

## Système immunitaire et neuro-invasion par les prions : quel rôle pour les cellules B ?

Les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST) ou maladies à prions – telles que la tremblante naturelle du mouton, l'encéphalopathie spongiforme bovine (BSE), ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme – sont des maladies neurodégénératives fatales, transmissibles par inoculation ou ingestion de tissus infectés. Les particules infectieuses semblent être principalement constituées d'une isoforme anormale (PrP<sup>Sc</sup>) d'une glycoprotéine membranaire ubiquitaire (PrP<sup>C</sup>), dont la fonction est largement méconnue. Les ESST ont une longue incubation cliniquement asymptomatique, qui peut atteindre 40 ans chez l'homme. Cependant, durant cette période silencieuse qui précède la neuro-invasion, la réplication de l'agent est détectable dans les tissus lymphoïdes à des taux parfois très élevés (pour revues voir [1, 2]). Connaître la fonction de la PrP<sup>C</sup>, déterminer quelles sont les cellules immunes impliquées dans la réplication de l'agent au niveau périphérique et comment il parvient au système nerveux central sont des questions capitales pour éclairer la physiopathologie des ESST.

Deux articles récents viennent de nous apporter des informations à ce sujet. Rappelons tout d'abord que les souris SCID ou RAG<sup>0/0</sup> – déficientes en cellules B et T – sont résistantes à l'infection intrapéritonéale, et que le transfert de cellules souches immunes restaure la sensibilité de ces souris à l'infection [3]. Rappelons aussi qu'à la fin de l'année dernière,

les groupes d'Aguzzi et de Zinkernagel avaient montré le rôle-clé des cellules B dans la neuroinvasion (*m/s* 1998, n° 6-7, p. 792). Ces résultats avaient été acquis en comparant la sensibilité à l'inoculation intrapéritonéale d'une large gamme de souris immuno-déficientes couvrant les différents compartiments (B et T, B, T) du système immunitaire [4]. Comme, la réplication de l'agent et son transport jusqu'au cerveau requièrent l'expression de la PrP<sup>C</sup>, il était donc tentant de postuler que l'expression de la PrP<sup>C</sup> par les cellules immunes était nécessaire à la manifestation de la maladie, autrement dit que la reconstitution de souris SCID ou RAG<sup>0/0</sup> par des cellules souches de souris PrP<sup>0/0</sup> ne restaurerait pas la sensibilité à l'infection.

Or, le groupe d'Aguzzi vient de montrer le contraire, c'est-à-dire que la reconstitution de souris SCID ou RAG<sup>0/0</sup> (PrP<sup>+/+</sup>) par de la moelle osseuse de souris PrP<sup>0/0</sup> restaure la sensibilité aux prions de façon aussi efficace qu'une greffe de moelle osseuse de souris PrP<sup>+/+</sup> [5]. Ces résultats que nous confirmons, sont similaires à ceux précédemment obtenus par Brown *et al.* sur des souris (PrP<sup>+/+</sup>) soumises à une irradiation corporelle sublétalement reconstituées par de la moelle osseuse de souris PrP<sup>+/+</sup> ou PrP<sup>0/0</sup> [6].

Ces résultats remettent-ils en question l'interprétation de l'étude de l'année dernière? Aguzzi *et al.* envisagent, soit un rôle des cellules B pour le transport de l'agent vers le cerveau ne dépendant pas de l'expression de

la PrP<sup>C</sup>, soit une propriété amplificatrice de neuropathogénicité des cellules B. Une interprétation plus conventionnelle peut cependant être donnée à ces résultats. Depuis de nombreuses années l'école d'Edinburgh plaide en faveur du rôle des cellules folliculaires dendritiques (FDC) dans la réplication périphérique de l'agent [6]. Or, les cellules B sont directement impliquées dans la sécrétion de facteurs nécessaires au développement des FDC qui ne sont probablement pas issues des cellules souches hématopoïétiques. La greffe de moelle osseuse n'est donc pas censée aboutir au remplacement des FDC du receveur. La restauration des fonctions immunes avec des cellules souches PrP<sup>0/0</sup> s'accompagne vraisemblablement d'une reconstitution du compartiment des FDC de l'animal receveur qui sont PrP<sup>+/+</sup>, dans les expériences d'Aguzzi *et al.* Cependant, les souris déficientes pour le récepteur 1 du TNF, sont sensibles à l'inoculation intrapéritonéale par des particules de scrapie, alors que ces souris n'ont pas de FDC fonctionnelles malgré la présence du compartiment B [4]. Y aurait-il une hétérogénéité cellulaire des FDC pour expliquer ces résultats? Collinge, pour sa part, vient de proposer que compte tenu de l'intimité dans laquelle « vivent » cellules B et FDC, et de l'expression membranaire de la PrP<sup>C</sup>, des FDC PrP<sup>+/+</sup> pouvaient rendre des cellules B PrP<sup>0/0</sup>, PrP<sup>+/+</sup> [7]. Audace, qu'il reste quand même à vérifier.

Dans le contexte de la transmission à l'homme de la BSE, comprendre la

nature de l'interface neuro-immune est crucial pour évaluer le risque de transmission de la nouvelle forme de CJ à partir de sang ou de tissus prélevés à un stade préclinique. Mais comprendre le rôle normal de la PrP est aussi important.

