

## Les molécules d'adhésion des lymphocytes T

Les systèmes d'adhésions des lymphocytes T à leurs cibles, aux cellules présentant l'antigène ou aux lymphocytes B, sont multiples. L'un est spécifique de l'antigène : le récepteur Ti. Les autres, non spécifiques, appartiennent à deux familles de protéines, la superfamille de type immunoglobuline (par exemple les récepteurs CD4 et CD8, reconnaissant respectivement les molécules HLA de classe II et de classe I), et les protéines d'adhésion des leucocytes. Certaines de ces molécules comporteraient des motifs de reconnaissance analogues à ceux de la fibronectine ou des glycoprotéines plaquettaires IIb et IIIa. L'anomalie héréditaire de leur expression entraîne un déficit immunitaire sévère.

**Alain Fischer**

*Praticien hospitalier*

**Charles Auffray**

*Directeur de recherche au Cnrs*

**Anne Durandy**

*Directeur de recherche à l'Inserm*

**L**es lymphocytes T circulent dans le sang et la lymphe ou sont immobilisés au sein d'un organe lymphoïde. Les phénomènes d'adhésion des lymphocytes T aux autres cellules lymphoïdes, épithéliales et endothéliales jouent un rôle à chaque étape de la réponse immunitaire.

On a montré l'existence d'interactions étroites entre lymphocyte T et cellule dendritique présentant l'antigène, entre lymphocyte T et lymphocyte B, entre lymphocyte T cytotoxique et cellule cible. Le lymphocyte T reconnaît l'antigène en association avec un produit du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) grâce à un récepteur spécifique [1]. La structure de ce récepteur a fait l'objet d'articles récents dans cette revue [2]. Toutefois, l'adhésion spécifique ne peut à elle seule rendre compte de toutes les interactions des lymphocytes T avec les cellules qui leur délivrent ou auxquelles ils délivrent un signal : cellules présentatrices de l'antigène, lymphocytes B, cellules cibles de cytotoxicité, macrophages, etc. Un certain nombre de faits le démontrent. Par exemple,

les lymphocytes T cytotoxiques peuvent se fixer à des cibles qu'ils ne reconnaissent pas spécifiquement. Des anticorps dirigés contre le récepteur T pour l'antigène n'inhibent pas l'adhésion à la cible.

Les interactions moléculaires non spécifiques jouent un rôle indispensable. Plusieurs récepteurs permettent l'adhésion du lymphocyte T à la cellule avec laquelle il interagit. Cette adhésion non spécifique paraît essentielle non seulement à l'induction de la réponse immune, à sa phase effectrice, mais également à la migration des lymphocytes T, et participe à des phénomènes de régulation.

A ce jour quatre récepteurs principaux impliqués dans l'adhésion des lymphocytes T ont été reconnus (*figure 1*). Il s'agit des molécules LFA-1 (*lymphocyte function associated antigen 1*) ou CD11a [3], T11 ou CD2 [4], T4 ou CD4 [8], et T8 ou CD8 [5]. Les ligands de ces molécules exprimés par les cellules cibles ont été identifiés ou sont suspectés : ICAM 1 (*intercellular adhesion molecule 1*) pour LFA-1 [6], LFA-3 (*lymphocyte function associated antigen 3*) pour CD2 [7], molécules de classe II

### ADRESSES

A. Fischer, A. Durandy : groupe de recherches d'immunologie et de rhumatologie pédiatriques, unité U 132 de l'Inserm, hôpital des Enfants-Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

C. Auffray : institut d'embryologie du Cnrs et du Collège de France, 49 bis avenue de la Belle-Gabrielle, 94130 Nogent-sur-Marne.

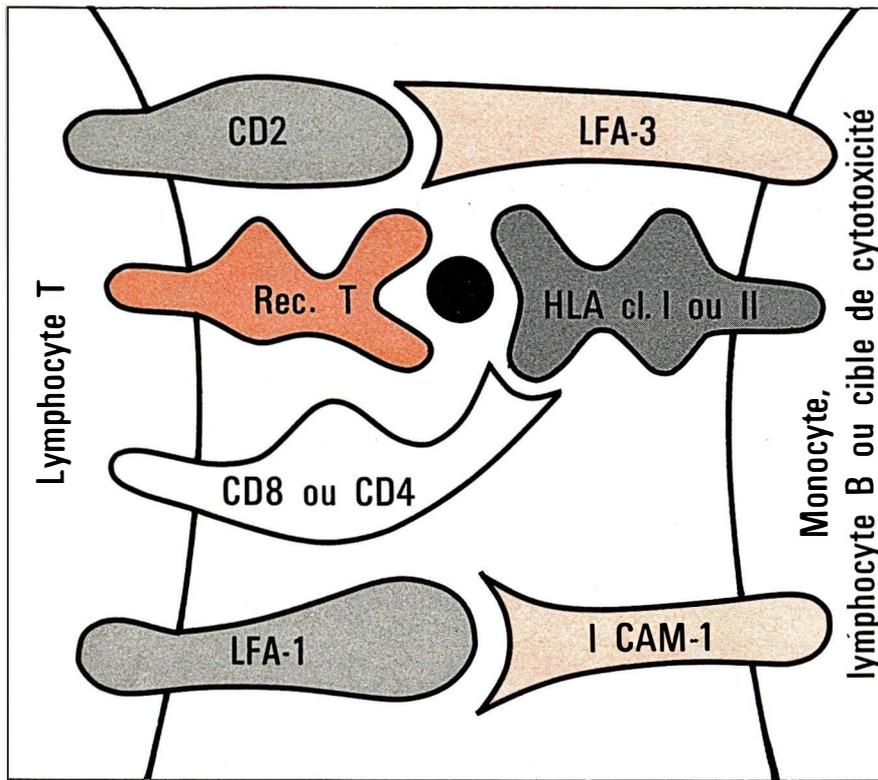


Figure 1. **Schéma des protéines d'adhésion.** Le point noir représente l'antigène. Rec. T = récepteur T.

du CMH pour CD4, molécules de classe I du CMH pour CD8 (Tableau 1) [8]. La connaissance de ces récepteurs des lymphocytes T a tiré partie de l'obtention d'anticorps monoclonaux bloquant spécifiquement l'une ou l'autre des fonctions des lymphocytes T.

