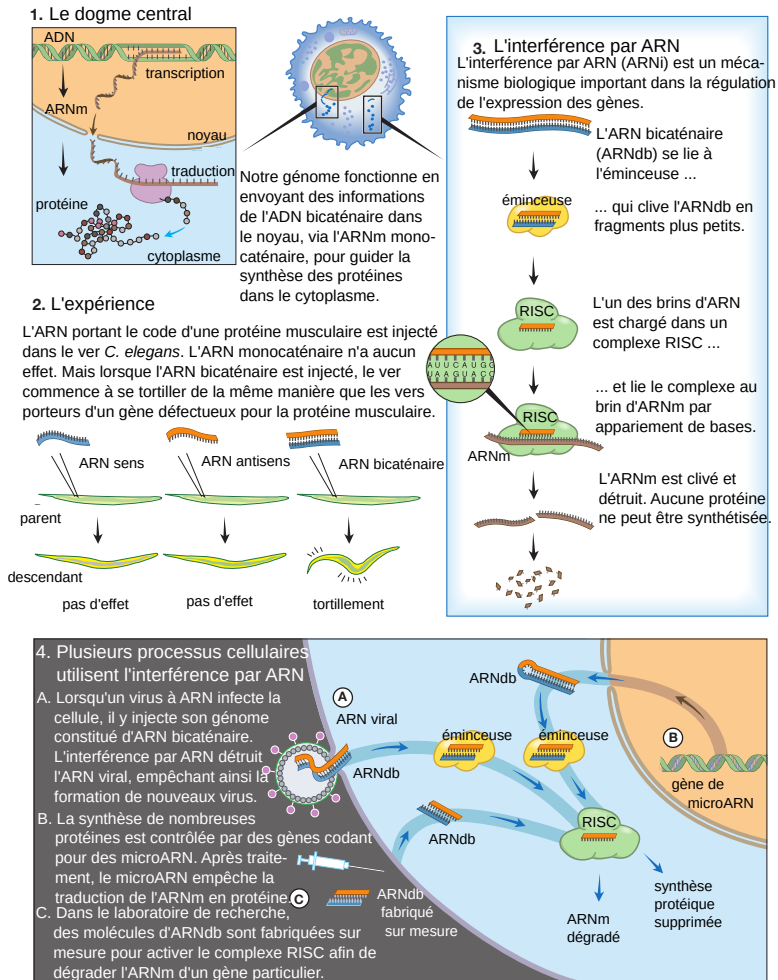


FIG. 1 – L'interférence par ARN : l'inactivation génique par des ARN bicaténaires.

fet non plus. Mais lorsque Fire et Mello ont injecté l'ARN « sens » et l'ARN « antisens » ensemble, ils ont observé que les vers présentaient des mouvements étranges de contraction. Des mouvements similaires ont été observés chez des vers totalement dépourvus de gène fonctionnel pour la protéine musculaire. Que se passait-il ?

Lorsque des ARN sens et antisens se rencontrent, ils se lient l'un à l'autre et forment un ARN bicaténaire. Se pourrait-il qu'une tel ARN bicaténaire inactive le gène portant le même code que cet ARN particulier ? Fire et Mello ont testé cette hypothèse en injectant des ARN bicaténaires contenant les codes génétiques de plusieurs autres protéines des vers. Dans chaque expérience, l'injection d'ARN bicaténaire porteur d'un code génétique a conduit à l'inactivation du gène contenant ce code particulier. La protéine codée par ce gène n'était plus formée.

Après une série d'expériences simples mais élégantes, Fire et Mello ont déduit que l'ARN bicaténaire pouvait inactiver les gènes, que cette interférence par ARN était spécifique du gène dont le code correspond à celui de l'ARN injecté, et que l'interférence par ARN pouvait se propager entre les cellules et même être héréditaire. Il suffisait d'injecter de minuscules quantités d'ARN bicaténaire pour obtenir un effet. Fire et Mello ont donc proposé que l'interférence par ARN soit un processus catalytique.

Fire et Mello ont publié leurs résultats dans la revue *Nature* le 19 février 1998. Leur découverte a clarifié de nombreuses observations expérimentales confuses et contradictoires et a révélé un mécanisme naturel de contrôle du flux d'information génétique. Cette découverte a marqué le début d'un nouveau domaine de recherche.

Le mécanisme d'interférence par ARN se précise

Les éléments du mécanisme d'interférence par ARN ont été identifiés au cours des années suivantes (fig. 1.3). L'ARN bicaténaire se lie à un complexe protéique appelé « éminceuse », qui le clive en fragments. Un autre complexe protéique, le complexe de blocage de l'expression génique par des ARN (ou complexe RISC), lie ces fragments. L'un des brins d'ARN est éliminé, mais l'autre reste lié au complexe RISC et sert de sonde pour détecter les ARNm. Lorsque l'ARNm peut s'apparier avec le fragment d'ARN sur le complexe RISC, il se lie à ce complexe, est clivé et dégradé. Le gène concerné par cet ARNm particulier a été inactivé.

L'interférence par ARN : une défense contre les virus et les transposons

L'interférence par ARN joue un rôle important dans la défense contre les virus, en particulier chez les organismes inférieurs. De nombreux virus ont un code génétique qui contient de l'ARN bicaténaire. Lorsqu'un tel virus infecte une cellule, il injecte son ARN, qui se lie immédiatement à une éminence (fig. 1.4.A). Le complexe RISC est activé, l'ARN viral est dégradé et la cellule survit à l'infection. En plus de cette défense, les organismes supérieurs tels que l'Homme ont développé une défense immunitaire efficace qui implique des anticorps, des lymphocytes et des interférons.

Les transposons sont des séquences d'ADN qui peuvent se déplacer dans le génome. Ils sont présents dans tous les organismes et peuvent causer des dommages s'ils se retrouvent au mauvais endroit. De nombreux transposons fonctionnent en copiant leur ADN en ARN, qui est ensuite retranscrit en ADN et inséré à un autre endroit du génome. Une partie de cet ARN est souvent bicaténaire et peut être ciblée par l'interférence par ARN. L'interférence par ARN protège ainsi le génome contre les transposons.

L'interférence par ARN régule l'expression génique

L'interférence par ARN est utilisée pour réguler l'expression génique aussi bien dans les cellules humaines que dans celles des vers (fig. 1.4.B). Des centaines de gènes de notre génome codent pour de petites molécules d'ARN appelées « microARN ». Elles contiennent des morceaux du code d'autres gènes. Un tel microARN peut former une structure bicaténaire et activer le mécanisme d'interférence par ARN pour inactiver la synthèse des protéines. L'expression de ce gène particulier est inactivée. Nous savons aujourd'hui que la régulation génétique par les microARN joue un rôle important dans le développement de l'organisme et le contrôle des fonctions cellulaires.

De nouvelles possibilités pour la recherche biomédicale, le génie génétique et les soins de santé

L'interférence par ARN ouvre des perspectives passionnantes en matière de génie génétique. Des ARN bicaténaires ont été conçus pour activer l'inhibition de gènes particuliers chez l'Homme, les animaux ou

les plantes (fig. 1.4.C). Ces ARN interférents sont introduits dans la cellule et activent le mécanisme d'interférence par ARN pour décomposer l'ARNm avec un code identique.

Cette méthode est déjà devenue un outil de recherche important en biologie et en biomédecine. À l'avenir, on espère qu'elle sera utilisée dans de nombreuses disciplines, y compris en médecine clinique et pour l'agriculture. Plusieurs publications récentes font état d'une inactivation réussie de gènes dans des cellules humaines et chez des animaux de laboratoire. Par exemple, on a récemment mis en évidence l'inactivation d'un gène responsable de l'hypercholestérolémie en traitant des animaux avec de l'ARN interférent. Des projets sont en cours pour développer l'ARN interférent comme traitement des infections virales, des maladies cardiovasculaires, du cancer, des troubles endocriniens et de plusieurs autres affections.

Les lauréats

Andrew Z. Fire, né en 1959, citoyen américain, docteur en biologie en 1983 de l'institut de technologie du Massachusetts. Professeur de pathologie et de génétique à la faculté de médecine de l'université Stanford.

Craig C. Mello, né en 1960, citoyen américain, docteur en biologie en 1990 de l'université Harvard. Professeur de médecine moléculaire à la faculté de médecine de l'université du Massachusetts à Worcester et chercheur à l'institut médical Howard-Hughes.

Le ciblage de gène

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2007 à Mario R. Capecchi, Martin J. Evans et Oliver Smithies

« pour la découverte de principes pour introduire des modifications génétiques particulières chez les souris grâce à l'utilisation de cellules souches embryonnaires ».

Résumé

Les lauréats du prix Nobel de cette année ont fait une série de découvertes révolutionnaires sur les cellules souches embryonnaires et la recombinaison de l'ADN chez les mammifères. Leurs découvertes ont conduit au développement d'une technique extrêmement puissante appelée « ciblage de gène » chez la souris. Cette technique est désormais appliquée à pratiquement tous les domaines de la biomédecine, de la recherche fondamentale à la mise au point de nouveaux traitements.

Le ciblage de gène est souvent utilisé pour inactiver un seul gène. Ces expériences d'inactivation d'un gène ont permis d'élucider le rôle de nombreux gènes dans le développement embryonnaire, la physiologie de l'adulte, le vieillissement et les maladies. À ce jour, plus de dix mille gènes de souris (environ la moitié des gènes du génome des mammifères) ont été inactivés. Les efforts internationaux en cours permettront de disposer dans un avenir proche de « souris *knock-out* » pour tous les gènes.

Grâce au ciblage de gène, il est désormais possible de produire presque n'importe quel type de modification de l'ADN dans le génome de la souris, ce qui permet aux scientifiques d'établir le rôle des gènes individuels dans la santé et les maladies. Le ciblage de gène a déjà permis de produire plus de cinq cents modèles murins différents de maladies humaines, notamment des maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives, du diabète et du cancer.

La modification des gènes par recombinaison homologue

Les informations relatives au développement et au fonctionnement de notre corps tout au long de la vie sont contenues dans l'ADN. Notre

ADN est contenu dans les chromosomes, qui se présentent par paires, l'un hérité du père et l'autre de la mère. L'échange de séquences d'ADN au sein de ces paires de chromosomes augmente la variation génétique dans la population et se produit par un processus appelé « recombinaison homologue ». Ce processus a été conservé tout au long de l'évolution et a été mis en évidence chez les bactéries il y a plus de cinquante ans par Joshua Lederberg, lauréat du prix Nobel en 1958.

Mario Capecchi et Oliver Smithies ont tous deux eu la prémonition que la recombinaison homologue pouvait être utilisée pour modifier spécialement les gènes dans les cellules de mammifères. Ils ont travaillé sans relâche à la réalisation de cet objectif.

Capecchi a mis en évidence que la recombinaison homologue pouvait avoir lieu entre de l'ADN introduit et les chromosomes dans les cellules de mammifères. Il a montré que les gènes défectueux pouvaient être réparés par recombinaison homologue avec l'ADN introduit. Smithies a d'abord essayé de réparer des gènes mutés dans des cellules humaines. Il pensait que certaines maladies sanguines héréditaires pouvaient être traitées en corrigeant les mutations à l'origine de la maladie dans les cellules souches de la moelle osseuse. Au cours de ces tentatives, Smithies a découvert que des gènes endogènes pouvaient être ciblés indépendamment de leur activité. Cela suggérait que tous les gènes pouvaient être modifiés par recombinaison homologue.

Les cellules souches embryonnaires : des véhicules vers la lignée germinale de la souris

Les types de cellules initialement étudiés par Capecchi et Smithies ne pouvaient pas être utilisés pour créer des animaux avec le ciblage de gène. Il fallait pour cela un autre type de cellule capable de donner naissance à des cellules germinales. Ce n'est qu'alors que les modifications de l'ADN pourraient être héritées.

Martin Evans avait travaillé avec des cellules de carcinome embryonnaire de souris qui, bien que provenant de tumeurs, pouvaient donner naissance à presque n'importe quel type de cellule. Il a eu l'idée d'utiliser les cellules de carcinome embryonnaire comme véhicules pour introduire du matériel génétique dans la lignée germinale de la souris. Ses tentatives ont d'abord échoué parce que les cellules de carcinome embryonnaire portaient des chromosomes anormaux et ne pouvaient donc pas contribuer à la formation de cellules germinales. En cherchant d'autres solutions, Evans a découvert que des cultures de cellules avec

des chromosomes normaux pouvaient être établies directement à partir d'embryons précoces de souris. Ces cellules sont aujourd'hui appelées « cellules souches embryonnaires ».

L'étape suivante consistait à montrer que les cellules souches embryonnaires pouvaient contribuer à la lignée germinale (fig. 1). À des embryons d'une lignée de souris, on a injecté des cellules souches embryonnaires d'une autre lignée de souris. Ces embryons mosaïques (c'est-à-dire composés de cellules des deux lignées) ont ensuite été portés à terme par des mères porteuses. La progéniture a ensuite fait l'objet de croisements. La présence de gènes dérivés de cellules souches embryonnaires a été détectée chez les petits. Ces gènes seraient alors hérités selon les lois de Mendel.

Evans a alors commencé à modifier génétiquement les cellules souches embryonnaires et a choisi à cette fin des rétrovirus, qui intègrent leurs gènes dans les chromosomes. Il a mis en évidence le transfert de l'ADN rétroviral des cellules souches embryonnaires dans la lignée germinale de la souris par l'intermédiaire de souris mosaïques. Evans avait utilisé les cellules souches embryonnaires pour obtenir des souris porteuses d'un nouveau matériel génétique.

Deux idées se rejoignent : la recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires

En 1986, tous les éléments étaient réunis pour commencer à produire les premières cellules souches embryonnaires par ciblage de gène. Capecchi et Smithies avaient mis en évidence que les gènes pouvaient être ciblés par recombinaison homologue dans des cellules souches embryonnaires. Evans avait fourni le véhicule nécessaire à la lignée germinale de la souris : les cellules souches embryonnaires. L'étape suivante consistait à combiner les deux.

Pour leurs premières expériences, Smithies et Capecchi ont choisi un gène (*hprt*) facilement identifiable. Ce gène est impliqué dans une maladie héréditaire rare chez l'Homme, le syndrome de Lesch-Nyhan. Capecchi a affiné les stratégies de ciblage de gène et a développé une nouvelle méthode (la sélection positive-négative, fig. 1) qui pouvait être appliquée de manière générale.

1^{re} étape : ciblage de gène dans des CSE

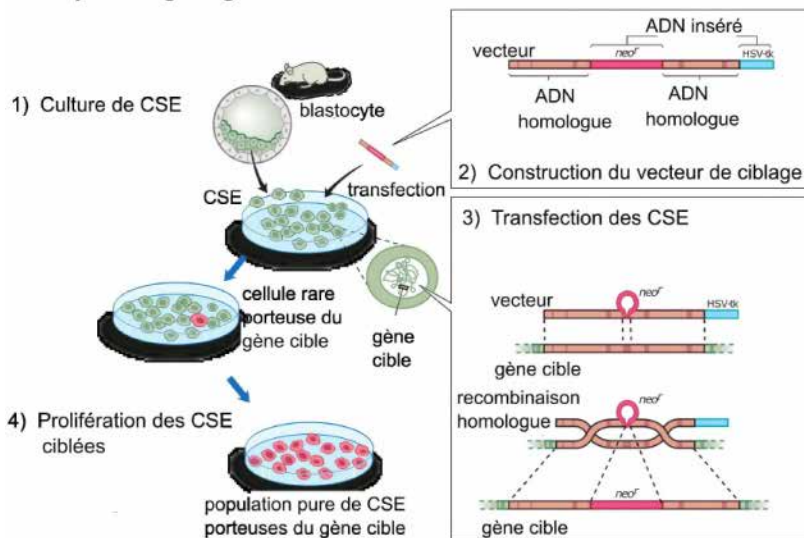


FIG. 1 – Stratégie générale pour le ciblage de gène chez la souris, première étape. 1) *Culture de cellules souches embryonnaires (CSE)* : les CSE sont cultivées à partir d'embryons préimplantatoires de souris (blastocystes). 2) *Construction du vecteur de ciblage* : le vecteur contient des morceaux d'ADN homologues au gène cible, ainsi que de l'ADN inséré qui modifie le gène cible et permet une sélection positive-négative. 3) *Transfection des CSE* : le mécanisme cellulaire de recombinaison homologue permet au vecteur de ciblage de trouver le gène cible et de se recombiner avec lui. 4) *Prolifération des CSE ciblées* : la sélection pour la présence de *neo^r* et l'absence de HSV-tk enrichit les CSE ciblées.

Naissance de la souris *knock-out* : le début d'une nouvelle ère en génétique

Les premiers rapports dans lesquels la recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires a été utilisée pour produire des souris à l'aide du ciblage de gène ont été publiés en 1989. Depuis lors, le nombre de souches de souris *knock-out* rapportées a augmenté de manière exponentielle. Le ciblage de gène est devenu une technique très polyvalente. Il est désormais possible d'introduire des mutations

qui peuvent être activées à des moments précis ou dans des cellules ou organes particuliers, tant au cours du développement que chez l'animal adulte.

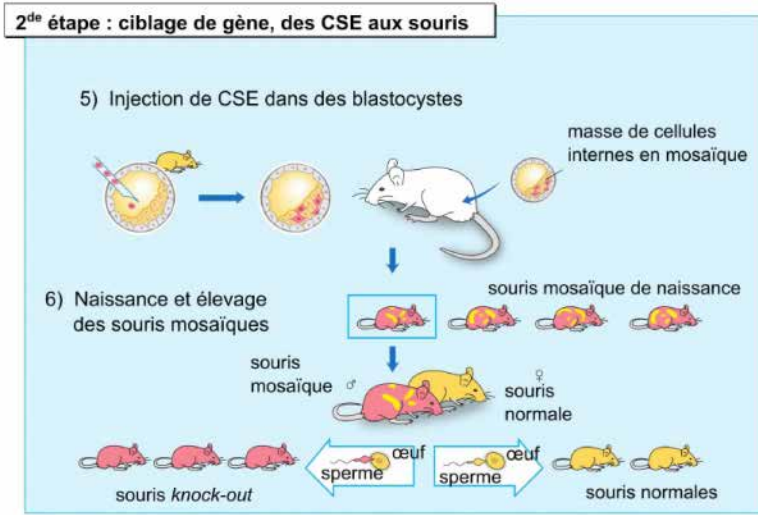


FIG. 2 – Stratégie générale pour le ciblage de gène chez la souris (seconde étape). 5) *Injection de CSE dans des blastocystes* : les CSE ciblées sont injectées dans des blastocystes, où elles se mélangent et forment une mosaïque avec la masse de cellules internes à partir de laquelle l'embryon se développe ; les blastocystes injectés sont implantés dans une mère porteuse où ils se développent en embryons mosaïques. 6) *Naissance et élevage des souris mosaïques* : les souris mosaïques s'accouplent avec des souris normales pour produire des descendants normaux et des descendants avec un gène ciblé.

Le ciblage de gène est utilisé pour étudier la santé et les maladies

Presque tous les aspects de la physiologie des mammifères peuvent être étudiés par le ciblage de gène. Nous avons donc assisté à une explosion des activités de recherche qui appliquent cette technique. Le ciblage de gène a été utilisé par tant de groupes de recherche et dans tant de contextes qu'il est impossible de résumer brièvement les résultats. Cer-

taines des dernières contributions des lauréats du prix Nobel de cette année sont présentées ci-dessous.

Le ciblage de gène nous a permis de comprendre le rôle de plusieurs centaines de gènes dans le développement fœtal des mammifères. Les recherches de Capecchi ont permis de découvrir le rôle des gènes impliqués dans le développement des organes des mammifères et dans l'établissement du plan corporel. Ses travaux ont permis d'élucider les causes de plusieurs malformations congénitales chez l'Homme.

Evans a appliqué le ciblage de gène pour développer des modèles de souris pour les maladies chez l'Homme. Il a développé plusieurs modèles pour une maladie héréditaire, la mucoviscidose, et a utilisé ces modèles pour étudier les mécanismes de la maladie et pour tester les effets de la thérapie génique.

Smithies a également utilisé le ciblage de gène pour développer des modèles de souris pour des maladies héréditaires telles que la mucoviscidose et la thalassémie, une maladie du sang. Il a aussi développé de nombreux modèles de souris pour des maladies humaines courantes telles que l'hypertension et l'athérosclérose.

En résumé, le ciblage de gène chez la souris a envahi tous les domaines de la biomédecine. Son impact sur la compréhension de la fonction des gènes et ses avantages pour l'humanité continueront à se renforcer dans les années à venir.

Les lauréats

Mario R. Capecchi, né en 1937 en Italie, citoyen américain, docteur en biophysique en 1967 de l'université Harvard. Chercheur à l'institut médical Howard-Hughes et professeur de génétique humaine et de biologie à l'université d'Utah à Salt Lake City.

Martin J. Evans, né en 1941 en Grande-Bretagne, citoyen britannique, docteur en anatomie et en embryologie en 1969 de l'université de Londres (UCL). Directeur de la faculté des biosciences et professeur de génétique des mammifères à l'université de Cardiff.

Oliver Smithies, né en 1925 en Grande-Bretagne, citoyen américain, docteur en biochimie en 1951 de l'université d'Oxford. Professeur de pathologie et de médecine de laboratoire à l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill.

Les papillomavirus humains et le VIH

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2008 pour moitié à Harald Zur Hausen

« pour la découverte des papillomavirus humains responsables de cancers du col de l'utérus ».

L'autre moitié du prix revient à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier

« pour la découverte du virus de l'immunodéficience humaine ».

Résumé

Le prix Nobel de cette année récompense la découverte de deux virus responsables de graves maladies humaines.

Harald Zur Hausen est allé à l'encontre du dogme établi et a postulé qu'un papillomavirus humain (HPV¹) oncogène était à l'origine du cancer du col de l'utérus, le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes. Il s'est rendu compte que l'ADN du HPV pouvait exister à l'état non productif dans les tumeurs et qu'il devait pouvoir être détecté par des recherches spécifiques d'ADN viral. Il a découvert que les HPV constituaient une famille hétérogène de virus. Seuls certains types de HPV provoquent le cancer. Sa découverte a permis de caractériser l'histoire naturelle de l'infection par le HPV, de comprendre les mécanismes de la carcinogenèse induite par le HPV et de mettre au point des vaccins prophylactiques contre la transmission du HPV.

Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier ont découvert le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La production du virus a été identifiée dans des lymphocytes de patients qui présentaient une hypertrophie des ganglions lymphatiques aux premiers stades de l'immunodéficience acquise, et dans le sang de patients à un stade avancé de la maladie. Ils ont caractérisé ce rétrovirus comme étant le premier lentivirus humain connu sur la base de ses propriétés morphologiques,

1. NDT. L'Office québécois de la langue française recommande les abréviations PVH (papillomavirus humain) ou VPH (virus du papillome humain).

biochimiques et immunologiques. Le VIH affaiblit le système immunitaire en raison de la réplication massive du virus et des dommages cellulaires causés aux lymphocytes. Cette découverte a été l'une des conditions préalables à la compréhension actuelle de la biologie de la maladie et de son traitement antirétroviral.

La découverte du papillomavirus humain à l'origine du cancer du col de l'utérus

À l'encontre de l'opinion dominante dans les années soixante-dix, Harald Zur Hausen a envisagé un rôle pour le papillomavirus humain (HPV) dans le cancer du col de l'utérus. Il a supposé que les cellules tumorales, si elles contenaient un virus oncogène, devaient héberger de l'ADN viral intégré dans leur génome. Les gènes du HPV qui favorisent la prolifération cellulaire devraient donc pouvoir être détectés en recherchant spécifiquement cet ADN viral dans les cellules tumorales. Harald Zur Hausen a poursuivi cette idée pendant plus de dix ans en recherchant différents types de HPV, une recherche rendue difficile par le fait que seules des parties de l'ADN viral étaient intégrées dans le génome de l'hôte. Il a trouvé un nouvel ADN de HPV dans des biopsies de cancer du col de l'utérus et a ainsi découvert le nouveau type HPV16 oncogène en 1983. En 1984, il a cloné les HPV16 et 18 à partir de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Les types HPV16 et 18 ont été systématiquement trouvés dans environ 70 % des biopsies du cancer du col de l'utérus dans le monde entier.

L'importance de la découverte du HPV

Le fardeau pour la santé publique mondiale attribuable aux papillomavirus humains est considérable. Plus de 5 % de tous les cancers dans le monde sont causés par une infection persistante par ce virus. L'infection par le papillomavirus humain est l'agent sexuellement transmissible le plus courant, touchant 50 à 80 % de la population. Sur plus de cent types de HPV connus, environ quarante infectent le tractus génital, et quinze d'entre eux exposent les femmes à un risque élevé de cancer du col de l'utérus. En outre, le HPV est présent dans certains cancers de la vulve, du pénis, de la bouche et autres. Le papillomavirus humain peut être détecté chez 99,7 % des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus confirmé histologiquement, ce qui touche quelque 500 000 femmes par an.

Harald Zur Hausen a mis en évidence de nouvelles propriétés du HPV qui ont permis de comprendre les mécanismes de la carcinogénèse induite par le papillomavirus et les facteurs qui prédisposent à la persistance virale et à la transformation cellulaire. Il a mis les HPV16 et 18 à la disposition de la communauté scientifique. Des vaccins ont finalement été mis au point, qui confèrent une protection $\geq 95\%$ contre l'infection par les types HPV16 et 18 à haut risque. Les vaccins peuvent également réduire la nécessité d'une intervention chirurgicale et le fardeau mondial du cancer du col de l'utérus.

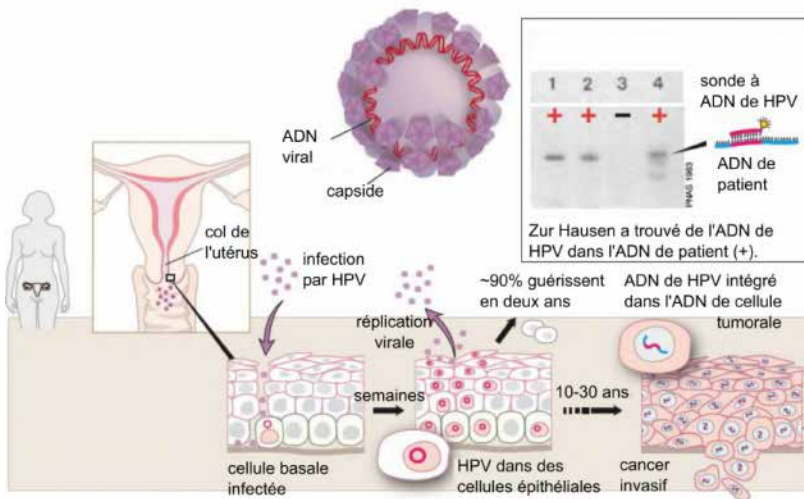


FIG. 1 – Le HPV (papillomavirus humain). Le HPV possède un ADN circulaire bicaténaire protégé par des capsides. Plus de cent types de HPV sont connus. Les HPV16 et 18 sont à l'origine de 70 % des cancers du col de l'utérus. Le HPV infecte les cellules épithéliales de la muqueuse cervicale. L'ADN du HPV s'intègre dans le génome cellulaire et provoque le cancer.

La découverte du VIH

À la suite des rapports médicaux faisant état d'un nouveau syndrome d'immunodéficience en 1981, la recherche d'un agent causal a

commencé. Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier ont isolé et cultivé des cellules de ganglions lymphatiques de patients qui présentaient un gonflement des ganglions lymphatiques caractéristique du stade précoce de l'immunodéficience acquise. Ils ont détecté l'activité de la transcriptase inverse, une enzyme rétrovirale, signe direct de la réplication du rétrovirus. Ils ont également trouvé des particules rétrovirales qui bourgeonnaient à partir des cellules infectées. Le virus isolé a infecté et tué des lymphocytes de donneurs malades et sains, et a réagi avec des anticorps de patients infectés. Contrairement aux rétrovirus oncogènes humains caractérisés précédemment, le nouveau rétrovirus qu'ils avaient découvert, aujourd'hui connu sous le nom de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), n'induisait pas de croissance cellulaire incontrôlée. Au contraire, le virus nécessitait l'activation des cellules pour se répliquer et provoquait la fusion cellulaire des lymphocytes T. Cela expliquait en partie comment le VIH affaiblissait le système immunitaire, puisque les lymphocytes T sont essentiels à la défense immunitaire. En 1984, Barré-Sinoussi et Montagnier ont obtenu plusieurs isolats du nouveau rétrovirus humain, qu'ils ont identifié comme étant un lentivirus, chez des personnes infectées sexuellement, des hémophiles, des personnes ayant transmis le virus de la mère à l'enfant et des patients transfusés. L'importance de leurs résultats doit être replacée dans le contexte d'une épidémie mondiale omniprésente qui touche près de 1 % de la population.