Rappelons que les souris PrP<sup>0/0</sup> se développent normalement. Elles présentent cependant de discrètes anomalies de la transmission synaptique et une altération du rythme veille/sommeil (*m/s* 1996, n° 8-9, p. 1003) [2]. En RMN, l'extrémité amino-terminale de la PrP<sup>C</sup> n'est pas visible, indiquant une grande flexibilité de cette région qui contient les octapeptides répétés, et qui fixe le Cu<sup>2+</sup> [8].

P. Pauly et D. Harris viennent de montrer sur des cellules de neuroblastome murin en culture, que le cuivre stimule l'endocytose de la PrP<sup>C</sup>, tandis que l'absence du cuivre dans le milieu de culture augmente

le niveau de la PrP<sup>C</sup> à la surface cellulaire [9]. Ces observations suggèrent à la PrP<sup>C</sup> un rôle de récepteur de Cu pour faire pénétrer cet ion dans la cellule. Ces résultats sont aussi valables pour le zinc (S. Lehmann, communication personnelle). Ce travail met en perspective les relations déjà connues entre métaux divalents et maladies neurodégénératives, telles que les maladies d'Alzheimer, ou de Menkes [10], et souligne les similitudes encore incomprises entre ces affections. Le travail publié quelques semaines après sa soumission montre combien le sujet est d'actualité et sans nul doute d'autres viendront rapidement le compléter.

J.Y.C.

1. Lehmann S. Le rôle de la protéine du prion dans les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines. *Med Sci* 1996 ; 12 : 949-58.

2. Cesbron J, Lemaire C, Delhem N, Schulze T, Blanquet F. Rôle du système immunitaire dans les maladies à prions. *Med Sci* 1998 ; 14 : 1204-10.

3. Lasmezas CI, Cesbron JY, Deslys JP, Demaimay R, Anjou KT, Rioux R, Lemaire C, Loch C, Dormont D. Immune system-dependent and -independent replication of the scrapie agent. *J Virol* 1996 ; 70 : 1292-5.

4. Klein A, Frigg R, Flechsig E, Raeber AJ, Kalinke U, Bluethmann H, Bootz F, Suter M, Zinkernagel RM, Aguzzi A. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997 ; 390 : 687-90.

5. Klein MA, Frigg R, Raeber AJ, Flechsig E, Hegyi I, Zinkernagel RM, Weissmann C, Aguzzi A. PrP expression in B lymphocytes is not required for prion neuroinvasion. *Nat Med* 1998 ; 4 : 1429-33.

6. Mabbott NA, Farquhar CF, Brown KL, Bruce ME. Involvement of the immune system in BSE pathogenesis. *Immunol Today* 1998 ; 5 : 201-3.

7. Collinge J, Hawke S. B lymphocytes in prion neuroinvasion: central or peripheral players? *Nat Med* 1998 ; 4 : 1369-70.

8. Brown DR, Qin K, Herms JW, et al. The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 1997 ; 390 : 684-7.

9. Pauly PC, Harris DA. Copper stimulates endocytosis of the prion protein. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 33107-10.

10. Chelly J. La maladie de Wilson : le gène en cause est similaire au gène de la maladie de Menkes. *Med Sci* 1994 ; 10 : 325-8.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **L'homozygotie au codon 129 du gène PRNP précipite le déclenchement du Kuru.** Petite rétrospective 40 ans plus tard des échantillons rapportés de Nouvelle-Guinée-Papouasie au plus fort de l'épidémie de Kuru, dans un but de comparaison avec le nouveau variant de maladie de Creutzfeldt-Jakob [1]. Les questions posées étaient : (1) les malades du Kuru étaient-ils homozygotes pour le codon 129 du gène PRNP comme l'ont été jusqu'à ce jour tous les malades étudiés ayant le nouveau variant de maladie de Creutzfeldt-Jakob (tous homozygotes pour la méthionine). (2) L'âge au début de la maladie était-il en relation avec ce polymorphisme ?

La comparaison des deux maladies était justifiée par le fait que le mode de contamination, par voie digestive, est supposé être le même. Savoir si l'évolution de la maladie est la même quel que soit le génotype permettrait de mieux comprendre la maladie liée au nouveau variant. Les échantillons analysables étaient au nombre de 92. L'homozygotie au codon 129, et surtout celle de la méthionine, était associée à un plus jeune âge à l'installation des symptômes ; en revanche, 10/13 des malades développant le kuru après 40 ans étaient hétérozygotes. Une fois déclarée, l'évolution et les signes de la maladie ont été tout à fait les mêmes chez tous les malades, indé-

pendants du génotype. Il est apparu, de même, dans les cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogénique que seule la latence entre la contamination et le déclenchement de la maladie terminale différait dans sa durée selon le génotype des sujets atteints ; les signes cliniques et autopsiques étaient les mêmes. Les résultats apportés ici font donc supposer, d'une part, que le nouveau variant peut apparaître chez des malades ayant une valine au codon 129 et, d'autre part, que la latence d'apparition de la maladie chez des sujets hétérozygotes pourrait être longue.

[1. Cervenakova L, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 13239-41.]

### SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

## Comment se forment les vertèbres chez l'embryon ?

**17 mars 1999 – 16 heures**

Institut des Cordeliers – Amphithéâtre Bilski-Pasquier – 15-21, rue de l'École-de-Médecine – 75006 Paris, France

**Renseignements :** Secrétariat de la Société de Biologie

Collège de France – 3, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France – Tél./Fax : 01 44 27 13 40