



cellules n'exprimant pas RTf1. La suite du travail a permis de montrer l'interaction de Scara5 avec la ferritine (avec une préférence pour la ferritine L), authentifiant ainsi un récepteur pour la ferritine L circulante.

Un rôle inattendu de la ferritine comme facteur pro-angiogénique

Enfin, Coffman *et al.* ont très récemment exploré un nouveau rôle de la ferritine comme agent favorisant l'angiogénèse [8]. On savait qu'elle pouvait interagir avec le kininogène de haut poids moléculaire (HK), cofacteur de la coagulation, mais l'observation nouvelle est que la ferritine est aussi capable de se lier à l'HKa, produit dérivé de HK, qui possède des effets antiangiogéniques. L'interaction de la ferritine avec l'HKa inactive ce dernier, favorisant l'angiogénèse, notamment dans

un modèle de tumeur prostatique exogène implantée chez des souris. La ferritine, qui est induite lors de l'inflammation, pourrait ainsi contribuer au développement des tumeurs en favorisant leur vascularisation. Ce rôle inattendu ouvre des perspectives intéressantes dans le traitement de certains cancers associés à des taux élevés de ferritine. Il reste cependant à déterminer quelle forme de la ferritine possède cette propriété pro-angiogénique et le compartiment dans lequel cette interaction a lieu. La ferritine, protéine connue depuis longtemps réserve ainsi encore de nombreuses surprises et sort de son carcan cytoplasmique et de son rôle de réserve en fer pour devenir une cible thérapeutique potentiellement intéressante. ♦

**Ferritine,
an old protein with novel attributes**

RÉFÉRENCES

1. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275 : 161-203.
2. Shi H, Benze KZ, Stemmler TL, Philpott CC. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. *Science* 2008; 320 : 1207-10.
3. Thomson AM, Cahill CM, Cho HH, *et al.* The acute box cis-element in human heavy ferritin mRNA 5'-untranslated region is a unique translation enhancer that binds poly(C)-binding proteins. *J Biol Chem* 2005; 280 : 30032-45.
4. Surguladze N, Patton S, Cozzi A, *et al.* Characterization of nuclear ferritin and mechanism of translocation. *Biochem J* 2005; 388 : 731-40.
5. Levi S, Arosio P. Mitochondrial ferritin. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36 : 1887-9.
6. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta* 2009 (sous presse).
7. Li JY, Paragas N, Ned RM, *et al.* Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell* 2009; 16 : 35-46.
8. Coffman LG, Parsonage D, D'Agostino R Jr, *et al.* Regulatory effects of ferritin on angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 : 570-5.
9. Beaumont C. Molecular mechanisms of iron homeostasis. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 68-72.
10. Vaulont S, Viatte L. Gene fishing in zebrafish: identification of the iron mitochondrial transporter. *Med Sci (Paris)* 2006; 22 : 466-8.

NOUVELLE

Rencontre avec un pathogène : les cellules natural killer se souviennent-elles ?

Nadège Bercovici, Anne Caignard

Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Inserm U567, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
nadege.bercovici@inserm.fr
anne.caignard@inserm.fr

Rencontre avec un pathogène : rôle connu des cellules NK et des cellules T

Classiquement, les cellules *natural killer* (NK) sont des cellules de l'immunité naturelle. Ces cellules portent des récepteurs qui reconnaissent des ligands fortement exprimés par des cellules infectées par des virus ou des bactéries ou par des cellules transformées. Elles acquièrent ces récepteurs et la capacité de tuer très tôt au cours de leur différenciation dans la moelle osseuse. Ainsi, les cellules NK « matures » circulantes sont prêtes à éliminer des cellules infectées et peuvent rapidement être mobilisées lors d'une inflammation. Elles consti-

tuent une première ligne de défense et facilitent la mise en place d'une réponse immune dite « adaptative », plus longue à se mettre en place et qui fait intervenir des lymphocytes T et B. Les lymphocytes T notamment portent un récepteur à l'antigène (TCR, *T cell receptor*), dont la spécificité de reconnaissance de l'antigène est unique à chaque lymphocyte, qui leur permet de s'activer sélectivement au contact d'une cellule exprimant un antigène donné. À la différence d'une cellule NK, ces lymphocytes T naïfs ne sont pas armés naturellement pour détruire une cellule infectée mais ils s'activent et se différencient lors de la

première infection. Une caractéristique majeure de cette réponse adaptative est la persistance de lymphocytes mémoires après la résolution de l'infection. Ces lymphocytes mémoires sont capables de répondre plus rapidement et plus efficacement lors d'une réponse secondaire, ce qui constitue la mémoire immunologique [1].

