

Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité des cellules NK

Frédéric Vély
Éric Vivier

Les cellules NK sont de grands lymphocytes granuleux qui induisent la lyse de cellules cibles. Leur action cytotoxique, emprunte deux voies : la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), enclenchée par un récepteur multimérique comprenant des sous-unités également associées au TCR des lymphocytes T, et la cytotoxicité dite naturelle. Deux mécanismes complémentaires sont proposés pour le déclenchement de cette dernière : un signal « ON », de nature encore incertaine, et un signal « OFF » qui inhibe la lyse. Cette inhibition est engendrée par l'interaction entre des récepteurs à la surface des cellules NK (KIR pour *killer-cell inhibitory receptor*) et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) à la surface de la cellule cible. Ces récepteurs des molécules du CMH I sont des lectines chez la souris, alors qu'elles appartiennent à la superfamille des immunoglobulines chez l'homme. Les lymphocytes T peuvent aussi exprimer à leur surface les récepteurs des molécules du CMH-I dont l'association à leur ligand inhibe alors l'activation lymphocytaire : il s'agit donc d'une stratégie générale de régulation de l'activation lymphocytaire T et NK, fondée sur la reconnaissance de l'absence ou de l'altération des molécules du CMH-I.

ADRESSE

F. Vély: docteur en pharmacie, E. Vivier: docteur vétérinaire, docteur d'université, professeur d'immunologie. Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Faculté de Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France.

TIRÉS À PART

E. Vivier.

La cytotoxicité est une des stratégies majeures employées par le système immunitaire pour combattre les agressions extérieures et les dysfonctionnements de l'organisme. Les cellules cytotoxiques du système immunitaire font partie de la classe des grands lymphocytes granuleux (LGL) regroupant les cellules NK (*natural killers*) et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Les cellules NK représentent entre 4 % et 10 % des cellules lymphoïdes de l'organisme. Ce sont des lymphocytes cytotoxiques ca-

pables d'induire, sans immunisation préalable, la lyse de cellules cibles par deux voies distinctes : la cytotoxicité naturelle et la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). L'élucidation moléculaire du déclenchement de l'ADCC par les cellules NK a mis en évidence une homologie structurale et fonctionnelle entre les lymphocytes T et NK. Parallèlement, des découvertes très récentes ont permis de définir les bases moléculaires des mécanismes d'activation du programme de cytotoxicité naturelle des cellules NK, et ont révélé une nouvel-

