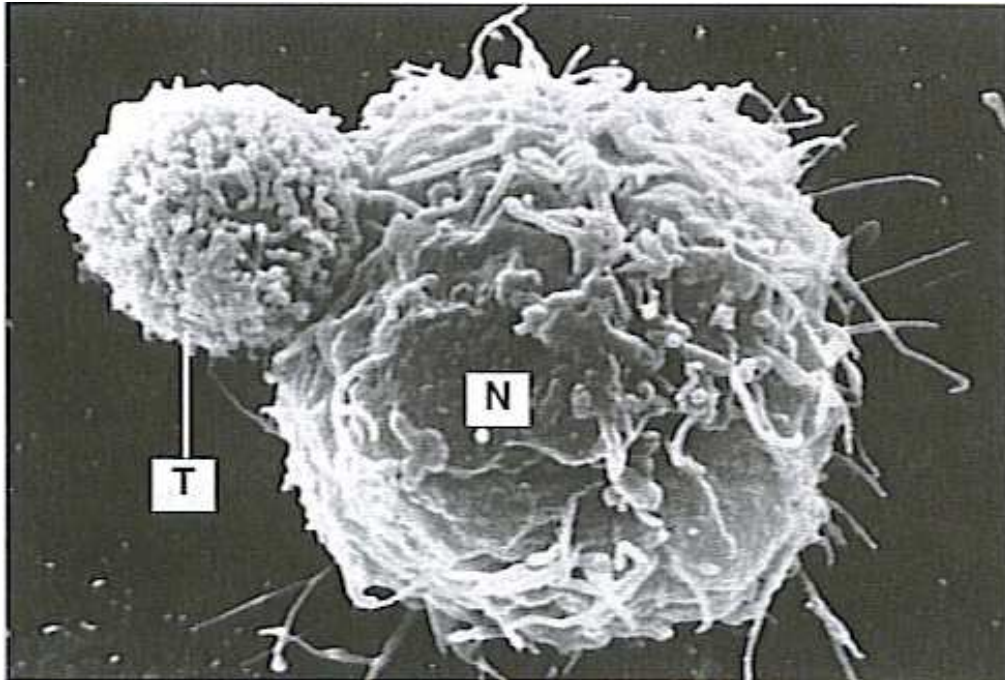


# Niveau d'alerte : Naturel

## Les secrets des cellules NK

par David Massé



Voici un tandem bien insolite. Une grosse cellule (N) accolée à une plus petite (T) dans une étreinte qui à première vue semble inoffensive. Mais les apparences sont trompeuses. La petite est en fait une cellule tumorale, qui s'apprête à connaître le courroux de la grande. Agrandie 4500 fois, la cellule «N» peut paraître assez disgracieuse, avec sa surface hétéroclite parsemée de protubérances. Mais au fond, elle cache un potentiel incroyablement riche. Cette cellule, c'est une NK. «N» pour «Natural», «K» pour «Killer». La spécialité de cet incomparable acteur de l'immunité : tuer naturellement. Autrement dit, les cellules NK n'ont pas besoin d'entrer préalablement en contact avec un agent pathogène pour être activées. Au niveau du système immunitaire, ces cellules font office de patrouilleurs de l'organisme. Par un mécanisme de reconnaissance fascinant, elles sont capables de discerner le soi (nos propres cellules) du non-soi (cellules infectées ou tumorales). Et une fois qu'elles ont déniché leur proie, elles la rayent de notre système avec une redoutable efficacité. Depuis leur découverte en 1975, ces protecteurs naturels ont suscité la curiosité de milliers de chercheurs à travers le monde. Et c'est loin d'être terminé...

