

M/S : médecine sciences



Le cytosquelette de la cellule dendritique au service de la présentation des antigènes

Dendritic cell cytoskeleton mobilization to enhance antigen presentation

Federica Benvenuti, Stéphanie Hugues et Sebastian Amigorena

Volume 21, numéro 1, janvier 2005

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/009979ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Benvenuti, F., Hugues, S. & Amigorena, S. (2005). Le cytosquelette de la cellule dendritique au service de la présentation des antigènes. *M/S : médecine sciences*, 21(1), 13–15.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>



fons dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson.

La bonne maîtrise de la différenciation neuronale des cellules ES humaines est clairement indispensable à l'exploration du potentiel thérapeutique de ces cellules pour les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson [12]. En offrant la possibilité de standardiser les greffons, les cellules ES humaines permettront d'évaluer avec beaucoup plus de rigueur et de facilité, voire d'accroître, les bénéfices thérapeutiques d'une approche substitutive de thérapie cellulaire de la maladie de Parkinson. Il est toutefois encore trop tôt pour déterminer si cette stratégie pourra, à terme, apporter des améliorations des symptômes, meilleures et plus stables que celles apportées par d'autres

approches thérapeutiques, pharmacologiques ou chirurgicales, comme, par exemple, les stimulations cérébrales profondes. ♦

Human embryonic stem cell in Parkinson's disease therapy?

RÉFÉRENCES

1. Bjorklund A, Dunnett SB, Brundin P, et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 437-45.
2. Perrier AL, Studer L. Making and repairing the mammalian brain : *in vitro* production of dopaminergic neurons. *Semin Cell Dev Biol* 2003; 14: 181-9.
3. Lee SH, Lumelsky N, Studer L, et al. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 675-9.
4. Chung S, Sonntag KC, Andersson T, et al. Genetic engineering of mouse embryonic stem cells by Nurr1 enhances differentiation and maturation into dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 1829-38.
5. Kawasaki H, Mizuseki K, Nishikawa S, et al. Induction of midbrain dopaminergic neurons from ES cells by stromal cell-derived inducing activity. *Neuron* 2000; 28: 31-40.
6. Barberi T, Klivenyi P, Calingasan NY, et al. Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in Parkinsonian mice. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1200-7.
7. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002; 418: 50-6.
8. Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, et al. *In vitro* differentiation of transplantable neural precursors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 1129-33.
9. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 1134-40.
10. Perrier AL, Tabar V, Barberi T, et al. Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 12543-8.
11. Ye W, Shimamura K, Rubenstein JL, et al. FGF and Shh signals control dopaminergic and serotonergic cell fate in the anterior neural plate. *Cell* 1998; 93: 755-66.
12. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders : how to make it work. *Nat Med* 2004; 10 (suppl): S42-50.

NOUVELLE

Le cytosquelette de la cellule dendritique au service de la présentation des antigènes

Federica Benvenuti, Stéphanie Hugues, Sebastian Amigorena

> Les cellules dendritiques capturent, dégradent et présentent les antigènes aux lymphocytes T sous forme de peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ces cellules possèdent la capacité unique d'activer les lymphocytes T naïfs et de déclencher la réponse immunitaire spécifique. Elles sont présentes dans les tissus périphériques sous un état immature, et se différencient, en réponse à un pathogène, en cellules matures capables de déclencher l'activation des lymphocytes T et leur différenciation en cellules effectrices. La plupart des produits bactériens sont détectés par l'organisme grâce à des récepteurs TLR (*Toll-like receptors*) exprimés à la surface des cellules den-

dritiques. L'activation de ces récepteurs entraîne un programme de maturation des cellules dendritiques, se traduisant, au niveau transcriptionnel, par une augmentation de l'expression des molécules du CMH présentant les peptides bactériens et d'autres molécules dites de « co-stimulation » nécessaires à la fonction de stimulation des lymphocytes T. D'autres changements de la machinerie cellulaire responsable de la dégradation et de la présentation des antigènes ont lieu. Pendant ce processus de maturation se produit également une réorganisation du cytosquelette d'actine de la cellule dendritique [1], conduisant à l'émergence d'extensions membranaires (dendrites). Cette acti-

Inserm U.365, Section recherche, Pavillon Pasteur, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.
sebastian.amigorena@curie.fr

vité membranaire est généralement sous le contrôle du cytosquelette d'actine, lui-même réglé par les petites protéines de la famille des Rho GTPases [2, 3]. Deux études récemment

publiées dans *Science*, l'une menée par le groupe de C. Watts [4] et la seconde réalisée dans notre laboratoire [5], ont permis de mieux comprendre le rôle de la régulation du cytosquelette d'actine au cours des différentes phases de la présentation antigénique.

