

Implication des molécules « CD » dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T

L'immunité spécifique envers des organismes ou des substances étrangères met en jeu un phénomène de reconnaissance entre l'antigène et les cellules possédant des récepteurs spécifiques : les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes T qui interagissent spécifiquement avec les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sont « activés », ils prolifèrent et se différencient en cellule effectrice. Il est maintenant admis que les lymphocytes T naïfs (n'ayant encore jamais rencontré l'antigène) ont besoin de recevoir du milieu extérieur au moins deux informations distinctes : le signal spécifique est fourni par la reconnaissance par le récepteur de la cellule T (TcR) d'un peptide antigénique fixé sur une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de la CPA ; le co-signal est délivré, lui aussi, par la CPA sous forme de molécule soluble (interleukine) se fixant à un récepteur, ou bien résulte d'un contact direct entre la CPA et le lymphocyte T grâce à leurs molécules de surface. Les molécules contribuent à l'activation optimale du lymphocyte T de différentes manières : en augmentant l'adhérence intercellulaire entre la CPA et le lymphocyte T, en étant associées au TcR et en engendrant des événements biochimiques couplés à ceux engendrés par le TcR, ou bien en induisant un signal indépendant de celui du TcR. La combinatoire des différents signaux émanant du micro-environnement cellulaire est intégrée par le lymphocyte T qui y répond de façon adaptée.

Cécile Hérold
Abdellah Elhabazi
Armand Bensussan
Laurence Boumsell

ADRESSE

C. Hérold: étudiante en doctorat, normalienne de l'ENS de Cachan. A. Elhabazi: étudiant en doctorat. A. Bensussan: directeur de recherche à l'Inserm. L. Boumsell: directeur de recherche à l'Inserm. Inserm U.93, Centre Hayem, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.

Le fonctionnement du système immunitaire est fondé sur un ensemble complexe et dynamique d'interactions entre cellules, entre cellules et matrice extracellulaire ou entre cellules et médiateurs solubles : ces interactions gouvernent à la fois la différenciation, la localisation, la migration et l'activation cellulaire.

Ces interactions s'effectuent par l'intermédiaire de molécules intégrées dans la membrane cytoplasmique et en contact avec le milieu extracellulaire. Elles permettent ainsi le passage de signaux du milieu extérieur vers l'intérieur de la cellule et inversement. Étant donnée la diversité de ces molécules dites « de surface » au sein du système immunitaire, une classification a

RÉFÉRENCES

1. Bernard A, Boumsell L, Dausset J, Schlossman SF. Joint report of the first international workshop on human leukocyte differentiation antigens by the investigators of the participating laboratories. In: Bernard A, Boumsell L, Dausset J, Schlossman SF, eds. *Leukocyte typing*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1984.
2. Bretscher PA, Cohn M. A theory of self discrimination. *Science* 1970; 169: 1042-9.
3. Lafferty KJ, Prowse SJ, Simeonovic CJ, Warren HS. Immunobiology of tissue transplantation: a return to the passenger leukocyte concept. *Annu Rev Immunol* 1983; 1: 143-73.
4. Dusanter-Fourt I, Mayeux P, Gisselbrecht S. Transduction du signal par les récepteurs de cytokines. *médecine/sciences* 1994; 10: 825-35.
5. Hivroz C, Le Deist F, Fischer A. Le déficit en tyrosine kinase ZAP-70: un modèle de déficit immunitaire héréditaire pour l'analyse de l'activation et de la différenciation des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1995; 11: 268-72.
6. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.
7. Chan AC, Iwashima M, Turck CW, Weiss A. ZAP-70: a 70 kDa protein tyrosine kinase that associates with the TcR ζ chain. *Cell* 1992; 71: 649-62.
8. Veillette A, Bookman MA, Horak EM, Samelson LE, Bolen JB. Signal transduction through the CD4 receptor involves the activation of the internal membrane protein-tyrosine kinase p56^{lck}. *Nature* 1989; 338: 257-9.
9. Da Silva AJ, Janssen O, Rudd CE. T cell receptor ζ /CD3-p59^{bm}(T)-associated p120/130 binds to the SH2 domain of p59^{bm}(T). *J Exp Med* 1993; 178: 2107-13.
10. Rudd CE, Janssen O, Cai YC, da Silva AJ, Raab M, Prasad KVS. Two steps TcR ζ /CD3-CD4 and CD28 signaling in T cells: SH2 and SH3 domains, protein-tyrosine kinases and lipid kinases. *Immunol Today* 1994; 15: 225-34.
11. Weiss A, Littman DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell* 1994; 76: 263-74.

été établie [1]. Elle est fondée sur l'identification de ces différentes molécules grâce à un ensemble d'anticorps monoclonaux, qui définissent ainsi les « classes de différenciation » ou « CD », suivi d'un numéro d'identification. Par extension, les molécules elles-mêmes sont appelées « CDn ».

Un certain nombre de ces molécules CD exprimées par les lymphocytes T interviennent directement dans l'activation du lymphocyte T. Elles participent à des interactions qui mettent en jeu des molécules d'adhérence comme CD2 ou les molécules CD54, CD50 et CD102 (molécules ICAM : *intercellular adhesion molecule*). Ces interactions peuvent avoir lieu en l'absence de réponse spécifique à un antigène, mais leur affinité varie lorsque le lymphocyte T est engagé dans une réponse à la suite d'une stimulation spécifique du complexe CD3-récepteur de l'antigène. L'activation cellulaire qui en résulte permet alors des interactions qui font intervenir des molécules d'activation inductibles ou des récepteurs de domiciliation (*homing*) permettant la migration des lymphocytes activés.

Toutes ces modifications observées à la surface cellulaire correspondent à un ensemble de signaux intracytoplasmiques coordonnés qui permettent de faire le lien avec les événements intranucléaires d'activation. Le but de cet article est de présenter les différents signaux intracytoplasmiques responsables de l'activation du lymphocyte T à partir de son état de repos à la suite d'une stimulation antigénique, puis de voir comment les molécules CD modulent ou règlent ces signaux. Sauf indication contraire, tous les résultats rapportés concernent l'homme.

Présentation du modèle d'activation des lymphocytes T par au moins deux signaux

L'hypothèse de la nécessité de deux signaux a d'abord été proposée par Bretscher et Cohn pour l'activation des lymphocytes B [2]. Ce modèle expliquait que l'occupation du récepteur spécifique par l'antigène seul induisait la tolérance (« paralysie »), alors que l'occupation de ce même récepteur spécifique ajoutée à un second signal, délivré par un autre type cellulaire, induisait l'activation. Laf-

ferty *et al.* [3] ont appliqué ce concept à l'activation des lymphocytes T et ont montré qu'un antigène étranger n'était capable d'induire une réponse immune qu'en présence d'une activité costimulatrice prodiguée par des cellules hématopoïétiques. Cette aide n'était pas restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Plus récemment, des modèles de souris transgéniques ont permis de confirmer la validité de ce concept. Nous pouvons maintenant l'affiner; le co-signal peut être délivré de deux manières: par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sous forme de médiateur soluble (IL1, IL6), agissant *via* des récepteurs de cytokines sur les cellules T [4], ou résultant d'un contact cellulaire direct entre les CPA et les cellules T grâce à leurs molécules de surface. La technologie des anticorps monoclonaux (AcM) a permis leur mise en évidence. Plus de 20 molécules de surface des cellules T ont ainsi été décrites grâce à des AcM qui permettaient d'augmenter la prolifération induite par le complexe du récepteur de cellules T (TcR) (*figure 1*). Pour certaines d'entre elles, le ou les ligands ont été identifié(s), pour d'autres leur fonction exacte et leur ligand sont encore inconnus (CD6, CD7, CD26, CD27, CD69, CD100...) Il est possible de classer ces récepteurs de signaux accessoires en plusieurs catégories.

- Les récepteurs d'adhérence, comme CD2, CD5, CD11a/CD18, qui augmentent l'adhérence intercellulaire entre la cellule T et la CPA, et ainsi augmentent ou prolongent la réponse de la cellule T.

- Ceux qui, comme CD4, CD8, CD45, sont associés au TcR et nécessaires à sa fonction. Nous insisterons particulièrement sur le rôle régulateur de CD45, molécule de surface qui possède une activité enzymatique intrinsèque intervenant dans la signalisation cellulaire.

