

l'entretien. 

“Je suis tombé amoureux du miracle de l'ADN”

—Nabieh Ayoub

—Ha'Aretz (extraits) Tel-Aviv

Voici une légende pour l'ère moderne. Jusqu'à l'âge de 12 ans, Nabieh Ayoub ne savait ni lire ni écrire. Officiellement, il allait à l'école dans le village de Fassouta, en haute Galilée [dans le nord du pays, près de la frontière libanaise], mais en réalité il passait le plus clair de son temps à aider sa famille à s'occuper des champs et à garder le bétail. Aujourd'hui, devenu un cancérologue réputé, il enseigne la biologie au Technion, l'institut de technologie d'Israël à Haïfa [dans le nord du pays]. En 2014 un article qu'il a publié dans la prestigieuse PNAS (*Proceedings of the National Academy of Science*) fut sélectionné par la revue comme faisant partie des 5 % des meilleurs articles ayant paru dans ses pages cette année-là. La vie de Nabieh Ayoub constitue une histoire pleine d'enseignements, captivante et quelque peu ironique sur l'excellence, les préjugés et l'éducation. Mais d'abord et avant tout sur la science.

Âgé d'une quarantaine d'années, le professeur Ayoub est marié à Samaher Najjar, consultante en éducation. Le couple vit à Haïfa avec ses trois enfants. *Nabih* signifie “prudent” en arabe, et ce qualificatif résume parfaitement la personnalité de Nabieh Ayoub : extrêmement cordial, sociable, modeste et franc, mais prudent.

Comment se fait-il que vous ayez appris à lire et à écrire si tard ?

C'est une bonne question. Je pense que l'éducation ne signifiait pas grand-chose pour moi à ce moment-là. Je me contentais d'aller à l'école, de chauffer ma chaise et de rentrer à la maison. Je préférerais aider mon père, qui était *fellah* [paysan], à cultiver notre terre ou à garder les chèvres. Je ne savais même pas écrire mon nom. On a considéré que je devais être aidé et j'ai été placé dans une classe spécialisée. Les professeurs étaient extrêmement étonnés de constater à quel point j'étais stupide, parce que mes quatre frères et sœurs étaient des élèves brillants. Les choses étaient difficiles aussi du point de vue relationnel, parce que les bons élèves avaient tendance à fuir ma compagnie.

Quand s'est opéré le changement ?

J'avais un professeur principal, Ayoub Shahla, qui me faisait

Originaire d'un petit village arabe, Nabieh Ayoub avait de grosses difficultés à l'école. Cela ne l'a cependant pas empêché de devenir l'un des meilleurs cancérologues d'Israël.



BIOGRAPHIE

- 1990** — Licence de biologie à l'Université hébraïque de Jérusalem.
- 1998** — Maîtrise en génétique à l'Université hébraïque de Jérusalem.
- 2004** — Thèse de biologie moléculaire au centre médical Hadassa, à l'Université hébraïque de Jérusalem.

travailler dans la salle des professeurs pendant la récréation. Il y est allé petit à petit, jusqu'à ce que je sache déchiffrer les lettres, puis que j'apprenne à lire et à écrire. Un des événements décisifs pour moi a été le discours prononcé par le principal du collège au début de mon année de quatrième. Il a déclaré que les plus faibles pouvaient s'améliorer, et il m'a cité en exemple. Il n'a pas cessé de mentionner mon nom, et cela m'a transformé.

Était-ce en raison de l'attention qu'on vous portait ? Du fait qu'on avait cité votre cas ?

Oui, cela a été un élément essentiel. À l'époque, les professeurs et le directeur jouissaient d'une grande considération, et entendre dans la bouche du chef d'établissement une telle remarque, c'était un peu comme gagner à la loterie. D'une façon générale, je crois qu'un professeur peut avoir une immense influence sur la direction que va prendre une personne dans sa vie. Si vous lisez les biographies de gens qui ont réussi, vous constaterez que beaucoup d'entre eux ont eu un professeur ou un mentor qui a cru en eux. Ce directeur, Jerjes Khoury, aujourd'hui décédé, a été mon maître de vie, mais je dois aussi beaucoup à mon professeur de biologie, Assad Endrawes, grâce auquel je suis tombé amoureux de cette discipline.

