

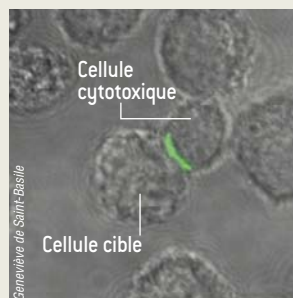
Du trafic à la réponse immunitaire

Pour exercer leur fonction, certaines cellules de l'organisme doivent sécréter à un moment et un endroit précis des constituants contenus dans des vésicules. C'est le cas des neurones du cerveau qui, en réponse à un stimulus, communiquent en sécrétant des neurotransmetteurs dans leur zone de contact – la synapse neurologique.

C'est aussi le cas des cellules tueuses de notre système immunitaire, les lymphocytes cytotoxiques, dont le rôle est d'éliminer les cellules infectées par un virus ou tumorales. Le lymphocyte tueur détecte la cellule indésirable et organise, dans leur zone de contact, une synapse immunologique. Des granules contenant des protéines cytotoxiques (en vert) sont transportés vers cette zone et déversent leur chargement dans la synapse, ce qui concentre l'attaque sur la cellule à éliminer.

L'utilisation de cette arme nécessite une cascade d'événements dont chaque étape est régulée par un effecteur (une protéine) précis. L'absence de l'un ou l'autre des effecteurs bloque la machinerie de sécrétion et conduit à une dérégulation du système immunitaire nommée syndrome hémophagocytaire. Au cours de ce syndrome, la réponse immunitaire, incapable d'éliminer le danger, s'emballe et finit par envahir et détruire les organes, ce qui peut conduire au décès en l'absence de traitement.

C'est l'étude des formes héréditaires de ce syndrome qui a permis, ces dernières années, d'identifier les effecteurs indis-



pensables à la sécrétion des granules. Par une approche génétique des patients, quatre acteurs critiques ont été identifiés, intervenant dans le transport et l'amarrage des granules à la synapse, leur préparation à la fusion et la fusion elle-même. Chacun avait son pendant dans

la machinerie qui régule la sécrétion des neurotransmetteurs à la synapse neurologique, ce qui a facilité la compréhension des mécanismes en jeu dans la synapse immunologique.

Certaines différences existent cependant, tel le fait que la synapse immunologique soit transitoire et puisse se former à un endroit quelconque de la membrane du lymphocyte, alors que la synapse neurologique est fixe. Il en résulte que la sécrétion y est plus lente. Il reste à déterminer si d'autres processus liés à la synapse neurologique existent pour la synapse immunologique, tel le recyclage des vésicules ou l'adaptation de la sécrétion à l'importance de la stimulation.

— **Geneviève de Saint-Basile**
Inserm 1163/Institut Imagine, Paris V,
Hôpital Necker-Enfants malades

le trafic vésiculaire

■ Identifier les paramètres physico-chimiques sous-tendant les processus de transport. Tous les organismes vivants dépendent de lois physico-chimiques qui gouvernent les échanges moléculaires et les mécanismes de base des cellules et tissus. Des études récentes ont par exemple mis en évidence le rôle essentiel (et inattendu il y a encore dix ans) de la composition lipidique, de la courbure et de la tension des membranes dans la formation des vésicules de transport. Le rôle de ces paramètres au cours d'autres étapes du transport, telles la fission ou la fusion des vésicules, reste très mal connu. Ces études seront indispensables pour parvenir à une description quantitative et intégrée du transport.

■ Comprendre les liens entre le transport et d'autres processus cellulaires essentiels tels que l'activation des voies de signalisation, la migration ou la division. Le transport intracellulaire et la dynamique membranaire sont couplés à toutes ces grandes fonctions de la cellule. En témoignent les études montrant l'importance de la dynamique des endomembranes (telles que l'appareil de Golgi ou les endosomes, les vésicules transportant dans la cellule les composants externes qu'elle a « avalés ») et de leur topologie dans la signalisation, ou celle de la sécrétion et du recyclage des composants de la surface pendant la migration. Beaucoup reste à faire pour intégrer tous ces processus.

■ Comprendre le rôle de la dérégulation du transport intracellulaire dans de nombreuses pathologies. Un nombre croissant d'études montre un rôle direct de la dérégulation du transport intracellulaire dans des pathologies telles que le cancer, la maladie d'Alzheimer ou encore le diabète. Un défi majeur pour le futur sera d'identifier, parmi les centaines de protéines régulant le transport intracellulaire, celles qui constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

■ EN VIDÉO



Les conférences et interviews des trois prix Nobel 2013 de physiologie et médecine :

James Rothman
<http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1975>

Randy Schekman
<http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1977>

Thomas Südhof
<http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1986>