

Deux notices sur les prix Nobel de 1976 et 1997 en physiologie ou médecine

1976 Nobelpreis für Medizin

Baruch Samuel Blumberg
Daniel Carleton Gajdusek

Die beiden Amerikaner erhielten den Nobelpreis für die Entdeckung »neuer Mechanismen bei der Entstehung und Verbreitung von Infektionskrankheiten«.





Diese mikroskopische Aufnahme zeigt ein Schafshirn, das von der mit BSE verwandten Träberkrankheit Scrapie zerstört wurde. Daniel Gajdusek forscht mit dem Übertragungsmöglichkeiten der Krankheit auf den Menschen. Sie wurde von Stanley Prusiner (Nobelpreis 1997) mit der Erforschung von BSE fortgeführt.

Bei der Verleihung des Nobelpreises für Physiologie und Medizin des Jahres 1976 kam die Tropenmedizin zu Ehren. Und für die Arbeiten der Laureaten Blumberg und Gajdusek spielten deren lange Aufenthalte in Südamerika, Australien und Neuguinea eine bestimmende Rolle. Beide haben zudem eine weitere Gemeinsamkeit in ihrer Ausbildung, da sie zunächst Mathematik und Physik studierten, ehe sie sich dem biomedizinischen Bereich zuwandten.

Ihre Arbeiten betreffen die Untersuchung physiologischer Besonderheiten, die in abgelegenen Ländern beobachtet wurden, sowie die Anwendung der dort gewonnenen Kenntnisse zum besseren Verständnis von bereits bekannten Krankheiten in Europa und den USA. Von einem erkenntnistheoretischen Standpunkt her ist die Tragweite der beiden Entdeckungen gleichwohl nicht dieselbe.

Vom Australia-Antigen zum Hepatitis-B-Virus

Seit dem Ende der 1940er-Jahre studiert Blumberg Parasitologie. Dies führt ihn nach Südamerika. Dort unternimmt er erste epidemiologische Untersuchungen über die Malaria und studiert die erblichen Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber der Krankheit, denn es erkrankten nur bestimmte Gruppen an speziellen Charakteristika der Krankheit.

1955 begibt er sich nach Oxford, um dort Biochemie zu studieren. Er promoviert 1957 und bricht, angebunden an die US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) nach Nigeria auf. Blumberg tritt 1964 in das Krebsforschungsinstitut von Philadelphia (Fox Chase Cancer Center) ein, wo er die Bluteiweiße untersucht. Er behandelt einen Hämophiliepatienten mit Proben, die er von seinen zahlreichen Reisen mitgebracht hat. Bei den Blutuntersuchungen dieses Patienten beobachtet er die Reaktion eines Antikörpers mit einem bestimmten Antigen, das von einem Hepatitis-erkrankten australischen Aborigine stammt. Dieses nennt er das »Australia-Antigen«. 1967 zeigt er, dass sich dieses Antigen auf der Oberfläche eines der Hepatitis-Viren befindet.

Erst einige Jahre später wird dieses Virus als das Hepatitis-B-Virus identifiziert, das durch Blut übertragbar ist (im Gegensatz zum Hepatitis-A-Virus). Durch eine genetische Bevölkerungsstudie zeigt Blumberg, dass ungefähr 0,1 Prozent der weißen Bevölkerung der USA Träger dieses Antigens sind. Da es sich bei ihnen um potentielle Träger der Krankheit handelt, bemüht sich Blumberg mit dem Mikrobiologen Irving Millman um die Entwicklung eines Tests zum Nachweis des Antigens. Die Infektionen durch Transfusion werden in der Folge drastisch reduziert und sie erarbeiten einen Impfstoff zum Schutz der Bevölkerungen Asiens und Afrikas.

Blumbergs Arbeiten über das Hepatitis-B-Virus beruhen auf einer interdisziplinären Herangehensweise, für die auch seine Professorentätigkeit für Humangenetik und Anthropologie Beleg sind. Der äußerst reiseleidende Wissenschaftler kokettierte: »Die Virologen sagen, ich sei nicht wirklich ein Virologe. Die Genetiker sagen, ich sei nicht wirklich ein Genetiker. Tatsächlich halte ich mich für einen klinischen Forscher.«

Kurz: »Das große Zittern«

Auch Gajdusek präsentiert sich als Globetrotter-Wissenschaftler. Nach dem Studium geht er 1951 als Virologe zur Armee. Dort beginnt er mit dem Reisen. Er besucht alle Kontinente und erweitert seine Verbindungen durch seine Angliederung an das Institut Pasteur in Teheran.

