



Séance solennelle de l'Académie des sciences / 19 juin 2007
Discours sous la Coupole de Membres élus en 2005

Reconnaissance immunitaire
Sebastian Amigorena

Depuis près de vingt ans le problème de la reconnaissance immunitaire m'intrigue et me fascine. J'essayerai de vous en parler. Mais, je voudrais tout d'abord exprimer ma reconnaissance à cette illustre assemblée qui a bien voulu m'accueillir.

Les composants de base des microorganismes (acides nucléiques, acides aminés, lipides, sucres) sont en grande majorité les mêmes qui composent nos cellules. Comment fait-t-on, alors, pour distinguer si une structure moléculaire fait ou ne fait pas partie de « nous-mêmes » ? Comment sait-on si elle est potentiellement nocive ou alors inoffensive ? Et enfin, comment fait-on pour répondre de manière adaptée à ce danger potentiel ? Notre capacité à interagir de manière adéquate, notre aptitude à répondre à cette « étrangeté », repose sur deux grands types de récepteurs ; l'un déclenche les réponses immunitaires innées, l'autre, les réponses immunitaires adaptatives.

Les réponses immunitaires innées sont déclenchées par la reconnaissance de structures moléculaires conservées sur les pathogènes, ou sur nos propres cellules lorsqu'elles ont interagi avec des pathogènes. Les cellules du système immunitaire ont « appris » au cours de l'évolution à identifier ces structures grâce à différentes familles de récepteurs spécifiques. L'interaction de ces récepteurs avec leurs ligands déclenche une réponse immédiate. Une deuxième rencontre, du même individu avec le même pathogène provoque une réponse innée identique à la première. Vous le voyez, il n'y a pas ici de « mémoire » individuelle. Les réponses innées représentent plutôt une sorte de mémoire commune, mémoire de l'histoire « immunologique » de l'espèce.

La reconnaissance immunitaire à la base des réponses adaptatives repose sur la génération aléatoire de centaines de milliers de récepteurs différents, exprimés chacun sur un clone de lymphocytes, et capables de percevoir l'ensemble de l'univers des formes moléculaires existantes. Ce sont les ligands, qui par un processus de sélection clonale, « choisissent » les récepteurs qui leur sont les mieux adaptés. Les réponses adaptatives ne comportent pas de mémoire évolutive, car la diversité est générée « de novo » par chaque individu. Il y a dans ce cas, par contre, une mémoire individuelle : une fois qu'un individu a éliminé un microorganisme particulier, les clones de lymphocytes correspondants gardent une empreinte

fonctionnelle qui permet, lors d'une deuxième rencontre, une réponse adaptative plus rapide et donc plus efficace.

Sur l'interaction entre ces deux types de réponse, reposent les défenses immunitaires. Les réponses innées sont, en effet, indispensables au déclenchement des réponses adaptatives. Ce couplage permet à chaque individu d'utiliser la mémoire immunologique de l'espèce afin de diriger les réponses immunitaires adaptatives, et de construire sa mémoire immunologique individuelle. Cette interaction entre réponses immunitaires innées et adaptatives est principalement le fait d'un type cellulaire particulier, les cellules dendritiques. Sous l'effet des réponses innées, les cellules dendritiques phagocytent les pathogènes présents dans les tissus et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires. Dans les phagosomes, certaines protéines des microorganismes sont dégradées en courts peptides, s'associent aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et sont ensuite transportées à la surface des cellules dendritiques. Les complexes moléculaires à la base de la reconnaissance immunitaire sont donc formés dans des compartiments intracellulaires ; et voici que l'énigme de la reconnaissance immunitaire devient un problème de biologie cellulaire.

Depuis le début de mes études de biologie, je me suis intéressé à ces transformations intracellulaires à l'origine de la reconnaissance immunitaire. Avec nombre de chercheurs, étudiants et post docs, nous avons étudié les récepteurs membranaires impliqués dans l'entrée des antigènes dans les cellules dendritiques. Nous avons tenté de « suivre » ces antigènes à l'intérieur des cellules dendritiques, afin d'identifier les compartiments intracellulaires où les protéines des pathogènes sont dégradées en peptides et s'associent aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette « poursuite » intracellulaire des antigènes nous a amenés à étudier l'organisation fonctionnelle des compartiments où les pathogènes sont internalisés, endosomes et phagosomes. Nous avons eu le sentiment de découvrir un monde complexe et fascinant, bien différent de celui des autres cellules phagocytaires qui ne participent pas aux réponses immunitaires adaptatives. Nos travaux ont montré comment les cellules dendritiques ont adapté leurs phagosomes à cette fonction de reconnaissance immunitaire ; comment, à partir de compartiments qui dans d'autres cellules phagocytaires servent à détruire les microorganismes, les cellules dendritiques ont généré des compartiments dédiés à la reconnaissance immunitaire.

Mais cela ne suffit pas. Une fois formés, ces complexes présents à la surface des cellules dendritiques doivent effectivement servir à la sélection clonale. Ce processus, était jusqu'à très récemment enveloppé d'un aura mystérieux. À l'aide de techniques d'imagerie intravivante en temps réel, la microscopie bi-photonique, nous avons filmé ce processus dans des souris vivantes. Ces travaux nous ont permis de mieux comprendre les aspects dynamiques du processus d'initiation des réponses immunitaires : nous avons vu pour la première fois les bases de la reconnaissance immunitaire en action.

Et c'est vrai qu'après toutes ces années, je me demande encore ce qui nous pousse inlassablement à essayer de comprendre, à chercher. Connaissance fondamentale ou application pratique ? La réponse importe peu ; et peut-être qu'il suffit de laisser sur notre parcours quelques traces *chargées de brève phosphorescence*, qui puissent, tôt ou tard, baliser de nouveaux chemins de connaissance. Et il restera toujours ces moments partagés, souvent à la tombée de la nuit, dans un labo déjà à demi désert, autour d'un résultat expérimental, où l'on se demande « comment cela peut-il bien marcher ? ».

Je voudrais évoquer, pour leur témoigner ma profonde reconnaissance, tous ceux, chercheurs, étudiants, post-docs, avec qui j'ai eu la chance de partager ces promenades dans des « terres éloignées », dans ces lieux que les chercheurs aiment et craignent, et qui séparent ce que savons déjà de ce que nous ignorons.