

Académie des sciences

Séance solennelle de réception des Membres élus en 2002

17 juin 2003

Le système immunitaire à travers ses failles

Alain Fischer

Nombre de maladies sont provoquées, ou favorisées, par des désordres du système immunitaire : allergie, auto-immunité et inflammation, prédisposition aux infections et cancer. Parmi celles-ci, les maladies héréditaires du système immunitaire, d'incidence rare mais nombreuses (>100) soulèvent des problèmes médicaux difficiles par la gravité de leurs conséquences mais aussi offrent, par défaut, autant d'angles privilégiés d'observation du système immunitaire.

L'analyse fine du phénotype, combinée à l'identification du gène responsable, et à l'étude structurale et fonctionnelle de la protéine codée par ce gène constitue désormais une démarche de recherche classique et fructueuse, aussi bien sur le plan fondamental que médical. C'est cette démarche que nous avons entreprise.

De façon schématique, le système immunitaire se décompose en un système dit « inné », phylogénétiquement très ancien, fondé sur une série de détecteurs de constituants chimiques non présents chez les eucaryotes et déclencheurs de réponses « inflammatoires » des phagocytes. Il y a 300 millions d'années environ, l'évolution a sélectionné un second système, l'immunité dite « adaptative » fondée sur la génération, par recombinaison de l'ADN d'une myriade de récepteurs reconnaissant les antigènes. Le système est dual. Il s'appuie sur les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les erreurs génétiques du système immunitaire contribuent à l'étude des deux systèmes innés et adaptatifs. J'ai ici choisi d'illustrer l'intérêt de cette approche par la description de travaux de notre équipe qui ont contribué à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la génération de la diversité des récepteurs des lymphocytes T et B pour l'antigène.

Des éléments dénommés V, D et J présents au sein de chaque gène codant pour les récepteurs des antigènes constituent les pièces d'un puzzle génétique. Celles-ci sont réarrangées de façon aléatoire au sein de chaque clone de lymphocyte. Ainsi chacun d'entre eux exprime un récepteur unique susceptible de reconnaître un antigène particulier. Ce processus complexe est spécifique de la lignée lymphoïde. La plupart des protéines impliquées dans ce processus de recombinaison de l'ADN sont aujourd'hui identifiées. Les protéines Rag-1 et Rag-2 initient ce processus en induisant des cassures successives ciblées de l'ADN autour des éléments géniques V, D et J « choisis ». Les éléments codants V, D, et J sont ensuite joints par un processus de recombinaison non homologue. L'étude d'un défaut profond de développement des lymphocytes T et B, de transmission autosomique récessive, caractérisé par un défaut de recombinaison des éléments V, D, et J a conduit à l'identification du gène nommé ARTEMIS. Son produit clive l'ADN au cours du processus de recombinaison. Plus récemment, il a été observé que des mutations hypomorphes d'ARTEMIS ont pour conséquence non seulement un défaut immunitaire partiel mais aussi la survenue de lymphomes. Cette observation indique que la protéine Artémis est impliquée dans un mécanisme de réparation de lésions de l'ADN, qui corrige des réarrangements « illégitimes » responsables de processus oncogéniques.

Les gènes codant pour les immunoglobulines, récepteurs spécifiques des antigènes des lymphocytes B, sont soumis au même mécanisme de diversification. De plus, ils sont modifiés une seconde fois, au cours de la réponse immunitaire après reconnaissance spécifique d'un antigène :

- 1) une recombinaison conduit au changement (commutation) d'isotypes (partie constante de la chaîne lourde d'immunoglobulines) de μ vers γ , δ ou ϵ , modifiant ainsi les propriétés biologiques de l'immunoglobuline produite,
- 2) des mutations ciblées sur la partie variable des immunoglobulines modifient l'affinité pour l'antigène, les plus affines étant ensuite sélectionnées.

