

**M/S : médecine sciences**



**DC-SIGN, un récepteur clé du bacille de la tuberculose?**  
**DC SIGN, a key-receptor of *Mycobacterium tuberculosis*?**

Ludovic Tailleux, Brigitte Gicquel and Olivier Neyrolles

Volume 19, Number 6-7, juin–juillet 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/006821ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Tailleux, L., Gicquel, B. & Neyrolles, O. (2003). DC-SIGN, un récepteur clé du bacille de la tuberculose? *M/S : médecine sciences*, 19(6-7), 658–660.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**Érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

cellulaire, et c'est toujours le centrosome (SPB) paternel qui s'oriente vers le bourgeon. De plus, des données récentes suggèrent que chacun des deux centrosomes possède une identité différente [9-11] (→).

Le centrosome a longtemps été considéré uniquement comme un centre organisateur des microtubules et du fuseau mitotique. L'idée que les centrosomes possèdent une identité propre au sein de la cellule et contrôlent des fonctions essentielles comme la distribution des facteurs de différenciation cellulaire est une étape importante vers une meilleure connaissance des mécanismes de développement et du cycle cellulaire. ♦

### Control by centrosome of asymmetric repartition of cellular components

(→) m/s  
2003, n° 3,  
p. 259

## RÉFÉRENCES

- Lambert JD, Nagy LM. Asymmetric inheritance of centrosomally localized mRNAs during embryonic cleavages. *Nature* 2002; 420: 682-6.
- Paoletti A, Bornens M. Organisation and functional regulation of the centrosome in animal cells. *Prog Cell Cycle Res* 1997; 3: 285-99.
- Bornens M. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 25-34.
- Boyd L, Guo S, Levitan D, Stinchcomb DT, Kempfues KJ. PAR-2 is asymmetrically distributed and promotes association of P granules and PAR-1 with the cortex in *C. elegans* embryos. *Development* 1996; 122: 3075-84.
- Long RM, Singer RH, Meng X, Gonzalez I, Nasmyth K, Jansen RP. Mating type switching in yeast controlled by asymmetric localization of ASH1 mRNA. *Science* 1997; 277: 383-7.
- Lu B, Ackerman L, Jan LY, Jan YN. Modes of protein movement that lead to the asymmetric localization of partner of Numb during *Drosophila* neuroblast division. *Mol Cell* 1999; 4: 883-91.
- Spana EP, Doe CQ. The prospero transcription factor is asymmetrically localized to the cell cortex during neuroblast mitosis in *Drosophila*. *Development* 1995; 121: 3187-95.
- Takizawa PA, Sil A, Swedlow JR, Herskowitz I, Vale RD. Actin-dependent localization of an RNA encoding a cell-fate determinant in yeast. *Nature* 1997; 389: 90-3.
- Segal M, Bloom K. Control of spindle polarity and orientation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Trends Cell Biol* 2001; 11: 160-6.
- Piel M, Meyer P, Khodjakov A, Rieder CL, Bornens M. The respective contributions of the mother and daughter centrioles to centrosome activity and behavior in vertebrate cells. *J Cell Biol* 2000; 149: 317-30.
- Piel M, Nordberg J, Euteneuer U, Bornens M. Centrosome-dependent exit of cytokinesis in animal cells. *Science* 2001; 291: 1550-3.

## NOUVELLE

### DC-SIGN, un récepteur clé du bacille de la tuberculose ?

Ludovic Tailleux, Brigitte Gicquel, Olivier Neyrolles

Unité de Génétique  
Mycobactérienne,  
Institut Pasteur,  
28, rue du Docteur Roux,  
75015 Paris, France.  
[neyrolle@pasteur.fr](mailto:neyrolle@pasteur.fr)

> La tuberculose reste un problème majeur de santé publique. En effet, *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de cette maladie, cause environ un million et demi de morts chaque année et l'on estime qu'un tiers de la population mondiale est porteur du bacille sous forme d'infections latentes [1].

