

Un prix Nobel pour le recyclage... cellulaire

MÉDECINE - Les travaux du Japonais Yoshinori Ohsumi ont permis d'élucider les mécanismes de l'autophagie, ce processus de dégradation et de recyclage qui permet à nos cellules de s'entretenir et de faire face aux stress. Son dysfonctionnement peut entraîner cancers, diabète...

La saison des Nobel 2016 s'est ouverte lundi 3 octobre avec le prix de physiologie ou de médecine attribué à un seul lauréat : le Japonais Yoshinori Ohsumi. Le biologiste de 71 ans, professeur au Tokyo Institute of Technology, est récompensé pour ses travaux sur l'autophagie, un mécanisme fondamental par lequel la cellule dégrade et recycle ses composants.

C'est dans les années 1950-1960 que des scientifiques ont commencé à décrire ce système. Yoshinori Ohsumi, impliqué dans ce champ de recherche à partir de la fin des années 1980, a d'abord travaillé sur des levures, chez lesquelles il a démontré l'existence de mécanismes d'autophagie en les affamant. Ensuite, en étudiant des milliers de mutants, toujours sur ce modèle de levure, il a mis en évidence 15 gènes-clés, appelés ATG (Autophagy Related Genes), impliqués dans ces processus. Ces découvertes majeures ont été publiées en 1992 dans le *Journal of Cell Biology* et, en 1993, dans *FEBS Letters*. Le biologiste a ensuite poursuivi ses travaux et montré que des mécanismes sophistiqués comparables sont à l'œuvre dans les cellules humaines. Il a aussi développé des modèles d'étude chez les rongeurs.

« C'est absolument mérité, Ohsumi est une référence dans le domaine, c'est lui qui, le premier, a découvert le mécanisme de l'autophagie, après des travaux extraordinaires », souligne Martine Biard-Piechaczyk, qui dirige l'équipe « Autophagie et infection » à Montpellier (CNRS). « Il s'agit d'un processus cellulaire de défense ancestral contre les infections et le manque de nutriments, qui constitue la première menace pour un organisme, explique-t-elle. Cela permet le recyclage de tout ce qui peut l'être pour rester en vie plus longtemps. »

En 2013, dans un article de *Cell Research* où il retraçait les grandes étapes de l'étude de l'autophagie, Yoshinori Ohsumi rappelait que le terme « autophagie » avait été inventé cinquante ans plus tôt par le Belge Christian de Duve, découvreur, en 1955, du lysosome (sorte de sac à enzymes), qui allait lui valoir le Nobel en 1974. Dans ce même texte, le Japonais soulignait que le recyclage était « une caractéristique intrinsèque de la vie » : il suffit d'un à deux mois pour que l'ensemble des protéines qui nous constituent soient remplacées « sans aucun changement dans notre apparence physique ». C'est ce processus dynamique vital qu'il a contribué à élucider.

Dégradation et recyclage sont à l'œuvre dans l'autophagie, qui met en jeu deux mécanismes principaux. Des vésicules capables d'entourer les constituants à dégrader (microbes ou éléments cellulaires défaillants) fusionnent avec un lysosome qui digère les déchets et permet ensuite leur réutilisation par la cellule.

« L'importante contribution d'Ohsumi va au-delà de l'autophagie et le prix Nobel qui le récompense fait le pendant à celui qui, en 2002, a salué la découverte de l'apoptose ou mort cellulaire, estime Patrice Codogno, chef de l'équipe « Autophagie,

dynamique membranaire, stress et cancer » (Institut Necker-Enfants malades, Inserm CNRS, université Paris-Descartes – Sorbonne-Paris-Cité). Il y a un parallèle entre ces travaux qui mettent en évidence les mécanismes moléculaires expliquant des phénomènes connus depuis des années. »

« On est loin d'avoir tout compris »

Essentielle au développement des organismes et au bon fonctionnement cellulaire, l'autophagie est soupçonnée de contribuer à nombre de pathologies en cas de dérèglement. « Elle joue un rôle protecteur contre les agressions des espèces réactives de l'oxygène, tels les radicaux libres, susceptibles d'endommager l'ADN et d'entraîner des cancers, note Patrice Codogno. Mais elle constitue également un facteur de maintien de la survie des cellules cancéreuses. Beaucoup de recherches portent sur la façon dont l'autophagie pourrait à la fois renforcer les défenses contre le cancer et être un mécanisme de résistance aux traitements anticancéreux. »