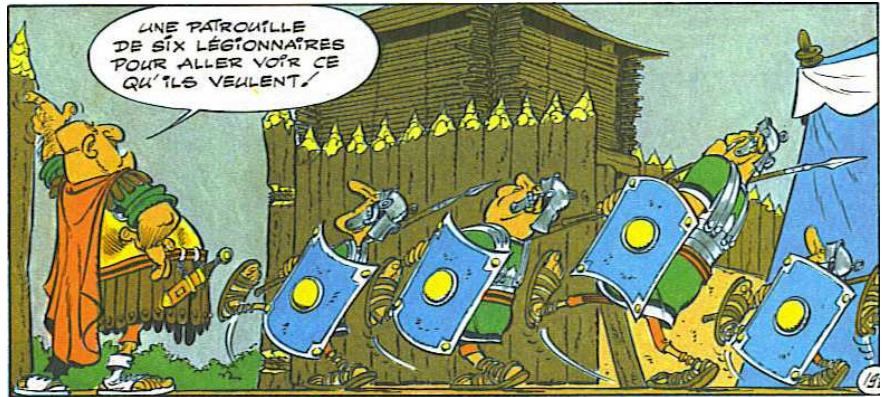
### Laissez passer la patrouille

«Désolé, toutes vos données ont été effacées. Il va falloir remplacer le disque dur». Ces paroles prononcées par le technicien auquel vous avez confié votre ordinateur défectueux résonnent amèrement à vos oreilles. Vous ne pensiez jamais en arriver là. Hier encore, vous naviguez paisiblement sur internet, loin de vous douter qu'à ce moment précis, votre disque dur serait irrémédiablement endommagé et vos données irrécupérables. Un virus informatique a sournoisement infiltré votre système. Bien entendu, ceci aurait pu être évité.

De nos jours, une panoplie d'antivirus est offerte aux propriétaires d'ordinateurs. Grâce à ce type de logiciel, il est possible de procéder à un examen de tous vos fichiers. Le principe de cette opération est simple : le logiciel antiviral vérifie chaque fichier individuellement et s'assure qu'aucun d'entre eux n'est atteint par un virus ou un autre élément indésirable.

Il n'y a pas que pour les ordinateurs que cette tâche de surveillance s'avère essentielle. Tous les êtres vivants sont également sujets à des attaques provenant de l'extérieur. C'est pour cette raison qu'ils sont dotés d'un système de défense. Parmi la multitude d'acteurs jouant un rôle dans cette monumentale pièce de théâtre que constitue l'immunité, on retrouve des patrouilleurs. Comme les antivirus informatiques, ces derniers parcourent l'organisme et s'assurent que toutes les cellules sont saines et fonctionnelles. Ces agents, ce sont les cellules NK («Natural Killer cells» en anglais).

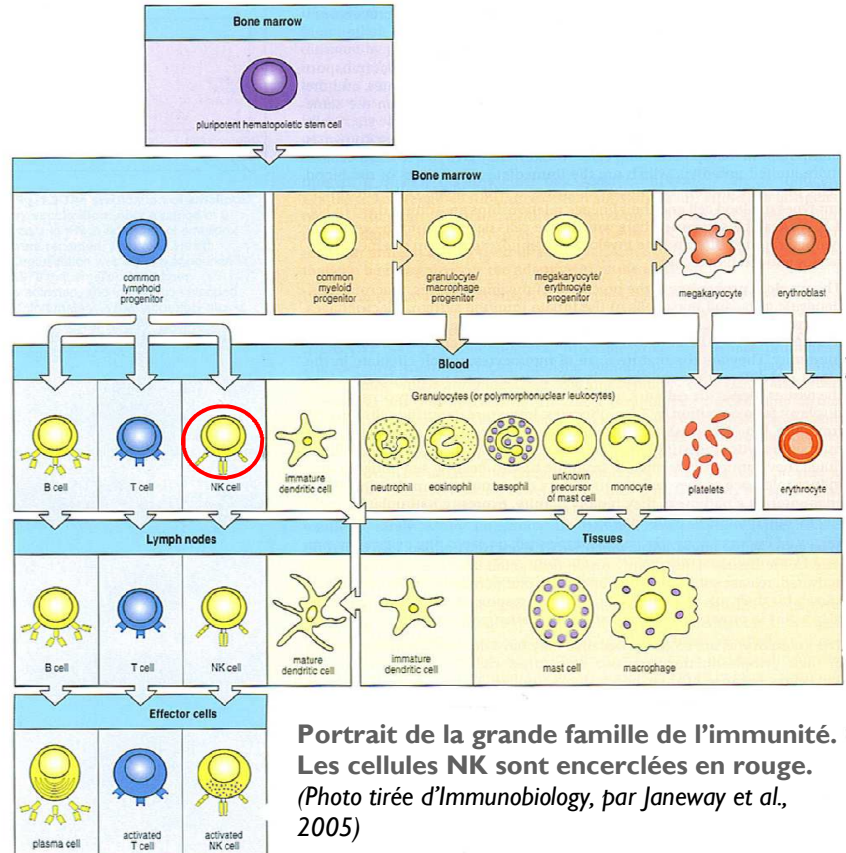
Constituant environ 15% des globules blancs du sang, les NK s'attaquent aux cellules infectées par un virus ou présentant des propriétés tumorales. Comme elles ne sont pas confinées dans une partie du corps en particulier (il n'y en a pas seulement dans le sang, mais également dans la rate, le foie et dans plusieurs autres tissus périphériques), on dit qu'elles sont ubiquitaires. Leurs plus



