

Médaille d'or du CNRS 2011

Jules Hoffmann

Biologiste, spécialiste de l'immunité des insectes

Conférence de presse
22 septembre 2011

DOSSIER DE PRESSE



Contact presse

Elsa Champion | T 01 44 96 43 90 | elsa.champion@cnrs-dir.fr

Sommaire

- Invitation presse
- Communiqué de presse :
Médaille d'or du CNRS 2011 : Jules Hoffmann, biologiste, pionnier dans l'étude de l'immunité chez les insectes
- Portrait de Jules Hoffmann : **Plus de 50 ans de recherches sur les insectes**
- *Curriculum Vitae*
- L'apport de l'étude des insectes aux sciences du vivant : extrait de l'allocution prononcée le 19 juin 2007 par Jules Hoffmann à l'Académie des sciences
- Le laboratoire CNRS « Réponse immunitaire et développement chez les insectes »
- Communiqués de presse :
 - 12 décembre 2001 : « De la drosophile à l'homme : même combat immunitaire »
 - 23 décembre 2003 : « Une drosophile, 13 600 gènes, trois protéines de détection des infections nécessaires à l'activation de sa réponse immunitaire »
 - 2 janvier 2007 : « Un nouveau mécanisme de détection des infections microbiennes »
- Les médaillés d'or du CNRS



www.cnrs.fr

INVITATION PRESSE - ATTENTION : Sous embargo jusqu'au jeudi 22 septembre 2011 à 16h00

Alain Fuchs, président du CNRS,
et **Joël Bertrand**, directeur général délégué à la science du CNRS,
ont le plaisir de vous convier à une conférence de presse au de présentation du lauréat de la

Médaille d'or du CNRS 2011 :

Jules Hoffmann,
Biologiste, spécialiste de l'immunité des insectes

Jeudi 22 septembre, à 15H00
CNRS – 3, rue Michel-Ange - Paris 16^e

Directeur de recherche émérite au CNRS, Jules Hoffmann a consacré sa carrière à l'endocrinologie et à l'immunologie des insectes, en particulier à l'étude des réactions antibactériennes et antifongiques de la drosophile. En montrant la grande conservation des mécanismes de défense innée entre l'insecte et l'homme, les recherches du laboratoire de Jules Hoffmann ont largement contribué au regain de l'intérêt des immunologistes pour ce domaine. Ces travaux s'étendent actuellement aux réactions antivirales de la drosophile et aux défenses antiparasitaires de l'anophèle, vecteur du paludisme.

Président de l'Académie des Sciences en 2007 et 2008, Jules Hoffmann a créé et dirigé le laboratoire du CNRS « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » à Strasbourg jusqu'en 2006 où il poursuit aujourd'hui ses travaux sur la phylogénèse de la réponse inflammatoire.

Contact

Presse CNRS | Elsa Champion | T. 01 44 96 43 90 | elsa.champion@cnrs-dir.fr



www.cnrs.fr

COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 22 SEPTEMBRE 2011

Médaille d'or du CNRS 2011 : Jules Hoffmann, biologiste, pionnier dans l'étude de l'immunité chez les insectes

La Médaille d'or du CNRS, plus haute distinction scientifique en France, est décernée cette année à Jules Hoffmann, biologiste de renommée internationale. Directeur de recherche émérite au CNRS et professeur à l'Université de Strasbourg, Jules Hoffmann a consacré ses travaux à l'étude des mécanismes génétiques et moléculaires responsables de l'immunité innée¹ chez les insectes. Ses nombreuses découvertes dans le domaine ont fait émerger une vision nouvelle des mécanismes de défense que les organismes, des plus primitifs jusqu'à l'homme, opposent aux agents infectieux. Président de l'Académie des Sciences en 2007 et 2008, Jules Hoffmann a créé et dirigé le laboratoire CNRS « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » installé à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS à Strasbourg où il poursuit toujours ses travaux avec ses collaborateurs.

Né au Luxembourg en 1941, Jules Hoffmann a effectué ses études universitaires à Strasbourg où il a obtenu une thèse de biologie expérimentale. Il entre au CNRS en 1964 puis crée le laboratoire CNRS "Réponse immunitaire et développement chez les insectes" qu'il a dirigé jusqu'en 2006. Ce laboratoire fait partie de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS dont il a été également directeur de 1994 à 2006.

Au début de sa carrière, Jules Hoffmann s'est intéressé, avec ses collaborateurs, au rôle des hormones stéroïdes sur le développement et la reproduction des insectes. Menées à l'interface entre la chimie et la biologie, ses recherches ont porté sur la voie de biosynthèse, le métabolisme et les rôles de l'ecdysone, l'hormone contrôlant la mue des insectes. Ces travaux ont conduit à la découverte d'un apport maternel d'ecdysone à l'embryon.

À partir de la fin des années 80, Jules Hoffmann a initié plusieurs séries d'études cruciales faisant de la drosophile (ou mouche du vinaigre) un modèle de recherche de l'immunité innée¹. Avec ses collègues, il s'est tout particulièrement intéressé aux réponses antibactériennes et antifongiques. Les chercheurs du laboratoire ont découvert et caractérisé une vingtaine de peptides antimicrobiens chez la drosophile puis ont analysé l'expression des gènes de ces peptides au cours de la réponse immunitaire. Parmi ces peptides antimicrobiens, certains sont retrouvés chez les mammifères et on sait aujourd'hui que l'homme en produit des quantités élevées, notamment au niveau de la peau, du tube digestif et des reins.

¹ L'immunité innée est un mécanisme de défense antimicrobien de première ligne, qui s'oppose immédiatement à des agents microbiens entrés en contact avec un organisme. Dépourvue de la spécificité particulière de l'immunité adaptative et du phénomène de mémoire à la base de la vaccination, l'immunité innée est présente chez tous les organismes vivants et joue un rôle indispensable dans l'activation de la réponse adaptative chez les vertébrés.



www.cnrs.fr

Découverte remarquable en 1996 : l'équipe de Jules Hoffmann a mis en évidence, à l'aide des outils de génétique moléculaire, le premier récepteur transmembranaire de l'immunité innée capable d'activer l'expression de gènes du système immunitaire. Ce récepteur, appelé Toll, avait été identifié initialement en Allemagne pour son rôle dans le développement embryonnaire de la drosophile.

Les travaux du laboratoire de Jules Hoffmann ont montré que le récepteur Toll est activé en réponse à une infection fongique (due à un champignon) ou bactérienne (par des bactéries de type Gram-positif). Cette infection déclenche l'activation d'une cascade de signalisation intracellulaire qui aboutit à l'expression de gènes codant notamment pour les puissants peptides antimicrobiens qui détruisent les envahisseurs fongiques ou bactériens. Des chercheurs américains (Charles Janeway à Yale), avec lesquels le groupe Hoffmann collaborait dans le cadre d'un programme « *Human Frontiers in Science* », ont recherché des homologues chez l'homme. Un an plus tard fut établie l'existence d'une famille de récepteurs humains semblables à ceux initialement découverts dans la réponse antifongique de la drosophile. Baptisés *Toll Like Receptors* (TLR), ces récepteurs humains participent à l'activation et à l'amplification de la réponse immunitaire spécifique, adaptative, qui caractérise les vertébrés.

Les chercheurs du laboratoire de Jules Hoffmann ont découvert l'existence d'une deuxième voie de réponse immunitaire chez la drosophile répondant essentiellement à des infections par des bactéries de type Gram-négatif. Cette voie (appelée IMD pour *Immune Deficiency*) est distincte de celle des récepteurs Toll/TLR et est proche de la voie du *tumor necrosis factor* (TNF)² de l'homme.