La présence de molécules CD4 et CD8 permet de distinguer deux populations de lymphocytes T mûrs car l'expression de la molécule CD4 ou CD8 détermine l'aptitude de la cellule T à reconnaître un antigène dans le contexte, respectivement, du CMH II ou I.

- Les récepteurs qui, comme CD28, engendrent un signal indépendant de l'expression du TcR, biochimique-

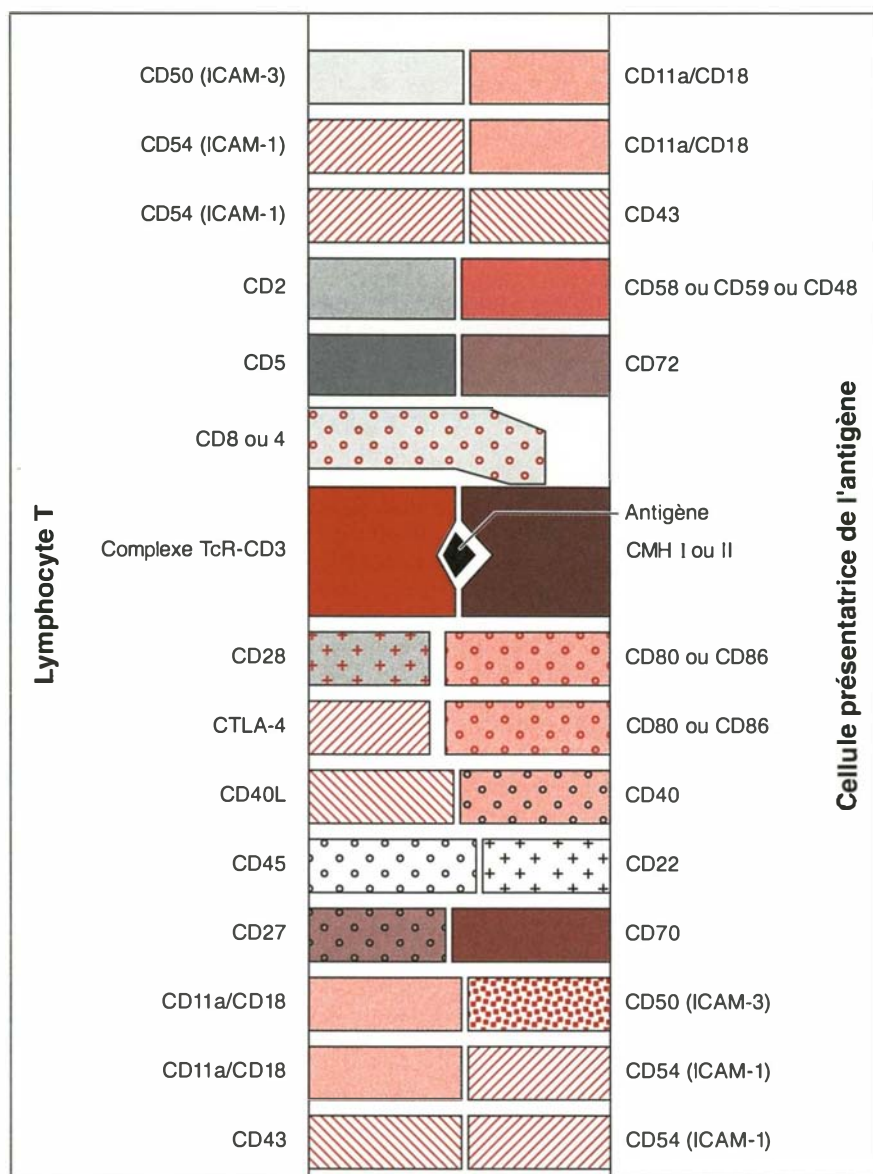


Figure 1. **Schéma des interactions membranaires entre le lymphocyte T et la cellule présentatrice de l'antigène.** La reconnaissance spécifique est réalisée par l'interaction du complexe TcR/CD3 avec l'antigène porté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II. Les autres molécules permettent une activation optimale du lymphocyte T; celles qui sont hachurées ne sont présentes que sur les cellules activées.

ment différent de celui engendré par le TcR.

- Les récepteurs qui transmettent un signal qui interfère directement avec celui transmis par le TcR. C'est le cas de CD2, CD26, CD69...

Il est important de noter que la plupart des récepteurs de cosignaux peuvent avoir plusieurs de ces fonctions, et jouent un rôle, à la fois dans le phénomène d'adhérence, et dans la production de signaux de transduction.

Nous allons tout d'abord examiner le signal principal : celui transmis par le récepteur spécifique en réponse à un peptide antigénique présenté par les molécules du CMH. Nous verrons ensuite de quelle façon certaines molécules CD participent à l'élaboration d'un signal d'activation complet, qui permet, entre autres, l'expression du récepteur de haute affinité à l'IL2 et la sécrétion de l'IL2.

La transmission des signaux d'activation par TcR, le récepteur spécifique de l'antigène

Le complexe TcR/CD3

Le récepteur de l'antigène des lymphocytes T est un complexe multimoléculaire, le complexe TcR/CD3, composé de six protéines membranaires, avec chacune un seul domaine transmembranaire et une partie N-terminale extracellulaire. Le TcR proprement dit a pour fonction de reconnaître et de fixer spécifiquement les peptides antigéniques présentés par le CMH. Il ne transmet aucun signal directement. Il s'agit d'un hétérodimère formé de deux chaînes très polymorphes, $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$. CD3, associé de façon non covalente au TcR, est responsable de la transmission des signaux externes vers l'intérieur de la cellule. Il est composé des protéines γ , δ , ϵ et ζ . Le complexe TcR/CD3 serait en fait, d'un point de vue stœchiométrique, un complexe formé de quatre dimères, TcR $\alpha\beta$, ζ_2 , $\delta\epsilon$, $\gamma\epsilon$ [5].

Événements précoces de l'activation (figure 2)

La reconnaissance du peptide antigénique fixé au CMH par le TcR/CD3 est suivie au niveau intracellulaire par un ensemble d'événements biochimiques précoces qui aboutissent dans un premier temps à l'activation d'une enzyme ubiquitaire, la PLC γ 1, une phospholipase réglée par phosphorylation sur tyrosine. Elle conduit à la voie de transduction par les phosphoinositides utilisée par plus de 25 récepteurs de surface de différents types cellulaires. Ces événements précoces (1 à 60 secondes) consistent en fait en l'activation par phosphorylation sur tyrosine de plusieurs protéines tyrosine kinases (PTK). Ces enzymes catalysent l'addition d'un groupement phosphate sur la fonction phénol de résidus tyrosine. Avant de détailler la biochimie des signaux de transduction, nous allons nous attarder sur un point fondamental du mécanisme de transmission des signaux, l'importance des associations entre les différentes protéines impliquées. Ces interactions protéiques sont non covalentes et nous pouvons en définir plusieurs types.

