

Chimiokine: pèlerin du système immunitaire

Autor(en): **Livingston, Mark**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique**

Band (Jahr): - **(2000)**

Heft 45

PDF erstellt am: **26.09.2024**

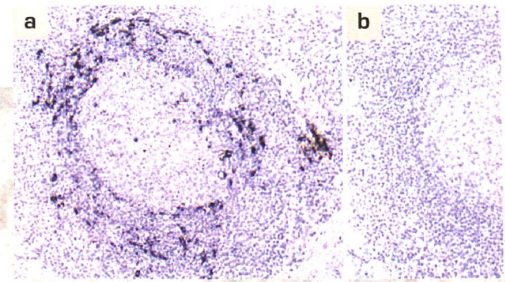
Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-971450>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.



Chimiokine: pèlerin du

ystème immuni

Il y a 15 ans, personne ne les connaissait. Aujourd'hui, elles ouvrent de nouvelles perspectives dans le domaine des thérapies médicales: les chimiokines.

PAR MARK LIVINGSTON
PHOTOS UNIVERSITÉ DE BERNE

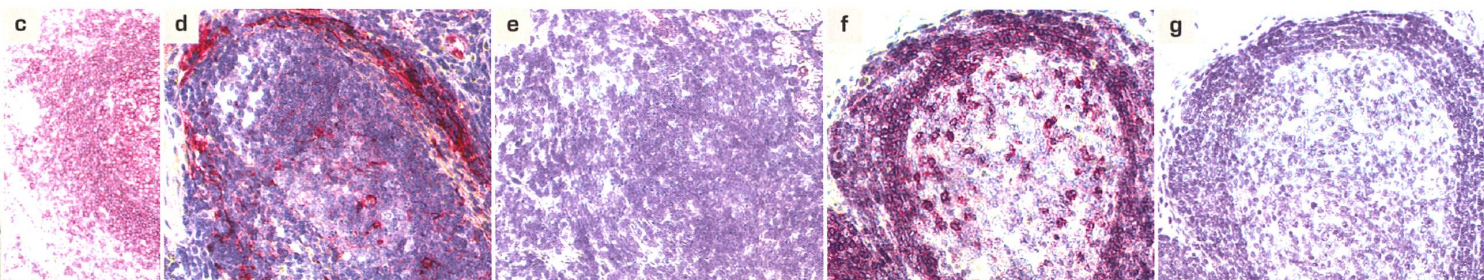
Marco Baggiolini n'oubliera jamais ce soir d'automne 1986. Le Directeur de l'Institut Theodor-Kocher de l'Université de Berne s'en rappelle comme si c'était hier, de cet instant où il rencontra dans l'escalier l'un de ses doctorants qui lui fit alors le rapport d'une découverte toute récente. Il avait découvert une petite protéine qui active des cellules chargées de la défense immunitaire, les leucocytes. «Quelque chose de tout nouveau», se rappelle Marco Baggiolini. Cette miniprotéine, baptisée ensuite Interleukin 8 (IL-8), était la première chimiokine découverte et a marqué la suite des travaux de l'Institut.

A l'heure actuelle, plus de quarante chimiokines différentes sont connues, découvertes en grande partie à Berne. Les chimiokines sont des substances porteuses de messages qui se trouvent dans le corps et qui jouent un rôle important dans les processus inflammatoires. Sans ces molécules de signalisation, nous ne serions pas protégés contre des infections de types les plus divers. Elles sont impliquées dans de nombreuses maladies inflammatoires, que ce soit au niveau des articulations rhumatismales, des eczéma de la peau ou des inflammations de l'intestin. Ces molécules appâtent et guident les leucocytes (cellules immunitaires)

circulant dans le sang au travers de la paroi des vaisseaux sanguins jusqu'au foyer de l'inflammation (voir infographie p. 12). Ce n'est que lorsqu'ils auront immigré dans le tissu concerné que l'inflammation évolue et que les processus de défense immunitaire contre les bactéries ou les virus pourront être mobilisés.

Un arsenal divers

Les chimiokines ne font cependant appel qu'aux cellules immunitaires équipées de points d'amarrage spécifiques à la surface cellulaire, les récepteurs de chimiokine. Dix-sept types de récepteurs de ce genre sont connus, pour plusieurs découverts à Berne. Chaque point d'amarrage n'accepte que ses chimiokines déterminées: ce n'est que si la clé va dans la serrure que les cellules de défense immunitaire se laisseront diriger, du sang au tissu. La diversité de chimiokines dans le tissu concerné par le foyer d'inflammation assure ainsi le recrutement de cellules immunitaires en mesure de remplir diverses missions. Il existe en effet un grand nombre de leucocytes qui se différencient entre eux par leurs fonctions immunitaires. Par exemple, certains s'attaquent plutôt aux bactéries, d'autres s'activent en cas d'allergies ou encore éliminent des cellules



Les inflammations chroniques de l'estomac (gastrite) sont liées à la formation de tissus immunitaires au mauvais endroit. Les lymphocytes (en bleu) s'ordonnent comme dans un ganglion lymphatique dans la membrane de l'estomac, probablement suite à une production malvenue de chimiokines (en rouge).

taire

infectées par un virus. Il a fallu une dizaine d'années de recherche sur les chimiokines pour enfin comprendre pourquoi, où et quelles cellules immunitaires remplissent leur fonction.

