



énergie atomique • énergies alternatives



Le lundi 23 janvier 2012,

COMMUNIQUE DE PRESSE

Nouvelle stratégie vaccinale : optimiser la réponse immunitaire grâce aux cellules dendritiques

Des équipes du CEA¹, de l'Inserm² et de l'Université Paris-Sud, en collaboration avec des chercheurs américains et anglais, avec le soutien des NIH et de l'ANRS, ont obtenu chez l'animal la « preuve de concept »³ de l'intérêt de cibler les cellules dendritiques, les sentinelles de la réponse immunitaire, pour déterminer, à volonté, le type de réponse que l'on pourrait induire par la vaccination afin de la rendre plus efficace, plus durable et plus sûre. En ciblant, avec un même antigène, des récepteurs différents présents à la surface des cellules dendritiques, les chercheurs ont montré que l'on obtient des réponses vaccinales très différentes. Ces travaux permettent d'approfondir la connaissance des mécanismes fondamentaux du fonctionnement de la vaccination. Ils sont essentiels pour développer les vaccins du futur afin de lutter contre des infections comme le SIDA, l'hépatite C, le paludisme ou certaines formes de tuberculose, et pour lesquelles nous ne disposons toujours pas de moyen de prévention entièrement efficace. Ils ont été publiés dans *The Journal of Experimental Medicine* du 2 janvier 2012.

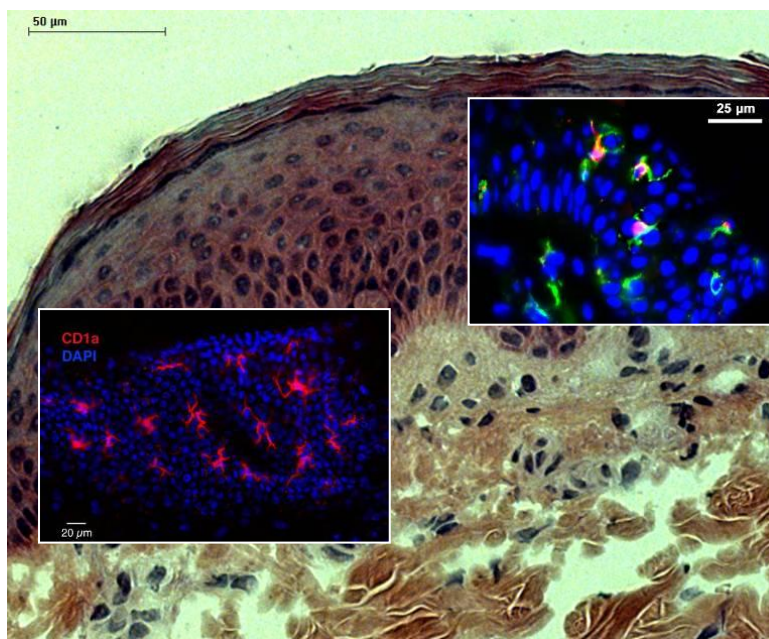
La vaccination repose sur l'« éducation » du système de défense de l'organisme, le système immunitaire, pour lui permettre de mieux reconnaître les microorganismes ou molécules (antigènes) qui présentent un danger pour sa survie. En réponse à une première infection, le système immunitaire développe deux lignes de défense. La première, dite « innée », met en jeu des acteurs qui vont s'attaquer aux microorganismes et aux cellules infectées de façon non ou peu spécifique, quel que soit l'agent infectieux. La seconde est dite « adaptative » ou « acquise » car elle nécessite une « éducation » du système immunitaire. Lors de cette réponse, l'organisme va produire des lymphocytes particuliers qui vont garder la mémoire du pathogène et permettre à l'organisme de « se souvenir » de l'agent infectieux déjà rencontré pour être plus efficace lors d'une infection ultérieure. La vaccination exploite ce principe de « mémoire » de la réponse immunitaire adaptative dont les acteurs majeurs sont les cellules dendritiques. Il s'agit de cellules sentinelles qui surveillent l'organisme, reconnaissent les agents étrangers, les captent, les digèrent et déclenchent la réponse adaptative. Elles possèdent à leur surface de nombreux récepteurs membranaires nécessaires à la liaison aux antigènes. En fonction des types de récepteurs sollicités, la nature de la réponse va être modulée. Enfin, les cellules dendritiques possèdent la capacité d'orienter la réponse adaptative avec la fabrication d'anticorps ou de cellules cytotoxiques⁴.