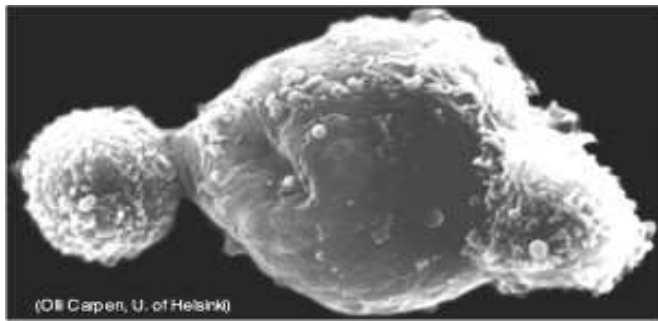
Tout comme cette patrouille romaine, les cellules NK parcourent l'organisme à la recherche de cellules tumorales ou infectées par un virus. (Photo tirée d'Astérix chez les Belges, par Goscinny et Uderzo).

proches parents sont les lymphocytes T cytotoxiques. En fait, ces deux types cellulaires ont tellement en commun qu'on pourrait aisément les qualifier de frères cellulaires. Des frères tueurs, qui possèdent tous deux l'outillage nécessaire pour détruire les cellules «malades» de l'organisme. Comment ces exterminateurs professionnels s'y prennent-ils? En trouvant la peau de leur victime,

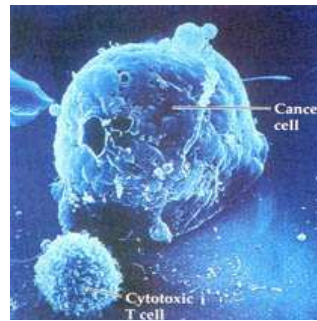
littéralement. Les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques s'accrochent à leur cible et libèrent des enzymes spéciaux qui créent des pores dans la membrane cellulaire. Cette dernière devient donc perméable, ce qui perturbe l'équilibre hydrique de la cellule. Le prédateur vient de sceller le destin de sa proie. C'est la mort par lyse cellulaire.



Portrait de la grande famille de l'immunité. Les cellules NK sont encerclées en rouge. (Photo tirée d'Immunobiology, par Janeway et al., 2005)



(Olli Capen, U. of Helsinki)



Cancer cell  
Cytotoxic T cell

À gauche, deux cellules NK s'attaquent à une cellule tumorale. À droite, un lymphocyte T cytotoxique fait de même. (Photo tirée d'Internet : <http://www.biofuture-wettbewerb.de/index.php?index=198>)

### Des cellules nulles?

En 1973, l'équipe du professeur Ivan Maurice Roitt fut témoin d'un phénomène pour le moins troublant : des cellules qui avaient la capacité de détruire d'autres cellules et qui n'appartenaient à aucun des types cellulaires connus. Ces dernières reçurent donc temporairement la très dévalorisante appellation de cellules tueuses « nulles » (« null cells » en anglais). Deux ans plus tard, deux équipes de chercheurs observèrent le même phénomène. Des cellules non répertoriées à ce jour exer-

