



L'Institut  
Curie

Face au cancer  
L'union d'un Hôpital  
et d'un Centre  
de Recherche



CENTRE NATIONAL  
DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Communiqué de presse, 25 septembre 2003

## Découverte du QG de la réponse immunitaire **comment les cellules dendritiques** **« préparent » les antigènes ?**

Pour être pleinement efficace, notre système immunitaire doit apprendre à reconnaître ses ennemis. Ce sont les cellules dendritiques qui assurent cet apprentissage. Après avoir repéré un adversaire, ces « sentinelles » de l'organisme en isolent un fragment – un antigène – qui servira à informer les lymphocytes T et B de la nature de l'ennemi et à déclencher ensuite des hostilités ciblées pour débarrasser l'organisme des virus, des bactéries ou des cellules cancéreuses.

A l'Institut Curie, des chercheurs CNRS dans une unité Inserm en collaboration avec l'Hôpital Necker-enfants malades viennent de découvrir le lieu où se « prépare » la réponse immunitaire. Comprendre le système immunitaire est indispensable pour apprendre à le maîtriser. Cette découverte pourrait ainsi permettre d'intensifier, voire de diriger la réponse immunitaire contre les cellules cancéreuses. Ces travaux sont publiés dans la revue *Nature* du 25 septembre 2003.

Souvent confronté aux assauts de l'extérieur (infection virale ou bactérienne) et parfois à la prolifération anarchique de ses propres cellules (cancer), l'organisme se défend en activant son système immunitaire. Deux lignes de défense existent. La première est l'**immunité innée** : dépourvue de mémoire, elle veille en permanence afin de détecter les cellules anormales, tumorales ou infectées par un virus.

La deuxième, plus longue à mettre en place, est l'**immunité adaptative**, spécifiquement dirigée contre l'ennemi. Elle nécessite une phase « d'apprentissage » au cours de laquelle les lymphocytes T et B – et tout particulièrement les cellules tueuses de l'organisme, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> – apprennent à reconnaître la cible à éliminer.

Grâce à cet apprentissage, le « profil » de l'ennemi est gardé en mémoire et l'organisme est prompt à réagir lors d'une seconde rencontre.

Pour déclencher cette réponse immunitaire adaptative, il faut tout d'abord repérer l'adversaire et en isoler un fragment caractéristique, un antigène<sup>1</sup>. Ce sont les cellules dendritiques\* qui assurent ce double rôle. Après avoir détecté une cellule tumorale ou infectée par un virus, elles l'ingèrent partiellement et la décomposent selon un processus qui porte le nom de phagocytose (voir encadré ci-contre).

C'est parmi ces « morceaux » que se trouve l'antigène qui servira à caractériser le virus ou la tumeur. Il s'agit généralement d'un fragment de protéine. L'antigène est ensuite véhiculé vers un compartiment cellulaire (réticulum endoplasmique\*) où il s'associe avec des molécules transporteuses (Complexe Majeur Histocompatibilité\*). Cette association est indispensable pour amener l'antigène vers la surface des cellules dendritiques où il sera présenté aux lymphocytes. C'est le début de la phase d'apprentissage qui leur permet de reconnaître les cellules dangereuses pour l'organisme.

### **Bon débarras !**

Pour se débarrasser des éléments préjudiciables à l'équilibre de l'organisme (cellules mortes infectées ou non, bactéries...), les cellules les absorbent par **phagocytose**. Une fois la cible repérée, les cellules l'ancrent au niveau de leur membrane. Puis, des replis membranaires se forment. Ils vont progressivement enrober la cible jusqu'à la faire disparaître à l'intérieur de la cellule.

La formation graduelle de cette enveloppe membranaire nécessite une réorganisation des filaments d'actine, les "muscles" de la cellule, et un remodelage de la membrane, notamment son accroissement. Pour cela, **un apport de membranes par différents compartiments cellulaires internes est indispensable**. Lorsque le déchet est entièrement enveloppé dans un sac appelé **phagosome**, les replis membranaires fusionnent. L'élément à éliminer est ingéré par la cellule et ne présente plus de danger. Les particules ingérées sont dégradées et les antigènes présents dans les particules peuvent être présentés aux lymphocytes T.

<sup>1</sup> Les termes marqués d'un astérisque sont expliqués dans le glossaire page 2.

