

LE LANGAGE UNIVERSEL DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE ET SA PATHOLOGIE (1)

« Man, with all his noble qualities, still bears in his bodily frame the indelible stamp of his lowly origins. »

Charles Darwin
The Descent of Man, 1871.

Les chemins communs du langage intercellulaire

V. Geenen (2), Fr. Robert (3), J. J. Legros (4), M. P. Defresne (5), J. Boniver (6),
J. Martial (7), P. Franchimont (8)

Les progrès de la connaissance scientifique ont permis de mieux définir au cours des dernières années l'« alphabet » de la communication cellulaire, de même que les systèmes de « codage » et de « décodage » des signaux d'information émis et perçus par les populations cellulaires nerveuses, endocriniennes ou immunitaires. Au début, la tendance générale était de « banaliser » les signaux (hormones, neurotransmetteurs, facteurs de croissance ou cytokines), en déclarant que ceux-ci pouvaient se retrouver dans tous les tissus. A ce commentaire simplificateur, on peut tout d'abord répondre qu'une démarche scientifique cohérente impose de localiser plus précisément le signal en question au sein des populations cellulaires hétérogènes qui composent un organe; cette approche permet en général de dégager une première signification physiologique de la présence d'un signal dans un tissu. Ensuite, ainsi que cet article tentera de le montrer, l'analyse de l'évolution moléculaire des gènes codants pour une famille de messagers chimiques révèle la variété des mécanismes biochimiques intimes ayant permis la diversification des signaux hormonaux et tissulaires au sein d'une même famille.

1. Aspects évolutifs de la communication intercellulaire (fig. 1)

Durant l'ontogenèse, dès l'accomplissement de la première division de l'œuf fécondé, la communication cellulaire la plus primitive prend la forme d'une *adhésion* entre les deux cellules-filles. Par après, la formation des différents organes implique, outre les adhésiotopes, le développement d'interactions entre les constituants cellulaires : c'est

(1) Colloque présenté à la Fondation Léon Fredericq lors de sa séance du 14 mars 1991.

(2) Chercheur qualifié FNRS, (4) Agrégé, Chargé de Cours, (8) Professeur, Université de Liège, Département d'Endocrinologie, Laboratoire de Radioimmunologie, Unité de Neuroendocrino-Immunologie.

(3) Chargé de Recherches 1^{re} classe INSERM.

(5) Chercheur qualifié FRSM, (6) Chargé de Cours, Université de Liège, Département d'Anatomie pathologique.

(7) Chargé de Cours, Université de Liège, Département de Génie génétique.

