

m/s

médecine/sciences 1986; 2 : 296-7

Armand  
BensussanChargé de recherche à  
l'InsermViolaine  
David

Docteur en médecine

## LE RÉCEPTEUR SPÉCIFIQUE DU LYMPHOCYTE T

Les lymphocytes T sont des cellules mononucléées du système immunitaire, capables aussi bien de réagir spécifiquement contre un virus, que de jouer un rôle immunorégulateur essentiel dans une réponse immunitaire provoquée par une infection bactérienne. Contrairement aux lymphocytes B qui également se lient spécifiquement à l'antigène, les lymphocytes T reconnaissent l'antigène seulement lorsque celui-ci est associé à une molécule présente à la surface d'une cellule et codée par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce phénomène, connu sous le terme de restriction au CMH [1, 2], a été mis en évidence par Zinkernagel et Doherty [2] à l'aide d'une expérience que tout immunologiste garde en mémoire : ces auteurs injectèrent à des souris des doses subléthales du virus de la Chorioméningite lymphocytaire (CLM) et isolèrent les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de ce virus. Ils découvrirent que les lymphocytes T des souris d'haplotype H-2<sup>k</sup> immunisées contre le CLM n'étaient capables de tuer les cellules infectées par le virus que si celles-ci exprimaient à la surface membranaire au moins un des produits de classe I de l'haplotype H-2<sup>k</sup>. Cette expérience montre que l'induction de la fonction cellulaire du lymphocyte T nécessite qu'il reconnaisse tout à la fois l'antigène et l'un des produits du CMH autologue. Le problème se pose alors de savoir si la structure responsable de la spécificité antigénique est constituée d'un seul récepteur capable de lier un complexe antigène/produit du CMH, ou bien s'il existe deux récepteurs reconnaissant séparément l'antigène et le produit du CMH. L'existence de cette restriction autologue a incité un grand nombre de chercheurs à identifier la protéine qui en serait responsable. Deux nouvelles techniques ont été utilisées : la production et l'expansion continue in vitro de clones de lymphocytes T spécifiques ou d'hybridomes T spécifiques, et la production d'anticorps monoclonaux murins qui reconnaissent des glycoprotéines à la membrane des cellules. Ces techniques ont effectivement permis la caractérisation biochimique de ce récepteur et des arguments s'accumulent tendant à prouver qu'un seul récepteur est responsable de la spécificité antigénique [3-5]. Chaque clone de lymphocyte T a un récepteur propre, appelé structure clonotypique ou T<sub>i</sub>, qui est un hétérodimère constitué

## RÉFÉRENCES

1. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of in vitro T-cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974; 248: 701-4.
2. Zinkernagel RM, Doherty PC. H-2 compatibility requirement for T-cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Different cytotoxic T-cell specificities are associated with structure coded for H-2K or H-2D. *J Exp Med* 1975; 141: 1427-35.
3. Bensussan A, Acuto O, Hussey RE, Milanese C, Reinherz EL. T<sub>3</sub>-T<sub>i</sub> receptor triggering of T8+ suppressor T-cells leads to unresponsiveness to interleukin-2. *Nature* 1984; 311: 365-7.
4. Haskins K, Kubo R, White J, Pigeon M, Kappler J, Marrack P. The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T-cells. I. Isolation with a monoclonal antibody. *J Exp Med* 1983; 157: 1149-69.
5. Meuer SC, Hogdon JC, Hussey RE, Protentis JP, Schlossman SF, Reinherz EL. Antigen-like effects of monoclonal antibodies directed at receptors on human T-cell clones. *J Exp Med* 1983; 158: 988-93.
6. Gascoigne NRJ, Chien YH, Becker DM, Kavaler J, Davis MM. Genomic organization and sequence of T-cell receptor beta-chain constant and joining region genes. *Nature* 1984; 310: 387-91.
7. Arden B, Klotz JL, Siu S, Hood LE. Diversity and structure of genes of the alpha family of mouse T-cell antigen receptor. *Nature* 1985; 316: 783-7.
8. Royer HD, Ramarli D, Acuto O, Campen TJ, Reinherz EL. Genes encoding the T-cell receptor alpha and beta subunits are transcribed in an ordered manner during intrathymic ontogeny. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5510-4.
9. Raulat HD, Garman RD, Saito H, Tonegawa S. Developmental regulation of T-cell receptor gene expression. *Nature* 1985; 314: 103-7.
10. Pernis B, Axel R. A one and a half receptor model for HMC-restricted antigen recognition by T lymphocytes. *Cell* 1985; 41: 13-6.

## ADRESSE

A. Bensussan, V. David : U 93 de  
l'Inserm, hôpital Saint-Louis,  
75475 Paris Cedex 10.

d'une chaîne alpha et d'une chaîne bêta liées par des ponts disulfures. De plus, à la surface des lymphocytes T humains,  $T_i$  est associé de façon non covalente à l'antigène monomorphe  $T_3$ . Lorsque le complexe  $T_3-T_i$ , qui se trouve à la surface de tous les lymphocytes T fonctionnellement définis (cytotoxiques, immunorégulateurs), interagit avec son ligand spécifique, il se produit une activation cellulaire. Celle-ci se traduit par une expression du récepteur de l'hormone de croissance du lymphocyte T (IL-2), suivie d'une sécrétion de l'IL-2 qui vient agir sur ces mêmes cellules T (fonctionnement autocrine). Cette activation est aussi marquée par la sécrétion de différentes lymphokines régulant la réponse immunitaire et/ou par l'induction de l'activité cytotoxique de lymphocytes T. Comme les immunoglobulines, les chaînes alpha et bêta du récepteur  $T_i$  sont composées d'une région variable et d'une région constante. La région variable est codée par plusieurs groupes de gènes et, après réarrangement (V-D-J pour bêta [6] et V-J pour alpha [7]), est responsable de la spécificité antigénique. La région constante (gènes C) est responsable de l'ancrage du récepteur à la membrane cellulaire.