L'importance de la découverte du VIH

Peu après la découverte du virus, plusieurs groupes ont contribué à la démonstration définitive que le VIH était la cause du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). La découverte de Barré-Sinoussi et Montagnier a rendu possible le clonage rapide du génome du VIH-1. Elle a permis d'identifier des détails importants dans le cycle de réplication et dans la manière dont le virus interagit avec son hôte. En outre, elle a conduit au développement de méthodes de diagnostic des patients infectés et de dépistage des produits sanguins, ce qui a permis de limiter la propagation de la pandémie. Le développement sans précédent de plusieurs classes de nouveaux médicaments antiviraux est également le résultat de la connaissance des détails du cycle de réplication virale. La combinaison de la prévention et du traitement a considérablement réduit la propagation de la maladie et augmenté de façon spectaculaire l'espérance de vie des patients traités. Le clonage du VIH a permis

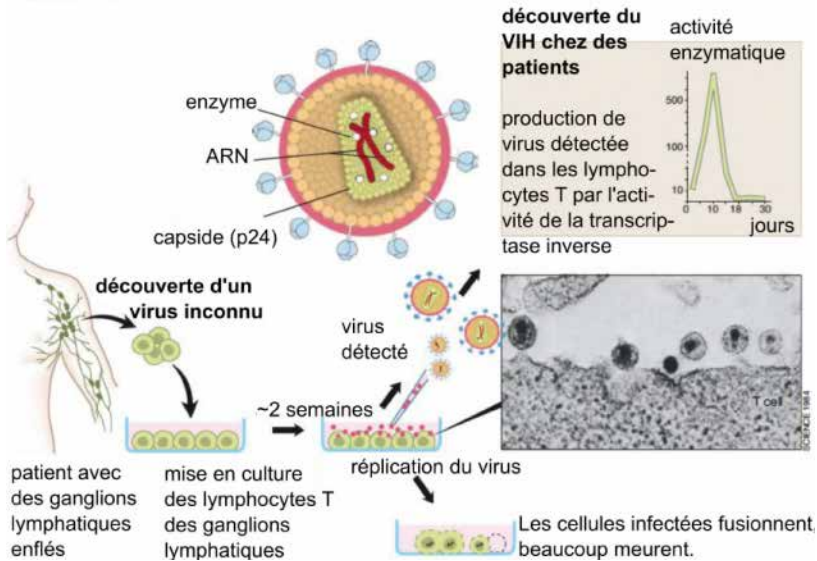


FIG. 2 – Le VIH est un rétrovirus du groupe des lentivirus. L'ARN viral est converti en ADN qui s'intègre dans le génome de la cellule. La microscopie électronique identifie les particules rétrovirales qui bourgeonnent à partir des lymphocytes T infectés.

d'étudier son origine et son évolution. Le virus a probablement été transmis à l'homme par des chimpanzés d'Afrique de l'Ouest au début du XX^e siècle, mais on ne sait toujours pas pourquoi l'épidémie s'est propagée de manière aussi spectaculaire à partir de 1970.

L'identification des interactions entre le virus et l'hôte a fourni des informations sur la manière dont le VIH échappe au système immunitaire de l'hôte en altérant le fonctionnement des lymphocytes, en changeant constamment et en dissimulant son génome dans l'ADN des lymphocytes de l'hôte, ce qui rend difficile son éradication dans l'hôte infecté, même après un traitement antiviral de longue durée. Une connaissance approfondie de ces interactions particulières entre le virus et l'hôte a toutefois permis d'obtenir des résultats qui peuvent fournir des idées pour le développement de futurs vaccins ainsi que pour des approches thérapeutiques qui ciblent la latence virale.

Le VIH a engendré une nouvelle pandémie. Jamais auparavant la science et la médecine n'avaient été aussi promptes à découvrir, à iden-

tifier l'origine et à traiter une nouvelle entité pathologique. Grâce au succès des traitements antirétroviraux, l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH atteint aujourd'hui des niveaux similaires à ceux des personnes non infectées.

Les lauréats

Harald Zur Hausen, né en 1936 en Allemagne, citoyen allemand, docteur en médecine de l'université de Düsseldorf. Professeur émérite et ancien président et directeur scientifique du Centre allemand de recherche sur le cancer à Heidelberg.

Françoise Barré-Sinoussi, née en 1947 en France, de nationalité française, docteur en virologie de l'Institut Pasteur à Garches. Professeur et directeur de l'unité de régulation des infections rétrovirales dans le département de virologie de l'Institut Pasteur à Paris.

Luc Montagnier, né en 1932 en France, citoyen français, docteur en virologie de l'université de Paris. Professeur émérite et directeur de la Fondation mondiale pour la recherche et la prévention du SIDA à Paris.

Bibliographie

- BARRÉ-SINOUSI (Françoise), CHERMANN (Jean-Claude) et ROZENBAUM (Willy), *Le Sida en questions*, Paris, Plon, 1987.
- BARRÉ-SINOUSI (Françoise), *Pour un monde sans sida*, Paris, Albin Michel, 2012.
- MONTAGNIER (Luc), ROZENBAUM (Willy) et GLUCKMAN (Jean-Claude), *SIDA et infection par VIH*, Paris, Flammarion, 1989.
- MONTAGNIER (Luc), *Des virus et des hommes*, Paris, Odile Jacob, 1994.
- MONTAGNIER (Luc), *Les combats de la vie*, Paris, J.-C. Lattès, 2008.

La protection des chromosomes

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2009 à Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider et Jack W. Szostak

« pour la découverte des mécanismes de protection des chromosomes par les télomères et la télomérase ».

Résumé

Le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année est décerné à trois scientifiques qui ont résolu un problème majeur en biologie : la manière dont les chromosomes peuvent être copiés complètement au cours des divisions cellulaires et la manière dont ils sont protégés contre la dégradation. Les lauréats du prix Nobel ont montré que la solution se trouve dans les extrémités des chromosomes, les télomères, et dans une enzyme qui les forme, la télomérase.

Les longues molécules filiformes d'ADN qui portent nos gènes sont regroupées dans des chromosomes, les télomères étant les capuchons qui se trouvent à leur extrémité. Elizabeth Blackburn et Jack Szostak ont découvert qu'une séquence d'ADN particulière dans les télomères protégeait les chromosomes de la dégradation. Carol Greider et Elizabeth Blackburn ont identifié la télomérase, l'enzyme qui fabrique l'ADN des télomères. Ces découvertes expliquent comment les extrémités des chromosomes sont protégées par les télomères et comment ils sont construits par la télomérase.

Si les télomères sont raccourcis, les cellules vieillissent. À l'inverse, si l'activité de la télomérase est élevée, la longueur des télomères est maintenue et la sénescence cellulaire est retardée. C'est le cas des cellules cancéreuses, qui peuvent être considérées comme étant éternelles. Certaines maladies héréditaires sont en revanche caractérisées par une télomérase défectueuse, ce qui entraîne des dommages dans les cellules. Le prix Nobel récompense la découverte d'un mécanisme fondamental dans la cellule, découverte qui a stimulé le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le mystérieux télomère

Les chromosomes contiennent notre génome dans leurs molécules d'ADN. Dès les années trente, Hermann Muller (prix Nobel en 1946) et Barbara McClintock (prix Nobel en 1983) avaient observé que les structures situées à l'extrémité des chromosomes, appelées « télomères », semblaient empêcher les chromosomes de s'attacher les uns aux autres. Ils soupçonnaient que les télomères pouvaient avoir un rôle protecteur, mais leur fonctionnement restait une énigme.

Lorsque les scientifiques ont commencé à comprendre dans les années cinquante comment les gènes sont copiés, un autre problème s'est présenté. Lorsqu'une cellule est sur le point de se diviser, les molécules d'ADN, qui contiennent les quatre bases formant le code génétique, sont copiées base par base par une ADN polymérase. Cependant, pour l'un des deux brins d'ADN, il y a un problème : l'extrémité du brin ne peut pas être copiée. Les chromosomes devraient par conséquent être raccourcis à chaque fois qu'une cellule se divise, mais ce n'est généralement pas le cas (fig. 1).

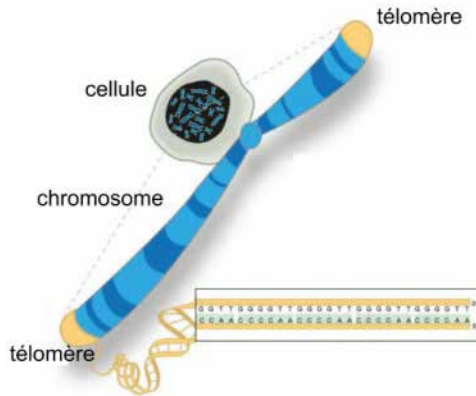


FIG. 1 – Le mystérieux télomère (du grec telos « fin » et meros « partie »). Les télomères semblent protéger les chromosomes contre les dégradations. Mais comment ? Les télomères forment des capuchons à l'extrémité des chromosomes. Ils contiennent une séquence d'ADN particulière qui est répétée plusieurs fois. La séquence d'ADN varie légèrement d'une espèce à l'autre. Celle présentée ici provient de Tetrahymena.

Ces deux problèmes ont été résolus lorsque les lauréats du prix Nobel de cette année ont découvert le fonctionnement du télomère et l'enzyme qui le copie.

L'ADN des télomères protège les chromosomes

Au début de sa carrière de chercheur, Elizabeth Blackburn a cartographié des séquences d'ADN. En étudiant les chromosomes de *Tetrahymena*, un unicellulaire cilié, elle a identifié une séquence d'ADN répétée plusieurs fois aux extrémités des chromosomes. La fonction de cette séquence, CCCCA, n'était pas claire. Parallèlement, Jack Szostak avait observé qu'une molécule d'ADN linéaire, sorte de minichromosome, était rapidement dégradée lorsqu'elle était introduite dans des cellules de levure.

Blackburn a présenté ses résultats lors d'une conférence en 1980. Ils ont suscité l'intérêt de Jack Szostak, qui a décidé avec Blackburn de réaliser une expérience permettant de franchir les frontières entre des espèces très éloignées (fig. 2). À partir de l'ADN de *Tetrahymena*, Blackburn a isolé la séquence CCCCA. Szostak l'a couplée aux minichromosomes et les a replacés dans des cellules de levure. Les résultats, publiés en 1982, étaient frappants : la séquence d'ADN télomérique protégeait les minichromosomes de la dégradation. Le fait que l'ADN télomérique d'un organisme, *Tetrahymena*, protège les chromosomes d'un organisme totalement différent, la levure, démontrait l'existence d'un mécanisme fondamental qui n'avait pas été identifié auparavant. Par la suite, il est devenu évident que l'ADN télomérique, avec sa séquence caractéristique, est présent dans la plupart des plantes et des animaux, de l'amibe à l'Homme.

Une enzyme qui construit les télomères

Carol Greider, alors étudiante de troisième cycle, et son directeur de thèse Blackburn ont commencé à chercher à savoir si la formation de l'ADN des télomères pouvait être due à une enzyme inconnue. Le jour de Noël 1984, Greider a découvert des signes d'activité enzymatique dans un extrait cellulaire. Greider et Blackburn ont appelé cette enzyme la « télomérase », l'ont purifiée et ont montré qu'elle était constituée d'ARN et de protéines (fig. 3). Le fragment d'ARN s'est avéré contenir la séquence CCCCA. Elle sert de modèle lors de la construction du télomère, tandis que la partie protéique est nécessaire au travail de

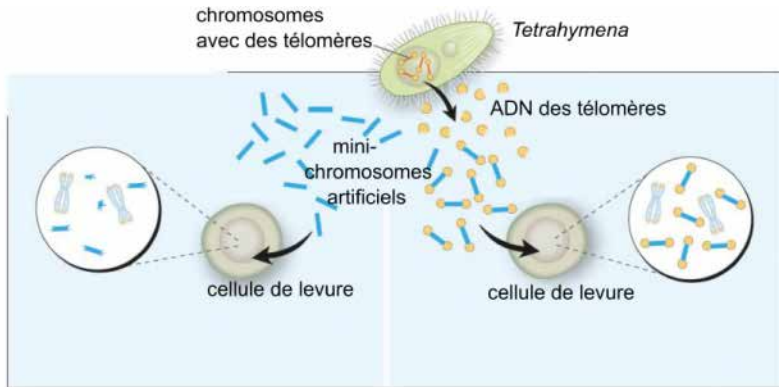


FIG. 2 – L'ADN des télomères protège les chromosomes. À gauche : des minichromosomes sans télomères ont été introduits dans des cellules de levure ; ils n'étaient pas protégés et ont été endommagés. À droite : l'ADN des télomères a été purifié chez *Tetrahymena* (un organisme unicellulaire qui vit dans l'eau), couplé aux minichromosomes et introduit dans des cellules de levure ; les minichromosomes contenant de l'ADN de télomère ont été protégés contre la dégradation et sont restés intacts.

construction, c'est-à-dire à l'activité enzymatique. La télomérase prolonge l'ADN des télomères, en fournissant une plate-forme qui permet aux ADN polymérases de copier toute la longueur du chromosome sans manquer la toute dernière partie.

Les télomères retardent le vieillissement de la cellule

Les scientifiques ont alors commencé à étudier les rôles que les télomères pouvaient jouer dans la cellule. Le groupe de Szostak a identifié des cellules de levure qui présentaient des mutations entraînant un raccourcissement progressif des télomères. Ces cellules se développaient mal et finissaient par cesser de se diviser. Blackburn et ses collègues ont provoqué des mutations dans l'ARN de la télomérase et ont observé des effets similaires chez *Tetrahymena*. Dans les deux cas, cela a conduit à un vieillissement cellulaire prématuré, la sénescence. En revanche, les télomères fonctionnels empêchent les dommages chromosomiques et retardent la sénescence cellulaire. Le groupe de Greider a montré par

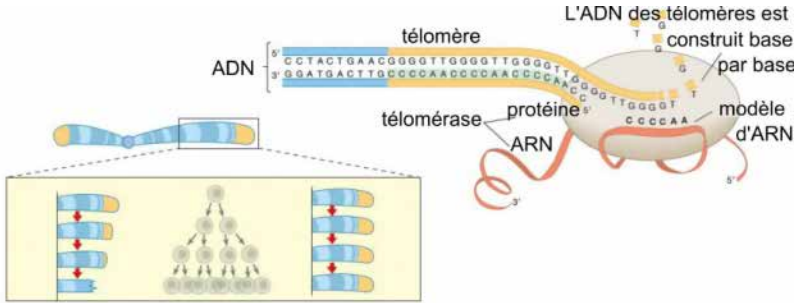


FIG. 3 – La télomérase construit l'ADN des télomères. *En l'absence de télomérase, le chromosome est raccourci à chaque fois que la cellule se divise. L'ADN des télomères finit par s'éroder et le chromosome est endommagé. La télomérase maintient les télomères à l'extrémité du fil d'ADN. Cela permet de copier l'ensemble du chromosome jusqu'à son extrémité à chaque fois que la cellule se divise. La télomérase agit à l'extrémité du chromosome. Il s'agit d'une enzyme composée d'une protéine et d'une séquence d'ARN. L'ARN sert de modèle pour synthétiser l'ADN des télomères.*

la suite que la sénescence des cellules humaines était également retardée par la télomérase. Les recherches dans ce domaine ont été intenses et l'on sait maintenant que la séquence d'ADN dans le télomère attire des protéines qui forment une capsule protectrice autour des extrémités fragiles des brins d'ADN.

Une pièce importante du puzzle : vieillissement humain, cancer et cellules souches

Ces découvertes ont eu un impact majeur sur la communauté scientifique. De nombreux scientifiques ont émis l'hypothèse que le raccourcissement des télomères pourrait être à l'origine du vieillissement, non seulement des cellules individuelles, mais aussi de l'organisme dans son ensemble. Mais le processus de vieillissement s'est avéré complexe et l'on pense aujourd'hui qu'il dépend de plusieurs facteurs différents, les télomères étant l'un d'entre eux. La recherche dans ce domaine reste intense.

La plupart des cellules normales ne se divisent pas fréquemment. Leurs chromosomes ne risquent donc pas de raccourcir. Ces cellules

n'ont pas besoin d'une activité élevée de la télomérase. En revanche, les cellules cancéreuses ont la capacité de se diviser à l'infini tout en préservant leurs télomères. Comment échappent-elles à la sénescence cellulaire? Une explication est apparue avec la découverte que les cellules cancéreuses avaient souvent une activité accrue de la télomérase. On a donc proposé de traiter le cancer en éradiquant la télomérase. Plusieurs études sont en cours dans ce domaine, y compris des essais cliniques qui évaluent des vaccins dirigés contre les cellules avec une activité élevée de la télomérase.

On sait aujourd'hui que certaines maladies héréditaires sont causées par des défauts de la télomérase, notamment certaines formes d'anémie aplasique congénitale, dans lesquelles des divisions cellulaires insuffisantes dans les cellules souches de la moelle osseuse entraînent une anémie sévère. Certaines maladies héréditaires de la peau et des poumons sont également causées par des défauts de la télomérase.

En conclusion, les découvertes de Blackburn, Greider et Szostak ont ajouté une nouvelle dimension à notre compréhension de la cellule, éclairé les mécanismes des maladies et stimulé le développement de nouveaux traitements potentiels.

Les lauréats

Elizabeth H. Blackburn est citoyenne américaine et australienne. Elle est née en 1948 à Hobart en Tasmanie. Après des études de premier cycle à l'université de Melbourne, elle a obtenu son doctorat en 1975 à l'université de Cambridge en Angleterre. Elle a été postdoctorante à l'université Yale à New Haven aux États-Unis. Elle a ensuite travaillé à l'université de Californie à Berkeley. Depuis 1990, elle est professeur de biologie et de physiologie à l'université de Californie à San Francisco.

Carol W. Greider est une citoyenne américaine née en 1961 à San Diego en Californie. Elle a étudié à l'université de Californie à Santa Barbara et à Berkeley, où elle a obtenu son doctorat en 1987 sous la direction de Blackburn. Après un postdoctorat au laboratoire de Cold Spring Harbor, elle a été nommée professeur au département de biologie moléculaire et de génétique de la faculté de médecine de l'université Johns-Hopkins à Baltimore en 1997.

Jack W. Szostak est un citoyen américain. Il est né en 1952 à Londres au Royaume-Uni et a grandi au Canada. Il a étudié à l'université McGill à Montréal et à l'université Cornell à Ithaca dans l'État de New York, où il a obtenu son doctorat en 1977. Il travaille à la faculté de médecine

de Harvard depuis 1979. Il est actuellement professeur de génétique à l'hôpital général du Massachusetts à Boston. Il est également affilié à l'institut médical Howard-Hughes.

Bibliographie

- BLACKBURN (Elizabeth) et EPEL (Elissa), *L'effet télomère* (trad. Y. Wiart), Paris, Guy Trédaniel, 2017.

La fécondation *in vitro*

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2010 à Robert G. Edwards

« pour le développement de la fécondation *in vitro* ».

Résumé

Robert Edwards reçoit le prix Nobel en 2010 pour le développement de la fécondation humaine *in vitro*. Ses réalisations ont permis de traiter l'infertilité, un problème médical qui touche une grande partie de l'humanité, notamment plus de 10 % des couples dans le monde.

Dès les années cinquante, Edwards a eu l'idée que la fécondation *in vitro* pourrait être un traitement utile de la stérilité. Il a travaillé de manière systématique pour atteindre son objectif, a découvert des principes importants pour la fécondation humaine et a réussi à féconder des ovules humains dans des tubes à essai (ou plus précisément dans des boîtes de Petri). Ses efforts ont finalement été couronnés de succès le 25 juillet 1978, lorsque le premier « bébé éprouvette » est né. Au cours des années suivantes, Edwards et ses collaborateurs ont perfectionné la technique de la fécondation *in vitro* et l'ont partagée avec des collègues du monde entier.

Environ quatre millions de personnes sont nées à la suite d'une fécondation *in vitro*. Beaucoup d'entre elles sont aujourd'hui adultes et certaines sont déjà devenues parents. Un nouveau domaine de la médecine a vu le jour. Robert Edwards a mené le processus depuis les découvertes fondamentales jusqu'au traitement actuel par la fécondation *in vitro*, qui est couronnée de succès. Ses contributions représentent une étape importante dans le développement de la médecine moderne.

L'infertilité : un problème médical et psychologique

Plus de 10 % des couples dans le monde sont infertiles. Pour beaucoup d'entre eux, c'est une grande déception. Pour certains, c'est un traumatisme psychologique à vie. La médecine n'a eu que peu d'occasions dans le passé d'aider ces personnes. La situation est aujourd'hui totalement différente. La fécondation *in vitro* est un traitement établi

lorsque le spermatozoïde et l'ovule ne peuvent se rencontrer à l'intérieur du corps.

La recherche fondamentale porte ses fruits

Le scientifique britannique Robert Edwards a commencé ses recherches fondamentales sur la biologie de la fécondation dans les années cinquante. Il s'est rapidement rendu compte que la fécondation en dehors du corps pouvait représenter un traitement possible de l'infertilité. D'autres scientifiques avaient montré que des ovules de lapins pouvaient être fécondés dans des éprouvettes en y ajoutant des spermatozoïdes, donnant ainsi naissance à des petits. Edwards décida d'étudier si l'on pourrait utiliser des méthodes similaires pour fertiliser des ovules humains.

Il s'est avéré que les œufs humains avaient un cycle de vie totalement différent de celui des lapins. Au cours d'une série d'études expérimentales menées avec plusieurs collègues, Edwards fit un certain nombre de découvertes fondamentales. Il expliqua comment les ovules humains mûrissaient, comment différentes hormones régulaient leur maturation et à quel moment les ovules étaient susceptibles d'être fécondés par des spermatozoïdes. Il détermina également les conditions dans lesquelles les spermatozoïdes étaient activés et avaient la capacité de féconder l'ovule. En 1969, ses efforts furent couronnés de succès lorsqu'un ovule humain fut fécondé pour la première fois dans une éprouvette.

Malgré ce succès, un problème majeur subsistait. L'ovule fécondé ne se développait pas au-delà d'une seule division cellulaire. Edwards soupçonna que les ovules qui avaient mûri dans les ovaires avant d'être prélevés pour la fécondation *in vitro* fonctionneraient mieux. Il chercha des moyens d'obtenir ces ovules en toute sécurité.

De l'expérience à la médecine clinique

Edwards contacta le gynécologue Patrick Steptoe. Ce dernier devint le clinicien qui, avec Edwards, fit passer la fécondation *in vitro* du stade de l'expérience à celui de la médecine pratique. Steptoe était l'un des pionniers de la coelioscopie (ou laparoscopie), une technique nouvelle et controversée à l'époque. Elle permettait d'examiner les ovaires à l'aide d'un instrument optique. Steptoe utilisa l'endoscope pour prélever des ovules dans les ovaires. Edwards mit les ovules en culture cellulaire et y

ajouta des spermatozoïdes. Les ovules fécondés se divisèrent alors plusieurs fois et formèrent des embryons précoces de huit cellules (fig. 1).

Ces premières études étaient prometteuses, mais le Conseil de la recherche médicale décida de ne pas financer la poursuite du projet. Un don privé permit toutefois de poursuivre les travaux. Ces recherches devinrent également le sujet d'un débat éthique animé, initié par Edwards lui-même. Plusieurs chefs religieux, éthiciens et scientifiques demandèrent l'arrêt du projet, tandis que d'autres le soutinrent.

La naissance de Louise Brown : un événement historique

Edwards et Steptoe purent poursuivre leurs recherches grâce à la nouvelle donation. En analysant les taux d'hormones des patients, ils purent déterminer le meilleur moment pour la fécondation et maximiser les chances de succès. En 1977, Lesley et John Brown se présentèrent à la clinique après neuf ans de tentatives infructueuses pour avoir un enfant. Un traitement par fécondation *in vitro* fut mis en œuvre. Lorsque l'ovule fécondé fut transformé en un embryon de huit cellules, il fut restitué à Mme Brown. Un bébé en bonne santé, Louise Brown, naquit par césarienne après une grossesse à terme le 25 juillet 1978. La fécondation *in vitro* passait du stade visionnaire à la réalité. Une nouvelle ère de la médecine commença.

La fécondation *in vitro* se perfectionne et se répand dans le monde entier

Edwards et Steptoe créèrent la clinique Bourn Hall à Cambridge, le premier centre de fécondation *in vitro* au monde. Steptoe en fut le directeur médical jusqu'à sa mort en 1988, et Edwards le directeur de la recherche jusqu'à sa retraite. Des gynécologues et des biologistes cellulaires du monde entier se sont formés à Bourn Hall, où les méthodes de fécondation *in vitro* ont été continuellement affinées. En 1986, mille enfants étaient déjà nés après une fécondation *in vitro* à Bourn Hall, ce qui représentait environ la moitié de tous les enfants nés après une fécondation *in vitro* dans le monde à cette époque.

Aujourd'hui, la fécondation *in vitro* est un traitement bien établi dans le monde entier. Elle a fait l'objet de plusieurs améliorations importantes. Par exemple, un seul spermatozoïde peut être micro-injecté directement dans l'ovule dans la boîte de Petri. Cette méthode a

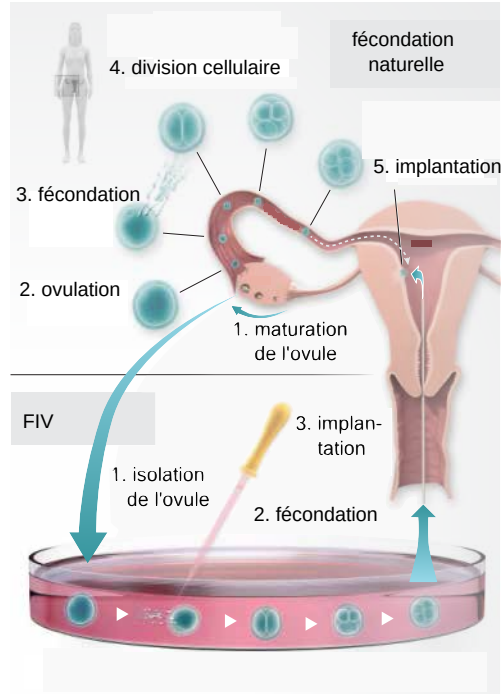


FIG. 1 – Fécondation naturelle. 1) *Maturation de l'ovule* : un ovule mûrit dans l'ovaire. 2) *Ovulation* : l'ovule est libéré et commence sa migration vers l'utérus. 3) *Fécondation* : un spermatozoïde féconde l'ovule ; une réaction dans l'ovule empêche les autres spermatozoïdes d'y pénétrer. 4) *Division cellulaire* : l'ovule fécondé commence à se diviser et s'appelle désormais un embryon. 5) *Implantation* : l'embryon se fixe à la muqueuse de l'utérus, où il continue à se développer.

Fécondation *in vitro* (FIV). 1) *Isolation de l'ovule* : à l'époque, laparoscopie ; aujourd'hui, ultrasons et aiguille fine. 2) *Fécondation* : les spermatozoïdes sont ajoutés pour féconder l'ovule. 3) *Implantation* : lorsque l'ovule s'est divisé plusieurs fois, il est transféré à nouveau dans l'utérus où il se fixe à la muqueuse.

On a recours à la fécondation *in vitro* lorsque le spermatozoïde et l'ovule ne peuvent se rencontrer dans des conditions normales. Les causes les plus courantes sont l'obstruction des trompes de Fallope, un nombre insuffisant d'ovules ou une production insuffisante de spermatozoïdes.

permis d'améliorer le traitement de l'infertilité masculine par la fécondation *in vitro*. En outre, les ovules matures adaptés à la fécondation *in vitro* peuvent être identifiés par échographie et prélevés à l'aide d'une seringue fine plutôt qu'à l'aide d'un endoscope.

