

01 NOV 09. Présentation du Professeur Griffiths à Northampton (UK) le 18 avril 09 au congrès Bardet-Biedl. Traduction par F.Lestel, sous réserve d'éventuelles erreurs, car la traduction n'a pas pu être vérifiée auprès de l'auteur.

Immunité et Cils: y a-t-il un lien ?

Professeur Gillian Griffiths

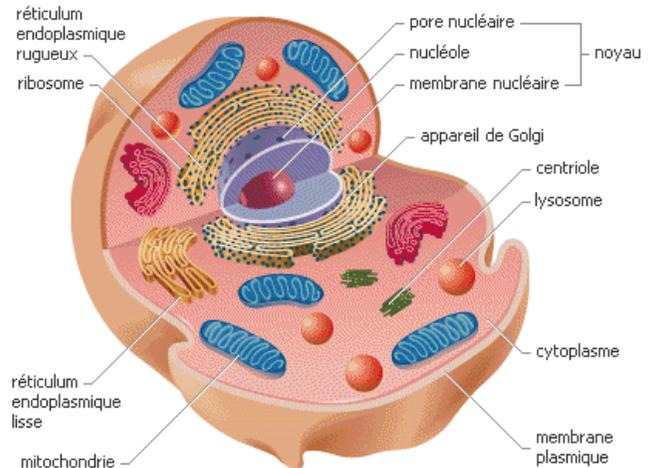


Professeur d'immunologie et de biologie Cellulaire, Institut de Cambridge pour la Recherche Médicale.

"je vais essayer de traiter la question, "Y-a-t-il un lien entre l'immunité et les cils?", mais d'abord, juste pour commencer, je voudrais vous dire un peu qui je suis et ce que je fais. La première chose qu'il faut noter est que je ne suis pas une clinicienne. Je suis docteur en physique et j'ai passé la totalité de ma carrière sur la recherche médicale. J'ai passé mon doctorat en physique dans le laboratoire de conseil en recherche médicale de Cambridge, et de là je suis partie à Stamford en Amérique, puis en Suisse, UCL à Londres, Oxford, et depuis peu je suis rentrée à Cambridge. Tout mon travail a été dédié à la recherche médicale et, sur les dix à quinze dernières années, nous nous sommes focalisés sur les maladies génétiques qui sont des immunodéficiences plutôt que des ciliopathies. Ce travail nous a amenés à nous demander s'il pouvait y avoir un lien entre les ciliopathies et, potentiellement, une augmentation des problèmes immunitaires.

Je travaille actuellement à l'institut de recherche médicale de Cambridge, dont le but est d'essayer de comprendre les maladies génétiques de concert avec la biologie cellulaire. Je suis à la fois Professeur de biologie cellulaire et d'immunologie et je vais commencer en vous expliquant ce que sont exactement ces deux choses et ce que nous

faisons. La biologie cellulaire signifie regarder ce qui se passe vraiment dans les cellules individuelles. Votre corps est constitué de beaucoup de types différents de cellules, qui fonctionnent toutes ensemble, et qui font des choses différentes, très efficacement, pour faire fonctionner votre corps.



En général, voici ce qu'une cellule humaine devrait contenir. Le noyau est là où les gènes et l'ADN sont, et c'est ce qui code tout. Le cytoplasme l'entoure, et le tout est enfermé dans une membrane externe qui en maintient la forme. Dans le cytoplasme il y a différentes organelles, et elles font des choses très différentes et très importantes. Il y a les mitochondries, qui produisent l'énergie dans la cellule. L'appareil de Golgi est là où les protéines sont fabriquées et secrétées hors de la cellule et je vais me focaliser sur deux de ces compartiments séparés. Les granules sécrétoires emmagasinent les protéines dans ces petits sacs (sacculles) et les relâchent juste au bon moment, quand ils reçoivent le bon signal de l'extérieur. Ils cheminent le long de pistes connues sous le nom de microtubules ou cytosquelettes. Les microtubules, qu'on peut considérer comme des autoroutes de la cellule, permettent à ces petits compartiments sécrétoires de se déplacer. Bien sûr, les microtubules doivent être tenues en laisse, et elles le sont autour de zones définies comme le centrosome, qui contient deux centrioles et sont impliquées dans la formation des cils.

Il y a des tas de cellules différentes dans le corps et elles ont toutes l'air différentes; certaines ont des cils et d'autres, comme les cellules du système immunitaire, n'ont pas de cils, ce qu'on pourrait considérer comme étrange, vu que je vous ai dit qu'il pourrait y avoir un lien entre cils et immunité. Si vous demandez aux gens qui travaillent sur les cils, ils vous diront que toute cellule a un cil primaire, sauf pour les cellules immunitaires. Elles n'ont rien de tel. Ce que notre recherche a montré dans les dernières années, cependant, est qu'il pourrait bien y avoir un lien entre cils et immunité, c'est ce qui m'a fait contacter Phil Beales quand j'étais récemment à Great Ormond Street et dire 'vous savez, les gens avec des ciliopathies ont un niveau d'infections plus élevé, ce qui pourrait suggérer qu'il y a quelque chose qui ne fonctionne pas de façon optimale avec leurs cellules immunitaires?' Je veux vous expliquer en termes que j'espère compréhensibles pour vous, ce que j'ai trouvé et pourquoi cela pourrait être intéressant.