Là encore, l'étude de pathologies héréditaires du système immunitaire a contribué à la compréhension des voies moléculaires impliquées : mise en évidence d'un défaut de commutation isotypique des immunoglobulines par mutation du gène codant pour le récepteur membranaire CD40 ligand des lymphocytes T. Cette observation montre qu'en interagissant avec son récepteur CD40 présent à la surface des lymphocytes B, CD40L induit la transmission de signaux nécessaires à ce processus. L'un d'eux consiste en l'induction de l'expression de la protéine « *Activation-induced deaminase* » (AID). Des mutations de AID provoquent à la fois un défaut de commutation isotypique des immunoglobulines et de la génération de mutations somatiques des parties variables des gènes d'Ig. Ce résultat démontre le rôle central d'AID dans ces événements et les relie d'une façon a priori inattendue. AID intervient en modifiant des ARNm ou plus probablement en déaminant des résidus cytidine de l'ADN en uracile. Cette modification détectée par un système de réparation de lésions de l'ADN, ici l'Uracile N glycosylase (UNG) conduit à la génération d'une cassure de l'ADN nécessaire à la recombinaison ou à la génération de mutations par réparation « erronée ». Ce modèle est confirmé par l'observation récente des conséquences de mutation de UNG chez l'homme. C'est ainsi que progressivement, et cette « enquête » est loin d'être achevée, l'analyse conjointe phénotype/génotype dans un va et vient permanent entre maladies et système physiologique peut contribuer à une meilleure compréhension de la physiologie du système immunitaire.

Ces connaissances sont susceptibles d'être bénéfiques pour les patients : amélioration des conditions de diagnostic et du conseil génétique certainement, mais peut être aussi progrès thérapeutiques. L'identification du mécanisme responsable d'une déficience du système immunitaire peut conduire à la proposition d'une nouvelle approche thérapeutique. C'est le cas de la thérapie par transfert de gène d'une forme de déficit immunitaire combiné sévère (DICS) liée à l'X, provoquée par des mutations du gène codant γ_c , une sous unité de récepteur de cytokine. Cette maladie est létale. Son traitement (l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) est partiellement insatisfaisant. La compréhension de la physiopathologie de cette maladie, responsable d'un défaut de développement des lymphocytes T et NK, a conduit à émettre l'hypothèse suivante : l'induction par transfert du gène de l'expression γ_c dans quelques précurseurs lymphocytaires devrait permettre leur expansion et ainsi la génération d'un très grand nombre de lymphocytes T à longue durée de vie. Cette hypothèse, testée à l'aide d'un vecteur rétroviral déficient, comme système de transfert de gène « thérapeutique » γ_c a été confirmée *in vitro* et dans un modèle animal. De ce fait, elle a conduit à un essai clinique. Cette approche a permis d'obtenir la correction de la maladie chez neuf patients sur dix traités avec un résultat durable depuis plus de quatre ans. Cependant, deux patients ont développé une complication de ce traitement, sous forme de prolifération monoclonale de lymphocytes T. Cette stratégie thérapeutique, avant de pouvoir être étendue à d'autres pathologies, devra donc être modifiée pour la rendre plus sûre tout en préservant son efficacité. Plusieurs stratégies sont aujourd'hui à l'étude, fondées sur une analyse précise du

mécanisme de mutagenèse insertionnelle (activation de l'expression d'un protooncogène) responsable.

Cette recherche associe étroitement clinique et approche fondamentale, tant dans les objectifs que dans la pratique. Elle implique la participation de médecins et chercheurs motivés, compétents et humbles devant les multiples difficultés et pièges de cette recherche à la frontière de deux cultures. Elle repose sur une organisation complexe et fragile qui implique l'hôpital (service clinique et laboratoires de diagnostic et développement), l'université et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale. Je souhaite en terminant rendre hommage aux nombreux acteurs de cette recherche et les remercier pour leur détermination à poursuivre cette aventure.