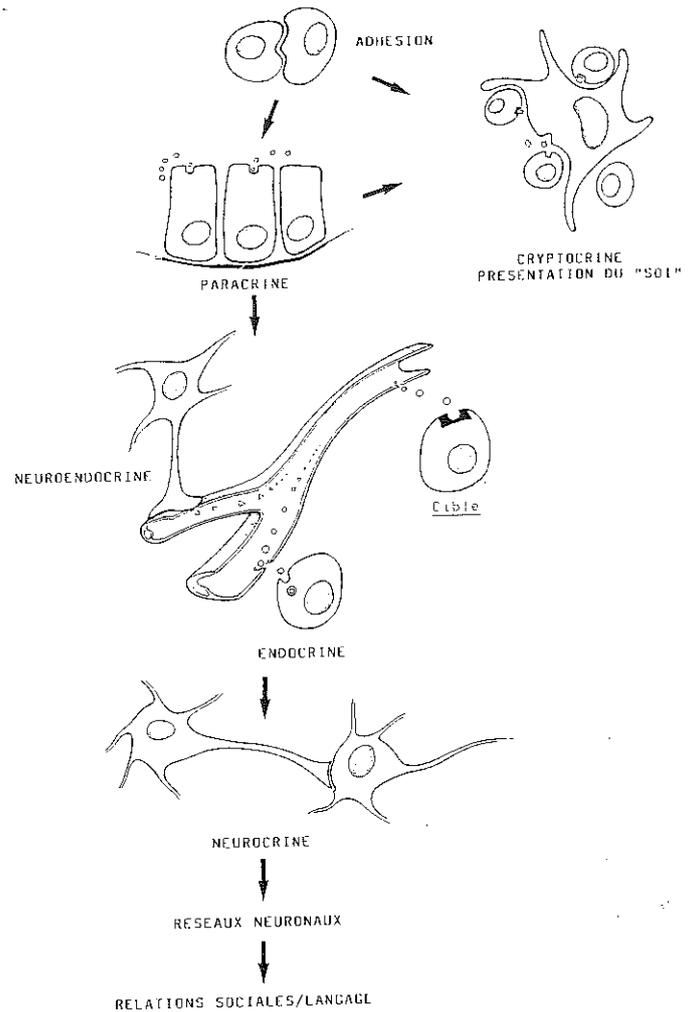


Fig. 1.
Niveaux d'organisation
dans l'évolution de la
communication intercellulaire.

la transmission *paracrine* de signaux entre cellules voisines. Avec le développement de l'appareil circulatoire, apparaissent les communications *endocrine* et *neuroendocrine* qui se caractérisent par la sécrétion de signaux (hormones et neurohormones) dans le sang et le transport à distance du message jusqu'à la cellule-cible spécifique correspondante. Au sein du système nerveux, les échanges *neurocrines* utilisent des structures spécialisées, les synapses, permettant des transferts rapides d'information entre neurones. Enfin, les formes ultimes de l'évolution reposent sur l'établissement de réseaux neuronaux complexes et l'émergence des relations sociales dans une communauté est basée sur l'acquisition par ses membres d'un « code » de reconnaissance particulier, le langage. Au sein de cet ensemble déjà complexe, une nouvelle structure de communication intercellulaire a été récemment décrite : la communication *cryptocrine* (6, 7). Celle-ci se déroule au cœur de microenvironnements privilégiés spéciaux, caractérisés par une grande cellule épithéliale en contact étroit avec des éléments en cours de différenciation. Les deux exemples les plus marquants de communication *cryptocrine* sont représentés par les cellules de Sertoli dans le testicule et les cellules « nourrices » dans le thymus (8, 13, 1

où se nichent, respectivement, les étapes successives du développement des spermatides et des lymphocytes T immatures. Dans le thymus, la fonction cryptocrine est de plus étroitement couplée à la reconnaissance de la structure moléculaire de l'individu (le « soi ») et à l'induction de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de celle-ci; l'autoimmunité est une pathologie de la reconnaissance du soi et pourrait provenir d'une perturbation moléculaire de la signalisation cryptocrine intrathymique (7). Il existe sûrement d'autres modèles de cette forme de communication (notamment, au sein de la moelle osseuse), mais leurs composantes cellulaires n'ont pas encore été complètement identifiées (5). Dans l'ovaire, il est important de souligner que la situation est complètement inversée puisque les cellules de la granulosa, embryologiquement et fonctionnellement apparentées aux cellules de Sertoli testiculaires, se disposent en plusieurs couches autour d'un seul élément cellulaire de grande taille, l'ovocyte.

2. Evolution moléculaire des familles de signaux polypeptidiques
(tableau I)

Tableau I.
De l'endocrinologie classique à la communication intercellulaire au cours du développement embryonnaire (endocrinologie fœtale). Le signal peptidique apparenté à la VP/OT est en cours de caractérisation et le tableau reprend donc une démarche encore conceptuelle appliquée au système neurohypophysaire par analogie avec les évolutions récemment décrites pour d'autres familles de gènes.

Fonctions physiologiques	Hormones	Facteurs paracrines/autocrines	Syndromes paranéoplasiques
Métabolisme du glucose	Insuline	Facteurs de type insulinique (IGF-1, IGF-2)	Hypoglycémie
Métabolisme du calcium	Parathormone (PTH) Calcitonine	PTH-related peptide (PTH-rP) Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	Hypercalcémie ?
Métabolisme de l'eau	Vasopressine (VP)	Vasotocine (VT) ? Autre VP/OT-related peptide ?	Intoxication hydrique Hyponatrémie
Accouchement Lactation Autre ?	Ocytocine (OT)	Vasotocine (VT) ? Autre VP/OT-related peptide ?	?