Professeur Ayoub, vous qui travaillez sur la structure de l'ADN et sur ses mécanismes de réparation, les dégâts [sur l'ADN] sont-ils inévitables ?

Oui, car ils sont le résultat de l'activité normale de la cellule. L'ADN est la seule molécule qui n'est pas remplacée par l'organisme. À l'inverse des protéines, qui sont décomposées et donc renouvelées de façon naturelle, les molécules d'ADN sont créées une fois pour toutes, et si elles sont défectueuses, la cellule doit les réparer. Si l'on reprend la comparaison traditionnelle selon laquelle l'information stockée dans l'ADN est comme un texte dont la signification est déterminée par les lettres et les mots qui le composent, alors, bien entendu, tout dégât causé à l'identité ou à l'ordre de ces lettres est susceptible de perturber le texte et d'en déformer la signification. En langage biologique, “signification déformée” signifie fonctionnellement faussé et peut-être même cancer – raison pour laquelle les cellules développent des mécanismes de réparation.

Tout comme il existe différents types de lésions – pour poursuivre l'analogie textuelle, on pourrait dire qu'il existe aussi bien des fautes d'orthographe que des omissions de mots ou des ajouts de phrases –, il existe aussi différents modes de réparation.

Je compare souvent le noyau de la cellule à un hôpital comportant de nombreux services dont chacun possède ses propres spécialistes. Chacun de ces services a la responsabilité de diagnostiquer et de traiter une maladie particulière, mais en cas de besoin un spécialiste dans un certain domaine peut accomplir le travail d'un spécialiste d'un autre domaine. De la même façon, on peut dire qu'il existe différentes familles d'enzymes dont chacune est chargée de réparer un type particulier de dommage, mais que parfois leurs fonctions se recoupent – vous aurez par exemple une enzyme qui, parce qu'elle est capable de faire plusieurs choses, pourra prendre la place d'une autre enzyme.

Que font exactement toutes ces enzymes réparatrices ?

En premier lieu, la cellule doit sentir que quelque chose ne va pas. Ce qui est loin d'être simple, car l'ADN n'est pas une molécule spécialisée et aisément accessible. C'est une molécule extrêmement dense d'une longueur d'environ deux mètres – soit à peu près la taille du basketteur LeBron James –, mais serrée si étroitement dans une cellule que sa longueur physique n'excède pas 10 à 15 microns [millionnièmes



de mètre]. Cette densité est rendue possible grâce aux protéines spéciales autour desquelles est enroulé l'ADN. La question est donc la suivante : l'ADN étant si dense et si compacté, comment est-il possible de découvrir qu'il est endommagé ? La première étape consiste donc à identifier le dommage. Ensuite l'ADN doit être légèrement desserré à l'endroit adéquat de façon à permettre d'y accéder, après quoi les enzymes réparatrices reçoivent le signal d'intervenir. La réparation elle-même constitue la dernière phase. À chacune des étapes, des enzymes spécifiques interviennent et le processus complet se déroule rapidement, dans les secondes qui suivent la survenue du dommage.

Que se passe-t-il si la réparation ne se fait pas ?

Il y a deux scénarios possibles. Dans le premier, l'accumulation des lésions indique à la cellule que la situation est critique. La cellule entre alors dans un processus qui la conduit à une forme de suicide.

De suicide ?

