

## Le ganglion lymphatique Première barrière contre le *Plasmodium*

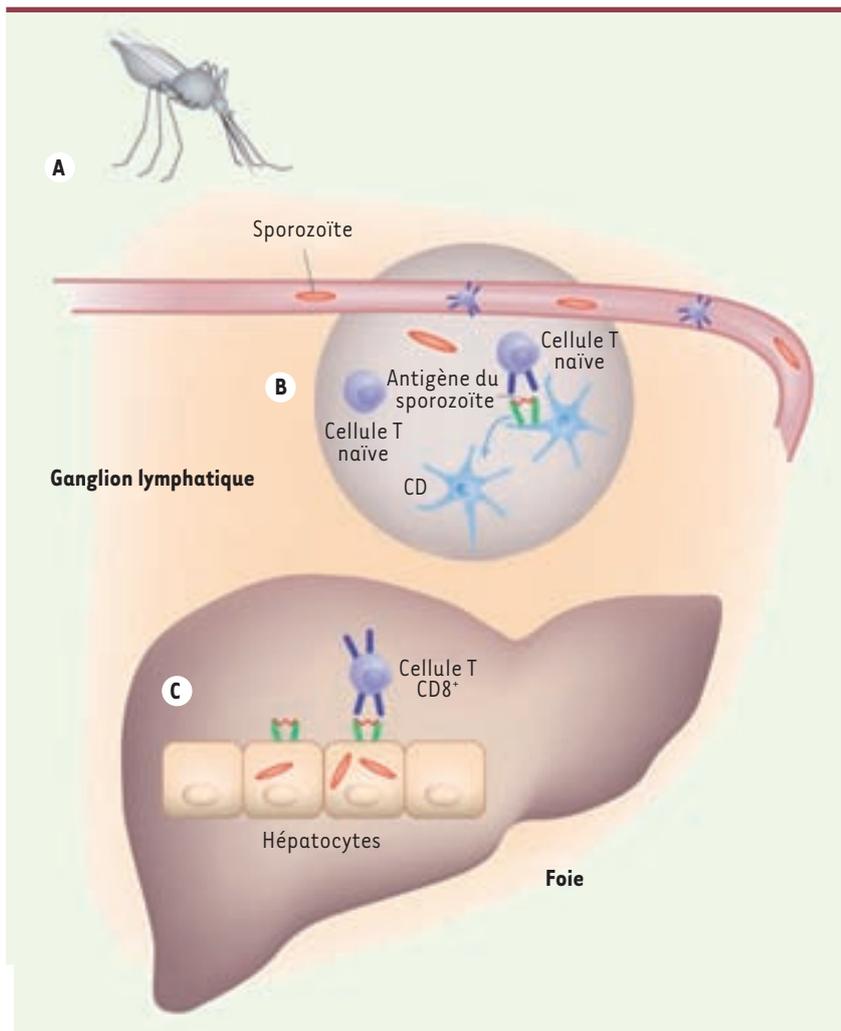
Caroline Charlier-Woerther, Olivier Lortholary

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,  
Hôpital Necker-Enfants malades, Université Paris V,  
Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur,  
149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.  
Unité de Mycologie moléculaire, Institut Pasteur,  
25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.  
[charlier@pasteur.fr](mailto:charlier@pasteur.fr)

► L'identification d'une stratégie de lutte efficace contre le paludisme constitue un des Grails de l'infectiologie en ce début de siècle. Une des pistes les plus étudiées à l'heure actuelle est celle d'un vaccin dirigé contre la forme sporozoïte du parasite qui est celle inoculée par

le moustique avant de migrer vers le foie, où va se développer la forme sanguine responsable des signes cliniques. Les sporozoïtes intra-hépatiques sont la cible d'une réponse T cytotoxique CD8<sup>+</sup> vigoureuse et efficace, sans que l'on sache jusqu'à présent comment

ces lymphocytes sont primo-activés, si ils reconnaissent des antigènes parasitaires présentés par des hépatocytes infectés ou par des cellules dendritiques ayant phagocyté ces hépatocytes, ni comment la faible quantité de sporozoïtes inoculés par une anophèle (<20) peut induire une réponse aussi puissante. Dans une étude récemment publiée dans *Nature Medicine* [1], une équipe américaine vient de répondre de manière très élégante à ces trois questions. Les auteurs se sont appuyés sur un modèle murin de paludisme à *Plasmodium yoelii* dans lequel les animaux subissaient d'abord un transfert passif de cellules T CD8<sup>+</sup> spécifiques de l'antigène immunodominant du sporozoïte avant d'être immunisés ou infectés. L'activation des cellules T spécifiques survenait exclusivement dans le ganglion lymphatique de drainage cutané du site de la piqûre et conférait une réponse immunitaire protectrice. La résection de ce ganglion de drainage avant immunisation réduisait considérablement le nombre de cellules T spécifiques dans le foie ainsi que la réponse immunitaire protectrice. La résection de la rate ou d'autres ganglions, y compris les ganglions cœliques de drainage hépatique n'altérait pas cette réponse. Seules les cellules dendritiques de ces ganglions de drainage étaient capables d'activer les cellules T CD8<sup>+</sup> spécifiques. En utilisant des souris chimériques dont les cellules dendritiques présentatrices d'antigène possédaient un CMH-I différent de celui des hépatocytes, les auteurs ont enfin démontré que les cellules T activées reconnaissaient des antigènes de sporozoïte présentés par les cellu-



