



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

VOL. II

N. 7

PIERRE LEPINE

VIRUS ET HEREDITE

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

VIRUS ET HEREDITE

PIERRE LEPINE
Académicien Pontifical

SUMMARIVM — Unumquodque virus alterutrum habet ex acidis nucleicis aut ADN aut ARN. Accidit autem interdum ut acidum nucleicum virale in cellulam infectam accipiatur cumque nucleico ipsius cellulae acido commisceatur, geneticam cellulae materiam mutans eique novas afferens proprietates. Ex hoc patet virus esse etiam ex praecipuis mutationum causis; censetque Auctor ex eius incorporatione hereditaria in geneticam cellulae materiam posse forte explicari quosdam casus evolutionis ex repentina mutatione et conciliari transformismum cum hereditatis legibus.

Les travaux récents sur les virus et sur leur nature conduisent à des conclusions dont la portée dépasse singulièrement le domaine de la pathologie.

Les virus ont été tout d'abord reconnus pour être des agents pathogènes responsables d'un certain nombre des maladies parmi les plus graves de l'homme, des animaux et des plantes. Le conflit entre le virus, agent pathogène, et l'organisme attaqué, c'est-à-dire la cellule vivante sensible à l'infection, revêt alors l'allure d'une maladie aiguë et ne laisse place qu'à deux alternatives: soit la mort de la cellule atteinte, entraînant souvent celle de tout l'organisme, soit la disparition du virus, c'est-à-dire la guérison de la cellule devenue résistante à une réinfection.

Note présentée le 22 Avril 1966 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

Ce schéma simplifié d'un combat aboutissant à la victoire de l'un des combattants et à l'élimination irréversible de l'autre reste valable pour les grandes maladies épidémiques virales qui frappent toutes les catégories d'êtres vivants. Il nous offre un premier exemple des rapports virus-cellule.

Une connaissance plus approfondie des virus, reposant sur les méthodes perfectionnées de diagnostic et d'isolement, a progressivement apporté à ce tableau une sérieuse retouche en nous enseignant qu'il existe des virus qui, hautement pathogènes pour une espèce peuvent sur une autre, appartenant souvent à un genre complètement différent, réaliser une coexistence qui, sans aller jusqu'à une véritable symbiose, permet la tolérance mutuelle, indéfiniment prolongée dans un même organisme, des cellules sensibles et du virus dont elles assurent la réplication. Nous avons là un deuxième exemple des rapports virus-cellule, celui d'une infection inapparente, dans laquelle il s'établit un état d'équilibre partagé entre cellule et virus, sans dominance de l'un sur l'autre.

Un nouveau pas a été franchi lorsque l'étude des bactériophages, ces virus des bactéries, a montré que le conflit cellule-virus pouvait comporter une troisième solution: l'intégration du virus dans les constituants mêmes de la cellule.

Nous savons que les virus, considérés en tant qu'organismes, sont incomplets. Leur caractère essentiel est de ne comporter qu'un seul des deux acides nucléiques, ADN et ARN, dont la concurrence est indispensable à la synthèse de la matière vivante. Ils ne peuvent donc se reproduire qu'en empruntant à une cellule vivante, pourvue des deux acides nucléiques et capable elle-même de reproduction, les mécanismes de biosynthèse aboutissant à la réplication du virion. Suivant la formule classique le virus, en pénétrant dans la cellule, y apporte une information étrangère qui entraîne la synthèse de nouveaux virions aux dépens de la cellule. Que celle-ci en meure, nous retrouvons le premier exemple; qu'elle s'en accomode, c'est le cas de notre deuxième exemple.

Mais le fait même que cette information, représentée par un ADN ou un ARN étranger, soit acceptée par la cellule rend possible la troisième hypothèse: celle où l'acide nucléique étranger est incorporé à l'acide nucléique des structures normales de la cellule dont il devient partie intégrante. Il fonctionne alors comme un élément assimilé, conférant à la cellule des aptitudes ou des propriétés nouvelles.

Si l'acide nucléique viral est un ADN, lequel est le composant essentiel des gènes, qui, constitués en chromosomes dans le noyau, sont les supports matériels de l'hérédité, l'ADN viral pourra être intégré au génome cellulaire et suivre ce dernier au cours de ses divisions successives lors de la reproduction.

On voit donc que si les virus à ARN ne peuvent guère affecter que le phénotype de la cellule, et par là celui de l'organisme qui en est porteur, en lui imposant des propriétés nouvelles mais temporaires, l'ADN viral en se combinant avec le génome cellulaire en influence le génotype: il peut modifier ainsi de façon permanente le capital héréditaire de la cellule, et par là ses caractères transmissibles.

Autrement dit, un agent extérieur à la cellule, étranger à celle-ci, peut transformer définitivement, avec tous les caractères d'une mutation, le stock génétique d'une cellule. Si la modification porte, dans un organisme multicellulaire, sur une cellule du « germen » cette modification sera héréditaire et transmise comme telle.

Il ne s'agit pas là d'une vue de l'esprit. Nous connaissons bien chez les bactéries les transferts de caractères liés à la présence d'un bactériophage tempéré: la propriété, par exemple, pour le bacille diphtérique de sécréter de la toxine est due à un bactériophage qui peut être extrait, et qui infectant artificiellement une bactérie diphtéroïde non toxigène en fera un bacille diphtérique authentique.

