

George D. Snell (1903-1996)

Jean-Louis Guénet
Xavier Montagutelli

Discrètement, comme il a toujours vécu, George D. Snell s'est éteint le 6 juin 1996, à l'âge de 93 ans et, avec cette disparition, c'est toute la communauté des généticiens de la souris qui est en deuil. George Snell représentait sans aucun doute une figure emblématique et une personnalité attachante dont l'œuvre est considérable.

George Snell, comme Clarence C. Little, le fondateur du Jackson Laboratory, était un élève de William E. Castle et c'est dans son laboratoire qu'il fit sa thèse. Après un court séjour postdoctoral dans le laboratoire d'Hermann J. Müller où il étudia les effets génétiques des rayons X sur la souris, il s'installa à Bar Harbor en 1935 et travailla au Jackson Laboratory jusqu'à sa retraite en 1973.

Pour les généticiens de la souris, le nom de Snell est associé à une translocation réciproque et à plusieurs mutations, notamment à un modèle de nanisme hypophysaire (la mutation *dw* que l'on désigne souvent sous le nom de *Snell dwarfism* par opposition à une autre forme de nanisme génétiquement déterminé : *Ames dwarfism*). Mais c'est surtout par sa contribution à l'analyse du déterminisme de la compatibilité tissulaire que George Snell marquera l'histoire de la génétique. Sans exagérer on peut dire que son œuvre constitue le fondement de l'immunogénétique.

Snell fut conduit à s'intéresser à la biologie des transplantations en greffant des tumeurs prélevées sur des souris de lignées consanguines. A cette époque seuls quelques laboratoires privilégiés, dont le Jackson Laboratory, pouvaient faire ce genre de recherche car les lignées consanguines étaient fort peu nombreuses. Quelques années avant Snell, Little avait remarqué que les transplantations échangées entre souris appartenant à la même lignée consanguine

étaient en général définitivement acceptées alors que les transplantations effectuées entre souris de lignées différentes étaient systématiquement rejetées au terme d'une réaction de nature immunitaire qui laissait une mémoire chez le receveur. Little avait aussi montré que le déterminisme génétique de la réaction de rejet était très complexe car on n'observait jamais des proportions mendéliennes simples, en matière de rejet ou d'acceptation, dans la descendance de deuxième génération. Cela aurait dû être le cas si la compatibilité tissulaire dépendait d'une série d'allèles à un unique locus. Le système était donc extrêmement complexe à analyser : un seul phénotype – le rejet – et un grand nombre de gènes ! Pire encore, en montrant que les hybrides F1 entre lignées consanguines acceptaient les transplantations venant de leurs parents et de leurs descendants Little et Snell venaient de mettre en évidence un nouveau type d'interaction allélique : la co-dominance.

George Snell eut alors l'idée de chercher à simplifier la situation en isolant, un à un, chacun des gènes potentiellement impliqués dans l'histocompatibilité dans une série de lignées consanguines toutes dérivées de la même lignée de base (*figure 1*). Il donna à ces lignées le nom générique de lignées *congéniques résistantes*. Grâce à cette stratégie, l'analyse devenait alors beaucoup plus simple puisque, dès lors que l'on observait dans une F2 un quart d'individus histo-incompatibles avec leurs parents, on savait qu'un seul gène d'histocompatibilité était en cause dans le tandem congénique. Ensuite, il « suffisait » de faire un test d'allélisme pour savoir si le gène isolé dans la nouvelle lignée congénique était nouveau par rapport à ceux qui étaient déjà connus ou s'il s'agissait d'un « doublon » que l'on

pouvait alors éliminer. L'analyse devenait évidemment de plus en plus compliquée à mesure que le nombre de nouveaux gènes isolés augmentait et prenait même l'allure d'un casse-tête lorsque de nouveaux allèles apparaissaient à des locus déjà connus.

Dans les années 1950, George Snell fit la connaissance de Peter Gorer, un Anglais de génie disparu beaucoup trop tôt, avec lequel il mit au point et développa la production d'antisérums dirigés contre le produit même des gènes d'histocompatibilité. Cela simplifia considérablement la classification des nouvelles lignées congéniques (car les croisements n'étaient plus nécessaires pour tester l'allélisme) et permit en particulier l'analyse fine du complexe majeur d'histocompatibilité.

En quarante ans de recherche au Jackson Laboratory, George Snell a produit environ deux cents lignées congéniques qui lui permirent d'identifier une vingtaine de locus impliqués dans l'histocompatibilité. Aidé de sa fidèle collaboratrice Marianna Cherry, George Snell obtint et étudia des recombinants à l'intérieur même du « locus » H2 que l'on décida de ce fait d'appeler « haplotype » H2. Il en fit une étude extrêmement fine qui reste un modèle de logique et de méthodologie. Pour l'ensemble de cette œuvre, qui fit l'objet de 133 publications, George Snell reçut le prix Nobel en 1980, conjointement avec Jean Dausset et Baruj Benacerraf.