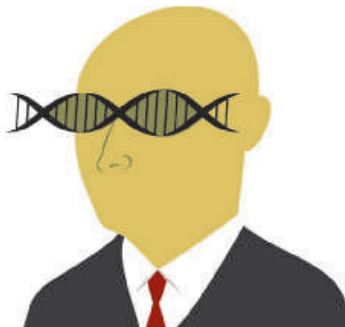
Le nom biologique est "mort programmée de la cellule", car il ne s'agit pas d'une mort consécutive au déraillement de certains processus. C'est une séquence ordonnée et prévue de phases au terme de laquelle la cellule meurt. C'est l'un des mécanismes par lequel l'organisme se protège d'un dommage subi par l'ADN, parce que dès l'instant où une cellule meurt, ce dommage disparaît.

Quel est le second scénario ?

Dans le second scénario, la cellule reste en vie et développe un cancer. Dans de nombreuses tumeurs cancéreuses, nous découvrons des mutations dans les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Si les mécanismes de réparation sont défectueux, la protection de l'ADN est affaiblie et les dégâts s'aggravent progressivement. Le cancer héréditaire du sein de type 2 en constitue un bon exemple. C'est le type de cancer qui a été largement popularisé par la célèbre actrice Angelina Jolie [qui a annoncé en 2013 avoir subi une double mastectomie préventive, et s'être fait retirer les ovaires et les trompes de Fallope, car elle était porteuse d'une mutation d'un gène qui augmente les risques de cancer]. Ce cancer est provoqué par une mutation du gène responsable de la réparation des ruptures de l'ADN. Il s'avère que les dégâts causés à différents gènes des mécanismes de réparation provoquent différents types de cancers. Nous tentons d'identifier l'ensemble de ces gènes afin de développer des thérapies anticancéreuses.

Pouvez-vous être plus précis ?

Tout d'abord, nous tentons d'identifier tous les éléments impliqués dans la réparation de l'ADN, à tous les stades, depuis le moment où le dommage est identifié jusqu'à la réparation finale. À cette fin, nous endommageons l'ADN, notre hypothèse de travail étant que les agents responsables de la réparation vont se rendre rapidement sur le site où s'est produite la lésion. Si nous parvenons à suivre le trajet des protéines, nous serons en mesure de voir lesquelles arrivent sur le site. Du fait que la cellule contient plusieurs centaines d'enzymes, nous nous concentrons sur quelques suspectes principales. Nous associons l'enzyme suspecte à une molécule qui émet une lumière verte, de sorte que lorsqu'elle traverse une cellule elle laisse derrière elle une traînée verte. Ensuite, un rayon laser est dirigé dans la cellule pour briser l'ADN en un certain point, puis nous suivons les mouvements de l'enzyme marquée. C'est en utilisant cette méthode que nous avons découvert il y a quelques années une nouvelle enzyme qui se hâtait de se rendre sur le site du dommage. Afin de prouver qu'il s'agissait bien d'une enzyme de réparation, nous avons endommagé le gène responsable de sa création, et la cellule est devenue



LE CANCER DU SEIN, CAUSE NATIONALE

"Israël, terre promise de la 'breast tech'", titrait en octobre le site **Ozy**, en référence aux nombreuses start-up qui se créent dans le pays pour développer des technologies de prévention et de lutte contre le cancer du sein. Il faut dire qu'Israël est le huitième pays du monde où le taux de mortalité lié à cette maladie est le plus important, d'après les dernières données disponibles de l'OCDE, datant de 2013. C'est pourquoi le pays a décidé d'investir massivement dans la recherche et le développement de sociétés du secteur médical. "La recherche médicale israélienne reçoit les plus gros investissements par habitant de tous les pays - 423 dollars en 2015, contre 186 aux États-Unis", souligne le site d'information.

↑ Dessin de Falco, Cuba.

Dans de nombreuses tumeurs cancéreuses, nous découvrons des mutations dans les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN.

extrêmement sensible aux radiations. Nous en avons déduit que l'enzyme que nous avons découverte protège la cellule des dégâts provoqués par les radiations.

Pourquoi vous êtes-vous intéressé à cette enzyme particulière ? Pour quelle raison l'avez-vous soupçonnée dès le départ ?