L'endocrinologie classique a permis l'identification des hormones contrôlant des fonctions physiologiques importantes comme le métabolisme du glucose (insuline), du calcium (parathormone, calcitonine), de l'eau et de certaines étapes de la fonction de reproduction (les neurohormones vasopressine et ocytocine). Les progrès des techniques de biologie moléculaire ont ensuite permis la découverte d'autres signaux apparentés à ces hormones, qui n'agissaient cependant pas à distance comme des signaux hormonaux classiques mais comme des facteurs tissulaires paracrines et/ou autocrines; leur rôle apparaît fondamental dans le développement embryonnaire et en pathologie oncogénétique. Dans certains cas, l'expression exagérée de leur gène respectif peut conduire à leur déversement dans le compartiment plasmatique et à l'apparition des signes cliniques et biologiques de syndromes paranéoplasiques, secondaires à leur affinité croisée pour les récepteurs hormonaux homologues (3, 4). Derrière cette diversification des signaux composant chacune de ces familles, on trouve des mécanismes moléculaires distincts, parfois incomplètement démontrés, comme la duplication de gènes ancestraux, des épissages différents des acides ribonucléiques messagers, etc... Globalement et en parallèle avec les niveaux structurels successifs de l'organisation

de la communication intercellulaire, on retrouve donc au niveau du patrimoine génétique humain différentes étapes dans l'édification des systèmes biochimiques responsables des transferts d'information.

3. Structures de réception

Pour certains auteurs (2, 11, 12), le système immunitaire constitue un véritable organe sensoriel « chimique » puisque ses différentes composantes cellulaires (monocytes/macrophages, cellules T et B, cellules NK,...) ont la possibilité d'exprimer des récepteurs pour les différentes molécules-signal évoquées ci-dessus. A ce niveau aussi, il importe d'être prudent et il serait hasardeux de conclure d'emblée que tous les récepteurs peuvent être exprimés par une quelconque population cellulaire immunocompétente. La mise en évidence d'un dialogue entre une molécule-signal et son récepteur n'acquiert de signification physiologique que lorsque les conditions physico-chimiques sont réunies pour assurer la réalité de cet échange. Il semble illusoire, par exemple, d'envisager qu'un peptide circulant à la concentration de 10^{-12} - 10^{-13} M puisse exercer une action au niveau d'un récepteur lymphocytaire possédant une affinité de 10^{-9} M pour ce même peptide. C'est pourquoi les notions de *microenvironnement* et d'*immunité régionale* (1) sont si importantes en immunophysiologie.

Sur la base de leurs homologues de structure, de leur activité enzymatique intrinsèque, ou encore de leur couplage aux systèmes de transduction, les récepteurs pour différents signaux se regroupent également en différentes familles. La superfamille des immunoglobulines comprend ainsi le récepteur pour l'antigène des cellules T (TCR), des glycoprotéines d'adhésion, les immunoglobulines mais aussi les récepteurs pour l'interleukine-1 (IL-1) ou pour le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). Une autre superfamille, celle des *hématopoïétines*, comprend les récepteurs pour les interleukines IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, pour l'érythropoïétine, pour le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), mais aussi pour l'hormone de croissance (GH) et la prolactine (9). Ces récepteurs sont tous des glycoprotéines membranaires possédant un seul domaine transmembranaire hydrophobique et leurs éléments les plus conservés sont situés au niveau du domaine extramembranaire (domaine de liaison du signal) : quatre résidus « cystéine », une séquence d'acides aminés Trp-Ser-X-Trp-Ser située juste en dehors du domaine transmembranaire (qui n'existe cependant pas dans la structure du récepteur de la GH), et une région homologue d'environ 210 acides aminés. Parmi les autres familles, notons également celle basée sur la structure de récepteurs pour différents neurotransmetteurs (contenant sept domaines transmembranaires hautement conservés et couplés par une protéine G au système transducteur), ou celle dont les membres possèdent une activité enzymatique intrinsèque (phosphorylation de résidus tyrosine) comme les récepteurs de l'insuline, des IGFs, de l'EGF, etc... Une fois de plus, il apparaît que la nature a utilisé à profusion certains motifs structuraux particuliers avant d'établir la spécificité des systèmes de réception pour différentes molécules-signal.