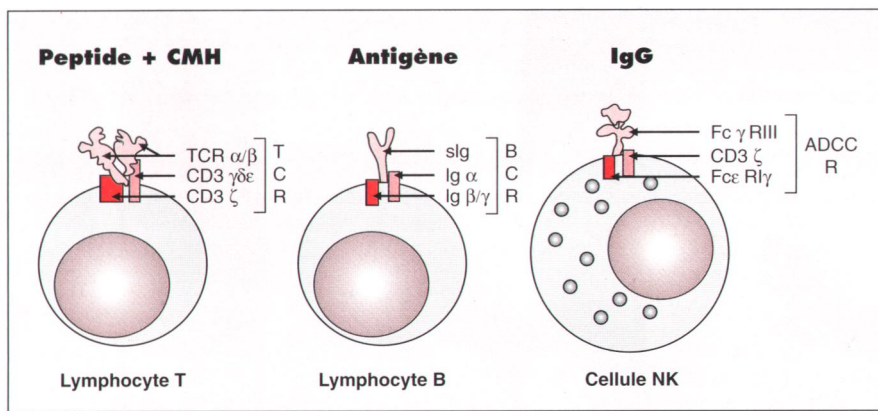


Figure 1. **Trois types de lymphocytes.** Ces trois types de lymphocytes possèdent des récepteurs composés d'un module de reconnaissance et d'un module de transduction du signal de reconnaissance. Pour le lymphocyte T, le module de reconnaissance est formé par les chaînes α et β du TCR qui reconnaissent l'association peptide/molécule du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), tandis que le module de transduction est constitué par les chaînes associées CD3 γ , δ , ϵ et ζ/η . Pour le lymphocyte B, ce sont les immunoglobulines de surface (slg) qui reconnaissent l'antigène alors que les chaînes invariantes Ig α et Ig β permettent la transduction du signal. Pour les cellules NK, la reconnaissance des IgG fixées sur la cellule cible est réalisée par le récepteur de basse affinité pour le fragment Fc des IgG (Fc γ RIII) et le signal est transduit par les chaînes CD3 ζ et les chaînes γ du récepteur de forte affinité pour les IgE. De plus, les cellules NK ont dans leur cytoplasme des granules contenant des molécules effectrices de la cytotoxicité (perforine/granzymes).

le stratégie de surveillance immunitaire, complémentaire de celles employées par les lymphocytes T et B.

Similitudes et différences entre les lymphocytes T et NK

Les cellules NK représentent le troisième type de lymphocytes. Leur définition est morphologique, phénotypique et fonctionnelle (figure 1). Ces LGL contiennent dans leurs granules intracytoplasmiques des molécules faisant partie de l'arsenal de la phase d'exécution de la cytotoxicité, telles que la perforine et les granzymes [1]. Les cellules NK se caractérisent également par l'absence de réarrangements dépendants de RAG* des gènes codant pour les récepteurs de l'antigène des lymphocytes T (TCR $\alpha\beta$ et TCR $\gamma\delta$) et des lymphocytes B (immunoglobulines, Ig). Elles

expriment à leur surface certaines molécules que la plupart des lymphocytes T n'expriment pas, tels qu'un récepteur de basse affinité des IgG (CD16), une isoforme d'une molécule d'adhérence du système nerveux (CD56 ou N-CAM), des molécules fortement glycosylées (PEN5 et sialyl-Lewis^x) [2, 3].

La molécule CD16 est la structure transmembranaire qui reconnaît et interagit directement avec le fragment Fc des anticorps recouvrant les cellules cibles lors de l'ADCC. Elle est exprimée à la surface des cellules NK sous la forme d'un récepteur multimérique, en association avec les molécules CD3 ζ et Fc ϵ RI γ [4, 5]. Ces deux polypeptides transmembranaires ont été initialement décrits, respectivement, au sein des complexes multimoléculaires CD3/TCR des lymphocytes T, et du récepteur des IgE des basophiles et des mastocytes [6, 7]. Cette observation révèle la conservation de caractéristiques communes à plusieurs complexes multimériques exprimés par les cellules hématopoïétiques: (1) un récepteur interagissant directement

avec le ligand, codé par des gènes dont les produits appartiennent à la superfamille des Ig, et présentant une partie intracytoplasmique réduite incapable de coupler directement la reconnaissance du ligand à la cascade intracytoplasmique de transmission du signal (TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$, Ig, CD16, Fc ϵ RI α), (2) des molécules transmembranaires associées au récepteur, qui ne présentent pas de ligands pour leur partie extracytoplasmique, mais dont la partie intracytoplasmique permet le couplage aux effecteurs ou adaptateurs, responsables de la transduction du signal en aval (CD3 $\gamma\delta\epsilon\zeta$, Ig $\alpha\beta\gamma$, Fc ϵ RI γ), (3) des parties transmembranaires du récepteur et de ses molécules associées qui sont responsables de l'assemblage du complexe multimérique dans le réticulum endoplasmique et de l'efficacité de son exportation à la surface de la cellule [8]. Ces similitudes architecturales sont reliées à des similitudes fonctionnelles puisque l'engagement de ces différents récepteurs conduit à l'activation précoce (détectable *in vitro* dans des temps de l'ordre de la minute) de protéine tyrosine kinases (PTK) intracytoplasmiques [9]. L'activation de ces PTK entraîne la phosphorylation de résidus tyrosine appartenant à divers substrats, dont les molécules associées aux récepteurs. L'étude structure-fonction des domaines intracytoplasmiques des molécules associées aux récepteurs a, d'ailleurs, révélé l'existence d'un motif ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) indispensable à leur fonction de transduction des signaux d'activation. Le motif ITAM est classiquement composé de 17 ou 18 acides aminés centrés sur deux enchaînements YxxL/I* (figure 2). La phosphorylation des deux résidus tyrosine permet le recrutement et l'activation de molécules présentant des domaines SH2 (*src-homology motif-2*) en tandem, telles que les PTK ZAP-70 et p72^{shk} [10]. Ces schémas d'activation séquentielle des PTK par l'intermédiaire des phosphorylations des tyrosines des motifs ITAM sont conservés au sein du récepteur multimérique de l'ADCC des cellules NK, comme de ceux des complexes CD3/TCR et Ig des lymphocytes T et

