



L'Institut  
Curie

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

## Découverte d'une nouvelle sous-population de lymphocytes T impliqués dans la régulation de l'immunité intestinale

**Notre organisme doit constamment faire face à des agressions d'agents infectieux venus de l'environnement. L'intestin étant la plus grande surface de l'organisme en contact avec l'extérieur, il est très exposé aux infections et doit être placé sous haute surveillance. Il doit en effet laisser la flore intestinale, indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, se développer en toute quiétude, tout en détruisant les agents infectieux : un équilibre délicat à maintenir.**

**Des chercheurs de l'Inserm à l'Institut Curie viennent de découvrir une nouvelle sous-population de lymphocytes T intervenant dans la régulation de l'immunité intestinale. Alors que la plupart des lymphocytes T ne se multiplient qu'après leur rencontre avec l'agent pathogène dont ils sont spécifiques, cette sous-population est abondante en l'absence d'immunisation et possède des récepteurs invariants dont la structure est conservée entre espèces (homme, souris, vache). Ces propriétés originales indiquent une fonction singulière de ces lymphocytes.**

**Ces travaux publiés dans la revue *Nature* du 13 mars apportent un nouvel éclairage sur le fonctionnement de l'immunité intestinale et sur l'équilibre subtil existant entre le maintien de la flore intestinale et la réponse à une infection.**

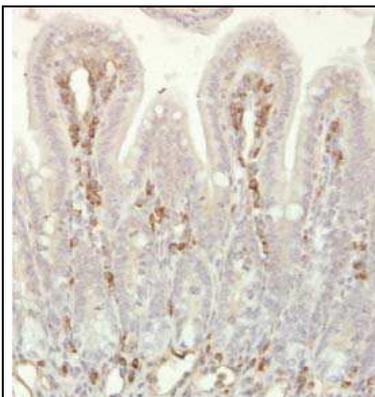
Dans notre environnement cohabitent une multitude de microorganismes – virus, bactéries, champignons, parasites – susceptibles d'infecter notre organisme et de provoquer des maladies. Notre système immunitaire monte la garde et empêche la multiplication de ses agents infectieux dans notre corps. Face à la kyrielle de microorganismes existants, les réponses immunitaires sont diverses et mettent en jeu un grand nombre d'acteurs, notamment les lymphocytes T (voir encadré p.2) et les lymphocytes B. Ce sont ces derniers qui produisent les anticorps – également appelés immunoglobulines (Ig) – en réaction à l'introduction d'une substance étrangère dans l'organisme.

Si très peu de ses agents infectieux peuvent traverser la peau, beaucoup d'entre eux colonisent en revanche l'appareil digestif.

### **L'intestin ou comment maintenir un équilibre subtil sur 300 m<sup>2</sup>**

La muqueuse intestinale est le lieu d'absorption des aliments. Déployée, elle recouvre une surface de 300 m<sup>2</sup>, soit une étendue proche de celle d'un terrain de tennis. C'est la plus grande zone de notre organisme en contact avec « l'extérieur ». Les intestins sont habités par des centaines de milliards de micro-organismes, indispensables au bon fonctionnement de notre système gastro-intestinal : la flore intestinale. Mais des agents infectieux peuvent également pénétrer la muqueuse. Une surveillance constante est donc nécessaire pour limiter les risques d'infection.

Une part importante du système immunitaire se situe dans l'épithélium du tractus digestif. Mais son rôle est complexe puisqu'il doit pouvoir faire face à une infection tout en tolérant la flore intestinale : un équilibre doit donc s'instaurer et se maintenir entre la réponse immunitaire et la conservation de la flore intestinale. La moindre perturbation dans ce rapport subtil peut altérer notre digestion et notre santé. Le fonctionnement de cet univers immunitaire à part reste encore très méconnu.



#### **Coupe de l'intestin d'une souris**

Ce tissu est constitué d'une multitude de crêtes : les villosités intestinales que l'on observe ici.

Plusieurs types de lymphocytes sont présents dans la muqueuse intestinale dont les lymphocytes B. Ces derniers sécrètent de nombreux anticorps, principalement des IgA.

Bel exemple de l'équilibre existant au niveau des muqueuses intestinales, les IgA neutralisent les microorganismes envahisseurs tout en assurant le maintien de la flore intestinale. La présence de la flore est d'ailleurs indispensable à leur activation. Les anticorps IgA apparaissent ici en marron grâce à un marquage spécifique, ce qui permet de constater l'omniprésence du système immunitaire dans l'intestin.

© Natacha Patey, Service d'Anatomie Pathologie Hôpital Necker

## Un nouvel éclairage sur l'immunité intestinale

L'équipe d'Olivier Lantz<sup>1</sup> à l'Institut Curie vient de découvrir une nouvelle sous-population de lymphocytes T, définies par un récepteur membranaire unique et conservé entre espèces. Baptisées MAIT – Mucosal-Associated Invariant T cells –, ces lymphocytes T sont situés préférentiellement dans les muqueuses intestinales de la souris et de l'homme. Cette conservation à travers les espèces indique un rôle important des MAIT.

Avec l'aide de l'animalerie centrale du CNRS d'Orléans, les chercheurs ont développé plusieurs modèles de souris chimères<sup>2</sup> leur permettant d'explorer le développement de ces lymphocytes. La présence de la flore intestinale apparaît comme une condition indispensable à la génération des MAIT.

