

# Renato Dulbecco : de la virologie à la cancérologie

F.N.R. RENAUD<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

Né en Italie, Renato Dulbecco fait de brillantes études médicales mais est plus intéressé par la recherche en biologie que par la pratique médicale. Accueilli par Giuseppe Levi, il apprend l'histologie et la culture cellulaire avant de rejoindre le laboratoire de S.E. Luria puis celui de M. Delbrück pour travailler sur les systèmes bactéries-bactériophages puis sur la relation cellules-virus. Il met au point la méthode des plages de lyse virales sur des cultures cellulaires. Il est aussi à l'origine de la virologie tumorale moléculaire. D. Baltimore, HM Temin et lui-même sont récompensés par le prix Nobel de médecine et physiologie en 1975 pour leurs travaux sur l'interaction entre les virus tumoraux et le matériel génétique du matériel cellulaire. Très tourné vers les aspects pratiques et expérimentaux de la recherche, il est resté le plus longtemps possible à la paillasse et a initié un très grand nombre de jeunes chercheurs.

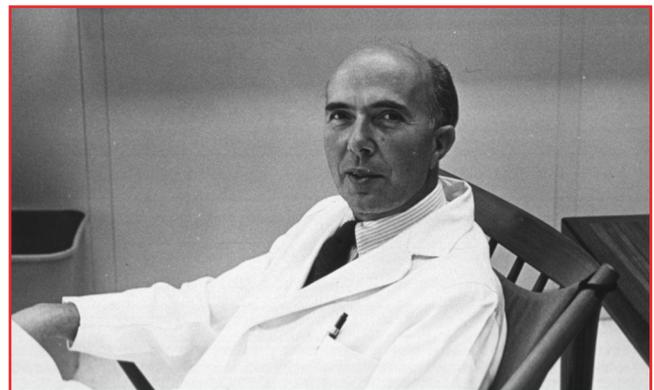
**MOTS-CLÉS** : culture cellulaire, virologie tumorale, plages de lyse, bactériophages.

## I. - LA JEUNESSE DE RENATO DULBECCO

C'est à Catanzaro, capitale régionale de la Calabre en Italie, que naît Renato Dulbecco le 22 février 1914. Sa mère est Calabraise et son père Ligurien. Il ne reste que très peu de temps dans le sud de l'Italie, car son père est mobilisé et sa famille doit déménager dans le nord à Cuneo, puis à Turin. À la fin de la guerre, la famille Dulbecco s'installe à Imperia en Ligurie.

Dulbecco naît juste après la mort de son frère aîné. Il estime lui-même que sa vie n'a pas de « début » et qu'il n'est qu'une « continuation » : il remplit la place laissée vide par ce frère qui représente pour lui, dit-il, « un compagnon invisible, plus grand que lui et sur lequel il peut compter ». C'est pour cette raison que ses parents l'ont toujours considéré comme plus âgé qu'il n'était réellement et qu'ils lui laissent toujours plus de responsabilités. Il acquiert alors une grande confiance en lui et dans son futur, bien qu'appartenant à une famille modeste.

Les souvenirs qu'il garde de sa prime jeunesse sont les vacances scolaires passées sur les plages caillouteuses de la région, et la petite station météorologique qu'il utilise pendant ses temps de loisirs. Son père, ingénieur civil, est très intéressé par le développement de la science. Il est passionné par des sujets parfois très éloignés de son métier, comme la génétique ou l'hybridation du maïs. Dulbecco se décrit lui-même comme étant un mélange entre sa mère calabraise à la culture expressive et son père natif du



Renato Dulbecco.

nord et très travailleur. Socialement en retrait, un brin romantique, il s'imagine comme les marins de l'Antiquité qui, confrontés aux dangers dans la quête de nouveaux mondes, disparaissent dans les flots.