Depuis longtemps les botanistes, fleuristes et arboriculteurs en particulier, ont sélectionné des plantes dont les caractères héréditaires sont aujourd'hui attribués à la présence d'un virus

intégré au génome cellulaire: la panachure de l'« abutylon », la mutation « perroquet » des tulipes, la variété Edwards de la pomme de terre en sont des exemple classiques.

Enfin, le plus bel exemple est celui d'un caractère qui a servi de base à des études génétiques parmi les plus poussées: celui de la sensibilité au gaz carbonique de la mouche « *Drosophila melanogaster* », si bien étudié en France par l'HÉRITIER et son élève NADINE PLUS. Ce caractère héréditaire, ou gène « sigma » qui a fait l'objet de travaux minutieux des généticiens, n'est autre qu'un virus intégré: il est extractible, il a été photographié au microscope électronique, il est inoculable à des mouches non sensibles qu'il rend héréditairement sensibles au gaz carbonique.

De tels faits sont possibles chez les organismes supérieurs: mais chez eux la démonstration est plus difficile à apporter, l'observation plus longue, l'expérimentation souvent impossible, à plus forte raison lorsqu'il s'agit de l'homme. Néanmoins, dans le domaine de l'étude des tumeurs, en particulier des leucémies de la souris, nous savons aujourd'hui extraire de lignées héréditairement atteintes par ces affections des acides nucléiques qui, non plus seulement sous forme de virions mais à l'état de corps chimiques purs, sont capables d'induire chez des lignées indemnes la maladie et sa transmission héréditaire. Chez l'homme enfin, nous connaissons suffisamment l'existence de malformations congénitales causées par des virus et accompagnées de lésions des chromosomes somatiques pour ne pas douter de la possibilité, expérimentalement démontrée « in vitro », d'intégration d'un ADN viral à l'ADN nucléaire des cellules germinales.

On voit que nous touchons ici à un problème fondamental: celui de l'hérédité des caractères acquis, ou tout au moins de certains caractère acquis.

Les lois inéluctables de l'hérédité, dont la découverte illustre le génie de GREGOR MENDEL, ne laissent guère de place aux caprices de la nature: aucun caractère ne peut être trans-

mis s'il ne figure déjà, au moins à l'état latent, dans le stock héréditaire des géniteurs. La multiplicité des gènes et leurs infinies combinaisons dont les possibilités reposent sur des bases mathématiquement indiscutables, rendent compte de la prodigieuse variété des individus au sein d'une même espèce. Mais par leurs rigueur même ces lois excluent en principe l'introduction dans la lignée héréditaire de caractères empruntés au milieu.

Il nous est pourtant bien difficile d'expliquer l'évolution, attestée par d'irréfutables documents paléontologiques, sans faire aucunement intervenir l'influence du milieu. Nous admettons qu'à travers les âges géologiques des espèces de plus en plus évoluées sont apparues, qui dérivent les unes des autres selon les schémas phylogéniques classiques. Mais nous savons aussi que le passage d'une espèce à l'autre le long de l'arbre généalogique ne s'est point fait par la sommation progressive de modifications structurales imperceptibles: il résulte, comme l'a le premier montré DE VRIES pour les plantes, de mutations brusques, une espèce se substituant à une autre dont il ne suffit pas toujours de dire qu'elle était moins apte à la lutte, pour en expliquer la rapide disparition.

Ce caractère brutal du transformisme a justement quelque chose qui évoque pour nous les grandes épidémies où nous savons, chez les végétaux par exemple, que les espèces survivantes se présentent avec des caractères acquis différents de ceux de leurs ancêtres. On pourrait encore évoquer les mutations polyploïdes qui ont accompagné la transformation des graminées sauvages en céréales domestiques: ici encore le caractère subit de la transformation impose l'idée d'un facteur extérieur affectant la mutation.

On conçoit ainsi que l'intégration à l'ADN génétique d'un ADN étranger forme le trait d'union qui permette de concilier les réalités évidentes du transformisme avec les lois inflexibles de la génétique. Il va de soi que la mutation induite ne peut être héréditaire que si elle est non-létale, c'est-à-dire compa-

tible avec la survie de l'individu et la transmission à l'espèce: condition qui suffit à éliminer les simples jeux du hasard, et qui peut la revêtir d'un caractère providentiel.

Les virus ont donc pris place parmi les agents mutagènes, agents biologiques à côté des agents chimiques ou physiques dont l'action est depuis longtemps reconnue. Mais on peut remarquer, alors que les agents mutagènes courants, en particulier les agents physiques comme les rayonnements ionisants, induisent des mutations soustractives, c'est-à-dire entraînant la suppression ou l'altération d'un caractère, que les virus induisent des mutations additives, c'est-à-dire apportant un caractère supplémentaire ou faisant apparaître des propriétés nouvelles. Ils pourraient ainsi jouer un rôle positif dans l'évolution des espèces.

En résumé, l'étude des virus nous apporte des exemples précis de l'action mutagène exercée au sein de la cellule sur l'ADN chromosomien par un ADN viral, c'est-à-dire étranger au patrimoine génétique. De façon imprévue elle nous apporte le moyen d'intervenir dans le domaine de l'hérédité cellulaire. Nous avons la preuve qu'une intégration virale permet des mutations stables, faisant apparaître chez l'individu et sa descendance des caractères qui ne figureraient point dans le patrimoine ancestral.

Ces faits bien établis autorisent une hypothèse permettant de concilier le transformisme et l'influence du milieu avec les lois de l'hérédité.