- Les associations qui interviennent

RÉFÉRENCES

12. Israël A. La vérité sur NF-AT. *médecine/sciences* 1994; 10: 894-5.
 13. Cantrell D. G protein in lymphocyte signaling. *Curr Op Immunol* 1994; 6: 380-4.
 14. Trowbridge IS. CD45: an emerging role as a protein tyrosine phosphatase required for lymphocyte activation and development. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 85-116.
 15. Furukawa T, Itoh M, Krueger NX, Streuli M, Saito H. Specific interaction of the CD45 protein-tyrosine phosphatase with the tyrosine phosphorylated CD3 ζ chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10928-32.
 16. Hérold C, Dastot H, Bensussan A, Boumsell L. CD100 defines a newly identified 150 kDa human lymphocyte surface structure. In: Schlossman SM *et al.*, eds. *Leukocyte typing V*. Oxford: Oxford University Press, in press.
 17. Schraven B, Schirren A, Kirchgessner H, Siebert B, Meuer SC. Four CD45/p56^{lck} associated phosphoproteins (pp29-pp32) undergo alteration in human T cell activation. *Eur J Immunol* 1992; 22: 1857-63.
 18. Monostori E, Desai D, Brown MH, Cantrell DA, Crumpton MJ. Activation of human T lymphocytes via CD2 antigen results in tyrosine phosphorylation of T cell antigen receptor ζ chains. *J Immunol* 1991; 144: 1010-4.
 19. Danielan S, Fagard R, Alcover A, Acuto O, Fisher S. The tyrosine activity of p56^{lck} is increased in human T cells activated via CD2. *Eur J Immunol* 1991; 21: 1867-70.
 20. Kanner SB, Damle NK, Blake J, Aruffo A, Ledbetter JA. CD2/LFA3 ligation induces phospholipase C γ 1 tyrosine phosphorylation and regulates CD3 signaling. *J Immunol* 1992; 148: 2023-9.
 21. Graves JD, Downward J, Rayter S, Warne P, Tutt AL, Glennie M, Cantrell DA. CD2 antigen mediated activation of the guanine nucleotide binding proteins p21^{ras} in human T lymphocytes. *J Immunol* 1991; 146: 3709-12.
 22. Carmo AM, Mason DW, Beyers AD. Physical association of the cytoplasmic domain of CD2 with the tyrosine kinase p56^{lck} and p59^{hn}. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2196-201.
 23. Hubert P, Debré P, Boumsell L, Bismuth G. Tyrosine phosphorylation and association with phospholipase C γ 1 of the GAP-associated 62-kDa protein after CD2 stimulation of Jurkat T cell. *J Exp Med* 1993; 178: 1587-96.
- entre protéines de surface de cellules différentes: il s'agit des interactions typiques récepteur-ligand. Les molécules que nous avons classées en tant que « récepteurs d'adhérence » y participent.
- Les associations qui existent entre les molécules de surface d'une même cellule. Elles sont à l'origine de complexes multimoléculaires de surface qui constitueraient un langage cellulaire dynamique permettant à la cellule de communiquer de façon adaptée avec son environnement. Nous en verrons plusieurs exemples par la suite.
 - Enfin, les associations qui s'établissent entre des protéines de surface transmembranaires et des protéines intracellulaires. Le plus souvent, les protéines de surface mises en jeu sont incapables de transduire des signaux par elles-mêmes, et c'est leur association à une protéine intracellulaire transductrice qui leur permet de mettre en relation l'extérieur et l'intérieur de la cellule. C'est pour ce type d'interactions que les séquences d'acides aminés spécifiques impliquées sont les mieux caractérisées. Prenons l'exemple des PTK que nous avons définies plus haut. Il existe deux types de PTK spécifiques des cellules T: une PTK de la famille Syk, ZAP-70, et deux PTK de la famille Src, p56^{lck} et p59^{hn}. Leur structure est fondée sur la présence de plusieurs domaines fortement conservés, le domaine catalytique SH1 (pour *Src homology 1*), et les domaines impliqués dans les interactions protéines-protéines: SH2 et/ou SH3. Les domaines SH2 et SH3 ont des spécificités différentes liées à des structures différentes [6]. Les domaines SH2 sont des modules d'environ 100 acides aminés qui reconnaissent spécifiquement de courts motifs entourant une tyrosine, uniquement lorsque celle-ci est phosphorylée. La spécificité de reconnaissance est portée par les deux partenaires de l'interaction et gouverne ainsi l'activité biologique du domaine SH2. Les domaines SH3 sont constitués d'environ 60 acides aminés et reconnaissent des motifs riches en proline. La PTK ZAP-70 de la famille Syk contient deux domaines SH2 et aucun domaine SH3, les PTK de la famille Src contiennent chacune un domaine SH2 et un domaine SH3. Ces diffé-
- rences de structure leur permettent d'interagir avec des substrats différents: la PTK ZAP-70 est associée à la chaîne ζ après phosphorylation, cette association requiert la stimulation du récepteur [5, 7]. La PTK p56^{lck} est associée à CD4 ou CD8 α . Cette association est nécessaire à l'activation des cellules T *via* le complexe TcR/CD3 [8]. La molécule CD4 (ou CD8) étant le ligand de la molécule du CMH présentant le peptide, elle favorise le rapprochement entre la PTK p56^{lck} et les motifs cibles de la chaîne ζ du TcR, ce qui entraîne une phosphorylation de ces motifs par la p56^{lck}. La PTK p59^{hn} est associée à la chaîne ζ et au CD3, ainsi qu'à une protéine encore non identifiée de 120/130 kDa [9]. Cette association ne nécessite pas la stimulation de la cellule. Nous verrons que ces PTK sont réglées par CD45 et une autre PTK, Csk.
- Le modèle actuel de transduction des signaux précoces [10] est le suivant: lors de la stimulation du TcR, p56^{lck} est activée par phosphorylation sur tyrosine; elle se lie alors à ζ ou ϵ au niveau d'un domaine cytoplasmique spécifique appelé ARAM (*antigen recognition activation motif*) ou TAM (*tyrosine based activation motif*) composé de résidus leucine et tyrosine. La chaîne ζ est alors phosphorylée et capable de s'associer à son tour *via* leurs domaines SH2 à d'autres PTK, comme ZAP-70, impliquées dans la transduction du signal [5]. La stimulation du TcR induit alors la phosphorylation sur tyrosine d'autres protéines membranaires, telles que CD3 δ et γ , CD5, CD6, et cytoplasmiques, telles que la PLC γ 1, impliquées dans la suite des événements de transduction.

Événements plus tardifs: la voie des phosphoinositides (figure 3)

La cascade décrite de phosphorylations sur tyrosine aboutit à l'activation de la PLC γ 1 [11]. Elle déclenche les mêmes effets que dans les autres cellules où elle est mise en jeu, l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-diphosphate (PIP2) qui produit comme seconds messagers le phosphatidylinositol 2,4,5-triphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG). Le DAG provoque l'activation de la protéine kinase C (PKC) et l'IP3 induit une augmentation de la concentra-