Nous allons examiner plus en détail la structure et la fonction de ces récepteurs d'adhésion des lymphocytes T.

### Molécule LFA-1

Il s'agit d'une glycoprotéine dimérique ( $\alpha$  : 177 kD\*,  $\beta$  : 93 kD) qui n'est pas spécifique des lymphocytes T puisqu'elle est exprimée sur la surface de tous les leucocytes. Cette molécule fait partie d'une famille de trois molé-

cules partageant la même chaîne  $\beta$  et toutes impliquées dans des phénomènes d'adhésion des leucocytes. Les deux autres molécules sont le récepteur de type 3 pour le complément et la molécule appelée p150.95, exprimés par les cellules phagocytaires [3]. Il existe une certaine analogie de structure avec d'autres molécules dimériques non propres aux leucocytes et participant également à des adhésions intercellulaires ou à l'adhésion cellulaire à la matrice extracellulaire. Par exemple, la GPIIb-IIIa plaquettaire, les récepteurs pour la fibronectine et la vitronectine [9], molécules dont le rôle est exposé dans d'autres articles de ce même numéro. LFA-1 a été initialement identifié grâce à la production d'anticorps capables d'inhiber la fonction de lymphocytes T cytotoxiques. De fait, des anticorps spécifiques de cette molécule bloquent la fixation

de lymphocytes T cytotoxiques aux cellules cibles et peuvent même les en détacher. Parallèlement, la mise en évidence de l'existence d'un déficit d'expression de LFA-1 par les leucocytes de patients atteints d'un déficit immunitaire héréditaire grave, a largement contribué à comprendre le rôle fonctionnel de LFA-1 [10, 11]. Ces patients ont un déficit en l'expression des trois glycoprotéines membranaires dimériques partageant la même chaîne  $\beta$  : LFA-1, CR3 et p150.95. L'absence de chaîne  $\beta$  ou la synthèse d'une chaîne  $\beta$  anormale empêche l'association des trois complexes  $\alpha$ - $\beta$  et leur expression membranaire (figure 2). L'absence de CR3 et p150.95 à la surface des cellules phagocytaires provoque un défaut majeur d'adhésion endothéliale et, par voie de conséquence, de migration de ces cellules vers les sites d'infection bactérienne. De ce fait, ces patients souffrent d'infections bactériennes répétées et délabrantes caractérisées par l'absence de pus alors que les polynucléaires neutrophiles s'accumulent dans la circulation sanguine [10, 11].

In vitro, des anticorps anti-LFA-1 peuvent inhiber l'induction de l'activation de lymphocytes T par un antigène, par des cellules allogéniques ou par une lectine. Ils inhibent également l'effet auxiliaire pour la production d'anticorps\*\* [12] par les lymphocytes B [13] ainsi que la production et la fonction de cellules cytotoxiques. Parallèlement, les lymphocytes dépourvus complètement de molécules LFA-1, provenant de patients ayant un défaut héréditaire d'expression de ces molécules, ont un déficit de ces fonctions. Il faut observer cependant que celles-ci ne sont pas totalement abolies, ce qui suggère qu'au moins certains clones de lymphocytes T peuvent être activés en l'absence de toute molécule LFA-1. Il a été proposé que LFA-1 puisse jouer un rôle

\* kD = kilodalton. Le dalton est une unité de masse moléculaire ; 1 kD équivaut à 1 000 de poids moléculaire.

\*\* La production d'anticorps par les lymphocytes B nécessite, outre la présence de l'antigène, un contact étroit avec un lymphocyte T (auxiliaire, figure 1) producteur de lymphokines activatrices des lymphocytes B.

## RÉFÉRENCES

1. Yague J, White J, Coleclough C, Kappler J, Palmer E, Marrack P. The T cell receptor: the alpha and beta chains define idotype and antigen and MHC specificity. *Cell* 1985; 52 : 81-5.
2. Malissen M, Malissen B. Réarrangements somatiques des gènes du récepteur des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1986; 6 : 304-11.
3. Sanchez-Madrid F, Nagy JA, Robbins E, Simon P, Springer TA. A human leukocyte differentiation antigen family with distinct subunits and common beta subunit: the lymphocyte function associated antigen (LFA-1), the C3bi complement receptor (OKMI-Mac1) and the p150.95 molecule. *J Exp Med* 1983; 158 : 1785.
4. Kamoun M, Martin PJ, Hansen JA, Brown MA, Siadak AW, Nowinski RC. Identification of a human T lymphocyte surface protein associated with the E rosette receptor. *J Exp Med* 1981; 153 : 207-21.
5. Reinherz EL, Schlossman SF. The differentiation of human T lymphocytes. *Cell* 1980; 19 : 821-7.
6. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 1986; 137 : 1270-4.
7. Shaw S, Gintherluce GE, Quinones R, Gress RE, Springer TA, Sanders MA. Two antigen-independent adhesion pathways used by human cytotoxic T-cell clones. *Nature* 1986; 323 : 262-4.
8. Biddison WE, Rao PE, Talle MA, Goldstein G, Shaw S. Possible involvement of the T4 molecule in T cell recognition of class II HLA antigens: evidence from studies of CTL-target cell binding. *J Exp Med* 1984; 159 : 783-97.
9. Suzuki S, Argraves S, Pytela R, et al. cDNA and amino acid sequences of the cell adhesion receptor recognizing vitronectin reveal a transmembrane domain and homologues with other adhesion receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 (sous presse).
10. Springer TA, Thompson WS, Miller LJ, Schmalstieg FC, Anderson DC. Inherited deficiency of the Mac 1, LFA-1, p150.95 glycoprotein family and its molecular basis. *J Exp Med* 1984; 160 : 1901-11.

Tableau I  
LES MOLÉCULES D'ADHÉSION DES LYMPHOCYTES T

Dénomination	Structure Poids moléculaire	Expression cellulaire	Fonction	Ligand
LFA-1 (CD11a)*	dimérique 177,93 kD	leucocytes	adhésion	ICAM 1 + ?
CD2 (T11) (récepteur pour les globules rouges de mouton)	50 kD	T (NK)**	adhésion, activation T	LFA-3
CD4 (T4)	60 kD	T (monocyte, cellule folliculaire dendritique, système nerveux)	adhésion, régulation négative ?	molécules HLA de classe II
CD8 (T8)	30 kD dimérique	T (± NK)**	adhésion, régulation négative ?	molécules HLA de classe I

\* CD : cluster de différenciation. Chaque molécule membranaire des leucocytes est définie par un CD et identifiée par un numéro (LFA-1 : CD11a, T11 : CD2, T4 : CD4, T8 : CD8...).