Dans les années 20, à l'instar d'autres garçons de son âge, Dulbecco construit sa première radio et se passionne pour l'électronique. Il réalise son premier projet de recherche à l'observatoire de sismologie local et met au point un sismographe électronique – le premier de cette

<sup>1</sup> UMR-CNRS-5510, Mateis/I2B Interactions Biologiques et Biomatériaux, Université Lyon 1 Site Laennec, rue Guillaume Paradin, 69008 Lyon.

nature à cette époque et qui fonctionne certainement encore de nos jours. Par la suite, il restera toujours ouvert aux nouvelles technologies en refusant obstinément le poids du passé.

À 16 ans, Dulbecco entame ses études supérieures et s'inscrit à l'université de Turin. Le choix de la filière médicale est dicté par une attirance particulière pour la profession, et ce malgré son goût pour la physique et les mathématiques, matières dans lesquelles il excelle. À cause de la mort prématurée de son frère et de l'un de ses compagnons de classe, il veut comprendre et soigner les maladies. La présence d'un oncle chirurgien réputé le renforce dans ses certitudes. Le fait que la médecine soit une matière qu'il connaît peu contribue aussi à la raison de son choix.

Étudiant brillant, bien que plus jeune de deux ans par rapport à tous ses camarades de promotion, Dulbecco s'oriente plus vers la biologie que vers la médecine appliquée. C'est pour cette raison qu'il souhaite travailler dans le laboratoire du Professeur Giuseppe Levi. En effet, chaque année, Levi invite des élèves de deuxième année pour les initier à la recherche médicale. Dulbecco, qui vient d'être choisi grâce à ses bons résultats, est fier de rentrer dans ce qu'il appelle le « Saint des Saints ». De renommée internationale, Levi dirige le service d'anatomie cellulaire et travaille sur les caractères morphologiques et cytologiques des cellules du système nerveux. C'est là que Dulbecco acquiert les bases de l'histologie et apprend la culture cellulaire. C'est là qu'il réalise son deuxième projet scientifique après le sismographe, en confirmant la théorie de Levi sur la déficience compensée des cellules nerveuses d'un ganglion par le ganglion voisin. Deux autres étudiants séjournent dans le laboratoire de Levi, qui auront plus tard une grande importance dans la carrière du jeune Dulbecco : Salvador Luria et Rita Levi-Montalcini.

## II. - L'INITIATION À LA RECHERCHE

Levi est exigeant, mais ses élèves ont pour lui un très grand respect. Il leur enseigne une valeur essentielle : la critique du travail scientifique. De très grande renommée (il est membre de l'académie Lincei), il est aussi capable de se mettre en colère, parfois imprudemment, contre le fascisme. Cette attitude plaît à Dulbecco. En effet, si son père souscrit aux valeurs socialistes et manifeste parfois un rejet de l'aristocratie, c'est la première fois que le jeune Renato rencontre quelqu'un qui critique aussi ouvertement le fascisme. De plus, dans le laboratoire de Levi, tout le monde est traité d'égal à égal, sans considération d'âge, d'expérience ou de statut social.

En 1936, jeune médecin diplômé, il pratique dans un hôpital. Toujours désireux de faire de la recherche mais n'ayant pas de laboratoire, il veut s'engager dans une carrière de chirurgien afin d'innover dans le domaine des opérations du poumon et du cerveau. On lui fait vite comprendre que la liste d'attente est très longue pour être