L'utilité d'un tel savoir pour le traitement des inflammations chroniques, allergies et maladies auto-immunitaires a été vite comprise. L'idée est la suivante: si l'on réussit à bloquer les récepteurs de chimiokine situés à la surface des cellules de défense immunitaire, on peut empêcher ces cellules de parvenir au foyer d'inflammation. Ainsi, les cellules immunitaires n'entendraient plus l'appel des chimiokines et le processus inflammatoire chronique serait interrompu.

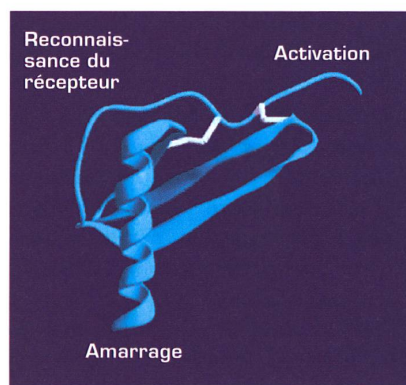
À l'Institut Theodor-Kocher, on s'est vite mis à la recherche d'antagonistes, de molécules qui amarrent aux mêmes récepteurs que les chimiokines mais ne font aucun effet dans le cas des cellules de défense immunitaire. «Je suis convaincu que l'on pourra traiter les maladies inflammatoires au moyen d'antagonistes hautement efficaces, confirme le prof. Baggiolini. Les résultats obtenus au cours de tests sur des animaux avec des prototypes d'antagonistes nous permettent d'être optimistes.» L'industrie pharmaceutique déploie depuis de grands efforts

dans la fabrication de molécules simples, ayant un effet comparable.

Vaincre la chronicité

Les chercheurs nourrissent leurs espoirs dans le traitement de maladies intestinales inflammatoires chroniques comme le Morbus Crohn ou la colitis ulcerosa. Ces maladies d'origine inconnue sont tenaces et très difficiles à traiter. Elles se manifestent surtout chez les jeunes gens, portant ainsi atteinte à leur qualité de vie de par la diversité des maux (les symptômes vont des maux de ventre et de diarrhées aux ruptures de la paroi intestinale). On trouve des chimiokines en grande quantité dans le tissu touché, prélevé par biopsie. Ce qui indique qu'elles appâtent les leucocytes qui, de leur côté, entretiennent l'inflammation et détruisent le tissu intestinal. Ce processus pourrait être entravé à l'avenir si l'on bloquait les récepteurs à chimiokines sur les cellules de défense immunitaire en utilisant un médicament spécifique.

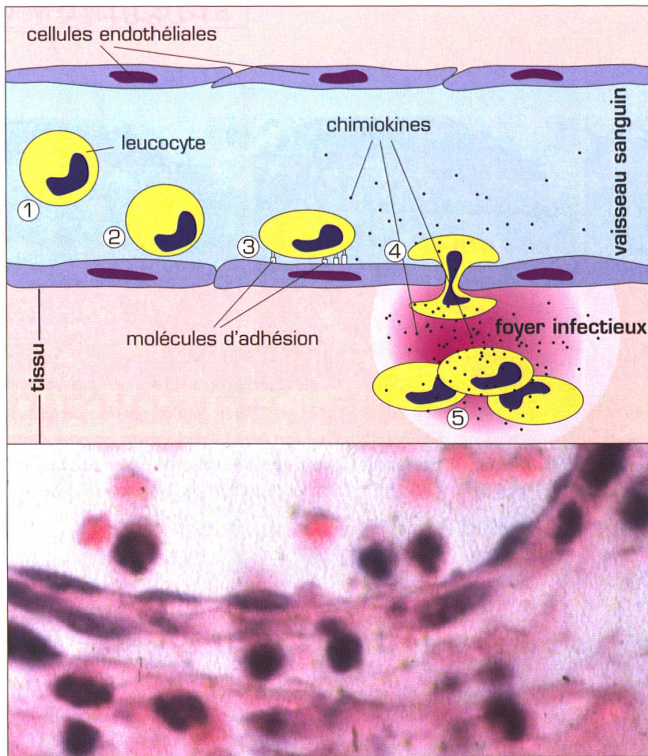
Les chercheurs imaginent une autre application de tels répresseurs de récepteurs lors de transplantations d'organes. La situation est similaire dans ces cas: les cellules de défense immunitaire rejettent l'organe, car elles considèrent le tissu transplanté comme



Structure spatiale d'une chimiokine

étranger après avoir été amarquées par des chimiokines. Cette réaction de défense cause une inflammation et détériore entre autres les vaisseaux. L'alimentation sanguine tarit et le corps rejette l'organe transplanté.