Cela était dû à des considérations théoriques prenant en compte ce que nous connaissions alors des enzymes. Dans la littérature scientifique, les enzymes sont décrites comme des agents retirant certains éléments chimiques de l'ADN, et on sait que cette action "reformate" l'ADN. Avec la même méthode, nous avons découvert toute une série d'enzymes de réparation de ce type.

En quoi le fait d'identifier une enzyme de réparation peut-il contribuer à la mise au point d'un traitement contre le cancer ? Après tout, vous ne prévoyez pas d'introduire cette enzyme dans une tumeur cancéreuse afin de réparer l'ADN et de rétablir la cellule dans son état antérieur...

C'est même exactement le contraire : l'idée est d'aggraver les lésions causées à l'ADN. En accentuant les dommages subis par l'ADN et en augmentant l'instabilité génomique des cellules cancéreuses, nous espérons orienter les cellules vers le suicide.

En quoi le traitement que vous proposez est-il meilleur que la chimiothérapie conventionnelle ?

Aujourd'hui la chimiothérapie attaque les gènes de manière aléatoire. Elle fait son travail à la fois dans les cellules cancéreuses et dans les cellules saines de l'organisme. Nous voulons limiter les dégâts aux gènes qui sont impliqués dans la réparation de l'ADN. Si nous réussissons à les atteindre de manière spécifique, l'état de la cellule va se dégrader et elle s'orientera vers une trajectoire de mort programmée.

Vous avez expliqué un jour que le mécanisme de réparation était déjà endommagé dans un pourcentage important des tumeurs cancéreuses. Vous avez même précisé que c'était la cause de ces cancers.

C'est exact, mais j'ai aussi indiqué, lorsque j'ai comparé les enzymes de réparation à des médecins, que parfois leurs activités se recoupent. L'une peut effectuer le travail de l'autre, de sorte que si l'une de ces enzymes est endommagée, une autre peut la remplacer, tout au moins pour accomplir certaines fonctions. C'est la raison pour laquelle la cellule cancéreuse est toujours vivante et active, et qu'elle continue à se diviser rapidement. Ce n'est que si les deux protéines de réparation sont endommagées que la cellule s'effondre. Nous pouvons désormais diagnostiquer les tumeurs d'un patient de façon individualisée, en effectuant par exemple la biopsie du cancer du sein d'une patiente, et ainsi identifier la protéine défectueuse à l'origine de ce cancer particulier. Si nous progressons dans la connaissance des enzymes de réparation et de leurs modes de coopération, nous serons capables de mettre au point des substances qui attaqueront spécifiquement l'enzyme qui coopère avec l'enzyme défectueuse, et ainsi provoquer l'effondrement de l'ensemble du système de réparation.

Vous pensez donc à des médicaments sur mesure.

Exactement. Il s'agira de médicaments d'une plus grande précision, qui réduiront les dégâts causés aux cellules saines. La capacité à sélectionner intelligemment nos cibles et à intervenir sur elles de manière précise nous permettront de cibler un seul des éléments du mécanisme de réparation. Le second élément restera à l'intérieur des cellules saines et prendra la place du premier jusqu'à ce que la tempête se calme.

Combien d'enzymes de réparation connaissons-nous ? Étant donné qu'il existe plusieurs milliers de sortes de lésions, nous estimons qu'il doit exister plusieurs dizaines d'enzymes, sinon des centaines.

Comment des mécanismes si sophistiqués se sont-ils développés au cours de l'évolution ?

Il faut tout d'abord garder à l'esprit que ces mécanismes ne sont pas efficaces à 100 %. Cette inefficacité même est la force motrice de l'évolution : la sélection naturelle opère par variance, laquelle provient des modifications intervenant dans l'ADN. Il existe par conséquent un équilibre délicat entre la nécessité de rationaliser à l'extrême les mécanismes de réparation et la nécessité de laisser quelques erreurs dans l'ADN. En tout cas, les mécanismes de réparation se sont développés par étapes chez tous les animaux. Il existe même chez les bactéries un processus de réparation presque identique à l'un de ceux qu'on trouve chez nous, alors que l'ADN des bactéries est infiniment plus simple que le nôtre.