### BIOGRAPHIE

- 1914 Naissance de Renato Dulbecco le 22 février
- 1930 À 16 ans, il commence ses études à l'université de Turin
- 1936 Il est diplômé de médecine
- 1939 Mobilisation pour la seconde guerre mondiale
- 1942 Blessé sur les rives du Don, il retourne en Italie en 1943
- 1946 Assistant à l'institut d'anatomie de Levi, il réalise ses premières cultures cellulaires
- 1947 Départ pour Bloomington chez Salvador Luria (université d'Indiana), États-Unis
- 1949 Départ pour le *California Institute of Technology de Pasadena* (Caltech), États-Unis
- 1952 Mise au point d'une méthode de quantification des plages de lyse des virus sur culture cellulaire  
Professeur associé au Caltech
- 1954 Professeur au Caltech
- 1960 Transformation des cellules de hamster par le Polyomavirus
- 1962 *Salk Institute for Biological Studies*, La Jolla, Californie, États-Unis
- 1972 *Imperial Cancer Research Fund Laboratories* à Londres
- 1975 Prix Nobel de médecine et physiologie
- 1977 Professeur honoraire au *Salk Institute for Biological Studies*, La Jolla, Californie, États-Unis
- 1988 Président émérite du *Salk Institute*
- 1993 Italie (Milan) : Président de l'institut des technologies biomédicales du conseil national de la recherche
- 2012 Il meurt le 19 février

assistant et qu'il faut beaucoup d'argent pour vivre cet intérim. Issu d'une famille modeste, il s'entend dire par le professeur de chirurgie : « La chirurgie n'est pas pour vous, Monsieur Dulbecco ». Il est très déçu par le milieu médical où seuls comptent alors la promotion et l'argent.

Dulbecco effectue son service militaire comme officier médical. Après sa démobilisation, en 1938, il retourne dans le service d'anatomie avant d'être mobilisé de nouveau un an plus tard pour la seconde guerre mondiale. Marié et père d'un petit garçon, il est envoyé sur le front français puis une année plus tard sur le front russe. Pendant le voyage, son train s'arrête dans une gare de Pologne où des personnes portant une étoile jaune sur leurs vêtements travaillent dans des conditions très dures. On lui apprend que ces « Juifs » seront exécutés après leur labeur ! Il pense alors à ses connaissances juives, dont Rita Levi-Montalcini et son amie Anita avec laquelle il avait eu une relation amoureuse. Révolté, il prend la décision de ne plus accepter ces situations sans réagir. Il va changer de comportement pour ne plus cautionner un tel régime politique.

En 1942, sur les rives du Don, il est gravement blessé au cours d'une grande offensive russe. Après une hospitalisation de plusieurs mois, il est renvoyé chez lui. En 1943, le gouvernement de Mussolini est renversé, l'Allemagne

envahit l'Italie et Dulbecco rejoint la résistance locale. Caché à Sommariva, un petit village du Piémont, il exerce les métiers de médecin et de dentiste, et soigne en secret les unités locales de partisans. Tout en exerçant une activité politique souterraine dans l'aile gauche d'un groupe antifasciste en compagnie de Giacomo Mottura, il se rend souvent à l'institut d'anatomie pour y travailler. Ensuite, il quitte ce groupe pour entrer au parti communiste. À la fin de la guerre, il appartient au comité national de libération de la ville de Turin puis au premier conseil municipal de l'après-guerre. Il démissionne bientôt pour retourner au laboratoire, la vie politique ne lui procurant pas autant de satisfactions que la recherche. Cette époque marque néanmoins le début de son engagement politique.

### III. - LES BACTÉRIOPHAGES

En 1946, de retour à Turin, Dulbecco commence une activité de recherche à l'institut de Levi sur un programme d'embryologie expérimentale. Il y retrouve Rita Levi-Montalcini qui lui a d'ailleurs permis d'obtenir ce poste. Chargé d'étudier l'effet des radiations sur le développement cellulaire, il étudie en parallèle la physique à l'université de Turin pendant deux ans afin de se perfectionner dans ces domaines théoriques indispensables à son projet. Une fois acquises de solides bases de physique et de mathématiques, il se sent prêt à pénétrer le mystère des gènes et du contrôle de la vie en modifiant les propriétés des cellules et des embryons à l'aide de radiations. Pour simplifier les études sur les radiations et observer les changements dans les cellules nerveuses, il met au point sous la direction de Levi, les premières cultures cellulaires. Un fragment d'embryon de poulet est déposé entre deux lames de verre dans du sérum de poulet ; après incubation, les cellules sont réellement vivantes et prêtes à être irradiées.

