

> Mis en évidence en 2002 par Jurg Tschopp et ses collègues à l'université de Lausanne, les inflammasomes constituent une découverte clé en biologie fondamentale, mais ils ont également de profondes implications en médecine. On s'est en effet aperçu que des perturbations du cycle d'assemblage et de désassemblage des inflammasomes alimentent des inflammations délétères en cours. Actuellement, nombre de médicaments antalgiques et anti-inflammatoires bloquent l'activité de certaines protéines qui attisent le feu de l'inflammation. Mais ces nouveaux travaux suggèrent que des médicaments capables de bloquer l'assemblage de l'inflammasome ou d'induire sa dispersion entraveraient la production même de ces protéines problématiques et réduiraient ainsi les lésions tissulaires d'une façon totalement nouvelle. De tels médicaments, seuls ou en combinaison avec ceux existants, aideraient à combattre l'inflammation, qui résiste encore souvent aux traitements actuels.

De fait, de récentes découvertes sur les inflammasomes et la façon dont ils deviennent parfois hyperactifs nous conduisent, divers chercheurs en médecine et moi-même, à changer radicalement notre façon de concevoir la maladie humaine. Au lieu de classer les maladies en fonction des organes spécifiques concernés (cœur, foie, etc.), nous pensons plutôt en termes de machinerie cellulaire susceptible d'être impliquée: jusqu'ici, les scientifiques ont caractérisé sept types d'inflammasomes, et d'autres encore devraient suivre. L'un des avantages de cette approche est que les chercheurs commencent à tester si les médicaments efficaces, par exemple, pour soigner la goutte – une maladie où un inflammasome particulier est activé – seraient aussi bénéfiques pour des patients souffrant d'une maladie cardiaque déclenchée par le même inflammasome.

L'ALERTE DU COUP DE MARTEAU

La réaction inflammatoire est l'un des mécanismes de la branche dite innée du système immunitaire, la première ligne de défense contre les microbes qui envahissent l'organisme. Des cellules de la famille des globules blancs, des macrophages, ou des cellules apparentées migrent vers le site d'invasion, où elles sécrètent des protéines déclenchant le gonflement des tissus et une production de chaleur qui immobilisent et affaiblissent les microbes; ces sécrétions recrutent aussi davantage de cellules immunitaires dans la zone touchée. Le pus qui suinte des plaies infectées est composé de tels globules blancs.

Pendant des années, les chercheurs ont cru que le système inné déclenchait cette cascade uniquement en distinguant le «soi» du «non soi». Les macrophages reconnaissent en effet des motifs moléculaires particuliers, communs

à de nombreux agents pathogènes et absents des humains et autres vertébrés. Après être entrés en contact avec ces signaux moléculaires étrangers, ils libèrent des protéines qui déclenchent le reste de la réaction inflammatoire. Charles Janeway Jr. et Ruslan Medzhitov, tous deux chercheurs à l'université Yale, aux États-Unis, ont mené les travaux préparatoires de ces recherches à la fin des années 1980 et au milieu des années 1990.

Toutefois, les macrophages se sont aussi révélés extrêmement réactifs à certaines molécules produites par l'organisme, telles l'ATP – une sorte de batterie chimique rechargeable pour les cellules – et les substances héréditaires que sont l'ADN et l'ARN. Ces molécules sont habituellement nichées en lieu sûr dans des compartiments de la cellule, bien à l'écart des protubérances tentaculaires des macrophages. Cependant, il arrive qu'elles se déversent dans l'espace entre les cellules, par exemple lorsque vous frappez accidentellement votre pouce d'un coup de marteau. Elles deviennent alors détectables par des protéines connues sous le nom de récepteurs de type Toll ou TLR (*Toll-like receptors*) et d'autres molécules présentes sur les cellules immunitaires. L'organisme ne prend pas de risque: il répond à ces signaux de danger comme si des agents étrangers (pathogènes) étaient aussi dans les parages et déclenche la même réaction inflammatoire.

UNE CENTRALE INFLAMMATOIRE DANS LES MACROPHAGES

On connaissait les grandes lignes de la réaction inflammatoire depuis plus de quinze ans, mais la découverte de l'inflammasome et les recherches qui ont suivi ont relancé l'intérêt pour ce processus: ces douze dernières années, des biologistes ont révélé plus en détail ce qui se produit exactement au sein d'un macrophage avant qu'il ne déclenche une réaction défensive d'une telle puissance. Auparavant, les chercheurs pensaient que pour comprendre en profondeur comment l'inflammation se développe, il leur faudrait traquer des centaines de signaux moléculaires agissant sur des dizaines de types cellulaires différents (dont les macrophages). Mais en se concentrant sur les macrophages, ils se sont aperçus qu'il suffit de quelques cascades d'interactions moléculaires pour sonner l'alarme. Qui plus est, d'autres cellules utilisent ces mêmes voies. Puisque ces voies à explorer sont peu nombreuses, les chercheurs espèrent développer une poignée de médicaments qui soit bloqueront complètement la production d'inflammasomes, soit favoriseront leur désassemblage, et ce dans une grande variété de maladies.

Alors, que se passe-t-il à l'intérieur des macrophages? D'abord, tous ceux à proximité des cellules endommagées baignent dans des >