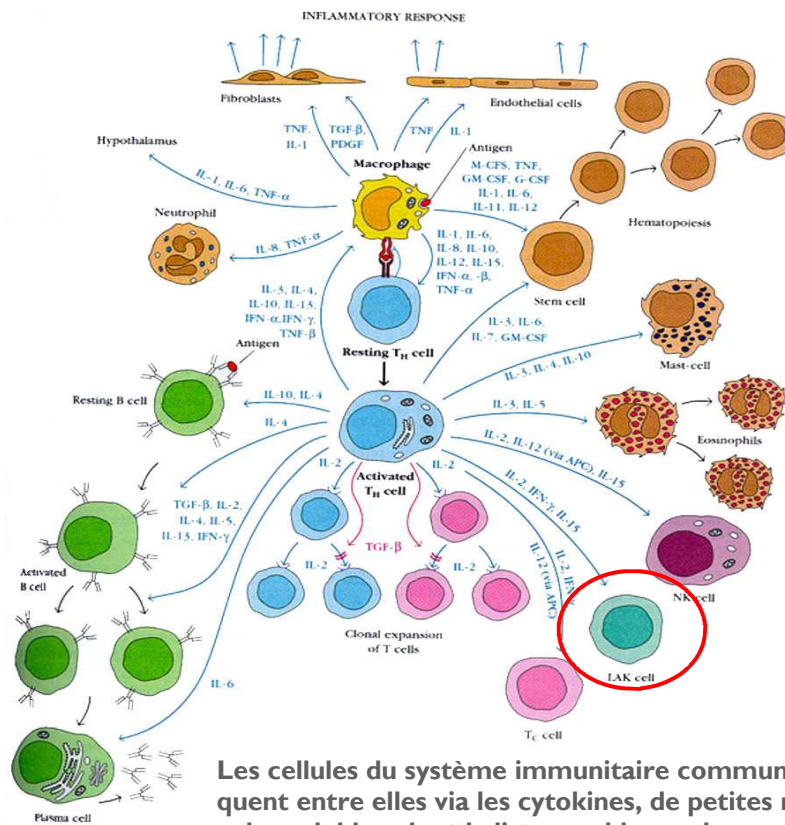
çaient une toxicité spontanée dirigée contre des cellules tumorales chez la souris. Le premier groupe, dirigé par Rolf Kiessling, était basé à Stockholm en Suède. Le second, mené par Ronald B. Herberman, était américain et œuvrait au National Cancer Institute dans le Maryland aux États-Unis. Les deux laboratoires, situés à environ 6500 kilomètres de distance, ont remarqué le même phénomène pratiquement en même temps. Kiessling décida de rendre justice à ces nouvelles entités biologiques en les baptisant officiellement « natural kil-

ler cells », faisant ainsi référence à leur cytotoxicité spontanée. En effet, contrairement aux lymphocytes qui doivent entrer en contact avec un élément étranger pour être activés, les cellules NK matures le sont naturellement.

### Les sous marins de Klas Kärre

On prétend souvent que les scientifiques sont terre à terre, qu'ils n'ont aucun esprit créatif. C'est complètement faux! Au fond de chaque chercheur sommeille un artiste qui ne demande qu'à s'éveiller. Les travaux de Klas Kärre, un biologiste suédois, constituent sans doute l'une des plus belles illustrations de cette assertion.

Comme un peintre trouvant son inspiration dans la nature qui l'entoure, Kärre s'est inspiré d'une histoire réelle survenue dans son pays d'origine au début des années quatre-vingt. Des sous-marins étrangers avaient été aperçus dans les eaux territoriales suédoises. Étant donné l'inefficacité de la marine à les repérer, on avait demandé assistance aux pêcheurs locaux. Ces derniers pouvaient procéder de deux façons. On avait d'abord songé à leur fournir une série de photographies représentant tous les sous-marins étrangers susceptibles de se retrouver dans l'espace maritime suédois. Mais cette idée fut vite abandonnée car il y avait trop de submersibles à reconnaître. Pourquoi ne pas plutôt procéder de façon inverse et opter pour un niveau d'alerte naturel? On a donc appris aux pêcheurs à ne distinguer que les sous-marins suédois ; il n'y



