

veillance active», protocole précis qui peut être proposé dans certaines formes localisées et peu évolutives. En alternance avec la voix de la faculté, Ralph Blum raconte de son côté ses deux décennies de cohabitation avec le cancer. Si le suivi presque au jour le jour de son taux de PSA (marqueur sanguin des tumeurs prostatiques) et le récit de ses expériences un peu extrêmes (exploration de médecines très alternatives, notamment) rendent parfois la lecture fastidieuse, son point de vue en miroir amène d'autres éléments tout aussi instructifs.

Quid du débat sur le dépistage de ce cancer? « *Le dosage du PSA n'est pas en soi le problème, estime Mark Scholz. Le vrai souci est la réaction exagérée des médecins et des patients à l'information apportée par ce taux. La solution n'est pas de le contrôler moins souvent, mais de convaincre les médecins d'adopter une approche plus modérée lorsqu'ils conseillent une biopsie dès que le*



Une cellule tueuse mutante à l'assaut des virus

Une équipe française a obtenu des souris plus robustes en modifiant des patrouilleurs immunitaires

C'est une nouvelle piste, originale et inattendue, pour lutter contre les infections virales. En ciblant des cellules de la première ligne de défense de l'organisme, les lymphocytes NK (Natural Killer), l'équipe française d'Eric Vivier et Sophie Ugolini (Inserm, CNRS, université Aix-Marseille) a réussi à rendre des souris résistantes à des virus, mais aussi à stimuler les propriétés antitumorales de ces cellules tueuses.

Leurs résultats, publiés dans la revue *Science* datée du 20 janvier, sont d'autant plus paradoxaux qu'ils ont été obtenus en neutralisant un des principaux facteurs d'activation de ces cellules immunitaires. Un peu comme si des ingénieurs étaient parvenus à augmenter la vitesse d'une voiture non pas en supprimant le frein, mais l'accélérateur!

Le système immunitaire n'en finit pas de surprendre les chercheurs. En 2011, trois scientifiques qui ont contribué à révolutionner sa compréhension ont d'ailleurs été récompensés par le prix Nobel de médecine. Le Français Jules Hoffmann et l'Américain Bruce Beutler ont été couronnés pour leurs travaux sur l'immunité

innée – première ligne de défense – et le Canadien Ralph Steinman pour sa mise en évidence des cellules dendritiques, impliquées dans le lien entre immunité innée et adaptative – de deuxième ligne. Jusqu'à ces dernières années, aucun de ces trois chercheurs n'avait travaillé sur les cellules NK, identifiées au milieu des années 1970.

Avec leurs découvertes cruciales sur ces lymphocytes, publiées dans *Science*, les chercheurs du centre d'immunologie de Marseille-Luminy et le Nobel Bruce Beutler, également signataire de l'article, ouvrent une nouvelle brèche dans la connaissance de nos mécanismes intimes de défense.

Dans des travaux précédents, Eric Vivier, qui travaille depuis une vingtaine d'années sur les cellules NK, avait contribué à élucider le rôle et le fonctionnement de ces lymphocytes tueurs. Ces cellules qui patrouillent sans relâche dans l'organisme sont capables de repérer les cellules malades (cancéreuses ou infectées) et de les éliminer par un système d'attaque directe. Elles sécrètent par ailleurs des messagers chimiques, les cytokines, qui stimulent la réponse immunitaire de

deuxième ligne par les lymphocytes B et T. « *Les cellules NK distinguent les cellules normales des cellules malades grâce à des radars de surface, qui sont de deux types : des récepteurs activateurs et inhibiteurs. Un équilibre se fait en permanence entre les deux en fonction des signaux reçus, comme un système de balance* », explique le professeur Vivier.

« De surprise en surprise »

Partant de cette base, l'équipe a commencé il y a trois ans un vaste programme visant à étudier, grâce à une méthode de criblage génétique, l'effet de mutations sur les cellules NK de souris. Au total, plus de 30 000 mutations ponctuelles de l'ADN ont ainsi été explorées, dans une population de 4 000 souris. Et dans cet océan de mutations, les chercheurs ont pêché une belle perle : un gène dont l'inactivation conduit à augmenter les performances des cellules NK.

« *Nous sommes allés de surprise en surprise, s'enthousiasme le professeur Vivier. La première a été de découvrir une mutation qui aboutit non pas à une perte de fonction, comme c'est souvent le cas, mais*

à une augmentation de fonction. En effet, nous avons infecté des souris mutantes pour ce gène par un virus équivalent au cytomégalo virus (CMV) humain, et il ne s'est rien passé, alors que les souris témoins sont toutes mortes en huit jours. »

Emilie Narni-Mancinelli, première signataire de l'article, a ensuite répété l'expérience avec deux souches de virus grippeux, aboutissant à la même réponse : les animaux mutés étaient devenus insensibles à cette infection. Par ailleurs, les cellules NK des souris avec cette mutation – qui conduit au blocage d'un récepteur appelé NKp46 – se sont révélées plus performantes pour lutter contre les cellules tumorales. Cerise sur le gâteau, les chercheurs ont réussi à reproduire les effets de la mutation en bloquant ce même récepteur par des anticorps monoclonaux, ouvrant ainsi une voie inédite pour traiter des infections virales.

Ils envisagent maintenant d'évaluer le potentiel de cette approche pour prévenir les complications infectieuses dans les suites d'une greffe de moelle, où le système immunitaire est très affaibli. ■

S. CA.

de la longévité
Des chercheurs américains ont identifié un ensemble de profils génétiques associés à une longévité exceptionnelle, en étudiant plus de 800 centenaires. Au total, près de 300 variants génétiques (SNP) ont été comparés chez ces centenaires et des témoins. Ce modèle permet de prédire la longévité avec une fiabilité de 60 % à 85 %. Les auteurs avaient publié leurs résultats dans *Science* en juillet 2010, puis rétracté l'article pour des problèmes méthodologiques qu'ils ont corrigés depuis.

► S. Paola et al., *PLoS ONE*, janvier

Génétique Des chiens ont aidé à débusquer une maladie rare

En étudiant les gènes de chiens de la race des golden retrievers, une équipe française a remonté la piste d'une maladie rare de la peau, l'ichtyose congénitale récessive. Cette pathologie, dont il existe plusieurs formes, se caractérise par une sécheresse excessive et un épaississement de la peau, qui forme des écailles. Les golden retrievers étant très souvent porteurs d'ichtyose congénitale, il a suffi de 40 individus aux généticiens pour localiser et identifier le gène responsable, appelé PNPLA1. Des mutations de ce gène ont ensuite été retrouvées chez six malades, issus de deux familles.

► André Catherine et al., « *Nature Genetics* », janvier

Astronomie Avis de décès pour la sonde martienne Phobos-Grunt

Lancée le 8 novembre 2011, la sonde martienne russe Phobos-Grunt est retombée dans le Pacifique, dimanche 15 janvier. Outre le défaut de fabrication, les autorités russes explorent la possibilité que l'activité d'un radar américain dans les îles Marshall ait pu endommager involontairement le système de bord. En 2011, cinq lancements russes ont échoué. Revenant sur cette année noire le 10 janvier, le directeur de Roskosmos, Vladimir Popovkine, avait évoqué un complot étranger pour expliquer la perte de certains appareils.