

détecter la présence d'un microbe et d'y répondre. Ces récepteurs lui permettent aussi de répondre aux lésions provoquées par les cancers. Mais des lésions non cancéreuses peuvent aussi induire une réponse immunitaire inappropriée au soi lésé. Et une activation excessive et persistante du système inné, que ce soit en réponse à des lésions du corps ou à des microbes, peut provoquer des maladies inflammatoires ou auto-immunes.

En 2011, le prix Nobel de médecine est décerné à Jules Hoffmann et Bruce Beutler pour leur découverte des récepteurs Toll et Toll-like. Ainsi qu'à Ralph Steinmann, de l'université Rockefeller, pour sa découverte en 1973 des cellules dendritiques – des cellules du système inné qui jouent un rôle essentiel dans l'activation du système adaptatif. Car les lymphocytes T ne répondront à un composé extérieur au corps que s'il leur est présenté par une cellule dendritique qui a elle-même répondu à des motifs moléculaires microbiens conservés. Et la cellule dendritique répondra différemment, selon que ces motifs moléculaires appartiennent à des microbes qui résident à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules, induisant ainsi une réponse protectrice appropriée du système adaptatif. Le système inné permet donc non seulement au système adaptatif de distinguer le non-soi infectieux du soi non infecté, mais aussi d'orienter la réponse du système adaptatif en fonction du mode de vie des microbes qui envahissent le corps, et de prévenir ou d'atténuer les réponses excessives ou inappropriées du système adaptatif.

À LA RENCONTRE DES BACTÉRIES

Notre système immunitaire inné ne répond pas seulement aux microbes qui envahissent notre corps en franchissant les barrières de notre peau ou de nos muqueuses digestive ou respiratoire. Il interagit aussi avec les microbes qui résident de l'autre côté de ces barrières, notamment avec les myriades de bactéries qui colonisent, dès notre naissance, l'intérieur de notre tube digestif, et qui constituent le microbiote. Ce dernier joue un rôle majeur dans notre digestion, notre métabolisme et la maturation de notre système immunitaire. Et notre système immunitaire inné exerce une influence, en retour, sur la composition et l'activité de notre microbiote. De ces interactions réciproques résulte une forme de symbiose dont la rupture peut provoquer des maladies inflammatoires de l'intestin, une obésité, un diabète, des maladies cardiovasculaires ou des cancers (*voir page 78*).

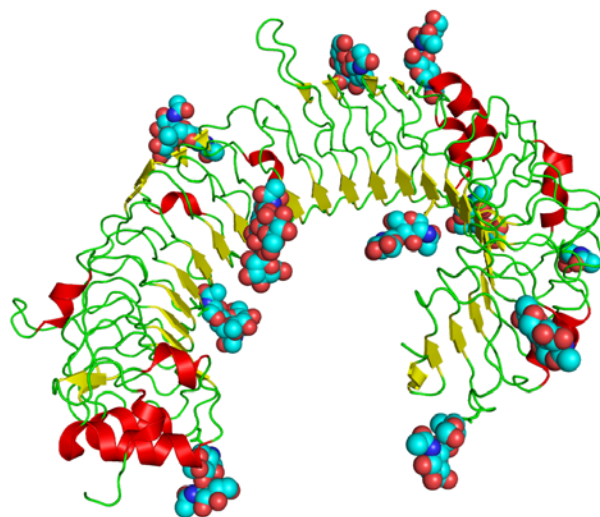
Le système immunitaire adaptatif, qui permet d'élaborer une réponse à mémoire spécifique de chaque microbe rencontré, a longtemps été considéré comme un raffinement apparu tardivement au cours de l'évolution du vivant. Mais, en 2007, il a été découvert que les bactéries aussi possèdent, en plus d'un système inné,

un système adaptatif – CRISPR-Cas – qui leur permet de se défendre notamment contre les virus qu'elles ont rencontrés. L'ADN des virus qui ont envahi la bactérie est découpé en petites portions, dont certaines demeurent stockées dans l'ADN de la bactérie: si le même virus pénètre à nouveau, cette portion est reconnue, et le virus est détruit. Et cette mémoire du système adaptatif des bactéries se transmet de génération en génération.