\*\* NK = Natural Killer.

inversement proportionnel à l'affinité du récepteur T pour l'antigène, mais ceci est controversé. Le rôle de LFA-1 est également attesté par les effets de l'administration in vivo d'anticorps spécifiques. Chez l'animal, ils provoquent un relatif défaut de migration des lymphocytes T vers les ganglions et les plaques de Peyer et surtout ils préviennent efficacement le rejet d'allogreffe [14, 15]. Chez l'homme, nous avons montré que la perfusion d'un anticorps monoclonal anti-LFA-1 permettait d'éviter le rejet de greffe de moelle osseuse HLA incompatible [16]. De la même manière, les patients souffrant d'un déficit immunitaire associé à un défaut d'expression de LFA-1 ne rejettent pas une greffe de moelle osseuse HLA incompatible [16]. Les arguments qui permettent d'affirmer que LFA-1 est une molécule fonctionnelle d'adhésion

sont solides. Les anticorps inhibent l'agrégation des lymphocytes T et la formation de conjugués entre lymphocytes T cytotoxiques et cellules cibles, mais non le phénomène de cytotoxicité lui-même. Enfin, en culture, les lymphocytes T dépourvus de LFA-1 restent dispersés, incapables de se grouper en amas après activation [6]. L'adhésion liée à LFA-1 est active, dépendante de la température, d'une source d'énergie et de la présence de magnésium, ce qui la distingue d'autres interactions [3].

Le ligand cellulaire de LFA-1 n'est pas connu avec certitude. Il doit être relativement ubiquitaire puisque l'adhésion des lymphocytes à de nombreux tissus est dépendante de LFA-1. Une molécule, le ICAM-1 pourrait jouer ce rôle dans un grand nombre de situations [6].

Les mécanismes fins du fonction-

nement de LFA-1 restent inconnus. On ne sait si cette molécule agit comme une « colle » ou bien en s'associant éventuellement avec d'autres molécules de la membrane du lymphocyte T.

### Molécule CD2

Cette molécule a été initialement identifiée comme étant le récepteur pour les globules rouges de mouton permettant le phénomène de formation de rosettes des lymphocytes T [4]. Il est composé d'une seule chaîne d'environ 50 kD. Sa structure primaire indique qu'il appartient à la famille de protéines apparentées aux immunoglobulines incluant aussi les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et les chaînes du récepteur T pour l'antigène [18]. CD2 est surtout connu comme molécule d'activation des lymphocytes T [19]. Néanmoins, certains anticorps spécifiques de CD2 inhibent les principales fonctions des lymphocytes T et surtout la conjugaison non spécifique de lymphocytes T cytotoxiques à des cellules cibles. Récemment, Shaw et ses collaborateurs ont élégamment suggéré que CD2 pourrait interagir avec la molécule LFA-3 [7, 17] d'expression ubiquitaire. En effet, les effets inhibiteurs de la formation de conjugués entre cellules cytotoxiques et cellules cibles des anticorps spécifiques de CD2 et de LFA-3 ne sont pas additifs, alors que, par exemple, ceux spécifiques de CD2 et LFA-1 le sont [7]. Cette interaction moléculaire pourrait également favoriser la fixation de thymocytes à l'épithélium thymique.

L'existence d'une relation éventuelle entre l'adhésion cellulaire liée à CD2 des lymphocytes T et leur activation est possible, mais non prouvée.

### Molécules CD4 et CD8

Ces deux molécules s'expriment de façon mutuellement exclusive sur les lymphocytes T différenciés. Environ 2/3 expriment CD4. Les gènes de ces deux molécules ont

été récemment clonés. Leurs séquences indiquent qu'ils appartiennent également à la famille des gènes apparentés à ceux des immunoglobulines [20, 21]. CD4 a un poids moléculaire de l'ordre de 60 kD, CD8 est exprimée à l'état dimérique (2 × 32 kD) [5]. Il a été reconnu que certains anticorps monoclonaux spécifiques de ces deux molécules inhibent la

fonction des lymphocytes T exprimant CD4 ou CD8. Leur rôle comme molécule d'adhésion est fortement suggéré par la capacité de ces anticorps d'inhiber la formation de conjugués entre cellules cytotoxiques CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup> et leurs cibles [8].

Une importante série d'observations suggère que CD4 serait un récepteur pour une partie cons-