Ayoub a entamé sa troisième dans un lycée arabe de Ma'alot-Tarshiha, une petite ville du nord d'Israël à population mixte, arabe et juive. *"C'est là que j'ai vraiment commencé à exceller, remarque-t-il avec un petit sourire. C'était un établissement neuf où les préjugés n'avaient pas cours. Les élèves et les professeurs ne me stigmatisaient pas et j'ai ainsi pu écrire une nouvelle page de mon histoire."*

Par la suite, il s'est inscrit en biologie à l'Université hébraïque de Jérusalem, ce qui n'a pas été facile pour lui. *"Quand je suis entré à l'université, je me suis mis à regarder plus souvent la télévision et à essayer de lire les journaux pour savoir si j'étais capable de comprendre l'hébreu", explique Ayoub. "Heureusement, se souvient-il, il y avait une jolie étudiante, une femme très pratiquante. Je ne sais pas pourquoi elle a toujours accepté de me passer ses notes, c'est ce qui m'a sauvé."*

Ce que vous avez dit à propos de l'école – sur les forts et les faibles et sur le fait que vous n'avez pas été stigmatisé au lycée – soulève inévitablement des questions sur votre situation en tant qu'Arabe dans une société juive. Personnellement, j'ai eu beaucoup de chance. Ici je ne représente personne d'autre que moi-même, mais j'ai toujours été traité de la meilleure des manières par tous ceux avec qui j'ai eu l'occasion d'être en contact. J'ai connu des tas de gens qui ont souhaité devenir amis avec moi. J'ai passé ma maîtrise à l'Université hébraïque pendant la première Intifada, sous la direction du professeur Jacob Wahrman, qui était un personnage étonnant. À la fin de ma première année, il m'a offert le roman *Arabesques*, d'Anton Shammas, un écrivain [arabe israélien, qui écrit principalement en hébreu] dont je n'avais jamais entendu parler alors qu'il était originaire du même village que moi ! Wahrman découpait dans les journaux le moindre article parlant de Fassouta, une habitude que j'ai prise de lui.

Voulez-vous dire que vous n'avez jamais subi le racisme dans ce pays ?

Pas dans le milieu universitaire. Dans la rue, oui, sans aucun doute. Et en prenant l'avion, toujours. À chaque fois, je dis aux gens de la sécurité qu'ils devraient vérifier l'identité des passagers avant qu'ils n'arrivent à l'aéroport. Pourquoi humilier les gens comme ça ? Par bonheur, je passe la plus grande partie de mon temps au Technion, de sorte que mon expérience de la rue est très limitée.

Vous ne paraissez pas le moins du monde amer, pas même déçiré. La solution consiste-t-elle à vivre dans une bulle ?

La science a besoin des meilleurs cerveaux, nous ne voulons pas qu'ils partent tous en médecine.

Si vous me demandez de quelle façon je décrirais mon existence ici, je vous répondrai [pour reprendre les paroles d'une chanson populaire juive] "tous les deux ensemble et chacun de nous séparément".

Le fait que vous soyez arabe a-t-il une influence sur l'identité des étudiants qui fréquentent votre laboratoire ?

La plupart de mes étudiants sont arabes, peut-être parce qu'ils se sentent plus à l'aise en travaillant avec moi. Parfois ils viennent seulement me demander mon avis, et si je vois qu'ils sont vraiment bons, je cherche à leur donner envie de travailler avec moi. Donc je profite un peu de mon statut... Vous pourriez dire qu'en ce qui concerne les bons étudiants arabes, j'ai l'avantage sur d'autres conseillers [potentiels]. J'ai aussi des étudiants juifs, mais uniquement des femmes, parce que jusqu'à présent aucun étudiant homme ne m'a approché.

Comment l'expliquez-vous ?

Je n'en ai pas la moindre idée. Peut-être est-ce parce que d'une manière générale il y a plus de femmes que d'hommes en biologie.