«La part vraiment intéressante de la recherche, disait François Jacob, c'est celle qu'on ne peut prévoir.» L'exploration des systèmes immunitaires n'a cessé d'enrichir notre vision du vivant. Elle a permis à la médecine d'élaborer des moyens radicalement nouveaux pour prévenir ou traiter des maladies: vaccins, greffes d'organes, traitements des allergies et des maladies inflammatoires, immunothérapie contre des cancers... Et c'est la découverte inattendue du système immunitaire adaptatif ancestral des bactéries – CRISPR-Cas – qui a permis l'élaboration des tout nouveaux outils moléculaires utilisés aujourd'hui pour modifier de manière extrêmement précise le génome de tout être vivant. ■

TOLL & CO

Ancrés dans les membranes de cellules du système immunitaire inné, les récepteurs dits de type Toll fixent, par l'intermédiaire de leur domaine extracellulaire (ici celui du récepteur TLR-3 humain), des motifs moléculaires communs à de nombreux microbes.

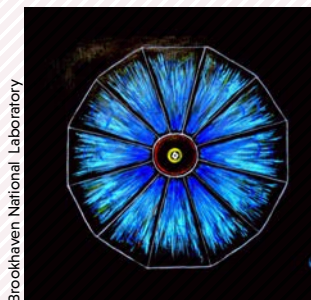


BIBLIOGRAPHIE

A. Poltorak *et al.*, **Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene**, *Science*, vol. 282, pp. 2085-2088, 1998.

B. Lemaitre *et al.*, **The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll*/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults**, *Cell*, vol. 86, pp. 973-983, 1996.

- Découverte de l'**interférence à ARN** p. 62
- On observe une **neurogenèse** chez l'humain adulte p. 64
- Preuve de la **conjecture de Kepler** sur les empilements de sphères p. 68
- Mise en évidence de l'**oscillation des neutrinos** p. 68
- Des observations montrent que l'**expansion de l'Univers s'accélère**
- Première **opération à cœur ouvert** assistée par robotique
- Preuve expérimentale de l'impact de l'**acidification des océans** sur les coraux



Brookhaven National Laboratory

- Création d'un **plasma quarks-gluons** au Cern
- **Canope et Héraklion-Thônis**, deux cités de l'Égypte ancienne, sont identifiées sous l'eau dans la baie d'Aboukir
- Le **système GPS** est utilisable par le grand public

1998

2000

1997

1999

2001

- Des physiciens conjecturent la **correspondance AdS/CFT**, qui relie certaines théories quantiques des champs à des théories de gravité quantique
- IBM commercialise un disque dur fondé sur l'**effet de magnétorésistance géante**



Eric Gaba / Wikimedia Commons, user: sting

- Essor des **modèles multiagents** en sciences sociales p. 69
- Sony commercialise **Aibo**, un chien robot de compagnie

- Publication d'une version partielle du **génom humain**
- Fondation de **Wikipedia**



© kenroh / Shutterstock.com

- 2006



- Preuve de la **conjecture de Poincaré** **p. 74**
- Observation de quatre nouveaux **satellites de Neptune**
- Découverte de **Toumaï** **p. 70**



- Obtention du **graphène** **p. 76**
- Confirmation de la présence d'**eau sur Mars** dans le passé

© NASA/JPL-Caltech/Univ. of Arizona

- Le lien entre **microbiote intestinal et obésité** est mis en évidence chez l'humain **p. 78**
- Début de l'**optogénétique**
- Un **mini-foie** est obtenu à partir de cellules souches humaines
- Première utilisation de la **microscopie à l'échelle de la molécule unique**
- Percée des méthodes d'**apprentissage profond** en intelligence artificielle **p. 100**