Ce nouveau thème de recherche rapproche Dulbecco des travaux de Salvador Luria, un Italien juif émigré aux États-Unis pendant les années 40, qu'il a connu quelques temps auparavant lors de son premier stage chez Levi. Dulbecco veut réaliser le même rêve que Luria en travaillant sur la génétique des micro-organismes et si possible au moyen des radiations. Son rêve va devenir réalité car Luria, en visite à Turin pendant l'été 1946, l'invite à venir travailler dans son laboratoire contre une maigre rémunération. À cette époque, Luria travaille avec le « Groupe des Phages », dirigé par Max Delbrück, sur des systèmes bactériens simples permettant de mettre en évidence les bactériophages au moyen de plages de lyse. Rita Levi-Montalcini encourage Dulbecco à accepter cette proposition et à se rendre aux États-Unis pour y pratiquer la biologie moderne. Tous les deux embarquent pour les États-Unis au cours de l'automne 1947, Rita Levi-Montalcini ayant, pour sa part, obtenu un poste dans un laboratoire à l'université Washington de Saint Louis.

C'est à l'université de Bloomington, dans l'Indiana, que Dulbecco partage un minuscule laboratoire avec Luria. Herman Muller l'initie à la génétique. Il met en applica-

tion ses connaissances en mathématiques et participe aux travaux concernant la réactivation de phages soumis à l'action des rayons ultra-violet. Luria lui confie le travail de définir, en termes de mathématiques, les mesures à effectuer pour vérifier l'hypothèse que différents phages abîmés par les rayons ultra-violet se recombinent génétiquement pour redonner des phages viables. Dulbecco parvient à établir le modèle, et ses travaux font l'objet d'une publication commune montrant la validité de la théorie de la recombinaison. Luria dit alors de lui : « Ma plus grande contribution à la biologie est certainement d'y avoir introduit Dulbecco ! ». Les deux hommes seront bientôt rejoints par James Watson.

En 1949, Dulbecco est « débauché » par Max Delbrück, qui lui offre un travail au sein de son groupe au *California Institute of Technology* de Pasadena (Caltech). Luria, qui n'est pas content du mauvais tour que lui joue Max Delbrück, essaie de le garder au sein de son équipe en lui proposant un salaire double. Tirillé entre les deux laboratoires, Dulbecco demande conseil à Jim Watson qui est catégorique : il faut partir au Caltech. Il y restera jusqu'en 1962. C'est lors du voyage entre l'Indiana et la Californie avec sa famille dans une vieille guimbarde tirant une remorque, qu'il est fasciné par la beauté des paysages, l'immensité des États-Unis et la gentillesse des Américains. En atteignant l'océan Pacifique, il fait la promesse de ne jamais vivre ailleurs que dans ce « nouveau monde ». Il ne changera d'avis que 23 ans plus tard !

### IV. - LES VIRUS ET LES PLAGES DE LYSE

Dulbecco continue de travailler sur les bactériophages pendant quelques années, mais il sait bien que le système bactéries-bactériophages aboutira inévitablement à étudier les relations entre les virus et les cellules : le système virus-cellules est un passage obligé. Il saisit l'occasion que lui donne un mécène pour travailler sur les virus animaux. En effet, James G. Boswell, un riche courtier en coton, souffre de zona et crée une fondation dont l'argent sert à aider la recherche sur les virus. Il fait un don important à l'équipe de Delbrück afin d'engager des recherches en virologie. Comme Max Delbrück n'a pas de connaissances suffisantes sur les virus animaux, il organise un congrès de virologistes afin de trouver des pistes de recherche. Il a le sentiment que cette science a un grand avenir. Ce congrès a lieu à Caltech en 1950 et donne lieu à la rédaction d'un livre intitulé *Virus 1950*. En fait, rien d'important n'a été dit à ce congrès et Max Delbrück, qui veut aborder le problème d'une manière plus pragmatique, propose à Seymour Benzer et Renato Dulbecco de s'investir totalement dans cette science pleine de promesses. Dulbecco saisit l'occasion, se rappelant ses travaux sur les cultures de tissus chez Giuseppe Levi. Il grille la politesse à Seymour Benzer et devient alors « virologue animal ».