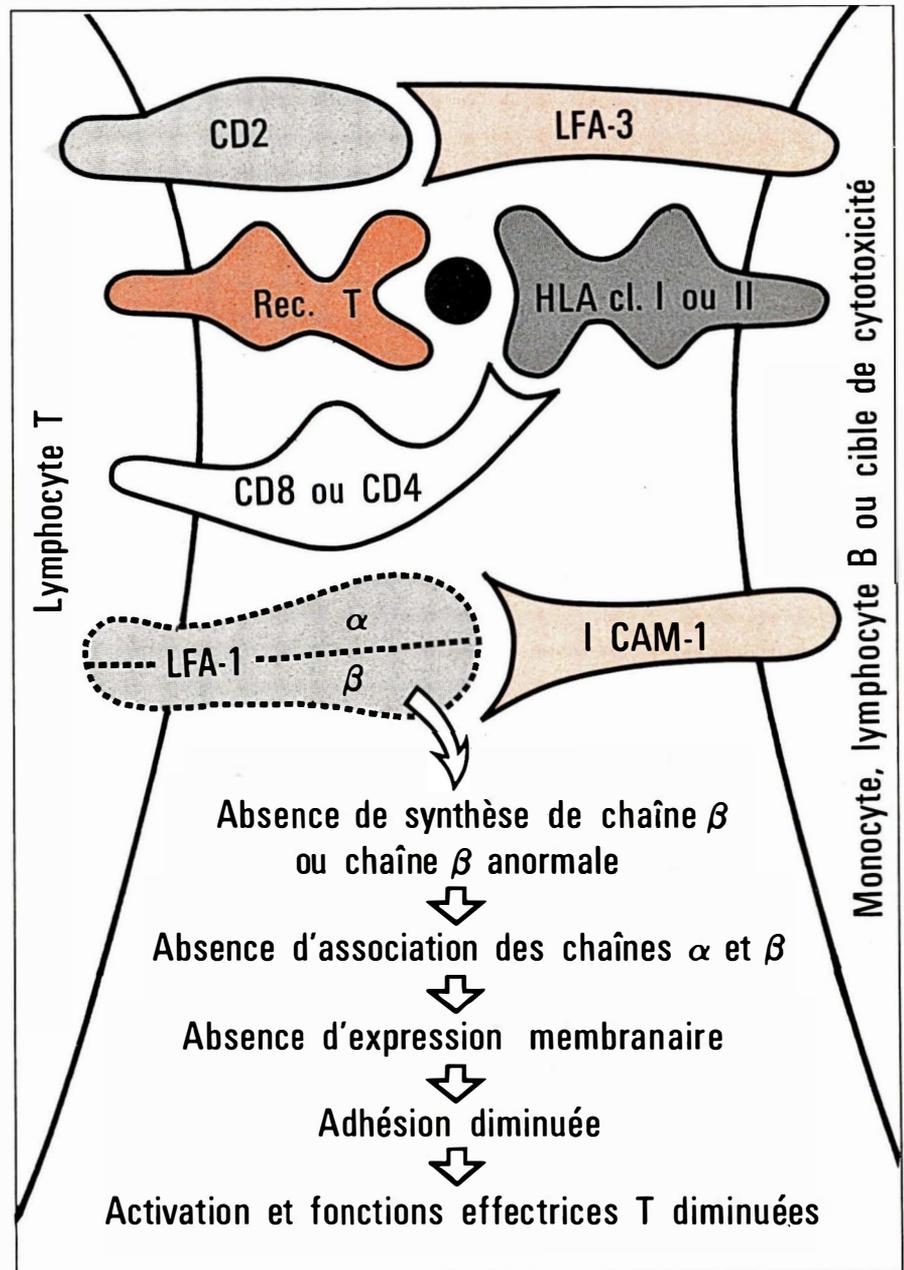


Figure 2. **Modèle de déficit en protéines d'adhésion (LFA-1, CR3, p150.95).** Rec. T = récepteur T. Le point noir représente l'antigène.

## RÉFÉRENCES

11. Fischer A, Seger R, Durandy A, *et al.* Deficiency of the adhesive protein complex, LFA-1, CR3, p150.95 in a girl with recurrent bacterial infections. Effects on phagocytic cells and lymphocytes functions. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 2385-93.
12. Hildreth O, Gotch F, Hildreth P, Mc Michael A. A human lymphocyte-associated antigen involved in cell-mediated lympholysis. *Eur J Immunol* 1983 ; 13 : 202-8.
13. Fischer A, Durandy A, Sterkers G, Griscelli C. Role of the LFA-1 molecule in cellular interactions required for antibody production in humans. *J Immunol* 1986 ; 136 : 3198-203.
14. Martz E. LFA-1 and other accessory molecules functioning in adhesions of T and B lymphocytes. *Hum Immunol* 1987 ; 18 : 3-38.
15. Keagy W, Waltenbaugh C, Martz E. Potent ability of anti LFA-1 monoclonal antibody to prolong allograft survival. *Transplantation* 1984 ; 37 : 520-3.
16. Fischer A, Griscelli C, Blanche S, *et al.* Prevention of graft failure by an anti LFA-1 monoclonal antibody in HLA-mismatched bone marrow transplantation. *Lancet* 1986 ; ii : 1058-61.
17. Krensky AM, Robbins E, Springer TA, Burakoff SJ. LFA-1, LFA-2 and LFA-3 antigens are involved in CTL-target conjugation. *J Immunol* 1984 ; 132 : 2180-4.
18. Sewell WA, Brown MH, Dunne J, Owen MJ, Crumpton MJ. Molecular cloning of the human T lymphocyte surface CD2 (T11) antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 8718-22.
19. Meuer SC, Hussey RE, Fabbi M, *et al.* An alternative pathway of T cell activation : a functional role for the 50 kD T11 sheep erythrocyte receptor protein. *Cell* 1984 ; 36 : 897-901.
20. Maddon PJ, Littman DR, Godfrey M, *et al.* The isolation and nucleotide sequence of a cDNA encoding the T cell surface protein T4 : a new member of the immunoglobulin gene family. *Cell* 1985 ; 42 : 93-104.

\* Le phénomène de « spécificité restreinte » correspond à la reconnaissance par un lymphocyte T d'un antigène associé aux mêmes molécules HLA que celles qu'il exprime, et non d'un antigène porté par une cellule n'exprimant pas ces molécules HLA (cellules allogéniques non compatibles ou bien déficientes pour l'expression des antigènes du CMH).