Or, des résultats récents obtenus par le groupe de L. Lanier et publiés dans *Nature* [2] suggèrent que les cellules NK seraient dotées d'une mémoire immunologique. Dans les souris C57BL/6, 50 % des cellules NK expriment le récepteur Ly49H, qui reconnaît spécifiquement la

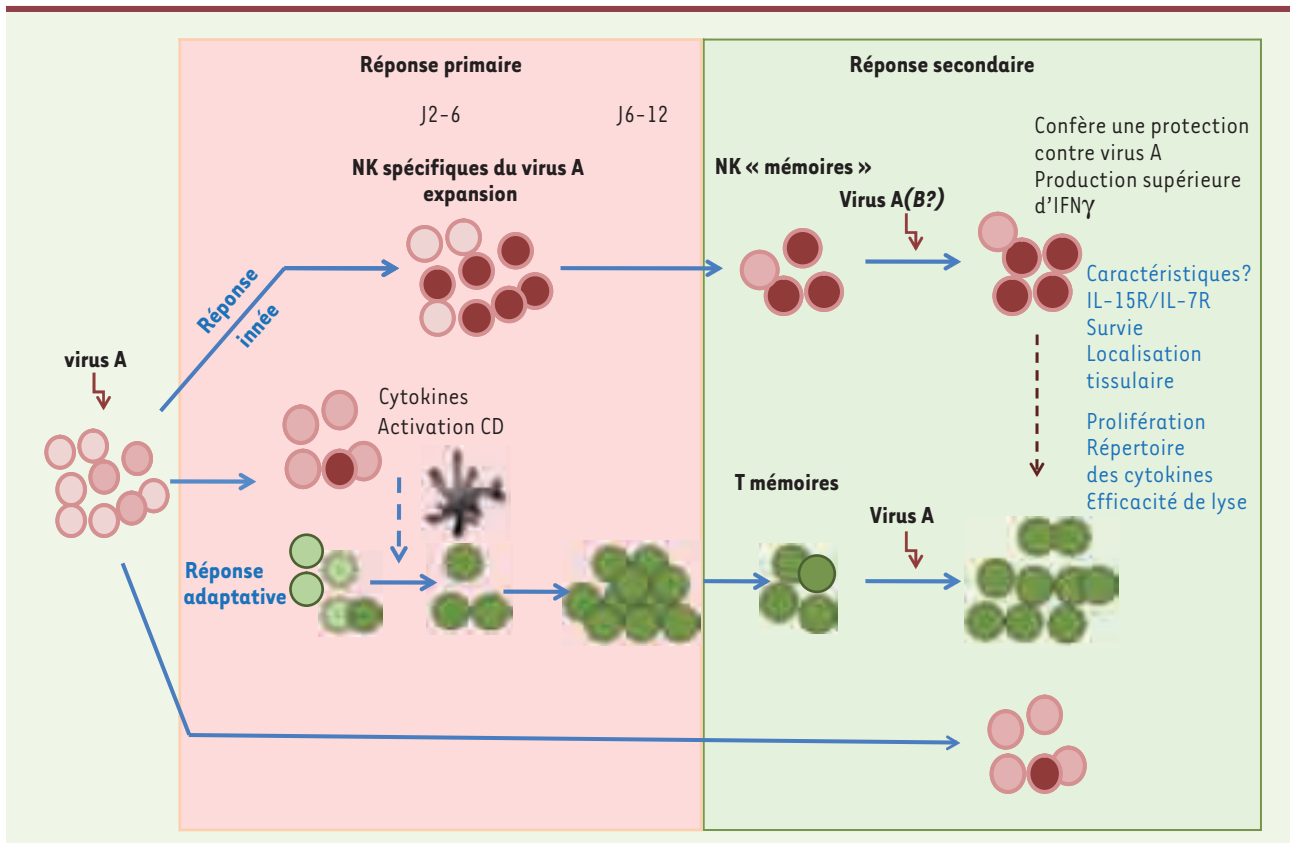


Figure 1. Réponse T et NK au cours d'une réponse antivirale. La réponse immunitaire antivirale mobilise rapidement les cellules *natural killer* (NK) (en rose), des effecteurs de l'immunité naturellement armés pour lyser les cellules infectées. Ces cellules NK facilitent l'induction de la réponse immunitaire adaptative qui implique l'activation et l'expansion de lymphocytes T spécifiques (en vert). Lorsque l'infection est résorbée, des lymphocytes T mémoires persistent et sont rapidement activés lors d'une réponse secondaire contre le même pathogène. Des données récentes indiquent que des cellules NK ayant été activées lors de la primo-infection pourraient persister *in vivo*, notamment au niveau du site de l'infection et présenter certaines des propriétés propres aux lymphocytes T mémoires.

