

Paris, le 12 novembre 2003

La réponse à double détente des lymphocytes tueurs de cellules infectées et tumorales

Un résultat qui ouvre de nouvelles pistes dans la recherche contre le cancer

L'équipe Inserm U563 de Salvatore Valitutti, groupe « interaction lymphocytaires », Toulouse, vient de démontrer que les lymphocytes T cytotoxiques, acteurs clés de la réponse immunitaire, sont capables de détruire des cellules anormales sous l'effet d'une stimulation extrêmement faible, et sans être pleinement activés.

Cette découverte, révélée dans l'édition du PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) du 10/11/2003, est la première analyse de plusieurs paramètres d'activation des lymphocytes T à l'échelon d'une cellule isolée.

Les lymphocytes T CD8 ou « cytotoxiques » (LTC ; littéralement : tueurs de cellules) ont déjà livré aux immunologistes bon nombre de leurs secrets. Cette catégorie particulière de globules blancs détecte toute cellule de l'organisme présentant à sa surface soit des fragments de virus, soit des molécules anormales, ces dernières pouvant révéler la présence d'une cellule cancéreuse.

Au contact de ces cellules, les lymphocytes se polarisent et sécrètent des granules remplis de perforines et de granzymes, molécules qui perforent la membrane protectrice des cellules cibles et provoquent leur mort immédiate. La réorganisation moléculaire au site de contact entre la cellule destructrice et sa cible est appelée synapse immunologique mature.

Les auteurs ont mis en évidence qu'à des concentrations antigéniques faibles, les LCT ne font pas de synapse immunologique mature mais sont néanmoins capables de sécréter des granules lytiques qui tuent la cible.

Au contraire, à forte concentration d'antigène, les LCT forment des synapses immunologiques matures et non seulement sécrètent des granules lytiques mais également des cytokines impliquées dans l'amplification de la réponse immunitaire.

En fait, au cours de ce processus, les LTC s'activent davantage : ils subissent des bouleversements intracellulaires majeurs qui les conduisent à libérer des interleukines, messagers chimiques qui attirent d'autres lymphocytes et provoquent leur multiplication. La mise en place de cette « armada » est plus lente (plusieurs heures, voire plusieurs jours au lieu d'une fraction de minute), mais elle permet de faire face à la prolifération de cellules malades.

Plusieurs travaux antérieurs ont montré que seule la concentration en antigène (virus ou molécule tumorale) détermine le mode d'activation des LTC ; une seule particule virale suffit à engager le processus de destruction immédiat, alors que la production d'interleukine nécessite une charge virale plus importante. Les auteurs montrent maintenant qu'à l'échelon d'une seule cellule, l'activation du LCT conduit à la cytotoxicité uniquement ou bien associée

à la production de cytokines, correspondant dans chacun des cas à la formation de synapses immunologiques différentes.

Une stratégie expérimentale inédite

Pour la première fois, les chercheurs toulousains, en collaboration avec leurs collègues du Royaume Uni, ont étudié ce processus dans des lymphocytes individualisés. Jusqu'alors, l'observation concernait des populations lymphocytaires entières. Il était de ce fait impossible de savoir si un même lymphocyte T était capable soit de tuer soit de produire des cytokines en fonction de la concentration antigénique. L'équipe de l'Inserm a résolu cette énigme en multipliant les moyens d'observation. Les spécialistes ont mis, in vitro, des LTC en présence de cellules immortalisées infectées par des fragments de cytomégalovirus dont ils ont pu faire varier la concentration. Ils ont recouru à la microscopie confocale, technique permettant d'examiner la distribution, à la surface ou à l'intérieur des LTC, de diverses molécules marquées au moyen de composés fluorescents.

Démonstration de la flexibilité de la réponse immunitaire à l'échelon d'une cellule unique.

Les résultats indiquent que tout LTC peut s'engager dans l'une ou l'autre des deux voies d'activation, en fonction de la charge antigénique. Lorsque celle-ci est minimale, les LTC établissent avec leur cellule cible un contact rudimentaire, que les auteurs baptisent «synapse lytique» ; le cytosquelette s'oriente en direction de la cellule contaminée, les granules sont préparés et excrétés dans cette même direction, le tout sous l'effet de vagues calciques successives (le signal calcique est « oscillant »). En revanche, en présence de taux d'antigènes élevés, les LTC établissent une « synapse activatrice », associée certes à la libération de granules cytotoxiques mais de plus au déclenchement d'une cascade de réactions biochimiques concomitantes. Le signal calcique, dans ce cas, présente un aspect beaucoup plus linéaire.

L'une des premières implications de cette découverte concerne la recherche contre les cancers. Les LTC ne gagnent pas toujours la bataille contre les cellules tumorales ; dissimulent-elles leurs antigènes ? Détruisent-elles les LTC ? Inhibent-elles la formation de synapses lytiques ? Cette dernière hypothèse est en cours d'investigation à Toulouse. L'équipe de recherche dirigée par le Pr Valitutti à l'unité U563 de l'INSERM est une équipe labellisée par la Ligue Nationale contre le Cancer.

Pour en savoir plus :

PNAS www.pnas.org

Lytic versus stimulatory synapse in cytotoxic T lymphocyte/Target cell interaction :
Manifestation of a dual activation threshold

Mustapha Faroudi¹, Clemens Utzny¹, Mariolina Salio², Vincenzo Cerundolo², Martine Guiraud¹, Sabina Müller¹ et Salvatore Valitutti¹,

1- INSERM U 563 Groupe Interactions lymphocytaires, Institut Claude de Préal, 31059 Toulouse. Ce travail a bénéficié d'un financement de la Ligue contre le cancer.

2- Cancer Research UK, Tumor Immunology group, John Radcliffe Hospital, Oxford.

Contact chercheur :

Salvatore VALITTUTI, Inserm U563

Tél. : 05 62 74 83 66

Mèl. : svalitu@toulouse.inserm.fr

Contact presse :

Séverine CIANCIA

01 44 23 60 86

Mèl : presse@tolbiac.inserm.fr