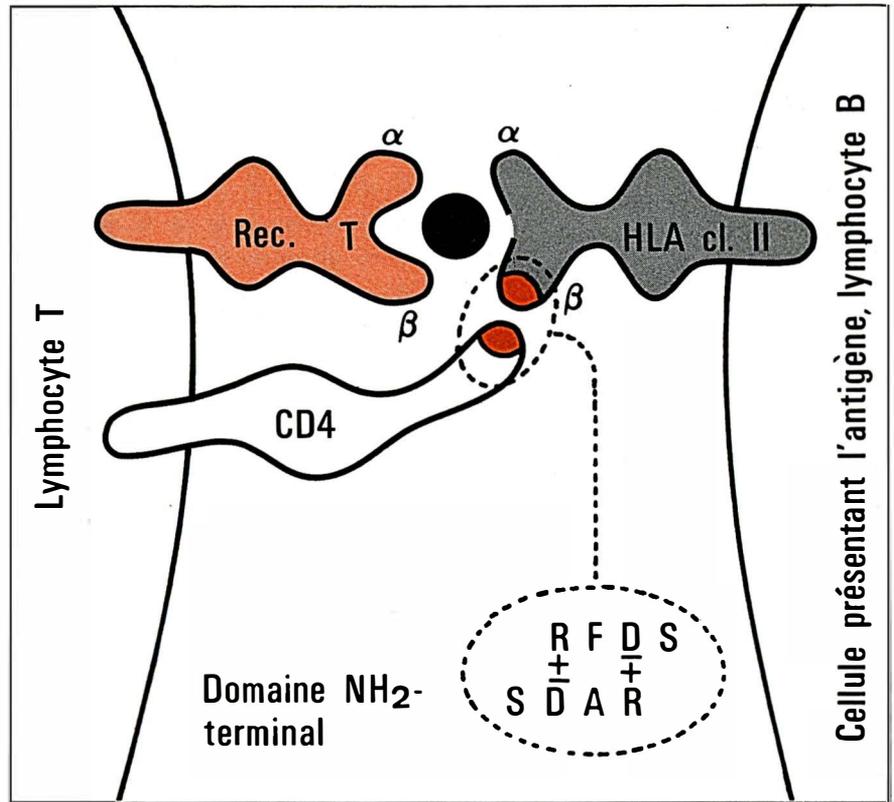


Figure 3. **Modèle d'interaction CD4-HLA classe II** par des séquences adhesives. R = arginine ; F = phénylalanine ; D = acide aspartique ; S = sérine ; A = alanine ; Rec. T = récepteur T. Le point noir représente l'antigène.

tante des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (HLA-DR, DQ, DP, chez l'homme) et CD8 un récepteur équivalent pour les molécules de classe I du CMH (HLA-A, B, C) : les lymphocytes T restreints\* par les produits de classe II du CMH expriment CD4, ceux restreints par les produits de classe I, CD8 [5]. Les anticorps spécifiques de CD4 sont capables d'inhiber aussi bien l'induction de l'activation, la cytotoxicité, la production de lymphokines et l'effet auxiliaire pour les lymphocytes B des lymphocytes CD4<sup>+</sup> [22, 23]. In vivo, chez la souris, ces anticorps ont le même effet [24]. Des anticorps dirigés contre les produits de classe II du CMH inhibent l'apparition des cellules CD4<sup>+</sup> lorsqu'ils sont administrés au souriceau. Chez l'homme, in vitro, les

thymocytes CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> se différencient en cellules CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup> en présence de cellules exprimant les produits du CMH de classe II [25]. Néanmoins, une interaction directe CD4-CMH classe II et CD8-CMH classe I n'a pu, jusqu'ici, être mise en évidence. De plus, des anticorps spécifiques de CD4 peuvent inhiber l'activation non spécifique de lymphocytes T en l'absence de cellules exprimant les produits du CMH de classe II. Ces résultats ont conduit à une seconde hypothèse selon laquelle CD4 et CD8 seraient des molécules régulatrices des lymphocytes T [26]. Les deux hypothèses ne sont cependant pas inconciliables. C. Auffray a montré que, dans toutes les molécules du CMH de classe II, un térapeptide était conservé, RFDS (arginine, phényl-

alanine, acide aspartique, sérine), dont la séquence ressemble à la structure d'adhésion de la fibronectine aux cellules : RGDS (arginine, glycine, acide aspartique, sérine). Il a proposé que cette séquence pouvait servir de récepteur (adhésiotope) pour des ligands exprimant une structure complémentaire analogue au site cellulaire de fixation de la fibronectine (RGDS-SDGR) [27-29]. La molécule CD4 comprend une séquence RADS (arginine, alanine, acide aspartique, sérine) exposée dans le domaine NH<sub>2</sub>-terminal qui pourrait être complémentaire de RFDS (figure 3). Un modèle analogue pourrait être proposé pour l'interaction CD8 (SDFR)-HLA classe I (SDGR).

Nous avons testé l'hypothèse qu'une interaction entre CD4 et les produits du CMH de classe II

était en effet liée à ces adhésiotopes à l'aide de peptides synthétiques analogues de ces structures. Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle de réponse immune in vitro de lymphocytes T spécifiques du virus *influenza* [30] et restreint par HLA-DR [31]. On peut montrer (figure 4) que des dodécapeptides comportant les motifs caractéristiques des adhésiotopes et analogues respectivement de HLA-DR et CD4, exercent un effet inhibiteur significatif de l'activation spécifique de l'antigène des lymphocytes T et de l'interaction fonctionnelle avec les lymphocytes B.

De plus, ces mêmes dodécapeptides analogues de HLA-DR et CD4 exercent un effet inhibiteur synergique puissant non observé en utilisant des peptides analogues d'autres molécules [32].

Ces expériences ont donné lieu à une observation supplémentaire. Les tétrapeptides RFDS ou RADS n'exercent aucun effet inhibiteur. Ces peptides doivent être insérés dans une séquence d'acides aminés analogues de HLA-DR et de CD4 pour être actifs. Ceci suggère que les structures adjacentes jouent un rôle direct dans l'interaction ou plutôt définissent la conformation tertiaire du tétrapeptide actif [32]. On sait que dans d'autres modèles d'interactions moléculaires liées aux adhésiotopes, les structures adjacentes définissent la spécificité moléculaire de l'interaction [33].

### Dynamique de l'adhésion

Le modèle de l'interaction entre lymphocyte T cytotoxique et cellule cible est intéressant pour étu-