Den Nobelpreis teilt er sich mit Blumberg für seine Forschungen in Neuguinea. Seit 1955 verfügte die USA dort über eine medizinische Beobachtungsstation. Eine Krankheit war besonders spektakulär und ein wenig untypisch, da sie lediglich den ansässigen Fore-Stamm betraf. Vor allem die Frauen und Kinder des Stammes starben in weniger als einem Jahr an »Kurus«, was in ihrer Sprache »Zittern« bedeutet. Neben dem Zittern waren die ersten Symptome Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen. Allgemein folgte darauf Geisteschwäche. Als die Krankheit 1957 gemeldet wurde, war Gajdusek gerade in Melbourne und beschloss, ein Jahr auf Neuguinea zu verbringen, um dort diese Krankheit und ihre Ursachen zu studieren.

Er fand heraus, dass die Krankheit in Verbindung mit kannibalistischen Akten zur Ehrung der Toten stand. Die Männer verspeisten vornehmlich das Muskelfleisch der Opfer und ließen Frauen und Kindern die übrigen Stücke, darunter das Hirn. Gajdusek entnahm Gewebeproben und schickte sie nach Australien, wo die Ähnlichkeit der Beschädigungen mit denen bei einer Schafserkrankung bemerkt wurde, der Scrapie (aus dem Englischen »to scrape« für kratzen, scharren; Anspielung auf das Verhalten der Schafe). Die Inkubationszeit von Scrapie beträgt Jahre, dasselbe nahm man für die Schimpansen an, die mit dem kranken Material geimpft wurden. 1965, zwei Jahre nach der Impfung des ersten Schimpansen, zeigten sich bei diesem erste Störungen. Die Untersuchung des Gehirns ergab dieselben Beschädigungen. Die Impfung mit einer Hirnprobe führte zu einer Übertragung der Krankheit. Dies konnte auch für die Impfung mit Hirnproben von Verstorbenen der Creutzfeld-Jakob-Krankheit festgestellt werden. Experimente belegten die außerordentliche Widerstandskraft des ursächlichen Erregers gegenüber physikalischen und chemischen Einwirkungen: er widerstand der Gefrier-trocknung und einer dreißigminütigen Erhitzung auf 85 °C.

Gajduseks Arbeiten gaben vor allem den Anstoß zu erkenntnistheoretischen Überlegungen zur Natur von Infektionen, die von Stanley Prusiner (Nobelpreis 1997) fortgeführt wurden. Mit der Identifikation des Hepatitis-B-Virus, noch zu Beginn des dritten Jahrtausends nach dem Tabak der zweifelhaftesten Krebserreger, hatte sich Blumberg dagegen eines Problems der öffentlichen Gesundheit angenommen.

1976 - BARUCH S. BLUMBERG, U.S.A., The Institute for Cancer Research, Philadelphia, PA, b. 1925; und Daniel Carleton GAJDUSEK, U.S.A., National Institutes of Health, Bethesda, MD, b. 1923, "for their discoveries concerning new mechanisms for the origin and dissemination of infectious diseases"

La médecine tropicale est à l'honneur en 1976 lors de la remise du prix Nobel de physiologie ou médecine. En effet, les longs séjours de Blumberg et Gajdusek en Amérique du Sud, Australie ou Nouvelle-Guinée ont joué un rôle déterminant dans leurs travaux. Il ont de plus un autre point commun dans leur formation puisqu'ils ont suivi des études de mathématiques et physique avant de se lancer dans le domaine biomédical.

Leurs travaux concernent l'analyse de particularités physiologiques observées dans les contrées les plus reculées et l'application des savoirs ainsi engendrés pour progresser dans la compréhension de pathologies mieux connues en Europe ou aux Etats-Unis. Pourtant, d'un point de vue épistémologique, la portée des deux découvertes n'est pas la même...

De l'antigène australien au virus de l'hépatite B

Blumberg étudie la parasitologie dès la fin des années 40. Ceci l'amène à effectuer un premier séjour en Amérique du Sud, au Surinam, durant l'été entre ses deux dernières années de

médecine. Il y effectue la première enquête épidémiologique sur la malaria et, étonné par l'extrême hétérogénéité de la population, il étudie les différences héréditaires de susceptibilité face à la maladie. Il remarque par exemple que seuls certains groupes sont victimes de l'infection qui déclenche l'éléphantiasis, généralement caractérisée par des œdèmes volumineux aux membres inférieurs.