En montrant la grande conservation des mécanismes de défense innée entre l'insecte et l'homme, les travaux initiés par Jules Hoffmann et ses équipes ont conduit à réévaluer le rôle de l'immunité innée chez les mammifères, participant largement au regain d'intérêt pour ce domaine négligé de l'immunologie. Les études sur l'immunité chez les insectes ont eu des répercussions importantes et les recherches menées au laboratoire "Réponse immunitaire et développement chez les insectes" du CNRS s'étendent aujourd'hui aux réactions antivirales de la drosophile et aux défenses antiparasitaires de l'anophèle, vecteur du paludisme. De façon plus générale, le modèle drosophile a permis aux biologistes du monde entier de faire des progrès considérables non seulement en génétique du développement et en immunité innée mais également dans l'étude de certaines pathologies humaines ou dans la compréhension des phénomènes de mémoire, de comportement, de sommeil, de nutrition.

Président de l'Académie des sciences française en 2007 et 2008, Jules Hoffmann est également membre des Académies des sciences des États-Unis, d'Allemagne et de Russie. Il a reçu de nombreux prix prestigieux comme dernièrement le Prix Rosenstiel pour l'Immunité (2010), le Prix Keyo de Médecine (2011), le Prix Gairdner 2011 en sciences médicales, et le Prix Shaw 2011 en sciences du vivant et médecine. Jules Hoffmann est également Chevalier de la Légion d'Honneur.

² Le TNF (*tumor necrosis factor*) est une cytokine inflammatoire indispensable à la défense immunitaire contre des pathogènes. Les cytokines sont des molécules jouant le rôle de médiateur cellulaire.



www.cnrs.fr



© Pascal Disdier/CNRS Photothèque

Contact

Presse CNRS | Elsa Champion | T. 01 44 96 43 90 | elsa.champion@cnrs-dir.fr



www.cnrs.fr

MEDAILLE D'OR DU CNRS 2011 - Portrait

Plus de 50 ans de recherches sur les insectes

Jules Hoffmann ne manque ni d'humour, ni d'humilité. Ce biologiste français d'origine luxembourgeoise, connu et récompensé dans le monde entier pour ses travaux sur le système immunitaire inné des insectes, raconte volontiers que lors de son élection à la présidence de l'Académie des sciences en 2006, un confrère physicien à qui il disait travailler sur les insectes a souri en disant : « *Quel type de travail peut-on faire sur les insectes, à part développer des insecticides ?* »

De fait, qui aurait cru, lorsque le jeune étudiant en sciences naturelles à l'Université de Strasbourg décide de faire sa thèse sur les mécanismes de défense antimicrobiens des insectes, qu'il allait, avec ses équipes, contribuer à révolutionner la compréhension du système immunitaire inné - y compris de l'homme lui-même ?

Soufflé par un professeur de l'université de Strasbourg, Pierre Joly, qui l'embauchera ensuite dans son laboratoire, ce choix de thèse n'est pas dû au hasard. Adolescent, Jules Hoffmann courait la campagne luxembourgeoise avec son père, professeur de sciences naturelles au lycée, pour répertorier les insectes rencontrés. Une passion familiale qui l'amène à publier dès l'âge de 17 ans son premier article sur les criquets luxembourgeois dans les « Archives grand-ducales des sciences », et qu'il sait argumenter avec flamme : « *avec deux millions d'espèces décrites, les insectes représentent 90% des espèces animales. Leur interaction avec l'homme est décisive : un tiers de l'humanité est exposé à la transmission de maladies par ceux-ci et ils détruisent chaque année un tiers des récoltes agricoles* ».

À la fin des années 60, lorsqu'il débute ses travaux comme chercheur au CNRS, l'objectif de ses recherches est simple : comprendre pourquoi et comment les insectes se défendent aussi bien contre les agressions extérieures – « *dans les laboratoires, on transplantait depuis des dizaines d'années des organes d'un insecte à l'autre sans jamais provoquer d'infections* » - et utiliser cette connaissance pour mieux les combattre.

Ses travaux au sein du laboratoire du professeur Joly dont il prendra la succession en 1978, le conduisent d'abord à s'intéresser au système endocrine du criquet migrateur. « *En irradiant un organe qui produisait des cellules sanguines, j'ai découvert que non seulement son système immunitaire s'effondrait, ce qui conduisait à la septicémie, mais aussi que son cycle de mue était stoppé.* » Une hormone impliquée dans le développement du criquet, l'ecdysone, est plus particulièrement impliquée dans cet effet : produite par biosynthèse, elle est constituée à partir de substances présentes dans les végétaux.

« *Avec le recul, il m'arrive de regretter d'avoir délaissé pendant toutes ces années les mécanismes antimicrobiens pour l'endocrinologie. D'un autre côté, ces recherches ont apporté argent et contrats au laboratoire !* », reconnaît Jules Hoffmann qui se souvient avoir été accueilli avec chaleur dans l'ex-Union soviétique, en proie à des problèmes de contrôle de populations d'insectes ravageurs.



Ce n'est qu'à la fin des années 80 que le groupe de Jules Hoffmann décide d'abandonner l'étude du système endocrine des insectes et de se consacrer à 100% aux mécanismes de défense contre les bactéries et les champignons. Un autre choix stratégique est effectué : celui d'utiliser la mouche drosophile, plus facile à faire muter sur le plan génétique. La première priorité est d'identifier les familles de peptides antimicrobiens, ces substances que la mouche produit pour se défendre contre les agressions. *« Pour identifier avec les méthodes physico-chimiques de l'époque certaines des molécules actives, nous avons dû piquer et infecter près de 100.000 mouches !, se souvient le biologiste. La science est aussi affaire de main-d'œuvre... »*. La suite logique était de chercher comment ces peptides étaient produits. Et c'est alors que la surprise tombe, en 1996. *« Avec deux autres collègues, Bruno Lemaitre et Jean-Marc Reichhart, nous avons réussi à montrer que le récepteur Toll, déjà connu pour son implication dans le développement de l'axe dorso-ventral de la mouche, jouait un rôle central dans le fonctionnement de l'immunité innée de la drosophile, en permettant d'identifier l'agresseur et de déclencher la réponse anti-microbienne. »*

L'article, paru dans *Cell*, fait l'effet d'une déflagration. *« Les spécialistes de l'immunologie chez les mammifères, qui suivaient nos travaux depuis quelques années, se sont mis à chercher s'il existait des récepteurs Toll également dans ce groupe. »*¹ Deux ans plus tard, plusieurs récepteurs « Toll-like receptors » (TLRs) sont identifiés chez l'homme. Mieux : on découvre qu'ils sont, chez les mammifères, rien moins que le système d'alarme qui déclenche le système immunitaire adaptatif !

« C'est une jolie histoire, commente Jules Hoffmann. Au départ, tout ce que nous voulions, c'était comprendre comment l'insecte se défend et bloquer ses défenses pour le neutraliser. Grâce à la drosophile, on a pu apporter en quinze ans des éléments nouveaux et importants sur l'immunité innée qui concernent tous les grands groupes animaux, y compris l'homme, chez qui ce sujet était très peu étudié. » Une percée qui le conduira, le 28 septembre, à recevoir à Hong Kong le prix Shaw, aussi appelé le « Nobel d'Asie », avec ses confrères américains Medzhitov et Beutler. Et qui explique pourquoi le CNRS lui décerne sa médaille d'or 2011...

