

L'editing du récepteur des lymphocytes pour l'antigène : un exemple de mutation dirigée ?

Daniel Corcos

Quand, en 1988, John Cairns et ses collègues rapportèrent des expériences suggérant que des cellules, en l'occurrence des bactéries, possédaient des moyens de choisir préférentiellement les mutations présentant un avantage sélectif [1], une dure controverse s'engagea entre partisans du dogme du caractère aléatoire des mutations et ceux pour qui il fallait apporter des corrections au modèle néo-darwinien [2]. Malgré le caractère apparemment provocateur du concept de mutation dirigée, celui-ci n'est cependant pas en contradiction avec les conceptions classiques et, en 1982, W. Fitch écrivait qu'un « organisme se porterait mieux s'il pouvait augmenter son taux de mutations en temps de stress et le diminuer dans les périodes favorables, et que si cet organisme n'a besoin de changer que certains de ses gènes, il préférerait augmenter le taux de mutation de ces gènes de manière spécifique » [3]. Que l'on réfléchisse un petit peu et l'on verra que cette possibilité de jouer sur la fidélité de la réplication de l'ADN n'est pas plus « lamarckienne » que la remarquable adaptation du niveau d'expression d'un gène en fonction des besoins de l'organisme. Néanmoins, les expériences présentées par

J. Cairns et les partisans des mutations dirigées (résumées par B. Hall [4]) présentaient deux écueils : elles ne permettaient pas de mettre en évidence un mécanisme explicatif pour l'adaptation des mutations, et surtout elles présentaient des failles méthodologiques (récapitulées par R. Lenski et J. Mittler [5]) qui permettaient de mettre en doute l'existence même de mutations dirigées sur les gènes étudiés.

Doit-on abandonner pour autant le concept de mutation dirigée ? Un examen plus attentif de la littérature scientifique montre, qu'en fait certains gènes eucaryotes sont l'objet de remaniements de manière sélective. C'est le cas des gènes des récepteurs pour l'antigène des lymphocytes B et T, des gènes de *mating type* chez la levure, et des gènes responsables de la variation antigénique du trypanosome. Ces mutations programmées ne nécessitent pas pour leur mise en évidence une pression de sélection, mais il est clair qu'elles sont adaptées, importantes pour l'organisme considéré, et il est vraisemblable qu'elles résultent d'une sélection à l'échelle de l'évolution. Ici se pose une question sémantique qui est de savoir si on peut appeler mutations des événements génétiques programmés. Plutôt que d'entrer dans le débat, il semble

plus intéressant de poser la question : la cellule peut-elle savoir quand l'événement génétique est favorable, et sélectionner l'événement génétique favorable plutôt que faire les frais, elle-même, de la sélection ?

Dans le cas des cellules immunitaires, la réponse pourrait bien être oui, ainsi que le suggèrent des résultats récents. On sait en effet que notre compréhension de l'adaptation de la réponse immunitaire repose sur le concept darwinien de sélection clonale, par lequel les cellules présentant un récepteur capable de reconnaître l'antigène qui est présent sont amenées à proliférer. Le modèle de sélection cellulaire clonale postule également que les cellules capables de reconnaître des structures du soi (auto-antigène) doivent être éliminées (délétion clonale) ou inactivées (anergie). Dans le cas des cellules T, la sélection clonale doit également être précédée par une sélection positive qui dépend de la capacité des cellules à reconnaître les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La possibilité d'une sélection positive de même type dans le cas des cellules B avant le stade de sélection clonale a également été envisagée, mais on ne connaît pas de ligand responsable de cette sélection et son existence reste à démontrer. Ainsi, la

production d'un lymphocyte fonctionnel est précédée par une étape de sélection positive et une étape de sélection négative. Dans le cas des cellules T, on considère que seulement 1 % des cellules T produites dans le thymus sont exportées à la périphérie, ce qui a fait dire à C. Janeway qu'il est plus facile pour un chameau de passer à travers le chas d'une aiguille [6].