La fécondation *in vitro* est un traitement sûr et efficace. Entre 20 et 30 % des ovules fécondés aboutissent à la naissance d'un enfant. Parmi les complications, il y a les naissances prématurées, mais elles sont très rares, en particulier lorsqu'un seul ovule est inséré dans la mère. Le suivi à long terme a montré que les enfants issus de la fécondation *in vitro* étaient en aussi bonne santé que les autres enfants.

Environ quatre millions d'individus sont nés grâce à la fécondation *in vitro*. Louise Brown et plusieurs autres enfants issus de la fécondation *in vitro* ont eux-mêmes donné naissance à des enfants. Il s'agit probablement de la meilleure preuve de la sûreté et de la réussite du traitement par la fécondation *in vitro*. Aujourd'hui, la vision de Robert Edwards est devenue réalité et apporte de la joie aux personnes infertiles du monde entier.

Le lauréat

Robert G. Edwards est né en 1925 à Batley en Angleterre. Après avoir effectué son service militaire pendant la seconde guerre mondiale, il a étudié la biologie à l'université du Pays de Galles à Bangor et à l'université d'Édimbourg en Écosse, où il a obtenu son doctorat en 1955 avec une thèse sur le développement embryonnaire chez la souris. En 1958, il est devenu membre du personnel scientifique de l'Institut national de recherche médicale à Londres et a commencé ses recherches sur le processus de fécondation humaine. À partir de 1963, Edwards a travaillé à Cambridge, d'abord à l'université, puis à la clinique Bourn Hall, le premier centre de fécondation *in vitro* au monde, qu'il a fondé avec Patrick Steptoe. Edwards a été le directeur de la recherche de ce centre pendant de nombreuses années. Il a également été le rédacteur en chef de plusieurs revues scientifiques de premier plan dans le domaine de la fécondation. Robert Edwards est actuellement professeur émérite à l'université de Cambridge.

Immunité innée et immunité adaptative

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2011 pour moitié à Bruce A. Beutler et Jules A. Hoffmann

« pour leurs découvertes sur l'activation de l'immunité innée ».

L'autre moitié du prix revient à Ralph M. Steinman

« pour la découverte des cellules dendritiques et de leur rôle dans l'immunité adaptative ».

Résumé

Les lauréats du prix Nobel de cette année ont révolutionné notre compréhension du système immunitaire en découvrant les principes clés de son activation. Les scientifiques recherchent depuis longtemps les gardiens de la réponse immunitaire par laquelle l'Homme et d'autres animaux se défendent contre les attaques de bactéries et d'autres micro-organismes. Bruce Beutler et Jules Hoffmann ont découvert des protéines réceptrices capables de reconnaître ces micro-organismes et d'activer l'immunité innée, première étape de la réponse immunitaire de l'organisme. Ralph Steinman a découvert les cellules dendritiques du système immunitaire et leur capacité unique à activer et à réguler l'immunité adaptative, la dernière étape de la réponse immunitaire au cours de laquelle les micro-organismes sont éliminés de l'organisme.

Les découvertes des trois lauréats du prix Nobel ont révélé comment les phases innées et adaptatives de la réponse immunitaire sont activées et ont ainsi permis de mieux comprendre les mécanismes des maladies. Leurs travaux ont ouvert de nouvelles voies pour le développement de la prévention et pour les traitements contre les infections, le cancer et les maladies inflammatoires.

Deux lignes de défense dans le système immunitaire

Nous vivons dans un monde dangereux. Des micro-organismes pathogènes (bactéries, virus, champignons et parasites) nous menacent en permanence, mais nous sommes dotés de puissants mécanismes de

défense (fig. 1). La première ligne de défense, l'immunité innée, peut détruire les micro-organismes invasifs et déclencher une inflammation qui contribue à bloquer leur assaut. Si les micro-organismes franchissent cette ligne de défense, l'immunité adaptative entre en action. Avec ses lymphocytes T et B, elle produit des anticorps et des cellules tueuses qui détruisent les cellules infectées. Après avoir combattu avec succès l'agression infectieuse, notre système immunitaire adaptatif conserve une mémoire immunologique qui permet une mobilisation plus rapide et plus puissante des forces de défense lors de la prochaine attaque du même micro-organisme. Ces deux lignes de défense du système immunitaire offrent une bonne protection contre les infections, mais elles présentent également un risque. Si le seuil d'activation est trop bas, ou si des molécules endogènes peuvent activer le système, une maladie inflammatoire peut s'ensuivre.

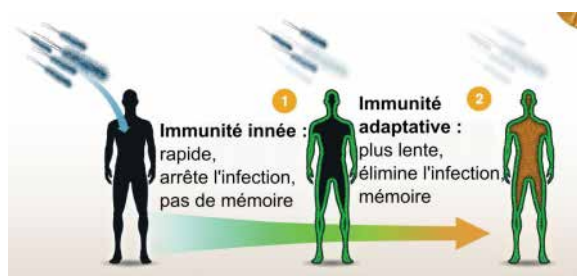


FIG. 1 – Le système immunitaire. *L'infection du corps humain par des micro-organismes pathogènes tels que des bactéries, des virus, des parasites ou des champignons déclenche une réponse immunitaire. Celle-ci se déroule en deux temps : l'immunité innée arrête l'infection et l'immunité adaptative l'élimine par la suite.*

Les composants du système immunitaire ont été identifiés petit à petit au cours du XX^e siècle. Grâce à une série de découvertes récompensées par le prix Nobel, nous savons par exemple comment les anticorps sont construits et comment les lymphocytes T reconnaissent les substances étrangères. Cependant, jusqu'aux travaux de Beutler, Hoffmann et Steinman, les mécanismes qui déclenchent l'activation de l'immunité innée et qui assurent la communication entre l'immunité innée et l'immunité adaptative restaient énigmatiques.

La découverte des capteurs de l'immunité innée

Jules Hoffmann a fait une découverte capitale en 1996, alors qu'il étudiait avec ses collègues la manière dont les mouches du vinaigre luttent contre les infections. Ils avaient accès à des mouches qui présentaient des mutations pour plusieurs gènes différents, notamment pour le gène Toll, dont Christiane Nüsslein-Volhard (prix Nobel en 1995) avait découvert qu'il était impliqué dans le développement embryonnaire. Lorsque Hoffmann a infecté ses mouches du vinaigre avec des bactéries ou des champignons, il a découvert que les mutants Toll mouraient parce qu'ils ne pouvaient pas mettre en place une défense efficace. Il a également pu conclure que le produit du gène Toll était impliqué dans la détection des micro-organismes pathogènes et que l'activation de Toll était nécessaire pour une défense efficace contre ces derniers.

Bruce Beutler était à la recherche d'un récepteur capable de se lier à un produit bactérien, le lipopolysaccharide (LPS), qui peut provoquer un choc septique, une affection potentiellement mortelle qui implique une stimulation excessive du système immunitaire. En 1998, Beutler et ses collègues ont découvert que les souris résistantes au LPS présentaient une mutation dans un gène très similaire au gène Toll de la mouche du vinaigre. Ce récepteur de type Toll s'est avéré être l'insaisissable récepteur du LPS. Lorsqu'il se lie au LPS, des signaux sont activés qui provoquent une inflammation et, lorsque les doses de LPS sont excessives, un choc septique. Ces résultats ont montré que les mammi-fères et les mouches du vinaigre utilisaient des molécules similaires pour activer l'immunité innée lorsqu'ils rencontraient des micro-organismes pathogènes. On avait enfin découvert les capteurs de l'immunité innée.

Les découvertes de Hoffmann et Beutler ont déclenché une explosion de recherches dans le domaine de l'immunité innée. Une douzaine de récepteurs de type Toll différents ont été identifiés chez l'Homme et la souris. Chacun d'entre eux reconnaît certains types de molécules communes aux micro-organismes. Les personnes qui présentent certaines mutations dans ces récepteurs ont un risque accru d'infections, tandis que d'autres variantes génétiques des récepteurs de type Toll sont associées à un risque accru de maladies inflammatoires chroniques.

Un nouveau type de cellule qui contrôle l'immunité adaptative

En 1973, Ralph Steinman a découvert un nouveau type de cellule qu'il a appelé « cellule dendritique ». Il a supposé que ce type de cel-

lule pouvait jouer un rôle important dans le système immunitaire et a ensuite testé si les cellules dendritiques pouvaient activer les lymphocytes T, un type de cellule qui joue un rôle clé dans l'immunité adaptative et qui développe une mémoire immunologique contre un grand nombre de substances différentes. Dans des expériences de culture cellulaire, il a montré que la présence de cellules dendritiques entraînait des réponses vives des lymphocytes T à ces substances. Ces résultats ont d'abord été accueillis avec scepticisme, mais les travaux ultérieurs de Steinman ont montré que les cellules dendritiques avaient une capacité exceptionnelle à activer les lymphocytes T.

D'autres études menées par Steinman et d'autres scientifiques ont ensuite abordé la question de savoir comment le système immunitaire adaptatif décidait s'il devait être activé ou non lorsqu'il était confronté à diverses substances. Les signaux qui proviennent de la réponse immunitaire innée et qui sont détectés par les cellules dendritiques contrôlent l'activation des lymphocytes T. Cela permet au système immunitaire de réagir face à des micro-organismes pathogènes tout en évitant d'attaquer les molécules endogènes de l'organisme.

De la recherche fondamentale à l'utilisation médicale

Les découvertes récompensées par le prix Nobel en 2011 ont permis de mieux comprendre l'activation et la régulation de notre système immunitaire. Elles ont rendu possible le développement de nouvelles méthodes de prévention et de traitement des maladies, par exemple en améliorant les vaccins contre les infections et en tentant de stimuler le système immunitaire pour qu'il s'attaque aux tumeurs. Ces découvertes nous aident également à comprendre pourquoi le système immunitaire peut attaquer nos propres tissus, ce qui fournit des indices pour un nouveau traitement des maladies inflammatoires.

Les lauréats

Bruce A. Beutler est né en 1957 à Chicago aux États-Unis. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'université de Chicago en 1981. Il a travaillé comme scientifique à l'université Rockefeller de New York, puis au centre médical de l'université Southwestern de Dallas, où il a découvert le récepteur du LPS, et à l'institut de recherche Scripps de La Jolla en Californie. Très récemment, il a rejoint le centre médical de

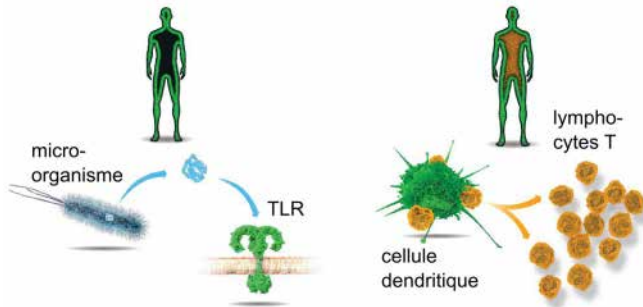


FIG. 2 – a) Immunité innée. Des éléments des micro-organismes se lient aux récepteurs de type Toll (TLR) situés sur de nombreuses cellules de l'organisme. Cela active l'immunité innée, qui conduit à l'inflammation et à la destruction des micro-organismes invasifs. b) Immunité adaptative. Les cellules dendritiques activent les lymphocytes T, ce qui déclenche l'immunité adaptative. Une cascade de réactions immunitaires s'ensuit, avec la formation d'anticorps et de lymphocytes.

l'université Southwestern en tant que professeur au Centre de génétique de la défense de l'hôte.

Jules A. Hoffmann est né à Echternach au Luxembourg en 1941. Il a étudié à l'université de Strasbourg, où il a obtenu son doctorat en 1969. Après un postdoctorat à l'université de Marburg en Allemagne, il est retourné à Strasbourg, où il a dirigé un laboratoire de recherche de 1974 à 2009. Il a également été directeur de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg et président en 2007-2008 de l'Académie des sciences à Paris.

Ralph M. Steinman est né en 1943 à Montréal, où il a étudié la biologie et la chimie à l'université McGill. Il a obtenu son doctorat à la faculté de médecine de l'université Harvard en 1968. Depuis 1970, il était affilié à l'université Rockefeller de New York, où il était professeur d'immunologie depuis 1988. Ralph Steinman est malheureusement décédé avant que la nouvelle de son prix Nobel ne lui parvienne.

Bibliographie

— HOFFMANN (Jules), *L'immunité innée*, Paris, CNRS, 2020.

Les cellules pluripotentes

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2012 à John B. Gurdon et Yamanaka Shinya

« pour la découverte de la reprogrammation de cellules matures en cellules pluripotentes ».

Résumé

Le prix Nobel récompense deux scientifiques qui ont découvert que des cellules matures et spécialisées pouvaient être reprogrammées pour devenir des cellules immatures capables de se développer pour former tous les tissus de l'organisme. Leurs découvertes ont révolutionné notre compréhension du développement des cellules et des organismes.

John B. Gurdon a découvert en 1962 que la spécialisation des cellules est réversible. Dans une expérience classique, il a remplacé le noyau d'une cellule immature d'un ovule de grenouille par le noyau d'une cellule intestinale mature. Cette cellule œuf modifiée s'est transformée en un têtard normal. L'ADN de la cellule mature contenait encore toutes les informations nécessaires au développement de toutes les cellules de la grenouille.

Yamanaka Shinya a découvert plus de quarante ans plus tard, en 2006, comment des cellules matures intactes de souris pouvaient être reprogrammées pour devenir des cellules souches immatures. De manière surprenante, en introduisant seulement quelques gènes, il a pu reprogrammer des cellules matures pour en faire des cellules souches pluripotentes, c'est-à-dire des cellules immatures capables de se transformer en tous les types de cellules du corps.

Ces découvertes révolutionnaires ont complètement changé notre vision du développement et de la spécialisation cellulaire. Nous comprenons maintenant que la cellule mature n'est pas forcément confinée pour toujours dans son état de spécialisation. Les manuels ont été réécrits et de nouveaux domaines de recherche ont été créés. En reprogrammant les cellules humaines, les scientifiques ont créé de nouvelles possibilités d'étudier les maladies et de mettre au point des méthodes de diagnostic et de traitement.

La vie : un voyage vers une spécialisation croissante

Nous nous sommes tous développés à partir d'ovules fécondés. Au cours des premiers jours qui suivent la conception, l'embryon est constitué de cellules immatures, dont chacune est capable de se transformer en tous les types de cellules qui forment l'organisme adulte. Ces cellules sont appelées « cellules souches pluripotentes ». Avec le développement ultérieur de l'embryon, ces cellules donnent naissance aux cellules nerveuses, aux cellules musculaires, aux cellules hépatiques et à tous les autres types de cellules, chacune d'entre elles étant spécialisée pour accomplir une tâche particulière dans l'organisme adulte. Ce parcours de la cellule immature à la cellule spécialisée était auparavant considéré comme unidirectionnel. On pensait que la cellule changeait au cours de la maturation de telle manière qu'il n'était plus possible pour elle de revenir à un stade immature pluripotent.

Les grenouilles font un bond en arrière dans leur développement

John B. Gurdon a remis en question le dogme selon lequel la cellule spécialisée était irréversiblement engagée dans son destin. Il a émis l'hypothèse que son génome pouvait encore contenir toutes les informations nécessaires à son développement dans tous les différents types de cellules d'un organisme. En 1962, il a testé cette hypothèse en remplaçant le noyau cellulaire d'un œuf de grenouille par le noyau d'une cellule spécialisée mature provenant de l'intestin d'un têtard. L'œuf s'est transformé en un têtard cloné entièrement fonctionnel et les répétitions ultérieures de l'expérience ont donné des grenouilles adultes. Le noyau de la cellule mature n'avait pas perdu sa capacité à conduire le développement vers un organisme pleinement fonctionnel.

La découverte historique de Gurdon a d'abord été accueillie avec scepticisme, mais elle a été acceptée lorsqu'elle a été confirmée par d'autres scientifiques. Elle a donné lieu à d'intenses recherches et la technique a été perfectionnée, ce qui a conduit au clonage de mammifères. Les recherches de Gurdon nous ont appris que le noyau d'une cellule mature et spécialisée pouvait être ramené à un état immature et pluripotent. Mais son expérience impliquait le prélèvement de noyaux cellulaires à l'aide de pipettes, suivi de leur introduction dans d'autres cellules. Serait-il possible de retransformer une cellule intacte en cellule souche pluripotente ?

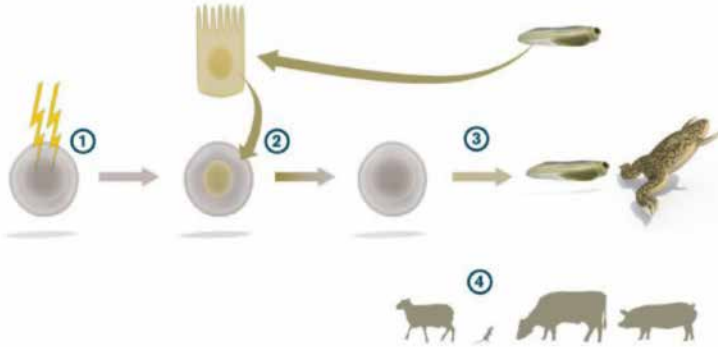


FIG. 1 – John B. Gurdon a éliminé le noyau d'un ovule de grenouille (1) et l'a remplacé par le noyau d'une cellule spécialisée prélevée sur un têtard (2). L'œuf modifié s'est transformé en un têtard normal (3). Des expériences ultérieures de transfert de noyau ont permis d'obtenir des mammifères clonés (4).

Un voyage aller-retour : les cellules matures retournent à l'état de cellules souches

Plus de quarante ans après la découverte de Gurdon, Yamanaka Shinya a pu répondre à cette question en réalisant une percée scientifique. Ses recherches ont porté sur les cellules souches embryonnaires, c'est-à-dire les cellules souches pluripotentes isolées de l'embryon et cultivées en laboratoire. Ces cellules souches ont d'abord été isolées chez la souris par Martin Evans (prix Nobel en 2007). Yamanaka a tenté de trouver les gènes qui les maintenaient immatures. Lorsque plusieurs de ces gènes ont été identifiés, il a testé si l'un d'entre eux pouvait reprogrammer des cellules matures pour en faire des cellules souches pluripotentes.

Yamanaka et ses collègues ont introduit ces gènes, dans différentes combinaisons, dans des cellules matures du tissu conjonctif, les fibroblastes, et ont examiné les résultats au microscope. Ils ont finalement trouvé une combinaison qui fonctionnait. La recette était étonnamment simple. En introduisant quatre gènes ensemble, ils ont pu reprogrammer leurs fibroblastes en cellules souches immatures !

Les cellules souches pluripotentes induites (CSPi) qui en résultent peuvent se transformer en divers types de cellules matures, telles que les fibroblastes, les cellules nerveuses et les cellules intestinales. La décou-

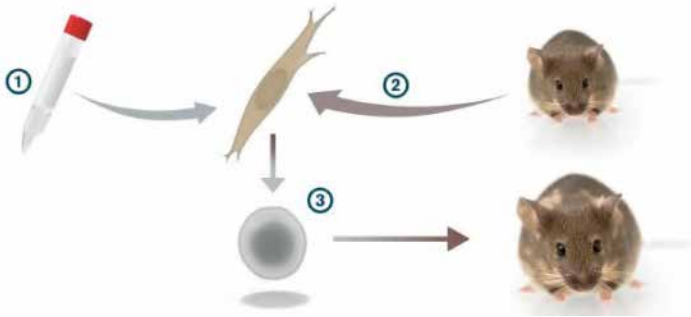


FIG. 2 – Yamanaka Shinya a étudié des gènes importants pour le fonctionnement des cellules souches. Lorsqu'il a transféré quatre de ces gènes (1) dans des cellules prélevées sur la peau (2), celles-ci ont été reprogrammées en cellules souches pluripotentes (3) capables de se transformer en tous les types de cellules d'une souris adulte. Il a appelé ces cellules des « cellules souches pluripotentes induites » (CSPi).

verte que des cellules matures intactes pouvaient être reprogrammées en cellules souches pluripotentes a été publiée en 2006 et a immédiatement été considérée comme une avancée majeure.

De la découverte surprenante à l'utilisation médicale

Les découvertes de Gurdon et Yamanaka ont montré que des cellules spécialisées pouvaient dans certaines circonstances voir s'inverser l'horloge du développement. Bien que leur génome subisse des modifications au cours du développement, ces modifications ne sont pas irréversibles. Nous avons obtenu une nouvelle vision du développement des cellules et des organismes.

Les recherches menées ces dernières années ont montré que les CSPi pouvaient donner naissance à tous les types de cellules de l'organisme. Ces découvertes ont également fourni de nouveaux outils aux scientifiques du monde entier et ont conduit à des progrès remarquables dans de nombreux domaines de la médecine. On peut également préparer des CSPi à partir de cellules humaines.

On peut par exemple obtenir des cellules de peau de patients atteints de diverses maladies, les reprogrammer et les examiner en laboratoire pour déterminer en quoi elles diffèrent des cellules d'individus sains. Ces

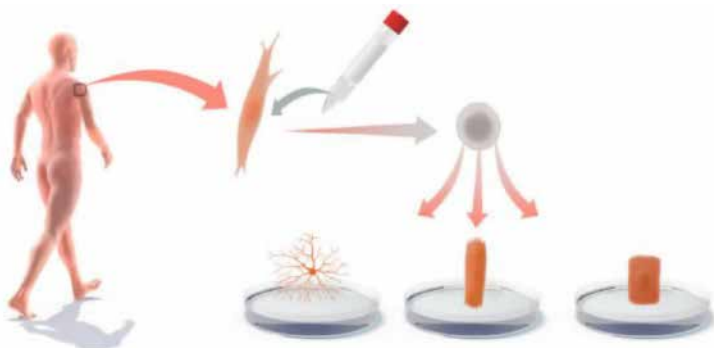


FIG. 3 – Les CSPi peuvent désormais être produites à partir d'êtres humains, y compris de patients atteints d'une maladie. Des cellules matures, notamment des cellules nerveuses, cardiaques ou hépatiques, peuvent être obtenues à partir de ces CSPi, ce qui permet aux scientifiques d'étudier les mécanismes de la maladie d'une nouvelle manière.

cellules constituent des outils précieux pour comprendre les mécanismes des maladies et offrent ainsi de nouvelles possibilités de développer des traitements médicaux.

Les lauréats

John B. Gurdon est né en 1933 à Dippenhall au Royaume-Uni. Il a obtenu son doctorat à l'université d'Oxford en 1960 et a été postdoctorant à l'institut de technologie de Californie. Il a rejoint l'université de Cambridge au Royaume-Uni en 1972, où il a été professeur de biologie cellulaire et directeur du collège Magdalene. Gurdon travaille actuellement à l'institut Gurdon de Cambridge.

Yamanaka Shinya est né à Osaka au Japon en 1962. Il a obtenu son doctorat en médecine en 1987 à l'université de Kobe et a suivi une formation de chirurgien orthopédique avant de s'orienter vers la recherche fondamentale. Yamanaka a obtenu son doctorat à l'université d'Osaka en 1993, après quoi il a travaillé aux instituts Gladstone à San Francisco et à l'institut des sciences et technologies de Nara au Japon. Yamanaka est actuellement professeur à l'université de Kyoto, où il dirige le Centre de recherche et d'application des CSPi. Il est également chercheur aux instituts Gladstone.

Les transports cellulaires

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2013 à James E. Rothman, Randy W. Schekman et Thomas C. Südhof

« pour leurs découvertes sur les mécanismes qui régulent le trafic des vésicules et son importance dans les transports cellulaires ».

Résumé

Le prix Nobel pour l'année 2013 récompense trois scientifiques qui ont résolu le mystère de l'organisation du système de transport cellulaire. Chaque cellule est une usine qui produit et exporte des molécules. Par exemple, l'insuline est fabriquée et libérée dans le sang et des molécules de signalisation appelées « neurotransmetteurs » sont envoyées d'une cellule nerveuse à une autre. Ces molécules sont transportées dans la cellule dans de petits paquets appelés « vésicules ». Les trois lauréats du prix Nobel ont découvert les principes moléculaires qui régissent la manière dont ce chargement est acheminé au bon endroit et au bon moment dans la cellule.

Randy Schekman a découvert un ensemble de gènes nécessaires à la circulation des vésicules. James Rothman a démêlé le mécanisme protéique qui permet aux vésicules de fusionner avec leurs cibles pour permettre le transfert de la cargaison. Thomas Südhof a révélé comment les signaux ordonnent aux vésicules de libérer leur chargement avec précision.

Grâce à leurs découvertes, Rothman, Schekman et Südhof ont mis en évidence le système de contrôle extrêmement précis du transport et de l'acheminement des chargements cellulaires. Les perturbations de ce système ont des effets délétères et contribuent à des affections telles que les maladies neurologiques, le diabète et les troubles immunologiques.

Comment les chargements sont transportés dans la cellule

Dans un grand port très fréquenté, des systèmes sont nécessaires pour s'assurer que la bonne cargaison est expédiée à la bonne destination au bon moment. La cellule, avec ses différents compartiments

appelés « organites », est confrontée à un problème similaire : les cellules produisent des molécules telles que des hormones, des neurotransmetteurs, des cytokines et des enzymes qui doivent être acheminées vers d'autres endroits à l'intérieur de la cellule ou exportées hors de la cellule exactement au bon moment. Le moment et l'endroit sont essentiels. Des vésicules miniatures en forme de bulles, entourées de membranes, font la navette entre les organites ou fusionnent avec la membrane externe de la cellule et libèrent leur contenu vers l'extérieur. Cette libération est d'une importance capitale, car elle déclenche l'activation nerveuse dans le cas des neurotransmetteurs ou contrôle le métabolisme dans le cas des hormones. Comment ces vésicules savent-elles où et quand livrer leur chargement ?

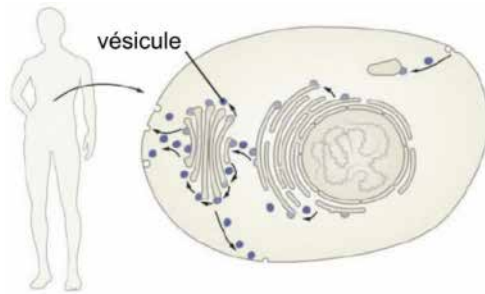


FIG. 1 – *Le bon fonctionnement des cellules de l'organisme dépend de l'acheminement des bonnes molécules au bon endroit et au bon moment. Certaines molécules, comme l'insuline, doivent être exportées hors de la cellule, tandis que d'autres sont nécessaires à des sites particuliers à l'intérieur de la cellule. On savait que les molécules produites dans la cellule étaient rassemblées dans des vésicules (en bleu sur l'image), mais la manière dont ces vésicules délivraient correctement leur cargaison restait un mystère.*

Les embouteillages révèlent des contrôleurs génétiques

Randy Schekman était fasciné par la façon dont la cellule organise son système de transport. Dans les années soixante-dix, il a décidé d'en étudier la base génétique en utilisant la levure comme système modèle. Lors d'un criblage génétique, il a identifié des cellules de levure dont le mécanisme de transport était défectueux, ce qui donnait lieu à une

situation ressemblant à un système de transport public mal planifié. Les vésicules s'accumulaient dans certaines parties de la cellule. Il a découvert que la cause de cette congestion était génétique et a ensuite identifié les gènes qui avaient subi une mutation. Schekman a identifié trois classes de gènes qui contrôlent différentes facettes du système de transport cellulaire, ce qui a permis de mieux comprendre le mécanisme étroitement régulé qui assure le transport des vésicules dans la cellule.

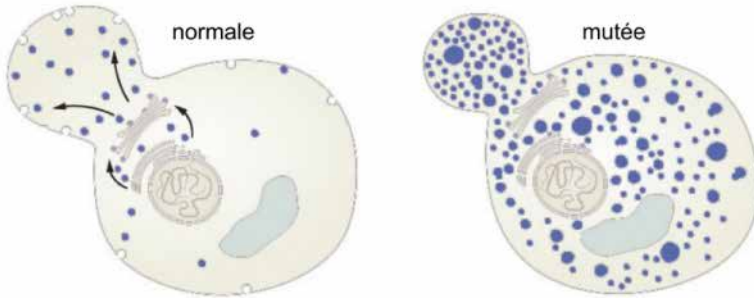


FIG. 2 – Randy W. Schekman a découvert des gènes qui codent pour des protéines qui sont des régulateurs clés du trafic des vésicules. En comparant des cellules de levure normales (à gauche) et génétiquement mutées (à droite) dans lesquelles le trafic des vésicules est perturbé, il a identifié des gènes qui contrôlent le transport vers différents compartiments et vers la surface de la cellule.

