



**Institut national  
de la santé et de la recherche médicale**

Paris, le 25 novembre 2005

## **Information presse**

---

### **Mieux combattre les microbes : Découverte d'une nouvelle voie empruntée par le système immunitaire**

**Des chercheurs de l'Unité Inserm 725 « Biologie des cellules dendritiques humaines », Strasbourg, associés à des équipes de l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale de Toulouse et de l'Hôpital Universitaire de Bâle, viennent de mettre au jour un mécanisme immunologique qui permet de générer, à partir d'un antigène repéré par le système immunitaire, un antigène de taille plus petite. Ce qui en facilite la reconnaissance par les lymphocytes T, cellules chargées de défendre l'organisme. Cette découverte ouvre un nouveau champ d'investigations dans le domaine de l'identification d'antigènes microbiens qui pourraient avoir une importance vaccinale.**

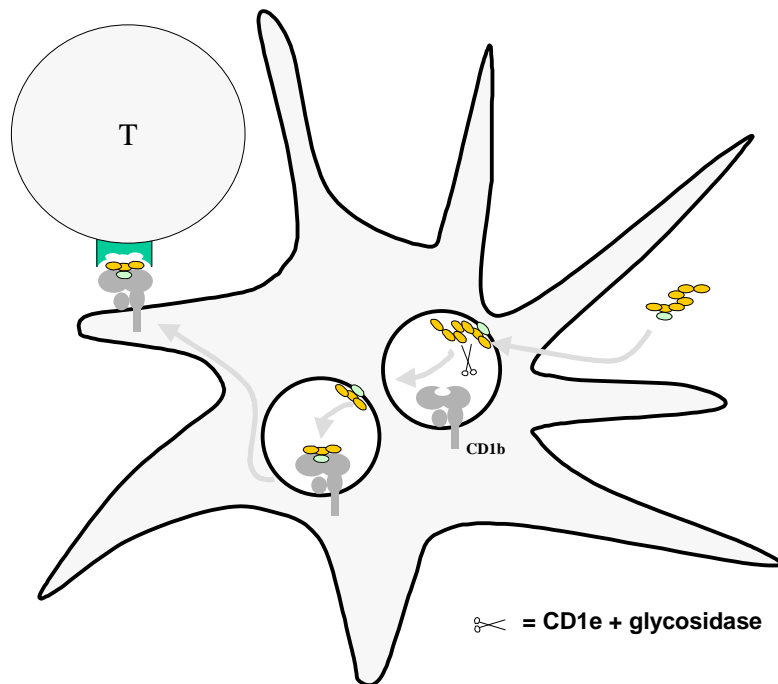
**Le détail des résultats obtenus est publié dans la revue *Science* datée du vendredi 25 novembre 2005**

La réponse immunitaire contre les mycobactéries, des microbes responsables de maladies comme la tuberculose et la lèpre, est assurée par des lymphocytes T. Ces cellules du sang reconnaissent de façon spécifique à la fois des peptides microbiens –présentés par les molécules d'histocompatibilité–, et des glycolipides –présentés par les molécules CD1.

Ces glycolipides sont des composants de la paroi externe des pathogènes et sont, comme leur nom l'indique, formés d'une partie lipidique couplée à une partie glucidique qui peut être de taille variable. Quatre molécules CD1 (CD1a, b, c et d) sont connues depuis longtemps pour pouvoir fixer ces glycolipides et les exposer à la surface des cellules responsables du déclenchement de la réponse immunitaire, les cellules dendritiques.

Ces complexes CD1/glycolipides sont reconnus par des lymphocytes T particuliers et cette reconnaissance entraîne toute une série d'événements immunologiques aboutissant à l'élimination des pathogènes (cf schéma page suivante).

Tous les antigènes microbiens glycolipidiques connus pour être immunogènes comprennent une tête glucidique de petite taille. Or, les microbes produisent aussi des glycolipides dont la partie glucidique est d'une taille relativement importante. Aussi l'existence de mécanismes permettant de transformer ces dernières molécules en de plus petites, reconnues par les lymphocytes T, étaient suspectés depuis longtemps. Ils viennent d'être identifiés.