L'équipe de C. Watts vient de montrer que l'activation des TLR à la surface des cellules dendritiques immatures conduit à une augmentation de leur capacité de macropinocytose des antigènes et, par conséquent, à une augmentation de la présentation antigénique par les molécules du CMH. Ce phénomène est rapide et transitoire, atteignant un maximum

30 à 45 minutes après l'engagement des TLR, et évolue vers une perte progressive de la capacité d'endocytose. Cette augmentation de l'endocytose des antigènes résulte d'une stimulation de l'activité des extensions membranaires de la cellule dendritique et dépend du cytosquelette d'actine de la cellule dendritique puisqu'elle est inhibée par la cytochalasine D, une substance qui dépolymérise les filaments d'actine. L'activation des TLR, outre la stimulation de l'activité membranaire de la cellule dendritique, conduit à un désassemblage rapide des podosomes, regroupements d'extensions cytoplasmiques riches en actine impliqués dans la migration des cellules [6, 7]. La perte de ces structures podosomiques est transitoire, et la cinétique de leur disparition est inversement corrélée à la phase précoce d'augmentation de la capacité d'endocytose des cellules dendritiques après l'activation des TLR.

Nous avons pu montrer que la régulation du cytosquelette de la cellule dendritique est également importante au cours des phases plus tardives de la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Les cellules dendritiques matures projettent leurs dendrites de façon aléatoire tout autour de leur corps cellulaire au sein des ganglions lymphatiques, jusqu'à ce qu'une dendrite entre en contact avec un lymphocyte T naïf. À la suite de ce contact initial, la cellule dendritique polarise activement ses dendrites vers le lymphocyte T, puis déplace entièrement son corps cellulaire pour aller « enlacer » le lymphocyte T (Figure 1). Ainsi, une interaction très stable s'établit entre la cellule dendritique et le lymphocyte T, et conduit au développement d'une réponse optimale des lymphocytes T. Seules les cellules matures possèdent la capacité d'activer les lymphocytes T naïfs. La polarisation des dendrites vers le lymphocyte T naïf est spécifique de la cellule dendritique mature et n'existe pas pour les cellules dendritiques immatures. Nous avons donc émis l'hypothèse selon laquelle ce phénomène pouvait être indispensable à l'induction d'une

réponse efficace des lymphocytes T. Le mécanisme moléculaire qui contrôle l'activité du cytosquelette des cellules dendritiques pendant les phases précoces de l'activation de lymphocytes T a été identifié. Deux petites protéines de la famille des Rho GTPases, Rac1 et Rac2, sont en effet nécessaires à l'établissement de ce phénomène de migration de la cellule dendritique vers le lymphocyte T naïf, et par conséquent à la formation d'une interaction très forte entre les deux types cellulaires. En effet, dans des cellules dendritiques déficientes pour Rac1 et Rac2 (*Rac1/2^{-/-}*), ni la formation de dendrites, ni la migration du corps cellulaire vers le lymphocyte T n'ont lieu. Par conséquent, les cellules dendritiques *Rac1/2^{-/-}* qui présentent un antigène particulier induisent une activation et une prolifération déficiente des lymphocytes T spécifiques pour cet antigène. Ces résultats démontrent pour la première fois l'importance des mouvements des dendrites, et donc du cytosquelette d'actine, des

cellules dendritiques pour l'activation des lymphocytes T.