Un amarrage de précision

James Rothman était également intrigué par la nature du système de transport cellulaire. En étudiant le transport des vésicules dans les cellules de mammifères dans les années quatre-vingt et quatre-vingt-dix, Rothman a découvert qu'un complexe protéique permettait aux vésicules de s'amarrer et de fusionner avec leurs membranes cibles. Lors du processus de fusion, les protéines des vésicules et des membranes cibles se lient les unes aux autres comme les deux côtés d'une fermeture éclair. Le fait que ces protéines soient nombreuses et qu'elles ne se lient que dans des combinaisons particulières garantit que la cargaison soit livrée à un endroit précis. Le même principe s'applique à l'intérieur de la cellule lorsqu'une vésicule se lie à la membrane externe de la cellule pour libérer son contenu.

Il s'est avéré que certains des gènes que Schekman avait découverts dans la levure codaient pour des protéines qui correspondaient à celles que Rothman avait identifiées chez les mammifères, ce qui a révélé une origine évolutive ancienne du système de transport. Ensemble, ils ont cartographié des composants essentiels du mécanisme de transport cellulaire.

Le choix du moment est essentiel

Thomas Südhof s'intéressait à la manière dont les cellules nerveuses communiquent entre elles dans le cerveau. Les molécules de signalisation, les neurotransmetteurs, sont libérées par des vésicules qui fusionnent avec la membrane externe des cellules nerveuses en utilisant le mécanisme découvert par Rothman et Schekman. Mais ces vésicules ne peuvent libérer leur contenu que lorsque la cellule nerveuse envoie un signal à ses voisines. Comment cette libération est-elle contrôlée de manière aussi précise ? On savait que les ions calcium étaient impliqués dans ce processus. Dans les années quatre-vingt-dix, Südhof a cherché des protéines sensibles au calcium dans les cellules nerveuses. Il a identifié un mécanisme moléculaire qui réagit à un afflux d'ions calcium et dirige rapidement les protéines voisines pour lier les vésicules à la membrane externe de la cellule nerveuse. La fermeture éclair s'ouvre et des molécules de signalisation sont libérées. La découverte de Südhof explique comment la précision temporelle est obtenue et comment le contenu des vésicules peut être libéré sur commande.

Le transport des vésicules permet de mieux comprendre les processus pathologiques

Les trois lauréats du prix Nobel ont découvert un processus fondamental de la physiologie cellulaire. Ces découvertes ont eu un impact majeur sur notre compréhension de la manière dont les chargements sont acheminés avec synchronisation et précision à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. Le transport et la fusion des vésicules fonctionnent selon les mêmes principes généraux dans des organismes aussi différents que la levure et l'Homme. Le système est essentiel pour toute une série de processus physiologiques dans lesquels la fusion des vésicules doit être contrôlée, allant de la signalisation dans le cerveau à la libération d'hormones et de cytokines immunitaires. Le transport défectueux des vésicules se produit dans un grand nombre de maladies, y compris un

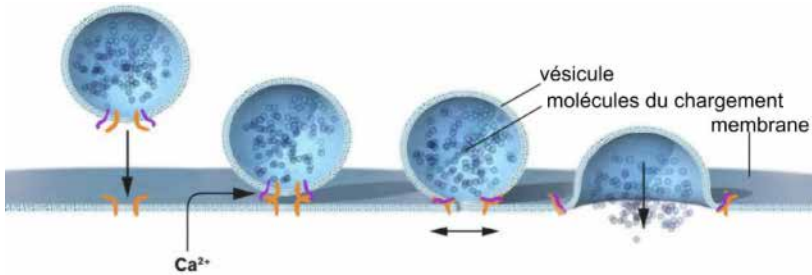


FIG. 3 – James E. Rothman a découvert qu'un complexe protéique (représenté en orange) permettait aux vésicules de fusionner avec leurs membranes cibles. Les protéines de la vésicule se lient à des protéines complémentaires particulières de la membrane cible, ce qui garantit que la vésicule fusionne au bon endroit et que les molécules du chargement sont acheminées vers la bonne destination.

Thomas C. Südhof a étudié comment les signaux sont transmis d'une cellule nerveuse à l'autre dans le cerveau et comment le calcium contrôle ce processus. Il a identifié le mécanisme moléculaire (en violet) qui détecte les ions calcium Ca^{2+} et déclenche la fusion des vésicules, expliquant ainsi comment la précision temporelle est obtenue et comment les molécules de signalisation peuvent être libérées des vésicules sur commande.

certain nombre de troubles neurologiques et immunologiques, ainsi que dans le diabète. Sans cette organisation merveilleusement précise, la cellule sombrerait dans le chaos.

Les lauréats

James E. Rothman est né en 1950 à Haverhill dans le Massachusetts. Il a obtenu son doctorat à la faculté de médecine de l'université Harvard en 1976. Il a été postdoctorant à l'institut de technologie du Massachusetts et a rejoint en 1978 l'université Stanford en Californie, où il a commencé ses recherches sur les vésicules de la cellule. Rothman a également travaillé à l'université de Princeton, à l'institut Sloan-Kettering de cancérologie et à l'université Columbia. En 2008, il a rejoint l'université Yale à New Haven dans le Connecticut, où il est actuellement professeur et directeur du département de biologie cellulaire.

Randy W. Schekman est né en 1948 à Saint-Paul dans le Minnesota.

Il a étudié à l'université de Californie à Los Angeles et à l'université Stanford, où il a obtenu son doctorat en 1974 sous la direction d'Arthur Kornberg (prix Nobel en 1959) dans le même département que Rothman a rejoint quelques années plus tard. En 1976, Schekman a rejoint l'université de Californie à Berkeley, où il est actuellement professeur au département de biologie moléculaire et cellulaire. Schekman est également chercheur à l'institut médical Howard-Hughes.

Thomas C. Südhof est né en 1955 à Göttingen en Allemagne. Il a étudié à l'université Georg-August de Göttingen, où il a obtenu un doctorat en médecine en 1982 et un doctorat en neurochimie la même année. En 1983, il a rejoint le centre médical de l'université Southwestern à Dallas au Texas en tant que postdoctorant auprès de Michael Brown et Joseph Goldstein (qui ont partagé le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1985). Südhof est devenu chercheur de l'institut médical Howard-Hughes en 1991 et a été nommé professeur de physiologie moléculaire et cellulaire à l'université Stanford en 2008.

Les cellules du positionnement dans l'espace

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2014 pour moitié à John O'Keefe et pour l'autre moitié à May-Britt Moser et Edvard I. Moser

« pour la découverte de cellules qui permettent au cerveau de se positionner dans l'espace ».

Comment savoir où nous sommes ? Comment trouver le chemin d'un endroit à un autre ? Et comment pouvons-nous stocker ces informations de manière à pouvoir retrouver immédiatement le chemin la prochaine fois que nous emprunterons la même voie ? Les lauréats du prix Nobel de cette année ont découvert un système de positionnement, un « GPS intérieur » dans le cerveau qui nous permet de nous orienter dans l'espace, ce qui démontre l'existence d'une base cellulaire pour les fonctions cognitives supérieures.

En 1971, John O'Keefe a découvert le premier élément de ce système de positionnement. Il a constaté qu'un type de cellule nerveuse dans une zone du cerveau appelée « hippocampe » était toujours activé lorsqu'un rat se trouvait à un certain endroit dans une pièce. D'autres cellules nerveuses étaient activées lorsque le rat se trouvait à d'autres endroits. O'Keefe en a conclu que ces « cellules de lieu » formaient une carte de la pièce.

Plus de trois décennies plus tard, en 2005, May-Britt et Edvard Moser ont découvert un autre élément clé du système de positionnement dans le cerveau. Ils ont identifié un autre type de cellules nerveuses, appelées « cellules de grille », qui produisent un système de coordonnées et permettent de se positionner et de se diriger avec précision. Leurs recherches ultérieures ont montré comment les cellules de lieu et les cellules de grille permettent de déterminer la position et de se diriger.

Les découvertes de John O'Keefe, May-Britt Moser et Edvard Moser ont permis de résoudre un problème qui occupe les philosophes et les scientifiques depuis des siècles : comment le cerveau crée-t-il une carte de l'espace qui nous entoure et comment pouvons-nous nous orienter dans un environnement complexe ?

Comment percevons-nous notre environnement ?

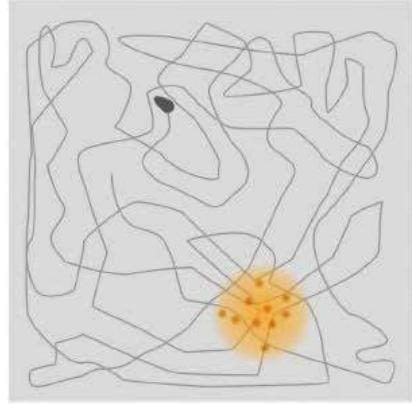
Le sens du lieu et la capacité à se diriger sont des éléments fondamentaux de notre existence. Le sens du lieu donne une perception de la position dans l'environnement. Au cours de nos déplacements, il est lié à un sens de la distance qui est basé sur le mouvement et la connaissance des positions précédentes.

Les questions relatives au lieu et à l'orientation interpellent les philosophes et les scientifiques depuis longtemps. Il y a plus de deux cents ans, le philosophe allemand Emmanuel Kant pensait que certaines capacités mentales existaient en tant que connaissances *a priori*, indépendamment de l'expérience. Il considérait le concept d'espace comme un principe inhérent à l'esprit à travers lequel le monde est et doit être perçu. Avec l'avènement de la psychologie comportementale au milieu du XX^e siècle, ces questions ont pu être abordées de manière expérimentale. En examinant des rats qui se déplaçaient dans des labyrinthes, Edward Tolman a constaté qu'ils pouvaient apprendre à s'orienter. Il a suggéré qu'une « carte cognitive » formée dans le cerveau leur permettait de trouver leur chemin. Mais des questions subsistaient : comment une telle carte pouvait-elle être représentée dans le cerveau ?

John O'Keefe et la place dans l'espace

John O'Keefe était fasciné par la question de savoir comment le cerveau contrôlait le comportement. Il a décidé à la fin des années soixante de s'attaquer à cette question à l'aide de méthodes neurophysiologiques. En enregistrant les signaux de cellules nerveuses individuelles dans une partie du cerveau appelée « hippocampe » chez des rats qui se déplaçaient librement dans une pièce, O'Keefe a découvert que certaines cellules nerveuses étaient activées lorsque l'animal se plaçait à un endroit particulier de l'environnement (fig. 1). Il a pu mettre en évidence que ces « cellules de lieu » ne se contentaient pas d'enregistrer les données visuelles, mais qu'elles construisaient une carte interne de l'environnement. O'Keefe a conclu que l'hippocampe produisait de nombreuses cartes, représentées par l'activité collective des cellules de lieu qui sont activées dans différents environnements. Par conséquent, la mémoire d'un environnement peut être stockée sous la forme d'une combinaison spécifique d'activités des cellules de lieu dans l'hippocampe.

Fig. 1 – John O’Keefe a découvert en 1971 que certaines cellules nerveuses du cerveau étaient activées lorsqu’un rat se plaçait à un endroit précis de l’environnement. D’autres cellules nerveuses étaient activées à d’autres endroits. Il a suggéré que ces « cellules de lieu » construisaient une carte intérieure de l’environnement. Les cellules de lieu sont situées dans une partie du cerveau appelée « hippocampe ».



May-Britt et Edvard Moser trouvent les coordonnées

May-Britt et Edvard Moser cartographiaient les connexions de l’hippocampe chez des rats se déplaçant dans une pièce lorsqu’ils ont découvert un motif d’activité étonnant dans une partie voisine du cerveau appelée « cortex entorhinal ». Dans cette partie du cerveau, certaines cellules étaient activées lorsque le rat passait devant plusieurs endroits disposés selon une grille hexagonale (fig. 2). Chacune de ces cellules était activée selon un motif spatial unique. Ces « cellules de grille » constituaient collectivement un système de coordonnées qui permettait de se diriger dans l’espace. Avec d’autres cellules du cortex entorhinal qui reconnaissent la direction de la tête et les limites de la pièce, elles forment des circuits avec les cellules de lieu de l’hippocampe. Ce circuit constitue un système de positionnement complet, un GPS interne, dans le cerveau (fig. 3).

Une place pour les cartes dans le cerveau humain

Des études récentes menées à l’aide de techniques d’imagerie cérébrale, ainsi que des études sur des patients ayant subi une intervention neurochirurgicale, ont apporté la preuve que les cellules de lieu et de grille existent également chez l’Homme. Chez les patients atteints de la maladie d’Alzheimer, l’hippocampe et le cortex entorhinal sont fréquemment affectés à un stade précoce. Ces personnes perdent souvent leur chemin et ne peuvent plus reconnaître leur environnement. La connaissance du système de positionnement du cerveau peut donc

Fig. 2 – May-Britt et Edvard I. Moser ont découvert en 2005 que d'autres cellules nerveuses dans une partie voisine du cerveau, le cortex entorhinal, étaient activées lorsque le rat passait à certains endroits. Ensemble, ces endroits forment une grille hexagonale, chaque « cellule de grille » réagissant selon un motif spatial unique. Collectivement, ces cellules forment un système de coordonnées qui permet l'orientation dans l'espace.

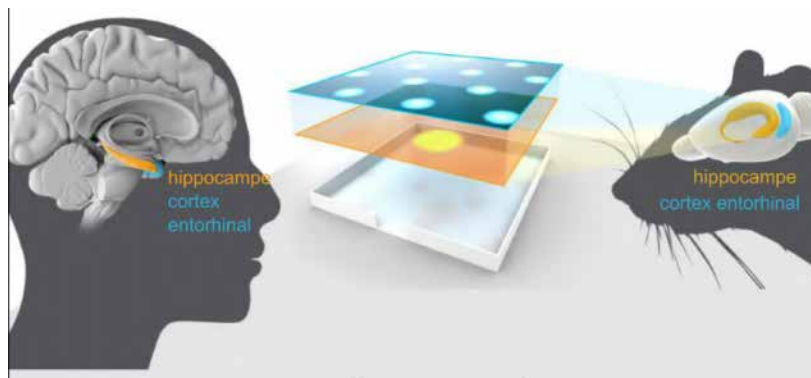
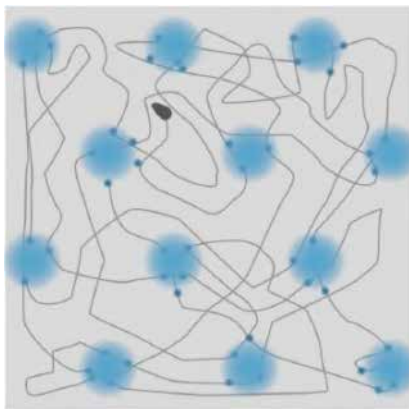


FIG. 3 – Les cellules de grille, ainsi que d'autres cellules du cortex entorhinal qui reconnaissent la direction de la tête de l'animal et le bord de la pièce, forment des réseaux avec les cellules de lieu de l'hippocampe. Ce circuit constitue un système de positionnement complet, un GPS interne, dans le cerveau. Le système de positionnement du cerveau humain semble avoir des composantes similaires à celles du cerveau du rat.

nous aider à comprendre le mécanisme qui sous-tend la perte terrible de mémoire spatiale qui affecte les personnes atteintes de cette maladie.

La découverte du système de positionnement du cerveau représente un changement de paradigme dans notre compréhension de la manière dont des ensembles de cellules spécialisées travaillent ensemble pour

exécuter des fonctions cognitives supérieures. Elle a ouvert de nouvelles voies pour comprendre d'autres processus cognitifs tels que la mémoire, la pensée et la planification.

Les lauréats

John O'Keefe est né en 1939 à New York. Il possède les nationalités américaine et britannique. Il a obtenu son doctorat en psychologie physiologique à l'université McGill au Canada en 1967. Il s'est ensuite rendu en Angleterre pour un postdoctorat à l'université de Londres (UCL). Il y est resté et a été nommé professeur de neurosciences cognitives en 1987. John O'Keefe est actuellement directeur du centre Sainsbury-Wellcome sur les circuits neuronaux et le comportement à l'université de Londres (UCL).

May-Britt Moser est née en 1963 à Fosnavåg en Norvège. Elle est citoyenne norvégienne. Elle a étudié la psychologie à l'université d'Oslo avec son futur mari et colauréat Edvard Moser. Elle a obtenu son doctorat en neurophysiologie en 1995. Elle a été postdoctorante à l'université d'Édimbourg, puis scientifique invitée à l'université de Londres (UCL), avant de s'installer en 1996 à l'Université norvégienne de science et de technologie à Trondheim. May-Britt Moser a été nommée professeur de neurosciences en 2000. Elle est actuellement directrice du Centre d'informatique neuronale de Trondheim.

Edvard I. Moser est né en 1962 à Ålesund en Norvège. Il possède la nationalité norvégienne. Il a obtenu son doctorat en neurophysiologie à l'université d'Oslo en 1995. Avec son épouse et co-lauréate May-Britt Moser, il a d'abord été postdoctorant à l'université d'Édimbourg puis chercheur invité dans le laboratoire de John O'Keefe à Londres. En 1996, ils se sont installés à l'Université norvégienne des sciences et technologies à Trondheim. Edvard Moser y est devenu professeur en 1998. Il est actuellement directeur de l'institut Kavli de neurosciences à Trondheim.

Les maladies parasitaires

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2015 pour moitié à William C. Campbell et Ōmura Satoshi

« pour leurs découvertes sur un nouveau traitement contre les infections causées par des vers ronds (ou nématodes) ».

L'autre moitié du prix revient à Tu Youyou²

« pour la découverte d'un nouveau traitement contre le paludisme ».

Les maladies causées par les parasites affligent l'humanité depuis des millénaires et constituent un problème de santé majeur à l'échelle mondiale. Les maladies parasitaires touchent en particulier les populations les plus pauvres du monde et représentent un obstacle considérable à l'amélioration de la santé et du bien-être de l'homme. Les lauréats du prix Nobel de cette année ont mis au point des traitements révolutionnaires pour certaines des maladies parasitaires les plus dévastatrices.

William C. Campbell et Ōmura Satoshi ont découvert un nouveau médicament, l'ivermectine, dont les dérivés ont radicalement réduit l'incidence de la cécité des rivières (l'onchocercose) et de la filariose lymphatique et se sont révélés efficaces contre un nombre croissant d'autres maladies parasitaires. Tu Youyou a découvert l'artémisinine, un médicament qui a permis de réduire considérablement le taux de mortalité des patients atteints de paludisme.

Ces deux découvertes ont fourni à l'humanité de nouveaux moyens puissants pour combattre ces maladies débilitantes qui touchent des centaines de millions de personnes chaque année. Les conséquences en termes d'amélioration de la santé humaine et de réduction des souffrances sont immenses.

Les parasites sont à l'origine de maladies dévastatrices

Nous vivons dans un monde biologiquement complexe, peuplé non seulement d'êtres humains et d'autres grands animaux, mais aussi d'une

2. NDT. Dans le système de l'École française d'Extrême-Orient, « T'ou Yeouyeou ».

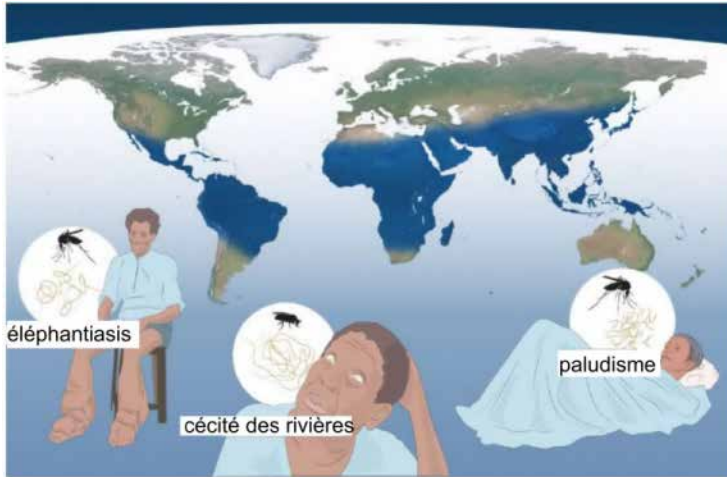


FIG. 1 – Le prix Nobel de physiologie ou médecine récompense en 2015 des découvertes relatives à de nouveaux traitements pour certaines des maladies parasitaires les plus dévastatrices : la cécité des rivières, la filariose lymphatique (éléphantiasis) et le paludisme. La répartition de ces maladies est assez similaire et est représentée collectivement en bleu sur cette carte du monde.

multitude d'autres organismes, dont certains nous sont nuisibles ou mortels.

Divers parasites sont à l'origine de maladies. Les vers parasites (helminthes) constituent un groupe médicalement important. On estime qu'ils touchent un tiers de la population mondiale et qu'ils sont particulièrement répandus en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. La cécité des rivières et la filariose lymphatique sont deux maladies causées par des vers parasites. Comme son nom l'indique, la cécité des rivières (ou onchocercose) conduit à terme à la cécité en raison d'une inflammation chronique de la cornée. La filariose lymphatique, qui touche plus de cent millions de personnes, provoque un gonflement chronique et entraîne des symptômes cliniques stigmatisants et invalidants à vie, notamment l'éléphantiasis (un lymphoedème) et l'hydrocèle scrotale (fig. 1).

Le paludisme est présent dans l'histoire de l'humanité depuis toujours. Il s'agit d'une maladie transmise par les moustiques causée par

des parasites unicellulaires qui envahissent les globules rouges, provoquent de la fièvre et dans les cas les plus graves des lésions cérébrales et la mort. Plus de 3,4 milliards de personnes parmi les plus vulnérables de la planète risquent de contracter le paludisme, qui fait chaque année plus de 450 000 victimes, principalement parmi les enfants (fig. 1).

Des bactéries et des plantes aux nouveaux traitements anti-parasitaires

Après des décennies de progrès limités dans le développement de traitements durables pour les maladies parasitaires, les découvertes des lauréats de cette année ont radicalement changé la situation.

Ōmura Satoshi, microbiologiste japonais et expert dans l'isolement de produits naturels, s'est concentré sur un groupe de bactéries, les *Streptomyces*, qui vivent dans le sol et sont connues pour produire une multitude d'agents aux activités antibactériennes (notamment la streptomycine découverte par Selman Waksman, lauréat du prix Nobel en 1952). Doté de compétences extraordinaires dans le développement de méthodes uniques pour la culture à grande échelle et la caractérisation de ces bactéries, Ōmura a isolé de nouvelles souches de *Streptomyces* à partir d'échantillons de sol et les a cultivées avec succès en laboratoire. Sur plusieurs milliers de cultures différentes, il en a sélectionné une cinquantaine parmi les plus prometteuses dans l'intention de les analyser plus en détail pour déterminer leur activité contre les micro-organismes nuisibles (fig. 2).

William C. Campbell, un expert en biologie des parasites travaillant aux États-Unis, s'est procuré les cultures de *Streptomyces* d'Ōmura et a étudié leur efficacité. Campbell a montré qu'un composant de l'une des cultures était remarquablement efficace contre les parasites des animaux domestiques et d'élevage. L'agent bioactif a été purifié et appelé « avermectine », puis modifié chimiquement en un composé plus efficace appelé « ivermectine ». L'ivermectine a ensuite été testée chez des personnes atteintes d'infections parasitaires. Elle a tué efficacement les larves de parasites, les microfilaires (fig. 3). Ensemble, les contributions d'Ōmura et de Campbell ont conduit à la découverte d'une nouvelle classe de médicaments d'une efficacité extraordinaire contre les maladies parasitaires.

Le paludisme était traditionnellement traité par la chloroquine ou la quinine, mais avec un succès décroissant. À la fin des années soixante, les efforts déployés pour éradiquer le paludisme avaient échoué et

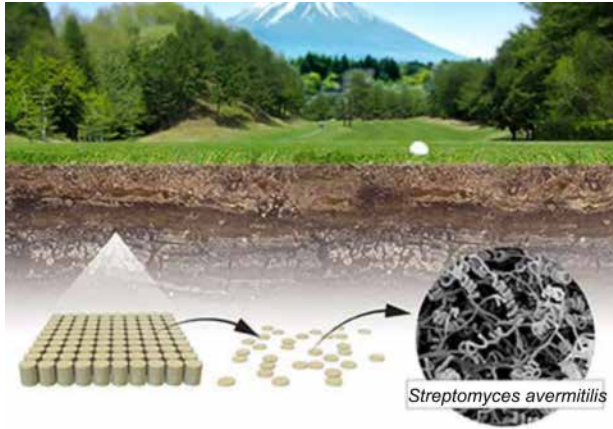


FIG. 2 – Ōmura Satoshi a recherché de nouvelles souches de bactéries *Streptomyces* comme source de nouveaux composés bioactifs. Il a isolé des microbes à partir d'échantillons de sol au Japon, les a cultivés en laboratoire (encadré à gauche) et a caractérisé plusieurs milliers de cultures de *Streptomyces*. Parmi celles-ci, il a sélectionné une cinquantaine de cultures qui semblaient les plus prometteuses. L'une de ces cultures s'est avérée être *Streptomyces avermitilis* (encadré à droite), la source de l'ivermectine.

la maladie était en recrudescence. C'est à cette époque qu'en Chine Tu Youyou s'est tournée vers la médecine traditionnelle des plantes pour relever le défi de développer de nouveaux traitements contre le paludisme. Un extrait d'armoise annuelle (*Artemisia annua*) est apparu comme un candidat intéressant à l'issue d'un examen à grande échelle de remèdes à base de plantes sur des animaux infectés par le paludisme. Cependant, les résultats n'étaient pas cohérents. Tu Youyou a donc revisité la littérature ancienne et a découvert des indices qui l'ont guidée dans sa quête pour extraire avec succès le composant actif d'*Artemisia annua*. Elle a été la première à montrer que ce composant, appelé plus tard « artémisinine », était très efficace contre le paludisme à la fois chez les animaux infectés et chez les humains (fig. 4). L'artémisinine représente une nouvelle classe d'agents antipaludiques qui tuent rapidement les parasites du paludisme à un stade précoce de leur développement, ce qui explique son efficacité sans précédent dans le traitement du paludisme grave.