L'appareil respiratoire constitue la principale voie d'entrée du bacille dans l'organisme, *M. tuberculosis* ayant la capacité de résister à la dégradation par les macrophages (Mf) alvéolaires, et même de se

multiplier à l'intérieur de ces cellules [2]. Pour entrer dans les Mf, *M. tuberculosis* utilise principalement le récepteur au complément de type 3 (CR3), en association avec d'autres molécules comme le CR4 et le récepteur au mannose (MR). Un autre type de cellules phagocytaires, les cellules dendritiques (CD), joue un rôle immunitaire primordial au cours de la tuberculose. Par leur localisation près des muqueuses et de la peau, elles sont idéalement placées pour rencontrer les agents infectieux et expriment à leur surface de nombreux récepteurs de phagocytose. Une

fois infectées, les CD entrent dans un processus irréversible de maturation et migrent vers les ganglions lymphatiques où elles activent les lymphocytes T naïfs qui sont spécifiques des antigènes de l'agent infectieux ingéré [3]. De nombreux pathogènes, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), exploitent les propriétés migratoires uniques des CD pour disséminer dans l'hôte vers les organes lymphoïdes secondaires, comme les ganglions lymphatiques. Il est de plus en plus clair que *M. tuberculosis* pourrait faire de même.



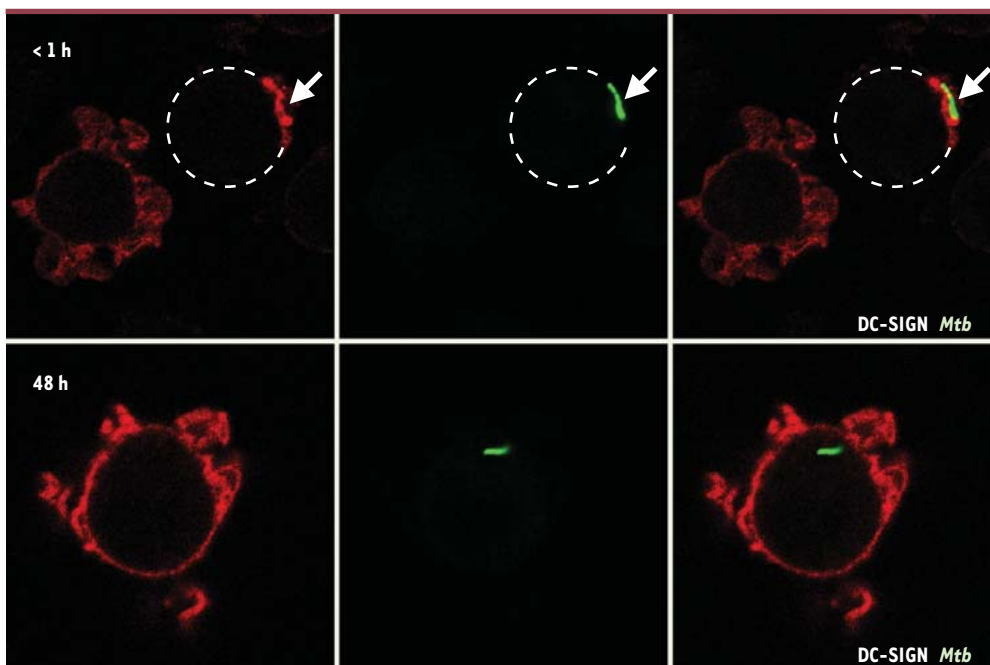
En collaboration avec les équipes de P. Lagrange et J.C. Gluckman à l'Hôpital Saint-Louis à Paris, nous avons récemment montré que *M. tuberculosis* se lie aux CD humaines par le récepteur de surface DC-SIGN/CD209 [4] (Figure 1). DC-SIGN (pour *dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin*) est une lectine de type C qui a été décrite initialement comme spécifique des CD et pouvant lier la protéine gp120 du VIH [5] (→). Les CD expriment aussi le CR3 et le MR, mais ces derniers semblent ne jouer aucun rôle dans l'attachement de *M. tuberculosis* à ces cellules. *In vivo*, plusieurs arguments suggèrent que DC-SIGN pourrait avoir un rôle important au cours de la tuberculose. En particulier, des antigènes mycobactériens ont été détectés dans des CD exprimant DC-SIGN, dans les ganglions lymphatiques de patients tuberculeux. On peut penser qu'*in vivo*, après infection et activation, les CD emportent