De retour aux Etats-Unis, il soigne les populations new-yorkaises défavorisées avant de partir étudier la biochimie à l'Université d'Oxford, en 1955. Il y obtient en 1957 une thèse de doctorat et part pour le Nigeria. Pendant ce séjour, il est alors rattaché aux Instituts Nationaux de Santé (NIH) et s'intéresse à nouveau aux polymorphismes mais cette fois-ci en hématologie.

Blumberg intègre ensuite en 1964 l'Institut cancérologique de Philadelphie (Fox Chase Cancer Center) où il étudie les protéines du sang. A l'aide des nombreux échantillons ramenés de ses voyages, il tente de soigner une patient hémophile. Il observe dans les analyses de sang de ce patient la présence d'un anticorps qui réagit, parmi les tests, avec un antigène particulier provenant d'un aborigène australien atteint d'hépatite. C'est ce qu'il nomme "l'antigène australien". En 1967, il montre que cet antigène se situe à la surface d'un des virus de l'hépatite.

Ce n'est que quelques années plus tard que ce virus est identifié comme virus de l'hépatite B, transmissible par voie sanguine (contrairement au virus de l'hépatite A). Une étude en génétique des populations permet à Blumberg de montrer que les porteurs de cet antigène représentent environ 0,1 % de la population blanche des Etats-Unis. Puisque ce sont des porteurs potentiels de la maladie, Blumberg s'attache avec le microbiologiste Irving Millman (né en 1923) à développer un test permettant d'identifier les porteurs. Les cas d'infection par transfusion sont ainsi drastiquement réduits et après le test, ils préparent un vaccin destiné à sauver des millions de personnes en Afrique et en Asie.

Les travaux de Blumberg sur le virus de l'hépatite B relèvent à tout moment d'une approche interdisciplinaire. Il se plaisait à rappeler à l'époque : "les virologistes disent que je ne suis pas vraiment un virologiste et les généticiens disent que je ne suis pas vraiment un généticien. En fait je pense que je suis un chercheur clinicien." Un chercheur clinicien très voyageur qui ajoutait lui-même à son titre de professeur de génétique humaine de l'Université de Pennsylvanie, "prof d'anthropologie".

Kuru : le 'grand frisson'

Gajdusek se présente aussi comme un scientifique globe-trotter. Médecin tout d'abord spécialisé en pédiatrie, il s'intéresse à la psychologie infantile et étudie le développement des enfants de tribus de Nouvelle-Guinée et de Micronésie (il a d'ailleurs adopté des enfants de ces régions). Après avoir étudié dans les plus prestigieuses universités américaines comme la Harvard Medical School (de 1942 à 1945) ou le California Institute of Technology (CalTech,