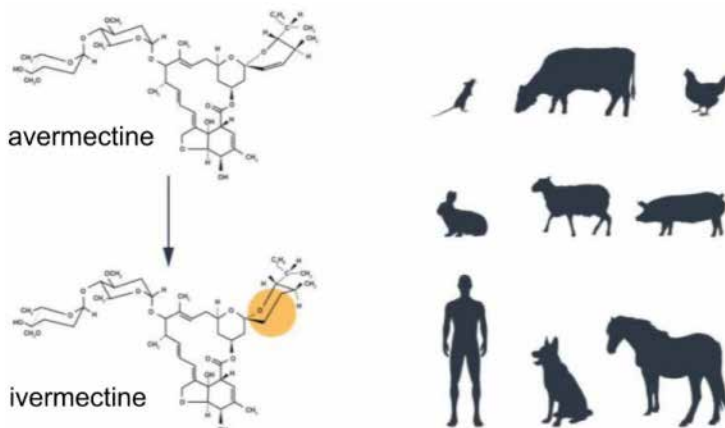


FIG. 3 – *William C. Campbell a découvert que l'une des cultures de Streptomyces d'Ômura était très efficace pour tuer les parasites. Il a purifié le composé actif, l'avermectine. L'avermectine a ensuite été modifiée pour devenir l'ivermectine, qui s'est avérée très efficace chez les animaux et les humains contre plusieurs parasites, y compris ceux qui causent la cécité des rivières et la filariose lymphatique.*

L'ivermectine, l'artémisinine et la santé mondiale

Les découvertes de l'ivermectine et de l'artémisinine ont fondamentalement changé le traitement des maladies parasitaires. L'ivermectine, dérivée de l'avermectine, est utilisée aujourd'hui dans toutes les régions du monde où sévissent des maladies parasitaires. L'ivermectine est très efficace contre une série de parasites, elle a des effets secondaires limités et elle est disponible dans le monde entier. L'importance de l'ivermectine pour l'amélioration de la santé et du bien-être de millions de personnes atteintes de cécité des rivières et de filariose lymphatique, principalement dans les régions les plus pauvres du monde, est immense. Le traitement est si efficace que ces maladies sont sur le point d'être éradiquées, ce qui constituerait un exploit majeur dans l'histoire médicale de l'humanité. Le paludisme infecte près de deux cents millions de personnes chaque année. L'artémisinine est utilisée dans toutes les régions du monde où sévit le paludisme. Lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un traitement combiné, on estime qu'elle permet de réduire la mortalité due au paludisme de plus de 20 % dans l'ensemble et de plus

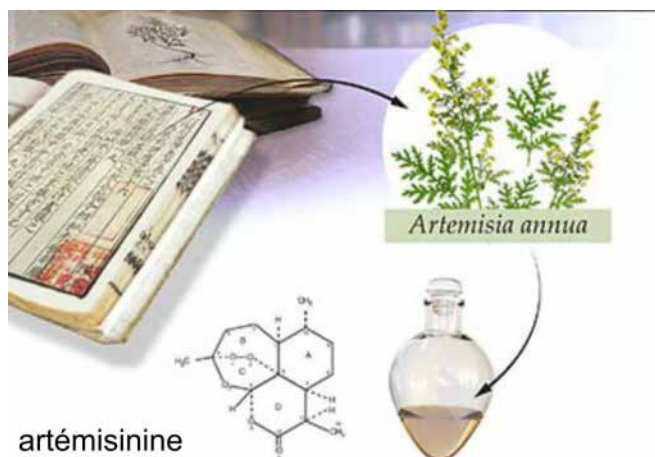


FIG. 4 – Tu Youyou a exploré la littérature ancienne sur la médecine par les plantes dans sa quête pour développer de nouveaux traitements contre le paludisme. La plante *Artemisia annua* s'est avérée être un candidat intéressant. Tu Youyou a mis au point une méthode de purification qui a permis d'obtenir l'agent actif, l'artémisinine, un médicament remarquablement efficace contre le paludisme.

de 30 % chez les enfants. Pour la seule Afrique, cela signifie que plus de cent mille vies sont sauvées chaque année.

Les découvertes de l'ivermectine et de l'artémisinine ont révolutionné le traitement pour des patients qui souffrent de maladies parasitaires dévastatrices. Campbell, Ōmura et Tu ont transformé le traitement des maladies parasitaires. L'impact global de leurs découvertes et les bénéfices qui en résultent pour l'humanité sont immenses.

Les lauréats

William C. Campbell est né en 1930 à Ramelton en Irlande. Après avoir obtenu en 1952 une licence au Collège de la Trinité de l'université de Dublin, il a obtenu en 1957 un doctorat à l'université du Wisconsin à Madison aux États-Unis. Il a travaillé de 1957 à 1990 à l'institut Merck pour la recherche thérapeutique. De 1984 à 1990, il a été directeur de la recherche et développement des essais thérapeutiques. Campbell est

actuellement chercheur émérite à l'université Drew à Madison dans le New Jersey.

Ômura Satoshi est né en 1935 dans la préfecture de Yamanashi au Japon. Il est citoyen japonais. Il a obtenu un doctorat en sciences pharmaceutiques en 1968 à l'université de Tokyo et un doctorat en chimie en 1970 à l'université des sciences de Tokyo. Il a été chercheur à l'institut Kitasato de 1965 à 1971 et professeur à l'université Kitasato de 1975 à 2007. Depuis 2007, Ômura Satoshi est professeur émérite à l'université Kitasato.

Tu Youyou est née en 1930 en Chine³. Elle est de nationalité chinoise. Elle a été diplômée de la faculté de pharmacie de l'université de médecine de Pékin en 1955. De 1965 à 1978, elle a été professeur adjoint à l'Académie chinoise de médecine traditionnelle chinoise, puis professeur associé de 1979 à 1984 et professeur à partir de 1985 dans le même institut. Depuis 2000, Tu Youyou est professeur en chef à l'Académie chinoise de médecine traditionnelle chinoise.

Bibliographie

- TU (Youyou), *De Artemisia annua L. aux artémisinines : la découverte et le développement des artémisinines et des agents antipaludiques*, Les Ulis, EDP Sciences, 2019.

3. NDT. À Ningbo.

L'autophagie

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2016 à Ohsumi Yoshinori

« pour la découverte des mécanismes de l'autophagie ».

Le lauréat du prix Nobel de cette année a découvert et élucidé les mécanismes qui sous-tendent l'autophagie, un processus fondamental de dégradation et de recyclage des composants cellulaires.

Le mot « autophagie » provient des mots grecs *auto-*, qui signifie « soi-même », et *phagein*, qui signifie « manger ». L'autophagie signifie donc « se manger soi-même ». Ce concept est apparu dans les années soixante lorsque des chercheurs ont observé pour la première fois que la cellule pouvait détruire son propre contenu en l'enfermant dans des membranes pour former des vésicules en forme de sac, qui étaient transportées vers un compartiment de recyclage appelé « lysosome » pour y être dégradées. Les difficultés d'étude du phénomène ont fait que l'on en savait peu jusqu'à ce qu'Ohsumi Yoshinori utilise la levure de boulanger pour identifier les gènes essentiels à l'autophagie dans une série d'expériences remarquables au début des années quatre-vingt-dix. Il a ensuite élucidé les mécanismes sous-jacents de l'autophagie chez la levure. Il a aussi montré qu'un mécanisme sophistiqué similaire était utilisé dans nos cellules.

Les découvertes d'Ohsumi ont conduit à un nouveau paradigme dans notre compréhension de la manière dont la cellule recycle son contenu. Ses découvertes ont ouvert la voie à la compréhension de l'importance fondamentale de l'autophagie dans de nombreux processus physiologiques tels que l'adaptation à la famine ou la réponse aux infections. Les mutations des gènes de l'autophagie peuvent provoquer des maladies. Le processus autophagique est impliqué dans plusieurs pathologies, notamment le cancer et les maladies neurologiques.

La dégradation : une fonction centrale dans toutes les cellules vivantes

Au milieu des années cinquante, les scientifiques ont observé un nouveau compartiment cellulaire spécialisé, un organite, qui contenait des

enzymes digérant les protéines, les glucides et les lipides. Ce compartiment spécialisé fut appelé « lysosome ». Il fonctionne comme un poste de travail pour la dégradation des constituants cellulaires. Le scientifique belge Christian de Duve a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1974 pour la découverte du lysosome. De nouvelles observations effectuées dans les années soixante ont montré que de grandes quantités de contenu cellulaire, et même des organites entiers, pouvaient parfois se trouver à l'intérieur des lysosomes. La cellule semblait donc disposer d'une stratégie pour acheminer de grandes cargaisons vers le lysosome. Des analyses biochimiques et microscopiques plus poussées ont révélé l'existence d'un nouveau type de vésicule transportant les cargaisons cellulaires vers le lysosome en vue de leur dégradation (fig. 1). Christian de Duve, le scientifique à l'origine de la découverte du lysosome, inventa le terme « autophagie » (qui se mange lui-même) pour décrire ce processus. Les nouvelles vésicules furent appelées « autophagosomes ».

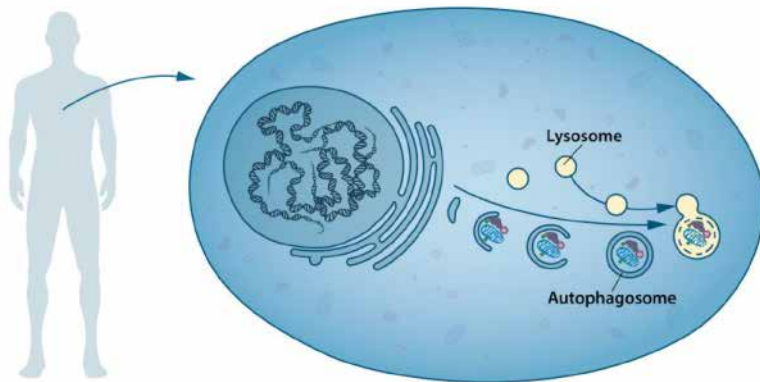


FIG. 1 – Nos cellules possèdent différents compartiments spécialisés. Les lysosomes constituent l'un de ces compartiments et contiennent des enzymes pour la digestion du contenu cellulaire. Un nouveau type de vésicule appelé « autophagosome » a été observé à l'intérieur de la cellule. Lorsque l'autophagosome se forme, il englutit le contenu cellulaire, tel que des protéines et des organites endommagés. Enfin, il fusionne avec le lysosome, où le contenu est dégradé en éléments plus petits. Ce processus fournit à la cellule les nutriments et les éléments nécessaires à son renouvellement.

Au cours des années soixante-dix et quatre-vingt, les chercheurs se sont attachés à élucider un autre système utilisé pour dégrader les protéines, à savoir le « protéasome ». Dans ce domaine de recherche, Aaron Ciechanover, Avram Herskho et Irwin Rose ont reçu le prix Nobel de chimie en 2004 pour « la découverte de la dégradation des protéines par l'ubiquitine ». Le protéasome dégrade efficacement les protéines une par une, mais ce mécanisme n'expliquait pas comment la cellule se débarrassait de complexes protéiques plus importants et d'organites usés. Le processus d'autophagie pouvait-il être la solution et, dans l'affirmative, quels en étaient les mécanismes ?

Une expérience révolutionnaire

Ohsumi Yoshinori a été actif dans divers domaines de recherche, mais lorsqu'il a créé son propre laboratoire en 1988, il a concentré ses efforts sur la dégradation des protéines dans la vacuole, un organite qui correspond au lysosome dans les cellules humaines. Les cellules de levure sont relativement faciles à étudier et sont donc souvent utilisées comme modèle pour les cellules humaines. Elles sont particulièrement utiles pour l'identification de gènes importants dans des voies cellulaires complexes. Mais Ohsumi a été confronté à un défi majeur : les cellules de levure sont petites et leurs structures internes ne sont pas faciles à distinguer au microscope, de sorte qu'il n'était pas certain que l'autophagie existât dans cet organisme. Ohsumi s'est dit que s'il pouvait interrompre le processus de dégradation dans la vacuole alors que le processus d'autophagie était actif, les autophagosomes devraient s'accumuler dans la vacuole et devenir visibles au microscope. Il a donc cultivé des levures mutantes dépourvues d'enzymes de dégradation vacuolaire et a simultanément stimulé l'autophagie en affamant les cellules. Les résultats furent saisissants ! En quelques heures, les vacuoles furent remplies de petites vésicules qui n'avaient pas été dégradées (fig. 2). Ces vésicules étaient des autophagosomes. L'expérience d'Ohsumi montrait que l'autophagie existait dans les cellules de levure. Mais plus important encore, il disposait désormais d'une méthode pour identifier et caractériser les gènes clés impliqués dans ce processus. Il s'agissait d'une avancée majeure. Ohsumi publia ses résultats en 1992.

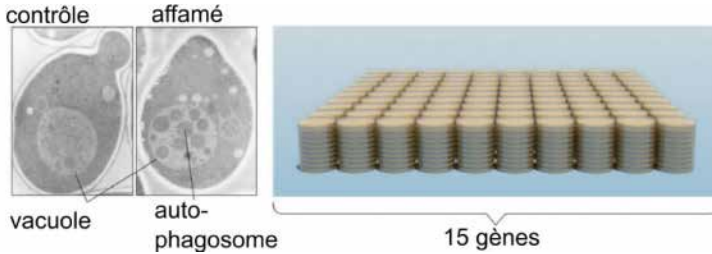


FIG. 2 – Dans la levure (photo de gauche), un grand compartiment appelé « vacuole » correspond au lysosome dans les cellules de mammifères. Ohsumi a produit des levures dépourvues d'enzymes de dégradation vacuolaire. Lorsque ces cellules de levure ont été privées de nourriture, les autophagosomes se sont rapidement accumulés dans la vacuole (photo du milieu). Cette expérience a mis en évidence que l'autophagie existait chez la levure. Dans un deuxième temps, Ohsumi a étudié des milliers de mutants de levure (à droite) et a identifié quinze gènes essentiels à l'autophagie.

Découverte des gènes de l'autophagie

Ohsumi a alors tiré parti de ses souches de levure modifiées qui, lorsqu'elles étaient affamées, voyaient les autophagosomes s'accumuler. Cette accumulation ne devrait pas se produire si les gènes importants pour l'autophagie étaient inactivés. Ohsumi a exposé les cellules de levure à un produit chimique qui a introduit de manière aléatoire des mutations dans de nombreux gènes, puis il a induit l'autophagie. Sa stratégie a fonctionné ! Dans l'année qui a suivi sa découverte de l'autophagie chez la levure, Ohsumi a identifié les premiers gènes essentiels à l'autophagie. Dans la série d'études élégantes qu'il a menées par la suite, les protéines codées par ces gènes ont été caractérisées sur le plan fonctionnel. Les résultats ont montré que l'autophagie était contrôlée par une cascade de protéines et de complexes protéiques, chacun régulant une étape distincte de l'initiation et de la formation des autophagosomes (fig. 3).

L'autophagie, un mécanisme essentiel dans nos cellules

Après l'identification du mécanisme de l'autophagie chez la levure, une question clé est restée en suspens. Existait-il un mécanisme cor-

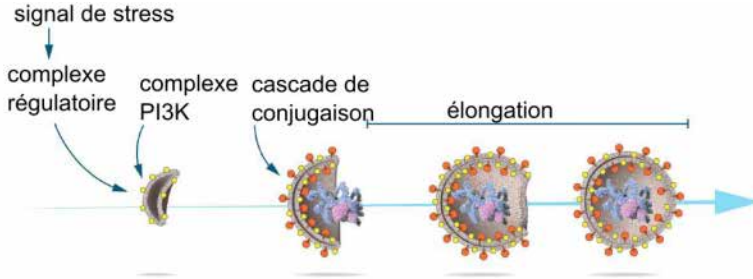


FIG. 3 – Ohsumi a étudié la fonction des protéines codées par les gènes clés de l'autophagie. Il a expliqué comment les signaux de stress déclenchaient l'autophagie et le mécanisme par lequel les protéines et les complexes protéiques favorisaient les différentes étapes de la formation des autophagosomes.

respondant pour contrôler ce processus dans d'autres organismes ? Il est rapidement apparu que des mécanismes pratiquement identiques fonctionnaient dans nos propres cellules. Les outils de recherche nécessaires pour étudier l'importance de l'autophagie chez l'Homme étaient désormais disponibles.

Grâce à Ohsumi et à d'autres qui ont suivi ses traces, nous savons aujourd'hui que l'autophagie contrôle d'importantes fonctions physiologiques où les composants cellulaires doivent être dégradés et recyclés. L'autophagie peut rapidement approvisionner en énergie et en éléments de construction pour le renouvellement des composants cellulaires. Elle est donc essentielle pour la réponse cellulaire à la famine et à d'autres types de stress. Après une infection, l'autophagie peut éliminer les bactéries et les virus intracellulaires invasifs. L'autophagie contribue au développement de l'embryon et à la différenciation cellulaire. Les cellules utilisent également l'autophagie pour éliminer les protéines et les organites endommagés, un mécanisme de contrôle de la qualité qui est essentiel pour contrer les conséquences négatives du vieillissement.

Une autophagie perturbée a été associée à la maladie de Parkinson, au diabète de type 2 et à d'autres troubles qui apparaissent chez les personnes âgées. Les mutations des gènes de l'autophagie peuvent provoquer des maladies génétiques. Des perturbations du mécanisme de l'autophagie ont également été associées au cancer. Des recherches intenses sont actuellement menées pour mettre au point des médicaments capables de cibler l'autophagie dans diverses maladies.

L'autophagie est connue depuis plus de cinquante ans, mais son importance fondamentale en physiologie et en médecine n'a été reconnue qu'après les recherches d'Ohsumi Yoshinori, qui ont changé le paradigme dans les années quatre-vingt-dix. Ses découvertes lui ont valu le prix Nobel de physiologie ou médecine de cette année.

Le lauréat

Ohsumi Yoshinori est né en 1945 à Fukuoka au Japon. Il a obtenu un doctorat à l'université de Tokyo en 1974. Après avoir passé trois ans à l'université Rockefeller à New York, il est retourné à l'université de Tokyo où il a créé son groupe de recherche en 1988. Depuis 2009, il est professeur à l'institut de technologie de Tokyo.

Le rythme circadien

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2017 à Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young

« pour la découverte des mécanismes moléculaires qui contrôlent le rythme circadien ».

La vie sur Terre est adaptée à la rotation de notre planète. Depuis de nombreuses années, nous savons que les organismes vivants, y compris les humains, possèdent une horloge biologique interne qui leur permet d'anticiper et de s'adapter au rythme régulier de la journée. Mais comment cette horloge fonctionne-t-elle réellement ? Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young ont réussi à jeter un coup d'œil à l'intérieur de notre horloge biologique et à en élucider les rouages. Leurs découvertes expliquent comment les plantes, les animaux et les humains adaptent leur rythme biologique pour le synchroniser avec les révolutions de la Terre.

En utilisant la mouche du vinaigre comme organisme modèle, les lauréats du prix Nobel de cette année ont isolé un gène qui contrôle le rythme biologique quotidien normal. Ils ont montré que ce gène codait pour une protéine qui s'accumule dans la cellule pendant la nuit et qui est ensuite dégradée pendant la journée. Par la suite, ils ont identifié d'autres composants protéiques de ce mécanisme, révélant ainsi le mécanisme qui régit l'horloge auto-entretenu à l'intérieur de la cellule. Nous savons aujourd'hui que les horloges biologiques fonctionnent selon les mêmes principes dans les cellules d'autres organismes multicellulaires, y compris chez l'Homme.

Avec une précision remarquable, notre horloge interne adapte notre physiologie aux différentes phases de la journée. L'horloge régule des fonctions essentielles telles que le comportement, les concentrations d'hormones, le sommeil, la température corporelle et le métabolisme. Notre bien-être est affecté lorsqu'il y a un décalage temporaire entre notre environnement externe et cette horloge biologique interne, par exemple lorsque nous traversons plusieurs fuseaux horaires et que nous subissons le « décalage horaire ». Il semblerait également qu'un décalage chronique entre notre mode de vie et le rythme dicté par notre horloge interne soit associé à un risque accru de contracter diverses maladies.

Notre horloge interne

La plupart des organismes vivants anticipent et s'adaptent aux changements quotidiens de l'environnement. Au XVIII^e siècle, l'astronome Jean-Jacques Dortous de Mairan a étudié des mimosas et a constaté que les feuilles s'ouvraient vers le soleil pendant la journée et se refermaient au crépuscule. Il s'est demandé ce qui se passerait si la plante était placée dans une obscurité constante. Il a constaté qu'indépendamment de l'ensoleillement quotidien, les feuilles continuaient à suivre leur oscillation quotidienne normale (fig. 1). Les plantes semblaient avoir leur propre horloge biologique.

D'autres chercheurs ont découvert que les plantes, mais aussi les animaux et les humains, possédaient une horloge biologique qui aide à préparer notre physiologie aux fluctuations de la journée. Cette adaptation régulière est appelée « rythme circadien », du latin *circa*, qui signifie « autour », et *dies*, qui signifie « jour ». Mais le fonctionnement de notre horloge biologique circadienne interne restait un mystère.

Identification d'un gène-horloge

Dans les années soixante-dix, Seymour Benzer et son étudiant Ronald Konopka se sont demandé s'il était possible d'identifier les gènes qui contrôlent le rythme circadien chez les mouches du vinaigre. Ils ont mis en évidence que des mutations dans un gène inconnu perturbaient l'horloge circadienne des mouches. Ils ont appelé ce gène « période ». Mais comment ce gène pouvait-il influencer le rythme circadien ?

Les lauréats du prix Nobel de cette année, qui étudiaient également les mouches du vinaigre, ont cherché à découvrir le fonctionnement exact de l'horloge. En 1984, Jeffrey Hall et Michael Rosbash, qui travaillaient en étroite collaboration à l'université Brandeis de Boston, et Michael Young à l'université Rockefeller de New York ont réussi à isoler le gène « période ». Jeffrey Hall et Michael Rosbash ont ensuite découvert que la protéine PER, codée par le gène « période », s'accumulait pendant la nuit et était dégradée pendant la journée. Ainsi, la concentration de la protéine PER oscillait sur un cycle de 24 heures en synchronisation avec le rythme circadien.

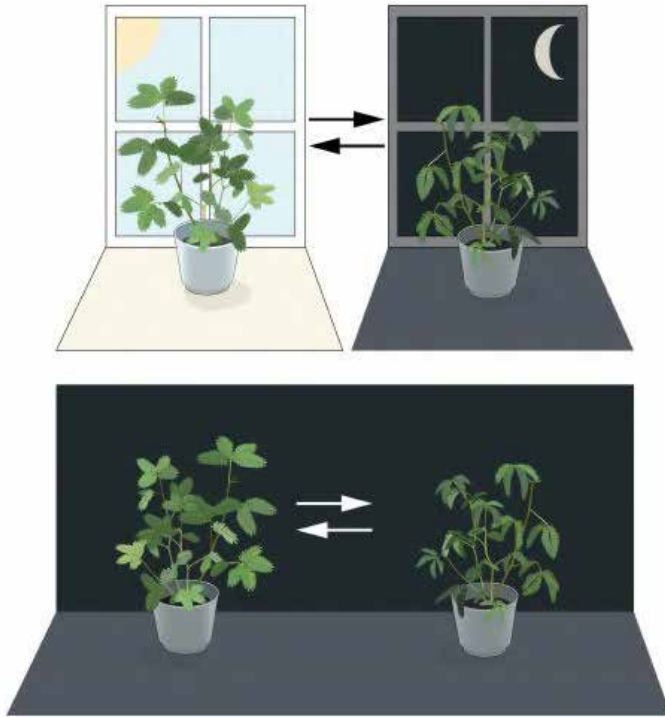


FIG. 1 – Une horloge biologique interne. *Les feuilles du mimosa s'ouvrent vers le soleil le jour et se referment au crépuscule (partie supérieure). Jean-Jacques Dortous de Mairan a placé la plante dans l'obscurité constante (partie inférieure) et a constaté que les feuilles continuaient à suivre leur rythme journalier normal, même en l'absence de fluctuations de la lumière journalière.*

Un mécanisme d'horlogerie autorégulé

L'objectif suivant était de comprendre comment de telles oscillations circadiennes pouvaient être produites et maintenues. Jeffrey Hall et Michael Rosbash émirent l'hypothèse que la protéine PER bloquait l'activité du gène « période ». Leur raisonnement était que par une boucle de rétroaction inhibitrice, la protéine PER pouvait empêcher sa propre synthèse et donc réguler sa propre concentration dans un rythme

continu et cyclique (fig. 2).

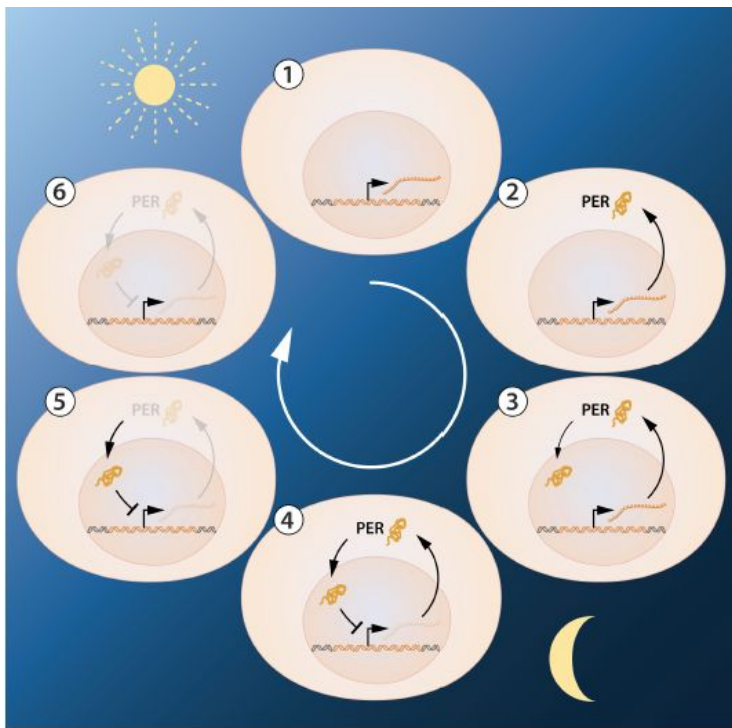


FIG. 2 – Illustration simplifiée de la régulation par rétroaction du gène « période ». La figure montre la suite des événements au cours d'une oscillation de 24 heures. Lorsque le gène « période » est actif, l'ARNm « période » est produit. L'ARNm est transporté dans le cytoplasme de la cellule et sert de modèle pour la production de la protéine PER. La protéine PER s'accumule dans le noyau de la cellule, où l'activité du gène « période » est bloquée. Cela donne lieu au mécanisme de rétroaction inhibitrice qui sous-tend le rythme circadien.

Le modèle était séduisant, mais il manquait quelques pièces du puzzle. Pour bloquer l'activité du gène « période », la protéine PER, qui est produite dans le cytoplasme, doit atteindre le noyau de la cellule, où se trouve le matériel génétique. Jeffrey Hall et Michael Rosbash avaient montré que la protéine PER s'accumulait dans le noyau pendant la nuit, mais comment y parvenait-elle ? En 1994, Michael Young

a découvert un second gène-horloge, baptisé *timeless* (« intemporel »), qui code pour la protéine TIM nécessaire à un rythme circadien normal. Dans un travail élégant, il a montré que lorsque TIM se lie à PER, les deux protéines peuvent pénétrer dans le noyau cellulaire où elles bloquent l'activité du gène « période » pour fermer la boucle de rétroaction inhibitrice (fig. 3).

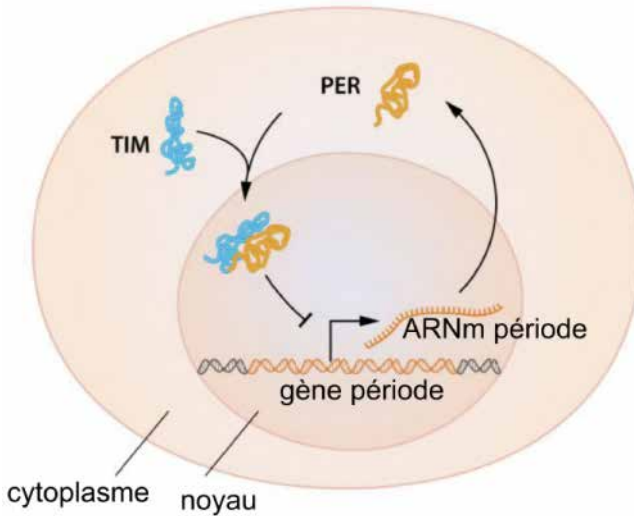


FIG. 3 – Illustration simplifiée des composants moléculaires de l'horloge circadienne.

Un tel mécanisme de rétroaction régulatrice a permis d'expliquer l'apparition de cette oscillation des concentrations de protéines dans les cellules, mais des questions restaient en suspens. Qu'est-ce qui contrôle la fréquence des oscillations ? Michael Young a identifié un autre gène, baptisé *doubletime* (« temps double »), qui code pour la protéine DBT et qui retarde l'accumulation de la protéine PER. Cela a permis de comprendre comment une oscillation était ajustée pour correspondre plus étroitement à un cycle de 24 heures.

Les découvertes des lauréats, qui ont changé le paradigme, ont établi les principes mécanistes clés de l'horloge biologique. Au cours des années suivantes, d'autres composants moléculaires du mécanisme de l'horloge ont été élucidés, ce qui a permis d'expliquer sa stabilité et sa fonction. Par exemple, les lauréats de cette année ont identifié des

protéines supplémentaires nécessaires à l'activation du gène « période », ainsi que le mécanisme par lequel la lumière peut synchroniser l'horloge.

La physiologie humaine à l'heure

L'horloge biologique est impliquée dans de nombreux aspects de notre physiologie complexe. Nous savons aujourd'hui que tous les organismes multicellulaires, y compris l'Homme, utilisent un mécanisme similaire pour contrôler les rythmes circadiens. Une grande partie de nos gènes sont régulés par l'horloge biologique. Par conséquent, un rythme circadien soigneusement calibré adapte notre physiologie aux différentes phases de la journée (fig. 4). Depuis les découvertes fondamentales des trois lauréats, la biologie circadienne est devenue un domaine de recherche vaste et très dynamique, avec des implications pour notre santé et notre bien-être.