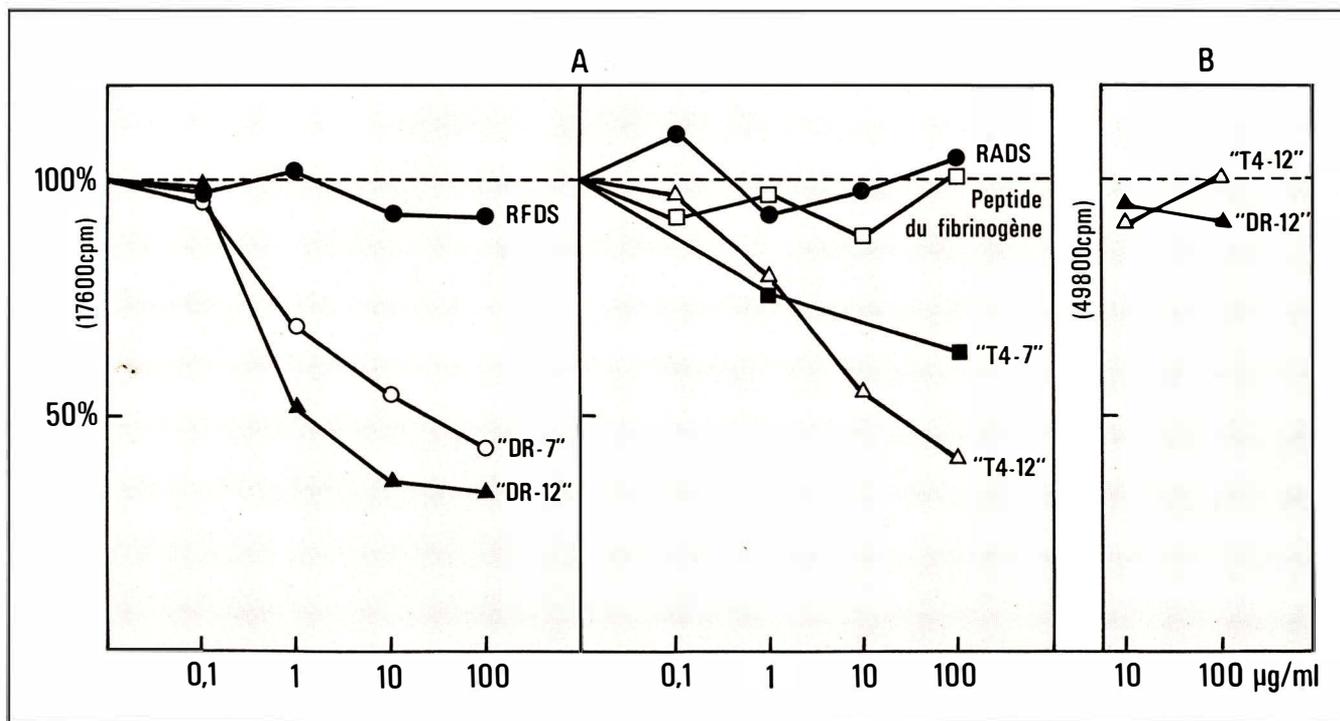


Figure 4. Inhibition de la prolifération des lymphocytes T induite par le virus influenza A/Bangkok par les peptides analogues de HLA-DR et de CD4.

A. Le dodécapeptide analogue de HLA-DR : « DR-12 » comportant RFDS exerce un effet inhibiteur significatif de même que le dodécapeptide analogue de CD4 « T4-12 ». Les heptapeptides « DR-7 » et « T4-7 » comportant respectivement RFDS et RADS exercent un effet inhibiteur moindre alors que RFDS, RADS ou un dodécapeptide analogue du fibrinogène n'exercent aucun effet inhibiteur (100 % de la réponse : 17 600 cpm, écart type  $\leq$  12 %).

B. Les dodécapeptides « DR-12 » et « T4-12 » n'inhibent pas la prolifération des lymphocytes T induite par un anticorps monoclonal anti-T3 (OKT 3) (100 % de la réponse : 49 800 cpm).

## RÉFÉRENCES

21. Littman DR, Thomas Y, Maddon PJ, Chess I, Axel R. The isolation and sequence of the gene encoding T8 : a molecule defining functional classes of T lymphocytes. *Cell* 1985 ; 40 : 237-46.
22. Thomas Y, Sosman J, Iregoyen S, *et al.* Functional analysis of human T cell subsets defined by monoclonal antibodies. *J Immunol* 1980 ; 125 : 2402-6.
23. Greenstein JL, Malissen B, Burakoff SJ. Role of L3T4 in antigen-driven activation of a class I specific T cell hybridoma. *J Exp Med* 1985 ; 162 : 369-74.
24. Cobbold SP, Jaya Suriga A, Nash A, Prospero TD, Waldmann H. Therapy with monoclonal antibodies by elimination of T cell subsets in vivo. *Nature* 1984 ; 312 : 548-50.
25. Blue ML, Daley JF, Levine H, Shlossman SF. Class II major histocompatibility complex molecules regulate the development of the T4<sup>+</sup> T8<sup>-</sup> inducer phenotype of cultured human thymocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 8178-82.
26. Bank I, Chess L. Perturbation of the T4 molecule transmits a negative signal to T cells. *J Exp Med* 1985 ; 62 : 1294-301.
27. Auffray C, Novotny J. Speculations on sequence homologues between the fibronectin cell-attachment site, major histocompatibility antigens and a putative AIDS virus polypeptide. *Hum Immunol* 1986 ; 15 : 381-90.
28. Auffray C. Un modèle moléculaire de l'interaction entre l'antigène T4 et les antigènes HLA de classe II ou le virus LAV. *C R Acad Sci (Paris)* 1986 ; 302 : 287-92.
29. Pierschbacher MD, Ruoshlati E. Variants of the cell recognition site of fibronectin that retain attachment-promoting activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 5985-8.
30. Fischer A, Beverley PCL, Feldman M. Long term human T helper factor reactive to influenza virus. *Nature* 1981 ; 294 : 166-8.
31. Fischer A, Sterkers G, Charron D, Durandy A. Possible T4-HLA class II interaction as an essential event in antigen specific helper T lymphocyte-dependent B cell activation. *Eur J Immunol* 1986 ; 16 : 1111-7.

dier la succession des événements moléculaires membranaires car il est possible d'identifier directement les conjugués formés entre les deux cellules. On peut montrer que les adhésions non spécifiques de l'antigène liées à LFA-1, CD2, CD4 ou CD8 prennent place en premier. Ainsi, des lymphocytes T cytotoxiques peuvent fixer une cellule cible non reconnue spécifiquement par le récepteur pour l'antigène (figure 5). Dans un deuxième temps ou simultanément, ou bien le récepteur T reconnaît son ligand et provoque l'activation de la machinerie lytique du lymphocyte T cytotoxique, ou bien encore le lymphocyte T va se détacher progressivement de la cellule cible non spécifique dans la mesure où ces interactions sont réversibles et d'affinité probablement faible [7]. Cette façon de décrire l'interaction entre lymphocyte T cytotoxique et cellule cible pourrait s'appliquer à l'interaction lymphocyte T/cellule présentant l'antigène et lymphocyte T auxiliaire/lymphocyte B, selon un schéma voisin ou identique. Il est désormais possible par des moyens physiques de mesurer l'affinité d'un lymphocyte T cytotoxique pour sa cible [34] et donc d'en apprécier les différentes composantes moléculaires.