4. Systèmes de transduction : la voie finale commune

En face de la diversité des signaux et des récepteurs utilisés dans la nature, il est assez remarquable de constater, dans l'état actuel de nos connaissances, qu'au sein de la cellule existe un système de signalisation relativement universel permettant le transfert de l'information de l'extérieur vers le noyau cellulaire. Le répertoire des messagers

intracellulaires est lui-même assez limité : nucléotides cycliques (AMPc, GMPc) et produits de l'hydrolyse des phospholipides membranaires (diacyl-glycérol, inositol-phosphates, acide arachidonique et élicosanoïdes); l'ouverture de canaux ioniques et l'activation directe d'une protéine-kinase représentant les autres possibilités de réponse cellulaire à un signal extérieur.

La plupart des récepteurs pour des signaux de nature polypeptidique sont directement ou indirectement (via les protéines G intramembranaires) couplés à des enzymes qui amplifient les effets de la liaison du ligand à son récepteur sur les processus métaboliques et biosynthétiques en aval. Les canaux ioniques peuvent également intervenir dans la transduction de messages; dans ce cas, soit le canal et le récepteur sont portés par la même molécule (récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine), soit le canal est situé sur une molécule distincte du récepteur et la transmission se fait alors par le biais de messagers intracellulaires, de protéines G de couplage ou encore de variations de potentiel membranaire. Les principaux modes de transduction de différents récepteurs sont exposés dans le tableau II.

Tableau II.
Récepteurs membranaires
et systèmes effecteurs des cellules-cibles.

Récepteurs	Transduction
1. CRF, ACTH, TSH, FSH, LH, glucagon, vasopressine V ₂ , dopamine D ₁ , calcitonine, PTH	Activation de l'adénylate cyclase Augmentation de AMPc
2. Somatostatine, acétylcholine (muscariniques), opiacés	Inhibition de l'adénylate cyclase Diminution de AMPc
3. Vasopressine V ₁ , PDGF, TRH, angiotensine II, ocytocine	Hydrolyse de la phospholipase C Activation de la protéine kinase C Mobilisation du Ca ⁺⁺ intracell.
4. Insuline, IGF1, EGF	Phosphorylation de tyrosine (activité intrinsèque)
5. Acétylcholine (nicotiniques)	Ouverture de canaux Na ⁺
6. GABA, glycine	Ouverture de canaux Cl ⁻

Les travaux les plus récents ont de plus démontré que ces voies de transduction étaient étroitement intriquées et interagissaient l'une sur l'autre de différentes manières qu'il serait fastidieux de décrire ici.

CONCLUSION

Il importe tout d'abord de rappeler au lecteur que cet article ne représente qu'un survol très superficiel des chemins communs de la communication cellulaire et qu'il n'a évidemment pas la prétention d'épuiser ce sujet passionnant qui s'enrichit chaque jour de nouvelles tentatives de décryptage.

La présomption d'universalité des règles élémentaires de l'émission et de la réception des messages biologiques semble cependant bien établie, et aucune étude récente n'a infirmé cette conception d'ensemble. A partir d'un modèle primitif d'adhésion cellulaire, l'évolution a diversifié les mécanismes de transfert d'information entre les cellules jusqu'aux modèles les plus complexes tels les réseaux neuronaux qui constituent l'entité morphologique ayant permis l'éclosion de l'intelligence et des fonctions cognitives. L'endocrinologie clinique a permis