## Le phagosome, « accessoiriste » de la réponse immunitaire

A l'Institut Curie, Pierre Guermonprez dans l'équipe de Sebastian Amigorena<sup>2</sup> étudie comment les cellules dendritiques, ces « sentinelles » de l'organisme, identifient l'antigène, puis le présentent aux lymphocytes T. En collaboration avec l'équipe de Peter Van Ender<sup>3</sup>, **les chercheurs de l'Institut Curie viennent de découvrir le lieu intracellulaire où les antigènes sont isolés puis « préparés » en vue de leur présentation aux lymphocytes T.**

Contrairement aux idées admises, ces deux opérations se font dans un même compartiment cellulaire : le phagosome. Ce sac dans lequel est compactée la cellule anormale lors de son absorption par les cellules dendritiques (voir encadré p.1) se forme à partir de la membrane cytoplasmique\* et d'un apport de membrane du réticulum endoplasmique. Les chercheurs de l'Institut Curie montrent que le phagosome en profite pour récupérer toute la machinerie moléculaire du réticulum endoplasmique nécessaire à la préparation puis au transfert des antigènes vers la surface des cellules, où ils pourront remplir leur fonction d'instructeur des lymphocytes T.

Le phagosome regroupe ainsi dans un même compartiment spécialisé tous les acteurs de la « préparation » des antigènes. En restreignant les déplacements des antigènes entre compartiments cellulaires, la cellule a trouvé un excellent moyen de pallier la rareté des antigènes et de limiter leur perte.

**Cette découverte devrait permettre d'optimiser l'une des voies prometteuses dans le traitement du cancer, l'immunothérapie,** qui consiste à utiliser le système immunitaire pour détruire les cellules tumorales.

Depuis de nombreuses années, l'Institut Curie participe activement au développement de stratégies innovantes dans le domaine. Un des axes de recherche repose sur l'utilisation des cellules dendritiques comme un « vaccin » dans la prévention des rechutes tumorales provoquées par les cellules cancéreuses ayant échappé aux traitements. Les essais en cours dans différents types de cancer (mélanome, cancer du poumon et du col de l'utérus) s'avèrent encourageants.

**Avec cette nouvelle découverte, les chercheurs de l'Institut Curie devraient encore améliorer le « ciblage » de l'antigène vis-à-vis des cellules dendritiques et rendre ainsi la réponse immunitaire plus efficace.**

Le développement d'immunothérapies novatrices est un enjeu médical important des années à venir, mais aussi un objectif ambitieux de la recherche qui doit transférer, en amont et en aval de ces thérapeutiques, les technologies nécessaires à leur mise en place et à l'évaluation de leur efficacité.

### Petit glossaire de l'immunité

**Antigène** : agent étranger ou anormal spécifique d'une cellule qui déclenche une réaction immunitaire.

**Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)** : complexe de gènes codant pour une grande famille de protéines de la surface cellulaire qui lient les antigènes et les présentent à des lymphocytes T.

**Cellules dendritiques** : groupes de cellules chargées de présenter l'antigène. Elles sont particulièrement efficaces pour stimuler les lymphocytes T. Elles sont essentiellement présentes dans les ganglions lymphatiques, la rate et en petit nombre dans le sang.

**Réticulum endoplasmique** : réseau tubulaire qui s'étend dans tout l'espace intracellulaire, noyau excepté, à la manière d'une toile d'araignée tridimensionnelle. C'est le lieu de synthèse des protéines membranaires et des protéines solubles. Sa membrane représente la moitié de la surface membranaire totale d'une cellule.

**Membrane cytoplasmique** : membrane qui entoure une cellule vivante.

### Référence

« *Endoplasmic reticulum-phagosome fusion defines a novel MHC class I cross presentation loading compartment in dendritic cells* »

Pierre Guermonprez<sup>1</sup>, Loredana Saveanu<sup>2</sup>, Monique Kleijmeer<sup>3</sup>, Jean Davoust<sup>4</sup>, Peter van Ender<sup>2</sup>, Sebastian Amigorena<sup>1</sup>

**Nature, 25 septembre 2003,**

<sup>1</sup> Inserm U520, Institut Curie, Paris

<sup>2</sup> Inserm U580, Institut Necker, Paris

<sup>3</sup> Department of cell biology, UMC Utrecht, Heidelberglaan, the Netherlands

<sup>4</sup> UMR 8115, Genethon, Evry

### Contacts presse

□ <b>Institut Curie</b>	Relations Presse	Catherine Goupillon	Tél. 01 44 32 40 63	service.presse@curie.fr	www.curie.fr
		Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 64		
	Iconographie	Cécile Charré	Tél. 01 44 32 40 51		
□ <b>CNRS</b>	Bureau de Presse	Martine Hasler	Tél. 01 44 96 46 35	martine.hasler@cnrs-dir.fr	www.cnrs.fr
□ <b>Inserm</b>	Pôle presse	Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 86	presse@tolbiac.inserm.fr	www.inserm.fr

<sup>2</sup> Equipe « Transport intracellulaire et présentation antigénique par les molécules du CMH » dans l'unité Inserm 520 « Biologie cellulaire de l'immunité tumorale » dirigée par Christian Bonnerot à l'Institut Curie.

<sup>3</sup> Unité Inserm 580, Hôpital Necker-enfants malades « Diabète de type 1 : mécanisme et traitement immunologique ».