protéine (m157) du cytomégalovirus murin (MCMV) [3]. Sun *et al.* ont réduit expérimentalement le nombre initial de ces cellules NK Ly49H et montrent que ces cellules sont capables de se multiplier activement dans le foie en réponse au CMV murin (environ 1 000 fois) mimant ainsi l'amplitude des expansions observées pour des lymphocytes T spécifiques. Quand l'infection est résorbée, le nombre de cellules NK Ly49H⁺ s'est effondré mais une fraction de cellules Ly49H⁺ survit plusieurs mois dans le foie et dans la rate. Les NK Ly49H⁺ qui persistent sont plus activées et exercent des fonctions supérieures par rapport à des cellules NK de souris non infectées. Le transfert adoptif de ces cellules est capable de prévenir une infection par le CMV chez

des souriceaux nouveau-nés. Par analogie avec la réponse immunitaire des cellules T, les auteurs décrivent ces cellules comme des cellules NK « mémoires ». En se plaçant après la résolution d'une première infection et dans un système où les NK peuvent reconnaître directement une protéine virale, Sun *et al.* posent plus ouvertement la question du potentiel d'adaptation de la réponse immunitaire des cellules NK.

Des cellules NK qui persistent après une première infection...

Plusieurs études antérieures avaient montré une expansion suivie d'une contraction sélective des cellules NK matures engagées dans la réponse à l'infection MCMV [3-5] ou lors d'une

stimulation par des haptènes [6]. L'expansion des cellules NK peut avoir deux origines : elle est induite en réponse à un environnement cytokinique puis à la reconnaissance spécifique du pathogène [3, 7]. Ces études ont mis en évidence une expansion importante de NK spécifiques du pathogène au site d'infection. Des cellules plus activées persistaient quelques semaines alors que l'infection était progressivement résolue. Dans le cas des cellules T, les clones spécifiques d'un antigène correspondent à des petits nombres de cellules [8] capables de se multiplier d'une façon très importante en réponse à une infection. Sun *et al.* ont réduit expérimentalement la fréquence initiale des NK LY49H pour mettre en évidence l'expansion



de NK spécifiques du MCMV. Dans ces conditions expérimentales, les cellules NK LY49H qui persistent après l'infection protègent plus efficacement d'une réinfection par le MCMV que des NK « inexpérimentées ». On peut se demander si cette meilleure protection serait également observée dans des conditions plus physiologiques où les NK LY49H⁺ sont présentes en nombre plus important et répondent à l'infection par une expansion beaucoup plus modeste (3-10 fois) [3]. Dans le cas des cellules T par exemple, le nombre de cellules mémoires est généralement proportionnel au pic d'expansion pendant la primo-infection et surtout, la génération de cellules T CD8 mémoires est perturbée si la fréquence initiale de CD8 naifs est trop élevée [9]. Ainsi, il serait intéressant d'étendre ces observations à d'autres systèmes expérimentaux où la fréquence des sous-populations NK qui peuvent reconnaître des antigènes dérivés du pathogène est variable.

Sun *et al.* montrent que les NK LY49H⁺ qui persistent dans la rate après l'infection par MCMV prolifèrent de façon similaire aux NK de souris naïves. C'est là une différence importante avec les cellules T mémoires qui sont connues pour se multiplier plus rapidement lors d'un second contact avec un agent infectieux (réponse secondaire). On peut concevoir qu'une prolifération active ne soit pas indispensable pour des NK LY49H présentes en grand nombre dans le compartiment NK, à la différence des cellules T mémoires dont l'expansion plus rapide en réponse secondaire est décisive pour augmenter efficacement la fréquence des rares clones T spécifiques d'un antigène. En revanche, la capacité de cellules T mémoires à se multiplier rapidement est le reflet de propriétés fonctionnelles particulières à ces cellules, et en ce sens, la caractérisation des NK qui persistent après une infection MCMV mériterait d'être davantage documentée. La persistance de cellules mémoires CD8 est associée à leur sensibilité à l'IL (interleukine)-15 et à