2002

2003

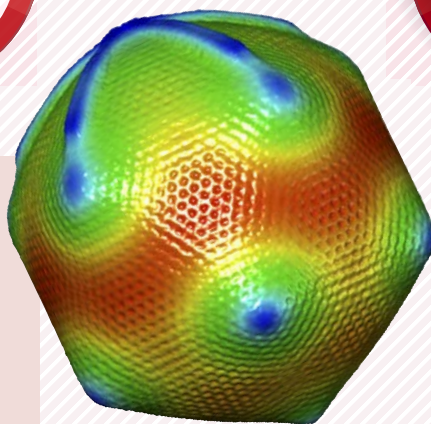
2004

2005

2006

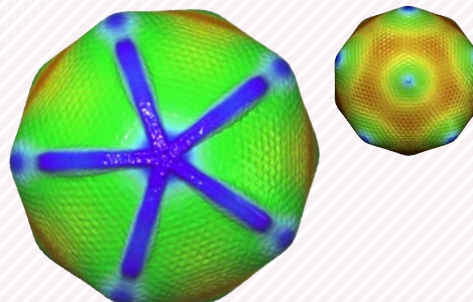


- Description d'un **virus géant**, nommé Mimivirus **p. 76**
- On met au jour dans une île indonésienne des fossiles d'un petit hominidé, **Homo floresiensis**
- Premier séquençage d'un **génom humain complet**
- La cartographie détaillée du rayonnement du fond diffus cosmologique révèle que **l'Univers est âgé de 13,7 milliards d'années**
- Observation de la **planète naine Sedna**, l'un des objets les plus lointains du Système solaire



C. Xiao et al., Plos Biol., 2009

- Première **greffe partielle du visage**
- Des neurones clés du système de localisation du cerveau, **les cellules de grille**, sont identifiés



L'interférence

1998 à ARN

Du nématode au médicament

L'ARN est bien plus qu'un intermédiaire de production des protéines. En 1998, un petit ver a révélé un monde à ARN d'une extraordinaire diversité dont l'exploration n'est sans doute pas terminée...

Il y a près de vingt ans, l'étude d'un petit ver d'environ un millimètre comptant seulement 959 cellules a mis en évidence un nouveau rôle de l'ARN : certaines molécules d'ARN dites double brin – constituées de deux brins complémentaires, comme l'ADN – interviennent dans la mise en silence des gènes. Au cours de ces travaux fondateurs, publiés en 1998 et récompensés en 2006 d'un prix Nobel, les biologistes américains Craig Mello et Andrew Fire ont injecté dans le ver nématode *Caenorhabditis elegans* de longues molécules d'ARN simple ou double brin d'environ 700 nucléotides, dont la séquence était identique à celle d'un gène du ver nommé *Unc-22*. Et là, surprise ! Les ARN double brin provoquaient des contractions musculaires chez les vers, anomalies qui avaient déjà été décrites lorsque la fonction du gène *Unc-22* était inhibée. En revanche, les ARN simple brin ne produisaient pas d'effet physiologique détectable. Seuls les ARN double brin apparaissaient donc capables d'inactiver la fonction du gène.

L'expérience a été reproduite sur d'autres gènes. À chaque fois, l'effet était spécifique du

gène ciblé et s'accompagnait de la disparition de l'ARN messager (l'intermédiaire de fabrication des protéines) correspondant. Fait étonnant, non seulement de faibles quantités d'ARN double brin suffisaient pour inhiber les gènes, mais les ARN double brin semblaient passer d'un tissu à l'autre : l'expression du gène ciblé s'éteignait parfois dans un tissu qui n'avait jamais été en contact avec les ARN double brin. Ce phénomène déconcertant a été nommé interférence à ARN. Il n'était pas sans rappeler des observations décrites auparavant chez les plantes où l'introduction d'un gène surnuméraire provoquait fréquemment son extinction (et non la production de la protéine qu'il codait), mais aussi, plus surprenant encore, celle du gène endogène...