¹ SIV/IMETI : Service d'immuno-virologie de l'Institut des maladies émergentes et thérapies innovantes du CEA.

² Unité Inserm 899 Développement de nouveaux vaccins pour le traitement de maladies virales chroniques.

³ Preuve de concept (de l'anglais *Proof of concept*) ou encore démonstration de faisabilité : c'est une réalisation courte ou incomplète d'une certaine méthode ou idée pour démontrer sa faisabilité.

⁴ Cellules cytotoxiques : cellules tueuses ou cellules capables de détruire des cellules infectées par des virus au sein de l'organisme.



Cellules dendritiques de la peau, marquées en rouge ou en vert. © CEA

Les cellules dendritiques représentent une cible de choix pour le développement de nouvelles stratégies vaccinales : **c'est ce que confirment les travaux des chercheurs du CEA, de l'Inserm et de l'Université Paris-Sud, en collaboration avec des chercheurs américains et anglais, qui viennent de démontrer la « preuve de concept » de l'intérêt de cibler les cellules dendritiques, les sentinelles de la réponse immunitaire, de façon à orienter de manière contrôlée la réponse immunitaire adaptative pour la rendre plus efficace.** Ces travaux s'inscrivent dans le programme de recherche sur le vaccin de l'ANRS. Ils sont soutenus également par les NIH.

Les chercheurs ont développé des « fusions » de molécules constituées de l'association d'un antigène (celui contre lequel on veut développer une protection sur le long terme) et d'un anticorps capable de reconnaître spécifiquement un seul récepteur membranaire porté par les cellules dendritiques. Objectif : amener l'antigène au contact d'un seul type de récepteur pour activer uniquement ce dernier.

Dans une seconde étape, les chercheurs ont alors mis en présence d'une culture *in vitro* de cellules immunitaires humaines, deux des fusions, ciblant spécifiquement le récepteur « DC-ASGPR » et le récepteur « LOX ». Celles-ci activent la production de lymphocytes CD4+ dont le rôle est d'amplifier fortement la réponse adaptative. Selon le récepteur ciblé ces « fusions » induisent la production de lymphocytes avec des propriétés et des fonctions différentes : des cellules produisant de l'IL-10 quand c'est le récepteur « DC-ASGPR » qui est ciblé et de l'interféron (IFN) quand c'est le récepteur « LOX » qui est activé.

Ces observations, confirmées par des études *in vivo* réalisées chez le primate, montrent qu'il devient possible de faire produire par la vaccination le type de cellules dont l'organisme a besoin en fonction de la réponse adaptative souhaitée. Il est ainsi possible, dans l'exemple étudié, de renforcer les réponses contre les virus de la grippe (réponse IFN) ou, à l'inverse, d'atténuer des réactions de l'hôte indésirables pour la prise de greffes (réponse IL-10).

Ces résultats sont une première étape encourageante pour le développement de futures stratégies vaccinales, ciblées, plus efficaces contre des infections comme le SIDA, l'hépatite C, le paludisme ou certaines formes de tuberculose, et pour lesquelles nous ne disposons toujours pas de moyen de prévention entièrement efficace.

Note : ces travaux ont été soutenus par les NIH et l'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales, dans le cadre de son programme de recherche sur le vaccin. Ils apportent les bases fondamentales au programme de recherche qui sera développé par le nouveau laboratoire d'excellence nommé « Vaccine Research Institute » créé cette année à Créteil par la collaboration de l'ANRS, du CEA, de l'Inserm, de l'UPEC, de l'Institut Pasteur, et auquel est aussi associé l'Université Paris-Sud.

Référence :

*Targeting self- and foreign antigens to dendritic cells via DC-ASGPR generates IL-10-producing suppressive CD4+ T cells. Dapeng Li, Gabrielle Romain, Anne-Laure Flamar, Dorothée Duluc, Melissa Dullaers, Xiao-Hua Li, Sandra Zurawski, Nathalie Bosquet, Anna Karolina Palucka, Roger Le Grand, Anne O'Garra, Gerard Zurawski, Jacques Banchereau, SangKon Oh, **The Journal of Experimental Medicine**, Jan/02/2012.*

Contact presse :

Coline Verneau – 01 64 50 14 88 – coline.verneau@cea.fr