

Médecine

L'autophagie, ou comment s'autodigérer pour survivre

Le prix Nobel de médecine 2016 a été attribué au Japonais Yoshinori Ohsumi pour ses travaux sur l'autophagie, le mécanisme par lequel une cellule s'autodigère, voire s'autodétruit, pour protéger l'organisme.

Certes, il faut manger pour survivre. «S'automanger» pour survivre est une autre histoire. Ce processus, nommé autophagie, permet à une cellule de consommer et de recycler ses propres composants quand les conditions extérieures sont néfastes, voire de se détruire quand elle est malade. Le prix Nobel 2016 a été attribué au Japonais Yoshinori Ohsumi, de l'Institut de technologie à Tokyo, qui a étudié les mécanismes de l'autophagie.

Quand une cellule eucaryote – avec un noyau, comme celles des animaux, des plantes ou les levures – vient à manquer de nutriments, elle s'adapte en dégradant

Nobel de médecine en 1974. Dans ces vésicules acides, des enzymes digestives découpent et détruisent toutes sortes de molécules : protéines, lipides, sucres, constituants du matériel génétique...

Or dans les années 1960, d'autres scientifiques observent dans les cellules la présence de vésicules dont le contenu est dégradé suite à leur fusion avec le lysosome. Ce sont les transporteurs des éléments cellulaires à détruire, ou autophagosomes. L'autophagie se déroule ainsi en deux étapes : quand un autophagosome se forme dans la cellule, il enferme des éléments à détruire ou toxiques, puis fusionne avec le lysosome qui les digère. Les

eucaryotes. Mais à l'époque, on ignorait si l'autophagie existait chez la levure, cette cellule étant si petite qu'il était impossible de distinguer ses constituants au microscope.

Ohsumi a alors raisonné «à l'envers» : il a décidé de stopper le processus d'élimination des autophagosomes par les lysosomes. Pour ce faire, il a créé des levures mutantes dont les vacuoles sont dépourvues d'enzymes digestives, et il les a privées de nourriture afin qu'elles déclenchent l'autophagie pour recycler leurs composants et survivre. Ainsi, en quelques heures, dans les levures affamées, il a observé des dizaines d'autophagosomes s'accumulant dans les lysosomes devenus de plus en plus gros. Ohsumi venait de prouver l'existence de l'autophagie dans les levures, et surtout, il pouvait maintenant étudier les gènes impliqués dans ce mécanisme.

Quand des mutations sont introduites aléatoirement dans les gènes de la levure (à l'aide d'une substance nommée mutagène), si l'un des gènes de l'autophagie est affecté, les autophagosomes ne s'accumulent plus dans les lysosomes, qui ne sont alors plus visibles au microscope. Avec cette méthode, Ohsumi a pu identifier 15 gènes essentiels à l'autophagie. Il a ensuite caractérisé les protéines correspondantes : toutes participent à la naissance et à la croissance de l'autophagosome. Le chercheur japonais a publié ces résultats en 1992. Depuis, plusieurs équipes ont montré que les mêmes acteurs interviennent dans les cellules humaines.

Quel est l'intérêt d'un tel mécanisme de recyclage ? On sait désormais que l'autophagie participe à de nombreuses fonctions cellulaires. En cas de stress ou de privation de nourriture, elle permet à la cellule de récupérer rapidement du carburant

en attendant de meilleures conditions. En cas d'infection par une bactérie ou un virus, l'autophagosome peut «attraper» l'agent étranger, alors détruit dans les lysosomes. De même, lorsqu'un élément de la cellule devient délétère, toxique, ou arrive en fin de vie, l'autophagie permet de faire le ménage. Elle jouerait ainsi un rôle dans le vieillissement cellulaire, et deviendrait moins efficace avec l'âge.

Pistes de traitement

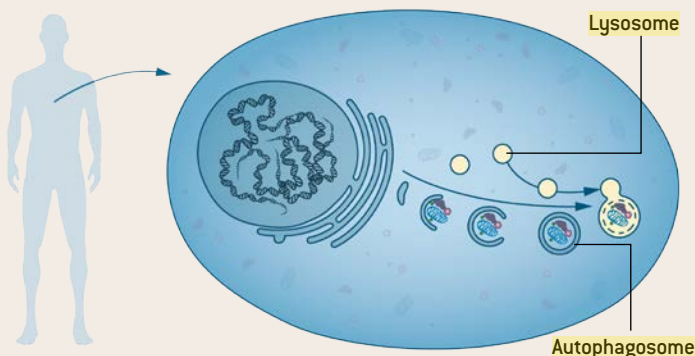
Ce processus contribue également au développement embryonnaire. On a montré qu'il est essentiel à la survie des souris juste après leur naissance. En effet, les bébés ne reçoivent plus de nutriments de leur mère dès que le placenta se détache, de sorte que l'autophagie est nécessaire à la survie dans différents organes, comme le cœur ou le poumon. De plus, l'absence d'autophagie entraîne l'accumulation d'agrégats protéiques dans les cellules, notamment celles qui ne se divisent pas ou peu, comme les neurones et les cellules du foie. Par ailleurs, la prolifération d'autophagosomes non dégradés par les lysosomes est une caractéristique commune à différentes pathologies : les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Creutzfeldt-Jakob et la chorée de Huntington. Dans les neurones des malades, l'autophagie pourrait être moins efficace. On a aussi lié ce processus à différents types de cancers.

De sorte qu'aujourd'hui, on cherche de nouvelles molécules thérapeutiques qui moduleraient l'autophagie. Si l'autodigestion, pour survivre ou mourir, est mise à l'honneur cette année, les chercheurs n'ont pas fini de l'explorer.

Bénédicte Salthun-Lassalle

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2016/press.html

© Nobel Prize



Quand un autophagosome se forme dans la cellule, il enferme des éléments à détruire, puis fusionne avec le lysosome qui les digère.

des éléments intracellulaires afin d'assurer ses fonctions vitales. Et quand elle est infectée ou cancéreuse, elle peut de même éliminer ses constituants défectueux ou toxiques, voire s'autodétruire, afin de protéger l'organisme entier. Pour ce faire, elle s'autodigère par autophagie. Ce mécanisme est impliqué dans plusieurs pathologies : cancers, maladies neurologiques et infectieuses.

Parmi les éléments essentiels de l'autophagie : les lysosomes, des compartiments cellulaires spécialisés dont la découverte avait valu au Belge Christian de Duve le prix

molécules obtenues sont ensuite libérées dans la cellule pour être éventuellement réutilisées. La cellule s'autoentretient et se régénère de cette façon, notamment si elle manque momentanément d'énergie ou de nutriments.

En ouvrant son laboratoire en 1988, Yoshinori Ohsumi s'est surtout intéressé à la dégradation des protéines dans les vacuoles de levures, qui correspondent aux lysosomes des cellules humaines. La levure est un des modèles expérimentaux les plus utilisés pour identifier les gènes impliqués dans le fonctionnement des cellules