Les cellules du système immunitaire communiquent entre elles via les cytokines, de petites molécules solubles, dont la liste semble ne plus vouloir finir de s'allonger. Les cellules NK sont encadrées en rouges. (Photo tirée de Kuby's Immunology, par Goldsby et al., 2000)

avait que trois modèles, c'était donc beaucoup plus simple! Si jamais un marin suédois apercevait l'un des siens, il n'avait pas à le signaler aux autorités.

Ainsi, à partir de cette histoire, Kärre déduit qu'il y avait deux façons de discerner le soi (nos propres cellules) du non-soi (cellules infectées ou tumorales) : «l'activation après la reconnaissance du non-soi ou l'inhibition après la reconnaissance du soi». Cette dichotomie, Klas Kärre a eu la géniale idée de l'appliquer à sa thèse de doctorat. Bien entendu, cette dernière traitait des cellules NK. Lorsqu'est venu le temps de résumer ses travaux, le jeune chercheur s'est efforcé de dresser la liste de toutes les cibles potentielles des cellules NK. Le résultat fut décevant : beaucoup trop long et inutilement complexe. Fort bien. Comment dire la même chose de façon plus succincte? C'est alors que l'histoire des sous-marins lui revint en mémoire. Pourquoi, au lieu d'énumérer ce que les NK détruisaient, ne pas plutôt résumer ce qu'ils ne détruisaient pas? Surprise! Ce fut tellement facile que l'explication marqua Kärre au fer rouge. Les cellules épargnées par les NK partageaient toutes une même caractéristique : elles exprimaient à leur surface un haut niveau de CMH de classe I, un marqueur qui les identifiait clairement comme du soi.

Ces quelques lignes, résumant la thèse de doctorat de cet étudiant suédois, marqueront le début d'une révolution dans le domaine de l'immunologie. De ces quelques lignes naîtra l'hypothèse du «missing self» (littéralement «soi manquant»). Cette hypothèse, Kärre et ses collègues la peaufineront à l'institut Karolinska à Stockholm, et publieront un article en 1986 dans la prestigieuse revue scientifique britannique *Nature*, article qui révolutionnera non seulement la recherche sur les NK, mais bien toutes les autres branches de l'immunologie.



Environ 6500 kilomètres séparent les deux laboratoires qui ont officiellement découvert les cellules NK en 1975. (Photo tirée d'internet : <http://www.timeanddate.com/worldclock/distanceresult.html?pl=419&p2=239>)