**C**hez l'homme, les gènes codant pour les chaînes alpha et bêta sont respectivement situés sur les chromosomes 14 et 7. La recombinaison fonctionnelle des gènes V (D), J, C du récepteur spécifique des lymphocytes T, appelée réarrangement, est un événement génétique spécifique de ces cellules (voir l'article de M. Malissen et B. Malissen dans ce même numéro). Les lymphocytes B et les autres cellules de l'organisme conservent la configuration germinale de ces gènes. C'est au cours de la différenciation des lymphocytes T dans le thymus qu'ont lieu les réarrangements des gènes de  $T_i$  [8]. L'expression membranaire des chaînes alpha et bêta associée à celle de l'antigène  $T_3$  ne peut être mise en évidence que sur le thymocyte mature.

Un troisième groupe de gènes non

attendu, appelés gènes gamma, dont le réarrangement génomique est également spécifique des lymphocytes T, a été découvert. Le produit protéique de ces gènes n'est pas encore connu; néanmoins, des études ont montré que ces gènes gamma sont réarrangés et transcrits très tôt au cours de l'ontogénèse thymique, plus tôt que les gènes bêta; les gènes alpha sont transcrits les derniers [9]. Tenant compte de la participation d'une éventuelle chaîne glycopeptidique gamma dans la structure de reconnaissance spécifique, des modèles faisant intervenir différentes associations possibles des chaînes alpha, bêta et gamma ont été proposés [10] pour élucider le mécanisme de la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T et, phénomène associé, l'apprentissage dans le thymus de la reconnaissance des produits de classe I ou II du CMH autologue.

Ainsi, la caractérisation moléculaire de la protéine qui lie spécifiquement l'antigène à la surface du lymphocyte T n'a pas permis d'établir comment l'interaction ligand-récepteur s'effectue précisément. Le clonage des gènes codant pour différentes chaînes peptidiques qui constituent la structure de reconnaissance, associé à la technique de transfection cellulaire, pourra bientôt nous indiquer comment les lymphocytes T se développent dans le thymus et comment ils reconnaissent le complexe antigène/CMH.

D'autre part, l'identification de ces structures  $T_3-T_i$  fournit des moyens essentiels au diagnostic et peut être au traitement de nombreuses maladies. Grâce à des sondes moléculaires de la chaîne bêta, l'origine lymphocytaire T d'une prolifération tumorale peut être affirmée si des réarrangements des gènes bêta et alpha sont mis en évidence. Ces techniques peuvent s'avérer d'autant plus utiles que les marqueurs phénotypiques T sont absents ou donnent des résultats contradictoires. De même, on peut démontrer le caractère monoclonal d'une prolifération, si un seul type de réarrangement est observé. Ainsi, ces techniques peuvent donner de

nouvelles bases à une classification immunogénétique des proliférations cellulaires T en fonction des stades de l'ontogénèse physiologique du lymphocyte T.

**D**es réarrangements des chaînes bêta ont été démontrés dans la plupart des différentes formes des lymphomes T, dans le mycosis fungoïde, dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T, dans les leucémies lymphoïdes chroniques  $T_4$  ou celles  $T_8$  associées à une neutropénie, et dans les diverses expressions tumorales dues à HTLV-I. Ces syndromes lymphoprolifératifs T sont associés à un réarrangement clonal, sauf dans certains cas de leucémies lymphoïdes chroniques  $T_8$ . Dans la lymphadénopathie angio-immunoblastique, l'émergence d'un clone malin au sein d'une prolifération T polyclonale peut être observée. Ces méthodes diagnostiques permettent de distinguer un infiltrat inflammatoire réactionnel de lymphocytes T, d'une multiplication clonale : dans le mycosis fungoïde, des réarrangements clonaux ont été démontrés dans la plupart des ganglions qui ne présentaient aucun caractère histologique spécifique. Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T, l'existence d'un nombre limité de réarrangements clonaux parmi tous les cas étudiés, présente un intérêt théorique considérable (un exemple particulier dans l'ataxie telangiectasie est présenté par Alain Aurias dans ce même numéro). La sensibilité de ces techniques apparaît suffisante pour détecter moins de 5 % de cellules blastiques au sein de la moelle d'un patient en rémission. En outre, la constatation de réarrangements clonaux identiques au cours d'une rechute permet de confirmer que celle-ci s'est développée à partir du même clone que celui responsable de la maladie initiale. On peut imaginer que de telles données créent de nouvelles perspectives thérapeutiques. Des anticorps monoclonaux anticlonotypiques dirigés contre ces clones malins pourraient ainsi être utilisés dans le futur à des fins diagnostiques et thérapeutiques ■