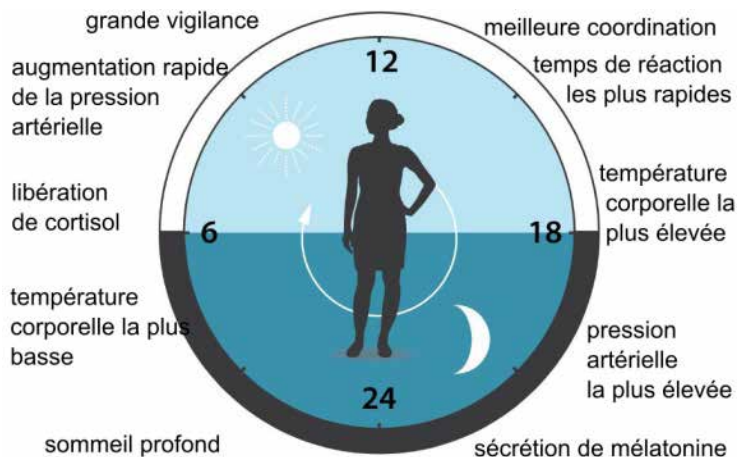


FIG. 4 – L'horloge circadienne anticipe et adapte notre physiologie aux différentes phases de la journée. Notre horloge biologique contribue à réguler les habitudes de sommeil, le comportement alimentaire, la sécrétion d'hormones, la pression artérielle et la température corporelle.

Les lauréats

Jeffrey C. Hall est né en 1945 à New York. Il a obtenu son doctorat en 1971 à l'université de Washington à Seattle et a été postdoctorant à l'institut de technologie de Californie à Pasadena de 1971 à 1973. Il a rejoint l'université Brandeis à Waltham en 1974. Depuis 2002, il est associé à l'université du Maine.

Michael Rosbash est né en 1944 à Kansas City aux États-Unis. Il a obtenu son doctorat en 1970 à l'institut de technologie du Massachusetts. Au cours des trois années suivantes, il a été postdoctorant à l'université d'Édimbourg en Écosse. Depuis 1974, il travaille à l'université Brandeis à Waltham aux États-Unis.

Michael W. Young est né en 1949 à Miami aux États-Unis. Il a obtenu son doctorat à l'université du Texas à Austin en 1975. Entre 1975 et 1977, il a été postdoctorant à l'université Stanford à Palo Alto. Depuis 1978, il travaille à l'université Rockefeller de New York.

Le traitement du cancer

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2018 à James P. Allison et Honjo Tasuku

« pour la découverte du traitement du cancer par inhibition de la régulation immunitaire négative ».

Le cancer tue des millions de personnes chaque année et constitue l'un des plus grands défis sanitaires de l'humanité. En stimulant la capacité inhérente de notre système immunitaire à attaquer les cellules tumorales, les lauréats du prix Nobel de cette année ont établi un principe entièrement nouveau pour le traitement du cancer.

James P. Allison a étudié une protéine connue qui fonctionne comme un frein pour le système immunitaire. Il a compris qu'il était possible de desserrer ce frein et de libérer ainsi nos cellules immunitaires pour qu'elles s'attaquent aux tumeurs. Il a ensuite développé ce concept pour en faire une toute nouvelle approche du traitement des patients.

Parallèlement, Honjo Tasuku a découvert une protéine sur les cellules immunitaires. Après une exploration minutieuse de sa fonction, il a finalement révélé qu'elle fonctionnait également comme un frein mais avec un mécanisme d'action différent. Les traitements basés sur cette découverte se sont révélés étonnamment efficaces dans la lutte contre le cancer.

Allison et Honjo ont montré comment différentes stratégies d'inhibition des freins du système immunitaire pouvaient être utilisées dans le traitement du cancer. Les découvertes fondamentales des deux lauréats constituent un jalon dans notre lutte contre le cancer.

Nos défenses immunitaires peuvent-elles être mises à contribution pour le traitement du cancer ?

Le cancer regroupe de nombreuses maladies différentes, toutes caractérisées par une prolifération incontrôlée de cellules anormales capable de se propager aux organes et tissus sains. Il existe un certain nombre d'approches thérapeutiques pour le traitement du cancer, notamment la chirurgie, la radiothérapie et d'autres stratégies, dont

certaines ont été récompensées par des prix Nobel. Il s'agit notamment des méthodes de traitement hormonal du cancer de la prostate (Huggins, 1966), de la chimiothérapie (Elion et Hitchings, 1988) et de la greffe de moelle osseuse pour la leucémie (Thomas, 1990). Cependant, les cancers avancés restent extrêmement difficiles à traiter et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont absolument nécessaires.

À la fin du XIX^e siècle et au début du XX^e siècle, l'idée est apparue que l'activation du système immunitaire pouvait être une stratégie d'attaque des cellules tumorales. Des tentatives ont été faites pour infecter les patients avec des bactéries afin d'activer les défenses. Ces efforts n'ont eu que des effets modestes, mais une variante de cette stratégie est utilisée aujourd'hui dans le traitement du cancer de la vessie. On s'est rendu compte qu'il fallait en savoir plus. De nombreux scientifiques se sont engagés dans une recherche fondamentale intense et ont découvert des mécanismes essentiels de régulation de l'immunité et ont également montré comment le système immunitaire pouvait reconnaître les cellules cancéreuses. Malgré des progrès scientifiques remarquables, les tentatives de développement de nouvelles stratégies généralisables contre le cancer se sont avérées difficiles.

Accélérateurs et freins de notre système immunitaire

La propriété fondamentale de notre système immunitaire est la capacité de distinguer le « soi » du « non-soi » afin d'attaquer et d'éliminer les bactéries, virus et autres dangers qui nous envahissent. Les lymphocytes T, un type de globules blancs, sont des acteurs clés de cette défense. On a montré que les lymphocytes T avaient des récepteurs qui se lient à des structures reconnues comme non-soi et que ces interactions déclenchaient le système immunitaire pour qu'il s'engage dans la défense. Mais d'autres protéines agissant comme des accélérateurs de lymphocytes T sont également nécessaires pour déclencher une réponse immunitaire complète (fig. 1). De nombreux scientifiques ont contribué à cette importante recherche fondamentale et ont identifié d'autres protéines qui fonctionnent comme des freins sur les lymphocytes T en inhibant l'activation immunitaire. Cet équilibre complexe entre les accélérateurs et les freins est essentiel pour un contrôle étroit. Il garantit que le système immunitaire est suffisamment engagé dans l'attaque contre les micro-organismes étrangers tout en évitant l'activation excessive qui pourrait conduire à la destruction auto-immune de cellules et de tissus sains.

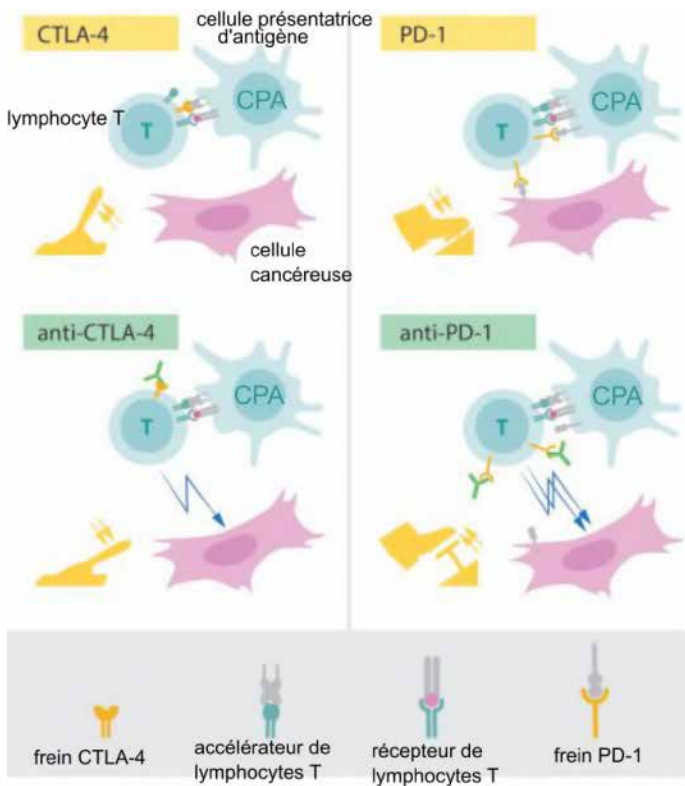


FIG. 1 – En haut à gauche : l'activation des lymphocytes *T* nécessite que le récepteur de lymphocytes *T* se lie à des structures sur d'autres cellules immunitaires reconnues comme « non-soi ». Une protéine fonctionnant comme un accélérateur de lymphocytes *T* est également nécessaire à l'activation des lymphocytes *T*. La protéine CTLA-4 fonctionne comme un frein sur les lymphocytes *T* qui inhibe la fonction de l'accélérateur. En bas à gauche : les anticorps (verts) contre CTLA-4 bloquent la fonction du frein, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes *T* et l'attaque des cellules cancéreuses. En haut à droite : PD-1 est un autre frein des lymphocytes *T* qui inhibe leur activation. En bas à droite : les anticorps contre PD-1 inhibent la fonction du frein, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes *T* et une attaque très efficace des cellules cancéreuses.

Un nouveau principe pour l'immunothérapie

Dans les années quatre-vingt-dix, dans son laboratoire de l'université de Californie à Berkeley, James P. Allison a étudié la protéine CTLA-4 des lymphocytes T. Il était l'un des nombreux scientifiques à avoir fait l'observation que CTLA-4 fonctionnait comme un frein pour les lymphocytes T. D'autres équipes de recherche ont exploité ce mécanisme comme cible dans le traitement des maladies auto-immunes. Allison, quant à lui, avait une idée tout à fait différente. Il avait déjà mis au point un anticorps capable de se lier à CTLA-4 et de bloquer sa fonction (voir figure). Il s'est donc mis en quête de savoir si le blocage de CTLA-4 pouvait désengager le frein des lymphocytes T et libérer le système immunitaire pour qu'il attaque les cellules cancéreuses. Allison et ses collègues réalisèrent une première expérience à la fin de l'année 1994 et, dans leur enthousiasme, la répétèrent immédiatement après pendant les vacances de Noël. Les résultats étaient spectaculaires. Des souris atteintes d'un cancer avaient été guéries par un traitement aux anticorps qui inhibe le frein et débloque l'activité antitumorale des lymphocytes T. Malgré le peu d'intérêt de l'industrie pharmaceutique, Allison a poursuivi ses efforts intenses pour développer cette stratégie et en faire un traitement pour l'Homme. Plusieurs groupes ont rapidement obtenu des résultats prometteurs. En 2010, une importante étude clinique a montré des effets spectaculaires chez des patients atteints de mélanome avancé, un type de cancer de la peau. Chez plusieurs patients, les signes de cancer résiduel avaient disparu. Des résultats aussi remarquables n'avaient jamais été observés auparavant dans un tel groupe de patients.

La découverte de la protéine PD-1 et son importance pour les traitements anticancéreux

En 1992, quelques années avant la découverte d'Allison, Honjo Tasuku avait découvert la protéine PD-1, une autre protéine exprimée à la surface des lymphocytes T. Déterminé à élucider son rôle, il a méticuleusement exploré sa fonction dans une série d'expériences élégantes réalisées pendant de nombreuses années dans son laboratoire de l'université de Kyoto. Les résultats ont montré que la protéine PD-1, à l'instar de CTLA-4, fonctionnait comme un frein pour les lymphocytes T, mais qu'elle opérait selon un mécanisme différent (fig. 1). Dans les expériences sur les animaux, le blocage de PD-1 s'est également

révélé être une stratégie prometteuse dans la lutte contre le cancer, comme l'ont montré Honjo et d'autres groupes. Cela a ouvert la voie à l'utilisation de PD-1 comme cible dans le traitement des patients. Le développement clinique a suivi. En 2012, une étude clé a montré une efficacité évidente dans le traitement de patients atteints de différents types de cancer. Les résultats ont été spectaculaires, avec une rémission à long terme et une guérison possible chez plusieurs patients atteints d'un cancer métastatique, une maladie qui était auparavant considérée comme essentiellement incurable.

Le traitement par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pour le cancer d'aujourd'hui et de demain

Après les premières études qui ont montré les effets du blocage de CTLA-4 et de PD-1, l'évolution clinique a été spectaculaire. Nous savons maintenant que le traitement, souvent appelé « traitement par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire », a fondamentalement changé le résultat pour certains groupes de patients atteints d'un cancer avancé. Comme pour les autres traitements anticancéreux, on observe des effets secondaires indésirables, qui peuvent être graves et même mettre la vie en danger. Ils sont causés par une réponse immunitaire hyperactive qui entraîne des réactions auto-immunes, mais ils sont généralement gérables. Des recherches intenses se poursuivent pour élucider les mécanismes d'action dans le but d'améliorer les traitements et de réduire les effets secondaires.

Parmi les deux stratégies de traitement, le traitement par inhibiteurs du point de contrôle PD-1 s'est avéré plus efficace. Des résultats positifs sont observés dans plusieurs types de cancer, y compris le cancer du poumon, le cancer du rein, le lymphome et le mélanome. De nouvelles études cliniques indiquent qu'un traitement combiné, qui cible à la fois CTLA-4 et PD-1, peut être encore plus efficace, comme cela a été mis en évidence chez des patients atteints de mélanome. Allison et Honjo ont donc inspiré des efforts pour combiner différentes stratégies afin de desserrer les freins du système immunitaire dans le but d'éliminer les cellules tumorales de manière encore plus efficace. Un grand nombre d'essais de traitement par inhibiteurs de point de contrôle sont actuellement en cours contre la plupart des types de cancer. De nouvelles protéines de point de contrôle sont testées en tant que cibles.

Pendant plus de cent ans, les scientifiques ont tenté d'impliquer le système immunitaire dans la lutte contre le cancer. Jusqu'aux décou-

vertes fondamentales des deux lauréats, les progrès en matière de développement clinique étaient modestes. Le traitement par inhibiteurs de point de contrôle a maintenant révolutionné le traitement du cancer et a fondamentalement changé la façon dont nous envisageons la prise en charge du cancer.

Les lauréats

James P. Allison est né en 1948 à Alice au Texas. Il a obtenu son doctorat en 1973 à l'université du Texas à Austin. De 1974 à 1977, il a été postdoctorant à la fondation Scripps pour la clinique et la recherche, à La Jolla en Californie. Il a été en poste au centre de cancérologie de l'université du Texas à Smithville de 1977 à 1984, à l'université de Californie à Berkeley de 1985 à 2004 et au centre de cancérologie Sloan-Kettering à New York de 2004 à 2012. Il a été chercheur à l'institut médical Howard-Hughes de 1997 à 2012. Depuis 2012, il est professeur au centre de cancérologie M. D. Anderson de l'université du Texas à Houston. Il est aussi associé à l'institut Parker d'immunothérapie du cancer.

Honjo Tasuku est né en 1942 à Kyoto au Japon. Il est devenu médecin en 1966. De 1971 à 1974, il a été chercheur à l'institut Carnegie de Washington (à Baltimore) et à l'Institut national de la santé à Bethesda dans le Maryland. Il a obtenu son doctorat en 1975 à l'université de Kyoto. Il a été enseignant à l'université de Tokyo de 1974 à 1979 et à l'université d'Osaka de 1979 à 1984. Il est professeur à l'université de Kyoto depuis 1984. Il a été doyen de la faculté à l'université de Kyoto de 1996 à 2000 et de 2002 à 2004.

L'adaptation à la disponibilité en oxygène

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2019 à William G. Kaelin fils, Peter J. Ratcliffe et Gregg L. Semenza

« pour leurs découvertes sur la façon dont les cellules perçoivent et s'adaptent à la disponibilité en oxygène ».

Les animaux ont besoin d'oxygène pour transformer leur nourriture en énergie utile. L'importance fondamentale de l'oxygène est connue depuis des siècles, mais la façon dont les cellules s'adaptent aux changements des teneurs en oxygène est restée longtemps inconnue.

William G. Kaelin fils, Peter J. Ratcliffe et Gregg L. Semenza ont découvert comment les cellules perçoivent et s'adaptent aux variations de la disponibilité en oxygène. Ils ont identifié un mécanisme moléculaire qui régule l'activité des gènes en réponse à des teneurs variables en oxygène.

Les découvertes fondamentales des lauréats du prix Nobel de cette année ont révélé le mécanisme de l'un des processus adaptatifs les plus essentiels à la vie. Elles ont jeté les bases de notre compréhension de la manière dont les teneurs en oxygène affectent le métabolisme cellulaire et le fonctionnement physiologique. Ces découvertes ont également ouvert la voie à de nouvelles stratégies prometteuses pour lutter contre l'anémie, le cancer et de nombreuses autres maladies.

L'oxygène au centre de la scène

L'oxygène, dont la formule est O_2 , constitue environ un cinquième de l'atmosphère terrestre. L'oxygène est essentiel à la vie animale : il est utilisé par les mitochondries présentes dans la quasi-totalité des cellules animales pour transformer les aliments en énergie utile. Otto Warburg, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine en 1931, a révélé que cette conversion était un processus enzymatique.

Au cours de l'évolution, des mécanismes se sont développés pour assurer un apport suffisant d'oxygène aux tissus et aux cellules. Le corpuscule carotidien, adjacent à de grands vaisseaux sanguins des deux côtés du cou, contient des cellules spécialisées qui détectent les teneurs en oxygène dans le sang. Le prix Nobel de physiologie ou médecine

de 1938, décerné à Corneille Heymans, a récompensé des découvertes qui montraient comment la détection de l'oxygène dans le sang par le corpuscule carotidien contrôlait notre fréquence respiratoire en communiquant directement avec le cerveau.

Le facteur induit par l'hypoxie entre en scène

Outre l'adaptation rapide à de faibles teneurs en oxygène (hypoxie) contrôlée par le corpuscule carotidien, il existe d'autres adaptations physiologiques fondamentales. L'une des principales réponses physiologiques à l'hypoxie est l'augmentation de la concentration d'érythropoïétine (EPO), une hormone qui entraîne une augmentation de la production de globules rouges (érythropoïèse). L'importance du contrôle hormonal de l'érythropoïèse était déjà connue au début du XX^e siècle, mais la manière dont ce processus était lui-même contrôlé par l'oxygène restait un mystère.

Gregg Semenza a étudié le gène de l'EPO et la façon dont il est régulé par des teneurs en oxygène variables. En utilisant des souris génétiquement modifiées, il a montré que des segments d'ADN particuliers situés à côté du gène de l'EPO étaient responsables de la réponse à l'hypoxie. Peter Ratcliffe a également étudié la régulation du gène de l'EPO en fonction de l'oxygène. Les deux groupes de recherche ont constaté que le mécanisme de détection de l'oxygène était présent dans pratiquement tous les tissus et pas seulement dans les cellules rénales où l'EPO est normalement produite. Ces résultats importants montrent que le mécanisme est général et fonctionnel dans de nombreux types de cellules.

Semenza a voulu identifier les composants cellulaires médiateurs de cette réponse. Dans des cellules hépatiques en culture, il a découvert un complexe protéique qui se liait au segment d'ADN identifié en fonction de l'oxygène disponible. Il a appelé ce complexe le « facteur induit par l'hypoxie » (HIF). Des efforts considérables ont été déployés pour purifier le complexe HIF. En 1995, Semenza a pu publier certains de ses résultats clés, notamment l'identification des gènes qui codent HIF. Il s'est avéré que HIF était constitué de deux protéines différentes capables de se lier à l'ADN, appelées d'abord « facteurs de transcription » et désormais dénommées HIF-1 α et ARNT. Les chercheurs ont maintenant pu commencer à résoudre le puzzle, ce qui leur a permis de comprendre quels autres composants étaient impliqués et comment le mécanisme fonctionnait.

VHL : un partenaire inattendu

Lorsque les teneurs en oxygène sont élevées, les cellules contiennent très peu de HIF-1 α . Cependant, lorsque les concentrations en oxygène sont faibles, la quantité de HIF-1 α augmente pour pouvoir se lier au gène de l'EPO et le réguler, ainsi qu'à d'autres gènes avec des segments d'ADN qui peuvent se lier à HIF (fig. 1). Plusieurs groupes de recherche ont montré que HIF-1 α , qui est normalement dégradé rapidement, est protégé de la dégradation en cas d'hypoxie. À des teneurs en oxygène normales, une machine cellulaire appelée « protéasome » (prix Nobel de chimie en 2004 à Aaron Ciechanover, Avram Herskho et Irwin Rose) dégrade la protéine HIF-1 α . Dans ces conditions, un petit peptide, l'ubiquitine, est ajouté à la protéine HIF-1 α . L'ubiquitine sert d'étiquette pour les protéines destinées à être dégradées par le protéasome. La manière dont l'ubiquitine se lie à HIF-1 α en fonction de la teneur en oxygène restait une question centrale.

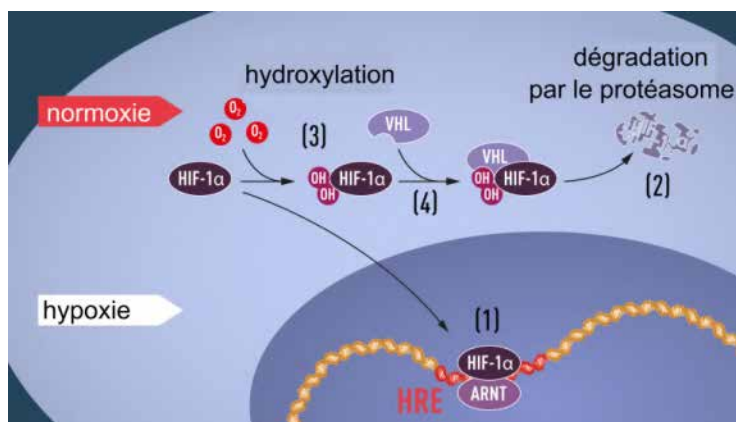


FIG. 1 – Lorsque la teneur en oxygène est faible (hypoxie), la protéine HIF-1 α est protégée de la dégradation et s'accumule dans le noyau, où elle s'associe à ARNT et se lie à des séquences d'ADN particulières (HRE) dans les gènes régulés par l'hypoxie (1). À des teneurs en oxygène normales, la protéine HIF-1 α est rapidement dégradée par le protéasome (2). L'oxygène régule le processus de dégradation en ajoutant des groupes hydroxyles (OH) à HIF-1 α (3). La protéine VHL peut alors reconnaître et former un complexe avec HIF-1 α , ce qui entraîne sa dégradation en fonction de la teneur en oxygène (4).

La réponse est venue d'une direction inattendue. À peu près au même moment où Semenza et Ratcliffe exploraient la régulation du gène de l'EPO, le chercheur en cancérologie William Kaelin fils étudiait un syndrome héréditaire, la maladie de von Hippel-Lindau (maladie VHL). Cette maladie génétique entraîne un risque accru de certains cancers dans les familles avec des mutations VHL héréditaires. Kaelin a montré que le gène VHL codait pour une protéine qui prévient l'apparition du cancer. Il a aussi montré que les cellules cancéreuses dépourvues de gène VHL fonctionnel exprimaient des niveaux anormalement élevés de gènes régulés par l'hypoxie, mais que lorsque le gène VHL était réintroduit dans les cellules cancéreuses, les niveaux normaux étaient rétablis. Il s'agissait là d'un indice important qui montrait que le gène VHL était impliqué d'une manière ou d'une autre dans le contrôle des réponses à l'hypoxie. D'autres indices ont été fournis par plusieurs groupes de recherche, qui ont montré que le gène VHL faisait partie d'un complexe qui marque les protéines avec de l'ubiquitine, les destinant à la dégradation dans le protéasome. Ratcliffe et son groupe de recherche ont ensuite fait une découverte essentielle : ils ont mis en évidence que le gène VHL pouvait interagir physiquement avec HIF-1 α et qu'il était nécessaire à sa dégradation à des teneurs en oxygène normales. Cette découverte a permis de relier de manière concluante VHL à HIF-1 α .

L'oxygène rétablit l'équilibre

De nombreuses pièces se sont mises en place, mais il manquait encore une compréhension de la manière dont les concentrations en oxygène régulent l'interaction entre le gène VHL et HIF-1 α . La recherche s'est concentrée sur une partie particulière de la protéine HIF-1 α connue pour être importante pour la dégradation qui dépend de VHL. Kaelin et Ratcliffe soupçonnaient que la clé de la détection d'oxygène résidait quelque part dans ce domaine protéique. En 2001, dans deux articles publiés simultanément, ils ont montré qu'à des teneurs en oxygène normales, des groupes hydroxyles étaient ajoutés à deux endroits particuliers de HIF-1 α (fig. 1). Cette modification de la protéine, appelée « prolyl-hydroxylation », permet à VHL de reconnaître HIF-1 α et de s'y lier, ce qui explique comment les teneurs normales en oxygène contrôlent la dégradation rapide de HIF-1 α à l'aide d'enzymes sensibles à l'oxygène (appelées « prolyl-hydroxylases »). D'autres études menées par Ratcliffe et d'autres chercheurs ont permis d'identifier les prolyl-hydroxylases responsables. On a également montré que la fonction acti-

vatrice de gène de HIF-1 α était régulée par une hydroxylation sensible à la teneur en oxygène. Les lauréats du prix Nobel avaient alors élucidé le mécanisme de détection de l'oxygène et montré son fonctionnement.

L'oxygène façonne la physiologie et la pathologie

Grâce aux travaux novateurs des lauréats, nous en savons beaucoup plus sur la manière dont les différents teneurs en oxygène régulent les processus physiologiques fondamentaux. La détection de l'oxygène permet aux cellules d'adapter leur métabolisme à de faibles teneurs en oxygène, par exemple dans nos muscles lors d'un exercice intense. D'autres exemples de processus adaptatifs contrôlés par la détection de l'oxygène incluent la génération de nouveaux vaisseaux sanguins et la production de globules rouges. Notre système immunitaire et de nombreuses autres fonctions physiologiques sont également réglés avec précision par le mécanisme de détection de l'oxygène. On a même montré que la détection de l'oxygène était essentielle au cours du développement du fœtus pour contrôler la formation normale des vaisseaux sanguins et le développement du placenta.

La détection de l'oxygène est au cœur d'un grand nombre de maladies (fig. 2). Par exemple, les patients avec une insuffisance rénale chronique souffrent souvent d'une anémie sévère due à une diminution de l'expression de l'EPO. L'EPO est produite par les cellules du rein. Elle est essentielle pour contrôler la formation des globules rouges, comme nous l'avons expliqué plus haut. En outre, le mécanisme régulé par l'oxygène joue un rôle important dans le cancer. Dans les tumeurs, le mécanisme régulé par l'oxygène est utilisé pour stimuler la formation de vaisseaux sanguins et remodeler le métabolisme en vue d'une prolifération efficace des cellules cancéreuses. Des efforts intenses déployés par les laboratoires universitaires et les sociétés pharmaceutiques se concentrent actuellement sur le développement de médicaments capables d'interférer avec différents états pathologiques en activant ou en bloquant le mécanisme de détection de l'oxygène.

Les lauréats

William G. Kaelin fils est né en 1957 à New York. Il a obtenu un doctorat en médecine à l'université Duke à Durham. Il a suivi une formation spécialisée en médecine interne et en oncologie à l'université Johns-Hopkins à Baltimore et à l'institut Dana-Farber de cancérologie à



FIG. 2 – Le mécanisme de détection de l'oxygène a une importance fondamentale en physiologie, par exemple pour notre métabolisme, notre réponse immunitaire et notre capacité d'adaptation à l'exercice physique. De nombreux processus pathologiques sont également concernés. Des efforts intenses sont actuellement déployés pour mettre au point de nouveaux médicaments capables d'inhiber ou d'activer le mécanisme régulé par l'oxygène pour le traitement de l'anémie, du cancer et d'autres maladies.

Boston. Il a créé son propre laboratoire de recherche dans cet institut. Il est devenu professeur à l'université Harvard en 2002. Il est aussi chercheur à l'institut médical Howard-Hughes depuis 1998.