l'IL-7. Il serait intéressant de déterminer par exemple si le phénotype des cellules NK LY49H⁺ persistantes est plutôt celui de cellules T mémoires (exprimant la chaîne α du récepteur de l'IL-7, IL7R α , et de l'IL-15, IL15R α) ou effectrices (IL7R α ⁻) [10]. La phase d'expansion des lymphocytes T lors d'une primo-infection est étroitement associée à l'émergence de lymphocytes différenciés en cellules effectrices et mémoires. En particulier, les cellules CD8 mémoires produisent davantage de cytokines et leur niveau de production d'IFN γ reflète leur capacité à produire plusieurs cytokines [11] et à protéger contre une seconde infection. Dans l'article de Sun *et al.*, les NK LY49H⁺ qui persistent plusieurs mois après l'infection expriment des niveaux plus élevés d'IFN γ que les NK de souris non infectées. Comme les cellules NK sont naturellement « armées », il pourrait s'agir d'un état d'activation supérieur plutôt que de l'acquisition de propriétés fonctionnelles différentes. L'étude plus complète du profil cytokinique de NK persistantes au site d'infection permettrait de préciser le potentiel de ces cellules par rapport aux NK de souris non infectées.

Les NK gardent-elles une mémoire ou une empreinte d'une primo-infection ?

La mémoire attribuée à l'immunité adaptative reste avant tout définie comme la capacité de répondre vite et mieux à un agent infectieux que l'organisme a déjà contracté, impliquant la notion de spécificité de reconnaissance. La réactivité plus forte des NK « mémoires » dans le modèle de Sun *et al.* est observée après une stimulation *in vitro* par le récepteur NK1.1, donc indépendante de l'antigène (ligand de LY49H). Le groupe de U. von Adrian [5] suggère cependant que les NK qui persistent *in situ* pourraient être sensibilisées avec une certaine spécificité chez des souris déficientes en cellules T et B. D'autres études seront donc nécessaires pour préciser le degré de spécificité de cette sensibilisation des cellules NK.

L'ensemble de ces données indique qu'une première stimulation des cellules NK (spécifique ou non) laisse une « trace » (activation de certaines voies de signalisation) et de telles cellules persistent *in vivo* et sont capables de répondre plus fortement lors d'une stimulation ultérieure même tardive : les cellules NK semblent garder une empreinte de l'activation mais ne pas se souvenir du pathogène précis. On peut aussi s'interroger sur la durée de cette « trace ». La mémoire T et B persiste plusieurs dizaines d'années, même chez des hôtes qui contractent plusieurs infections. Rien ne permet encore d'étayer une telle propriété pour les cellules NK.

En revanche, ces cellules NK sensibilisées lors de la première infection persistent au niveau du site d'infection (dans le foie). C'est peut-être cette localisation tissulaire et cet environnement particulier qui leur confèrent un avantage par rapport à des NK naïves et les rapprochent des lymphocytes T effecteurs mémoires. Ces résultats font écho aux données récentes de la littérature qui mettent en évidence des sous-populations diverses de NK dans les organes lymphoïdes secondaires et les tissus. Ainsi, la rétention de cellules NK au niveau du site de l'infection après élimination du pathogène pourrait refléter une certaine adaptation de la réponse des NK aux agents infectieux déjà contractés par un organisme.

Les travaux de Sun *et al.* soulèvent donc de nouvelles questions quant au rôle potentiel de cellules NK persistantes après une première infection. D'autres études permettront de mieux comprendre comment s'articule cette sensibilisation du compartiment NK avec la réponse immunitaire des cellules T et B. ♦

The controversial memory of natural killer cells?

RÉFÉRENCES

1. Harty JT, Badovinac VP. Shaping and reshaping CD8⁺ T-cell memory. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 107-19.
2. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature* 2009 ; 457 : 557-61.

3. Dokun AO, Kim S, Smith HR, et al. Specific and nonspecific NK cell activation during virus infection. *Nat Immunol* 2001; 2 : 951-6.
4. Robbins SH, Tessmer MS, Mikayama T, Brossay L. Expansion and contraction of the NK cell compartment in response to murine cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2004; 173 : 259-66.
5. Bekiaris V, Timoshenko O, Hou TZ, et al. Ly49H⁺ NK cells migrate to and protect splenic white pulp stroma from murine cytomegalovirus infection. *J Immunol* 2008; 180 : 6768-76.
6. O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DL, von Andrian UH. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol* 2006; 7 : 507-16.
7. Cooper MA, Elliott JM, Keyel PA, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 : 1915-9.
8. Arstila TP, Casrouge A, Baron V, et al. Diversity of human alpha beta T cell receptors. *Science* 2000; 288 : 1135.
9. Badovinac VP, Haring JS, Harty JT. Initial T cell receptor transgenic cell precursor frequency dictates critical aspects of the CD8⁺ T cell response to infection. *Immunity* 2007; 26 : 827-41.
10. Kaech SM, Tan JT, Wherry EJ, et al. Selective expression of the interleukin 7 receptor identifies effector CD8 T cells that give rise to long-lived memory cells. *Nat Immunol* 2003; 4 : 1191-8.
11. Almeida JR, Price DA, Papagno L, et al. Superior control of HIV-1 replication by CD8⁺ T cells is reflected by their avidity, polyfunctionality, and clonal turnover. *J Exp Med* 2007; 204 : 2473-85.