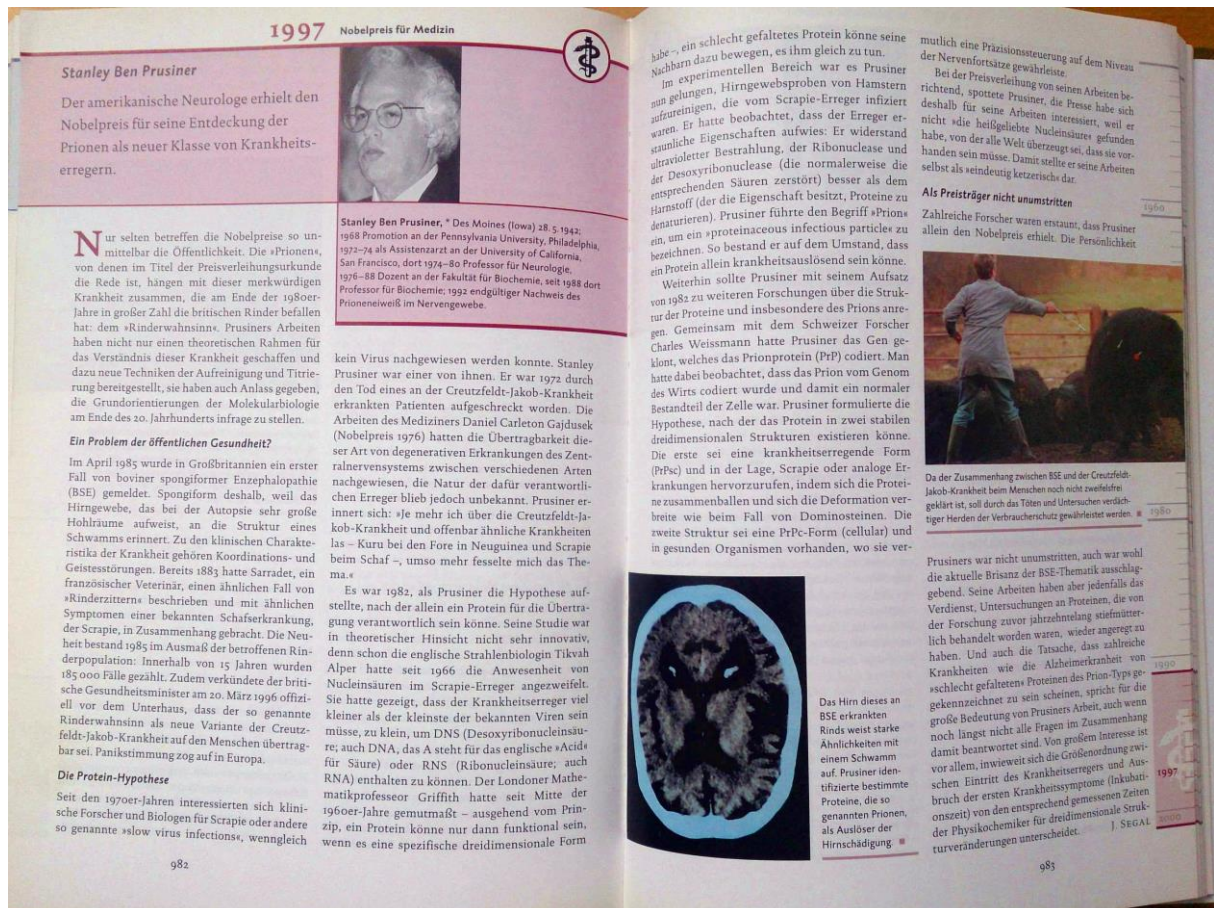
en 1948/1949), c'est en qualité de virologiste qu'il est appelé sous les drapeaux, en 1951. C'est dans ce cadre qu'il commence à voyager, comme Blumberg huit ans avant lui (ce dernier était entré dans la Navy en 1943). Gajdusek parcourt à son tour tous les continents et élargit en même temps ses contacts grâce à son rattachement en 1952/1953 avec l'Institut Pasteur de Téhéran.

C'est pour ses recherches en Nouvelle-Guinée qu'il partage avec Blumberg le prix Nobel. Depuis 1955, les Etats-Unis disposaient d'une mission médicale d'observation. Parmi toutes les maladies répertoriées, il y en avait une qui était très spectaculaire et quelque peu atypique puisqu'elle ne concernait que la tribu des Fores, vivant dans les monts du même nom. Certains membres de cette tribu, surtout les femmes et les enfants, mourraient en moins d'une année de la maladie du 'kuru', ce qui signifie pour eux 'frisson'. Les troubles de l'équilibre empêchant peu à peu la coordination motrice étaient les premiers symptômes, outre le 'frisson' mentionné. On observait généralement ensuite un état de démence. Si la maladie était connue depuis le début du siècle, c'est le rapprochement de Gajdusek qui allait être tout à fait novateur. En 1957, un médecin américain, Vincent Zigas, officier de santé en Nouvelle-Guinée, signalait la maladie. Carleton Gajdusek était en visite à Melbourne et décida de passer un an en Nouvelle-Guinée pour tenter de comprendre les causes de cette pathologie.

L'enquête montra assez rapidement que la maladie était contractée à l'occasion d'actes de cannibalisme destinés à honorer les morts. Les femmes et les enfants dégustaient le cerveau de la victime, laissant les morceaux nobles pour les hommes. Gajdusek effectua des prélèvements qu'il envoya aux Etats-Unis pour rechercher des virus. Lors d'un congrès, il fut possible de remarquer la ressemblance des lésions avec celles d'une maladie du mouton : la 'tremblante du mouton' ou scrapie (de l'anglais *to scrape* pour 'gratter, racler', allusion au comportement des moutons qui se grattaient l'arrière-train, la maladie étant responsable de démangeaisons). L'incubation du scrapie demandant des années, le même délai fut prévu pour les chimpanzés inoculés par le matériel pathologique provenant des malades atteints de kuru. C'est seulement en 1965, deux ans après l'inoculation par Gibbs du premier chimpanzé, que celui-ci présenta des troubles rappelant ceux du kuru : l'examen microscopique du cerveau montra les mêmes lésions. L'expérience fut renouvelée, et l'inoculation intracérébrale du cerveau provenant soit d'un malade atteint de kuru, soit d'un chimpanzé expérimentalement contaminé permit de transmettre la maladie d'animal à animal. Des expériences montrèrent alors que l'agent responsable était extraordinairement résistant aux agressions physiques et chimiques: la lyophilisation ne le détruisait pas, et il était résistant à une température de 85°C durant trente minutes.