* Y: Tyr, x: n'importe quel acide aminé; L: Leu; I: Ileu.

* Les gènes RAG-1 et RAG-2 codent pour des composants du système des recombinases nécessaires au réarrangement des segments des gènes du TCR des lymphocytes T et des immunoglobulines des lymphocytes B (voir m/s, n° 8, vol. 6, p. 820).

RÉFÉRENCES

1. Golstein P. Deux mécanismes moléculaires pour la cytotoxicité T: perforine/granzymes et Fas. *médecine/sciences* 1995; 11: 99-104.
2. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989; 47: 187-376.
3. Vivier E, Sorrell JM, Ackerly M, Robertson MJ, Rasmussen R, Levine H, Anderson P. Developmental regulation of a mucin-like glycoprotein selectively expressed on natural killer cells. *J Exp Med* 1993; 178: 2023-33.
4. Rochet N, Anderson P, Vivier E. Structure and function of the CD16- ζ - γ NK receptor complex. *médecine/sciences* 1992; 8: 359-65.
5. Vivier E, Rochet N, Kochan JP, Presky DH, Schlossman SF, Anderson P. Structural similarities between Fc receptors and T cell receptors expression of the γ subunit of Fc ϵ RI in human T cells, NK cells and thymocytes. *J Immunol* 1991; 147: 4263-70.
6. Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 457-92.
7. 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.
8. Malissen B, Schmitt-Verhulst AM. Transmembrane signalling through the T-cell-receptor-CD3-complex. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 324-33.
9. Weiss A, Littman DR. Signal transduction by lymphocyte antigen receptors. *Cell* 1994; 76: 263-74.
10. Chardin P. Domaines SH2 et SH3: un nouveau paradigme pour la transmission du signal. *médecine/sciences* 1994; 10: 709-12.
11. Raullet DH. A sense of something missing. *Nature* 1992; 358: 21-2.
12. Trinchieri G. Recognition of major histocompatibility complex class I antigens by natural killer cells. *J Exp Med* 1994; 180: 417-21.
13. Moretta L, Ciccone E, Moretta A, Höglund P, Öhlén C, Kärre K. Allorecognition by NK cells nonself or no self? *Immunol Today* 1992; 13: 300-4.

h p58	D x10	Y x2	L x26	Y x2	L	7-16
h/m ITAM	D x8 D x2 I I	Y x2	L x7/8	Y x2	L	
h GCSFR		Y x2	L x11	Y x2	C	
h/m Fc γ RIIA/C	E x8 D x2	Y x2	L x12	Y x2	L	
h/m CD5	E x7 D x2	Y x2	P x8	Y x2	L	
h CD22		Y x2	L x29	Y x2	L	
m PD-1	E x10	Y x2	L x19	Y x2	I	