Le premier et le plus important des composants du système immunitaire est probablement la peau et il y a plusieurs couches de cellules de peau qui agissent comme une barrière physique pour empêcher que le corps n'attrape des infections. La peau n'agit pas seulement comme une barrière physique, mais elle contient des cellules du système immunitaire qui commencent déjà à capturer ces pathogènes étrangers quand ils essaient de rentrer, essaient de les montrer au reste du système immunitaire, pour le démarrer de telle sorte que le corps puisse les combattre aussi tôt et aussi efficacement que possible. De la même façon, les cellules ciliées de la trachée essaient physiquement d'expulser toute particule étrangère qui viendrait dans les voies aériennes. A l'intérieur du système immunitaire, si des choses entrent dans votre corps, alors il y a une grande variété de cellules qui vont s'évertuer à éliminer ces bactéries et virus qui essaient d'envahir le corps et de s'y reproduire.

Vous pouvez classer un groupe de ces cellules comme cellules qui capturent et englobent les agents infectieux, ou pathogènes, et, dans ce cas, les cellules Neutrophiles capturent les bactéries. Les neutrophiles possèdent beaucoup de granules sécrétoires. Quand ils sont activés, en voyant quelque chose au dehors qui a besoin d'être capturé, ils éjectent quelques granules, un peu comme un pêcheur qui lance ses filets, ce qui permet de capturer plus de pathogènes et de les faire englobir par la cellule, où ils seront digérés et montrés aux autres cellules du système immunitaire.

Les macrophages sont un type similaire de cellule; ils peuvent reconnaître différentes bactéries et autres pathogènes et peuvent aussi les englobir de façon très similaire. Les macrophages sont souvent considérés comme les éboueurs du système immunitaire. Si il y a des débris, ils vont aller les ramasser, et les englobir, les digérer de telle sorte qu'il n'y ait pas de morceaux de cellules mortes, détruites par d'autres cellules immunitaires, flottant partout dans votre corps. Tous ces types de cellules ne se contentent pas de ramasser et de commencer à digérer les pathogènes, mais la clé du bon fonctionnement est qu'elles les montrent aux autres cellules du système immunitaire qui viennent de façon spécifique pour détruire ces pathogènes très rapidement, et les meilleures cellules pour ce faire sont les cellules dendritiques. Elles sont ce que l'on appelle des cellules présentant un antigène professionnel. Si vous voulez, ce sont les gardes professionnels qui ramassent et montrent tout au système immunitaire et disent : « ce sont les pathogènes dont vous devez vous occuper », ainsi les cellules dendritiques ne peuvent les rater.

Ainsi la cellule macrophage a ramassé la bactérie envahisseur, et l'a montrée à un type différent de cellule immunitaire, appelée cellule B ou lymphocyte B. Ce que les cellules B font, est de créer des anticorps. Quand la cellule B a vu le pathogène du macrophage, ou la cellule dendritique, ou toute cellule présentant des antigènes, alors elle est activée et commence à produire des anticorps et les sécréter hors de la cellule proprement dite, pour qu'elle puisse absorber toutes les bactéries et neutraliser la menace. Elles peuvent alors être ramassées par les autres types de cellules et détruites.

L'autre bras du système immunitaire qui peut être activé, est un de ceux pour lequel mon laboratoire focalise sa recherche, et ces cellules sont des cellules tueuses naturelles qu'on appelle les lymphocytes T cytotoxiques. Ce sont les cellules tueuses du système immunitaire et leur travail est d'infecter l'intérieur de la cellule et, à partir de là, de commencer à produire de nombreux virus et de les propager à l'extérieur de la cellule pour infecter d'autres cellules. La meilleure chose que le corps puisse faire est d'essayer de se débarrasser de la cellule infectée, mais comment une cellule peut elle savoir quelle cellule contient un virus et laquelle n'en contient pas ? C'est très astucieux. Les cellules tueuses sur

lesquelles nous travaillons ont des petits récepteurs spéciaux émergeant de leur surface et ces récepteurs reconnaissent le récepteur de toute autre cellule du corps. Ce que ce récepteur fait, est qu'il se répand à la surface de toutes les cellules et, si elles sont infectées par un virus, il va contenir des traces faites par le virus, ce qui fait que la cellule tueuse saura que cette cellule a été infectée par un virus. C'est incroyablement spécifique, c'est incroyablement précis, et c'est vraiment important car on ne veut pas que ces cellules aillent tuer des cellules qui ne seraient pas infectées par un virus.