### A quoi servent ces récepteurs d'adhésion ?

S'agit-il simplement d'augmenter l'affinité du lymphocyte T pour sa cible, de stabiliser l'interaction le temps nécessaire à la fonction effectrice ? On suppose ainsi pour les lymphocytes T cytotoxiques que les zones d'adhésion circonscrivent un espace où se déversent les molécules actives dans le phénomène de cytotoxicité. Dans la mesure où l'activation de certains clones de lymphocytes T peut se produire de façon apparemment indépendante de molécules d'adhésion, il a été proposé que ces molécules sont d'autant plus utiles que l'affinité du récepteur pour l'antigène est faible ou que la concentration d'antigène est

suboptimale. Ceci paraît confirmé pour les interactions CD4/CMH classe II et CD8/CMH classe I, puisque les anticorps spécifiques de CD4 et CD8 exercent un effet inhibiteur d'autant plus puissant que la concentration d'antigène est faible ou que le nombre de molécules du CMH disponibles est réduit [14, 35]. Il est également possible que ces différentes adhésions intercellulaires transmettent des signaux d'activation ou de suppression.

Nous savons que CD2 est un récepteur d'activation des lymphocytes T. Il est envisageable que l'interaction CD2-LFA 3 amplifie ou induise l'activation des lymphocytes T. Les événements pourraient cependant être indépendants puisque l'on ne connaît pas actuellement avec précision le ou les sites actifs de CD2. La fixation d'anticorps spécifique sur CD4 peut provoquer l'inhibition de l'activation non spécifique de lymphocytes T. On peut concevoir que l'interaction CD4/CMH classe II exerce un effet inhibiteur de l'état d'activation du lymphocyte T.

Cette hypothèse peut être testée à l'aide des peptides synthétiques analogues des produits du CMH de classe II. Il est également plausible que ces interactions non spécifiques transmettent un signal : il a été ainsi suggéré que les produits du CMH de classe II sont des récepteurs participant à l'activation des lymphocytes B. Beaucoup d'inconnues demeurent donc sur le rôle exact de ces trois voies d'adhésion des lymphocytes T au cours de l'activation et des phases effectrices mais aussi — nous l'avons brièvement évoqué — au cours de la différenciation et de la migration des lymphocytes T.

### Récepteurs d'adhésion et microorganismes

Divers microorganismes se sont efficacement adaptés pour utiliser des récepteurs membranaires comme site de fixation cellulaire. Les récepteurs d'adhésion des lymphocytes (et des monocytes) n'échappent pas à cette règle puis-

que LFA-1, CR3 et p150.95 sont utilisés au moins par *E. coli* et *Histoplasma* [36, 37] et CD4 par le virus d'immunodéficience humaine (HIV) responsable du SIDA. Il n'est pas inconcevable que ce virus utilise une structure analogue aux molécules de classe II du CMH pour se fixer à CD4 [38-40]. Il est intéressant d'observer

que ce sont les mêmes anticorps spécifiques de certains épitopes de CD4 qui inhibent la fonction de lymphocytes T et la fixation du virus HIV [40]. C. Auffray a montré la présence de séquences adhésiotopes conservées dans la glycoprotéine d'enveloppe et dans la protéine F, qui sont des candidats potentiels à être

ligand de CD4. Une autre séquence de cinq acides aminés de l'enveloppe virale a récemment également été proposée comme site de fixation à CD4 [41].