Peter J. Ratcliffe est né en 1954 dans le Lancashire au Royaume-Uni. Il a étudié la médecine au collège Gonville-et-Caius de l'université de Cambridge et a suivi une formation spécialisée en néphrologie à Oxford. Il a créé un groupe de recherche indépendant à l'université d'Oxford, devenant professeur titulaire en 1996. Il est directeur de la recherche clinique à l'institut Francis-Crick de Londres, directeur de l'Institut de découverte de cibles à Oxford et membre de l'institut Ludwig pour la recherche sur le cancer.

Gregg L. Semenza est né en 1956 à New York. Il a obtenu une licence en biologie à l'université Harvard, puis un doctorat en médecine à l'université de Pennsylvanie en 1984. Il a suivi une formation de spécialiste en pédiatrie à l'université Duke. Il a été postdoctorant à l'université Johns-Hopkins, où il a également créé un groupe de recherche indépendant. Il est devenu professeur titulaire à l'université Johns-Hopkins en 1999. Depuis 2003, il est directeur du programme de recherche vasculaire à l'institut Johns-Hopkins pour l'ingénierie cellulaire.

Le virus de l'hépatite C

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2020 à Harvey J. Alter, Michael Houghton et Charles M. Rice

« pour la découverte du virus de l'hépatite C ».

Le prix Nobel de cette année est décerné à trois scientifiques qui ont apporté une contribution décisive à la lutte contre l'hépatite transmise par le sang, un problème majeur de santé dans le monde qui provoque des cirrhoses et des cancers du foie chez des personnes du monde entier.

Harvey J. Alter, Michael Houghton et Charles M. Rice ont fait des découvertes décisives qui ont conduit à l'identification d'un nouveau virus, le virus de l'hépatite C. Avant leurs travaux, la découverte des virus de l'hépatite A et de l'hépatite B avait constitué une avancée décisive, mais la majorité des cas d'hépatite transmise par le sang restaient inexpliqués. La découverte du virus de l'hépatite C a révélé la cause des autres cas d'hépatite chronique et a rendu possibles des tests sanguins et de nouveaux médicaments qui ont sauvé des millions de vies.

L'hépatite, une menace mondiale pour la santé humaine

L'inflammation du foie ou hépatite, combinaison des mots grecs pour foie et inflammation, est principalement causée par des infections virales bien que l'abus d'alcool, les toxines environnementales et les maladies auto-immunes soient également des causes importantes. Dans les années quarante, il est apparu clairement qu'il existait deux types principaux d'hépatite infectieuse. Le premier, appelé « hépatite A », est transmis par de l'eau ou des aliments contaminés et n'a généralement que peu d'impact à long terme sur le patient. Le second type se transmet par le sang et les fluides corporels et représente une menace beaucoup plus sérieuse puisqu'il peut conduire à une maladie chronique avec le développement d'une cirrhose et d'un cancer du foie (fig. 1). Cette forme d'hépatite est insidieuse, car des personnes par ailleurs en bonne santé peuvent être infectées de manière inapparente pendant de nombreuses années avant que des complications graves ne surviennent. L'hépatite transmise par le sang est associée à une morbidité et à une mortalité importantes et provoque plus d'un million de décès par an

dans le monde, ce qui en fait un problème de santé à l'échelle mondiale comparable à l'infection par le VIH et à la tuberculose.

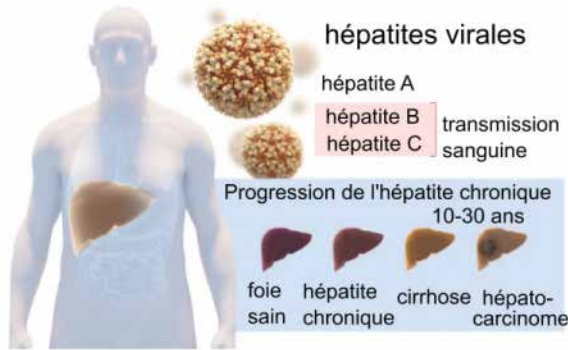


FIG. 1 – Il existe deux formes principales d'hépatite. La première est une maladie aiguë causée par le virus de l'hépatite A qui est transmis par de l'eau ou des aliments contaminés. L'autre forme est causée par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C (prix Nobel de cette année). Cette forme d'hépatite transmise par le sang est souvent une maladie chronique qui peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Un agent infectieux inconnu

La clé d'une intervention réussie contre les maladies infectieuses est l'identification de l'agent causal. Dans les années soixante, Baruch Blumberg a déterminé qu'une forme d'hépatite transmise par le sang était causée par un virus connu sous le nom de virus de l'hépatite B. Cette découverte a conduit à la mise au point de tests diagnostiques et d'un vaccin efficace. Blumberg a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1976 pour cette découverte.

À l'époque, Harvey J. Alter, de l'Institut national américain de la santé, étudiait l'incidence de l'hépatite chez les patients ayant reçu des transfusions sanguines. Bien que les tests sanguins de détection du virus de l'hépatite B, récemment découvert, eût permis de réduire le nombre de cas d'hépatite liés aux transfusions, Alter et ses collègues mirent en évidence de manière inquiétante qu'un grand nombre de cas subsistaient. Des tests de dépistage du virus de l'hépatite A furent également

mis au point à cette époque. Il apparut clairement que l'hépatite A n'était pas la cause de ces cas inexplicables.

Le fait qu'un nombre important de personnes recevant des transfusions sanguines développassent une hépatite chronique due à un agent infectieux inconnu était une grande source d'inquiétude. Alter et ses collègues montrèrent que le sang de ces patients atteints d'hépatite pouvait transmettre la maladie aux chimpanzés, le seul hôte sensible en dehors de l'Homme. Des études ultérieures mirent également en évidence que l'agent infectieux inconnu avait les caractéristiques d'un virus. Les recherches méthodiques d'Alter permirent ainsi de définir une nouvelle forme distincte d'hépatite virale chronique. Cette maladie mystérieuse fut appelée « hépatite non-A non-B ».

Identification du virus de l'hépatite C

L'identification de ce nouveau virus était désormais une priorité absolue. Toutes les techniques traditionnelles de recherche de virus furent mises en œuvre, mais le virus a échappé malgré cela à l'isolement pendant plus de dix ans. Michael Houghton, qui travaillait pour l'entreprise pharmaceutique Chiron, a entrepris le travail ardu nécessaire pour isoler la séquence génétique du virus. Houghton et ses collaborateurs ont créé une collection de fragments d'ADN à partir d'acides nucléiques trouvés dans le sang d'un chimpanzé infecté. La majorité de ces fragments provenaient du génome du chimpanzé lui-même, mais les chercheurs ont prédit que certains proviendraient du virus inconnu. Partant du principe que des anticorps contre le virus seraient présents dans le sang des patients atteints d'hépatite, les chercheurs ont utilisé les sérums des patients pour identifier des fragments d'ADN viral clonés codant pour des protéines virales. Après une recherche approfondie, un clone positif a été trouvé. D'autres travaux ont montré que ce clone était dérivé d'un nouveau virus à ARN appartenant à la famille des *Flavivirus*, qui a été appelé « virus de l'hépatite C ». La présence d'anticorps chez les patients atteints d'hépatite chronique a fortement pointé vers ce virus en tant qu'agent recherché.

La découverte du virus de l'hépatite C a été décisive, mais il manquait une pièce essentielle du puzzle : le virus pouvait-il à lui seul provoquer l'hépatite ? Pour répondre à cette question, les scientifiques devaient déterminer si le virus cloné était capable de se répliquer et de provoquer la maladie. Charles M. Rice, chercheur à l'université Washington de Saint-Louis, ainsi que d'autres groupes travaillant sur

les virus à ARN, remarquèrent une région jusque-là non caractérisée à la fin du génome du virus de l'hépatite C qu'ils soupçonnaient d'être importante pour la réplication du virus. Rice observa également des variations génétiques dans des échantillons de virus isolés et émit l'hypothèse que certaines d'entre elles pouvaient entraver la réplication du virus. Par génie génétique, Rice obtint une variante d'ARN du virus de l'hépatite C qui incluait la région nouvellement définie du génome viral et était dépourvue des variations génétiques inactivantes. Lorsque cet ARN fut injecté dans le foie de chimpanzés, le virus fut détecté dans le sang et des changements pathologiques ressemblant à ceux observés chez les humains atteints de la maladie chronique furent observés. Ce fut la preuve définitive que le virus de l'hépatite C pouvait à lui seul provoquer les cas inexplicables d'hépatite transmise par transfusion.

Importance de cette découverte

La découverte du virus de l'hépatite C par les lauréats du prix Nobel est un événement marquant dans la lutte actuelle contre les maladies virales (fig. 2). Grâce à cette découverte, des tests sanguins très sensibles de détection du virus sont désormais disponibles et ont permis d'éliminer l'hépatite post-transfusionnelle dans de nombreuses régions du monde, ce qui a grandement amélioré la santé mondiale. Leur découverte a également permis le développement rapide de médicaments antiviraux dirigés contre l'hépatite C. Pour la première fois dans l'histoire, la maladie peut être guérie, ce qui laisse espérer l'éradication du virus de l'hépatite C de la population mondiale. Pour atteindre cet objectif, des efforts internationaux seront nécessaires pour faciliter les tests sanguins et rendre les médicaments antiviraux disponibles dans le monde entier (fig. 3).

Les lauréats

Harvey J. Alter est né en 1935 à New York. Il a étudié à la faculté de médecine de l'université de Rochester et a suivi une formation en médecine interne à l'hôpital Strong et aux hôpitaux universitaires de Seattle. En 1961, il a rejoint les Instituts nationaux de la santé (NIH) en tant qu'associé clinique. Il a passé plusieurs années à l'université de Georgetown avant de retourner aux NIH en 1969 pour rejoindre le département de médecine transfusionnelle du centre clinique en tant que chercheur principal.

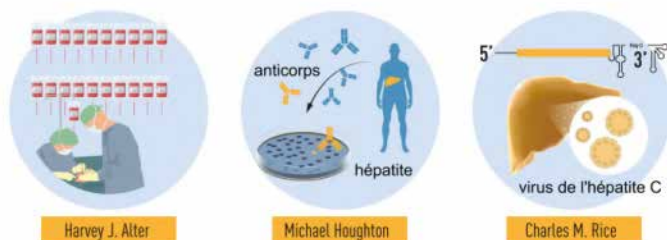


FIG. 2 – Résumé des découvertes récompensées par le prix Nobel cette année. Les études méthodiques de l'hépatite associée aux transfusions menées par Harvey J. Alter ont montré qu'un virus inconnu était une cause fréquente d'hépatite chronique. Michael Houghton a utilisé une stratégie inédite pour isoler le génome du nouveau virus, qui a été appelé « virus de l'hépatite C ». Charles M. Rice a apporté la preuve finale que le virus de l'hépatite C pouvait à lui seul causer l'hépatite.

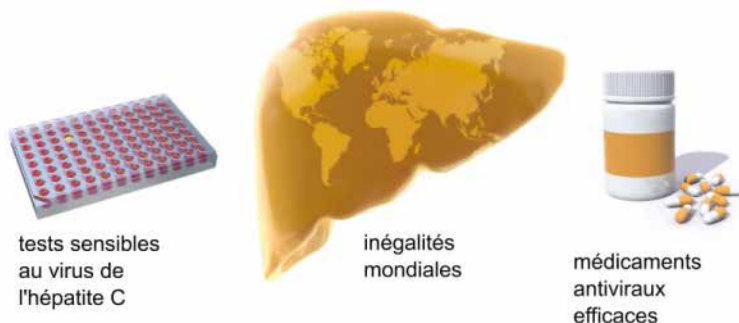


FIG. 3 – Les découvertes des trois lauréats du prix Nobel ont permis de concevoir des tests sanguins sensibles qui ont éliminé le risque d'hépatite transmise par transfusion dans une grande partie du monde. Cette avancée a également permis la mise au point de médicaments antiviraux capables de guérir la maladie. L'hépatite C reste un problème majeur de santé dans le monde, mais il est désormais possible d'éliminer la maladie.

Michael Houghton est né au Royaume-Uni. Il a obtenu son doctorat en 1977 au King's College de Londres. Il a travaillé pour G. D.

Searle & Company avant de rejoindre la société Chiron à Emeryville en Californie en 1982. Il a rejoint l'université de l'Alberta en 2010 ; il est actuellement titulaire d'une chaire d'excellence en recherche du Canada en virologie et professeur de virologie sur la chaire Li-Ka-Shing à l'université de l'Alberta, où il est également directeur de l'institut de virologie appliquée Li-Ka-Shing.

Charles M. Rice est né en 1952 à Sacramento. Il a obtenu son doctorat en 1981 à l'institut de technologie de Californie, où il a également fait un postdoctorat entre 1981 et 1985. Il a créé son groupe de recherche à la faculté de médecine de l'université Washington à Saint-Louis en 1986. Il est devenu professeur titulaire en 1995. Depuis 2001, il est professeur à l'université Rockefeller à New York. De 2001 à 2018, il a été directeur scientifique et exécutif du centre d'étude de l'hépatite C de l'université Rockefeller, où il est toujours actif.

Des récepteurs de la température et du toucher

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2021 à David Julius et Ardem Patapoutian

« pour leur découverte de récepteurs de la température et du toucher ».

Notre capacité à percevoir la chaleur, le froid et le toucher est essentielle à notre survie et sous-tend notre interaction avec le monde qui nous entoure. Dans notre vie quotidienne, nous considérons ces sensations comme allant de soi, mais comment les impulsions nerveuses sont-elles déclenchées pour que la température et la pression puissent être perçues ? Cette question a été résolue par les lauréats du prix Nobel de cette année.

David Julius a utilisé la capsaïcine, un composé piquant des piments qui provoque une sensation de brûlure, pour identifier dans les terminaisons nerveuses de la peau un capteur qui réagit à la chaleur. Ardem Patapoutian a utilisé des cellules sensibles à la pression pour découvrir une nouvelle classe de capteurs qui réagissent aux stimuli mécaniques dans la peau et les organes internes. Ces découvertes révolutionnaires ont donné lieu à d'intenses activités de recherche qui ont permis d'améliorer rapidement notre compréhension de la manière dont notre système nerveux détectait la chaleur, le froid et les stimuli mécaniques. Les lauréats ont identifié des chaînons manquants essentiels dans notre compréhension de l'interaction complexe entre nos sens et l'environnement.

Comment percevons-nous le monde ?

L'un des grands mystères auxquels l'humanité est confrontée est la question de savoir comment nous percevons notre environnement. Les mécanismes qui sous-tendent nos sens attisent notre curiosité depuis des milliers d'années, par exemple la manière dont la lumière est détectée par les yeux, dont les ondes sonores affectent notre oreille interne et dont différents composés chimiques interagissent avec les récepteurs de

notre nez et de notre bouche, ce qui donne naissance à l'odorat et au goût. Nous disposons également d'autres moyens de percevoir le monde qui nous entoure. Imaginez que vous marchiez pieds nus sur une pelouse par une chaude journée d'été. Vous pouvez sentir la chaleur du soleil, la caresse du vent et les brins d'herbe sous vos pieds. Ces impressions de température, de toucher et de mouvement sont essentielles à notre adaptation à un environnement en constante évolution.

Au XVII^e siècle, le philosophe René Descartes a imaginé des fils reliant différentes parties de la peau au cerveau. Ainsi, un pied touchant une flamme vive enverrait un signal mécanique au cerveau (fig. 1). Des découvertes ultérieures ont révélé l'existence de neurones sensoriels spécialisés qui enregistrent les changements dans notre environnement. Joseph Erlanger et Herbert Gasser ont reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1944 pour leur découverte de différents types de fibres nerveuses sensorielles qui réagissent à des stimuli distincts, par exemple dans les réponses au toucher douloureux ou non douloureux. On a mis en évidence depuis que les cellules nerveuses sont hautement spécialisées dans la détection et la transmission de différents types de stimuli, ce qui permet une perception nuancée de notre environnement, par exemple notre capacité à sentir les différences de texture des surfaces par le bout des doigts ou notre capacité à discerner une chaleur agréable d'une chaleur douloureuse.

Avant les découvertes de David Julius et d'Ardem Patapoutian, notre compréhension de la manière dont le système nerveux perçoit et interprète notre environnement comportait encore une question fondamentale non résolue : comment la température et les stimuli mécaniques sont-ils convertis en impulsions électriques dans le système nerveux ?

La science s'échauffe !

David Julius, de l'université de Californie à San Francisco, a entrevu à la fin des années quatre-vingt-dix la possibilité de réaliser des avancées majeures en analysant la manière dont un composé chimique, la capsaïcine, provoque la sensation de brûlure que nous ressentons lorsque nous entrons en contact avec des piments. On savait déjà que la capsaïcine activait les cellules nerveuses à l'origine des sensations de douleur, mais la manière dont cette substance chimique exerçait cette fonction restait une énigme non résolue. Julius et ses collègues ont créé une bibliothèque de millions de fragments d'ADN correspondant aux gènes exprimés dans les neurones sensoriels qui peuvent réagir à la douleur,

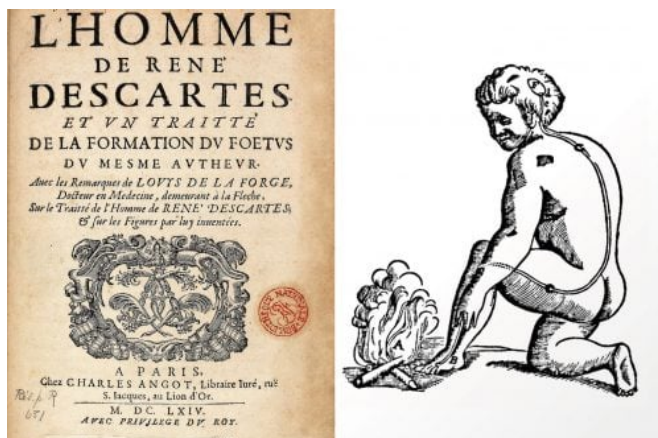


FIG. 1 – Illustration montrant comment le philosophe René Descartes imaginait la façon dont la chaleur envoie des signaux mécaniques au cerveau.

à la chaleur ou au toucher. Julius et ses collègues ont émis l'hypothèse que la bibliothèque comprendrait un fragment d'ADN codant pour la protéine capable de réagir à la capsaïcine. Ils ont exprimé des gènes individuels de cette collection dans des cellules cultivées qui ne réagissent normalement pas à la capsaïcine. Après une recherche laborieuse, ils ont identifié un seul gène capable de rendre les cellules sensibles à la capsaïcine (fig. 2). Le gène de la détection de la capsaïcine avait été trouvé ! D'autres expériences ont révélé que le gène identifié codait pour une nouvelle protéine de canal ionique. Ce récepteur nouvellement découvert de la capsaïcine a été nommé TRPV1. Lorsque Julius a étudié la capacité de la protéine à réagir à la chaleur, il s'est rendu compte qu'il avait découvert un récepteur de détection de la chaleur qui est activé à des températures perçues comme douloureuses (fig. 2).

La découverte de TRPV1 a constitué une avancée majeure qui a ouvert la voie à l'élucidation d'autres récepteurs sensibles à la température. Indépendamment l'un de l'autre, David Julius et Ardem Patapoutian ont utilisé une substance chimique, le menthol, pour identifier TRPM8, un récepteur dont on a mis en évidence l'activation par le froid. D'autres canaux ioniques liés à TRPV1 et TRPM8 ont été identifiés et activés par une série de températures différentes. De nombreux laboratoires ont poursuivi des programmes de recherche pour étudier

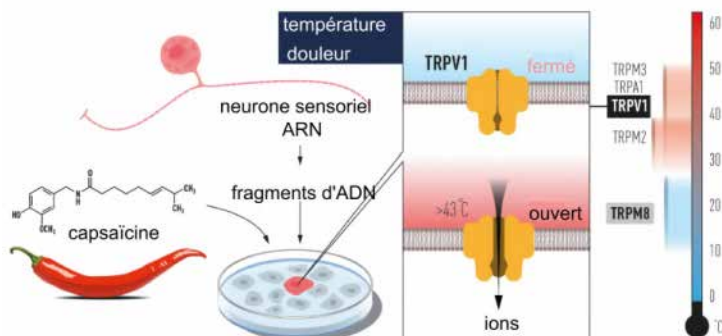


FIG. 2 – *David Julius a utilisé la capsaïcine des piments pour identifier TRPV1, un canal ionique activé par la chaleur douloureuse. D'autres canaux ioniques similaires ont été identifiés. Nous comprenons maintenant comment différentes températures peuvent induire des signaux électriques dans le système nerveux.*

le rôle de ces canaux dans la sensation thermique en utilisant des souris génétiquement manipulées dépourvues de ces gènes nouvellement découverts. La découverte de TRPV1 par David Julius a été la percée qui nous a permis de comprendre comment les différences de température pouvaient induire des signaux électriques dans le système nerveux.

La recherche sous pression !

Alors que les mécanismes de la sensation de température étaient en cours d'élucidation, la manière dont les stimuli mécaniques pouvaient être convertis en nos sens du toucher et de la pression n'était pas claire. Les chercheurs avaient déjà découvert des capteurs mécaniques chez les bactéries, mais les mécanismes sous-jacents au toucher chez les vertébrés restaient inconnus. Ardem Patapoutian, qui travaille à l'institut de recherche Scripps à La Jolla en Californie, a voulu identifier les insaisissables récepteurs activés par les stimuli mécaniques.

Patapoutian et ses collaborateurs ont d'abord identifié une lignée cellulaire qui émettait un signal électrique mesurable lorsque des cellules individuelles étaient piquées avec une micropipette. Ils ont supposé que le récepteur activé par la force mécanique était un canal ionique. Puis ils ont identifié 72 gènes candidats codant pour des récepteurs possibles.

Ces gènes ont été inactivés un par un pour découvrir le gène responsable de la mécanosensibilité dans les cellules étudiées. Après une recherche minutieuse, Patapoutian et ses collaborateurs ont réussi à identifier un gène unique dont l'inactivation rendait les cellules insensibles à la piqure de la micropipette. Un nouveau canal ionique mécanosensible entièrement inconnu était découvert. Il a été appelé « PIEZO1 », d'après le mot grec pour pression (πίεση). Grâce à sa similarité avec PIEZO1, un deuxième gène a été découvert et appelé « PIEZO2 ». On a constaté que les neurones sensoriels exprimaient des niveaux élevés de PIEZO2. D'autres études ont fermement établi que PIEZO1 et PIEZO2 étaient des canaux ioniques qui sont directement activés par l'exercice d'une pression sur les membranes cellulaires (fig. 3).

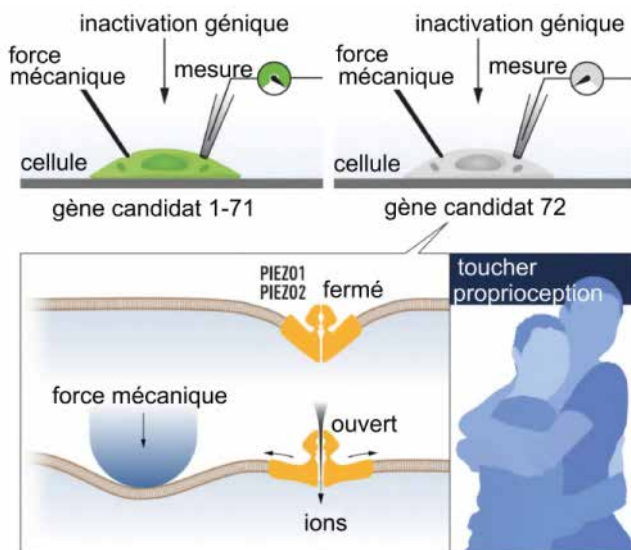


FIG. 3 – Patapoutian a utilisé des cultures de cellules mécanosensibles pour identifier un canal ionique activé par la force mécanique. Après un travail minutieux, PIEZO1 a été identifié. Sur la base de sa similarité avec PIEZO1, un deuxième canal ionique a été trouvé (PIEZO2).

La percée de Patapoutian a donné lieu à une série d'articles de son groupe et d'autres groupes, qui ont mis en évidence que le canal ionique PIEZO2 était essentiel pour le sens du toucher. En outre, on a montré que PIEZO2 jouait un rôle clé dans la détection de la posi-

tion et du mouvement du corps, connue sous le nom de proprioception, qui est d'une importance capitale. D'autres travaux ont montré que les canaux PIEZO1 et PIEZO2 régulaient d'autres processus physiologiques importants, notamment la pression sanguine, la respiration et le contrôle de la vessie.

Tout a du sens !

Les découvertes révolutionnaires des canaux TRPV1, TRPM8 et PIEZO par les lauréats du prix Nobel de cette année nous ont permis de comprendre comment la chaleur, le froid et la force mécanique pouvaient déclencher les impulsions nerveuses qui nous permettent de percevoir le monde qui nous entoure et de nous y adapter. Les canaux TRP sont au cœur de notre capacité à percevoir la température. Le canal PIEZO2 nous donne le sens du toucher et la capacité de sentir la position et le mouvement des parties de notre corps. Les canaux TRP et PIEZO contribuent également à de nombreuses autres fonctions physiologiques qui dépendent de la détection de la température ou de stimuli mécaniques. Les recherches intensives en cours, issues des découvertes récompensées par le prix Nobel de cette année, se concentrent sur l'élucidation de leurs fonctions dans une variété de processus physiologiques. Ces connaissances sont utilisées pour mettre au point des traitements pour un large éventail de maladies, y compris la douleur chronique (fig. 4).

Les lauréats

David Julius est né en 1955 à New York aux États-Unis. Il a obtenu un doctorat en 1984 à l'université de Californie à Berkeley et a effectué un postdoctorat à l'université de Columbia à New York. David Julius a été recruté par l'université de Californie à San Francisco en 1989, où il est aujourd'hui professeur.

Ardem Patapoutian est né en 1967 à Beyrouth au Liban. Dans sa jeunesse, il a quitté un Beyrouth déchiré par la guerre pour Los Angeles aux États-Unis. Il a obtenu un doctorat en 1996 à l'institut de technologie de Californie à Pasadena. Il a été postdoctorant à l'université de Californie à San Francisco. Depuis 2000, il est chercheur à l'institut de recherche Scripps à La Jolla en Californie, où il est actuellement professeur. Il est aussi chercheur à l'institut médical Howard-Hughes depuis 2014.

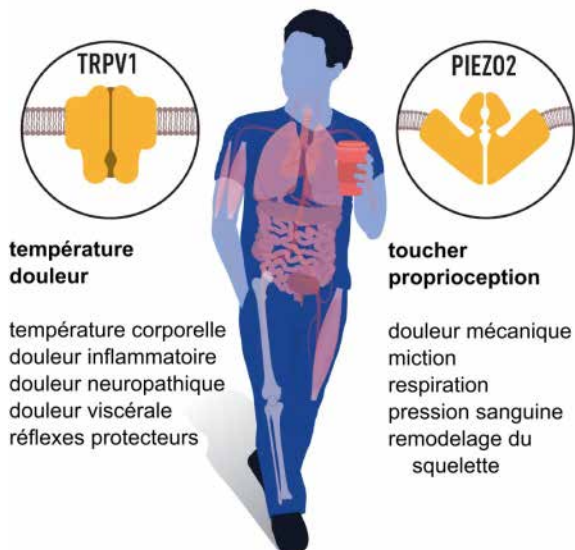


FIG. 4 – Les découvertes fondamentales des lauréats du prix Nobel de cette année expliquent comment la chaleur, le froid et le toucher peuvent déclencher des signaux dans notre système nerveux. Les canaux ioniques identifiés sont importants pour de nombreux processus physiologiques et de nombreuses maladies.

Les génomes des Hominien disparus

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2022 à Svante Pääbo

« pour ses découvertes sur les génomes des Hominien disparus et sur l'évolution de l'Homme ».

L'humanité a toujours été intriguée par ses origines. D'où venons-nous et quels sont nos liens avec ceux qui nous ont précédés ? Qu'est-ce qui nous différencie, nous *Homo sapiens*, des autres Hominien ?

Grâce à ses recherches révolutionnaires, Svante Pääbo a accompli une chose apparemment impossible : séquencer le génome de l'homme de Neandertal, un parent éteint de l'Homme d'aujourd'hui. Il a également fait la découverte sensationnelle d'un hominien jusqu'alors inconnu, l'homme de Denisova. Fait important, Pääbo a également découvert qu'un transfert de gènes s'était produit entre ces Hominien aujourd'hui disparus et *Homo sapiens* à la suite de la migration hors d'Afrique, il y a environ 70 000 ans. Ce flux ancien de gènes vers l'Homme d'aujourd'hui a une importance physiologique de nos jours, par exemple en ce qui concerne la façon dont notre système immunitaire réagit aux infections.

