

la Société *Schering-Plough*, à Dardilly, près de Lyon, nous avons mis au point, avec Christophe Caux, des méthodes pour produire de grandes quantités de cellules dendritiques humaines à partir de cellules souches de la moelle osseuse. À la même époque, les équipes de R. Steinman et de Kayo Inaba, de l'Université de Kyoto, ont inventé une technique pour cultiver les cellules dendritiques de souris.

En 1994, Antonio Lanzavecchia, aujourd'hui à l'Institut pour la recherche biomédicale de Bellinzona, en Suisse, et Gerold Schuler, à l'Université d'Erlangen-Nuremberg, en Allemagne, ont réussi à obtenir ces cellules à partir de globules blancs nommés «monocytes». Les monocytes peuvent devenir soit des cellules dendritiques qui «allument» et «éteignent» le système immunitaire, soit des macrophages, qui nettoient notre organisme des cellules mortes et des microbes. On disposait ainsi pour la première fois de suffisamment de cellules dendritiques pour les étudier et pour mieux comprendre leur fonctionnement.

Il existe deux catégories principales de cellules dendritiques qui circulent dans le sang, puis se sédimentent, encore immatures, dans la peau, dans les muqueuses et dans les organes, tels les poumons et la rate : les cellules dendritiques myéloïdes et les cellules dendritiques plasmacytoïdes. C'est sous leur forme immature que les cellules dendritiques des deux catégories capturent les envahisseurs. Avec une redoutable efficacité, elles les «pêchent» en utilisant des récepteurs de surface et «avalent» leurs proies par des mécanismes d'endocytose : les virus et les bactéries ingérés sont alors enfermés dans des petits sacs nommés «vacuoles». Par ailleurs, les cellules dendritiques «boivent» des petites gorgées du fluide qui les entoure par pinocytose, c'est-à-dire par formation de petites vésicules internes.

Yong-Jun Liu, à Dardilly, puis à l'Institut DNAX, en Californie, a montré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes, après capture des virus, sécrètent une protéine, l'interféron alpha, qui fut la première cytokine (une molécule messagère du système immunitaire) identifiée en 1957. Ces cellules agiraient en amont de l'ensemble des cellules du système immunitaire, car, l'interféron alpha qu'elles fabriquent stimule toutes les autres cellules dendritiques.

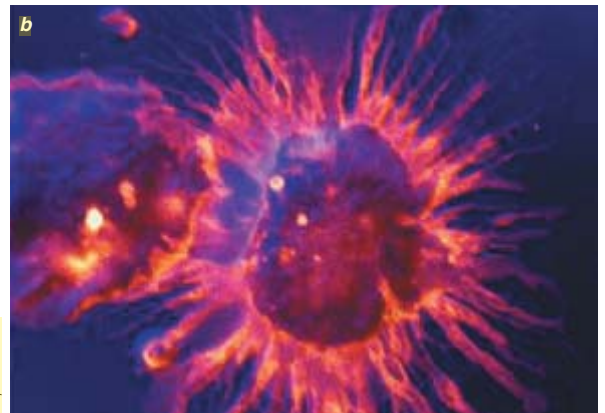
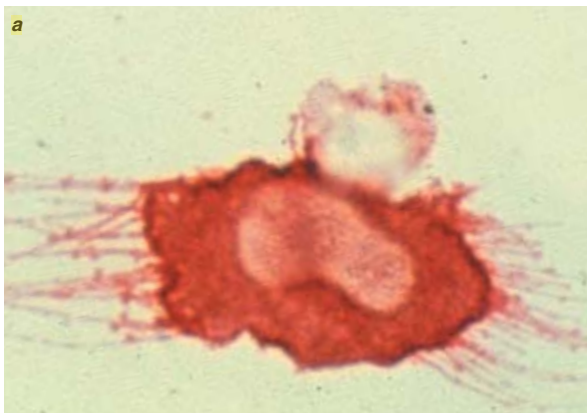
Une fois engloutis dans les cellules immatures, les corps étrangers sont découpés en fragments, le plus souvent des peptides : ce sont les antigènes reconnus par les acteurs du système immunitaire (voir la figure 3). Les cellules dendri-

tiques, devenues matures, présentent les antigènes à leur surface au moyen des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité sont de deux types : celles de classe I (présentes sur toutes les cellules de l'organisme) et celles de classe II (présentes uniquement sur certains globules blancs). Elles diffèrent par leur forme, par la façon dont elles prennent «livraison» de leurs antigènes dans les cellules, par la taille des peptides qu'elles présentent, et par le type de lymphocytes qu'elles activent.