### Immunomodulation

Le modèle du déficit héréditaire en protéines d'adhésion (LFA-1,

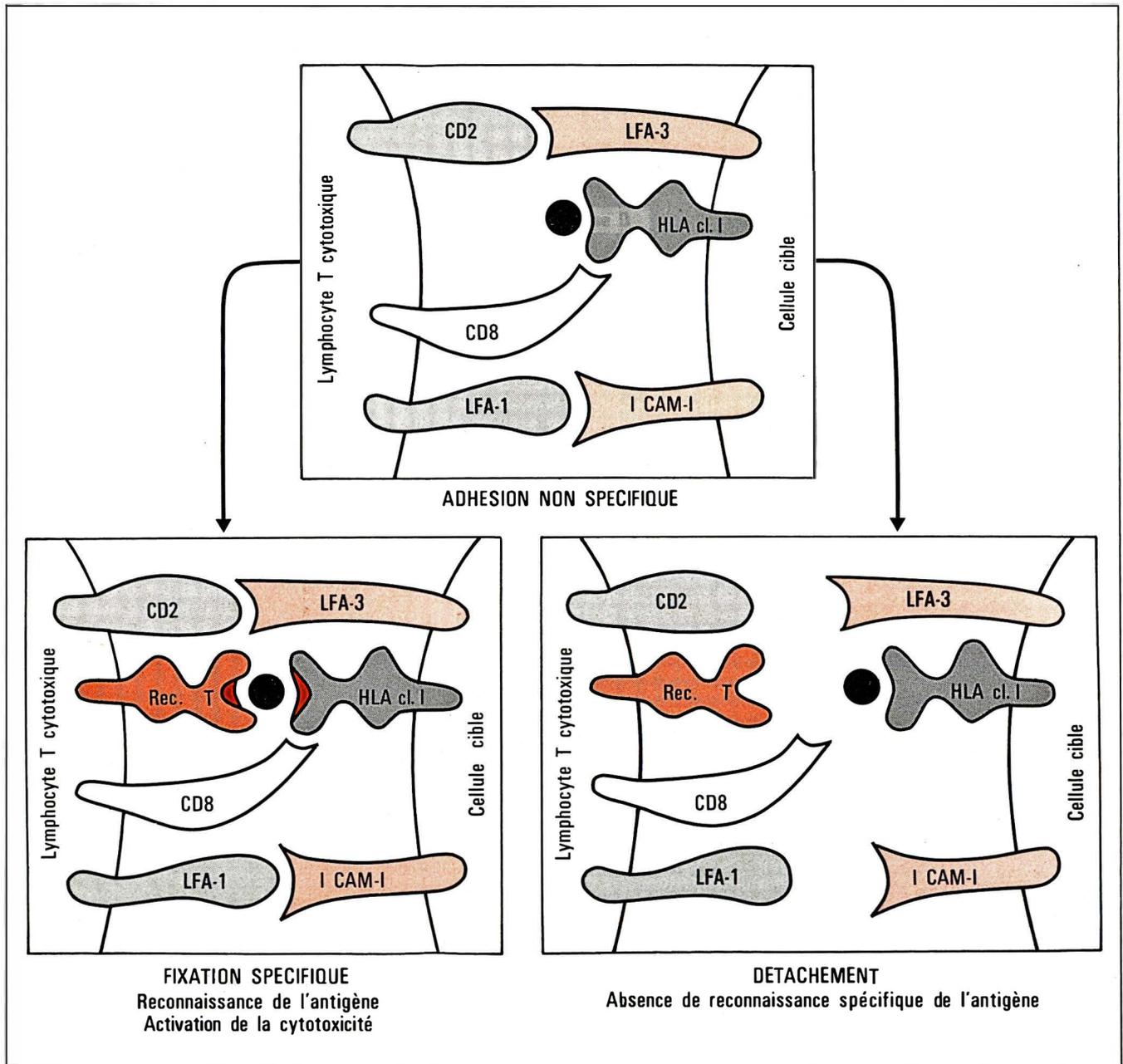


Figure 5. **Interaction lymphocyte T cytotoxique-cellule cible.** Rec. T = récepteur T. Les points noirs représentent l'antigène.

## RÉFÉRENCES

32. Mazerolles F, Durandy A, Piattier-Tonneau D, *et al.* Interaction of T4 and HLA class II molecules through adhesiotope sequences (soumis pour publication).
33. Ruoshlati E, Pierschbacher MD. Arg-Gly-Arg a versatile cell recognition signal. *Cell* 1986 ; 44 : 117-8.
34. Sung KLP, Sung LA, Crimmins M, Burakoff SJ, Chien S. Determination of junction avidity of cytolytic T cell and target cell. *Science* 1987 ; 234 : 1405-8.
35. Goverman J, Hunkapiller T, Hood C. A speculative view of the multicomponent nature of T cell antigen recognition. *Cell* 1986 ; 45 : 475-6.
36. Wright SD, Jong MTC. Adhesion-promoting receptors on human macrophages recognize *Escherichia coli* by binding to lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1986 ; 164 : 1876-88.
37. Buccock WE, Wright SD. Role of the adherence-promoting receptors, CR3, LFA-1 and p150.95 in binding of *Histoplasma capsulatum* by human macrophages. *J Exp Med* 1987 ; 165 : 195-210.
38. Dalgleish AG, Beverley PCL, Clapham RR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984 ; 312 : 763-7.
39. Klatzmann D, Champagne E, Chameret S, *et al.* The lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984 ; 312 : 767-70.
40. Dalgleish AG. The T4 molecule : function and structure. *Immunology Today* 1986 ; 7 : 142-4.
41. Pert CB, Hill JM, Ruff MR, *et al.* Octapeptides deduced from the neuropeptide receptor-like pattern of antigen T4 in brain potently inhibit human immunodeficiency virus receptor binding and T cell infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 9254-8.

CR3, p150.95) illustre l'importance de ces molécules dans la mise en jeu des moyens de défense anti-infectieux. Chez l'animal de laboratoire et chez l'homme, des anticorps dirigés contre les structures d'adhésion ont manifesté une capacité d'immunosuppression remarquable (LFA-1, CD4, CD2...). La définition progressive des structures moléculaires impliquées dans ces interactions et la création d'analogues devraient ouvrir de nouvelles voies d'immunomodulation. Les peptides adhésiotopes analogues des motifs détectés dans CD4 et CMH de classe II en sont un exemple potentiel.

## Conclusion

Trois notions se dégagent de l'analyse des molécules d'adhésion des lymphocytes T :

- Elles se regroupent dans deux familles moléculaires : l'une est la famille des gènes apparentés à ceux des immunoglobulines qui regroupent récepteurs T spécifiques pour l'antigène, molécules du CMH, CD4, CD8 et CD2, mais aussi molécules d'adhésion du tissu nerveux N-CAM ; l'autre regroupe les protéines LFA-1, CR3, p150.95 qui appartiennent à une famille de molécules d'adhésion intercellulaire et cellule/substance extracellulaire telles que GPIIb-IIIa plaquettaire, récepteurs de la fibronectine et de la vitronectine. Certaines de ces molécules utilisent des structures conservées appelées « adhésiotopes » (RGDS, RFDS, RADS) comme sites d'adhésion.

- Les molécules d'adhésion des lymphocytes sont mises en jeu de façon relativement identique quel que soit le type cellulaire avec lequel interagit le lymphocyte T. Les différences observées ne dépendent que des ligands présents sur cette cellule (CMH classe I ou II, LFA-1 ou non...).

- A côté de leur rôle de structure d'adhésion, certains de ces récepteurs (tous ?) servent de voies de communication intercellulaire permettant de délivrer des signaux positifs ou négatifs à l'une ou l'autre cellule ■

## Summary

Specific recognition of antigen plus major histocompatibility complex products by the T cell receptor is usually not sufficient to trigger T cell activation and effector functions. At least four adhesive molecules have been described that promote non specific adhesion of T lymphocytes to interacting cells : LFA-1, CD2, CD4 and CD8. The role of LFA-1 has been demonstrated by the use of specific antibodies and by the observations of a disease characterized by a deficiency in the expression of LFA-1 and related molecules. LFA-1 lymphocytes do not interact properly with target cells leading for instance to a defect in T cell cytotoxic activity. CD2 mediates a second adhesive pathway of cytotoxic T lymphocytes possibly by binding the LFA-3 molecule on target cells. CD4 and CD8 are likely receptors for HLA class II and class I molecules respectively. By using synthetic peptides analogous to a constant part of the  $\beta_1$  domain of HLA class II and to a constant part of CD4 we have shown that both molecules interact through adhesiotope sequences (RFDS and RADS) that are similar to the cell attachment site of fibronectine and its counterpart (RGDS and SDGR). These results indicate that different families of adhesive receptors expressed on a variety of cells may use common adhesiotope structures.

## TIRÉS A PART

A. Fischer : groupe de recherches d'immunologie et de rhumatologie pédiatriques, unité U 132 de l'Inserm, hôpital des Enfants-Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.