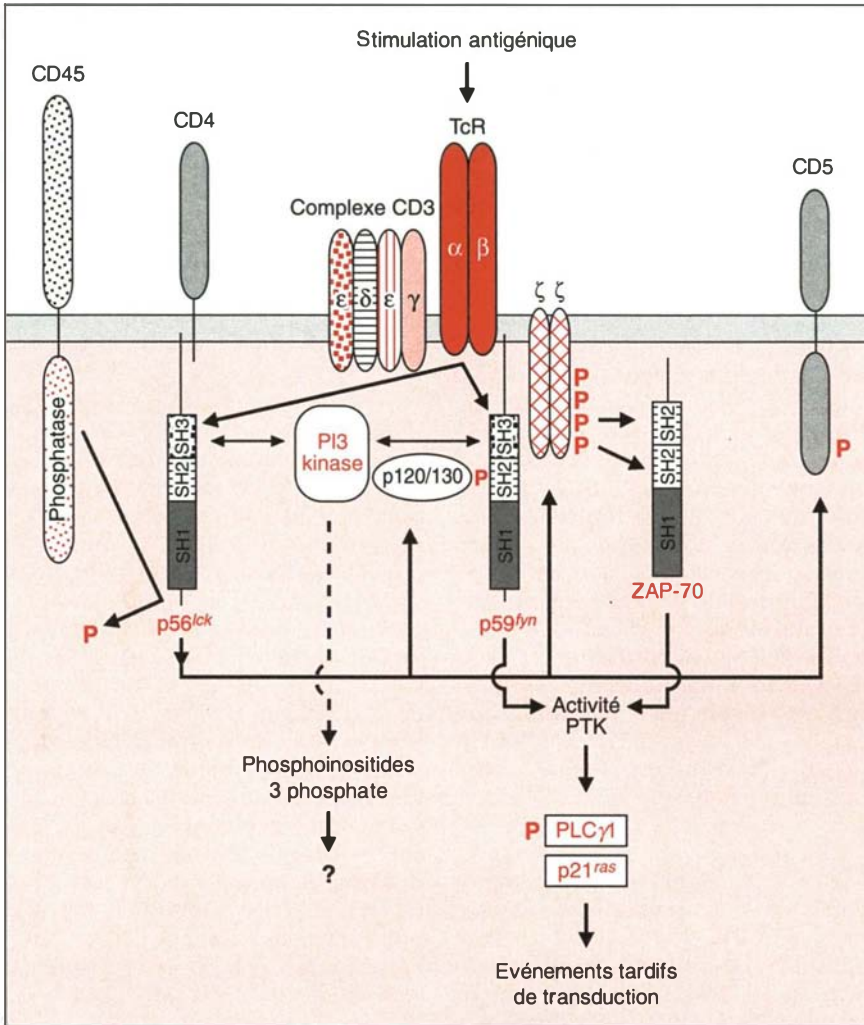


Figure 2. **Événements précoces de transduction du signal après stimulation du complexe TcR/CD3.** La stimulation antigénique est responsable de l'activation de la protéine tyrosine kinase (PTK) $p56^{ck}$, qui phosphoryle alors la chaîne ζ . Celle-ci peut ainsi interagir avec la PTK ZAP-70. Il s'ensuit une série de phosphorylations sur des résidus tyrosines qui aboutissent à l'activation de nombreuses protéines cytoplasmiques et membranaires, en particulier de la $PLC\gamma 1$ et de $p21^{ras}$, qui participent aux événements tardifs de la transmission des signaux. La PTK $p59^{yn}$ est également activée après stimulation du complexe TcR/CD3 et est responsable des activités PTK observées. La phosphatase CD45 permet la régulation des PTK $p56^{ck}$ et $p59^{yn}$ en agissant sur la phosphorylation d'une tyrosine de leur extrémité C-terminale: c'est la déphosphorylation de ce résidu tyrosine qui permet leur activation. Il existe une interaction entre $p56^{ck}$ et $p59^{yn}$ et la phosphatidylinositol 3 phosphate kinase (PI-3 kinase), qui interviendrait dans la transmission de signaux indépendants des phosphorylations sur des tyrosines et permettrait également l'activation du lymphocyte T par une voie impliquant uniquement le cycle des phosphoinositides.

m/s n° 5, vol. 11, mai 95

tion du Ca^{2+} intracytoplasmique libre qui est responsable de l'activation d'une enzyme clé, la calcineurine.

La connexion Ca^{2+} /calcineurine

Cette connexion permet de faire la liaison entre les événements de transduction qui se situent au niveau de la membrane plasmique et les événements de transcription dans le noyau. La calcineurine est une sérine phosphatase dépendante du calcium/calmoduline. Cette enzyme est inhibée par deux substances immunosuppressives, FK506 et ciclosporine A (CsA). Par son activité enzymatique, elle agit sur l'activité d'un facteur de transcription spécifique du gène de l'IL2, NF-AT [12]. NF-AT est constitué d'une sous-unité cytoplasmique, cible de la calcineurine, et d'une sous-unité nucléaire. La sous-unité cytoplasmique est transloquée dans le noyau après activation par la calcineurine. Notons que d'autres facteurs de transcription sont spécifiques du gène de l'IL2 et interviennent aussi lors de l'activation cellulaire: Oct-1 est exprimé de façon constitutive dans toutes les cellules T; NF κ B, comme NF-AT, n'est actif que dans les cellules T activées. L'activation de NF κ B requiert l'action combinée des signaux de la mobilisation calcique et de la PKC, sinon, seule une fraction de NF κ B cellulaire est activée. NF κ B participe à l'activation transcriptionnelle des gènes codant pour l'IL2 et pour la chaîne α de son récepteur. Il agit en synergie avec les autres facteurs transcriptionnels et ne peut être efficace en leur absence; AP-1, dimère composé de protéines de la famille Fos et Jun, est réglé par phosphorylations/déphosphorylations et son activité est induite par des activateurs de la PKC seule.

Intervention des protéines G

La sous-unité nucléaire de NF-AT semble être activée par une voie impliquant $p21^{ms}$ (m/s n° 4, vol. 8, p. 388) [13]. L'activation de $p21^{ms}$ par le TcR résulte à la fois de mécanismes dépendants et indépendants de PKC, qui sont similaires à ceux utilisés par les récepteurs tyrosine kinases dans d'autres types cellulaires. La protéine G $p21^{ms}$ activée permet la régulation d'une cascade de kinases semblable à celle observée dans le cas des récep-

RÉFÉRENCES

24. Davies AA, Ley SC, Crumpton MJ. CD5 is phosphorylated after stimulation of T cell antigen receptor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6368-72.
25. Osman N, Lazarovits AI, Crumpton MJ. Physical association of CD5 and the TcR/CD3 antigen complex on the surface of human lymphocytes. *Eur J Immunol* 1993; 23: 1173-6.
26. Raab M, Yamamoto M, Rudd CE. The T cell antigen CD5 acts as a receptor and substrate for the protein tyrosine kinase p56^{lck}. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 2862-70.
27. Alberola IJ, Places L, Lozano F, Vives J. Association of an activation inducible serine kinase activity with CD5. *J Immunol* 1993; 151: 4423-30.
28. Fleisher B. CD26: a surface protease involved in T cell activation. *Immunol Today* 1994; 15: 180-4.
29. Dianzani U, Redoglia V, Bragardo M, Attisano C, Bianchi A, Di Franco D, Ramenghi U, Wolff H, Thompson LF, Pileri A, Massaia M. Co-stimulatory signal delivered by CD73 molecule to human CD45RA^{hi} CD45RO^{lo} (naive) CD8⁺ T lymphocytes. *J Immunol* 1993; 151: 3961-70.
30. Hintzen RQ, de Jong R, Lens SMA, van Lier RAW. CD27: marker and mediator of T cell activation. *Immunol Today* 1994; 15: 307-11.
31. Denning SM, Le PT, Singer KH, Haynes BF. Antibodies against the CD44 p80 lymphocyte homing receptor molecule augment human peripheral blood T cell activation. *J Immunol* 1990; 144: 7-15.
32. Rothman BL, Blue ML, Kelley KA, Wunderlich D, Mierz DV, Aune TM. Human T cell activation by OKT3 is inhibited by a monoclonal antibody to CD44. *J Immunol* 1991; 147: 2493-9.
33. Testi, D'Ambrosio D, De Maria R, Santoni A. The CD69 receptor: a multipurpose cell-surface trigger for hematopoietic cells. *Immunol Today* 1994; 15: 479-83.
34. Juan M, Vinas O, Pino-Otin MR, Places L, Martinez-Caceres E, Barcelo JJ, Miralles A, Vilella R, de la Fuente MA, Vives J, Yagüe J, Gaya A. CD50 (intercellular adhesion molecule 3) stimulation induces calcium mobilisation and tyrosine phosphorylation through p59^{hck} and p56^{lck} in Jurkat cell line. *J Exp Med* 1994; 174: 1747-56.

teurs des cytokines [4], qui aboutit à l'induction de la sous-unité nucléaire de NF-AT. Le complexe de transcription NF-AT, une fois activé, participe alors à la transcription du gène codant pour l'IL2, en se fixant sur des séquences particulières de la région *enhancer* (figure 3).

Principales molécules de régulation du signal

• CD28: molécule accessoire majeure

CD28 est une glycoprotéine dimère de 44 kDa. Elle est exprimée par une majorité de lymphocytes T (95% des CD4⁺ et 50% des CD8⁺). Ses ligands sur les CPA sont CD80 et CD86. CD28 présente un aspect original (pour revue, voir [10]): des AcM dirigés contre CD28 activent les cellules en présence d'un cosignal (PHA, AcM contre CD3 ou CD2), mais cette voie d'activation est, au moins en partie, indépendante de celle du TcR/CD3; elle engendre des seconds messagers différents. Le signal transmis après interaction de CD28 avec ses ligands serait indispensable à l'activation efficace du lymphocyte T. Le mécanisme de transduction par le CD28 commence à être déchiffré grâce à la découverte d'une molécule transductrice associée, la phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3 kinase). La PI-3 kinase est un hétérodimère formé d'une sous-unité catalytique de 110 kDa et d'une sous-unité régulatrice de 85 kDa qui possède deux domaines SH2 et un domaine SH3 [6]. Elle participe au cycle classique des phosphoinositides: elle phosphoryle l'inositol en position 3' du phosphatidylinositol (PI), du PI-4 phosphate et du PI-4,5 diphosphate. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement résolu. L'hypothèse la plus probable est qu'elle transmet le signal par les phosphoinositides produits. *In vitro*, une étude a montré que le phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate influençait l'activité d'une isoforme de la PKC. L'interaction entre la PI-3 kinase et CD28 implique le domaine SH2 amino-terminal de la sous-unité régulatrice de la PI-3 kinase et la séquence YMXM située dans le domaine cytoplasmique de CD28. La PI-3 kinase ne se fixe à cette séquence de CD28 que si le résidu tyrosine concerné est phosphorylé. Cela expliquerait que le pontage de CD45 à CD28 abolit la fonc-

tion costimulatrice de CD28, sans doute par déphosphorylation de ce résidu tyrosine, provoquant ainsi la dissociation du complexe CD28/PI-3 kinase. Outre son association à CD28, il a été observé une association entre la PI-3 kinase et le domaine SH3 des PTK p56^{lck} et p59^{hck} après stimulation du TcR (figure 2). Cette association étant possible en absence de phosphorylation, elle peut avoir un rôle dans une voie de transduction indépendante des phosphorylations. En effet, la stimulation du TcR peut engendrer des PI 3,4-diphosphate et 3,4,5-triphosphate en présence d'inhibiteurs des PTK. On ne sait pas si les voies dépendantes des tyrosines (relayées par les domaines SH2) et indépendantes des tyrosines (relayées par les domaines SH3) convergent.