Marco Baggiolini caresse même l'idée de tester les antagonistes aux chimiokines dans le cas de l'infarctus du myocarde. Peu de temps après l'infarctus, des leucocytes se rassemblent autour du tissu musculaire cardiaque et forment une véritable couronne. L'apport en oxygène est perturbé dans cette zone immédiatement après l'accident. Si l'apport en oxygène augmente, les leucocytes s'activent et dégagent des enzymes et des radicaux



Les chimiokines montrent aux cellules du sang (leucocytes) le chemin des tissus:

1. Les leucocytes circulent librement dans le sang.
2. Ils entrent en contact avec les cellules endothéliales.
3. Ils s'arrêtent (adhésion).
4. Ils passent à travers la paroi, entre deux cellules endothéliales.
5. Ils migrent dans les tissus vers le foyer infectieux, où les chimiokines sont le plus concentrées.

Même processus, vu au microscope.

d'oxygène qui détruisent encore plus de cellules musculaires du cœur. Éviter ce processus est un objectif reconnu mais pas encore atteint du traitement de l'infarctus. Ici aussi, les leucocytes qui immigrent dans la zone de l'infarctus, sont amarrés par des chimiokines. «On pourrait arrêter l'effet des chimiokines directement après l'infarctus», explique le chercheur.

De nombreuses chimiokines se trouvent également en trop grande quantité dans les tumeurs. Pourquoi? Mystère. Il n'a pas été possible de prouver jusqu'ici que les chimiokines influencent la croissance des cellules tumorales. La formation de chimiokines pourrait être une tentative de défense de l'organisme qui consisterait à activer la défense immunitaire contre la tumeur. On connaît par contre avec plus de précision les rapports entre les récepteurs de chimiokines et l'infection au virus V.I.H. D'ailleurs, la découverte du rapport indéniable entre les chimiokines et ce virus a donné un énorme élan à la recherche dans le domaine des chimiokines.

D'autres sortes de chimiokines

Il y a quelques années, les chercheurs ont découvert que les chimiokines jouaient un

rôle non seulement dans les réactions inflammatoires mais qu'il existait aussi différentes sortes de chimiokines produites dans la moelle osseuse et dans d'autres tissus du système immunitaire. Dans la moelle osseuse et dans le thymus, une glande située derrière le sternum, elles participent au processus de maturation des leucocytes (cellules B et T). Elles contrôlent également la circulation de ces lymphocytes entre le sang, la lymphe et les différents tissus du système immunitaire, comme les ganglions lymphatiques. Trois chimiokines sont connues, qui assurent de cette manière la subsistance du système immunitaire.

Tumeur de l'estomac visée

L'une de ces chimiokines semble participer au développement de tumeurs de l'estomac, consécutivement à l'ulcère de l'estomac, comme l'ont démontré les chercheurs de l'Institut Theodor-Kocher et de l'Institut de Pathologie de Berne. La maladie est causée par une bactérie (*helicobacter pylori*) et provoque le rassemblement de lymphocytes B dans la muqueuse stomacale en plus de l'inflammation et des ulcères. Ces lymphocytes se groupent comme dans un ganglion lymphatique. Ainsi du

tissu immunitaire se crée à un mauvais endroit. La cause de cette réaction semble être la production malvenue d'une chimiokine. Les résultats obtenus par les chercheurs montrent que cette chimiokine est fortement concentrée dans les cellules des lymphomes de l'estomac (tumeurs issues de lymphocytes à altération maligne): une indication du rôle éventuel que joue cette chimiokine au moment de la formation des tumeurs.

Bien que de nombreuses énigmes tournant autour des chimiokines semblent être résolues, de nombreuses questions restent encore sans réponses. Il est aisé de comprendre pourquoi il existe autant de chimiokines différentes dans les processus inflammatoires: un système immunitaire a finalement besoin d'un large soutien. Mais Marco Baggiolini ne croit pas qu'il n'y ait que relativement peu de chimiokines responsables de l'ensemble de la circulation des cellules B et T: «Je ne serais pas étonné de voir augmenter le nombre à soixante ou même soixante-dix chimiokines dans les prochaines années.» ■

A lire dans la prochaine édition de HORIZONS, les rapports entre les chimiokines et le sida.