Pendant trois mois, Dulbecco se rend dans les principaux centres des États-Unis travaillant dans ce domaine afin d'y acquérir différentes techniques. Ces visites sont

mornes et décourageantes. Il pense trop au désert ensoleillé de la Californie tandis que la lecture d'innombrables publications, souvent sans rapport avec le sujet, le fatigue. En fait, ni les méthodes d'approche, ni les buts de la virologie animale n'arrivent à le convaincre. À part quelques exceptions, les méthodes de culture de tissus ne sont pas différentes de celles qu'il pratiquaient à Turin. Plus intéressantes en revanche, sont les tentatives de culture de cellules animales sans plasma par Earle, qui utilise un milieu liquide et des feuilles de papier en cellophane perforées. De son côté, Gey obtient une culture modérée de certaines cellules en suspension dans des flacons en rotation rapide. À son retour à Pasadena, les copains de la « bande à Delbrück » l'attendent à la gare pour aller faire une partie de camping dans le désert (ce type de balade était courant dans ce laboratoire) ! Quel réel plaisir pour lui après ces trois mois éprouvants...

À l'époque, Dulbecco conçoit bien qu'il manque une méthode d'approche quantitative simple. Pour doser les virus, on utilise une laborieuse méthode *in vivo* dite « en point final » mais qui est statistiquement insuffisante. En effet, elle consiste à estimer, pour une suspension virale, de combien de fois elle doit être diluée pour tuer 50 % d'éléments sensibles comme des animaux, des œufs embryonnés ou des cultures dans des flasks. Pour des dilutions de 10 en 10, l'estimation de l'activité virale se fait avec une erreur d'un facteur 40 entre les valeurs supérieures et inférieures (pour un facteur 2, l'erreur est encore égale à 7). Les cultures cellulaires sont réalisées en flacon de Carrel, qui est une sorte de flacon plat avec une embouchure en pente évitant la contamination pendant l'ensemencement et le changement du milieu de culture. Néanmoins, ce système présente un inconvénient : étant donné l'épaisseur des morceaux de tissus, les virus infectent d'abord les cellules périphériques et diffusent trop lentement à l'intérieur du prélèvement pour y exercer leur pouvoir pathogène. De plus, la production de virus ne peut être mesurée qu'indirectement, c'est-à-dire par des réactions d'hémagglutination. La mort cellulaire, quant à elle, est mesurée par les modifications du pH du milieu.

L'idéal serait de disposer d'un système où la culture d'une couche uniforme de cellules d'un même type permettrait de détecter l'activité virale par une action incontestable du virus sur les cellules, comme la lyse par exemple. On pourrait aussi par ce moyen dénombrer les particules virales actives. Puisque quelques virus sont capables de lyser des cellules animales, une méthode similaire à celle des plages de lyse pour les bactériophages pourrait certainement être mise au point pour eux.

Un jour qu'il décide de renouveler la pelouse de sa cour, Dulbecco observe que les mottes plates dispersées se développent en se rejoignant pour donner un tapis complet. Il a alors l'idée d'appliquer ce principe aux cultures cellulaires en découpant des embryons de poulets en petits morceaux réguliers, mais l'appareillage constitué d'un amoncellement de lames de rasoir ne donne pas de résultats convenables. Au même moment, Earle lui envoie une

merveilleuse photo de ce qu'il appelle un « steak » et qui est un tapis cellulaire se développant dans un flacon sans qu'aucune feuille de cellophane ne soit nécessaire.