– Modèle d'activation par CD28

La première étape est l'activation des activités PTK à la suite de la stimulation du TcR. Elles induisent la phosphorylation de CD28, ce qui rend possible la fixation de la PI-3 kinase sur CD28. La PTK responsable n'est pas encore identifiée. La deuxième étape consiste en une interaction CD28-CD80 qui induit l'association de la PI-3 kinase et de CD28 phosphorylé, puis un mécanisme de transduction indépendant des tyrosines. Elle constitue le second signal nécessaire à la production d'IL2. Celle-ci est rendue possible grâce, tout d'abord, à la stabilisation des ARN messagers correspondants à l'IL2, puis, plus tardivement, à une augmentation de la transcription du gène de l'IL2.

• La molécule CD45

CD45 (T200 ou LCA, *leukocyte common antigen*) est une glycoprotéine présente de façon très abondante sur toutes les cellules nucléées hématopoïétiques (pour revue, voir [14]). Différentes isoformes de cette protéine existent, à la suite d'un épissage alternatif de trois exons de la partie du gène codant pour la partie extracellulaire de CD45. Le domaine intracytoplasmique de CD45 possède une activité phosphotyrosine phosphatase qui est nécessaire à la transduction des signaux par les récepteurs des lymphocytes T et B.

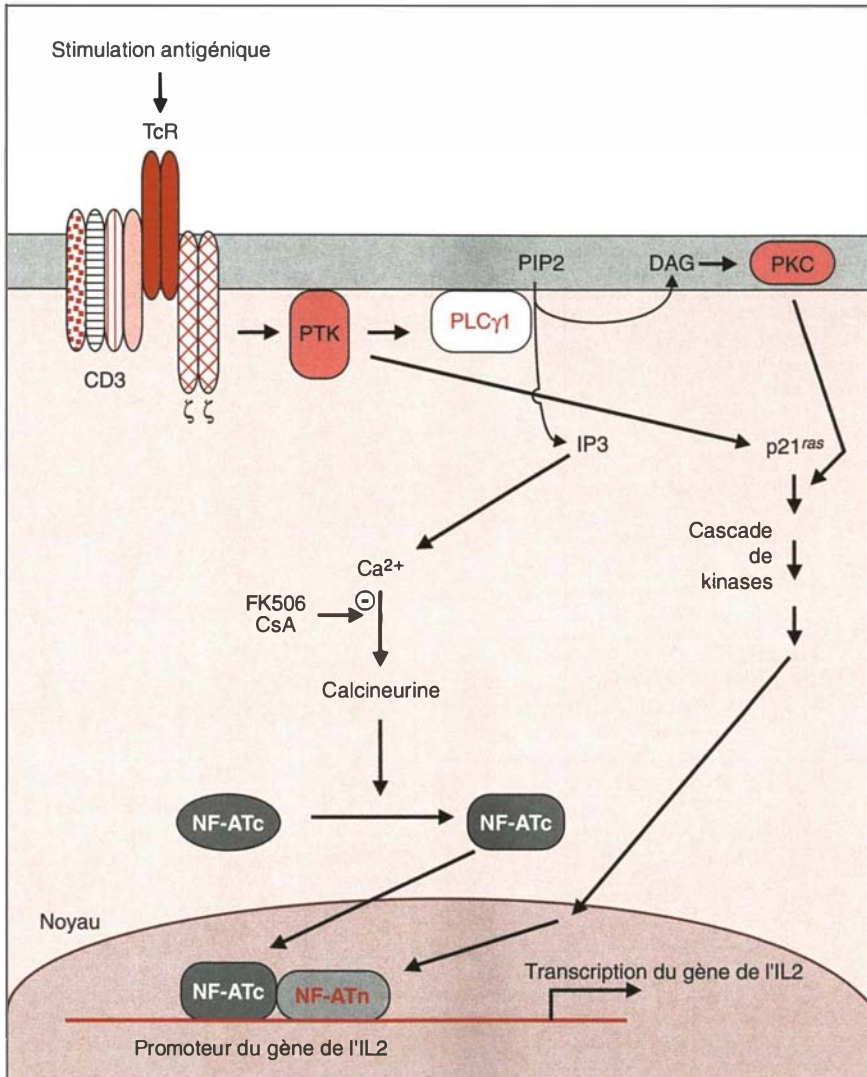


Figure 3. **Événements tardifs de transduction du signal après stimulation du complexe TcR/CD3.** La PLC γ 1 activée hydrolyse le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et en phosphatidylinositol 2,4,5-triphosphate (IP3). Le DAG active la protéine kinase C (PKC) qui induit alors une cascade d'activation de kinases aboutissant à l'activation de facteurs de transcription spécifiques, dont la sous-unité nucléaire de NF-AT. L'IP3 est responsable d'une augmentation du Ca²⁺ intracytoplasmique, qui permet l'activation de la calcineurine, une phosphatase qui active la sous-unité cytoplasmique de NF-AT. Celle-ci est alors transloquée dans le noyau, et, en association avec la sous-unité nucléaire activée, participe à l'initiation de la transcription de gènes spécifiques de l'activation du lymphocyte T, comme le gène de l'IL2. Des médicaments immunosuppresseurs comme le FK506 ou la ciclosporine A (CsA) inhibent l'action de la calcineurine et donc bloquent la transmission des signaux tardifs de l'activation.

– *Implication de CD45 dans la transduction des signaux par son domaine cytoplasmique*


Chez des souris CD45 négatives, on observe un blocage précoce de la différenciation des thymocytes (cellules précurseurs des cellules T), responsable d'une forte diminution des cellules T en périphérie, ainsi qu'un déficit de transduction dans les cellules T et B. *In vitro*, deux substrats de CD45 ont été identifiés, les PTK p56^{lck} et p59^{hn}. CD45 induit l'activation de ces PTK en déphosphorylant un résidu tyrosine dans leur partie régulatrice C-terminale. Ces sites de régulation des PTK de la famille Src sont phosphorylés par Csk, une PTK homologue de celles de la famille Src. CD45 et Csk permettent ainsi une régulation de l'activité des PTK de la famille Src par phosphorylation/déphosphorylation. Récemment, un nouveau substrat de CD45 a été identifié: il s'agit de la chaîne ζ du CD3. La déphosphorylation de la chaîne ζ , contrairement à celle des PTK de la famille Src, conduirait à un retour de la cellule T à l'état de repos [15].

– *Signification des différents domaines extracellulaires*

Une étude récente réalisée avec des molécules CD45 chimériques indique que seule l'activité phosphatase de CD45 est nécessaire à la fonction de CD45. Cependant, les ligands de CD45 pourraient régler son activité phosphatase par dimérisation. (Le ou les ligands de CD45 ne sont encore pas identifiés, des données indirectes suggèrent que la molécule CD22 sur les lymphocytes B est un ligand d'une isoforme de CD45 sur les lymphocytes T.) Les effets des AcM dirigés contre la partie extracellulaire de la molécule CD45 sont variables: la coagrégation des molécules CD3 et CD2 avec CD45 inhibe les signaux intracellulaires et la prolifération. Des AcM anti-CD45 utilisés sous forme soluble ont également des effets inhibiteurs. Cependant, certains d'entre eux semblent capables d'augmenter la prolifération induite par CD3 ou CD2. Ces divers effets dépendent vraisemblablement de l'épitope mis en jeu, de l'isoforme de CD45 exprimée par la cellule, ainsi que de la présence de ligands éventuels sur les cellules accessoires (monocytes et lymphocytes B).