Figure 2. **Alignement de motifs ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) exprimés par les cellules hématopoïétiques.** Le code à une lettre est utilisé pour chaque acide aminé (C: Cys; D: Asp; E: Glu; I: Ileu; K: Lys; L: Leu; P: Pro; R: Arg; Y: Tyr). La lettre x remplace n'importe quel acide aminé. L'ITAM est composé de deux enchaînements YxxL séparés par un nombre variable (x7 à x29) d'acides aminés. h: humain, m: souris. G-CSFR: granulocyte colony-stimulating factor receptor, Fc γ RIIA/C: récepteur de basse affinité IIA et IIC des fragments Fc des IgG. Les références relatives à ces molécules (sauf p58) sont citées dans [8].

B [8, 9]. D'autres effecteurs intracytoplasmiques communs à ces récepteurs sont recrutés à la membrane et activés, comme les phospholipases C- γ et la phosphatidyl-inositol 3-kinase. On ne connaît pas, à l'heure actuelle, la nature des liens précis existant entre le recrutement/activation des éléments de transduction, ZAP-70, p72^{z η} , les phospholipases C- γ , la phosphatidyl-inositol 3-kinase, et les phases ultérieures de l'ADCC. Fonctionnellement, les cellules NK reconnaissent et induisent, sans sensibilisation préalable, la lyse de cibles insensibles à la cytotoxicité induite par les CTL. Dans le cas de l'ADCC, les cellules NK acquièrent le répertoire des IgG par l'intermédiaire de CD16. Par cette stratégie, 4 à 10% des lymphocytes sont donc capables d'induire la lyse dépendante des Ig de cibles qui, dans le système T, non seulement n'impliquerait qu'un faible nombre de CTL spécifiques (<0,001% des lymphocytes), mais aussi pourrait être inefficace (absence d'épitopes reconnus par le répertoire T). Dans le cas de la cytotoxicité naturelle, les cellules NK sont activées par l'absence/modification des molécules CMH de classe I à la surface de leur cible. *In vitro*, les cellules NK exercent une cytotoxicité « naturelle » contre une variété de cibles cellulaires, principalement des

cellules tumorales et des cellules infectées par des virus. Cette cytotoxicité a longtemps été considérée comme non restreinte par les CMH, puisqu'elle ne suivait pas les mêmes règles que la cytotoxicité des CTL. L'étude récente des bases moléculaires de ce programme cytotolytique a permis de montrer que la cytotoxicité naturelle dépendait en réalité des molécules CMH de classe I, mais que les règles de restriction T étaient en quelque sorte inversées (*m/s n° 1, vol. 6, p. 79*). Au contraire des CTL, pour lesquels l'activation de la cytotoxicité est consécutive à la reconnaissance du complexe peptide antigénique-molécules CMH de classe I, l'activation de la cytotoxicité naturelle est consécutive à la non-reconnaissance des molécules CMH de classe I. Il apparaît donc que les cellules NK interviennent à divers stades complémentaires de la réponse immune spécifique des lymphocytes T et B.

Les cellules NK détectent l'absence des molécules CMH de classe I à la surface de leurs cibles

La mise en évidence, au début des années 1970, d'un phénomène étrange de rejet de greffe de moelle osseuse a été à l'origine de la découverte à