(→) m/s  
2000, n° 10,  
p. 1121

des mycobactéries lors de leur migration vers les ganglions lymphatiques où les bacilles pourraient persister. Une autre mycobactérie à croissance lente, la souche vaccinale *Mycobacterium bovis* BCG s'attache à DC-SIGN. En revanche des bactéries à Gram positif ou négatif, comme celles des genres *Listeria* et *Salmonella*, ainsi que des mycobactéries saprophytes telles *Mycobacterium smegmatis* ou *Mycobacterium fortuitum* ne sont pas reconnues par DC-SIGN. En collaboration avec l'équipe de G. Puzo du Cnrs à Toulouse, nous avons montré que cette spécificité de reconnaissance repose sur la nature du ligand mycobactérien reconnu par DC-SIGN, un motif oligo-mannosylé de l'extrémité d'un lipoglycane abondant de l'enveloppe de *M. tuberculosis*, le lipoarabinomannane (LAM) [6] (→). Ce motif est absent ou modifié dans les souches saprophytes ou d'autres souches mycobactériennes à croissance lente n'appar-

(→) m/s  
2000, n° 6-7,  
p. 842

tenant pas au complexe *tuberculosis* (comme *Mycobacterium avium*). DC-SIGN permettrait ainsi au système immunitaire de faire la différence entre des mycobactéries virulentes et des mycobactéries saprophytes ou opportunistes [6, 7]. L'entrée de *M. tuberculosis* dans les Mf et les CD par des récepteurs différents pourrait expliquer le devenir différent du bacille dans les deux types cellulaires. En effet nous avons récemment montré qu'à l'inverse de ce qui est observé dans les Mf, *M. tuberculosis* ne se multiplie pas dans les CD humaines [8]. Ceci pourrait s'expliquer par l'adressage différentiel de *M. tuberculosis* dans les deux types cellulaires: dans les CD uniquement, le phagosome mycobactérien est déconnecté des voies de recyclages et de biosynthèse cellulaires, privant probablement le bacille de nutriments essentiels à sa croissance. Sur la base de l'ensemble de ces résultats, on peut donc imaginer qu'au cours de l'évolution, les CD ont développé des mécanismes spécifiques pour contrôler la croissance mycobactérienne tout en maintenant la bactérie vivante, une propriété dont on sait qu'elle permet une meilleure présentation antigénique aux lymphocytes [9]. Mais à l'inverse, on peut supposer que les mycobactéries du complexe *tuberculosis* ont évolué pour utiliser les CD comme un cheval de Troie afin de disséminer dans l'organisme et d'atteindre les ganglions lymphatiques. Ceci a été suggéré pour le VIH, et pourrait expliquer certaines manifestations cliniques de la tuberculose comme l'adénite médiastinale ou la formation de granulomes secondaires dans les ganglions. De plus, la liaison du LAM de *M. tuberculosis* à DC-SIGN



**Figure 1.** *M. tuberculosis* pénètre dans les cellules dendritiques (CD) par DC-SIGN. Après s'être attachée à la protéine DC-SIGN (rouge) qui se concentre au point de contact entre la CD (pointillé) et la bactérie (vert), cette dernière est rapidement phagocytée (flèche sur le panel supérieur). Lorsque le phagosome est formé (panel inférieur), la protéine DC-SIGN recircule à la surface cellulaire et est exclue de la vacuole.

induit la sécrétion d'interleukine-10 par les CD et la désactivation, au moins partielle, de ces cellules [7]. L'infection mycobactérienne directe des CD par le biais de DC-SIGN pourrait donc avoir des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs importants, ce qui pourrait être préjudiciable au déclenchement d'une réponse immunitaire efficace, mais bénéfique pour le microbe. L'infection à *M. tuberculosis* induit pourtant une réponse immunitaire contre certains antigènes mycobactériens. On peut penser que cela est permis grâce à l'ingestion par les CD de cellules déjà infectées, apoptotiques par exemple.

