

S'informer : le rôle des macrophages

Les macrophages sont des éclaireurs à l'affût, prêts à intercepter tout ennemi : s'infiltrer, capter la particule étrangère, informer le système immunitaire et le réguler dès ces premiers événements, telles sont les principales capacités des macrophages (*figure 1*). Les macrophages dérivent de la même cellule souche que les polynucléaires (lignée myéloïde) qui, contrairement à eux, détruisent totalement l'ennemi sans informer le système immunitaire.

1. S'infiltrer.

Les macrophages sont présents dans tous les territoires proches de l'extérieur : le poumon, le foie (où les cellules de Küpffer sont situées en première ligne face à ce qui vient du tube digestif) et les ganglions ; on les trouve aussi dans la rate (qui peut être considérée, notamment, comme un filtre du sang), le sang lui-même (sous forme de monocytes), les séreuses, le rein, le cerveau (où ils constituent la microglie), etc. Le macrophage est une grande cellule qui peut prendre différents aspects dans différents sites ; elle peut circuler (monocytes), ramper, se mobiliser (macrophages proprement dits) ou se fixer dans les tissus (histiocytes). Ces cellules adhèrent. Les molécules adhérentes sont reconnues par les anticorps monoclonaux OKM1, MO1. Elles ont en commun avec les autres molécules d'adhésion cellulaire une protéine de 95 000 de poids moléculaire (p95).

2. Capter.

Les macrophages sont doués de la capacité de phagocytose. Ils peuvent capter des particules de latex. Ils prennent d'autant plus facilement une proie que celle-ci est déjà enrobée par un anticorps ayant ou non fixé le complément. En effet, les macrophages ont des récepteurs pour le fragment Fc des anticorps et pour le complément. Un de ces récepteurs pour le complément (CR3) est en fait la molécule portant l'épitope OKM1 ou MO1. Il faut noter que ces récepteurs ne sont d'ailleurs pas propres aux macrophages. L'existence de récepteurs pour les anticorps explique la caractérisation des macrophages par rosettes EA (érythrocytes-anticorps), le récepteur pour le complément expliquant quant à lui la caractérisation par les rosettes EAC (*figure 2*). Les macrophages phagocytent les particules en les digérant, notamment grâce aux peroxydases et aux estérases. Cette digestion n'est cependant pas complète car le macrophage doit présenter les antigènes aux lymphocytes T.

3. Informer le lymphocyte T.

Le macrophage présente les antigènes sous forme de fragments, qui sont des peptides dans le cas général d'un antigène protéique. C'est donc la structure primaire qui importe le plus dans la reconnaissance par le lymphocyte T. Les peptides sont présentés dans le contexte des molécules de classe

II d'histocompatibilité (HLA DR, DQ et peut-être DP), ce qui signifie que le signal transmis par le macrophage aux lymphocytes est constitué d'un assemblage du fragment antigénique et de molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Nous discuterons ultérieurement de ce point ; disons simplement dès maintenant que c'est à ce niveau que s'effectue le tri de la réponse immunitaire (réponse ou non-réponse). Les molécules de classe II servent de marqueurs et sont identiques aux gènes Ir (*Immune response genes*) qui régulent la réponse immunitaire et qu'ont révélés les études génétiques de cette réponse.

4. Réguler la réponse immunitaire.

Les macrophages font non seulement le tri de l'information, mais encore sécrètent des facteurs non spécifiques qui activent (IL1 ou interleukine 1), ou inhibent la réponse immunitaire (prostaglandines PGE2). Ils activent aussi la myélopoïèse (CSF). Ils sont eux-mêmes activés par les lymphocytes T (par l'intermédiaire du MAF : *macrophage activating factor*, identique à l'interféron gamma) produisant ainsi une boucle d'activation. Le macrophage est donc une cellule essentielle à la réponse immunitaire se situant à son origine.