Les cellules infectées par les mycobactéries libèrent des glycolipides microbiens dans leur environnement (la composante lipidique est représentée en vert, la partie formée de plusieurs unités de glucides en jaune). Ces glycolipides sont capturés par les cellules dendritiques, des cellules spécialisées dans la stimulation des lymphocytes T, puis sont internalisés vers les lysosomes. Dans ces compartiments internes, des hydrolases en combinaison avec la molécule CD1e (ciseaux) enlèvent plusieurs unités de glucides. La molécule résiduelle vient se loger dans une poche localisée sur la molécule CD1b, une molécule ancrée dans la membrane qui délimite le lysosome. Le complexe CD1b/glycolipide retourne vers la surface et est reconnu par un récepteur des lymphocytes T spécifique de ce complexe. L'interaction du récepteur des lymphocytes T avec le complexe CD1b/glycolipide induit toute une série d'événements qui jouent un rôle dans le contrôle de l'infection mycobactérienne

L'Unité Inserm 725 « Biologie des cellules dendritiques humaines », dirigée par Daniel Hanau à Strasbourg, a réussi à identifier, grâce à une approche génétique, un certain nombre de molécules caractéristiques de ces cellules. Parmi ces molécules, l'attention des chercheurs de l'Inserm a porté sur la molécule CD1e, une protéine demeurée longtemps mystérieuse. Découverte 10 à 15 ans après les autres molécules CD1, elle ressemble structurellement aux autres molécules CD1. Cependant, à la différence de ces dernières, la molécule CD1e n'est pas présente à la surface des cellules mais reste intracellulaire, localisée dans des compartiments particuliers, les lysosomes. Il s'agit de vésicules riches en enzymes hydrolytiques, où aboutissent les antigènes. Ces compartiments apparaissent donc appropriés pour assurer l'hydrolyse des antigènes en plus petites molécules. Ces dernières molécules sont ensuite pris en charge par les molécules CD1b, c ou d qui transitent dans les lysosomes puis regagnent la surface cellulaire pour être reconnus par les lymphocytes T spécifiques.

La présence du CD1e dans les lysosomes suggérerait que cette molécule puisse être impliquée dans la présentation de glycolipides par d'autres molécules CD1. Cette hypothèse vient d'être confirmée et précisée au cours du travail collaboratif entre l'Unité Inserm 725, l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale de Toulouse, et le Département de Recherche « Immunologie Expérimentale » de l'Hôpital Universitaire de Bâle.

Les chercheurs ont ainsi démontré que la molécule CD1e permet l'hydrolyse partielle, par des glycosidases lysosomales, de la partie glucidique de glycolipides de grande taille.

Ce processus permet de générer des antigènes pourvus d'une tête glucidique de plus petite taille, qui peuvent ainsi être présentés par la molécule CD1b à des lymphocytes T.

Grâce à ces travaux, le mécanisme immunologique qui aboutit à la transformation d'antigènes immunogènes à partir de molécules qui ne le sont pas par elles-mêmes est mis au jour.

Des antigènes glycolipidiques encore inconnus pourront être découverts en tenant compte de ce mécanisme. La participation de la molécule CD1e à d'autres mécanismes enzymatiques dans la génération d'antigènes est envisageable. L'importance de la molécule CD1e dans le développement de la réponse immunitaire contre la tuberculose est posée. Cette découverte ouvre donc tout un nouveau champ d'investigations qui pourrait avoir des implications vaccinales ou thérapeutiques.

### **Pour en savoir plus**

#### **Source**

#### ***“Assistance of Microbial Glycolipid Antigen Processing by CD1e”***

Henri de la Salle,<sup>1\*</sup> Sabrina Mariotti,<sup>2\*</sup> Catherine Angenieux,<sup>1\*</sup> Martine Gilleron,<sup>3\*</sup> Luis-Fernando Garcia-Alles,<sup>4</sup> Dag Malm,<sup>5</sup>, Thomas Berg,<sup>6</sup> Samantha Paoletti,<sup>2</sup> Blandine Maître,<sup>1</sup>, Lionel Mourey,<sup>4</sup> Jean Salamero,<sup>7</sup> Jean Pierre Cazenave,<sup>8</sup>, Daniel Hanau,<sup>1</sup> Lucia Mori,<sup>2</sup> Germain Puzo,<sup>3</sup>. Gennaro De Libero<sup>2</sup>.

1 Unité Inserm 725, Etablissement Français du Sang-Alsace, F-67065 Strasbourg, France.

2 Experimental Immunology, Department of Research, Basel University Hospital, CH-4031 Basel, Switzerland.

3 CNRS, UMR 5089, Immunochimie et Glycoconjugue's Mycobacteriens, and

4 Biophysique Structurale, Département Mécanismes Moléculaires des Infections Mycobactériennes, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, F-31077 Toulouse Cedex, France.

5 Department of Medicine and

6 Department of Pathology, University Hospital of Northern Norway, N-9038 Tromsø, Norway.

7 CNRS, UMR 144, Institut Curie, F-75005 Paris, France.

8 Unité Inserm 311, Etablissement Français du Sang-Alsace, F-67065 Strasbourg, France.

***Science, 25 novembre 2005, vol. 310, n°5752***

#### **Contact chercheur**

Henri de La Salle

Unité Inserm 725 « Biologie des cellules dendritiques humaines »

Tel : 03 88 21 25 25

Mel : [henri.delasalle@efs-alsace.fr](mailto:henri.delasalle@efs-alsace.fr)