

La perforine est l'arme du crime

Autor(en): **[s.n.]**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique**

Band (Jahr): - **(1996)**

Heft 31

PDF erstellt am: **11.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-551081>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

La perforine est l'arme du crime

On cherchait l'origine du diabète insulino-dépendant. Des expériences accomplies sur des souris génétiquement modifiées permettent d'accuser la perforine, une protéine du système immunitaire capable de détruire des cellules en les perforant.

Le diabète *insulino-dépendant* est une maladie grave qui se déclare chez environ 2% de la population, le plus souvent entre l'âge de dix et dix-neuf ans. Les malades perdent définitivement la capacité de produire de l'insuline, l'hormone qui contrôle la concentration de sucre dans le sang. Des injections quotidiennes d'insuline sont alors nécessaires afin d'assurer la survie des patients. Sans doute parce qu'il est fréquent dans la population, le diabète

insulino-dépendant est également connu sous d'autres noms, tels que «diabète maigre», «diabète du jeune», ou encore «diabète de type 1».

Il ne faut pas confondre cette maladie avec le diabète de type 2 (diabète «gras» ou «non-insulino-dépendant»), qui touche 5% de la population et qui se déclare dans la quarantaine. Comme le type 1, le type 2 fait partie des diabètes *sucrés*. De plus, il existe un diabète sans lien avec la gestion du sucre: le diabète *insipide*, dû à un déficit rénal.

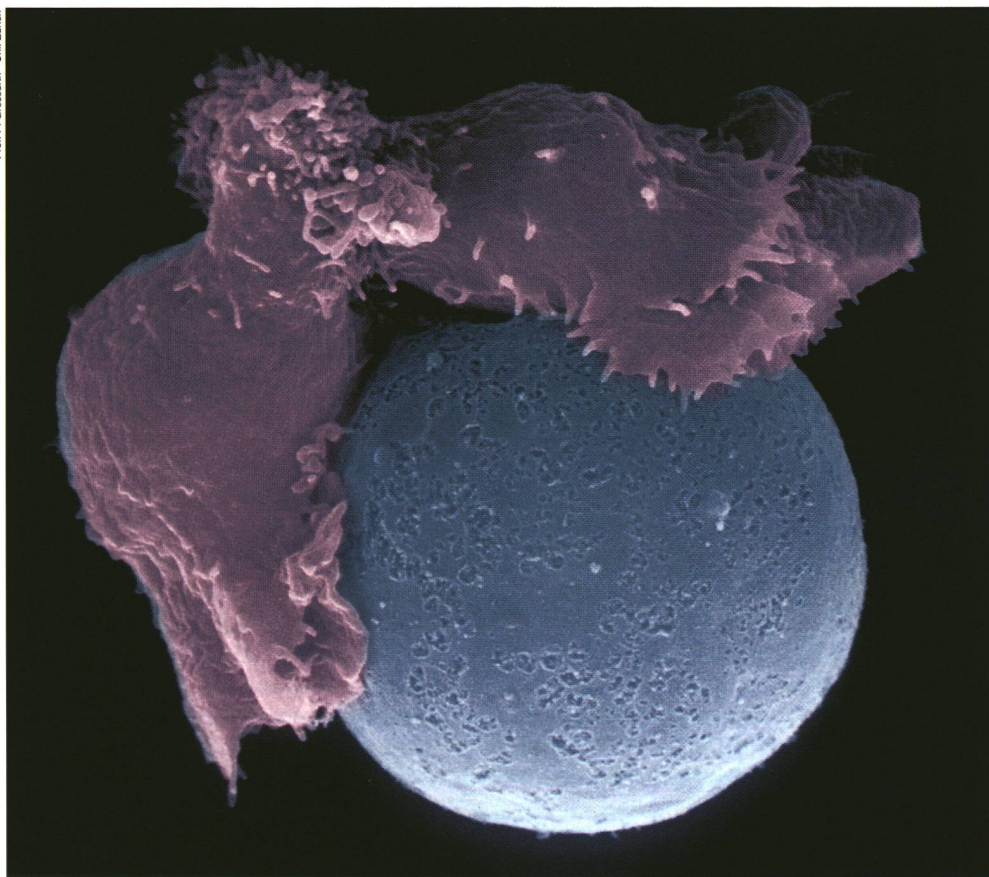
Lorsque l'on aborde le sujet du diabète, on parle inévitablement de l'insuline. Mais de quoi s'agit-il exactement? «Cette précieuse hormone est fabriquée dans le pancréas, un petit organe situé près du foie», explique Hans Hengartner, professeur à l'Université de Zurich et à l'École polytechnique fédérale de la même ville. «En fait, à peine un pourcent de toutes les cellules du pancréas sont impliquées dans la production d'insuline: les