La découverte que DC-SIGN est le récepteur majeur de *M. tuberculosis* à la surface des CD ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. L'injection à des patients de ligands solubles de DC-SIGN empêcherait-elle la persistance mycobactérienne ou la dissémination dans l'organisme, ou au contraire serait-elle néfaste pour le déclenchement d'une réponse immunitaire anti-mycobactérienne efficace? Il est urgent de

répondre à ces questions pour développer de nouvelles stratégies de lutte contre la tuberculose. ♦

### DC SIGN, a key-receptor of *Mycobacterium tuberculosis*?

#### REMERCIEMENTS

Nos travaux sont financés par l'Institut Pasteur et par le programme de recherche de l'Union Européenne TB Vaccine Cluster.

#### RÉFÉRENCES

1. Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 20-30.
2. Russell DG. *Mycobacterium tuberculosis*: here today, and here tomorrow. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 569-77.
3. Pulendran B, Palucka K, Banchereau J. Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science* 2001; 293: 253-6.
4. Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL, et al. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 197: 121-7.
5. Curtis BM, Scharnowske S, Watson AJ. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency

virus envelope glycoprotein gp120. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8356-60.

6. Maeda N, Nigou J, Herrmann JL et al. The cell surface receptor DC-SIGN discriminates between *Mycobacterium* species through selective recognition of the mannose caps on lipoarabinomannan. *J Biol Chem* 2003; 278: 5513-6.
7. Geijtenbeek TB, Van Vliet SJ, Koppel EA, et al. *Mycobacteria* target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. *J Exp Med* 2003; 197: 7-17.
8. Tailleux L, Neyrolles O, Honore-Nouakline S, et al. Constrained intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 1939-48.
9. Neyrolles O, Gould K, Gares MP, et al. Lipoprotein access to MHC class I presentation during infection of murine macrophages with live mycobacteria. *J Immunol* 2001; 166: 447-57.

## NOUVELLE

### Le génome de la cione : une plongée aux origines des vertébrés

Hervé Tostivint, Hubert Vaudry

> Malgré les apparences, l'animal représenté sur la *Figure 1A* n'est ni une éponge ni un corail, ni même un mollusque, comme on l'a un temps pensé, mais un représentant de l'un des groupes parmi les plus proches cousins de celui des vertébrés : les tuniciers. Cette conception, pour le moins inattendue, s'est imposée à la suite des remarquables travaux de l'embryologiste russe Kowalewski, dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle. En sui-

vant minutieusement le cycle de développement des tuniciers, Kowalewski a découvert que la plupart des espèces passent par un stade larvaire dont l'organisation générale est très proche de celle des vertébrés. De fait, leurs larves, d'ailleurs communément qualifiées de têtards (*Figure 1B*), possèdent à la fois

une corde (confinée dans la partie caudale) et un tube nerveux dorsal. Chez de nombreuses espèces de tuniciers toute-

fois, qui, comme celle présentée ici, mènent une vie fixée à l'état adulte, la corde et le tube nerveux involuent de façon presque complète lors de la métamorphose. Comme les vertébrés, les tuniciers sont donc des chordés. On estime que la divergence des deux lignées s'est amorcée il y a environ 550 millions d'années.

En raison de leur position phylogénétique particulière, à la jonction entre les invertébrés et les vertébrés (*Figure 2*), les tuniciers constituent un

Inserm U.413, Laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire, Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides n° 23, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.  
[herve.tostivint@univ-rouen.fr](mailto:herve.tostivint@univ-rouen.fr)  
[hubert.vaudry@univ-rouen.fr](mailto:hubert.vaudry@univ-rouen.fr)