Ce n'est pas la seule belle histoire que les insectes ont occasionnée dans la vie de Jules Hoffmann. C'est en effet au laboratoire qu'il a rencontré son épouse, Danièle Hoffmann, alors technicienne. Après avoir repris ses études, et passé une thèse sous sa direction, elle est devenue l'une de ses proches collaboratrices, et lui a donné deux enfants, nés en 70 et 74. Les insectes, une véritable histoire de famille...

¹ Note : en plus de son système immunitaire adaptatif (avec ses cellules dédiées, les lymphocytes), chaque mammifère dispose d'un système immunitaire inné.



www.cnrs.fr

MEDAILLE D'OR DU CNRS 2011 – Curriculum Vitae

Jules Alphonse HOFFMANN

Nationalité Française

Né le 2 août 1941 à Echternach au Luxembourg

Marié, père de deux enfants

Etudes

Baccalauréat, Luxembourg - 1960.

Doctorat ès Sciences Naturelles, Luxembourg - 1963.

Doctorat d'État, Université de Strasbourg - 1969

Fonctions principales

Actuellement :

- > Directeur de recherche de classe exceptionnelle (émérite depuis 2009)
- > Professeur Conventionné à l'Université de Strasbourg

Fonctions Antérieures :

- > Membre du Conseil d'administration du CNRS (2006-2009)
- > Vice-Président (2005-2006) puis Président de l'Académie des Sciences à Paris (2007-2008)
- > Directeur du laboratoire CNRS "Réponse Immunitaire et Développement chez les Insectes" (1978-2005)
- > Directeur de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS (1993-2005)
- > Assistant-délégué à la Faculté des Sciences de l'Université de Strasbourg – 1963
- > Chercheur au CNRS depuis 1964

Autres fonctions exercées :

- > Président du Conseil du département des sciences de la vie du CNRS (1999-2000)
- > Membre du Conseil du département des sciences de la vie du CNRS (1983-91 puis 1995-2000)
- > Membre du *Steering Committee du Center of Excellence of Insect Science*, Tsukuba, Japon (1996-2001)
- > Président de la section biologie du développement et de la reproduction du Comité national du CNRS (1995-2000)
- > Membre du Conseil supérieur de la recherche et de la technologie, Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (1994-1997)
- > Membre du Jury Senior de l'Institut Universitaire de France (1994-95)
- > Directeur du DEA de Biologie cellulaire et moléculaire de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (1990-2002)
- > Membre de la Commission des réseaux des centres d'excellence du Canada (1989-1992)
- > Président de la Section biologie des organismes et biologie du développement du Comité national du CNRS (1983-1991)
- > Directeur du Laboratoire de biologie générale, Institut de Zoologie (1978-1993)

Stage post-doctoral

Laboratoire de biochimie de l'Université de Marburg (RFA), Prof. P. Karlson, 1973-1974.



www.cnrs.fr

Distinctions : Jules Hoffmann est membre de...

- ... l'Académie des Sciences des États-Unis, élection en 2008
- ... l'Académie des Sciences de Russie, élection en 2006
- ... l'*American Academy of Arts and Sciences*, élection en 2003
- ... l'*European Molecular Biology Organization* (EMBO), élection en 1995
- ... *Academia Europaea*, élection en 1993
- ... l'Académie des Sciences, Paris, élection en 1992
- ... l'Académie des Sciences d'Allemagne, élection en 1987
- ... l'Institut Grand-Ducal des Sciences, Luxembourg, élection en 1965

Prix

- > Prix Shaw, 2011
- > Prix International Gairdner, 2011
- > Prix Keio pour les Sciences Médicales, 2010
- > Prix Lewis Rosenstiel, 2010
- > Prix Balzan sur l'Immunité Innée, 2007
- > Dr honoris causa med., Munich, 2006
- > Prix d'Immunologie Robert Koch, Berlin, 2004.
- > Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, 2004.
- > Prix William B. Coley for Basic Research in Immunology, Cancer Research Institute, USA, 2003
- > Prix Antoine Lacassagne du Collège de France, 2000.
- > Grand Prix Joannidès, Académie des Sciences, Paris, 1991
- > Prix Scientifique franco-allemand Alexander von Humboldt, 1984.
- > Prix Pergamon, 1980.
- > Prix Sandoz-Wander, 1978.

Activités de valorisation

- > Créateur de l'Entreprise EntoMed (1999-2007) visant à développer de nouveaux antibiotiques à partir de peptides antimicrobiens d'insectes (installée à Illkirch-Graffenstaden, 42 employés en 2005)
- > Membre du Conseil de partenariat avec les entreprises du CNRS (1999-2002)

Missions à l'étranger

Missions avec conférences dans les pays suivants : Suède (8 fois), Danemark (3 fois), Allemagne (20 fois, six mois en tout), Irlande (2 fois), Pays-Bas (10 fois), Royaume-Uni (15 fois, deux mois en tout), Russie (6 fois), Autriche, Italie (10 fois), Espagne (6 fois), Suisse (10 fois), Luxembourg (4 fois), Israël (8 fois), Chine (12 fois, deux mois en tout), Japon (15 fois, 2 mois en tout), Brésil, États-Unis (40 fois, dix mois en tout), Canada (8 fois, un mois en tout), Grèce (5 fois)



www.cnrs.fr

MEDAILLE D'OR DU CNRS 2011

Le Monde des insectes, son importance pour l'Homme et l'apport de l'étude des insectes aux sciences du vivant.

Extrait de l'allocution prononcée le 19 juin 2007 par Jules Hoffmann, alors président de l'Académie des sciences sous la Coupole.

[...] Permettez-moi de commencer par un aspect personnel. Je suis zoologiste de vocation. Le dernier Président zoologiste de notre Académie fut Pierre Paul Grassé, il y a exactement 40 ans. Pierre-Paul Grassé était un ami de mon père, lui-même zoologiste à Luxembourg, et avait été le patron de mon propre directeur de thèse, Pierre Joly, professeur à Strasbourg et correspondant de notre Académie. Ces trois scientifiques ont mené leurs principales recherches sur les insectes et je désire par cet exposé leur rendre un hommage reconnaissant et affectueux.

J'ai en effet choisi de vous parler du Monde des Insectes, de son importance pour l'Homme, et des progrès remarquables que les études sur les insectes ont permis de faire aux Sciences du Vivant. Ce faisant, j'ai aussi envie d'éclairer un bon ami physicien de l'Académie qui m'a demandé lors de mon élection à la Présidence de notre Compagnie : « Quel type de travail peut-on faire sur les insectes, à part développer des insecticides ? »

Les insectes sont apparus à l'ère primaire, il y a à peu près 420 millions d'années. Ils ont connu plusieurs radiations importantes et certains ont atteint des tailles impressionnantes. Ainsi des libellules qui volaient au-dessus des marais au Carbonifère avaient l'envergure d'un aigle d'aujourd'hui. La spéciation au sein du groupe des insectes n'a de parallèle dans aucun autre groupe animal : près de 2 millions d'espèces sont actuellement décrites, ce qui représente 90 % de toutes les espèces animales connues. Pour quelle raison ce groupe a-t-il eu un tel succès dans le domaine de la spéciation ? Pour répondre à cette question fondamentale de l'Évolution, nous sommes malheureusement réduits pour l'instant à des hypothèses.

Les insectes présentent d'immenses diversités de formes et de comportements et occupent toutes les niches écologiques sur terre. Leurs interactions avec l'Homme, auxquelles je me limiterai ici, sont cruciales dans au moins trois domaines.