En conclusion, ces deux études suggèrent qu'afin d'augmenter la capture et la présentation des antigènes à la suite d'une stimulation bactérienne, le cytosquelette d'actine de la cellule dendritique est très rapidement désorganisé, particulièrement au niveau des podosomes. Par la suite, alors que la capacité d'endocytose des antigènes de la cellule dendritique diminue progressivement, son cytosquelette, *via* les molécules Rac1 et Rac2, se mobilise à nouveau afin de polariser ses dendrites vers le lymphocyte T et d'induire une activation de ce dernier la plus efficace possible. ♦

Dendritic cell cytoskeleton mobilization to enhance antigen presentation

RÉFÉRENCES

1. Granucci F, Petralia F, Urbano M, et al. The scavenger receptor MARCO mediates cytoskeleton rearrangements in dendritic cells and microglia. *Blood* 2003; 102: 2940-7.

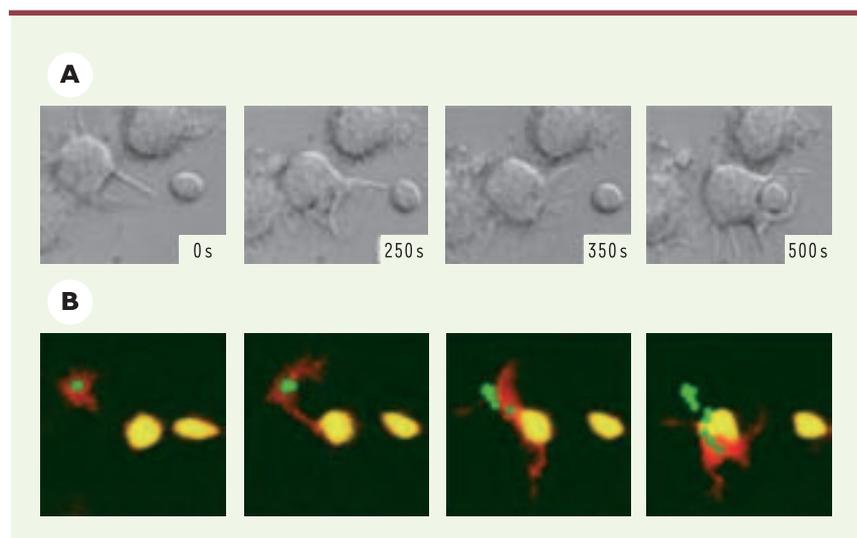


Figure 1. Interactions entre la cellule dendritique et le lymphocyte T. La cellule dendritique projette ses dendrites de façon aléatoire jusqu'à ce qu'une dendrite rencontre un lymphocyte T. Les dendrites se polarisent alors vers le lymphocyte T, et la cellule dendritique se déplace entièrement pour aller « enlacer » le lymphocyte T. Nous avons pu démontrer ce phénomène *in vitro*, grâce à la vidéo-microscopie (A) et, au sein des ganglions lymphatiques, grâce à la microscopie à deux-photons (B). Cette interaction très étroite, entre la cellule dendritique et le lymphocyte T, est dépendante du cytosquelette d'actine de la cellule dendritique et nécessaire au développement d'une réponse optimale des lymphocytes T (d'après [5]).



2. Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature* 2002; 420: 629-35.
3. Burridge K, Wennerberg K. Rho and Rac take center stage. *Cell* 2004; 116: 167-79.
4. West MA, Wallin RP, Matthews SP, et al. Enhanced dendritic cell antigen capture via toll-like receptor-induced actin remodeling. *Science* 2004; 305: 1153-7.
5. Benvenuti F, Hugues S, Walmsley M, et al. Requirement of Rac1 and Rac2 expression by mature dendritic cells for T cell priming. *Science* 2004; 305: 1150-3.
6. West MA, Antoniou AN, Prescott AR, et al. Membrane ruffling, macropinocytosis and antigen presentation in the absence of gelsolin in murine dendritic cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3450-5.
7. Burns S, Thrasher AJ, Blundell MP, et al. Configuration of human dendritic cell cytoskeleton by Rho GTPases, the WAS protein, and differentiation. *Blood* 2001; 98: 1142-9.