Les synapses immunologiques

À mesure que les antigènes sont dégradés et préparés pour être exposés, les cellules dendritiques circulent, dans le sang jusqu'à la rate ou dans la lymphe jusqu'aux ganglions lymphatiques. Ces déplacements ont lieu dans un gradient de molécules nommées chimiokines, c'est-à-dire que les cellules dendritiques suivent une piste «odorante». Parvenues à destination, elles parachèvent leur maturation : de nouvelles molécules sont exposées à leur surface ; leur squelette de tubuline et de filaments d'actine est modifié ; elles perdent leur capacité d'ingérer des antigènes... Ainsi, elles présentent leurs molécules de complexe majeur d'histocompatibilité de classe II chargées d'antigènes aux lymphocytes *T* auxiliaires dits «naïfs», c'est-à-dire qui n'ont jamais rencontré d'antigènes auparavant. Les cellules dendritiques sont les seules cellules qui peuvent apprendre aux lymphocytes *T* auxiliaires naïfs à reconnaître un antigène comme étranger ou dangereux. Cet apprentissage requiert la formation d'une synapse dite immunologique où les deux cellules établissent un contact qui dépend des molécules présentes à la surface. Ce concept a été mis au point par Michaël Dustin, de l'Université de New York, Abraham Kupfer, de l'Université du Colorado et Mark Davis, de l'Université de Stanford. Par exemple, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II contenant l'antigène se lient à un récepteur des lymphocytes *T* auxiliaires.

Par ailleurs, de nombreuses molécules absentes de la surface des cellules dendritiques immatures, mais présentes sur les cellules matures, telles les CD58, CD54 et les CD80, jouent un rôle dans le rapprochement et dans le contact avec les lymphocytes *T* auxiliaires naïfs. Ces molécules participeraient au «dialogue moléculaire» de ces cellules.



2. LES CELLULES DENDRITIQUES MATURES, pourvues de longs prolongements cytoplasmiques, constituent les premières lignes de défense

chez les êtres humains (a et b), chez les souris (c) et chez les rats (d), par exemple. La cellule de rat est observée ici en association

Une fois éduqués, les lymphocytes *T* auxiliaires produisent des cytokines qui, soit stimulent la production d'anticorps par des lymphocytes *B*, soit activent les lymphocytes *T* tueurs. Dans le premier cas, les anticorps se lient aux antigènes et les inactivent. Les cellules dendritiques influencent directement sur les lymphocytes *B*, mais on ignore encore la nature du signal. Dans le second cas, les lymphocytes *T* tueurs détruisent les cellules infectées par simple contact. Ces lymphocytes *T* tueurs sont aussi stimulés par les cellules dendritiques par le biais de synapses immunologiques semblables à celles mises en place avec les lymphocytes *T* auxiliaires. Toutefois, ce sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I qui interviennent ici. Enfin, parmi les lymphocytes *T* ou *B* éduqués par les cellules dendritiques, certains deviennent des cellules «mémoire» qui restent dans l'organisme pendant des années, voire des décennies, au cas où l'envahisseur reviendrait.

Ainsi, la réaction de l'organisme – humorale avec la production d'anticorps par les lymphocytes *B* ou cellulaire avec la prolifération de lymphocytes *T* tueurs – dépend du type de cellules dendritiques qui donnent le signal, du type de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité présentant l'antigène et du type de cytokines fabriquées par les lymphocytes *T* auxiliaires. Dans le cas des parasites ou de certaines bactéries, les cytokines de type 2, telles les interleukines 4, 5 et 13, sont les plus adaptées parce qu'elles stimulent la production d'anticorps par le système immunitaire. En revanche, les cytokines de type 1, tels l'interféron gamma et l'interleukine 2, sont meilleures pour enrôler les lymphocytes *T* tueurs, quand il s'agit d'attaquer les cellules infectées par diverses bactéries ou par des virus.

Quand une cellule dendritique favorise la libération du mauvais type de cytokine, l'organisme déclenche une réaction immunitaire inadaptée. L'adéquation de cette réaction immunitaire est parfois une question de vie ou de mort : face à la bactérie *Mycobacterium leprae* qui entraîne la lèpre, les individus fabriquant les cytokines de type 1 ont une forme de la maladie peu virulente, dite tuberculoïde ; au contraire, ceux qui produisent des cytokines de type 2 ont la forme lépromateuse de la maladie, qui peut être fatale.