Ainsi, « parmi les gènes impliqués dans la progression tumorale figure le gène TOR. Quand la

protéine TOR, codée par ce gène, est active, l'autophagie est inhibée. Pour lutter contre la progression tumorale, il faut donc inactiver la protéine TOR, ce que fait la rapamycine, testée actuellement dans des essais cliniques », indique Muriel Priault (Institut de biochimie et génétique cellulaires, CNRS, Bordeaux). « Certains gènes impliqués dans les tumeurs, comme celui codant pour la protéine TOR, qui inhibe l'autophagie, est contré par la rapamycine. Cette voie fait l'objet d'essais cliniques, mais il faut être humble et ne pas penser qu'il suffit de cibler une seule protéine pour combattre le cancer. »

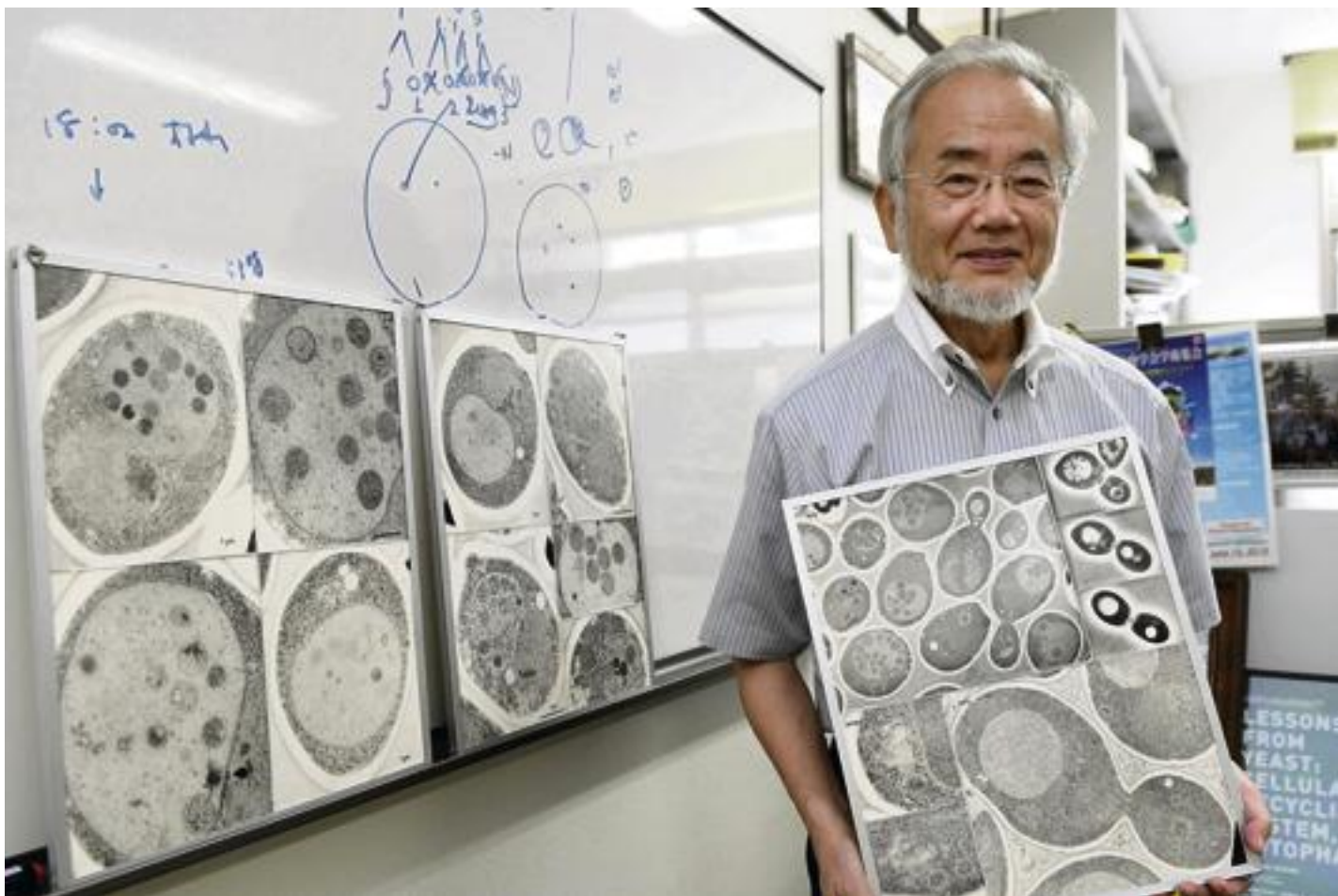
Ohsumi a aussi montré que l'inactivation de certains gènes de l'autophagie était responsable de maladies neurodégénératives chez des modèles animaux, rappelle Benjamin Dehay (Institut des maladies dégénératives, CNRS, Bordeaux). « Ces anomalies pourraient jouer un rôle important dans des pathologies comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson où existe une accumulation d'agrégats. » Avec le vieillissement, l'autophagie est progressivement inhibée « et des examens post mortem de tissu cérébral de

