

Les cellules dendritiques libèrent du glutamate pour communiquer à la synapse immunologique

**Pierre Affaticati^{a,b}, Olivier Mignen^a, Florence Jambou^a, Jéril Degrouard^c,
Danielle Jaillard^c, Isabelle Klingel-Schmitt^a, Thierry Capiod^d,
Sylvia Cohen-Kaminsky^{a,*}**

^a CNRS UMR 8078, IPSC-IFR 13, Université Paris XI, Hôpital Marie Lannelongue, 92350 Le Plessis Robinson

^b CNRS INAF, IFR 144, 91198 Gif sur Yvette cedex

^c CNRS UMR 8080, IFR 144, Université Paris XI, 91405 Orsay cedex

^d INSERM U 800, UFR de Biologie Université Lille 1, 59665 Villeneuve d'Ascq cedex

Les cellules dendritiques (DC) sont les principales cellules présentant l'antigène aux lymphocytes T. Elles sont nécessaires à la sélection et à l'activation des lymphocytes T. Nous avons mis en évidence un rôle des récepteurs au glutamate exprimés par des lymphocytes du thymus dans un modèle ex-vivo de sélection négative thymique. Dans ce modèle, des synapses immunologiques sont reconstituées entre des thymocytes de souris transgénique HNT/TCR fraîchement isolées et des cellules dendritiques pulsées avec l'antigène spécifique. Des antagonistes des récepteurs au glutamate modulent la signalisation calcique du thymocyte, générée lors du contact spécifique avec la cellule dendritique. Dans la mesure où le milieu utilisé dans ces expériences est dépourvu de glutamate, d'où provient alors le glutamate impliqué dans cette signalisation ?

En utilisant la méthode quantitative de marquage à l'or colloïdal post-inclusion avec des anticorps spécifiques, nous montrons que dans le couple DC/thymocyte les DC expriment fortement le glutamate. De plus, les DC expriment les transporteurs vésiculaires spécifiques du glutamate VGlut1 et VGlut2 comme l'indique le marquage punctiforme observé en microscopie confocale. Le marquage à l'or colloïdal de VGlut2 révèle des structures vésiculaires d'environ 100nm en accord avec les données de la littérature concernant les vésicules de glutamate dans le neurone ou l'astrocyte. La mesure en vidéo-imagerie du glutamate indique que des DC isolées sont capables de libérer rapidement du glutamate de manière Ca^{2+} dépendante avec un mécanisme qui semble impliquer les stocks internes de calcium du réticulum endoplasmique. De plus, les DC expriment des protéines de la famille SNARE, notamment VAMP2 et Synaptotagmine 1 qui sont des composants indispensables de la machinerie protéique d'exocytose. En microscopie électronique, Synaptotagmine 1 et VGlut2 co-localisent au sein de structures de type vésicule suggérant qu'il existe dans la cellule dendritique un compartiment vésiculaire compétent pour l'accumulation et l'exocytose du glutamate. Enfin, l'utilisation d'agents interférant avec la libération du glutamate comme le Riluzole ou la Bafilomycine A1 diminue l'apoptose induite lors du contact T/DC, suggérant un rôle du glutamate comme nouvel élément de communication à la synapse immunologique. Le glutamate ainsi libéré par la DC pourrait agir localement à la synapse immunologique en se fixant sur les récepteurs au glutamate fonctionnels du lymphocyte T.

Les signaux physiologiques conduisant à cette libération, en cours d'investigation, sont probablement consécutifs à la formation de la synapse et donc antigène-dépendant; leur identification devrait permettre de mieux comprendre la transmission glutamatergique à la synapse immunologique. Notre travail pourrait avoir des retombées sur la compréhension des interrelations entre système nerveux et système immunitaire et sur la modulation de la réponse immune adaptative.