Tableau I

**CONNAISSANCES ACTUELLES SUR L'INTERVENTION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES DE SURFACE
DU LYMPHOCYTE T DANS LES DIFFÉRENTES VOIES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL D'ACTIVATION**

Devenir ou effet du CD	Spécificité tissulaire	Expression de la molécule après activation	Effet co-mitogène des AcM dirigés contre le CD avec des AcM CD2 ou CD3	Phosphorylé sur tyrosine	Induit ou augmente les phosphorylations de tyrosines	Agit sur le DAG	Induit ou augmente Ca ²⁺ et IP ₃	Est phosphorylé par la PKC	Est phosphorylé par la PKA
CD28	Sous-population T		Oui	Oui	Agit <i>via</i> la PI-3 kinase, à la suite de la stimulation antigénique et de l'interaction avec ses ligands				
CD45	Leucocytes		Variable selon les AcM	Possède une activité tyrosine phosphatase contrôlant l'activité des PTK p56 ^{lck} et p59 ^{lyn} Participe à des complexes moléculaires fonctionnels					
CD2	Lymphocytes T, NK, thymocytes	Modulation épitopique		Non	Oui de CD3ζ, p56 ^{lck} et PLCγ1	Augmente sa production	Augmente	Non	Non
CD5	Tous les LT et sous-population B		Inhibition de la stimulation par CD3	Oui, par p56 ^{lck} , très rapidement après stimulation de CD3	Oui, du même type que CD3		Mobilisation calcique par AcM CD5		
CD6	Sous-population de thymocytes, LT, sous-population B	Augmente	Oui	Oui, après stimulation de CD3 [24]			Mobilisation calcique par certains AcM CD6 (couplés)		
CD26	Nombreux types cellulaires sous-population T	Augmente	Avec CD3 (AcM CD26 couplés)		Oui				
CD27	Sous-populations de LT et LB	Augmente puis disparaît	Pas avec tous les AcM, certains inhibent ces deux voies				Les AcM à effets négatifs inhibent la mobilisation induite par CD2 ou CD3		Oui, après stimulation par CD2 ou CD3
CD44	Nombreux types cellulaires		Varie avec les AcM utilisés		Oui				
CD49	Monocytes, LT et LB		Oui, avec CD3		Un AcM ou le ligand induit la phosphorylation d'une protéine de 105 kDa [30]				
CD50	Cellules hématopoïétiques				Oui est associé à p56 ^{lck} et p59 ^{lyn}		Mobilisation calcique par AcM CD50		
CD69	Cellules hématopoïétiques activées	Apparaît	Oui, avec CD3	Est phosphorylé après activation			Mobilisation calcique par AcM CD69		

AcM : anticorps monoclonaux.

Tableau I (suite)									
Devenir ou effet du CD	Spécificité tissulaire	Expression de la molécule après activation	Effet co-mitogène des AcM dirigés contre le CD avec des AcM CD2 ou CD3	Phosphorylé sur tyrosine	Induit ou augmente les phosphorylations de tyrosines	Agit sur le DAG	Induit ou augmente Ca ²⁺ et IP ₃	Est phosphorylé par la PKC	Est phosphorylé par la PKA
CD73	Cellules T et B mûres		Oui, avec CD3		Oui		Mobilisation calcique par AcM CD73		
CD11a/CD18	Cellules hématopoïétiques		Un AcM est comitogénique avec CD2				En association avec CD2		Induit une augmentation de l'AMPc
CD7	Thymocytes et LT		Mobilisation calcique induite par AcM CD7 La stimulation des lymphocytes T par CD7+CD28 induit une adhérence rapide entre des intégrines et trois ligands distincts : CD54, CD106 et la fibronectine [34] Des activités kinase et phosphatase associées ont été mises en évidence [35]						
CD30	Nombreux types cellulaires, dont une sous-population de LT activés	Augmente	Un AcM est co-mitogène avec CD3 Mobilisation calcique induite par AcM CD30 Son rôle dans la transduction nécessite la présence du complexe TcR-CD3 [36]						
CD31	Nombreux types cellulaires	Diminue	Molécule d'adhérence dont la capacité d'adhérence est modulée après phosphorylation [37] Est phosphorylée par la PKC						
CD38	Cellules myéloïdes et lymphoïdes	Augmente	Activité NAD ⁺ hydrolase et ADP ribose cyclase (rôle dans la transduction des signaux inconnus) Comitogénicité avec CD3 Association fonctionnelle au complexe TcR-CD3 [38]						
CD43	Tous les leucocytes		Effet co-mitogène avec CD3 [39]						
CD100	Cellules hématopoïétiques	Augmente	L'effet co-mitogène avec CD2 et CD3 est variable en fonction de l'épitope reconnu et de la présence des cellules accessoires Des activités kinase et une activité phosphatase associées ont été mises en évidence [40, 41]						

– *Participation de CD45 à plusieurs complexes multimoléculaires*

L'importance de la molécule CD45 dans la transduction du signal est étayée par sa participation à plusieurs complexes multimoléculaires. Nous avons souligné précédemment le rôle fondamental des associations protéiques dans la signalisation cellulaire et sa régulation. En ce qui concerne CD45, des associations ont été mises en évidence entre CD45 et des molécules de surface comme CD2, CD26, CD3, CD100 [16], ainsi qu'entre CD45 et des molécules intracytoplasmiques comme la p56^{lck} et quatre autres phosphoprotéines de 29 à 32 kDa [17], ainsi qu'avec la fodrine qui est une protéine du cytosquelette ; des réarrangements du cytosquelette pourraient donc être impliqués dans la redistribution de CD45 à

la surface cellulaire. Ces différents complexes semblent être très labiles en fonction de l'état d'activation de la cellule, de l'isoforme exprimée par la cellule, ainsi que de l'interaction avec d'autres molécules à la surface cellulaire. La spécificité d'association, et donc de substrat, de CD45 serait très sensible au nombre de molécules CD45 présentes dans le complexe. CD45 pourrait, soit diminuer, soit amplifier le signal de transduction, en fonction de la nature des complexes auquel il appartient.

• *La molécule CD2*

CD2 est une molécule exprimée par les lymphocytes T, les thymocytes et les cellules *natural killer*. Trois ligands ont été mis en évidence : CD58 (principalement), CD59 et CD48. Elle est responsable du phénomène de

rosettes observé lorsqu'on met en présence des lymphocytes T et des globules rouges de mouton. Les AcM ont permis de définir trois épitopes : l'épitope I concerne le site de liaison de CD58, l'épitope II est présent sur tous les lymphocytes T, et l'épitope III n'est exprimé que sur les cellules T activées. C'est la première observation d'une activation cellulaire induite par des AcM uniquement dirigés contre une molécule différente du complexe TcR/CD3 à condition d'utiliser une paire d'AcM anti-CD2, dirigés contre les épitopes I ou II, et III. L'interaction de CD2 avec son ligand naturel CD58 induit une augmentation de l'adhérence cellule T/cellule accessoire ainsi que des signaux de transduction qui agissent en synergie avec ceux transmis par le TcR.