Deux globules blancs tueurs attaquent une cellule tumorale (la grande sphère), afin de la détruire. Ils ont déjà provoqué de nombreux trous sur sa membrane, notamment en déversant de la perforine. Ces globules blancs peuvent agir de la même manière contre des cellules du pancréas, et provoquer ainsi le diabète insulino-dépendant.



Rolf Zinkernagel (Prix Nobel de médecine 1996) et Hans Hengartner: une grande complicité dans le travail.

Prof. P. Groscurm - Uni. Zurich



cellules bêta qui sont regroupées dans les îlots de Langerhans, de petits amas éparpillés à travers le pancréas.»

Dans le diabète insulino-dépendant, l'absence d'insuline vient, en général, de ce que les cellules bêta ont été malencontreusement détruites par le propre système immunitaire du malade, lors d'une réaction dite *auto-immune*. Chez certaines personnes, cette réaction pourrait être déclenchée par une infection virale ou par un choc émotionnel. Chez d'autres, une prédisposition génétique en serait responsable.

Les mécanismes de cette destruction sont au coeur des recherches menées au Département de pathologie où le Prof. Hengartner fait équipe avec le Prof. Rolf Zinkernagel (lauréat du Prix Nobel de médecine 1996). Grâce à une étroite collaboration avec Pamela Ohashi et Kurt Bürki de l'entreprise pharmaceutique Sandoz, à Bâle, les chercheurs ont modifié génétiquement des souris, afin qu'elles puissent devenir diabétiques à la suite d'une infection par un virus appelé LCMV*.

Souris transgéniques

En lui-même, ce virus n'est pas dangereux: une souris ordinaire développe contre lui une réaction immunitaire normale et le détruit rapidement. Mais les souris en question ont reçu un gène supplémentaire provenant de ce même virus, et ce gène s'exprime uniquement dans les cellules bêta du pancréas: lors de l'infection par le virus, la réaction immunitaire contre l'intrus se poursuit contre les cellules bêta – ce qui provoque finalement leur destruction et le diabète.

Au premier abord, cette manipulation génétique peut sembler machiavélique; elle est cependant nécessaire pour comprendre l'émergence du diabète qui, chez l'Homme, se déclenche vraisemblablement selon un mécanisme similaire.

Dans le cadre d'une expérience différente, au départ indépendante de la recherche sur le diabète, le Prof. Hengartner et David Kägi ont joint leurs efforts à ceux de Birgit Ledermann et Kurt Bürki de chez Sandoz, afin de créer une autre souche de souris transgéniques. Ces dernières ont perdu le gène de la *perforine*, une protéine qui, comme son nom l'indique, peut «perforer» les cellules du corps (une souris similaire a été obtenue à Lausanne par l'équipe du Prof. Jürg Tschopp).