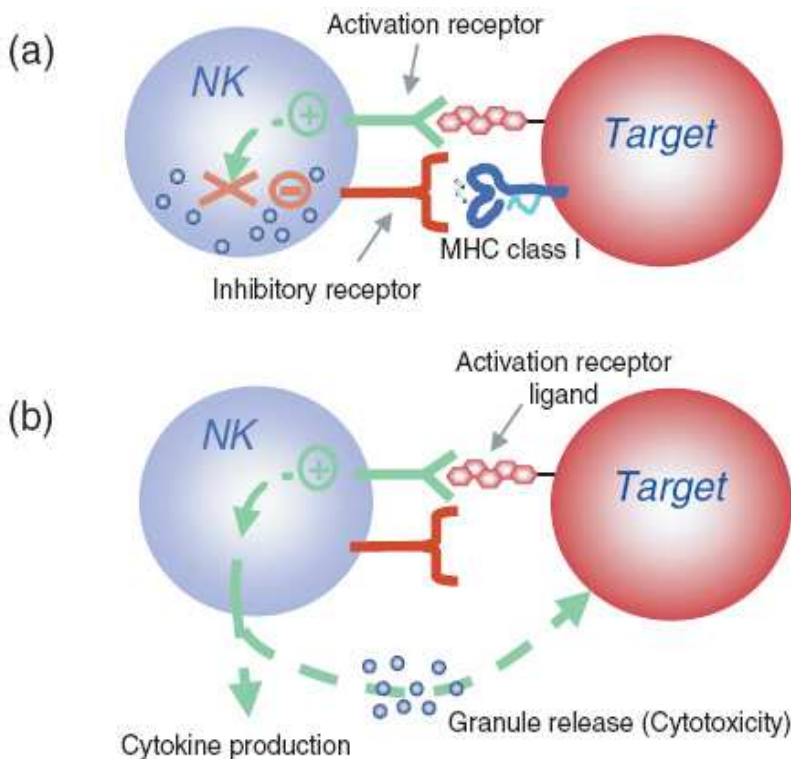
### Papiers s'il vous plaît

N'en déplaise aux bien-pensants de ce monde, la biologie cellulaire est affaire de superficialité. Afin d'identifier et de caractériser un type cellulaire en particulier, l'important pour le chercheur, ce n'est pas l'intérieur de la cellule, mais bien l'extérieur. Non pas que l'intérieur n'est pas intéressant, mais il est simplement plus difficile d'accès. En effet, le cœur de la cellule est protégé par une membrane semi-perméable, qui sert à maintenir son équilibre interne. Or, à la surface de cette membrane, on retrouve des «marqueurs» qui sont des molécules qui remplissent différentes fonctions. Les plus connus sont les CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) qui se répartissent en deux classes (classe I ou 2). Au niveau immunitaire, leur rôle est vital : ce sont les marqueurs du soi. Le CMH s'arrime à un peptide (un fragment de protéine), exactement comme deux pièces de puzzle. Par conséquent, on peut dire que la cellule présente deux cartes d'identité au système immunitaire : son CMH (permis de conduire) et le peptide qui lui est associé (assurance-maladie). On parle donc d'une double reconnaissance (peptide + CMH) par le système immunitaire. Si cette double vérification échoue, alors la cellule est perçue comme non-soi et peut faire ses prières.

Les CMH sont des marqueurs communs, c'est-à-dire qu'on les retrouve sur plusieurs types cellulaires. En immunologie, ce type de marqueur a son utilité. Cependant, il en existe d'autres qui sont spécifiques à un seul type de cellule. Lorsqu'il y a de nouvelles découvertes dans ce domaine, les chercheurs jubilent : ils disposent enfin d'«empreintes digitales» cellulaires, qu'ils peuvent mettre en évidence avec un anticorps monoclonal.

### La révolution monoclonale

Un anticorps monoclonal est un anticorps qui ne reconnaît qu'une seule molécule. Comment ces petits bijoux moléculaires sont-ils utilisés en recherche? Lorsqu'on désire caractériser une cellule, on commence par greffer à l'anticorps une molécule fluorescente, qui servira de traceur. Cet anticorps fluorescent est ensuite mis en présence des cellules étudiées. Les cellules qui ont fixé l'anticorps se démarquent des autres et peuvent ensuite être séparées. Merci à Georges Köhler et à Cesar Milstein, qui ont mis au point cet ingénieux procédé pour produire de tels anticorps. Cette technique est celle des hybridomes, et consiste à fusionner une cellule productrice d'anticorps avec une cellule tumorale. On obtient donc une cellule immortelle, qui nous donne des anticorps à volonté. Il fallait y penser...



En a, la cellule NK est inactivée. En b, il n'y a pas de signal d'inhibition. La cellule NK est donc activée.

(Photo tirée de *Arthritis Research & Therapy* Vol 6 No 1

*Natural killer cells and autoimmunity*, par A. R. French and W.M. Yokoyama)

### Connais-toi toi-même

Pour Socrate, la sagesse passait d'abord et avant tout par la connaissance de soi. Son célèbre «connais-toi toi-même» est d'ailleurs tellement universel qu'il s'applique même au niveau cellulaire. Dans le cas des cellules NK, cette devise du disciple de Platon s'est même avérée d'une importance capitale. Comme Klas Kärre venait de le démontrer, les cellules NK ne détruisent pas les cellules du soi, c'est-à-dire celles qui présentent à leur surface un haut niveau de CMH de classe I. Par conséquent, un mécanisme d'inactivation devait exister, par lequel la fonction «tueuse» des NK était inhibée. Ce fameux mécanisme restait donc à élucider.