DES ARN EXTINCTEURS

Des travaux ultérieurs, notamment chez la plante *Arabidopsis thaliana* et la drosophile, ont permis de lever le voile et de disséquer les mécanismes moléculaires sous-jacents. Les ARN double brin injectés dans les vers ou ceux provenant de l'expression aberrante du gène surnuméraire chez les plantes sont reconnus par une

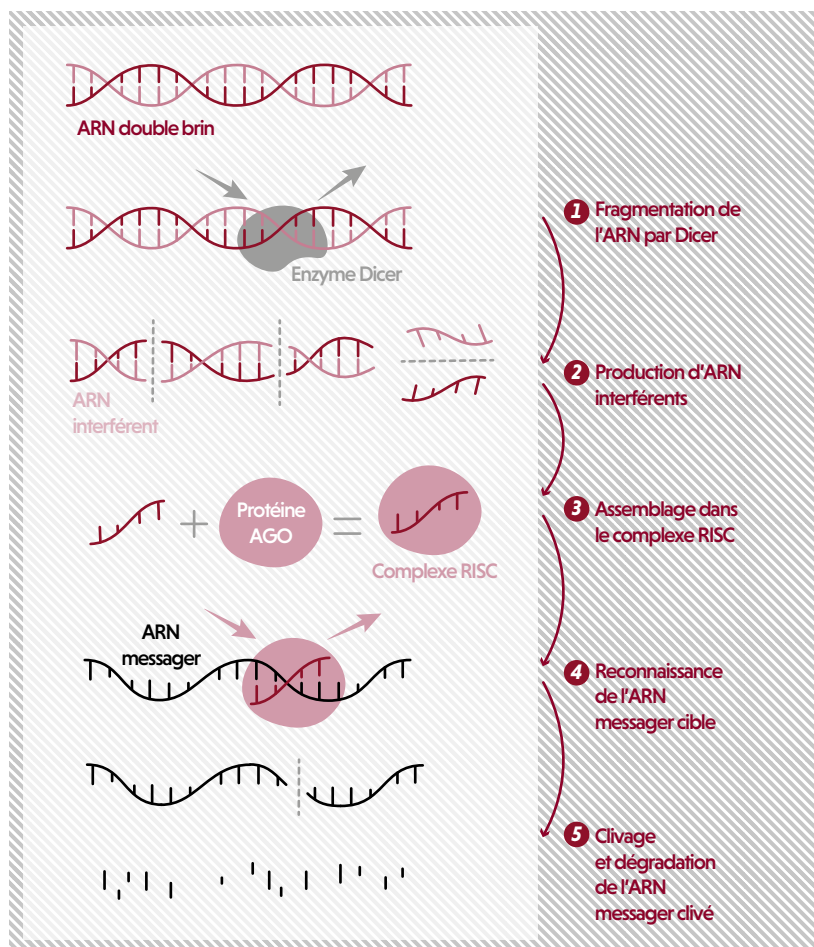
L'AUTEUR



JÉRÔME CAVAILLE
directeur de
recherche au CNRS,
dans le Laboratoire
de biologie
moléculaire
des eucaryotes,
à l'université
Toulouse III-
Paul-Sabatier

enzyme nommée Dicer qui les découpe en courts fragments appelés ARN interférents. Par la suite, les deux brins se séparent et s'associent à des protéines pour cliver l'ARN messager cible (voir la figure ci-contre). Chez certains organismes tels *C. elegans* ou *A. thaliana*, des enzymes amplifient aussi les ARN double brin, ce qui renforce l'efficacité de l'extinction généralisée du gène cible.

Aujourd'hui, on sait que les cellules produisent, sans l'aide du chercheur, une multitude de petits ARN apparentés aux ARN interférents : ils résultent tous de la fragmentation de longues molécules d'ARN et guident, *via* le jeu des appariements complémentaires, le recrutement de protéines sur d'autres ARN, voire sur l'ADN. Par exemple, on a observé chez divers organismes que lors d'une infection virale, les virus dont le génome est constitué d'ARN double brin sont dégradés par Dicer et que les ARN interférents ainsi produits protègent les cellules en dégradant les ARN messagers viraux. Cela est particulièrement important chez les plantes, où une véritable course à l'armement s'est installée entre cellule hôte et agent pathogène, comme en témoigne la capacité de certains virus à produire des protéines capables d'inhiber l'interférence à ARN. Autre exemple, dans les cellules sexuelles, de petits ARN (les piARN) dégradent les parasites génomiques (transposons) et modifient la structure de la chromatine autour de leurs gènes afin de les empêcher de « sauter » d'un endroit à un autre le long des chromosomes.