Dulbecco se met immédiatement au travail et obtient de petits morceaux d'embryons de poulet prêts à être cultivés en les centrifugeant à travers des gazes de textiles dont les mailles sont de plus en plus fines. Il tente de réaliser une culture de cellules similaire à celle des bactéries, à la surface d'un milieu gélosé, mais n'y parvient pas. Dans un flacon de Carrel, il introduit un milieu de culture constitué de sérum de cheval et d'extraits d'embryons de poulet, puis dépose les cellules préparées comme précédemment et séparées par digestion des fibres conjonctives avec de la trypsine. Sur le fond du flacon, de petits amas cellulaires se fixent dans les premières heures et en 48 heures, ils ont formé un véritable tapis constitué en majorité d'une seule couche de cellules. Ces cellules ont toutes les propriétés de fibroblastes. La culture est ensuite inoculée par une dilution de virus d'encéphalomyélite équine, puis recouverte d'une mince couche d'agar contenant du milieu de culture. Après 3 jours à 37 °C, il se forme des plages de lyse !

Dulbecco a vécu de façon intense cette expérience. La première nuit, il dort très peu et se rend au laboratoire très tôt le matin : aucun signe de culture. Rien non plus l'après-midi et aucune évolution significative de la culture après une nouvelle nuit. Le matin suivant, la situation semble bloquée. Dans l'après-midi, il note quelques irrégularités dans la culture cellulaire lorsqu'elle est observée à la lumière électrique. En effet, un cinquantaine de taches rondes apparaissent plus pâles à faible lumière, alors qu'elles sont invisibles à la lumière du soleil. Devant un tel spectacle, Delbrück lui dit « Quel jour sommes nous ? Nous allons à jamais nous rappeler de cette date ! ». Il est bien évident que maintenant, personne ne se souvient plus de la date, sinon que c'était en janvier 1952.

La publication *Production of plaques in monolayer tissue cultures by single particles of an animal virus* parue dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* en 1952, a bien failli ne pas voir le jour car, plus les manipulations se multipliaient, moins les plages apparaissaient, ce qui fait que plus personne ne croyait à leur existence ! C'est encore à l'observation de son gazon que Dulbecco doit la solution de ce problème, avec l'apparition de taches légèrement jaunes avec l'hiver. En effet, l'observation minutieuse montre que le gazon est entièrement contaminé par des mottes d'une autre plante, qu'on ne peut distinguer du gazon lui-même lorsqu'elles sont vertes comme lui pendant la belle saison. Le contaminant passant de la couleur verte à la couleur jaune, puis rouge, est maintenant bien différencié. Il en est certainement de même avec les plages invisibles, qu'on peut mettre en évidence à l'aide d'un colorant vital (c'est le rouge neutre qui est adopté).

Dans cette publication, Dulbecco montre aussi que chaque plage représente la multiplication d'une particule virale originale parce que le nombre de plages est proportionnellement linéaire à la dilution virale : sans virus, il n'y

a pas de plage et plus la suspension virale est concentrée, plus il y a proportionnellement de plages de lyse. La virologie quantitative vient de naître. Ce test sera présenté à *Cold Spring Harbor* pendant l'été 53. Très rapidement, l'équipe remplacera la culture en flacons par l'utilisation de boîtes de Petri et les sacs en plastique scellés, par une étuve à CO<sub>2</sub>.

Cette approche quantitative a eu de très grandes répercussions sur l'évolution de la virologie animale. Les recherches biochimiques, qui ont clarifié beaucoup d'aspects moléculaires de la virologie animale, n'auraient pas pu se faire sans une quantification précise de la phase de multiplication virale. Cette méthode de quantification a permis les recherches génétiques sur un grand nombre de virus et parmi eux le poliovirus (voir plus loin). Enfin, les interactions complexes entre les anticorps et les virus n'auraient pas pu être élucidées.