NOUVELLE

Un virus encore plus géant que les autres

Jean-Michel Claverie

> Un vent nouveau souffle sur la génomique virale, en particulier celle des grands virus à ADN. Depuis l'exploit de l'équipe de Barrell [1], déterminant la séquence complète du cytomégalovirus humain dès 1990, la séquence de nombreux génomes viraux de taille supérieure à 200 kb a été publiée sans provoquer d'émotion particulière, ni remettre en cause la notion de virus dans notre inconscient collectif. À l'exception de quelques spécialistes éclairés, nous voyons toujours les virus comme de très petits sacs de gènes à l'origine douteuse, seulement porteurs de fonctions liées à l'infection et à la réplication de leur génome, et ne méritant pas d'être considéré comme véritablement «vivants». Les plus grands de ces virus (Tableau 1) contenaient pourtant plus de 300 gènes propagés par une particule virale à la structure complexe.

Les choses vont peut-être changer avec la publication [2], par notre laboratoire et celui de D. Raoult, de la séquence complète du génome du Mimivirus dont la taille (1,2 million de nucléotides) et la complexité (plus de 1000 gènes) dépassent largement celles d'une vingtaine d'organismes cellulaires (bactéries et archéobactéries) (Tableau 1).

Découvert par Rowbotham il y a plus de 10 ans au sein d'amibes colonisant le système de climatisation de l'hôpital de Bradford (Angleterre), la nature virale de *Bradfordcoccus*, maintenant rebaptisé Mimivirus (*microbe mimicking virus*), avait été révélée par les deux

mêmes équipes marseillaises en 2002, au terme d'une analyse préliminaire qui laissait déjà présager un génome d'une taille record [3]. Cette fois, la surprise ne tient plus seulement à la taille exceptionnelle du génome de Mimivirus, mais à la nature même des gènes qu'il contient. Les résultats apportés par l'analyse du génome de Mimivirus sont de trois types. Tout d'abord, la présence de gènes formant l'ossature conservée du génome de toutes les familles de grands virus nucléocytoplasmiques (NCLDV, *nucleocytoplasmic large DNA virus*) a été vérifiée. Par ce critère, Mimivirus apparaît donc comme un virus «normal», membre du groupe des NCLDV. Nous avons ensuite étudié d'une manière détaillée la similarité des gènes de Mimivirus avec leurs homologues dans les différentes familles de NCLDV: *pox-*, *irido-*, *asfar-* et *phycodnaviridae*. Cette étude a montré que Mimivirus, s'il est bien ancré au sein des NCLDV, n'a pas d'affinité particulière avec aucune de ces familles préétablies. Mimivirus est donc le prototype d'une nouvelle famille, les *Mimiviridae*. Mais la plus grande surprise que nous réservait le génome de Mimivirus était la présence d'une trentaine de gènes dont les fonctions n'avaient encore jamais été rencontrées chez un virus. En particulier, nous avons pu formellement identifier huit gènes codant pour des composants essentiels de l'appareil de traduction protéique: quatre *aminoacyl tRNA syn-*

Information génomique et structurale, CNRS UPR 2589, Institut de Biologie structurale et microbiologie, 13402 Marseille Cedex 20, France.

Jean-Michel.Claverie@igs.cnrs-mrs.fr

thetases, à côté de quatre facteurs contrôlant l'initiation, l'élongation et la terminaison de la traduction. Mimivirus possédant par ailleurs six gènes d'ARNt, il apparaît donc comme très significativement impliqué dans la synthèse protéique. L'activité biologique de la *tyrosyl tRNA synthetase* de Mimivirus a été vérifiée expérimentalement. Rappelons-le, cette intrusion de la synthèse des protéines dans le monde viral viole un dogme bien établi: ne possédant pas de ribosomes, les virus n'ont pas vocation à intervenir dans la synthèse de leurs protéines, fabrication qu'ils délèguent à l'organisme cellulaire qu'ils infectent. Déjà écorné par la présence de nombreux ARNt dans des phycodnavirus [4], ce principe est définitivement battu en brèche par la présence d'enzymes-clés de la traduction chez Mimivirus. Les *aminoacyl tRNA synthetases* sont en effet un maillon essentiel dans le respect du code génétique: ce sont elles qui assurent le chargement du bon acide aminé en face des bons codons. La découverte, dans Mimivirus, des premiers homologues viraux de ces enzymes a également une conséquence pratique importante. En effet, à côté des polymérases de l'ADN et de l'ARN, ces enzymes sont parmi les rares protéines communes à