D'abord par le biais du transport du pollen, les insectes permettent la fécondation des nombreuses plantes, et jouent ainsi pour la plupart des cultures végétales un rôle déterminant, qui est estimé par les économistes à des dizaines de milliards d'Euros par an. D'autre part, par la consommation primaire de matières végétales et animales en décomposition, les insectes jouent un rôle écologique de toute première importance.

Dans un registre négatif, le tiers des récoltes humaines sont détruites par les insectes. Cependant, le nombre d'espèces d'insectes responsables de ces destructions est étonnamment faible et estimé à 300 environ – à comparer avec le chiffre de 2 millions d'espèces !



www.cnrs.fr

Un troisième volet important de l'interface Insectes-Homme découle de la capacité qu'ont développé de nombreux insectes à se nourrir du sang d'autres animaux. La conséquence la plus grave pour l'Homme est que certains insectes hématophages sont vecteurs de parasites, bactéries ou virus. On estime que le tiers de l'humanité souffre directement de maladies résultant de ces transmissions par les insectes, ou est en situation de risque immédiat. Plusieurs millions de décès par an sont ainsi causés et des morbidités invalidantes touchent des centaines de millions d'hommes. Là encore on est surpris, au vu de la grande diversité des insectes, de noter qu'une dizaine d'espèces seulement posent un réel problème de transmission de maladies.

En fait, la vaste majorité des insectes jouent un rôle extrêmement bénéfique pour l'Homme et seul un très faible nombre (moins de 400 espèces sur 2 millions) posent des problèmes, il est vrai, souvent gravissimes. D'où ma conviction qu'une de nos priorités doit être le développement de méthodes aptes à combattre de façon ciblée ces espèces et de respecter les deux millions d'autres espèces. Dans le cas précis de la protection de certaines plantes vis-à-vis des insectes, le développement d'organismes génétiquement modifiés (OGM) est un des outils auxquels il ne faudra sûrement pas renoncer, mais dont il faudra mieux expliquer les intérêts écologiques à nos concitoyens.

Je voudrais maintenant vous parler des progrès remarquables que l'étude de modèles insectes a permis de faire dans de nombreux domaines des Sciences du Vivant. Je me limiterai au modèle le plus connu, la drosophile ou mouche du vinaigre, dont l'étude fut introduite en 1910 par l'Américain Thomas Morgan, qui a reçu le Prix Nobel en 1933. Partant de l'isolement de mouches mutantes pour la couleur des yeux, Morgan et collaborateurs ont développé des outils génétiques raffinés qui leur ont permis d'établir les premières cartes génétiques et de proposer la théorie chromosomique de l'hérédité. D'autres chercheurs, dont l'Américain Edward Lewis, étudiaient des mutations spontanées chez des mouches qui changeaient complètement la destinée de certaines parties de leur corps, faisant apparaître par exemple, des pattes à la place des antennes. On parle de mutations « homéotiques ».

On s'était rendu compte à l'époque que l'irradiation aux rayons X ou l'administration par la nourriture de mutagènes chimiques, induisent des anomalies du développement. Ces recherches ont été révolutionnées dans les années 1970-80 par l'avènement des méthodes de la biologie moléculaire qui ont permis pour la première fois d'identifier les gènes mutés. Ceci a entre autre conduit à développer chez la drosophile la méthode des cribles génétiques dont les résultats sont inestimables pour la biologie. Rappelons que les mouches du vinaigre sont de petite taille, à courte durée de génération et faciles à élever en masse à faible coût. En administrant avec la nourriture un mutagène chimique, on induit au hasard de multiples mutations chez les mouches qui affectent par exemple leur développement, leur comportement, leur reproduction ou leurs défenses immunitaires. On sélectionne ensuite, en fonction de la thématique étudiée, les mouches qui présentent des mutations (des anomalies) et grâce aux techniques de la génétique moléculaire on identifie les gènes qui ont été mutés et on fait une étude fonctionnelle de ces gènes sur les mouches vivantes.

La première grande percée biologique basée sur ces approches chez la mouche fut le déchiffrement des mécanismes moléculaires du développement qui mènent de l'oeuf fécondé à un organisme multicellulaire complexe. De nombreuses études faites sur divers modèles animaux, en particulier le xénope, le poulet et la souris, avaient admirablement décrit les diverses étapes du développement.



www.cnrs.fr

D'autre part, des expériences sophistiquées de transplantations avaient établi les interactions entre les diverses régions de l'embryon lors de sa différenciation. Cependant, les méthodes biochimiques ne permettaient pas d'identifier les facteurs qui contrôlent ces processus. C'est vers 1980, qu'en Allemagne, Christiane Nüsslein-Volhart et Erich Wieschaus mirent en route des cribles de mutagenèse chez la drosophile dans le but d'identifier génétiquement les facteurs responsables du développement de la mouche. Ces cribles ont été extrêmement fructueux et au bout de quelques années, les biologistes ont commencé à comprendre les mécanismes moléculaires qui déterminent dans l'oeuf fécondé la mise en place de l'axe antéro-postérieur et de l'axe dorso-ventral. Les mêmes études ont identifié les facteurs qui conduisent les différentes zones de l'embryon à s'individualiser en segments et les facteurs qui orientent les divers segments vers des destinées particulières, par exemple tête, thorax ou abdomen. On a également compris quelles instructions moléculaires faisaient pousser une antenne dans telle région et une patte ou aile dans une autre région. De ces travaux a émergé pour la première fois une image cohérente des processus génétiques, moléculaires et cellulaires qui concourent au développement d'un organisme multicellulaire. Ce fut une véritable révolution qui valut à Christiane Nüsslein-Volhart et Erich Wieschaus le Prix Nobel en 1996, en association avec Edward Lewis déjà cité à propos des gènes homéotiques.

En très peu de temps, de nombreuses équipes à travers le monde ont montré que pratiquement tous les gènes impliqués dans le développement de la drosophile ont des homologues chez les mammifères et chez l'Homme et jouent des rôles semblables dans le développement de ces groupes. Ceci a mis en évidence la grande conservation au cours de l'évolution des molécules et des mécanismes qui contrôlent l'embryogenèse et la différenciation chez les organismes multicellulaires. Qui plus est, il est apparu que des mutations souvent subtiles dans des gènes du développement pouvaient modifier le plan d'organisation d'un groupe d'animaux et donner naissance à des formes zoologiques nouvelles. Ces notions ont conduit à l'émergence d'une nouvelle discipline, appelée Évolution-Développement, dans laquelle s'est distingué notre regretté confrère André Adoutte.

Si l'apport de la drosophile a été monumental pour notre compréhension de la génétique du développement, d'autres domaines ont également grandement bénéficié de l'étude de ce modèle. Ayant le privilège de parler devant vous, j'aimerais évoquer le domaine auquel notre laboratoire à Strasbourg a contribué, à savoir les défenses antimicrobiennes. Les insectes se défendent remarquablement bien contre les infections, notamment par la production de puissants peptides antimicrobiens à large spectre d'activité contre les bactéries et les champignons. Initialement découverts chez les papillons par des chercheurs suédois et chez les mouches par notre groupe, ces peptides antimicrobiens ont ensuite été trouvés chez les mammifères et nous savons aujourd'hui que l'Homme produit des quantités élevées de peptides antimicrobiens, notamment au niveau de la peau, du tube digestif et des reins. La conservation de ces substances de défense est parfois étonnante : en 1994, nous avons identifié chez la drosophile un peptide actif contre les champignons filamenteux que nous avons appelé drosomycine : or, des collègues hollandais ont recherché récemment si l'Homme produit une molécule homologue et ont effectivement trouvé que dans notre peau nous produisons une molécule toute semblable, désormais appelée drosomycine-like humaine, qui nous protège contre les champignons filamenteux.

