

LA PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE : PHYSIOLOGIE ET PERVERSION

Yves Lévy

RÉFÉRENCES

1. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998 ; 392 : 245-62.
2. Ploegh HL. Viral strategies of immune evasion. *Science* 1998 ; 280 : 248-53.
3. Rivoltini L, Loftus DJ, Squarcina, *et al.* Recognition of melanoma-derived antigens by CTL : possible mechanisms involved in downregulating antitumor T cell reactivity. *Crit Rev Immunol* 1998 ; 18 : 55-63.
4. Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, Liles TM, *et al.* Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1996 ; 2 : 52-8.
5. Nestle FO, Aljagic S, Gilliet M, *et al.* Vaccination of melanoma patients with peptide or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1998 ; 4 : 328-32.

ADRESSE

Y. Lévy : Service d'immunologie clinique et Inserm U. 474, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

TIRÉS À PART

Y. Lévy.

Le développement d'une réponse immunitaire spécifique d'un antigène tumoral ou infectieux est le résultat d'un ménage à plusieurs dans lequel chacun des partenaires a son rôle à jouer. Les immunologistes ont d'abord orienté leurs recherches sur deux des partenaires de ce jeu compliqué, les antigènes et les lymphocytes. Cependant, la mise en présence de ces acteurs n'est pas toujours suffisante pour induire une réponse immunitaire. La cellule dendritique a longtemps appartenu à une catégorie de cellules dites « accessoires » avant d'être identifiée comme un partenaire indispensable au déclenchement, mais également à la modulation de la réponse immunitaire. Le dialogue s'engage lorsque, par l'intermédiaire de leur récepteur spécifique, les lymphocytes B et T reconnaissent l'antigène, ou des fragments de celui-ci, présenté par des cellules présentatrices de l'antigène comme les cellules dendritiques. L'objectif final doit être le contrôle, ou au mieux l'éradication, des antigènes tumoraux ou infectieux. Enfin, certains de ces acteurs doivent être capables de garder la mémoire à long terme de ce qui vient de se jouer. Dans ce numéro de *médecine/sciences*, quatre articles mettent en situation : l'activation et l'internalisation cellulaires d'agents pathogènes après leur reconnaissance par des structures spécifiques et le rôle des cellules dendritiques, ces sentinelles mobiles [1], capables par leur migration et leur grande capacité de capture des antigènes de déclencher les réponses immunitaires. Cependant, ces mécanismes de défense ne sont pas parfaits et peuvent être mis en échec lors du développement de tumeurs ou d'infections chroniques comme l'infection par le VIH. Ces deux situations pathologiques sont caractérisées

par un déploiement remarquable de stratégies visant à échapper au système immunitaire qui relèvent du camouflage, du déguisement, de l'amnésie ou de la guerre d'usure...

L'article de C. Bonnerot et C. Hivroz (*voir p. 923 de ce numéro*) montre que les récepteurs spécifiques des lymphocytes pour l'antigène (BcR et TcR), ou pour les régions constantes des anticorps (FcR), partagent une grande homologie structurale et fonctionnelle. Ces immunorécepteurs établissent un lien entre le milieu extérieur et les machineries d'activation cellulaire après reconnaissance de l'antigène soit sous la forme soluble (BcR), soit complexé à des anticorps (FcR) ou sous la forme de complexes CMH-peptides (TcR). L'activation de ces récepteurs aboutit à la mise en route d'une cascade d'événements intracellulaires qui conduit à l'activation des cellules, mais également à une boucle de rétrocontrôle passant par la dégradation de ces récepteurs dans des compartiments lysosomiaux. Il existe une connexion entre ces voies d'activation et d'internalisation. L'inhibition de la protéine kinase Syk affecte le transport des immunorécepteurs vers les compartiments lysosomiaux et la présentation d'épitopes antigéniques par les lymphocytes B. La description des mécanismes régulateurs de la réponse immunitaire, notamment la modulation des immunorécepteurs des lymphocytes T et B, est fondamentale pour comprendre des situations pathologiques caractérisées par une anergie de lymphocytes T, liée à l'inhibition de l'expression du TcR comme chez certaines souris porteuses de tumeurs.

Les cellules dendritiques sont capables, grâce à leur distribution cellulaire et à leur capacité de migration au niveau des organes lymphoïdes, d'exposer les antigènes au système immunitaire. S. Amigorena (*voir p. 931*

de ce numéro) montre que leur fonction diffère selon leur stade de maturation. Au stade immature, elles ont une capacité importante de capture de l'antigène mais sont incapables de stimuler les lymphocytes T. Cette ingestion d'antigène se fait par toutes les voies connues d'internalisation comme la phagocytose, la macropinocytose et l'endocytose, notamment par l'intermédiaire du FcR. Les mécanismes par lesquels le processus d'internalisation participe à la maturation des cellules dendritiques, en augmentant l'expression des molécules du CMH et de co-stimulation lymphocytaire (CD80, CD86), sont inconnus. En revanche, l'étude des processus de présentation des antigènes exogènes par les molécules du CMH de classe II a bénéficié du développement de systèmes de culture des cellules dendritiques différenciées à partir de monocytes du sang ou des précurseurs CD34⁺. Ainsi, l'association d'un antigène et d'un signal de maturation va permettre le déclenchement d'une réponse lymphocytaire T CD4. Les protéines virales synthétisées par les cellules dendritiques, infectées par des virus, sont présentées à la surface par les molécules du CMH de classe I aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Dans la majorité des cas, toutefois, ces cellules ne sont pas infectées et présentent aux lymphocytes T CD8 des antigènes exogènes provenant de tissus infectés ou tumoraux. S. Amigorena décrit les caractéristiques de cette voie de présentation d'antigènes exogènes, appelée *cross presentation*, qui semble spécifique des cellules dendritiques immatures. Celle-ci, indispensable au déclenchement des réponses immunitaires, est extrêmement efficace car elle permet l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, même avec de faibles doses d'antigènes. Les cellules dendritiques folliculaires sont indispensables à la viabilité, à la prolifération, à la différenciation des cellules B activées et jouent un rôle dans l'organisation des follicules B primaires. Si cet aspect sort du cadre de ce numéro de *médecine/sciences*, il faut cependant noter que ces cellules sont capables de piéger les antigènes sous la forme de complexes immuns pendant de longues périodes. Cet aspect prend une importance significative lorsque des particules du VIH sont piégées