de caractériser les pathologies dérivées des troubles moléculaires de la communication cellulaire à distance, au niveau du signal émis (syndromes d'insuffisance ou d'hyperproduction hormonales), ou au niveau de l'appareil de réception (syndromes de résistance hormonale). Les pathologies dérivées de la communication paracrine sont encore peu connues mais, de manière analogue, posent les mêmes questions au niveau des messages (absence congénitale ou, à l'inverse, expression exagérée dans les processus oncogénétiques, voire même sécrétion excessive dans les syndromes paranéoplasiques) de même qu'au niveau des récepteurs (mutation, absence ou encore hyperexpression). Dans un avenir très proche, notre meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la présentation du soi peptidique (10) et dans l'induction de la tolérance immunitaire qui en découle, devrait également nous permettre de jeter un regard neuf sur la physiopathologie et le traitement des maladies auto-immunes.

Remerciements

V. Geenen est Chercheur qualifié du FNRS (Belgique); F. Robert est Chargé de Recherches 1re Classe à l'INSERM (France). Nos travaux expérimentaux sont soutenus par la convention FRSM 3.4562.90, par le Fonds spécial de Recherches de l'Université de Liège, par l'Association française contre les Myopathies, par la Fondation scientifique européenne (Neuroimmunomodulation Network), et par une convention de coopération entre le CGRI (Communauté française de Belgique) et l'INSERM. Nous remercions les Pr. Limet (Service de Chirurgie cardiovasculaire, CHU de Liège) et Deuvaert (Hôpital des Enfants Reine Fabiola, ULB) qui nous ont fourni les échantillons de thymus humains nécessaires pour nos recherches. Nous remercions vivement le Dr P. Bonnet (Service d'Urologie, CHU de Liège) qui a assuré l'iconographie de la figure 1.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAZIN, H. — Immunologie locale, in *Immunologie animale*, PASTORET, P. P., GOVAERTS, A., BAZIN, H. Ed. Flammarion, Paris, 1990, 217-239.
2. BLALOCK, J. E. — The immune system as a sensory organ. *J. Immunol.*, 1984, **132**, 1067-1070.
3. BROADUS, A. E., MANGIN, M., IKEDA, K., INSOYNA, K. L., WEIR, E. C., BURTIS, W. J., STEWART, A. F. — Humoral hypercalcemia of cancer. Identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *New Engl. J. Med.*, 1988, **319**, 536-543.
4. DAUGHADAY, W. H., ROTWEIN, P. — Insulin-like growth factors I and II. Peptides, messenger ribonucleic acids and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr. Rev.*, 1989, **10**, 68-91.
5. DORSHKIND, K. — Regulation of hemopoiesis by bone marrow stromal cells and their products. *Ann. Rev. Immunol.*, 1990, **8**, 111-137.
6. FUNDER, J. W. — Paracrine, cryptocrine, acrocrine. *Molec. Cell. Endocr.*, 1990, **70**, C21-C24.
7. GEENEN, V., ROBERT, F., MARTENS, H., BENHIDA, A., DE GIOVANNI, G., DEFRESNE, M. P., BONIVER, J., LEGROS, J. J., MARTIAL, J., FRANCHIMONT, P. — Biosynthesis and paracrine-cryptocrine actions of « self » neurohypophysial-related peptides in the thymus. *Molec. Cell. Endocr.*, 1991, **76**, C27-C31.
8. GEENEN, V., DEFRESNE, M. P., ROBERT, F., LEGROS, J. J., FRANCHIMONT, P., BONIVER, J. — The neurohormonal thymic microenvironment : immunocytochemical evidence that thymic nurse cells are neuroendocrine cells. *Neuroendocrinology*, 1988, **47**, 365-368.
9. KELLY, P. A., DJIANE, J., BOUTIN, J. M., EDERY, M. — La structure des récepteurs de la prolactine et de l'hormone de croissance est maintenant connue. *Méd. Sci.*, 1990, **6**, 778-784.
10. KOURILSKY, P., ÇHAOUAT, RABOURDIN-COMBE, C., CLAVERIE, J. M. — Working principles in the immune system implied by the « peptidic self » model. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 1987, **84**, 3400-3404.