Les recherches fondamentales de Pääbo ont donné naissance à une discipline scientifique entièrement nouvelle : la paléogénomique. En révélant les différences génétiques qui distinguent tous les humains vivants des Hominien disparus, ses découvertes constituent la base de l'exploration de ce qui fait de nous des êtres humains uniques.

D'où venons-nous ?

La question de notre origine et de ce qui nous rend uniques interpelle l'humanité depuis l'Antiquité. La paléontologie et l'archéologie sont importantes pour l'étude de l'évolution humaine. La recherche a montré que l'Homme anatomiquement moderne, *Homo sapiens*, est apparu pour la première fois en Afrique il y a environ 300 000 ans, tandis que nos parents connus les plus proches, les Néandertaliens, se sont développés en dehors de l'Afrique et ont peuplé l'Europe et l'Asie occidentale depuis environ 400 000 ans jusqu'à il y a 30 000 ans, date à laquelle ils se sont éteints. Il y a environ 70 000 ans, des groupes

d'*Homo sapiens* ont migré de l'Afrique vers le Moyen-Orient, d'où ils se sont répandus dans le reste du monde. *Homo sapiens* et les Néandertaliens ont donc coexisté dans de grandes parties de l'Eurasie pendant des dizaines de milliers d'années. Mais que savons-nous de notre relation avec les Néandertaliens disparus ? Des indices peuvent être tirés des informations génomiques. À la fin des années quatre-vingt-dix, la quasi-totalité du génome humain avait été séquencée. C'était une avancée considérable, qui a permis des études ultérieures sur les relations génétiques entre les différentes populations humaines. Toutefois, l'étude des relations entre les humains actuels et les Néandertaliens disparus nécessitait le séquençage de l'ADN génomique récupéré sur des spécimens archaïques.

Une tâche apparemment impossible

Au début de sa carrière, Svante Pääbo a été fasciné par la possibilité d'utiliser des méthodes génétiques modernes pour étudier l'ADN des Néandertaliens. Cependant, il s'est vite rendu compte des défis techniques extrêmes, car l'ADN se modifie chimiquement avec le temps et se dégrade en courts fragments. Après des milliers d'années, il ne reste que des traces d'ADN et ce qui reste est massivement contaminé par de l'ADN de bactéries et d'humains contemporains (fig. 1). En tant que postdoctorant d'Allan Wilson, pionnier dans le domaine de la biologie évolutive, Pääbo a commencé à développer des méthodes pour étudier l'ADN des Néandertaliens, un travail qui a duré plusieurs dizaines d'années.

Pääbo a été recruté en 1990 par l'université de Munich, où il a poursuivi en tant que nouveau professeur ses travaux sur l'ADN archaïque. Il a décidé d'analyser l'ADN des mitochondries néandertaliennes, des organites cellulaires qui contiennent leur propre ADN. Le génome mitochondrial est petit et ne contient qu'une fraction de l'information génétique de la cellule, mais il est présent en milliers de copies, ce qui augmente les chances de succès. Grâce à ses méthodes raffinées, Pääbo a réussi à séquencer une région d'ADN mitochondrial à partir d'un morceau d'os vieux de 40 000 ans. Pour la première fois, nous avons ainsi eu accès à une séquence provenant d'un parent éteint. Des comparaisons avec des humains contemporains et des chimpanzés ont montré que les Néandertaliens étaient génétiquement distincts.

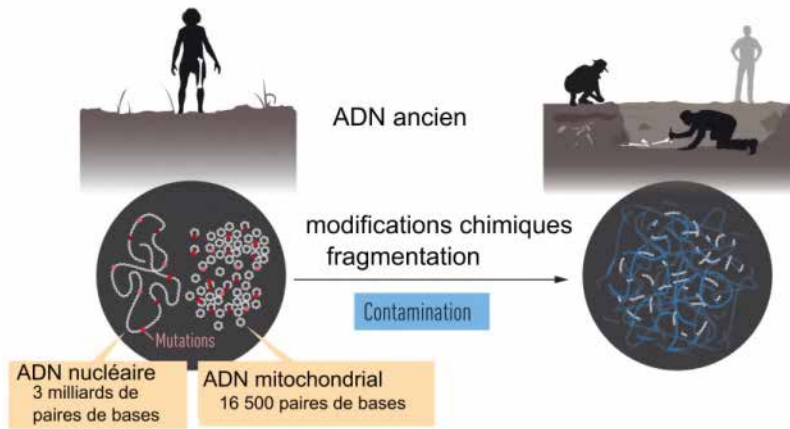


FIG. 1 – L'ADN est localisé dans deux compartiments différents de la cellule. L'ADN nucléaire contient la majeure partie de l'information génétique, tandis que le génome mitochondrial, beaucoup plus petit, est présent en milliers de copies. Après la mort, l'ADN se dégrade au fil du temps et il n'en reste finalement que de petites quantités. Il est également contaminé par de l'ADN provenant par exemple de bactéries et d'êtres humains contemporains.

Séquençage du génome de l'homme de Neandertal

Les analyses du petit génome mitochondrial n'ayant fourni que des informations limitées, Pääbo s'est attaqué à l'énorme défi que représentait le séquençage du génome nucléaire de l'homme de Neandertal. À cette époque, il s'est vu offrir la possibilité de créer un institut Max-Planck à Leipzig en Allemagne. Dans ce nouvel institut, Pääbo et son équipe ont constamment amélioré les méthodes d'isolement et d'analyse de l'ADN à partir de restes osseux archaïques. L'équipe de recherche a exploité les nouveaux développements techniques qui ont rendu le séquençage de l'ADN très efficace. Pääbo a aussi fait appel à plusieurs collaborateurs possédant une expertise en génétique des populations et dans l'analyse approfondie des séquences. Ses efforts ont été couronnés de succès. Pääbo a accompli ce qui semblait impossible et a pu publier la première séquence du génome de l'homme de Neandertal en 2010. Les analyses comparatives ont montré que l'ancêtre commun le plus récent des Néandertaliens et d'*Homo sapiens* vivait il y a environ 800 000 ans.

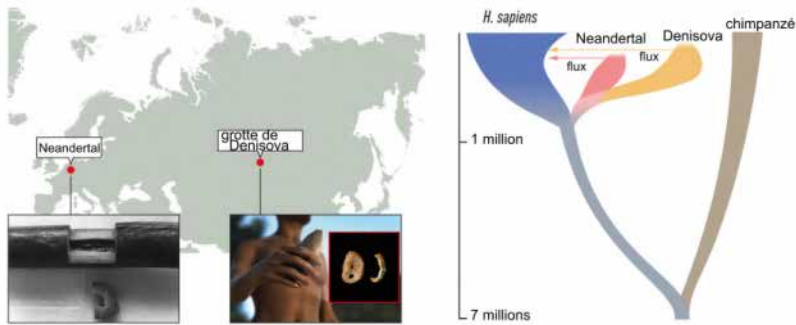


FIG. 2 – a) Pääbo a extrait l'ADN de spécimens d'os d'Hominien disparus. Il a d'abord obtenu un fragment d'os provenant de Neandertal en Allemagne, le site qui a donné le nom aux Néandertaliens. Plus tard, il a utilisé un os de doigt provenant de la grotte de Denisova dans le sud de la Sibérie, le site qui a donné son nom aux Dénisoviens. b) Arbre phylogénétique montrant l'évolution et les relations entre *Homo sapiens* et les Hominien disparus. L'arbre phylogénétique illustre également les flux génétiques découverts par Pääbo.

Pääbo et ses collègues ont ainsi pu étudier les relations entre les Néandertaliens et les hommes modernes de différentes régions du monde. Des analyses comparatives ont montré que les séquences d'ADN des Néandertaliens étaient plus semblables aux séquences des humains contemporains originaires d'Europe ou d'Asie qu'à celles des humains contemporains originaires d'Afrique. Cela signifie que les Néandertaliens et *Homo sapiens* se sont croisés au cours de leurs millénaires de coexistence. Chez les humains contemporains d'origine européenne ou asiatique, environ 1 à 4 % du génome provient des Néandertaliens (fig. 2).

Une découverte sensationnelle : Denisova

En 2008, un fragment d'os de doigt vieux de 40 000 ans a été découvert dans la grotte de Denisova dans le sud de la Sibérie. L'os contenait de l'ADN exceptionnellement bien conservé, que l'équipe de Pääbo a séquencé. Les résultats ont fait sensation : la séquence d'ADN était unique par rapport à toutes les séquences connues de Néandertaliens

et d'humains actuels. Pääbo avait découvert un hominien inconnu jusqu'alors, qui a été baptisé « homme de Denisova ». Des comparaisons avec des séquences d'humains contemporains provenant de différentes parties du monde ont montré qu'un flux génétique s'était également produit entre l'homme de Denisova et *Homo sapiens*. Cette relation a été observée pour la première fois dans les populations de Mélanésie et d'autres parties de l'Asie du Sud-Est, où les individus portent jusqu'à 6 % d'ADN de l'homme de Denisova.

Les découvertes de Pääbo ont permis de mieux comprendre l'histoire de notre évolution. À l'époque où *Homo sapiens* a migré hors d'Afrique, au moins deux populations d'Hominiens éteintes habitaient l'Eurasie. Les Néandertaliens vivaient dans l'ouest de l'Eurasie, tandis que les Dénisoviens peuplaient les parties orientales du continent. Au cours de son expansion hors d'Afrique et de sa migration vers l'est, *Homo sapiens* s'est métissé non seulement avec les Néandertaliens mais aussi avec les Dénisoviens (fig. 3).

La paléogénomique et sa pertinence

Grâce à ses recherches innovantes, Svante Pääbo a créé une discipline scientifique entièrement nouvelle, la paléogénomique. À la suite des premières découvertes, son groupe a achevé l'analyse de plusieurs autres séquences de génomes d'Hominiens éteints. Les découvertes de Pääbo ont permis de créer une ressource unique, qui est largement utilisée par la communauté scientifique pour mieux comprendre l'évolution et les migrations humaines. De nouvelles méthodes puissantes d'analyse des séquences indiquent que les Hominiens archaïques pourraient également s'être mélangés à *Homo sapiens* en Afrique. Toutefois, aucun génome d'hominien éteint en Afrique n'a encore été séquencé en raison de la dégradation accélérée de l'ADN archaïque dans les climats tropicaux.

Grâce aux découvertes de Svante Pääbo, nous comprenons aujourd'hui que des séquences de gènes archaïques de nos parents disparus influencent la physiologie des humains actuels. C'est le cas de la version dénisovienne du gène EPAS1, qui confère un avantage pour la survie en haute altitude et qui est répandu chez les Tibétains actuels. D'autres exemples sont les gènes néandertaliens qui affectent notre réponse immunitaire à différents types d'infections.

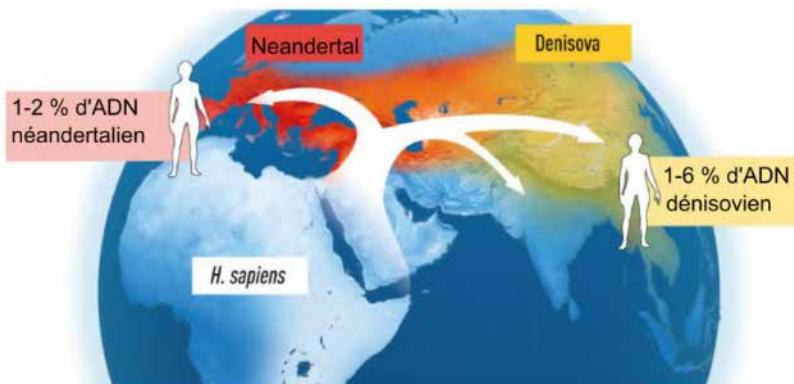


FIG. 3 – Les découvertes de Pääbo ont fourni des informations importantes sur la façon dont le monde était peuplé à l'époque où *Homo sapiens* a migré hors d'Afrique et s'est répandu dans le reste du monde. Les Néandertaliens vivaient à l'ouest et les Dénisoviens à l'est du continent eurasiatique. Des métissages se sont produits lorsque *Homo sapiens* s'est répandu sur le continent en laissant des traces qui demeurent dans notre ADN.

Qu'est-ce qui fait de nous des êtres humains uniques ?

Homo sapiens se caractérise par sa capacité unique à créer des cultures complexes, des techniques avancées et de l'art figuratif, ainsi que par sa capacité à traverser les eaux libres et à se répandre dans toutes les parties de notre planète (fig. 4). Les Néandertaliens vivaient également en groupes et avaient de gros cerveaux (fig. 4). Ils utilisaient également des outils, mais ceux-ci se sont très peu développés pendant des centaines de milliers d'années. Les différences génétiques entre *Homo sapiens* et ses plus proches parents disparus étaient inconnues jusqu'à ce qu'elles soient identifiées grâce aux travaux fondamentaux de Pääbo. Les recherches intensives en cours se concentrent sur l'analyse des implications fonctionnelles de ces différences dans le but ultime d'expliquer ce qui fait de nous des êtres humains uniques.

Le lauréat

Svante Pääbo est né en 1955 à Stockholm en Suède. Il a soutenu sa thèse de doctorat en 1986 à l'université d'Uppsala et a été postdocto-

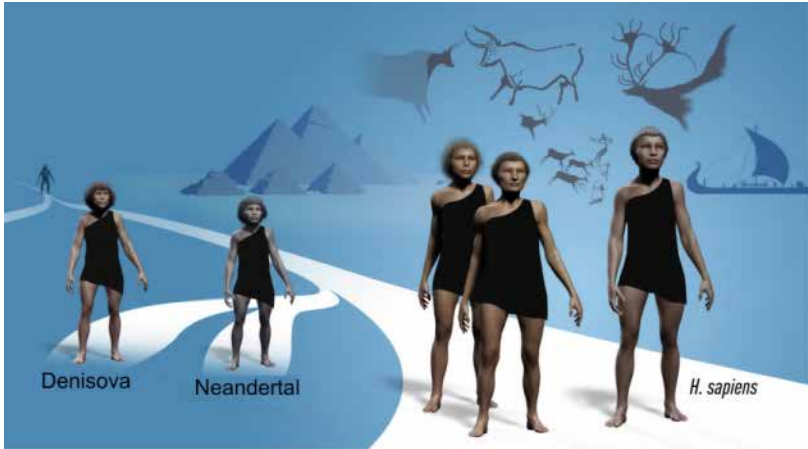


FIG. 4 – Les travaux novateurs de Pääbo permettent d'expliquer ce qui fait de nous des êtres humains uniques.

rant à l'université de Zurich en Suisse, puis à l'université de Californie à Berkeley aux États-Unis. Il est devenu professeur à l'université de Munich en Allemagne en 1990. Il a fondé en 1999 l'institut Max-Planck d'anthropologie évolutive à Leipzig en Allemagne, où il est toujours actif. Il est également professeur associé à l'Institut des sciences et technologies d'Okinawa au Japon.

Bibliographie

- PÄÄBO (Svante), *Néandertal : à la recherche des génomes perdus* (trad. F. Lise et P. Chemla), Arles, Actes Sud, 2017.

Les vaccins à ARN messenger

L'assemblée Nobel de l'institut Karolinska a attribué le prix Nobel de physiologie ou médecine pour l'année 2023 à Karikó Katalin et Drew Weissman

« pour leurs découvertes sur les modifications des bases nucléosidiques qui ont permis le développement de vaccins à ARN messenger efficaces contre la COVID-19 ».

Les découvertes des deux lauréats du prix Nobel ont été essentielles pour mettre au point des vaccins à ARN messenger efficaces contre la COVID-19 au cours de la pandémie qui a commencé au début de 2020. Grâce à leurs découvertes révolutionnaires, qui ont fondamentalement changé notre compréhension de la manière dont l'ARN messenger interagit avec notre système immunitaire, les lauréats ont contribué à la vitesse sans précédent de développement de vaccins pendant l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine de l'ère moderne.

Les vaccins avant la pandémie

La vaccination stimule la formation d'une réponse immunitaire à un agent pathogène particulier. Cela donne à l'organisme une longueur d'avance dans la lutte contre la maladie en cas d'exposition ultérieure. Il existe depuis longtemps des vaccins à base de virus tués ou atténués comme les vaccins contre la poliomyélite, la rougeole et la fièvre jaune. En 1951, Max Theiler a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour avoir mis au point le vaccin contre la fièvre jaune.

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire au cours des dernières décennies, des vaccins basés sur des composants viraux individuels, plutôt que sur des virus entiers, ont été mis au point. Des parties du code génétique viral, codant généralement pour des protéines présentes à la surface du virus, sont utilisées pour fabriquer des protéines qui stimulent la formation d'anticorps bloquant le virus. Les vaccins contre le virus de l'hépatite B et contre le papillomavirus humain en sont des exemples. Il est également possible de transférer des parties du code génétique viral dans un virus porteur inoffensif, un « vecteur ». Cette méthode est utilisée dans les vaccins contre le virus Ebola. Lorsque le vaccin à vecteur est injecté, la protéine virale sélectionnée est produite

dans nos cellules, ce qui stimule une réponse immunitaire contre le virus ciblé.

La production de vaccins à base de virus entiers, de protéines et de vecteurs nécessite une culture cellulaire à grande échelle. Ce processus gourmand en ressources limite les possibilités de production rapide de vaccins en réponse aux épidémies et aux pandémies. C'est pourquoi les chercheurs tentent depuis longtemps de mettre au point des techniques vaccinales indépendantes de la culture cellulaire, mais cela s'est avéré difficile.

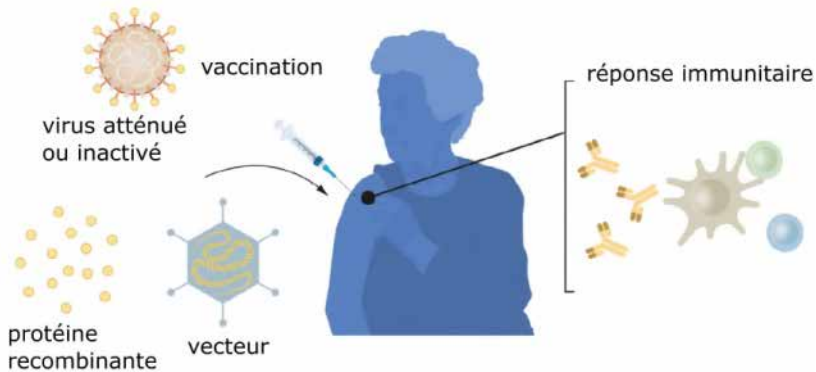


FIG. 1 – *Méthodes de production de vaccins avant la pandémie de COVID-19.*

Les vaccins à ARN messager : une idée prometteuse

Dans nos cellules, l'information génétique codée dans l'ADN est transférée à l'ARN messager, qui sert de modèle pour la production de protéines. Au cours des années quatre-vingt ont été introduites des méthodes efficaces de production d'ARN messager sans culture cellulaire, appelées « transcription in vitro ». Cette étape décisive a accéléré le développement des applications de la biologie moléculaire dans plusieurs domaines. L'idée d'utiliser les technologies de l'ARN messager à des fins vaccinales et thérapeutiques a également fait son chemin, mais des obstacles se dressaient sur cette voie. L'ARN messager transcrit in vitro était considéré comme instable et difficile à acheminer, ce qui nécessitait le développement de systèmes lipidiques porteurs sophisti-

qués pour encapsuler l'ARN messenger. En outre, l'ARN messenger produit *in vitro* provoquait des réactions inflammatoires. L'enthousiasme pour le développement de la technologie de l'ARN messenger à des fins cliniques était donc initialement limité.

Ces obstacles n'ont pas découragé la biochimiste hongroise Karikó Katalin, qui s'est consacrée à la mise au point de méthodes permettant d'utiliser l'ARN messenger à des fins thérapeutiques. Au début des années quatre-vingt-dix, alors qu'elle était professeur assistant à l'université de Pennsylvanie, elle est restée fidèle à sa vision de l'utilisation de l'ARN messenger à des fins thérapeutiques, bien qu'elle ait eu du mal à convaincre les financeurs de la recherche de l'importance de son projet. Un nouveau collègue de Karikó dans son université était l'immunologiste Drew Weissman. Il s'intéressait aux cellules dendritiques, qui jouent un rôle important dans la surveillance immunitaire et dans l'activation des réponses immunitaires induite par les vaccins. Stimulés par de nouvelles idées, ils ont rapidement entamé une collaboration fructueuse sur la manière dont différents types d'ARN interagissent avec le système immunitaire.

La percée

Karikó et Weissman ont remarqué que les cellules dendritiques reconnaissaient l'ARN messenger transcrit *in vitro* comme une substance étrangère, ce qui entraînait leur activation et la libération de molécules de signalisation inflammatoire. Ils se sont demandé pourquoi l'ARN messenger transcrit *in vitro* était reconnu comme étranger alors que l'ARN messenger provenant de cellules de mammifères ne suscitait pas la même réaction. Karikó et Weissman ont compris que certaines propriétés critiques devaient distinguer les différents types d'ARN messenger.

L'ARN contient quatre bases abrégées en A, U, G et C, qui correspondent aux lettres A, T, G et C de l'ADN, les lettres du code génétique. Karikó et Weissman savaient que les bases de l'ARN provenant de cellules de mammifères sont fréquemment modifiées chimiquement, alors que l'ARN messenger transcrit *in vitro* ne l'est pas. Ils se sont demandé si l'absence de bases modifiées dans l'ARN transcrit *in vitro* pouvait expliquer la réaction inflammatoire indésirable. Pour ce faire, ils ont produit différentes variantes d'ARN messenger, chacune présentant des altérations chimiques uniques de ses bases, qu'ils ont transmises à des cellules dendritiques. Les résultats furent frappants : la réaction

inflammatoire était pratiquement absente lorsque des modifications de bases étaient incluses dans l'ARN messenger. Il s'agissait d'un changement de paradigme dans notre compréhension de la manière dont les cellules reconnaissent et réagissent aux différentes formes d'ARN messenger. Karikó et Weissman ont immédiatement compris que leur découverte avait une signification profonde pour l'utilisation de l'ARN messenger comme traitement. Ces résultats fondamentaux ont été publiés en 2005, quinze ans avant la pandémie de COVID-19.

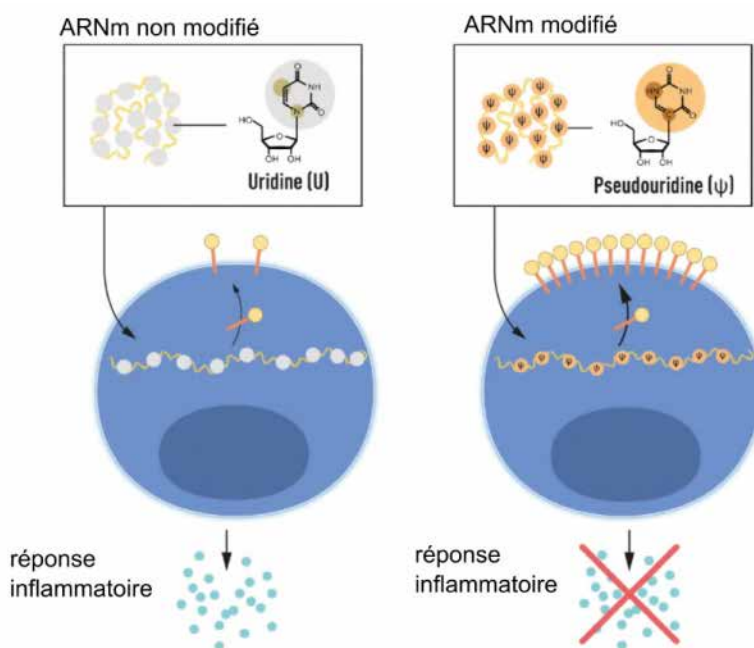


FIG. 2 – L'ARN messenger contient quatre bases différentes, abrégées en A, U, G et C. Les lauréats du prix Nobel ont découvert que l'ARN messenger avec des bases modifiées pouvaient être utilisé pour bloquer l'activation des réactions inflammatoires (sécrétion de molécules de signalisation) et augmenter la production de protéines lorsque l'ARN messenger est acheminé vers les cellules.

Dans d'autres études publiées en 2008 et 2010, Karikó et Weissman ont montré que l'administration d'ARN messenger produit avec des bases modifiées augmentait nettement la production de protéines par

rapport à l'ARN messenger non modifié. Cet effet est dû à la réduction de l'activation d'une enzyme qui régule la production de protéines. En découvrant que les modifications de bases réduisent les réponses inflammatoires et augmentent la production de protéines, Karikó et Weissman ont éliminé des obstacles critiques sur la voie des applications cliniques de l'ARN messenger.

Les vaccins à ARN messenger ont révélé leur potentiel

L'intérêt pour la technologie de l'ARN messenger a commencé à croître. En 2010, plusieurs entreprises travaillaient à la mise au point de cette méthode. Des vaccins contre le virus Zika et contre le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient ont été mis au point. Ce dernier est étroitement lié au SRAS-CoV-2. Après l'apparition de la pandémie de COVID-19, deux vaccins à ARN messenger modifié codant pour la protéine de surface du SRAS-CoV-2 ont été mis au point à une vitesse record. Des effets protecteurs de l'ordre de 95 % ont été rapportés et les deux vaccins ont été approuvés dès décembre 2020.

La flexibilité et la rapidité impressionnantes avec lesquelles les vaccins à ARN messenger peuvent être développés ouvrent la voie à l'utilisation de la nouvelle plate-forme pour des vaccins contre d'autres maladies infectieuses. À l'avenir, la technique pourrait également être utilisée pour acheminer des protéines thérapeutiques et traiter certains types de cancer.

Plusieurs autres vaccins contre le SRAS-CoV-2, basés sur des méthodologies différentes, ont également été rapidement introduits. Au total, plus de treize milliards de doses de vaccin contre la COVID-19 ont été administrées dans le monde. Les vaccins ont sauvé des millions de vies et évité des maladies graves à de nombreuses autres personnes, ce qui a permis aux sociétés de s'ouvrir et de revenir à des conditions normales. Grâce à leurs découvertes fondamentales sur l'importance des modifications des bases de l'ARN messenger, les lauréats du prix Nobel en 2023 ont contribué de manière décisive à ce développement transformateur au cours de l'une des plus grandes crises sanitaires de notre époque.

Les lauréats

Karikó Katalin est née en 1955 à Szolnok en Hongrie. Elle a obtenu son doctorat à l'université de Szeged en 1982 et a effectué un postdoc-

torat à l'Académie hongroise des sciences de Szeged jusqu'en 1985. Elle a ensuite fait un postdoctorat à l'université Temple à Philadelphie et à l'Université des sciences de la santé à Bethesda. En 1989, elle a été nommée professeur assistant à l'université de Pennsylvanie, où elle est restée jusqu'en 2013. Elle est ensuite devenue vice-présidente, puis vice-présidente principale de la société pharmaceutique BioNTech. Depuis 2021, elle est professeur à l'université de Szeged et professeur associé à la faculté de médecine de l'université de Pennsylvanie.

Drew Weissman est né en 1959 à Lexington dans le Massachusetts. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'université de Boston en 1987. Il a suivi une formation clinique à la faculté de médecine de l'université Harvard et a effectué un postdoctorat dans les Instituts nationaux de la santé. En 1997, Weissman a créé son groupe de recherche à la faculté de médecine de l'université de Pennsylvanie. Il est professeur pour la recherche sur les vaccins et directeur de l'institut de Pennsylvanie pour les innovations en matière d'ARN.

Bibliographie

- KARIKÓ (Katalin), *Ne jamais renoncer* (trad. A. Muchnik), Lausanne, Quanto, 2024.

Ce recueil présente la traduction en français des communiqués de presse publiés par l'institut Karolinska et la fondation Nobel depuis une cinquantaine d'années à l'occasion de la remise du prix Nobel de physiologie ou médecine. Étant donné le décalage temporel entre la découverte scientifique et l'attribution du prix Nobel, ce recueil donne donc un aperçu des principaux progrès dans ces domaines dans la deuxième moitié du XX^e siècle.