

Prix Nobel¹ de Physiologie et Médecine

annoncé à Stockholm le 3 Octobre 2011

La défense de l'organisme contre les pathogènes (bactéries, champignons, parasites, etc.) utilise ce que l'on appelle le système immunitaire. Ce système, très complexe, comprend deux grands groupes de mécanismes : les uns spontanés (l'immunologie innée), les autres induits (l'immunologie induite ou adaptative). Le prix Nobel de cette année récompense trois chercheurs



remarquables : deux pour les avancées dans la compréhension des mécanismes de l'immunologie innée : « **Jules Hoffmann** de l'Institut de Biologie Cellulaire et Moléculaire (CNRS) à Strasbourg et **Bruce Beutler** de l'Institut de recherche Scripps à La Jolla, Californie », le 3^e pour l'induction de l'immunologie induite : « **Ralph Steinman** » de l'Université Rockefeller à New York.

Ralph Steinman, dans les années 1970, faisait un stage doctoral dans le laboratoire de Zanvil Cohn (au Rockefeller) spécialisé dans l'étude des macrophages. Les macrophages sont des cellules qui sont capables de reconnaître, de capturer et de digérer des pathogènes : ce processus est l'une des clés de l'immunologie innée. La découverte des macrophages avait valu le prix Nobel à Ilya Ilyich (Elie) Mechnikov (1845 - 1916) en 1908. Mechnikov a travaillé à l'Institut Pasteur à partir de 1888). Contrairement à ce qui était admis à la fin des années 1960, Steinman a découvert que ce n'était pas les macrophages qui étaient à l'origine de la réponse immunitaire induite², mais que c'était un autre type de cellules. Steinman a étudié les propriétés de ce nouveau type de cellules : les cellules dendritiques³. Les cellules dendritiques reconnaissent les pathogènes et présentent aux lymphocytes T des éléments de ces pathogènes, ce qui a pour effet d'activer les lymphocytes T et d'induire une défense spécifique contre le pathogène. Les lymphocytes T activés ont un double effet : ils produisent des cellules toxiques spécifiques du pathogène et transmettent aux lymphocytes B les informations nécessaires pour que ceux-ci synthétisent les anticorps spécifiques. Ainsi, en cas d'une nouvelle attaque par ce pathogène, quelques semaines, quelques mois voire quelques années après, l'organisme aura la capacité de se défendre contre le pathogène avec une extrême efficacité. Ses premiers travaux, publiés en 1973⁴, ont reçu un accueil très réservé : les cellules dendritiques étaient considérées alors comme des intervenants mineurs. Depuis, il est apparu que les cellules dendritiques sont les cellules pivot du système « immunitaire adaptatif ». Malheureusement, Steinman n'a pas pu savourer sa récompense, car il est décédé le 30 septembre 2011. La décision du Comité Nobel ayant été prise avant l'annonce de sa mort, le comité a confirmé que Steinman est effectivement « prix Nobel » ! Steinman souffrait d'un cancer du pancréas depuis quatre ans et avait bénéficié d'une thérapie qu'il avait contribué à développer.

¹ 10 millions de couronnes suédoises : la moitié pour Steinman et l'autre moitié pour Hoffmann et Beutler.

² Cette réponse passe par l'activation des cellules spécialisées appelées lymphocytes T (globules blancs de la lymphe, du sang ...).

³ Steinman leur a donné ce nom parce que ces cellules possèdent de nombreuses extensions, un peu comme les dendrites des neurones.

⁴ Steinman RM, Cohn ZA. *Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice.* J Exp Med 1973, **137**:1142-1162.

Steinman RM, Witmer MD. *Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice.* Proc Natl Acad Sci USA 1978, **75**:5132-5136.

Schuler G, Steinman RM. *Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro.* J Exp Med 1985, **161**:526-546.

Les insectes n'ont pas de système immunitaire adaptatif. **Jules Hoffmann** travaillait, dans les années 1990, sur la drosophile (une petite mouche) qui est capable de résister aux pathogènes, et en particulier, à une infection fongique (champignons) ou bactérienne. A l'époque, les gènes *Toll* de la drosophile étaient connus pour leur implication dans le développement embryonnaire⁵. En utilisant des mutants, Hoffmann constata que les produits de ces gènes *Toll* étaient impliqués dans la lutte contre les infections : les mouches avec des mutations dans les gènes *Toll* meurent lorsqu'elles sont exposées à des bactéries ou des champignons. Ces travaux pionniers ont été publiés en 1996⁶. Hoffmann a, en outre, montré que la fixation d'un élément des pathogènes sur la protéine produite par le gène *Toll* induit une activation des cellules de « l'immunité innée » indispensable au succès de la défense contre les pathogènes. Les bases d'un nouveau mécanisme étaient jetées ... chez la drosophile.

En est-il de même chez les mammifères et en particulier chez l'homme ?
La réponse n'a pas tardé, et elle est ... positive.

Bruce Beutler, alors à l'Université du Texas Southwestern Medical Center, à Dallas, Texas, recherchait depuis six ans un gène du système immunitaire chez les souris capable de produire une protéine reconnaissant les lipopolysaccharides⁷ (LPS) bactériens. Ces LPS sont redoutables car ils peuvent entraîner une réaction brutale appelée « choc septique ». Beutler a identifié un gène qui ressemblait beaucoup au gène *Toll* de Hoffmann d'où le nom qui lui a été attribué : gène synthétisant des « *Toll-like réceptors* » ou TLR⁸. Ses travaux⁹ ont été publiés en 1998. Depuis de nombreux TLR ont été identifiés (une douzaine) chez la souris et chez l'homme ; chaque TLR reconnaît sélectivement certains types de molécules microbiennes. Les mutations de l'un de ces récepteurs augmentent les risques d'infection et peuvent conduire à des maladies inflammatoires chroniques. Ainsi les TLR jouent un rôle fondamental dans les processus de l'immunité innée, ajoutant un nouveau chapitre à côté de celui concernant les macrophages.

Les découvertes récompensées par le prix Nobel de physiologie et médecine, cette année, sont à l'origine d'un grand nombre de travaux conduisant à de nouvelles connaissances sur l'activation et la régulation de notre système immunitaire. Elles ont déjà eu un impact en médecine, en particulier en ce qui concerne la préparation de vaccins améliorés contre les infections et les tentatives pour stimuler le système immunitaire contre les tumeurs. En outre, ces découvertes nous aident à comprendre les mécanismes qui sont à l'origine de l'attaque de nos propres tissus par le système immunitaire, ouvrant la voie à de nouveaux traitements des maladies inflammatoires.

⁵ Voyez les travaux de Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus, Prix Nobel en 1995 pour leurs découvertes concernant le contrôle génétique des phases précoces du développement embryonnaire.

⁶ Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, **Hoffmann JA**. *The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in drosophila adults*. Cell 1996, **86**:973-983.

⁷ Les bactéries sont entourées de polysaccharides complexes (chaînes de « sucres » associés l'un à l'autre comme les maillons d'un chaîne), ces polysaccharides sont ancrés dans la paroi extérieure par des lipides d'où leur nom de lipopolysaccharides.

⁸ TLR ou *Toll-like receptor*, c'est-à-dire récepteur ressemblant à la protéine synthétisée à partir du gène *Tlr*.

⁹ Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, **Beutler B**. *Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene*. Science 1998, **282**:2085-2088.