Les études sur l'immunité des insectes ont eu d'autres répercussions importantes. Permettez-moi de situer cette problématique en quelques mots. Nous nous défendons contre les agressions microbiennes par deux



www.cnrs.fr

types de réponses : la première, qui est commune avec la drosophile, est une défense immédiate et générale, dépourvue de spécificité par rapport au germe infectant et dépourvue de mémoire. Il s'agit de l'immunité innée, un domaine qui était assez mal connu il y a dix ans. Le deuxième type de réponse, absente chez la drosophile, est appelé immunité adaptative ; cette réponse a par contre une facette spécifique dirigée contre chaque microbe agresseur et est douée du phénomène de mémoire, ce qui permet entre autres les vaccinations. Les cellules responsables de ce deuxième type de réponse sont les lymphocytes dont certains produisent les anticorps. Différents arguments portaient à penser au début des années 90 que l'immunité adaptative, si cruciale pour nos propres défenses anti-infectieuses, avait besoin d'être puissamment activée par des signaux provenant de la réponse innée. Cependant, on ignorait totalement les mécanismes par lesquels les cellules de l'immunité innée (essentiellement les cellules dendritiques et les macrophages) pouvaient à la fois reconnaître l'infection microbienne et en réponse émettre des signaux activateurs pour l'immunité adaptative. En fait un pan crucial de la défense anti-infectieuse des mammifères et de l'Homme restait dans l'obscurité. C'est en nous intéressant, chez la drosophile, au contrôle de l'expression du gène qui code pour le peptide antifongique drosomycine que nous avons découvert, à l'aide des outils de génétique moléculaire, le premier récepteur transmembranaire de l'immunité innée qui satisfait aux deux conditions que je viens de nommer : reconnaître un agent infectieux, et, en réponse, activer la transcription de nouveaux gènes permettant de monter une réponse immunitaire efficace. Ce récepteur avait initialement été décrit par Nüsslein-Volhart pour son rôle dans le développement embryonnaire précoce et avait reçu le nom de Toll. Nous avons montré qu'une mutation perte de fonction de Toll abolit de façon spectaculaire la défense antifongique de la drosophile. Ce résultat a amené plusieurs équipes, avec lesquelles nous collaborions, à rechercher des homologues chez l'Homme. Deux ans plus tard, il était démontré qu'il existe une famille de récepteurs humains semblables à ceux initialement découverts dans la réponse antifongique de la drosophile. Les récepteurs humains sont appelés pour cette raison : *Toll-like receptors*. Ces récepteurs fixent des particules des parois des microbes et activent, par des cascades de signalisation intracellulaires proches de celles trouvées chez les insectes, la transcription de nouveaux gènes. Alors que ces gènes nouvellement exprimés codent chez la drosophile pour des peptides antimicrobiens, ils codent chez les mammifères pour des cytokines et d'autres protéines stimulatrices qui activent puissamment l'immunité adaptative.

Dix ans après la découverte du rôle du récepteur Toll dans la réponse antifongique d'un insecte, nous savons désormais que nos propres défenses anti-infectieuses dépendent de l'intervention de récepteurs *Toll-like* et que ces récepteurs sont impliqués dans le processus qui mène à la vaccination. Un nouveau chapitre de l'immunologie fut ainsi ouvert ce qui est bien illustré par le fait que les récepteurs *Toll-like* ont donné lieu à plus de 7 000 publications dans les dix ans qui se sont écoulés depuis la découverte initiale du rôle de Toll dans la défense antifongique de la drosophile.

La liste des apports significatifs du modèle drosophile ne s'arrête pas à la génétique du développement et à l'immunité innée. Ainsi les premiers gènes qui sous-tendent les rythmes jour et nuit chez les animaux ont été découverts chez la drosophile par Seymour Benzer, un Associé étranger de notre Académie. Ces gènes ont été rapidement retrouvés chez la souris et l'Homme et ce domaine est actuellement en pleine expansion.

L'étude de la mémoire, du comportement, du sommeil, de la nutrition, de la croissance, pour ne citer que ces exemples, ont bénéficié et continuent de bénéficier du modèle drosophile.



www.cnrs.fr

Je terminerai en évoquant les récents développements qui font de la drosophile également un modèle pour l'étude de pathologies humaines. Je soulignerai d'abord que 75 % des gènes humains récemment impliqués dans des pathologies, ont des homologues chez l'insecte. Or, les cribles à large échelle chez la drosophile donnent un avantage significatif pour identifier rapidement l'ensemble des gènes qui jouent un rôle dans le développement d'une pathologie donnée. Ainsi les chercheurs ont créé des mouches qui expriment les gènes qui correspondent aux formes humaines anormales impliquées dans la maladie d'Alzheimer et la chorée de Huntington, pour ne citer que ces deux exemples. Ces mouches présentent des phénomènes progressifs de dégénérescence neuronale et forment des agrégats de protéines comme dans les formes humaines de ces maladies. Des cribles génétiques dits supprimeurs ont été développés sur ces mouches malades dans le but d'empêcher la maladie de s'installer ou de rétablir une situation normale. L'objectif est évidemment l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces pathologies. A travers le monde, plusieurs dizaines d'équipes de chercheurs et des entreprises de biotechnologie, utilisent actuellement la drosophile comme modèle pour l'étude de divers désordres neurologiques, de dystrophies musculaires, de déficiences cardiaques, du diabète, de certains aspects du cancer et même de l'addiction aux drogues.

J'espère avoir réussi à vous illustrer l'extrême importance que représente le grand groupe des insectes dans la communauté des êtres vivants, et notamment pour l'Homme. J'espère aussi vous avoir convaincu que l'étude des insectes a eu des conséquences capitales pour notre compréhension de mécanismes biologiques fondamentaux. Ces travaux ont également illustré de façon remarquable la conservation génétique entre les insectes et l'Homme qui s'explique bien entendu par le fait que nous descendons, par des chemins séparés certes, d'ancêtres communs. La Biologie, disait Dobzhansky, n'a de sens que vue à travers le prisme de l'Évolution. C'est pour cette raison que la mise en doute de l'Évolution auprès de jeunes générations s'apparente à mon sens à un acte intellectuellement criminel.

Les développements scientifiques que je viens de vous relater n'étaient tout simplement pas imaginables lorsque je me trouvais sur les bancs de l'Université. Il s'agit là d'une illustration, parmi d'autres, des avancées récentes spectaculaires qu'ont connues les Sciences du Vivant et dans lesquelles notre pays a souvent joué un rôle de premier plan. Je me considère particulièrement chanceux de pouvoir vivre cette période et je suis plein de confiance pour l'avenir de cette grande discipline, bien intégrée évidemment, aux autres champs de la Science.



www.cnrs.fr

MEDAILLE D'OR DU CNRS 2011

Le laboratoire du CNRS "Réponse immunitaire et développement chez les insectes"

Le laboratoire du CNRS "Réponse immunitaire et développement chez les insectes" a été créé en 1994 par Jules Hoffmann, qui l'a dirigé jusqu'en 2006. Il est l'un des trois laboratoires de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Institut fédératif du CNRS localisé sur le campus central de l'Université de Strasbourg, que Jules Hoffmann a également dirigé durant la même période.