La mise en évidence récente des transcrits des gènes activant la recombinaison (RAG) dans des cellules lymphoïdes immatures présentant des récepteurs pour l'antigène à leur surface et la démonstration que ce niveau peut être affecté par la stimulation des récepteurs permettent d'envisager la possibilité d'une adaptation du récepteur survenant, non par sélection cellulaire, mais par sélection du « bon » réarrangement [7, 8]. Plus récemment, D. Nemazee a présenté des arguments en faveur d'un tel mécanisme, qu'il a appelé *receptor editing* dans le cas des cellules B échappant à la sélection négative [9]. Le système étudié par l'équipe de D. Nemazee utilise des souris transgéniques exprimant des gènes d'anticorps dirigés contre des molécules de classe I du CMH. Les gènes d'anticorps employés sont déjà réarrangés et codent pour une chaîne lourde μ et une chaîne légère d'isotype κ . Quand les antigènes correspondant à l'anticorps sont présents à la surface de cellules de la moelle osseuse (cela peut être obtenu par croisement avec des souris présentant l'haplotype du CMH voulu, ou bien par production de chimères de moelle osseuse), les cellules B alors auto-réactives sont éliminées. D. Nemazee et ses collègues se sont d'abord intéressés aux cellules qui échappaient à cette élimination et arrivaient en périphérie et ils ont montré que ces cellules étaient particulières car une forte proportion d'entre elles exprimaient la chaîne légère λ (d'origine endogène), qui est d'habitude exprimée par un petit pourcentage de cellules B chez la souris. Cela contraste avec le fait que l'expression d'une chaîne

légère avec une chaîne lourde entraîne un arrêt de la recombinaison. Surtout, les auteurs ont pu montrer que, dans la moelle osseuse, contrairement aux cellules B transgéniques placées dans un contexte non auto-réactif, les cellules B en présence du ligand expriment des niveaux importants de RAG et réarrangent activement leurs gènes de chaînes légères. Cela suggère que le phénomène observé en périphérie est lié à l'augmentation des réarrangements et non à la seule sélection de cellules ayant échappé à l'effet du transgène. Bien que les auteurs n'aient pas totalement exclu la possibilité d'un rétrocontrôle compensateur de la déplétion en cellules B au niveau de la moelle osseuse, aboutissant à la production accrue de cellules dont la vie est limitée au stade où les gènes RAG sont actifs, le modèle qu'ils proposent est particulièrement attractif. Dans ce modèle, la rencontre d'un auto-antigène (qui entraîne la stimulation des récepteurs) par la cellule B immature entraîne la réexpression des gènes RAG, aboutissant à des réarrangements secondaires qui permettent la substitution de la chaîne légère exprimée par une autre, de spécificité différente. La cellule échapperait ainsi à l'auto-réactivité et, par conséquent, à l'élimination physique ou à l'inactivation. Ce modèle, qui semble s'appliquer également dans le cas de l'auto-réactivité liée à la production d'anticorps anti-ADN [10-11], ne rend cependant pas compte de tous les résultats expérimentaux. En effet, la stimulation des récepteurs pour l'antigène de lignées B immatures (cellules en culture) n'entraîne pas une augmentation mais une diminution de l'expression des gènes RAG [8], comme cela avait déjà été montré dans le cas des cellules T [7]. On ne sait pas si ces différences tiennent à une anomalie des lignées B, ou si l'*editing* du récepteur, si son existence se confirme, fonctionne à la fois au cours de la sélection positive et de la sélection négative. Quoi qu'il en soit, le chapitre concernant la période qui précède la sélection clonale n'est pas clos ■

RÉFÉRENCES

1. Cairns J, Overbaugh J, Miller S. The origin of mutants. *Nature* 1988 ; 335 : 142-5.
2. Petitjean F. La controverse des mutations dirigées menace-t-elle réellement la validité de la théorie synthétique de l'évolution ? *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 768-71.
3. Fitch WM. The challenges to Darwinism since the last centennial and the impact of molecular studies *Evolution* 1982 ; 36 : 1133-43.
4. Hall BG. Selection-induced mutation. *Curr Opin Genet Dev* 1992 ; 2 : 942-6.
5. Lenski RE, Mittler JE. The directed mutation controversy and neo-Darwinism. *Science* 1993 ; 259 : 188-94.
6. Janeway C. It is easier for a camel to pass the needle's eye. *Curr Biol* 1992 ; 2 : 26-8.
7. Turka LA, Schatz DG, Oettinger MA, Chun JJM, Gorka C, Lee K, Mc Cormack WT, Thompson TB. Thymocyte expression of RAG1 and RAG 2 : termination by T cell receptor cross-linking. *Science* 1991 ; 253 : 778-81.
8. Ma A, Fisher P, Dildrop R, Oltz E, Rathbun G, Achacoso P, Stall A, Alt FW. Surface IgM mediated regulation of RAG gene expression in E μ -N-myc cell lines. *EMBO J* 1992 ; 11 : 2727-34.
9. Tiegs SL, Russel DM, Nemazee D. Receptor editing in self-reactive bone marrow B cells. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 1009-20.
10. Gay D, Saunders T, Camper S, Weigert M. Receptor editing : an approach by autoreactive B cells to escape tolerance. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 999-1008.
11. Radic MZ, Erikson J, Litwin S, Weigert M. B lymphocytes may escape tolerance by revisiting their antigen receptors. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 1165-73.

Daniel Corcos

Inserm U. 257, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, 24, rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France.

TIRÉS A PART

D. Corcos.