Bon nombre de chercheurs s'attelèrent à cette tâche vers la fin des années quatre-vingt. Plusieurs équipes ont contribué à démystifier ce processus. Parler de tous leurs travaux serait malheureusement trop long. Difficile de choisir parmi un si grand nombre d'expériences

pertinentes. Toutefois, on ne peut passer sous silence celle réalisée par Wayne Yokoyama. M. Yokoyama et ses collaborateurs ont en effet été les premiers à démontrer de quelle façon l'activité lytique des NK était réprimée. Leurs travaux réalisés chez la souris ont permis de mettre en évidence le rôle d'un récepteur à la surface des cellules NK qui reconnaît et fixe le CMH de classe I sur les cellules cibles.

Il a été établi que ce fameux récepteur qui freine les NK dans leur élan destructeur appartient à une grande famille de gènes située sur le chromosome 6 chez la souris. Ce groupe de gènes a été baptisé Ly49. Grâce à cette expérience, le modèle de la «double signalisation» passait enfin de concept à réalité. Yokoyama a d'ailleurs énormément contribué à développer et à raffiner ce fameux mécanisme dualiste.

Lorsqu'une cellule NK «contrôle» une cellule de l'organisme, un peu comme un policier demanderait à un suspect de

s'identifier, deux messages opposés lui sont envoyés. Le premier inhibe son activité lytique, sa cible lui signalant qu'elle fait partie du soi. Le second active la cellule NK et la place en mode «extermination». Or, ce qui est intéressant, c'est que peu importe si la cellule cible est contrôlée positive (on détruit) ou négative (on épargne et on continue à patrouiller), la cellule NK reçoit presque toujours les deux signaux antagonistes en même temps. Comment alors se joue le destin de la cellule cible? La clef, c'est de concevoir le mécanisme comme une balance. C'est la somme des signaux opposés qui ultimement déterminera l'avenir de la cellule. Si on retrouve un niveau élevé de CMH de classe I à la surface de la cible, il y a de fortes chances pour que l'inhibition l'emporte. Par contre, si les molécules de CMH se font rares, ce qui est souvent le cas pour les cellules tumorales ou infectées, alors la balance penchera plutôt du côté de l'activation.

### Le Québec et les NK

La décennie quatre-vingt-dix a été celle des NK. Partout à travers le monde, des scientifiques ont joint leurs efforts afin de percer les mystères de ces remarquables acteurs de l'immunité. Au Québec, plusieurs chercheurs sont entrés dans la danse. À tel point que certains ont même choisi d'y consacrer toute leur carrière. C'est le cas de Suzanne Lemieux, chercheuse à l'Institut Armand-Frappier et sommité au Québec en matière de cellules NK. Titulaire d'un doctorat de l'Université Laval et d'un post-doctorat qu'elle a effectué en France, Mme Lemieux a consacré plus de trente ans à ces cellules, dont elle connaît l'histoire sur le bout des doigts.

Invitée dans les congrès internationaux, elle a rencontré les plus grands chercheurs dans le domaine. En 1994, Suzanne Lemieux et ses collaborateurs de l'Institut Armand-Frappier ont vu leurs efforts récompensés en réussissant à développer un anticorps monoclonal. D'une spécificité exemplaire, il permet de

cibler un récepteur clef présent à la surface des cellules NK. Ce précieux outil de recherche a été utilisé par plusieurs laboratoires à travers le monde. «Il est difficile à produire»,



**N'ayez crainte. Tout comme cet agent, vos cellules NK veillent au grain.** (Photo tirée d'internet : <http://www.educol.net/coloriages-dessins-images-colorier-agent-de-police-1369.htm>)

admet Mme Lemieux en parlant de son fameux anticorps, «mais il est hautement spécifique».

Le récepteur auquel l'anticorps de Suzanne Lemieux se fixe est Ly49C. Il est important parce qu'il contribue au mécanisme d'inactivation. Et avec les NK, l'effet du feu rouge est beaucoup plus difficile à éclaircir que celui du feu vert.