patients atteints de maladie neurodégénérative montrent une accumulation de marqueurs indiquant que l'autophagie ne fonctionnait pas bien », souligne le chercheur bordelais.

L'autophagie interviendrait également dans la dégradation des lipides et représenterait un mécanisme de protection contre le diabète et l'obésité. Tout comme elle assure une défense contre les agents microbiens. L'équipe de Martine Biard-Piechaczyk étudie ainsi son rôle dans l'infection par le VIH – « C'est très compliqué, et notamment sur les mécanismes de reconnaissance, on est loin d'avoir tout compris », relève-t-elle.

L'autophagie mobilise une communauté de recherche grandissante. Le Japon et les États-Unis sont clairement en tête dans la compétition internationale, « mais la France n'a pas à rougir », estime M^{me} Biard-Piechaczyk. Un Club francophone de l'autophagie (CFATG) réunit les principaux acteurs français, et un réseau européen est en voie de constitution. ■

HERVÉ MORIN, PAUL BENKIMOUN ET SANDRINE CABUT



Yoshinori Ohsumi, au Tokyo Institute of Technology de Yokohama, près de Tokyo, en juillet. AKIKO MATSUSHITA/AP

LE SIXIÈME LAURÉAT UNIQUE DEPUIS 1980

Unique lauréat du prix Nobel de physiologie ou de médecine cette année, le Japonais Yoshinori Ohsumi n'aura donc pas à partager les 8 millions de couronnes suédoises (835 000 euros) qui accompagnent la prestigieuse distinction, avec un ou deux autres corécipiendaires. Dans la déjà longue histoire des Nobel de médecine, décernés depuis 1901, cette situation est la plus fréquente : 38 des 96 prix ont été attribués à un seul lauréat. La récompense a couronné deux chercheurs à 32 reprises, et 36 fois trois lauréats.

Mais, ces dernières décennies, le comité Nobel a plus volontiers primé deux ou trois scientifiques qu'un seul, une évolution qui correspond probablement à celle de la science, de plus en plus collective. Ainsi, Yoshinori Ohsumi n'est que le sixième lauréat unique du prix Nobel de médecine depuis 1980, après l'Américaine

Barbara McClintock (gènes « sauveurs », 1983), le Japonais Susumu Tonegawa (anticorps, 1987), l'Américain Stanley Prusiner (découverte des prions, 1997), l'Allemand Günter Blobel (étiquetage et adressage des protéines, 1999) et le Britannique Robert Edwards (fécondation in vitro, 2010).

Trois personnes maximum

L'organisation Thomson Reuters, qui se prête au jeu des pronostics sur les Nobel depuis 2002, avait avancé en 2013 le nom de Yoshinori Ohsumi pour la catégorie physiologie/médecine. Deux autres noms étaient aussi cités : Noboru Mizushima, et Daniel Klionsky. Le premier est un élève d'Ohsumi, qui a notamment aidé à caractériser les protéines à l'œuvre dans l'autophagie. Quant à l'Américain Daniel Klionsky (université du Michigan), il étudie en particulier l'autophagie des mitochondries.

Les scientifiques interrogés par *Le Monde* saluent unanimement le professeur Ohsumi. Mais le comité Nobel a-t-il oublié d'autres acteurs-clés de ces recherches ?

« Effectivement, la question peut se poser, acquiesce Patrice Codogno (Institut Necker - Enfants malades). Il y a des chercheurs qui, en amont, ont eu des contributions décisives à l'échelle cellulaire, et d'autres qui, de façon quasi contemporaine à Yoshinori Ohsumi, ont permis des avancées significatives en termes génétiques, physiologiques et physiopathologiques... »

Le Nobel ne pouvant être attribué au maximum qu'à trois personnes, il est peut-être apparu difficile de sortir seulement deux autres lauréats incontestables sur le sujet de l'autophagie, suppute le spécialiste français. « Il n'en demeure pas moins qu'Ohsumi est, lui, incontournable », assure-t-il. ■

P. BE. ET S. CA.