Ils montrent également que les MAIT ont besoin pour être générées de la présence d'une des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, MR1. C'est la première fois qu'une fonction est attribuée à cette protéine de surface, découverte récemment et particulièrement conservée entre les espèces.

Les indices s'accumulent en faveur d'un rôle prépondérant des MAIT dans la régulation de l'immunité intestinale. En découvrant cette sous-population de lymphocytes T, l'équipe d'Olivier Lantz apporte un nouvel éclairage sur cet univers immunitaire très complexe. La suite de leur recherche pourrait permettre de comprendre plus précisément comment s'établit l'équilibre subtil entre réponse immunitaire et maintien de la flore intestinale.

### L'activation des lymphocytes T

Infectée par un agent pathogène, la cellule dégrade les protéines virales, comme elle le fait pour les autres protéines cellulaires. Une fois dans le cytoplasme, les dérivées des agents infectieux – les antigènes – peuvent rencontrer des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce complexe de gènes code pour une grande famille de protéines de la surface cellulaire qui lient les antigènes et les présentent à des lymphocytes T. Après avoir reconnu l'agent pathogène grâce à des récepteurs membranaires (TCR), les lymphocytes T le détruisent directement ou en activant d'autres cellules. Il existe une grande diversité de récepteurs TCR.

La prolifération des lymphocytes T exprimant un TCR donné est au cœur de la mémoire immunitaire et donc, à la base des vaccins.

La plupart des lymphocytes T possèdent des récepteurs spécifiques de tel ou tel antigène et ne se multiplient qu'après leur rencontre avec le pathogène dont ils sont spécifiques. Au contraire, cette sous-population est abondante en l'absence d'immunisation et possède des récepteurs invariants dont la structure est conservée entre espèces. Face à la diversité des pathogènes, quel peut-être l'intérêt de cellules invariables telles que les MAIT ? Les cellules NK<sup>3</sup>, absentes des tissus intestinaux, ne se multiplient pas non plus au contact de l'agent pathogène, mais elles ont la capacité intrinsèque de reconnaître et de détruire certaines cellules et notamment des cellules tumorales. Un rôle analogue pourrait-il être envisagé pour les MAIT ?

Les chercheurs de l'Institut Curie s'intéressent à cette question mais aussi aux applications médicales d'une telle découverte. Les maladies inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique) pourraient évidemment bénéficier de ces nouvelles connaissances. Mais il est également possible d'envisager à l'avenir des moyens d'utiliser ces lymphocytes T pour initier une réponse anti-tumorale chez les patients atteints d'un cancer digestif. Acteur-clé de la réponse immune intestinale, les MAIT pourraient en effet servir à stimuler des défenses immunitaires afin qu'elles reconnaissent et éliminent les cellules tumorales. Cette découverte pourrait apporter de nouvelles perspectives à l'un des traitements prometteurs en cancérologie, l'immunothérapie.

### Référence

« Selection of evolutionarily conserved Mucosal-Associated Invariant T cells by MR1 »

Emmanuel Treiner<sup>1</sup>, Livine Duban<sup>1</sup>, Seiamak Bahram<sup>2</sup>, Mirjana Radosavljevic<sup>2</sup>, Valérie Wanner<sup>2</sup>, Florence Tilloy<sup>1</sup>, Pierre Affaticati<sup>1</sup>, Susan Gilfillan<sup>3</sup> et Olivier Lantz<sup>1</sup>

**Nature (www.nature.com/nature), vol. 422, pp. 164-169, 13 mars 2003**

<sup>1</sup> Laboratoire d'immunologie, Unité Inserm 520, Institut Curie, Paris

<sup>2</sup> Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Inserm-CReS, Strasbourg

<sup>3</sup> Département of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine, St Louis.

### Contacts presse

|                |                  |                     |                     |                          |
|----------------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Institut Curie | Relations Presse | Catherine Goupillon | Tél 01 44 32 40 63  | service.presse@curie.fr  |
|                | Iconographie     | Céline Giustranti   | Tél 01 44 32 40 64  | Fax 01 44 32 41 67       |
| Inserm         | Pôle presse      | Cécile Charré       | Tél 01 44 32 40 51  | http://www.curie.fr      |
|                |                  | Céline Goupil       | Tél. 01 44 23 60 73 | presse@tolbiac.inserm.fr |
|                |                  | Séverine Ciancia    | Tél. 01 44 23 60 86 | http://www.inserm.fr     |

<sup>1</sup> Laboratoire d'immunologie pré-clinique (section médicale) et équipe « Lymphocyte T CD4+ et réponse anti-tumorale » (section recherche) de l'Unité Inserm 520 « Biologie cellulaire de l'immunité tumorale » dirigée par Christian Bonnerot à l'Institut Curie.

<sup>2</sup> Les souris chimères sont constituées d'une juxtaposition de cellules de génotypes distincts : les cellules de la moelle osseuse ont des caractéristiques différentes de celles de l'organisme. Elles sont obtenues par greffe dans la moelle osseuse de cellules modifiées pour certaines fonctions (après que les cellules de la moelle aient été détruites par irradiation).

<sup>3</sup> Cellule « Natural Killer » : Groupe de lymphocytes ayant la capacité intrinsèque de reconnaître et de détruire certaines cellules infectées par des virus et certaines cellules tumorales.