#### **Le meilleur est à venir**

La recherche fondamentale, c'est bien beau, mais toutes les connaissances qu'elle a apportées peuvent-elles avoir des applications concrètes? En ce qui concerne les cellules NK, l'avenue la plus prometteuse est sans aucun doute celle du traitement du cancer. En effet, comme on sait que ces cellules ont la capacité de détruire les cellules tumorales, des chercheurs ont mis à profit les connaissances accumulées au cours des trois dernières décennies afin d'amplifier leur activité. On obtiendrait donc des «supers NK», dont la capacité lytique serait décuplée. Le Docteur Jeffrey S. Miller de l'Université du Minnesota aux États-Unis travaille sur un tel projet.

Un autre développement récent en ce qui a trait aux NK est l'étude de leur maturation. Car il est évident que ces cellules ne naissent

pas pleinement fonctionnelles et prêtes à accomplir leur tâche. Elles passent par un long processus (qui débute dans la moelle osseuse) au cours duquel elles subiront toute une série de transformations pour finalement devenir les patrouilleurs compétents et efficaces que nous connaissons. Or, jusqu'à aujourd'hui, leur mécanisme de développement était plutôt obscur. Mais une équipe de chercheurs, à laquelle appartient Wayne Yokoyama a tout récemment mis de l'avant une hypothèse afin d'expliquer ce mécanisme. Baptisée «licensing», elle stipule que les NK acquièrent leur tolérance face au soi en entrant en contact avec des CMH de classe I qui leurs sont présentés par d'autres cellules. Hypothèse intéressante. D'autant plus intéressante que Suzanne Lemieux y a apporté sa contribution, en cosignant un important article sur le sujet paru dans *Nature* en 2005.

Il est clair que les cellules NK sont sans contredit très loin de nous avoir dévoilé tous leurs secrets. Mais les immunologistes sont patients. Et ceux qui travaillent avec les NK sont à l'image de leur objet d'étude : naturellement alertes. Cela va de soi.

### **Démystifier la recherche scientifique**

En plus de ses travaux de recherche, Mme Lemieux enseigne également à l'Institut Armand-Frappier. Facile de deviner de quoi elle parle à ses élèves... Bien entendu, ses étudiants sont de calibre universitaire. Mais pourquoi s'arrêter là? Pourquoi ne pas faire découvrir la recherche scientifique à des jeunes du secondaire? Certains sont attirés par ce domaine mais ont plusieurs interrogations qui les font hésiter à s'engager dans cette voie. Comment répondre à leurs questions? La meilleure façon est sans doute de vivre le métier de chercheur. Et grâce au programme mis sur pied par Suzanne Lemieux et ses collaborateurs de l'Institut Armand-Frappier, rien de plus facile. En effet, Mme Lemieux a imaginé un programme d'immersion dans le but de familiariser les jeunes avec la recherche en biosciences. Les élèves de niveau secondaire (les «apprentis») qui participent à cette activité sont encadrés par des étudiants à la maîtrise ou au doctorat (les «parrains»). Chaque parrain prend en charge un seul apprenti, ce qui fait en sorte qu'une complicité intellectuelle très riche se développe entre les deux. Durant plusieurs semaines, les élèves auront la chance de concevoir, de réaliser et de présenter une expérience dans le domaine de la biologie. Bien entendu, leurs parrains sont là pour les accompagner tout au long du processus. «Ce qui est intéressant», révèle Suzanne Lemieux, «c'est de constater les différentes réactions des apprentis; certains sont très fonceurs, d'autres sont plus timides. Mais peu importe le chemin emprunté, le résultat est toujours gratifiant.» L'activité a-t-elle remporté le succès escompté? «Les résultats ont été au-dessus de nos attentes!», confie la chercheuse manifestement comblée. «Franchement, c'est fascinant de voir à quel point les étudiants (les parrains comme les apprentis) ont apprécié l'expérience». Bref, il s'agit là d'une très belle façon pour Suzanne Lemieux de concilier son désir d'enseigner et son intérêt pour la recherche.