Le rôle des lymphocytes *T* auxiliaires est la clef de voûte des vaccins contre des maladies, tels la pneumonie, la grippe et le tétanos. On cherche comment utiliser les cellules dendritiques dans la lutte contre le cancer. En effet, les cellules cancéreuses sont anormales et, en tant que telles,

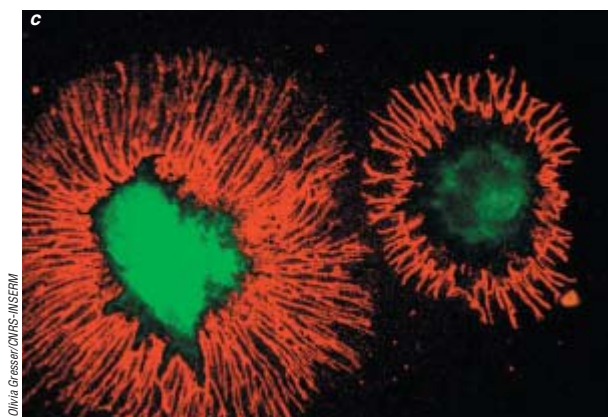
fabriquent des molécules différentes de celles des cellules saines. Ces molécules aberrantes sont des cibles pour des médicaments ou des vaccins dirigés exclusivement contre elles et qui laisseraient intacts les cellules et les tissus normaux. Ces traitements élimineraient ainsi certains des effets secondaires pernicieux de la chimiothérapie et de la radiothérapie, tels la perte des cheveux, les nausées et l'affaiblissement du système immunitaire.

Des vaccins personnalisés contre le cancer

Bien que les antigènes caractéristiques des cellules cancéreuses soient difficiles à identifier, certains ont été isolés. Ainsi, au début des années 1990, l'équipe de Thierry Boon, de l'Institut Ludwig, à Bruxelles, et celle de Steven Rosenberg, de l'Institut national contre le cancer, à Bethesda, ont identifié des antigènes spécifiques du cancer de la peau, le mélanome, qui sont aujourd'hui l'objet de plusieurs essais cliniques sur l'homme. On a préparé des vaccins à partir de précurseurs des cellules dendritiques, qui ont été isolés chez des malades atteints du cancer et cultivés en présence des antigènes tumoraux. Les cellules dendritiques ainsi cultivées ingèrent les antigènes, les découpent et les présentent à leur surface. Ces cellules, lorsqu'elles sont réinjectées aux malades, devraient stimuler leur système immunitaire contre leurs cellules tumorales.

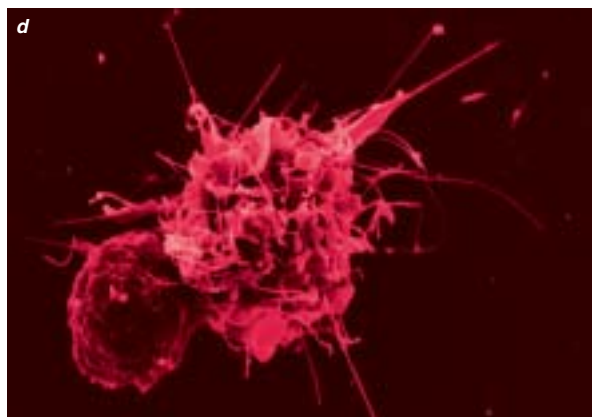
Cette approche a été testée contre certains cancers, dont le mélanome, le lymphome des lymphocytes *B* et les tumeurs de la prostate et du côlon. Quels ont été les résultats ? Les premiers essais thérapeutiques ont montré l'innocuité de tels traitements. Par ailleurs, en 2001, nous avons constaté des réactions immunitaires dirigées contre les cellules tumorales, chez 16 des 18 malades atteints d'un mélanome à un stade avancé et traités par des cellules dendritiques cultivées en présence d'antigènes tumoraux. La croissance tumorale a été ralentie chez les neuf personnes qui ont fabriqué des anticorps contre plusieurs antigènes du mélanome.

Différentes équipes continuent à améliorer ces vaccins contre le cancer fondés sur des cellules dendritiques ; ils seront testés sur un plus grand nombre de patients. Jusqu'à présent, ces vaccins n'ont été testés que sur des malades atteints d'un cancer à un stade avancé. Or, chez des malades à un stade précoce, le traitement devrait être plus efficace, car leur système immunitaire n'a pas encore été altéré par la croissance de la tumeur.



Olivia Gresser/CNRS-INSERM

avec ce qui est vraisemblablement un lymphocyte *T* auxiliaire. Par les contacts qu'elles établissent avec les cellules du système immunitaire,



William Bowles, Steve Huby et Richard Hunt

les cellules dendritiques éduquent le système immunitaire. Elles lui apprennent à distinguer les intrus et les éléments du soi.