DES MICROARN RÉGULATEURS

Ces exemples suggèrent qu'une fonction majeure de l'interférence à ARN est de limiter les effets des séquences génétiques exogènes. Des mécanismes apparentés à l'interférence à ARN sont néanmoins aussi impliqués dans la régulation de gènes endogènes. Les microARN, notamment, sont de petits fragments d'ARN capables de bloquer la traduction de nombreux ARN messagers en limitant leur reconnaissance par les ribosomes – les structures qui gèrent cette traduction. Les microARN orchestrent ainsi divers aspects de la différenciation et du maintien de l'identité cellulaire. Certains, notamment chez les plantes, déclenchent même la dégradation de l'ARN messager cible, comme des ARN interférents. Enfin, chez la levure *Schizosaccharomyces pombe*, des ARN interférents participent à la formation de régions chromosomiques – les centromères – impliquées dans la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire.

Inactiver la fonction d'un gène chez les mammifères était souvent peu reproductible et très chronophage. Aujourd'hui, c'est à la portée de n'importe quel étudiant, en introduisant dans les cellules en culture un ARN interférent artificiel dirigé contre l'ARN messager du gène ciblé. L'intérêt est évident en recherche fondamentale lorsqu'il s'agit d'inférer la fonction d'un gène.

L'interférence à ARN fait aussi l'objet d'essais cliniques visant à développer une nouvelle classe de médicaments, qu'il s'agisse d'inactiver un gène favorisant la multiplication anarchique des cellules tumorales, de bloquer la réplication d'un virus ou de moduler l'expression anormale d'un gène dans certaines maladies génétiques... La route reste cependant longue tant des obstacles techniques et conceptuels persistent. Il faut bien sûr identifier l'ARN interférent le plus stable et performant *in vivo*, mais aussi limiter sa toxicité, réduire ses effets non spécifiques et améliorer son ciblage vers le tissu visé.

D'une manière générale, la découverte de l'interférence à ARN a révélé l'importance des molécules d'ARN dans la régulation de l'activité des gènes. Ce fut un réel chamboulement à une époque où les ARN étaient encore trop souvent perçus comme de simples molécules intermédiaires lors du décodage de l'information génétique par le ribosome. Aujourd'hui, il existe un énorme engouement pour identifier et disséquer le mode d'action des ARN dits non codants. On estime que le répertoire de ces ARN produits dans une cellule humaine, qu'ils soient interférents ou non, est bien plus complexe que celui des ARN messagers, ce qui laisse présager la découverte de nouvelles fonctions. Et tout cela grâce à un simple petit ver... ■

Le principe de l'interférence à ARN est le suivant : une enzyme, Dicer, reconnaît les ARN double brin et les coupe en courts fragments, les ARN interférents (1). Les deux brins de ces ARN se séparent alors (2) et s'associent à une protéine, Ago, formant un complexe, RISC (3). Au sein de RISC, le brin d'ARN interférent s'apparie avec la région de l'ARN messager cible dont il est complémentaire (4) et la protéine Ago clive celui-ci dans cette région, ce qui entraîne sa destruction (5).

BIBLIOGRAPHIE

A. Fire et al., **Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans***, *Nature*, vol. 391, pp. 806-811, 1998.

ALAIN PROCHIANTZ

dirige le Centre
interdisciplinaire de
recherche en biologie,
au Collège de France, à Paris,
où il est aussi professeur,
titulaire de la chaire Processus
morphogénétiques.

1998



La plasticité est l'essence du cerveau

En 1998, des neurobiologistes montrèrent que des neurones naissent continuellement dans certaines régions du cerveau humain adulte. Mais la plasticité cérébrale n'a-t-elle que des avantages ? La réponse d'Alain Prochiantz.