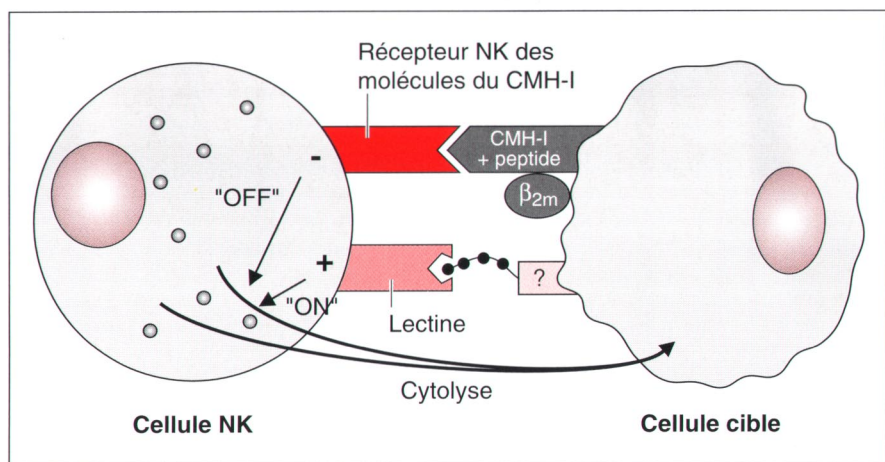


Figure 3. Les récepteurs NK des molécules CMH de classe I inhibent la cytotoxicité naturelle. L'engagement du récepteur NK pour les molécules de CMH de classe I (CMH-I) induit un signal OFF qui inhibe le programme de cytolyse. Chez la souris, il a été décrit des structures de type lectine reconnaissant une classe précise d'hydrates de carbone. L'engagement de ces récepteurs peut induire un signal ON et entraîner la lyse de la cellule cible.

la fin des années 1980, de certaines bases moléculaires qui gouvernent la cytotoxicité naturelle des cellules NK. En effet, une souris hybride AxB issue du croisement de deux souris homozygotes d'haplotypes distincts A et B, rejette les greffes de moelle osseuse provenant des parents (A ou B). Ce rejet apparaît contraire aux lois classiques de la transplantation, puisque les lymphocytes T de la souris AxB doivent reconnaître les molécules CMH d'haplotype A et B comme des molécules du soi. La mise en jeu d'une alloréactivité T dans ce phénomène a pu être écartée, puisque ce rejet intervient chez une souris AxB irradiée. On a montré que ce sont, en fait, les molécules CMH de classe I du greffon et les cellules NK de l'hôte (relativement résistantes aux radiations comparées aux autres lymphocytes) qui sont à l'origine du rejet de greffe parentale. Les cellules NK reconnaissent l'absence d'un des deux haplotypes parentaux : dans le cas d'une greffe de donneur A, c'est l'absence de B qui « active » les cellules NK, et réciproquement [11-13]. Cette découverte fondamentale a jeté les bases de la dissection moléculaire actuelle des mécanismes d'activation du programme de cytotoxicité naturelle. *In vitro*, la sensibilité d'une cible hématopoïétique à la cytotoxicité naturelle est également

corrélée à l'absence (ou à la modification) des molécules CMH classe I sur les cellules cibles. Les cellules NK d'un individu représentent un groupe hétérogène de lymphocytes, et la dérivation de clones NK humains a permis d'établir des groupes de spécificité NK. Chez un individu A, certains clones NK de spécificité B induiront la lyse de cibles hétérologues d'haplotype C, mais pas celle de cibles hétérologues d'haplotype B. D'autres clones NK du même individu seront, en revanche, de spécificité C et n'induiront pas la lyse de cibles hétérologues d'haplotype C, etc. [14]. Il existe donc un répertoire NK de cytotoxicité naturelle. Les mécanismes de la sélection *in vivo* de ce répertoire ne sont pas encore élucidés. Des expériences élégantes ont néanmoins permis de montrer que les cellules NK s'adaptent à leur « environnement CMH de classe I ». En effet, les cellules NK ne reconnaissent jamais des cibles autologues. De plus, des splénocytes issus d'une souris déficiente pour l'expression stable des molécules CMH de classe I (souris $\beta 2\text{-microglobuline}^{-/-}$ ou souris $\text{Tap-1}^{-/-}$) sont des cibles pour les cellules NK d'une souris de phénotype sauvage, mais pas pour les cellules NK provenant de la souris déficiente pour l'expression stable des molécules CMH de classe I [12, 15].