La recherche de ce laboratoire se concentre sur l'étude des bases moléculaires et cellulaires de la défense antimicrobienne des invertébrés en utilisant comme modèles, la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster* et le moustique *Anopheles gambiae*. Depuis une dizaine d'années, ces modèles ont été développés pour l'étude du système immunitaire inné et des mécanismes de lutte contre les pathogènes ou les parasites, comme *Plasmodium*, responsable de la malaria.

La réaction de défense contre les infections est basée sur le système immunitaire inné qui active la réponse immunitaire adaptative chez les vertébrés. A partir de notre découverte du rôle du récepteur Toll dans la réponse antifongique, qui a permis l'identification de la famille des *Toll-like receptors* (TLRs) chez les mammifères, de nombreux travaux ont maintenant établi la drosophile comme modèle d'étude de la réponse immunitaire innée.

Ce système immunitaire inné de la drosophile est basé sur une triple composante, cellulaire, humorale et épithéliale. Il s'y ajoute des mécanismes d'activation de cascades de protéases déclenchés par la blessure et contrôlés par des serpins, conduisant à la mélanisation de la plaie et la coagulation du sang autour de celle-ci. La réponse humorale de la drosophile comprend la synthèse rapide et la sécrétion dans le sang d'une batterie de peptides antimicrobiens à large spectre d'action, actifs aussi bien contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif que contre les champignons. L'expression de ces peptides dépend de deux voies de signalisation intracellulaires indépendantes, les voies Toll et IMD qui toutes les deux activent des facteurs de transcription de la famille NF- κ B.

Le site Internet du laboratoire : <http://www-ibmc.u-strasbg.fr/ridi/>



www.cnrs.fr

COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 12 DECEMBRE 2001

De la drosophile à l'homme : même combat immunitaire

La drosophile ou mouche du vinaigre est un modèle de choix pour disséquer les mécanismes moléculaires de l'immunité des invertébrés. Les résultats obtenus par Jules Hoffmann et son équipe « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » (CNRS – Strasbourg), publiés dans *Nature* le 13 décembre 2001, mettent en évidence le rôle des peptides microbiens (protéine de reconnaissance du peptidoglycane ou PGRP) dans la réponse immunitaire de l'insecte. La présence des gènes homologues des PGRP chez les vertébrés montre des similitudes de la réponse immunitaire au cours de l'évolution du règne animal.

Certaines espèces de micro-organismes sont pathogènes et peuvent induire des dérèglements biologiques importants chez l'hôte infecté et, dans certains cas, provoquer sa mort. Le maintien d'une certaine harmonie dans le monde vivant nécessite donc un équilibre entre les organismes qui cherchent à se protéger des agents infectieux et les microbes qui tentent de contourner les défenses de l'hôte. Confrontées aux mêmes grands groupes de micro-organismes (bactéries, virus, champignons, levures...), les espèces animales et végétales ont développé, au cours de l'évolution, des systèmes de défense qui leur sont propres. Si les mécanismes moléculaires mis en œuvre diffèrent, les buts à atteindre sont les mêmes. L'organisme contaminé doit dans un premier temps identifier l'agresseur, puis le neutraliser. Dépourvus de système immunitaire adaptatif présent chez les vertébrés et conduisant entre autres à la production des anticorps, les invertébrés combattent les agents infectieux seulement avec leur système immunitaire inné, produisant notamment des peptides antimicrobiens. La synthèse de ces molécules est conditionnée à une étape préalable d'identification du micro-organisme. Les molécules impliquées dans cette reconnaissance sont encore mal connues aussi bien chez les vertébrés que chez les invertébrés et la génétique de la drosophile s'est avérée un outil puissant pour les découvrir.

Les travaux de l'équipe de Julien Royet dans le laboratoire « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » ont permis d'isoler un mutant de drosophile incapable de reconnaître un certain type de bactéries pathogènes, les bactéries Gram-positives. Les drosophiles porteuses de la mutation succombent très rapidement aux infections par les bactéries Gram-positives. L'isolement de ce mutant a permis de mettre en évidence la protéine inactivée et impliquée dans le processus de reconnaissance. Des expériences *in vitro* ont démontré que cette protéine PGRP (protéine de reconnaissance du peptidoglycane), possède la capacité de se lier au peptidoglycane, un composant majeur peptidique et saccharidique de la paroi qui entoure les bactéries Gram-positives. L'étude du mécanisme de défense des mutants vis-à-vis des bactéries Gram-négatives suggère que l'hôte utilise des molécules différentes pour détecter chacune des familles de micro-organismes. La présence de protéines PGRP dans le génome humain suggère qu'une partie au moins de l'étape de reconnaissance a été conservée au cours de l'évolution. La poursuite des travaux sur la drosophile pourrait donc aussi nous éclairer sur le fonctionnement de la composante innée de notre propre système immunitaire.



www.cnrs.fr

Bibliographie

Drosophila Toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein. T. Michel | J.-M. Reichhart | J. Hoffmann and J. Royet, Nature, vol 414, (2001).

Contact

Presse CNRS | T. 01 44 96 51 51 | presse@cnrs-dir.fr



www.cnrs.fr

COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 23 DECEMBRE 2003

Une drosophile, 13 600 gènes, trois protéines de détection des infections nécessaires à l'activation de sa réponse immunitaire

Au laboratoire CNRS « Réponse immunitaire et développement chez les insectes¹ » dirigé par Jules Hoffmann, l'équipe conduite par Dominique Ferrandon se sert depuis une dizaine d'années de la génétique de la drosophile, la très commune mouche du vinaigre, pour connaître les mécanismes moléculaires de sa réponse immunitaire innée. Après avoir identifié en 2001 et 2002 le rôle des protéines PGRP-SA et PGRP-LC dans les mécanismes de reconnaissance des infections bactériennes, les chercheurs du laboratoire viennent de montrer que la protéine PGRP-SA n'agit pas seule, mais en association avec une autre molécule, GGBP1, association inattendue chez les invertébrés. Les chercheurs se sont basés sur une série d'expériences sur des mouches mutantes, étude présentée dans la revue *Science* du 19 décembre 2003.

Dépourvus du système immunitaire adaptatif des vertébrés, les invertébrés combattent les agents infectieux avec leur système immunitaire inné, en produisant notamment des peptides antimicrobiens. La synthèse de ces molécules est conditionnée à une étape préalable d'identification du micro-organisme. Chez la drosophile, la réponse immunitaire innée s'adapte selon le type de bactéries rencontrées. Il y a deux ans, les chercheurs avaient montré que la protéine PGRP-SA (protéine de reconnaissance du peptidoglycane) déclenche le processus immunitaire. En étudiant le mécanisme de défense vis-à-vis de bactéries à Gram-positif², les chercheurs ont repéré que des molécules différentes, de la famille GGBP³, détectaient également ces attaquants, déclenchant ainsi une réaction de défense appropriée (« voie Toll »).

Les chercheurs ont souhaité vérifier par expérimentation le rôle de GGBP1, molécule susceptible, d'après des données *in vitro*, de détecter les bactéries à Gram-négatif. En soumettant à l'attaque de bactéries à Gram-négatif des mouches mutantes dont l'expression de GGBP1 était inactivée, ils s'attendaient à ce que celles-ci meurent de l'infection. Or elles développent une réponse immunitaire normale. Au contraire, lors d'une infection avec des bactéries à Gram-positif, la réponse immunitaire appropriée (voie Toll) n'est pas

¹ « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » est un des trois laboratoires de l'institut fédératif « Institut de biologie moléculaire et cellulaire » de Strasbourg.