Par analogie avec une démence particulière, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, Gajdusek eut l'idée d'inoculer des chimpanzés avec les pièces d'autopsie de ces malades. Comme dans le cas du kuru, la maladie put être transmise à l'animal. Ces travaux invitaient avant tout à une réflexion épistémologique sur la nature de l'infections, réflexion poursuivie par S. Prusiner

(prix Nobel de 1997). Dans un autre registre, Blumberg s'était attaché sans le vouloir à un problème de santé publique, identifiant le virus de l'hépatite B qui reste au début du troisième millénaire le deuxième agent cancérigène (après le tabac).



1997 STANLEY B. PRUSINER, University of California, School of Medicine, San Francisco, CA, U.S.A., b. 1942: “ for his discovery of Prions - a new biological principle of infection ”

Rares sont les prix Nobel de physiologie et médecine qui concernent de si près le grand public. Les “ prions ” dont il est question dans l’intitulé de la remise du prix sont associés à cette étrange maladie qui a massivement frappé les bovins britanniques à la fin des années 80 : la maladie de la “ vache folle ”. Les travaux de Prusiner ont non seulement permis de donner un cadre théorique à la compréhension de cette pathologie, proposant de plus des nouvelles techniques de purification et titrage, ils ont encore offert l’occasion de mettre en question les grandes orientations de la biologie moléculaire à la fin du XX^e siècle.

Un problème de santé publique ?

En avril 1985, un premier cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) était signalé en Grande-Bretagne. Le mot “ spongiforme ” rappelle qu'à l'autopsie on observe un tissu cérébral avec de très larges vacuoles, rappelant la structure d'une éponge. Dans ses aspects cliniques, la maladie est caractérisée par des difficultés de coordination suivies ou précédées par des signes de démence. Si ce n'est qu'à partir de 1985 que de nombreux bovins britanniques ont été contaminés, Sarradet, un vétérinaire français, avait déjà décrit en 1883 “ un cas de tremblante sur un bœuf ”, s'appuyant, comme le titre de sa publication l'indique, sur le cas bien connu de la tremblante du mouton. La nouveauté, en 1985, concerne l'ampleur de la population bovine touchée : on allait compter 170 000 cas en 15 ans. De plus, le 20 mars 1996, le Ministre de la Santé britannique annonçait solennellement à la chambre des Communes que la maladie de la vache folle semblait transmissible à l'homme, sous la forme d'une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Un vent de panique souffle alors sur l'Europe.

L'hypothèse “ protéine seule ”

Depuis les années 70, des chercheurs cliniciens ou biologistes s'étaient intéressés à la tremblante ou autres maladies dites “ à virus lent ”, quand bien même aucun virus n'avait pu être détecté. Diplômé de la Faculté de médecine de l'Université de Pennsylvanie en 1968, Stanley Prusiner était l'un d'entre eux. Il avait été intrigué en 1972 par le décès d'un de ses patients, atteint de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Si les travaux de Gajdusek (Nobel 1976) avaient montré la transmissibilité de ce type de maladie neuro-dégénérative entre différentes espèces, la nature des agents responsables de ce type de maladie restait méconnue. Prusiner se souvient “ Plus je lisais sur la maladie de CJ et les maladies apparemment similaires - le kuru des Fores en Nouvelle-Guinée et la tremblante du mouton - plus le sujet me captivait. ”

C'est en 1982, entre le couronnement des travaux de Gajdusek et l'épidémie d'ESB en Grande-Bretagne, que Prusiner introduisit à son tour l'hypothèse selon laquelle une protéine seule pouvait être responsable de la transmission. Son étude n'était pas très novatrice sur le plan théorique car Alper avait déjà mis en doute dès 1966 la présence d'acides nucléiques dans l'agent de la tremblante. Il avait montré que l'agent pathogène était beaucoup plus petit que le plus petit des virus connus, trop petit pour contenir de l'ADN ou de l'ARN. Partant de son côté du principe selon lequel une protéine n'était fonctionnelle que lorsqu'elle avait une forme tridimensionnelle spécifique, Griffith envisageait dès le milieu des années 60 qu'une protéine mal repliée puisse amener ses voisines à en faire de même.