RÉFÉRENCES

35. Haverstick DM, Gray LS. Lymphocyte adhesion mediated by lymphocyte function-associated antigen-1. I. Long term augmentation by transient increases in intracellular cAMP. II. Interaction between phorbol ester- and cAMP-sensitive pathways. *J Immunol* 1992; 149 : 389-402.
36. Shimizu Y, van Seventer GA, Annis A, Newman W, Horgan KJ, Shaw S. Crosslinking of the T cell specific accessory molecule CD7 with CD28 modulates T cell adhesion. *J Exp Med* 1992; 175 : 577-82.
37. Chan ASH, Reynolds PJ, Shimizu Y. Tyrosine kinase activity associated with the CD7 antigen: correlation with regulation of T cell integrin function. *Eur J Immunol* 1994; 24 : 2602-8.
38. Ellis TM, Simms PE, Slivnick DJ, Jäck HM, Fisher RI. CD30 is a signal transducing molecule that defines a subset of human activated CD45RO⁺ T cells. *J Immunol* 1993; 151 : 2380-9.
39. Zehnder JL, Hirai K, Shatzky M, McGregor JL, Levitt LJ, Leung LLK. The cell adhesion molecule CD31 is phosphorylated after cell activation. *J Biol Chem* 1992; 267 : 5243-9.
40. Malavasi F, Funaro A, Roggero S, Horenstein A, Calasso L, Mehta K. CD38: a glycoprotein in search of a function. *Immunol Today* 1994; 15 : 95-7.
41. Mentzer SJ, Remold-O'Donnell E, Crimmins MAV, Bierer BE, Rosen FS, Burakoff S. Sialophorin, a surface sialoglycoprotein defective in Wiskott-Aldrich syndrome, is involved in human T cell proliferation. *J Exp Med* 1987; 165 : 1383.
42. Bougeret C., Mansur IG, Dastot H, Schmid M, Mahouy G, Bensussan A, Boumsell L. Increased surface expression of a newly identified 150-kDa dimer early after human T lymphocyte activation. *J Immunol* 1992; 148 : 318.
43. Hérold C, Bismuth G, Bensussan A, Boumsell L. Activation signals are delivered through two distinct epitopes of CD100, a unique 150-kDa human lymphocyte surface structure previously defined by BB18 mAb. *Int Immunol* 1995; 1 : 1-8.
44. Wee SF, Schieven GL, Karihara JM, Tsu TT, Ledbetter JA, Aruffo A. Tyrosine phosphorylation of CD6 by stimulation of CD3: augmentation by CD4 and CD2 coreceptors. *J Exp Med* 1993; 177 : 219-23.
45. Nojima Y, Rothstein DM, Sugita K, Schlossman SF, Morimoto C. Ligation of VLA-4 on T cells stimulates tyrosine phosphorylation of a 105 kDa protein. *J Exp Med* 1992; 175 : 1045-53.

– Rôle de CD2 dans l'activation de la cellule T

La stimulation de CD2 provoque une augmentation du calcium intracytoplasmique et de l'hydrolyse des phosphoinositides. Elle entraîne également la phosphorylation sur tyrosine de nombreuses protéines, dont la chaîne CD3 ζ [18], la PTK p56^{lck} [19] et la PLC γ 1 [20]. L'activation de la cellule T induite par CD2 serait relayée par la chaîne ζ du CD3 [18]. En outre, la stimulation de CD2 induit l'activation de la protéine G p21^{ras} [21]. Ces événements de signalisation peuvent être expliqués, en partie, par l'association de CD2 aux PTK p56^{lck} et p59^{lyn} [22], mais il semble que la signalisation *via* CD2 fasse intervenir des PTK encore non identifiées [23]. Nous avons vu que CD2 est associé en surface à CD45; d'autres études montrent que CD2 est également associé au complexe TcR/CD3, ainsi qu'à la tubuline. Ces observations soulèvent une fois encore le problème de l'importance de la dynamique des complexes multimoléculaires à la surface membranaire.

• Les autres molécules CD impliquées dans l'activation (Tableau I)

Pour construire une réponse cohérente et spécifique, la cellule doit intégrer les signaux résultant de l'engagement des différentes molécules de surface, aboutissant à la mise en jeu de systèmes de transduction en nombre limité, comme nous venons de le voir. C'est l'utilisation des AcM spécifiques des différentes molécules de surface qui a permis d'étudier leur implication dans la transduction des signaux dans la cellule. Il faut cependant rester prudent: en effet, on peut observer, dans des tests fonctionnels *in vitro*, des effets divers, voire opposés, d'AcM dirigés contre une même molécule; ces actions agonistes ou antagonistes peuvent varier en fonction de l'AcM, de la façon dont il est utilisé (sous forme soluble ou non) ou du cosignal utilisé. Certains de ces effets, apparemment contradictoires, peuvent être expliqués par la reconnaissance d'épitopes différents. Un même ligand pourrait ainsi relayer différents effets selon le contexte; une même molécule de surface du lymphocyte T peut également interagir avec plusieurs ligands.

Nous allons maintenant préciser comment les autres principales molécules

de surface du lymphocyte T participent à la transduction des signaux d'activation (Tableau I). Nous ne présenterons et détaillerons que les molécules dont le mode d'intervention est connu, les autres seront seulement citées et référencées dans le Tableau I.

Il est difficile de classer les différents niveaux d'intervention puisque les connaissances actuelles montrent que les signaux consécutifs à l'engagement d'un même récepteur peuvent faire intervenir des molécules impliquées à différents stades du message transmis.

CD5

La molécule CD5, dont le ligand est CD72, exprimé à la surface des lymphocytes B activés, possède les caractéristiques fonctionnelles suivantes.

- Des AcM anti-CD5 peuvent seuls, dans certaines conditions, induire une prolifération cellulaire, les protéines phosphorylées sur les résidus tyrosine sont les mêmes que lors d'une stimulation par le TcR/CD3 [24].
- La stimulation des cellules T par le complexe TcR/CD3 induit une phosphorylation sur tyrosine de la molécule CD5 (figure 2) par la PTK p56^{lck} au niveau d'une séquence analogue à la séquence THAM (*thymocyte associated molecule*) de la chaîne ζ du CD3 [24].
- Une association au complexe TcR/CD3 [25] et la PTK p56^{lck} [26] a été mise en évidence.
- Une association à une protéine contenant une activité sérine kinase a également été mise en évidence [27]. La nature de la kinase n'est pas connue. Cette activité kinase associée est rapide et transitoire après stimulation par le complexe TcR/CD3; elle est induite par des AcM dirigés contre la molécule CD5 elle-même.

CD26

La molécule CD26, quant à elle, a pour particularité de posséder une activité enzymatique intrinsèque, qui est une activité protéinase monospécifique (elle clive des dipeptides de l'extrémité N-terminale d'un polypeptide si une proline est en position pénultième, on parle d'activité dipeptidylpeptidase IV). Cependant, l'importance de cette activité enzymatique dans l'activation des lymphocytes T est difficile à évaluer; elle n'est néanmoins pas obligatoire. De même, son rôle en tant que récepteur de l'adénosine désaminase est incon-

nu. Toujours est-il que la signalisation par CD26 est étroitement liée au TcR [28] : CD26 est incapable d'induire un signal en l'absence du complexe TcR/CD3. De plus, l'activation *via* CD26 est réglée par CD4 et CD8, et conduit à la phosphorylation sur tyrosine des mêmes protéines que le TcR/CD3. En outre, comme nous l'avons déjà remarqué, CD26 est associée à CD45 à la surface cellulaire, ce qui confirme son importance dans la régulation des signaux de transduction dans la cellule T.

CD73

La molécule CD73 possède également une activité enzymatique d'ecto-5' nucléotidase. Elle fait partie de la famille des protéines ancrées à la membrane par un groupement glycoposphatidylinositol (GPI), caractérisées par l'absence totale de domaine intracytoplasmique. La transmission des signaux par de telles molécules doit donc impliquer des interactions latérales avec d'autres molécules transmembranaires. Une telle association a été mise en évidence entre CD73 et une isoforme de CD45. CD73 intervient dans les signaux dépendants des phosphorylations sur tyrosine [29].

CD27

La molécule CD27 est un représentant d'une nouvelle famille de protéines comprenant les récepteurs des TNF, CD30, CD40, le récepteur du NGF et Fas (CD95). Son ligand sur les lymphocytes activés est CD70 ; celui-ci appartient à la famille du TNF, qui contient également les ligands de CD30, CD40 et de Fas. Après activation des cellules T par CD2 ou CD3, on retrouve une forme soluble de CD27 dans les surnageants de culture. Cette libération de récepteur soluble pourrait constituer un système de régulation supplémentaire, dont on découvre actuellement de plus en plus d'exemples. Par ailleurs, CD27 est la première molécule de surface des lymphocytes T à être phosphorylée par une voie dépendante de la PKA, c'est-à-dire réglée par l'AMPC [30].

CD44

La molécule CD44, comme CD45, existe sous différentes isoformes, qui sont, elles, spécifiques de tissu, et résultent

d'un épissage alternatif du gène codant pour la molécule et de glycosylations variables. En ce qui concerne les lymphocytes, CD44 est responsable de leur liaison à certaines cellules endothéliales, et intervient dans le phénomène de migration. CD44 joue également un rôle dans l'activation lymphocytaire : différents AcM dirigés contre CD44 sont comitogènes avec CD2 et CD3 [31], alors qu'un autre active CD2 et inhibe CD3 [32].

