

Information presse

Paris, le 20 mai 2002

La neuropiline ouvre la voie des « synapses immunologiques » *Découverte d'une fonction essentielle à la réponse immunitaire*

Le déclenchement de la réponse immunitaire primaire, essentielle à la survie des vertébrés, vient de livrer une grande partie de ses secrets. Comme le montre l'équipe de Paul Henri Roméo (unité Inserm 567, Institut Cochin, Paris), cette réponse met en jeu une protéine récepteur qui, jusque-là, avait été décrite uniquement dans les systèmes nerveux et cardiovasculaires. Nul ne soupçonnait ni sa présence, ni son rôle crucial dans le fonctionnement du système immunitaire. Cette découverte confirme la parenté des mécanismes moléculaires dans ces systèmes, et de plus, elle ouvre la voie à la mise au point de nouveaux traitements des dérèglements de l'immunité, tels que les maladies auto-immunes, ainsi que certains cancers et infections virales.

Le système immunitaire des vertébrés est constitué de multiples populations cellulaires chargées de détecter puis de neutraliser des éléments pathogènes présents dans l'organismes : virus, bactéries, parasites, mais aussi cellules cancéreuses. Agents irremplaçables de ce système, les cellules dendritiques patrouillent continuellement dans les tissus périphériques à la rencontre de pathogènes ; elles les absorbent, puis migrent vers les ganglions lymphatiques en exhibant à leur surface hypertrophiée des fragments de l'intrus (les antigènes). Dans les ganglions, elles "s'accouplent" avec des globules blancs quiescents et naïfs*, notamment des lymphocytes T4 tueurs (catégorie de cellules T), pour les activer et provoquer leur prolifération. La réponse immunitaire peut alors s'engager.

Une partie des molécules qui participent au couplage entre cellules dendritiques et cellules T était déjà connue, mais aucune d'entre elles ne semblait jouer un rôle essentiel dans l'activation des cellules T. Le mystère était donc entier lorsque l'équipe de Paul Henri Roméo (Inserm unité 567, Institut Cochin) a trouvé dans la moelle rouge osseuse – tissu où sont produites les cellules immunitaires – une protéine qui n'avait *a priori* rien à y faire : la neuropiline 1. Cette dernière était identifiée jusque-là comme un acteur majeur dans la mise en place des réseaux de neurones. Plus précisément, elle est le récepteur de molécules (ligands) qui enclenchent le processus de migration des extrémités des cellules nerveuses.

Tâchant d'en savoir plus, les chercheurs de l'Inserm ont utilisé une sonde constituée d'anticorps anti-neuropiline1 associés à des colorants fluorescents, et ont localisé la neuropiline dans les cellules dendritiques et les lymphocytes T de biopsies de ganglions lymphatiques humains. Le même signal de fluorescence apparaît sur des cellules dendritiques en cours de maturation *in vitro*, et sur des cellules T naïves purifiées à partir du sang d'un adulte. Nulle trace, en revanche, de ligands connus de la neuropiline, dans ces tissus. D'où la question fondamentale : la neuropiline des cellules dendritiques se couplerait-

* n'ayant jamais participé à une réponse immunitaire

elle directement avec celle des cellules T pour déclencher la réponse immunitaire primaire ? La mise en présence de cellules dendritiques et de cellules T provoque bien leur agrégation, ainsi que l'activation des cellules T, mais elle diminue de moitié si l'un de ces deux partenaires a été mis préalablement en présence d'anticorps bloquants la neuropiline 1, ou encore si les cellules T ne sont pas naïves.

De nouvelles expériences sont actuellement en cours au laboratoire pour mieux comprendre les mécanismes fins de cette interaction. Un brevet a été déposé pour l'utilisation de cette molécule et de ses dérivés dans le système immunitaire.

Les retombées de cette découverte sont importantes. La neuropiline 1 pourrait en effet servir de cible thérapeutique, soit pour activer, soit au contraire pour empêcher la réponse immune. Dans un premier temps, les chercheurs de l'institut envisagent de tester des anticorps anti-neuropiline dans un modèle de polyarthrite rhumatoïde (destruction des articulations par les cellules immunitaires du patient).

D'un point de vue biologique, la découverte d'un nouveau récepteur présent à la fois dans les systèmes immunitaires et nerveux renforce le concept nouveau de "**synapse immunologique**" : **les interactions cellulaires dans le système immunitaire semblent faire appel aux mêmes mécanismes, voire aux même molécules, que les interactions entre cellules nerveuses (synapses neuronales)**. Un nouveau champ de recherche, au point de convergence entre deux domaines jusqu'à présent assez éloignés, et que l'on pourrait baptiser "neuroimmunologie cellulaire", est semble-t-il en train d'apparaître.

> Pour en savoir plus

□ Références bibliographiques

« A neuronal receptor, Neuropiline 1, is essential for the initiation of the primary immune response »
Rafaèle Tordjman¹, Yves Lepelletier², Valérie Lemarchandel¹, Marie Cambot¹, Philippe Gaulard³, Olivier Hermine², Pierre Henri Roméo¹

¹ Département d'hématologie, Inserm U 567, CNRS UMR 8104, Paris, France

² CNRS UMR 8603 et service d'hématologie, Hôpital Necker, Paris, France

³ Département de pathologie EA 2348, Hôpital H. Mondor, Créteil, France

Ces études ont été réalisées en collaboration avec les équipes d'Alain Trautman et de Georges Bismuth (Institut Cochin, Inserm).

Nature Immunology, May 2002, vol. 3, n° 5, pp ???

□ Contact chercheur

Paul Henri Roméo

Tél : 01 53 10 43 50/51

Fax : 01 53

Mél : romeo@cochin.inserm.fr