**Figure 1. Migration des sporozoïtes après inoculation.** Les sporozoïtes de *Plasmodium* sont drainés du site d'inoculation sur la peau (A) vers les ganglions lymphatiques (B) pour induire la réponse cellulaire T dirigée contre l'hépatocyte infecté (C) par le parasite (d'après [2]).



les parenchymateuses (probablement hépatiques) et non par les cellules hématopoïétiques (probablement dendritiques). Ces données permettent de reconstituer le scénario suivant : après inoculation dermique au cours d'une piqûre de moustique, les sporozoïtes migreraient dans le ganglion lymphatique de drainage, où ils seraient présentés par des cellules dendritiques à des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> naïfs, permettant leur activation. Ces cellules activées migreraient alors dans la circulation et

le foie où elles seraient alors capables de reconnaître des antigènes parasitaires présentés directement par l'hépatocyte, et non plus par une cellule présentatrice d'antigène professionnelle. Bien que la réponse immunologique induite ne soit pas complète, elle pourrait permettre de contenir l'infection parasitaire [2]. Ces données nouvelles vont certainement avoir des conséquences déterminantes sur la façon de concevoir la vaccination antipalustre. Elles constituent un argument supplémentaire pour une approche

vaccinale fondée sur l'inoculation intradermique de parasites entiers ou tout du moins d'antigènes présentés à la fois sur le sporozoïte et sur le foie infecté. ♦

### Lymph nodes: first barrier against *Plasmodium*

#### RÉFÉRENCES

1. Chakravarty S, Cockburn IA, Kuk S, et al. CD8<sup>+</sup> T lymphocytes protective against malaria liver stages are primed in skin-draining lymph nodes. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1035-41.
2. Good MF, Doolan DL. Malaria's journey through the lymph node. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1023-4.

## NOUVELLE

### L'autophagie remplaçant de luxe du protéasome

Julien Puyal, Vanessa Ginet, Anne Vaslin, Peter G.H. Clarke

Département de Biologie Cellulaire et de Morphologie (DBCM), Université de Lausanne, Rue du Bugnon 9, 1005 Lausanne, Suisse.  
[Peter.Clarke@unil.ch](mailto:Peter.Clarke@unil.ch)

► La machinerie protéolytique de la cellule est composée de deux mécanismes majeurs : la dégradation protéasomique et l'autophagie. Le premier est spécifique aux protéines à courte durée de vie qui, lorsqu'elles sont anormales ou présentes en quantité excessive, subissent une modification post-traductionnelle, la poly-ubiquitinylation, et sont ensuite reconnues et dégradées par le protéasome [1, 2]. Le deuxième est la macroautophagie (appelée ci-après autophagie), mécanisme considéré comme moins sélectif, qui assure la régulation et l'élimination de protéines à longue durée de vie et celle d'organites cellulaires altérés (comme les mitochondries) [3, 4]. Dans cette voie, de grosses vacuoles, appelées autophagosomes, séquestrent une portion de cytosol contenant les protéines et organites à éliminer, puis fusionnent avec les lysosomes contenant des protéases qui vont assurer la dégradation de leur contenu. Dans certaines conditions (mutations, stress oxydatif, âge...) une altération du

repliement des protéines accompagnée d'un défaut de leur élimination peut entraîner leur agrégation irréversible et la formation d'inclusions insolubles précédant la mort cellulaire. Ce phénomène est une caractéristique commune à de nombreuses maladies neurodégénératives (agrégats de  $\beta$ -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, d' $\alpha$ -synucléine pour la maladie de Parkinson et d'Huntingtine pour la maladie de Huntington) [5]. Le contrôle de la conformation des protéines est donc indispensable au maintien de l'homéostasie cellulaire et l'on peut considérer qu'un défaut dans la dégradation des protéines non fonctionnelles, qui survient notamment avec l'âge, peut être impliqué dans le développement de certaines maladies neurodégénératives.

#### L'autophagie constitutive : rôle complémentaire à celui du protéasome en conditions physiologiques

Le rôle de l'autophagie constitutive dans les neurones n'a été que récemment mis en évidence grâce à des

travaux sur des souris génétiquement modifiées n'exprimant pas certains gènes autophagiques essentiels (ATG 5 et 7) [6, 7]. Ces souris présentent une accumulation progressive de protéines ubiquitinylées diffuses (solubles) dans les neurones associée à des symptômes sévères de neurodégénérescence. Dans les conditions basales, l'autophagie permettrait donc d'éliminer les protéines ubiquitinylées solubles non dégradées par la voie du protéasome et aurait ainsi une fonction complémentaire à celle du protéasome dans la prévention de la neurodégénérescence. L'ubiquitine ne semble donc pas spécifique au protéasome et pourrait être un signal de dégradation commun au protéasome et à l'autophagosome, permettant ainsi une communication entre ces deux voies. Si tel est le cas, ce lien pourrait être fait notamment grâce au complexe multiprotéique p62/sequestosome-1 (SQSTM1), qui possède un domaine d'interaction avec la protéine autophagosomique LC3 (ATG8) et un autre avec l'ubiquitine [8].