Les cellules NK ont été définies à l'origine comme de grands lymphocytes granuleux impliqués dans les mécanismes de défense de l'organisme contre les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus. Ainsi, une étude clinique rapporte qu'une malade présentant un déficit sélectif en cellules NK, était sujette à des infections virales récurrentes à virus herpétique [17]. Comment relier la propension cytotoxique antivirale et antitumorale des cellules NK à un défaut d'expression des molécules CMH de classe I? Puisque les cellules NK sont capables d'induire la lyse de cellules dont les molécules CMH de classe I sont, soit absentes, soit modifiées, il semble qu'un des mécanismes à l'origine de la reconnaissance préférentielle de cibles cellulaires infectées par des virus, réside (1) dans la capacité de peptides viraux de s'associer aux molécules CMH classe I et de modifier leur conformation à la surface de la cellule infectée, ainsi que (2) dans la capacité de certains virus d'inhiber l'expression de surface des molécules CMH classe I (adénovirus, virus herpes). Ainsi, les récepteurs des molécules CMH classe I exprimés par les cellules NK ne reconnaissent plus leur ligand naturel. On a montré *in vivo* et *in vitro* que cette absence de contact inhibiteur est responsable de la lyse de cellules devenues cibles sensibles. Des mécanismes similaires sont envisagés pour expliquer le répertoire antitumoral des cellules NK.

Les récepteurs NK des molécules CMH de classe I appartiennent à deux familles moléculaires distinctes

La reconnaissance par les cellules NK des molécules CMH de classe I exprimées par les cellules cibles confère à ces dernières une protection sélective contre la lyse NK. L'engagement des structures réceptrices exprimées par les cellules NK avec les molécules CMH classe I exprimées par les cellules cibles inhibe le signal d'activation du programme cytolytique (figure 3). En l'absence de cette interaction, le programme de cytotoxicité naturelle des cellules NK sera enclenché et les cellules cibles seront lysées. Chez l'homme et la souris, des struc-

Tableau I
LES RÉCEPTEURS NK HUMAINS ET MURINS
DES MOLÉCULES CMH DE CLASSE I

Homme		Souris	
Récepteurs des cellules NK	Allèles HLA	Récepteurs des cellules NK	Allèles H-2
p58 EB6 p58 GL183 CD94 NKB1, p70	HLA-Cw4, Cw2, Cw5, Cw6 HLA-Cw3, Cw1, Cw7, Cw8 HLA-Bw6 HLA-Bw4	Ly-49A Ly-49C	H-2D ^d , H-2D ^k H-2 ^d , H-2 ^b ?

RÉFÉRENCES

14. Moretta L., Ciconne E, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells – origin, clonality, specificity, and receptors. *Adv Immunol* 1994; 55: 341-50.

15. Yokoyama WM. Natural killer cell receptors specific for major histocompatibility complex class I molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3081-5.

16. Kaufman DS, Schoon RA, Robertson MJ, Leibson PJ. Inhibition of selective signaling events in natural killer cells recognizing major histocompatibility complex class I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6484-8.

17. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 1731-5.

18. Bezouska K, Yuen CT, O'Brien J, Childs RA, Chai W, Lawson AM, Drbal K, Fiserova A, Pospisil M, Feizi T. Oligosaccharide ligands for NKR-P1 protein activate NK cells and cytotoxicity. *Nature* 1994; 372: 150-6.

19. Robertson MJ, Caligiuri MA, Manley TJ, Levine H, Ritz J. Human natural killer cell adhesion molecules. Differential expression after activation and participation in cytotoxicity. *J Immunol* 1990; 145: 3194-201.

20. Phillips JH, Gumperz JE, Parham P, Lanier LL. Superantigen-dependent, cell-mediated cytotoxicity inhibited by MHC class I receptors on T lymphocytes. *Science* 1995; 268: 403-5.