Il y a quelques années, Ayoub et douze autres universitaires arabes de toutes les universités israéliennes ont fondé une organisation baptisée Al-Maram ["le pic", "la hauteur"]. Les membres de l'association se rendent dans les lycées arabes afin de servir d'inspirateurs et de modèles pour les élèves. Ils encouragent les meilleurs élèves à étudier les sciences à l'université – biologie, chimie, physique et mathématiques.

Ainsi le ministre de l'Éducation, Naftali Bennett [membre du Foyer juif, parti d'extrême droite], et vous-même êtes d'accord sur ce point.

En ce qui concerne l'importance de la science, oui, absolument. La science a besoin des meilleurs cerveaux, et nous voulons que les meilleurs éléments viennent à nous, et qu'ils ne partent pas tous en médecine.

Les meilleurs étudiants arabes en Israël se dirigent-ils vers la médecine ?

Oui, beaucoup choisissent aujourd'hui la médecine, pour toutes sortes de raisons. Autrefois, les Arabes devenaient plutôt infirmiers, il y avait alors dans ce secteur une proportion de 80 % d'Arabes pour 20 % de Juifs. La vague d'immigrants venus de Russie [au début des années 1990] a chassé les Arabes, et la proportion a été quasiment inversée : aujourd'hui il n'y a que 30 % d'Arabes dans ces professions, alors que presque 70 % sont issus de cette population d'immigration récente. Étant donné que les étudiants juifs préfèrent aujourd'hui la haute technologie à la médecine, parce que les revenus y sont supérieurs, cela laisse donc plus de place aux Arabes. C'est aussi une façon pour la minorité de vouloir exceller. Pour toutes ces raisons, on trouve de nombreux médecins arabes dans les hôpitaux. Mais nous voulons encourager l'étude des sciences.

En fait, moi-même je me suis inscrit en biologie dans l'idée de me diriger ensuite vers la médecine. Mais quand nous avons commencé à étudier l'ADN et la façon dont il se multiplie, la manière dont s'ouvre la double hélice et la façon dont ce miracle s'opère, je suis tombé amoureux. Ça été un véritable coup de foudre, et j'ai aussitôt compris que c'était cela que je voulais faire. Je pense que c'est le secret de ma réussite, et c'est aussi l'un des messages que nous essayons de transmettre aux lycéens : le chemin pour accéder à l'excellence, c'est de faire ce que l'on aime.

— **Propos recueillis par Smadar Reisfeld**
Publié le 26 mars

LA MINORITÉ ARABE D'ISRAËL

Les 250 000 Palestiniens qui sont restés chez eux après la création de l'État d'Israël en 1948 sont aujourd'hui autour de 1 800 000. On les appelle "Arabes israéliens", même si certains se sentent pleinement palestiniens. Ils sont majoritairement musulmans, 7 % parmi eux sont chrétiens. Malgré les discriminations, une classe moyenne arabe plus ou moins intégrée a émergé. Elle est surtout visible dans une ville mixte comme Haïfa. L'arrivée au pouvoir de la droite dure israélienne fragilise leur intégration. Le projet de rattacher des villages arabes à un futur État palestinien, et par conséquent de retirer à leurs habitants la nationalité israélienne, est une idée qui fait son chemin, constate le quotidien palestinien **Al-Quds**. Pour le journal **Ha'Aretz**, "ils sont le talon d'Achille du pays. Ils refusent de devenir sionistes, refusent de quitter Israël ou de disparaître dans la nature et, de plus en plus, ne veulent plus rester silencieux."

SOURCE

HA'ARETZ

Tel-Aviv, Israël

Quotidien, 80 000 ex.

haaretz.co.il

Premier journal publié

en hébreu sous le mandat britannique, en 1919, "Le Pays" est le journal de référence chez les politiques et les intellectuels israéliens. Aujourd'hui situé au centre gauche, Ha'Aretz a toujours cultivé une ligne éditoriale libérale indépendante du mouvement travailliste et davantage encore de la droite nationaliste.