dans ces complexes, sous la forme de virions recouverts d'anticorps fixés à la surface cellulaire par des FcR. Dans ce scénario, toutes les qualités des cellules dendritiques (capture, migration, présentation) peuvent être détournées et entraîner des conséquences délétères, comme la transmission du VIH à des lymphocytes T CD4 circulant dans les organes lymphoïdes, l'induction de syncytiums responsables d'une importante réplication virale, la transmission du VIH à des monocytes et à des macrophages. L'ingestion par les cellules dendritiques de lymphocytes T infectés en voie d'apoptose conduirait à la présentation de protéines virales au système immunitaire. Cependant, comme le suggère P. Benaroch et S. Le Gall (voir p. 950 de ce numéro), les perturbations de la maturation des cellules dendritiques liées soit aux cytokines, soit aux protéines virales elles-mêmes, peuvent gêner la maturation et la fonction de ces cellules. Un exemple caricatural des stratégies développées par les virus afin d'échapper au système immunitaire est le rôle de la protéine Nef du VIH sur la modulation de l'expression des molécules du CMH de classe I. Nef semble jouer un rôle dans l'internalisation et la rétention dans les endosomes des molécules du CMH de classe I conduisant à leur dégradation. Cet effet est suffisamment efficace pour inhiber la lyse des cellules infectées par les cellules T CD8 spécifiques [2].

Le phénomène de *cross presentation* par la cellule dendritique, décrit dans l'article de S. Amigorena, joue aussi un rôle fondamental dans les mécanismes d'immunité antitumorale. En effet, la présentation de l'antigène par la cellule tumorale est le plus souvent inefficace en raison de la modulation des molécules du CMH par ces cellules, ou de l'absence d'expression des molécules co-stimulatrices. Dans ce numéro, L. Zitvogel et F. Faure (voir p. 939 de ce numéro), rappellent que, pendant de nombreuses années, les immunologistes, et le système immunitaire, ont eu du mal à reconnaître des antigènes spécifiques de tumeurs parce que ceux-ci dérivent le plus souvent de protéines du soi, réexprimées, hyperexprimées ou mutées. L'induction d'une réaction antitumorale, dans une perspective de vaccination, peut être ainsi concomi-

tante de manifestations auto-immunes chez les patients, à condition d'être suffisamment efficace... En effet, les résultats des essais pilotes de phase I et II d'immunothérapie du cancer chez l'homme, résumés dans l'article de L. Zitvogel et F. Faure, montrent qu'en dehors de quelques cas, une efficacité clinique est loin d'être démontrée. S'il est possible dans certains essais de démontrer l'induction d'une réponse lymphocytaire spécifique vis-à-vis des antigènes tumoraux, la corrélation entre cette réponse immunitaire et le bénéfice clinique n'est pas avérée. Le paradoxe est poussé à son maximum lorsque l'induction d'une réponse immunitaire spécifique contre un antigène de mélanome (MART-1) est corrélée à la progression de la tumeur *in vivo*. Dans cette situation, par analogie à ce qui a été démontré lors de l'échappement des variants du VIH à la réponse immunitaire, on peut évoquer la possibilité d'une inhibition des réponses spécifiques par des protéines naturelles du soi jouant le rôle d'agonistes ou d'antagonistes de la réponse immunitaire [3]. Les essais de vaccinations chez l'homme par réinjection de cellules dendritiques incubées en présence d'antigènes de tumeurs comme les idiotypes de cellules B lymphomateuses [4] ou de mélanomes [5] ont donné des résultats intéressants, mais difficiles à interpréter notamment en raison de l'utilisation de cytokines comme l'IL-2 associée à la vaccination [5]. Enfin, L. Zitvogel expose des résultats concernant une nouvelle activité spectaculaire des cellules dendritiques : leur capacité d'envoyer à distance un compartiment cellulaire exocyté. En effet, les cellules dendritiques immatures, incubées en présence de peptides tumoraux, sont capables de sécréter des vésicules contenant des fragments peptidiques, des molécules du CMH de classes I et II, des molécules de co-stimulation, capables d'induire une activation lymphocytaire T cytotoxique spécifique de tumeurs dans un modèle murin. Cette observation pourrait permettre le développement d'une nouvelle forme d'immunothérapie à condition de démontrer que, selon les modèles et les doses utilisées, ces *magic bullets* n'induisent pas un état de tolérance aux tumeurs ■