² Les bactéries sont regroupées en deux classes principales qui reflètent la composition différente de leurs parois cellulaires. Les bactéries qui retiennent le colorant de Gram (Gram-positif) ont une paroi composée essentiellement de peptidoglycane et d'acides téichoïques. Les bactéries à Gram-négatif ont une enveloppe externe constituée principalement de lipopolysaccharides (LPS).

³ GGBP : famille des Gram-negative binding protein



www.cnrs.fr

déclenchée et les mouches succombent : elles n'arrivent pas à détecter la présence de bactéries à Gram-positif. Ils ont alors eu l'idée de tester à la fois PGRP-SA, précédemment identifiée, et GNB1. En reproduisant l'expérience sur des mouches mutantes qui n'ont plus aucune des deux molécules, les drosophiles meurent de la même manière. A l'inverse, quand les protéines sont surexprimées ensemble, la réponse immunitaire est déclenchée par l'intermédiaire de la voie Toll en l'absence de toute infection.

En conclusion, ces deux molécules PGRP et GNB1 n'agissent pas seules mais ensemble pour reconnaître la même bactérie. Ces expériences montrent la complexité inattendue des processus de reconnaissance des infections mis en jeu par la réponse immunitaire innée. Des travaux futurs permettront de percer la structure biochimique du complexe entre les deux protéines.

La drosophile est un modèle privilégié dans l'étude du processus immunologique puisque son génome complet a été mis à jour en 2000 et que de nombreuses lignées mutantes existent, comme les collections de la firme américaine Exelixis, criblées par les chercheurs strasbourgeois dans le cadre d'un accord de collaboration entre cette firme et le CNRS. Par ailleurs, la présence de protéines de la famille PGRP dans le génome humain et la conservation des voies de signalisation de type Toll chez les vertébrés nous éclairent sur le fonctionnement de la composante innée de notre propre système immunitaire.



Alors que les mouches sauvages activent la voie Toll en réponse à une infection (mouche de droite), les mouches dont le gène GNB1 a été inactivé par une mutation ne peuvent pas induire cette voie (mouche de gauche). La voie Toll, dont l'activation est visualisée ici par la fluorescence verte, contrôle l'expression de petites molécules antimicrobiennes telles la Drosomycine qui combattent les infections.
© CNRS-D.Ferrandon

Bibliographie

> **Dual Activation of the Drosophila Toll Pathway by Two Pattern Recognition Receptors.** *Science in press.* V.Gobert | M.Gottar | A.Matskevich | S.Rutschmann | J.Royet | M.Belvin | J.-A.Hoffmann and D.Ferrandon. (2003).

> **The Drosophila immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein.** M.Gottar | V.Gobert | T.Michel | M.Belvin | G.Duyk | J.-A.Hoffmann | D.Ferrandon and J.Royet. *Nature* 416, 640-644. (2002).

> **The immune response of Drosophila.** J. A. Hoffmann. *Nature* 426, 33-38 (2003).

> **Drosophila Toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein.** T.Michel | J.Reichhart | J. A.Hoffmann and J.Royet. *Nature* 414, 756-759 (2001).

Contact

Presse CNRS | T. 01 44 96 51 51 | presse@cnrs-dir.fr



www.cnrs.fr

COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 2 JANVIER 2007

Un nouveau mécanisme de détection des infections microbiennes

Après avoir identifié plusieurs molécules impliquées dans la détection des infections bactériennes, une équipe du laboratoire « Réponse immunitaire et développement chez les insectes¹ » (CNRS - Strasbourg), conduite par Dominique Ferrandon², vient de mettre en évidence le rôle primordial de la protéine GGBP³ dans la détection des infections fongiques chez la drosophile. Cette découverte a révélé l'existence d'un nouveau mécanisme de détection de ces infections, basé sur la perception de l'activité pathogène des champignons. Ces résultats, publiés dans la revue *Cell* le 29 décembre 2006, ouvrent de nouvelles perspectives dans l'étude des mécanismes de reconnaissance des infections microbiennes, dans le cadre de la réponse immunitaire innée.

Propre aux vertébrés, l'immunité adaptative⁴ engendre un ensemble de récepteurs capables de reconnaître une large palette de structures chimiques. Cependant, ce système immunitaire est intrinsèquement incapable de déterminer la provenance de la molécule reconnue : appartient-elle à un microorganisme potentiellement pathogène ou au contraire à une molécule inoffensive du soi ou de l'environnement ? Seule l'immunité innée⁴ permet cette distinction cruciale. Cette dernière est mise en œuvre par une série de récepteurs, les « Pattern Recognition Receptors » capables de reconnaître des structures microbiennes spécifiques. Parmi ces récepteurs, la famille des Toll, dont le rôle est essentiel dans la réponse antifongique de la drosophile, est la plus étudiée chez les mammifères.

Cette voie est en effet déterminante pour expliciter les mécanismes liés à l'activation de la réponse immunitaire innée. A la différence des récepteurs Toll des mammifères, celui de la drosophile ne semble pas reconnaître directement les composés microbiens. Une succession de réactions protéolytiques (coupures enzymatiques réalisées par une protéase) provoque indirectement son activation. Celles-ci sont elles-mêmes déclenchées par la reconnaissance de composés microbiens portés soit par des bactéries à

¹ Le laboratoire « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » dirigé par Jean-Marc Reichhart est l'un des trois laboratoires de l'institut fédératif « Institut de biologie moléculaire et cellulaire » de Strasbourg.

² L'équipe animée par Dominique Ferrandon a obtenu le label Fondation Recherche Médicale.

³ GGBP : famille des Gram-negative binding protein / β Glucan recognition protein

⁴ L'immunité adaptative et l'immunité innée sont les deux systèmes de défense que possèdent les organismes vivants pour se protéger des agents pathogènes. Les vertébrés supérieurs possèdent ces deux réponses immunitaires, alors que les invertébrés (90% des êtres vivants) ne peuvent compter que sur l'immunité innée.



Gram-positif⁵, soit par des champignons. Dans le cas des champignons, les chercheurs ont identifié un récepteur capable de se lier aux glucanes, polymères constitutifs d'une partie de la paroi cellulaire des champignons : c'est la protéine GGBP3. Les mouches dépourvues de ce récepteur succombent aux infections fongiques. Ce récepteur jouerait un rôle analogue à celui de la dectine⁶ chez les mammifères. Rappelons que la détection précoce des infections fongiques, qui sont très dévastatrices chez les patients immunodéprimés, est un sérieux problème en médecine.

Deux voies d'activation des récepteurs Toll par les champignons

Une protéase appelée Persephone joue un rôle indispensable dans l'activation de la voie Toll par les champignons entomopathogènes. En étudiant les mutants GGBP3 et Persephone, Dominique Ferrandon et son équipe ont, de manière inattendue, révélé qu'ils ne partageaient pas le même phénotype : ils ne sont pas sensibles aux mêmes infections fongiques. Seuls les mutants GGBP3 sont sensibles aux infections par la levure *Candida albicans*. A l'inverse, seuls les mutants Persephone bloquent l'activation de la voie Toll par un champignon entomopathogène. Ces observations suggèrent l'existence d'un double système de détection des infections fongiques, l'un étant basé sur la reconnaissance des molécules structurales formant l'enveloppe des agents infectieux (via les récepteurs GGBP3), le second sur la détection de l'activité des facteurs de virulence⁷ du champignon entomopathogène. Comment se manifeste cette détection ? Le champignon sécrète d'abord des enzymes qui digèrent la carapace de l'insecte, lui permettant ainsi d'entrer dans la cavité interne. Incidemment, l'un de ces enzymes, une protéase, clive la forme précurseur de Persephone et l'active, ce qui déclenche la voie Toll. C'est donc l'activité des facteurs de virulence du pathogène qui est détectée et qui active la réponse immunitaire innée de l'hôte.