## V. - VIRUS ET CANCERS

Ces travaux permettront à Dulbecco d'être nommé professeur associé en 1952, puis professeur à Caltech en 1954. Les premières applications vont à l'étude des propriétés biologiques du poliovirus. En 1955, il met en évidence la première mutation du poliovirus qu'utilisera plus tard Albert Sabin pour la préparation du vaccin anti-poliomyélite.

À la fin des années 1950, Dulbecco s'intéresse à l'interprétation moléculaire des interactions virus-cellules et oriente ses recherches vers les virus responsables de tumeurs, ou virus oncogènes. Le fait que les virus pouvaient engendrer des tumeurs avait déjà été montré par les études de Rous sur les sarcomes et les leucémies chez le poulet. On a ensuite découvert que d'autres virus pouvaient donner le même type de maladie chez les souris. En 1958, l'un des étudiants de Dulbecco, Howard Temin réalise avec Harry Rubin, alors en stage postdoctoral, les premières études quantitatives sur le virus tumorigène de sarcome de Rous en culture cellulaire. Ils détectent les transformations cellulaires induites par le virus grâce aux foyers qui se forment et analysent ces foyers de la même manière que les plages. Il est évident que les changements induits par les virus et aboutissant à la transformation tumorale des cellules, ont été mieux étudiés à partir du moment où l'on a su cultiver les cellules *in vitro*.

En 1960, avec Vogt, Dulbecco parvient à transformer des cellules de hamster en culture avec du Polyomavirus qui vient juste d'être découvert par Gross chez des souris présentant des tumeurs des glandes salivaires. Ils montrent aussi que ce virus contient de l'ADN, contrairement au virus de sarcome de Rous qui lui est un virus à ARN. Ces deux types de virus peuvent donc être transformants. Le virus du polyome cesse de se multiplier lorsqu'il commence à transformer les cellules du hamster. Aucune production de virus n'est observée, contrairement à ce qui se passe dans le cycle lytique. La question est alors posée : soit

le virus responsable de la transformation disparaît, soit son matériel génétique reste au sein de la cellule transformée. La découverte de certaines empreintes du virus suggère que la seconde solution est la bonne. Il émet donc l'hypothèse que l'ADN du virus n'est plus disponible pour la reproduction dans la cellule en transformation, car il est intégré à l'ADN de la cellule. Dans ces conditions, la cellule acquiert des propriétés héréditaires qui dérivent du virus infectant. Dulbecco et son équipe réalisent aussi ces mêmes types d'expériences sur un autre modèle de virus oncogène : le SV 40 du singe.

En 1962, Dulbecco quitte Caltech pour le *Salk Institute for Biological Studies* qui vient juste d'ouvrir ses portes à La Jolla en Californie. C'est là, avec sa nouvelle équipe, qu'il vérifie cette hypothèse de l'intégration moléculaire. La virologie tumorale moléculaire est née.

À partir de cette date, sa deuxième femme, Maureen Muir l'accompagne dans sa vie et sa carrière. En 1972 il s'installe à l'*Imperial Cancer Research Fund Laboratories* à Londres pour y travailler sur le cancer humain, ce qui l'avait toujours intéressé. En 1977, il retourne au *Salk Institute* comme professeur honoraire. De 1977 à 1981, il enseigne à l'université médicale de San Diego. En 1988, il devient le président du *Salk Institute* et prend sa retraite en 1992.

En 1986, il initie le projet de séquençage du génome humain, qui aboutit à la publication de sa séquence complète en 2001.

En 1993 il rejoint l'*Instituto di Tecnologia Biomedica of the National Research Council of Milan*, où il supervise les travaux italiens du génome humain. Il est aussi président émérite du *Salk Institute* et dirige la commission nationale d'oncologie italienne.

Il meurt le 19 février 2012 dans sa propriété de La Jolla en Californie.