En 1997, la génétique de la compatibilité tissulaire est bien comprise aussi bien chez l'homme que chez la souris. L'inventaire complet des gènes d'histocompatibilité reste encore largement incomplet mais les plus importants ont été identifiés, analysés génétiquement, et certains ont même été clonés. Il est incontestable que le travail de Snell a

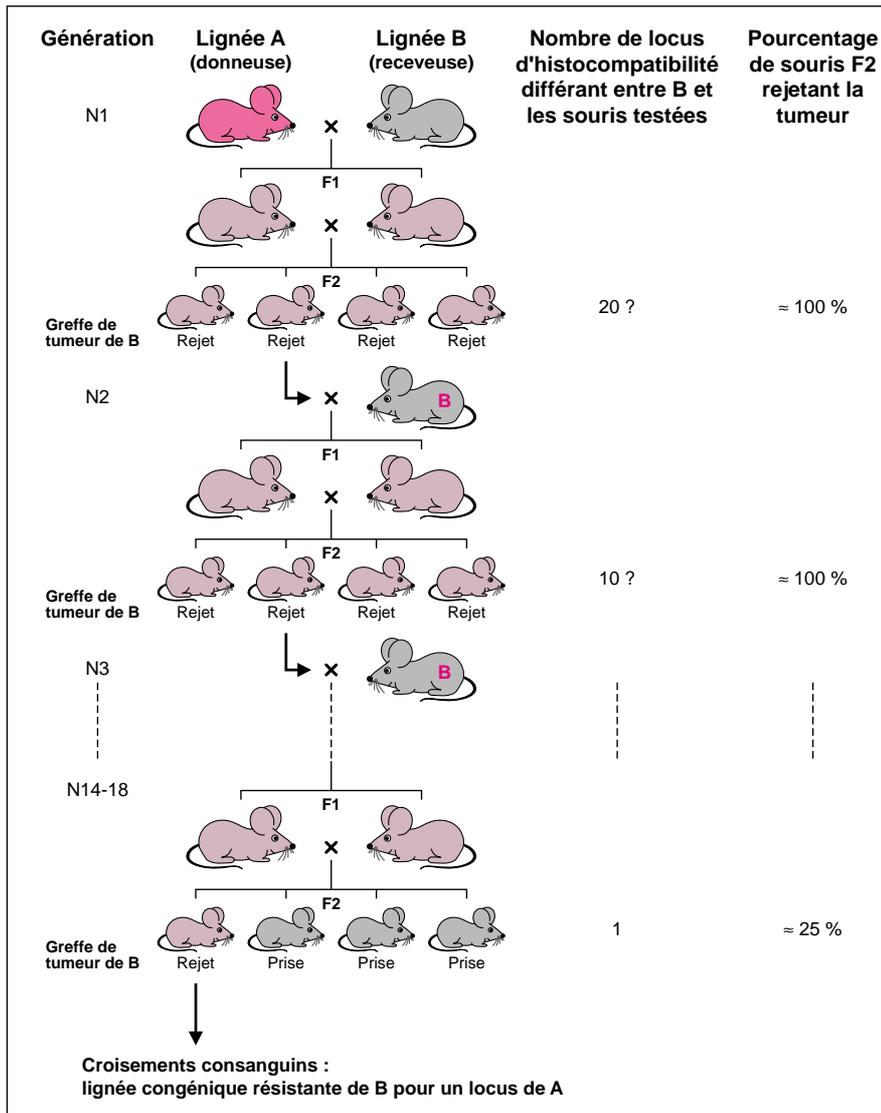


Figure 1. **Création de lignées congéniques résistantes.** Pour identifier les gènes responsables du rejet par A de tumeurs de la lignée B, George Snell les individualisa dans une série de lignées génétiquement très proches de B et n'en différaient que pour un locus d'histocompatibilité. Il croisa des individus A et B pour obtenir une génération F2. Il injecta aux souris F2 une tumeur transplantable de la lignée B et nota que presque tous rejetaient la tumeur (ce qui prouvait que les lignées A et B différaient pour un grand nombre de gènes d'histocompatibilité). Il croisa une F2 rejetant la tumeur avec B pour produire de nouveaux F2 auxquels il inocula la tumeur. Il s'aperçut qu'après plusieurs cycles la proportion de souris rejetant la tumeur diminuait pour se stabiliser autour de 25 %, proportion attendue pour un caractère monogénique à transmission récessive. Le croisement de F2 rejetant la tumeur permet d'obtenir une nouvelle lignée consanguine appelée congénique résistante.

été absolument fondamental dans cette progression de nos connaissances. Le fait d'avoir des lignées congéniques a permis de faire des anti-sérums de grande spécificité qui ont, à leur tour, permis de simplifier et surtout d'accélérer le travail de recherche. Grâce à la technique récente de transgénèse, il est possible de mesurer les effets d'un gène que les lignées congéniques ont permis de suspecter.

L'œuvre de Snell possède aussi une très grande valeur didactique car la méthodologie qu'il a utilisée est transposable à d'autres systèmes au déterminisme génétique complexe. Il est remarquable en effet que le concept de lignées congéniques connaisse actuellement un essor (une nouvelle jeunesse !) avec l'étude de caractères quantitatifs et de maladies sous contrôle multigénique. En établissant une collection de lignées de souris congéniques pour un même gène mutant ayant des effets délétères, on peut mettre en évidence l'intervention de gènes modificateurs dans l'expression et la sévérité du phénotype. Une telle observation a déjà été faite dans le cas de la mucoviscidose à propos du gène *Cftr* où il a été montré qu'un gène modificateur, situé sur le chromosome 7 de la souris, pouvait, selon sa forme allélique, aggraver ou atténuer considérablement les effets primaires de la mutation. La même méthodologie, étayée par les puissants moyens d'analyse que procurent les marqueurs moléculaires de tous types, est utilisée pour étudier les caractères à hérédité multifactorielle. Plusieurs QTL (*quantitative trait locus*) ont déjà été identifiés, qui sont impliqués dans la résistance à des maladies infectieuses, dans la prédisposition à certains cancers, dans le métabolisme des lipides, etc. La valeur heuristique de l'œuvre de George Snell, en fait, s'étend bien au-delà des frontières de l'immunogénétique ■

Jean-Louis Guénet
Xavier Montagutelli

Unité de génétique des mammifères, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.