Sur le plan expérimental, Prusiner était parvenu à purifier des extraits de cerveaux de hamsters atteints par l'agent de la tremblante (un de ses grands mérites est précisément d'être parvenu à l'obtention d'animaux transgéniques divers). Il avait observé que l'agent pathogène avait des spécificités étonnantes : il résistait beaucoup mieux aux radiations dans les

ultraviolets (254 nm) ou à la ribonucléase et à la désoxyribonucléase (détruisant normalement les acides correspondants), qu'à l'urée (qui a la propriété de dénaturer les protéines). Prusiner introduisit alors le néologisme “ prion ” pour décrire une “ *proteinaceous infectious particle* ” (‘*pro-in*’, renommé ‘*prion*’ pour des raisons de phonétique). Il insistait ainsi sur le fait qu’une protéine seule pouvait éventuellement transmettre la maladie, déclenchant une maladie comme l’aurait fait un virus ou une bactérie.

De plus, comme Griffith avant lui, Prusiner allait susciter avec son article de 1982 de nouvelles recherches sur la structure des protéines et plus précisément du prion. Avec le chercheur suisse Charles Weissmann, Prusiner avait cloné le gène codant pour la protéine prion (PrP) et on s’était aperçu que le prion était codée par le génome de l’hôte, ce qui montrait que le prion était un constituant normal de la cellule. Prusiner émettait l’hypothèse selon laquelle la protéine pouvait exister avec deux structures tridimensionnelles stables. La première était une forme pathogène, PrP^{Sc}, susceptible de provoquer la tremblante (‘*scrapie*’, ou son équivalent dans d’autres espèces) en s’agrégeant pour former des plaques amyloïdes, la déformation se diffusant comme une chute de dominos en file. La seconde était une forme PrP^C (‘résistante’), présente dans les organismes sains, assurant probablement un rôle de régulation des fonctions neuronales en transmettant un signal cellulaire.

Racontant ses travaux au moment de la remise du prix, Prusiner ironisait en expliquant que la presse avait commencé à s’intéresser à ses recherches que parce qu’il n’avait pas trouvé “ l’acide nucléique tant chéri ”. Présentant lui-même ses travaux comme “ clairement hérétiques ”, il amenait indirectement à repenser le statut du “ dogme de la biologie moléculaire ”.

Une remise en cause du “ dogme ” ?

A une époque dominée par les paradigmes issus de la théorie de l’information, en 1957, Francis Crick prononçait une conférence au cours de laquelle il s’intéressait au transfert d’information génétique. Il affirmait que l’information génétique passait généralement de l’ADN vers l’ARN puis vers les protéines et que cette information ne pouvait pas passer de la protéine vers elle-même ni de la protéine vers l’acide nucléique. Alors même qu’il ne disposait pas de preuve pour cette assertion, il lui accordait le statut de “ dogme ” et, en 1965, Watson (avec qui il partage le prix Nobel de 1962) reprenait ce dogme en le modifiant, assurant que le transfert d’information ne pouvait se faire que dans le sens ADN, ARN, protéines (ce qui sera vite infirmé par la découverte des rétrovirus, objet du prix Nobel 1975).

Partant de l’idée selon laquelle le prion devait se répliquer, près de vingt années de recherches furent consacrées à étudier la conformité de l’hypothèse prion au prétendu dogme de la biologie moléculaire. De nombreux chercheurs ont été étonnés que Prusiner reçoive seul le Prix Nobel (ce qui n’était pas arrivé depuis 10 ans). Même si le personnage apparaissait pour

certaines assez orgueilleux et qu'il a incontestablement bénéficié de la crise de la vache folle au Royaume-Uni (la preuve de la transmissibilité de l'ESB à l'homme est apportée en 1996), ses travaux ont eu le mérite de relancer l'étude sur les protéines, parent pauvre de la recherche durant la phase d'impérialisme de la génétique moléculaire. De plus, de nombreuses maladies comme celle d'Alzheimer semblent être caractérisées par des protéines 'mal repliées' de type prion et les recherches de Prusiner laissent de nombreuses questions ouvertes, au sujet notamment de la différence d'échelle entre le temps d'incubation, beaucoup plus long que le temps mesuré par les physico-chimistes pour les changements conformationnels.