## VI. - LE PRIX NOBEL

Renato Dulbecco a reçu le prix Nobel de médecine et physiologie avec David Baltimore et Howard Martin Temin en 1975, pour leurs travaux sur l'interaction entre les virus tumoraux et le matériel génétique du matériel cellulaire. David Baltimore et Howard Martin Temin ont à leur actif la mise en évidence de la transcriptase inverse (*reverse-transcriptase*), une enzyme capable de synthétiser de l'ADN à partir d'une matrice d'ARN et dont la découverte transgressait le dogme selon lequel l'ADN est copié en ARN et jamais l'inverse.

Pour Dulbecco, un des grands principes qui a gouverné sa vie de chercheur a toujours été de s'entourer de jeunes collaborateurs changeant fréquemment de groupes pour gagner de l'expérience. D'ailleurs, il considère que le progrès scientifique nécessite une fertilisation croisée des différents domaines et de la capacité des chercheurs à passer d'un domaine à l'autre lorsque l'opportunité ou la néces-



Renato Dulbecco recevant son prix Nobel en 1975.

sité l'oblige. Il ne recherche que des objectifs précis et des moyens pragmatiques pour y parvenir : « faire ce qu'on peut faire quand on peut le faire ». Il est resté le plus longtemps possible à la paille jusqu'à ce que le travail administratif ne le lui permette plus, et que la sophistication des appareils nécessite du personnel spécialisé.

On a pu dire de Dulbecco qu'il était de ces aventuriers de la pensée moderne qui, sans qu'il y ait réellement de danger, se détruisent eux-mêmes en poursuivant leurs recherches de l'inconnu.

Pour la petite histoire, sachons qu'il existe une loi dite de « Dulbecco » qui stipule que « La reconnaissance va généralement au chercheur le plus connu et non à celui qui a fait la découverte en premier ». On l'appelle aussi le principe de Matthieu : « Car à tout homme qui a, l'on donnera et il aura du surplus ; mais à celui qui n'a pas, on enlèvera ce qu'il a ». Ces lois ont été mises en avant par un certain nombre de chercheurs qui n'avaient pas été récompensés par le prix Nobel, alors que les lauréats avaient utilisé des travaux publiés antérieurement mais moins connus. Le seul fait d'être moins connus ne leur avait pas, selon eux, permis d'être nommés !

On terminera par une citation de Dulbecco empruntée à son livre *The Design of Life* 1987 : « Dans l'évolution de la vie, l'ADN a créé le cerveau car il est nécessaire de posséder des outils pour être sensible à son environnement : la proie doit être identifiée, les prédateurs évités et les amis localisés ».

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Baltimore D. Retrospective. Renato Dulbecco (1914-2012). *Science* 2012 ; **335** (6076) : 1587.
- Dulbecco R. *The design of life*. Yale University Press, 1987.
- Dulbecco R. Reactivation of ultra-violet-inactivated bacteriophage by visible light. *Nature* 1949 ; **163** (4155) : 949.
- Dulbecco R. Production of plaques in monolayer tissue cultures by single particles of an animal virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1952 ; **38** (8) : 747-52.
- Dulbecco R, Vogt M. Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. *J Exp Med* 1954 ; **99** (2) : 167-82.
- Dulbecco R, Vogt M. Study of the mutability of d lines of polioviruses. *Virology* 1958 ; **5** (2) : 220-35.
- Dulbecco R, Vogt M. Studies on the induction of mutations in poliovirus by proflavin. *Virology* 1958 ; **5** (2) : 236-43.
- Dulbecco R Cell transformation by viruses. *Science* 1969 ; **166** (3908) : 962-8.
- Dulbecco R. From the molecular biology of oncogenic DNA viruses to cancer. *Science* 1976 ; **192** (4238) : 437-40.
- Dulbecco R. A turning point in cancer research: sequencing the genome. *Science* 1986 ; **231** (4742) : 1055-6.
- Kevles DJ. Renato Dulbecco and the new animal virology: medicine, methods, and molecules. *J Hist Biol* 1993 ; **26** : 409-42.
- Vogt M, Dulbecco R. Properties of cells transformed by polya virus. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1962 ; **27** : 367-74.