21. Mingari MC, Vitale C, Cambiaggi A, Schiavetti F, Melioli G, Ferrini S, Poggi A. Cytolytic T lymphocytes displaying natural killer (NK)-like activity-expression of NK-related functional receptors for HLA class I molecules (p58 and CD94) and inhibitory effect on the TCR-mediated target cell lysis or lymphokine production. *Int Immunol* 1996 (sous presse).

22. Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 1990; 76: 2421-38.

23. Held W, Roland J, Raulat DH. Allelic exclusion of Ly49-family genes encoding class I MHC-specific receptor on NK cells. *Nature* 1995; 376: 355-8.

tures transmembranaires assurant le rôle de récepteur des molécules du CMH de classe I ont été identifiées à la surface des cellules NK (Tableau I). Dans les deux espèces, il semble que certaines caractéristiques soient conservées: (1) la reconnaissance des molécules du CMH de classe I est dégénérée: un même récepteur NK peut interagir avec plusieurs allèles de classe I, (2) les molécules sont codées par des gènes appartenant à des familles multigéniques et multialléliques, (3) aucun réarrangement de ces gènes n'a été détecté. En revanche, il est surprenant de constater que les récepteurs NK des molécules CMH de classe I clonés chez l'homme et chez la souris appartiennent à deux familles moléculaires distinctes. Chez l'homme, les gènes codant pour les molécules p58 appartiennent à la superfamille des gènes des immunoglobulines et sont portés par le chromosome 19. Les molécules p58 sont reconnues par les anticorps monoclonaux EB6 et GL183, interagissent avec les allèles HLA-C, et possèdent dans leur partie intracytoplasmique un motif ITAM potentiel. Chez la souris, Ly-49A interagit avec les allèles H-2D^d et H-2D^k et appartient à une famille de lectines dimériques dont la partie carboxyterminale est extracytoplasmique. Les gènes codant pour ces molécules appartiennent à un complexe multigénique, NKC, portée par le chromosome 6, le synténique du chromosome 12 humain (figure 4). Il existe donc apparemment deux systèmes

moléculaires distincts ayant convergé vers la même fonction au cours de l'évolution. Néanmoins, il a récemment été montré qu'une lectine dimérique humaine, CD94 (Kp-43), interagissait avec certains allèles HLA-B, suggérant que des homologues p58 murins pourraient exister.

A la recherche d'un signal «ON»

L'engagement des récepteurs NK impliqués dans la reconnaissance des allèles CMH de classe I, délivre un signal négatif «OFF» qui inhibe la lyse de la cellule cible. Existe-t-il un mécanisme complémentaire qui permet l'activation du programme de cytotoxicité naturelle? Chez la souris, des lectines dimériques apparentées à la famille du gène Ly-49A, NKR-P1 interagissent avec une classe bien définie de glucides (lactosamines sulfatées). Cet engagement se traduit par une activation des cellules NK pouvant conduire au déclenchement de la cytotoxicité naturelle [18]. L'équivalent humain d'un tel système d'activation n'a pas été démontré à l'heure actuelle. Il est à noter que les cellules NK sont les seuls lymphocytes qui expriment de façon constitutive les trois classes d'intégrines β2 (CD11a,b,c/CD18), et il reste à tester dans quelle mesure ces molécules d'interaction cellule-cellule contribuent au processus «ON» de cytotoxicité naturelle [19].