CD69

La molécule CD69 est une de celles qui apparaissent en premier après activation. Son rôle dans la transduction des signaux nécessite l'expression du complexe TcR/CD3. Une association à une sous-unité G α de 40 kDa a été mise en évidence. De plus, CD69 règle positivement l'expression du gène *c-fos* et augmente l'activité AP-1 [33].

CD50

La molécule CD50 (ICAM-3) est un des ligands de CD11a/CD18, il fait partie de la superfamille des immunoglobulines. CD50 est fortement exprimé sur les lymphocytes au repos et joue un rôle dans l'adhérence cellulaire lors de la phase initiale de la réponse immune mais est également impliqué dans la transduction des signaux. Une association avec les PTK p56^{lck} et p59^{lyn} a été montrée [34]. Son ligand CD11a/CD18 (ou LFA-1 pour *lymphocyte function associated antigen-1*) fait partie de la famille des intégrines. Ses autres ligands sont CD54, et CD102 (ICAM-1, -2). L'interaction CD11a/CD18-CD54 induit une augmentation de l'AMPC intracellulaire, puis une redistribution des molécules CD11a/CD18. Cela permet de maintenir la cellule activée dans un site particulier. Il existe un AcM comitogène avec CD2, qui induit une augmentation du Ca²⁺ intracellulaire et de l'hydrolyse des phosphoinositides [35].

D'autres molécules CD, dont on ne connaît pas avec précision la façon dont elles interviennent, participent également aux signaux d'activation. Cela a le plus souvent été montré, soit par une simple comitogénicité avec CD2 ou CD3, soit par l'induction d'un flux calcique, à la suite de la fixation de l'AcM correspondant.

Il s'agit en particulier de CD7, CD30, CD31, CD38, CD43 et CD100 (Tableau I).

Conclusion

Cet article nous permet d'appréhender les différentes facettes de la transduction des signaux au sein des lymphocytes T ; d'une part, des processus ubiquitaires sont mis en jeu, tels que la dégradation des phosphoinositides ou l'implication de facteurs de transcription comme AP-1 ; d'autre part, des mécanismes propres aux lymphocytes T permettent la réalisation d'un programme spécifique : les signaux d'activation précoces ainsi que la participation de molécules de surface en font partie. L'étude de la transmission des signaux dans les lymphocytes T permet ainsi de dégager des concepts fondamentaux.

- La spécificité d'une réponse cellulaire à une stimulation extérieure a pour point de départ l'existence, à la surface cellulaire, de récepteurs particuliers résultant de la différenciation cellulaire. Ils permettent d'intégrer les différents messages émanant du microenvironnement cellulaire. Ainsi, la stimulation du récepteur spécifique du lymphocyte T peut conduire à trois comportements totalement différents : l'anergie, l'activation ou l'apoptose. Nous avons vu au début de cet article que l'anergie était induite en l'absence de signaux costimulateurs. L'activation résulte de la stimulation optimale de la cellule au repos, grâce à la mise en jeu de tout un ensemble de molécules de surface. Quant à l'apoptose (ou mort cellulaire programmée), elle n'a lieu dans les cellules T mûres que lorsque celles-ci, déjà activées, sont restimulées. Le contexte est donc différent de celui que nous avons posé comme point de départ. Cela montre, encore une fois, que tout signal est interprété différemment en fonction de l'état de différenciation (ou d'activation) de la cellule.

- Les mécanismes intracellulaires de transmission des signaux sont toujours fondés sur les mêmes principes : (1) événements biochimiques semblables (par exemple, rôle majeur des phosphorylations et déphosphorylations de protéines régulatrices, intervention d'enzymes ubiquitaires telles que la PKC ou la PLC γ 1) ; (2) régu-

lation fine des signaux transmis à la suite de la mise en jeu d'enzymes à activité opposée (kinases et phosphatases) ou liés à l'existence d'équilibres dynamiques d'association/dissociation de molécules participant à la mise en place des signaux.

• La réponse terminale de la cellule dépend de l'induction de facteurs de transcription qui déclenchent l'expression de gènes cibles (là encore déterminés par la différenciation cellulaire). Néanmoins, la particularité des lymphocytes T réside dans le fait qu'ils

ont besoin, contrairement à tous les autres types cellulaires, de proliférer pour se différencier ■

TIRÉS À PART

C. Hérold.

* GLOSSAIRE *

AcM: anticorps monoclonal.
AMPc: adénosine monophosphate cyclique.
CD: classe de différenciation.
CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.
CPA: cellule présentatrice de l'antigène.
DAG: diacylglycérol.
IL: interleukine.
PHA: phytohémagglutinine A.
PI: phosphoinositol.
PIP2: phosphoinositol 4,5-diphosphate.
PI-3 kinase: phosphoinositol-3 kinase.
PKA: protéine kinase A.
PKC: protéine kinase C.
PLC: phospholipase C.
PTK: protéine tyrosine kinase.
TcR: récepteur de la cellule T (T cell receptor).

Summary

Implication of the « CD » molecules in the T lymphocytes activation pathways

Specific responses to pathogens or foreign substances require that receptors on B and T cells recognize the antigen as well as initiate a series of signal transduction events. Here, we focus on recent progress in understanding how T cell antigen receptors (TcR) initiate signal transduction events that lead to cellular responses. It is now widely believed that naive T cells require at least two distinct signals to proliferate and to differentiate into effector cells mediating adaptive immunity. So, in addition to antigen receptor, other molecules of the cell surface contribute to T cell activation. Some of them (CD2, CD5, C11a/CD18...) increase the intercellular adhesion between the antigen presenting cell

(APC) and the T lymphocyte. Other molecules are closely associated to the TcR and essential to its function: CD4, CD8, CD45. CD28 is able to induce separate activation signal transduction events. Many of them participate in the signal induced by the TcR, such as CD2, CD26, CD69... Moreover, other « CD » molecules are known to be involved in the activation process, but the exact mechanism remains to be elucidated. We review here a number of these molecules, including the TcR/CD3 complex, which participate in the full activation of the naive T lymphocytes and which are the start point of a cellular response that is specific, adaptive and regulated in a given microenvironment.

LES EDITIONS INSERM

Collection Recherches en...

- **TRANSPLANTATION D'ORGANES ET GREFFE DE TISSUS**
P. Hervé, G. Rife, D.A. Vuitton, E. Justrabo, G. Dureau, P. Bechtel
1995, 1 632 p., 1 500 F
Version CD-Rom à paraître

Collection FOCUS

- **OZONE, SUN, CANCER**
Molecular and cellular mechanisms
Prevention
L. Dubertret, R. Santus, P. Morlière
1995, 288 p., 250 F

Hors collection

- **L'ENFANT NOUVEAU-NÉ : UN CERVEAU POUR LA VIE**
C. Amiel-Tison, A. Stewart
1995, 370 p., 420 F

Colloques

- **SICKLE CELL DISEASE AND THALASSEMIAS : NEW TRENDS IN THERAPY**
DRÉPANOCYTOSE ET THALASSÉMIES : NOUVELLES TENDANCES THÉRAPEUTIQUES
Y. Beuzard, B. Lubin, J. Rosa
Colloque INSERM/NIH
Coédition INSERM/John Libbey
1995, Vol. 234, 650 p., 420 F

Collection Questions en santé publique

- **TRAJECTOIRES BRISÉES, FAMILLES CAPTIVES : LA MALADIE MENTALE À DOMICILE**
Construction incessante d'un équilibre toujours précaire
M. Bungener
1995, 148 p., 130 F
- **ECONOMIE DE LA PRÉVENTION**
Exemple du dépistage prénatal
V. Séror
1995, 232 p., 180 F

Collection Suivre la science

Coédition INSERM/Nathan
Diffusion Livredis

- **TRANSMETTRE LA VIE À L'AUBE DU XXIÈME SIÈCLE**
Sous la direction de F. Ferré
1994, 192 p., 120 F
- **LE MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE CHEZ L'HOMME**
Nutrition et physiopathologie
Sous la direction de J.P. Leroux
1995, 96 p., 85 F

LES EDITIONS INSERM

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
101, rue de Tolbiac
75654 Paris cedex 13
Tél. : 44 23 60 82 / 81