NOUVELLE

La clé vers de nouveaux inhibiteurs de iNOS

Elsa Garcin

University of Maryland Baltimore County,
Department of Chemistry and Biochemistry,
1000 Hilltop Circle, 21250 Baltimore, États-Unis.
egarcin@umbc.edu

> Contrôler l'activité d'une enzyme sans perturber l'activité d'enzymes de la même famille est l'un des plus grands défis auxquels est confrontée la découverte de nouveaux traitements anti-inflammatoires, anticancéreux et bien d'autres ; le risque est en effet la survenue d'effets secondaires indésirables. C'est par exemple le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui bloquent la production de prostaglandines, molécules partiellement responsables de l'inflammation et produites par deux enzymes de la même famille (les cyclooxygénases Cox-1 et Cox-2). Les traitements classiques ne faisant pas la différence entre Cox-1 et Cox-2, ils exposaient les patients à des effets indésirables touchant le système digestif (brûlures d'estomac, ulcères, perforations et hémorragies gastriques). La deuxième génération d'anti-inflammatoires (Coxib), qui a une très grande spécificité pour Cox-2 par rapport à Cox-1, entraîne moins de troubles digestifs [1]. Nos études récentes se sont concentrées sur une enzyme, la *Nitric oxide synthase* (NOS), associée à de nombreuses maladies allant de l'inflammation au cancer, et elles suggèrent de nouvelles stratégies pour tenter de résoudre ce problème [2]. Jusque dans les années 1980, le monoxyde d'azote (NO, *nitric oxide*), produit à partir

d'oxygène et de l'acide aminé L-arginine par l'enzyme *Nitric Oxide Synthase* (NOS), était considéré comme nocif et polluant. Dix ans plus tard, F. Murad, L.J. Ignarro, R. Furchgott et S. Moncada [3-6] démontrent que ce gaz est aussi responsable de la relaxation vasculaire dans l'organisme. NO joue en fait un double rôle : celui de messager dans les systèmes cardiovasculaire et nerveux, et celui d'intermédiaire de la réponse immunitaire.

Les trois formes de nitric oxide synthase

Dans l'organisme, l'enzyme NOS existe sous trois formes : la forme neuronale (nNOS), la forme induite (iNOS), et la forme endothéliale (eNOS). Les enzymes endothéliale et neuronale sont exprimées de façon constitutive et leur activité est contrôlée entre autres par la concentration en calcium dans la cellule. Ces deux enzymes produisent peu de NO, mais en quantité suffisante pour d'une part, réguler la pression sanguine et éviter l'agrégation plaquettaire via l'activation de l'enzyme *soluble guanylate cyclase* (sGC), d'autre part, permettre la transmission d'information entre cellules nerveuses façonnant nos fonctions de mémorisation et d'apprentissage. La forme induite iNOS est, quant à elle, principalement exprimée dans les macro-

phages exposés à une agression bactérienne, virale ou tumorale, et réagissant par l'intermédiaire de molécules incluant les lipopolysaccharides bactériens (LPS), les cytokines (interféron- γ), et le facteur nécrosant des tumeurs (*tumor necrosis factor*, TNF- α). iNOS est également exprimée dans d'autres types de cellules, dont les neutrophiles, les cellules hépatiques, les chondrocytes composant le cartilage, et les fibres musculaires. De surcroît, son activité est très peu régulée. Produisant de larges quantités de NO sur demande, iNOS est l'enzyme idéale dans le cadre de la réponse immunitaire. Cependant, cette hyperactivité de iNOS a un revers : un surplus de NO peut induire une dilatation trop importante des vaisseaux sanguins à l'origine par exemple d'hypotension dans le cas du choc septique. De nombreuses autres manifestations pathologiques sont associées à la surproduction de NO par iNOS : inflammation, arthrite, rejet de greffe, et cancer ; au contraire, une production de NO insuffisante est associée à l'artériosclérose et à l'hypertension artérielle [7]. Il est donc important de pouvoir contrôler précisément la production de NO par iNOS sans pour autant diminuer les activités des autres enzymes eNOS et nNOS nécessaires au fonctionnement des systèmes vasculaire et nerveux.