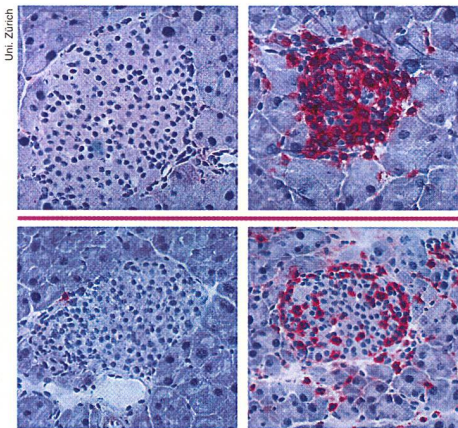
La perforine est utilisée par le système immunitaire contre les cellules du corps malades, afin d'éviter la propagation du mal – soit qu'elles soient cancéreuses, soit qu'elles soient infectées par des virus. Cette protéine est si agressive qu'elle ne se promène jamais librement dans le sang. Seuls les globules blancs tueurs (*Natural killers* et *lymphocytes CD8+*) l'utilisent, lorsqu'ils entrent en contact

avec les cellules malades. Les souris transgéniques qui manquent de perforine sont particulièrement sensibles aux infections, car cette redoutable protéine constitue l'une des principales armes à disposition du système immunitaire.

Les chercheurs ont croisé cette souris sans perforine avec la souris susceptible au diabète décrite plus haut, afin d'obtenir une descendance doublement transgénique: avec un gène en plus – celui du virus – et avec un gène en moins – celui de la perforine.

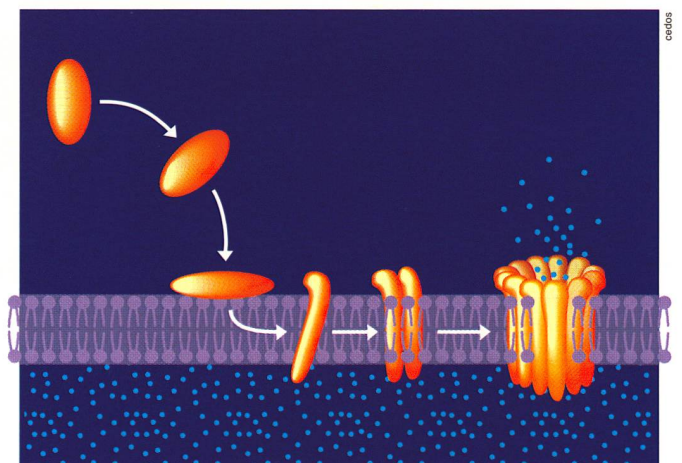
Le Prof. Hengartner explique: «Les souris issues de ce croisement sont toujours très sensibles aux infections. En revanche, impossible d'induire le diabète chez elles, en les infectant avec le virus!»

Les globules tueurs pénètrent pourtant bel et bien dans le pancréas: les chercheurs ont repéré des lymphocytes CD8⁺ à proximité immédiate des îlots de Langerhans. Or, comme ces globules sont incapables de produire de la perforine, ils ne peuvent pas détruire les cellules bêta du pancréas. «Ceci démontre que ce sont bien les lymphocytes qui sont responsables de la destruction des îlots de Langerhans, et que la perforine constitue l'arme du crime», conclut le Prof. Hengartner.



En haut. Ces îlots de Langerhans sont extraits du pancréas d'une souris transgénique susceptible de développer un diabète à la suite d'une infection par le virus LCMV*. Lors de l'infection (image de droite), les lymphocytes tueurs CD8⁺, teintés en violet, envahissent l'îlot et le détruisent – conduisant au diabète.

En bas. La souris dont sont extraits ces îlots a un défaut de plus: elle ne produit pas de perforine. A la suite de l'infection par le virus LCMV, les lymphocytes tueurs CD8⁺ envahissent un îlot (image de droite). Mais ils ne le détruisent pas, faute de pouvoir sécréter la perforine. La souris échappe au diabète.



Déversées sur la membrane d'une cellule, les protéines de perforine s'assemblent et forment un pore destructeur.

* Lymphocytic Choriomeningitis Virus