Quand une cellule tueuse a détecté qu'une cellule est infectée, les microtubules convergent vers le point où la cellule tueuse a repéré la cellule infectée et tous les granules sécrétoires, qui contiennent les protéines qui peuvent tuer cette cible, convergent dans la même direction. Dans ces granules il y a des protéines spéciales, qu'on appelle perforines, qui peuvent percer la membrane de la cellule infectée. La perforine s'insère dans la membrane de la cellule infectée et se relie à une autre protéine perforine et ils forment ensemble un petit cercle en forme de beignet avec un noyau au milieu. Avec ce noyau en forme de beignet, toutes les autres protéines de ces granules peuvent entrer et déclenchent une forme rapide de mort cellulaire connue sous le nom d'apoptose.

Ce qui a vraiment intéressé mon labo est comment on contrôle ça? Durant les dix dernières années environ, nous avons recherché comment ces cellules tueuses fonctionnent en observant les patients qui ont eu des maladies génétiques affectant le fonctionnement de leurs cellules tueuses. Il y a bon nombre de maladies autosomiques et génétiquement récessives, et dont beaucoup de ces gènes défectueux ont été identifiés. En collaboration avec les immunologistes de Great Ormond Street, nous avons regardé bon nombre de ces maladies dont nous savons que leurs cellules tueuses ne fonctionnent pas, mais pourquoi ? Trouver est incroyablement simple. Nous avons juste besoin d'un échantillon de sang du patient. Nous pouvons en extraire les cellules tueuses, que nous faisons proliférer en leur donnant quelque chose qui ressemble à une cellule infectée. Elles se reproduisent pour donner une bonne réponse immunitaire ce qui veut dire que, dans nos boîtes de culture de tissus, dans nos incubateurs, nous pouvons soudainement avoir plein de cellules et nous pouvons faire plein d'expériences.

Je vais maintenant décrire des exemples des choses que nous avons trouvées. Chez un patient qui manque de protéine "Rab 27A", tous les compartiments sécrétoires étaient présents mais ils n'étaient pas capables d'aller jusqu'à la membrane et de relâcher leur contenu, donc la cellule tueuse n'a pas très bien marché et la cible n'a pas été tuée. Un autre exemple est quand les granules sécrétoires arrivent au point où ils devraient libérer leurs contenus mais ils ne peuvent pas s'agglomérer et, de même, ne peuvent tuer. Que se passe-t-il alors quand la cellule tueuse ne peut tuer? Elle chasse, encore et encore, mais la cellule infectée par le virus reste présente et l'infection augmente chez certains de ces patients. Ce que j'ai pu faire alors, après avoir observé différents patients et appris ce que je pouvais, j'ai réalisé qu'on pouvait commencer à identifier ce qui se passe normalement. Comment les microtubules se positionnent ils au bon endroit? Soit il y a des mini-routes de guidage qu'ils suivent, ou alors peut être que le centrosome fait quelque chose de spécial.

Ce que nous avons trouvé en regardant, et quelle ne fût notre surprise, était que le point de convergence, le centrosome ou le centriole, qui est le point d'où les cils sont formés, est le même point où les cellules tueuses doivent agir. Juste comme quand un cil doit être formé, c'est ce centriole dans la cellule qui va jusqu'au point où les cils doivent être formés. Dans les cellules tueuses, ils peuvent ne pas former de cils mais ils utilisent la même machinerie pour faire quelque chose d'autre qui est très important, ils positionnent leur centriole au point où ces granules sécrétoires ont besoin de venir et de libérer leur contenu pour tuer la cellule infectée.

Cet arrimage du centrosome ou du centriole est en fait très, très rare. Il n'arrive réellement que pendant la formation des cils et pour un processus assez différent qu'on appelle la cytocinétique. Ça a été la similarité avec la formation des cils qui m'a fait lire tous les papiers au sujet des cils et commencer à regarder les images des cils. Quand on compare les images qu'on regardait dans nos cellules tueuses avec les images de comment sont produits les cils, et, dans ce cas, les flagelles, on les a trouvées de plus en plus similaires au fur et à mesure qu'on les regardait. Donc pour moi, ça me donne l'impression que les cellules tueuses pourraient avoir adapté la machinerie que les autres cellules utilisent pour

fabriquer des cils comme façon de livrer ce qu'ils doivent de façon très directe. D'où la question : utilisent-elles la même sorte de machinerie, et y a-t-il un lien où, si vous avez un problème parfois pour la façon dont les cils sont formés, pourrait-il aussi y avoir un problème parfois avec les cellules tueuses qui ne marcheraient pas aussi bien que la normale?

C'est ce qui m'a amenée à demander à Phil Beales : « y a-t-il une augmentation des infections? » . Il m'a répondu : « c'est drôle que vous me le demandiez. Venez à Northampton ». Nous comptons beaucoup sur nos collaborateurs, particulièrement à Great Ormond Street, où travaillent les immunologistes Adrian Thrasher et Graham Davies. J'ai collaboré avec eux depuis longtemps et nous espérons, en collaboration avec Phil et avec l'aide de certains de vous, que nous pouvons commencer à regarder si les ciliopathies pourraient avoir quelques différences pour la façon dont leur cellules tueuses fonctionnent."