Au vu de ces résultats, les chercheurs s'interrogent sur la raison de l'apparition de systèmes alternatifs de détection des organismes pathogènes. Il est supposé que l'ensemble des « Pattern Recognition Receptors » est capable de détecter la majorité des agents microbiens. Toutefois, certains pathogènes auraient trouvé le moyen d'échapper à la reconnaissance par ce jeu de récepteurs, ce qui aurait peut-être favorisé l'émergence de ces systèmes complémentaires de perception. Enfin, compte tenu de la grande conservation des voies de signalisation de type Toll entre insectes et mammifères, une question mérite d'être creusée : le système immunitaire inné des vertébrés utilise-t-il aussi un tel système de détection des infections microbiennes ?

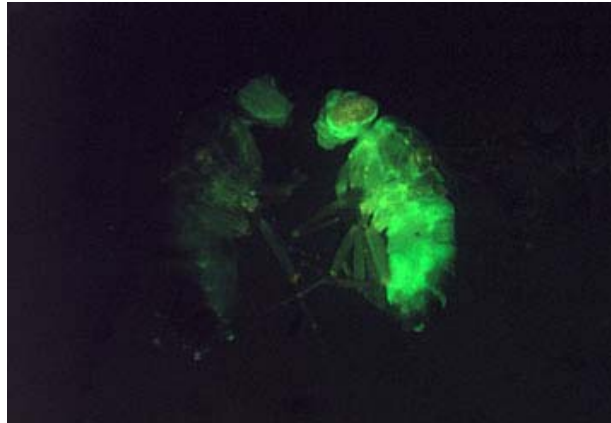
⁵ Les bactéries sont regroupées en deux classes principales qui reflètent la composition différente de leurs parois cellulaires. Les bactéries qui retiennent le colorant de Gram (Gram-positif) ont une paroi composée essentiellement de peptidoglycane et d'acides téichoïques.

⁶ Dectine : récepteur membranaire de la famille des lectines capable de se lier à des molécules sucrées, dont le β -glucane de la paroi cellulaire des champignons.

⁷ Facteurs de virulence : facteurs utilisés par les microorganismes pathogènes qui lui permettent d'envahir son hôte, notamment en détournant ou inactivant les défenses immunitaires de l'hôte



www.cnrs.fr



Alors que les mouches sauvages activent la voie Toll en réponse à une infection fongique (mouche de droite), les mouches dont le gène GNBP3 a été inactivé par une mutation (mutants GNBP3) ne peuvent pas induire cette voie (mouche de gauche). La voie Toll, dont l'activation est visualisée ici par la fluorescence verte, contrôle l'expression de petites molécules antimicrobiennes, telle la Drosomycine, qui combattent les infections.

© CNRS 2006 - D. Ferrandon

Bibliographie

Dual Detection of Fungal Infections in Drosophila via Recognition of Glucans and Sensing of Virulence Factors. M.Gottar | V.Gobert | A.A.Matskevich | J.M.Reichhart | C.Wang | T.M.Butt | M.Belvin | J.A.Hoffmann and D.Ferrandon. *Cell* 127, 1425-1437 (2006).

Contact

Presse CNRS | T. 01 44 96 51 51 | presse@cnrs-dir.fr



www.cnrs.fr

MEDAILLE D'OR DU CNRS 2011

La médaille d'or distingue chaque année, depuis sa création en 1954, l'ensemble des travaux d'une personnalité scientifique qui a contribué de manière exceptionnelle au dynamisme et au rayonnement de la recherche française.

2011 - Jules HOFFMANN (biologie)
2010 - Gérard FEREY (chimie)
2009 - Serge HAROCHE (physique)
2008 - Jean WEISSENBAACH (génétique)
2007 - Jean TIROLE (économie)
2006 - Jacques STERN (informatique)
2005 - Alain ASPECT (physique)
2004 - Alain CONNES (mathématiques) - médaille Fields 1982
2003 - Albert FERT (physique) - Nobel de physique 2007
2002 - Claude LORIUS et Jean JOUZEL (climatologie)
2001 - Maurice GODELIER (anthropologie)
2000 - Michel LAZDUNSKI (biochimie)
1999 - Jean-Claude RISSET (informatique musicale)
1998 - Pierre POTIER (chimie)
1997 - Jean ROUXEL (chimie)
1996 - Claude COHEN-TANNOUDJI (physique) - Nobel de physique 1997
1995 - Claude HAGEGE (linguistique)
1994 - Claude ALLEGRE (physique du globe)
1993 - Pierre BOURDIEU (sociologie)
1992 - Jean-Pierre CHANGEUX (neurobiologie)
1991 - Jacques LE GOFF (histoire)
1990 - Marc JULIA (chimie)
1989 - Michel JOUVET (biologie)
1988 - Philippe NOZIERES (physique)
1987 - Georges CANGUILHEM (philosophie) et Jean-Pierre SERRE (mathématiques) - médaille Fields 1954
1986 - Nicole LE DOUARIN (embryologie)
1985 - Piotr SLONIMSKI (génétique)
1984 - Jean BROSEL (physique) et Jean-Pierre VERNANT (histoire)
1983 - Evry SCHATZMAN (astrophysique)
1982 - Pierre JOLIOT (biochimie)
1981 - Jean-Marie LEHN (chimie) - Nobel de chimie 1987 et Roland MARTIN (archéologie)
1980 - Pierre-Gilles de GENNES (physique) - Nobel de physique 1991
1979 - Pierre CHAMBON (biologie)
1978 - Maurice ALLAIS (économie) - Nobel de sciences économiques 1988 et Pierre JACQUINOT (physique)



www.cnrs.fr

1977 - Charles FEHRENBACH (astronomie)
1976 - Henri CARTAN (mathématiques)
1975 - Raymond CASTAING (physique) et Christiane DESROCHES-NOBLECOURT (égyptologie)
1974 - Edgar LEDERER (biochimie)
1973 - André LEROI-GOURHAN (ethnologie)
1972 - Jacques OUDIN (immunologie)
1971 - Bernard HALPERN (immunologie)
1970 - Jacques FRIEDEL (physique)
1969 - Georges CHAUDRON (chimie)
1968 - Boris EPHRUSSI (génétique)
1967 - Claude LEVI-STRAUSS (ethnologie)
1966 - Paul PASCAL (chimie)
1965 - Louis NEEL (physique) (Nobel de physique 1970)
1964 - Alfred KASTLER (physique) (Nobel de physique 1966)
1963 - Robert COURRIER (biologie)
1962 - Marcel DELEPINE (chimie)
1961 - Pol BOUIN (physiologie)
1960 - Raoul BLANCHARD (géographie)
1959 - André DANJON (astrophysique)
1958 - Gaston RAMON (immunologie)
1957 - Gaston DUPOUY (physique)
1956 - Jacques HADAMARD (mathématiques)
1955 - Louis de BROGLIE (physique) (Nobel de physique 1929)
1954 - Emile BOREL (mathématiques)

Les portraits des médaillés d'or en ligne : <http://www.cnrs.fr/fr/recherche/prix/medaillesor.htm>