Laurent Degos

m/s n° 3 vol. 3, mars 87

■■■ BRÈVES ■■■

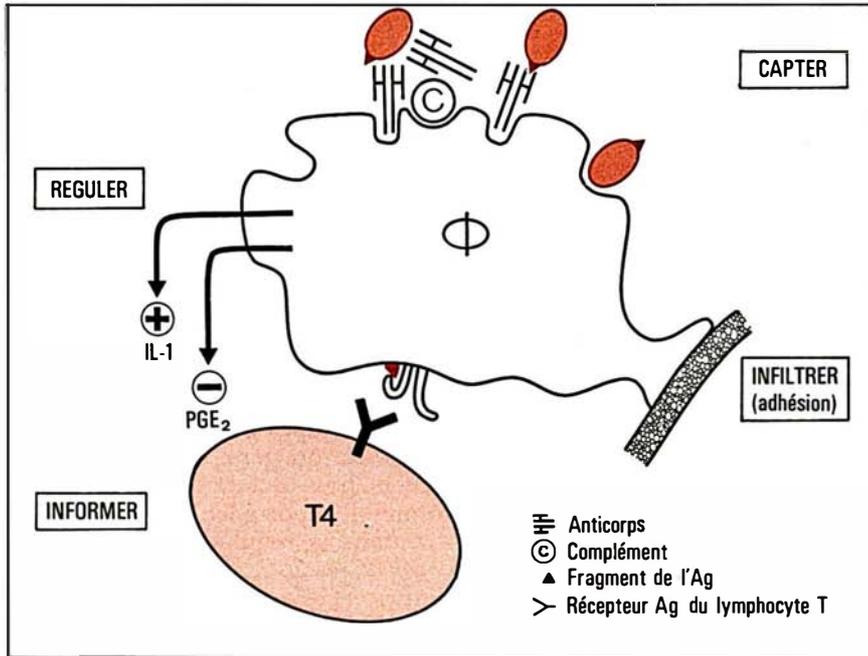


Figure 1. **Les différentes fonctions du macrophage.**

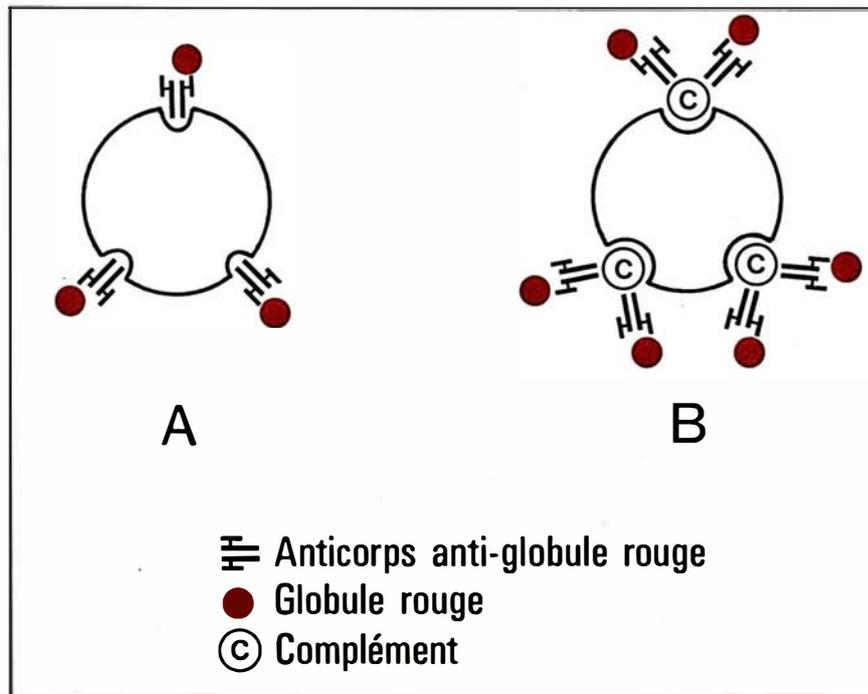


Figure 2. **Mise en évidence des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (A) et pour les composants du complément (B).** A : méthode des rosettes EA (Erythrocyte-Anticorps) ; B : méthode des rosettes EAC (Erythrocyte-Anticorps-Complément).

m/s n° 3 vol. 3, mars 87

■■■ L'oncogène N-myc module négativement l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce mécanisme pouvant être responsable de l'augmentation de la malignité de cellules cancéreuses, par exemple de neuroblastome, dont le gène N-myc est amplifié. Il est possible de reproduire expérimentalement ce phénomène en transfectant une cellule cancéreuse dont la transformation est due à l'activation d'un autre oncogène par le gène N-myc humain sous le contrôle d'un *enhancer* viral fort. La répression de l'expression des antigènes du CMH peut être évitée en traitant les cellules par l'interféron, inducteur connu de ces antigènes. N-myc se comporte donc vis-à-vis des gènes d'histocompatibilité comme le gène transformant E₁A d'adénovirus, dont il semble fonctionnellement voisin. [Bernards R, *et al.* Cell 1986 ; 47 : 667-74.]

■■■ Il existe deux voies de métabolisme pour l'inositol 1, 4, 5 triphosphate (IP₃), second messenger de la voie des phosphoinositides mobilisant le calcium stocké dans les citernes du réticulum endoplasmique : la déphosphorylation ôtant le phosphate en position 5, et, au contraire, l'addition d'un phosphate supplémentaire en position 2. L'inositol 1, 2, 4, 5 tétraphosphate (IP₄) ainsi synthétisé semble être lui-même un « messenger » stimulant l'influx de calcium, c'est-à-dire sa pénétration dans la cellule à partir du milieu extracellulaire. Certaines réactions physiologiques pourraient exiger la combinaison de la libération de Ca⁺⁺ du réticulum endoplasmique, sous l'influence de l'IP₃, et l'influx de Ca⁺⁺ extracellulaire, stimulé par l'IP₄, résultant de la phosphorylation en position 2 d'IP₃. [Irvine RF, Moor RM. Biochem J 1986 ; 240 : 917-20.]