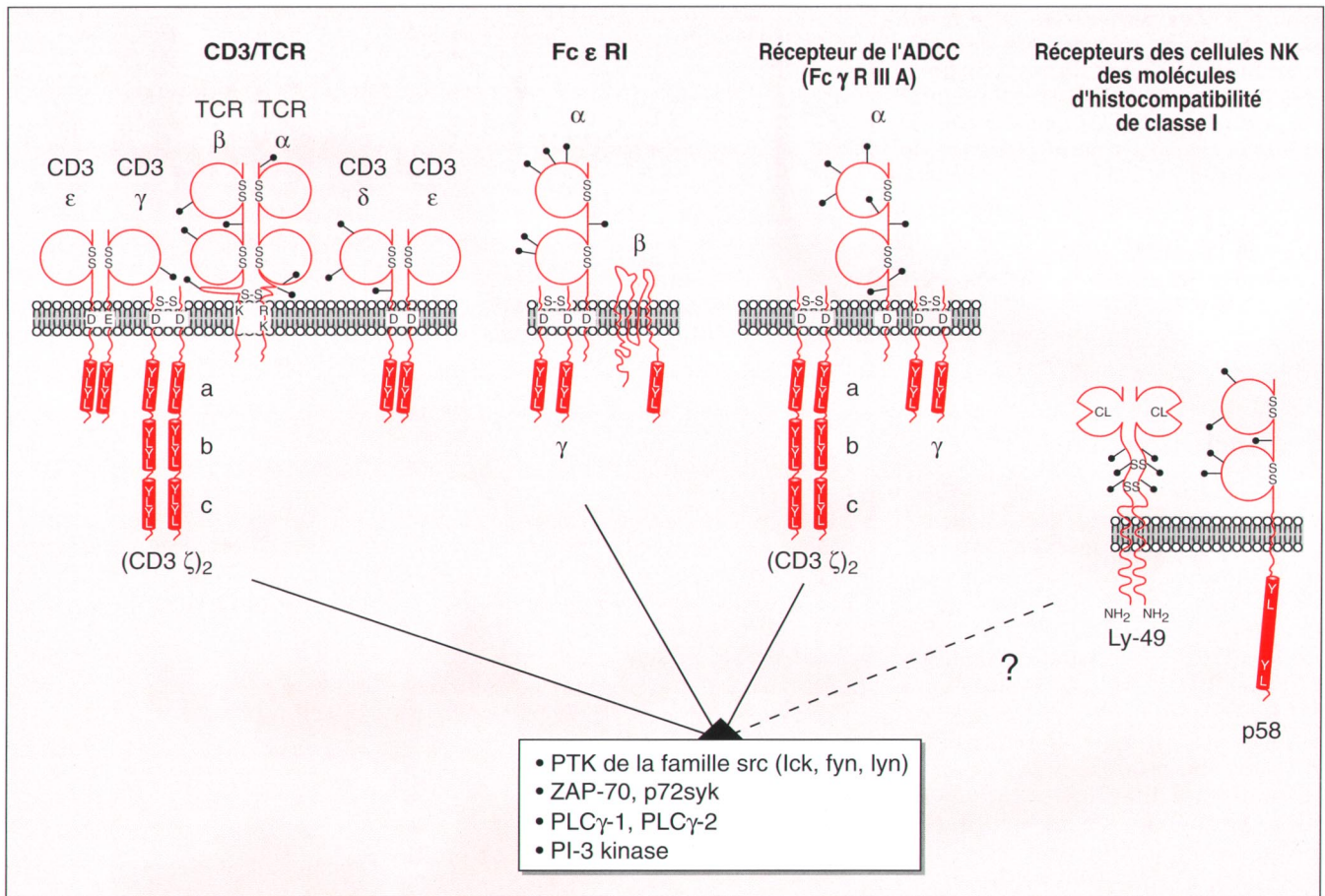


Figure 4. **Les récepteurs multimériques des lymphocytes T, des cellules NK et des basophiles/mastocytes partagent-ils des voies de signalisation intracytoplasmique avec les récepteurs NK des molécules CMH de classe I ?** Chaque cylindre YLYL représente un motif ITAM. Les molécules dans le cadre en bas de la figure sont des effecteurs intracytoplasmiques qui expriment un/des domaines SH2 reconnaissant des motifs peptidiques dont les résidus tyrosine sont phosphorylés. PLC: phospholipase C, PI-3 kinase: phosphatidyl inositol-3 kinase.

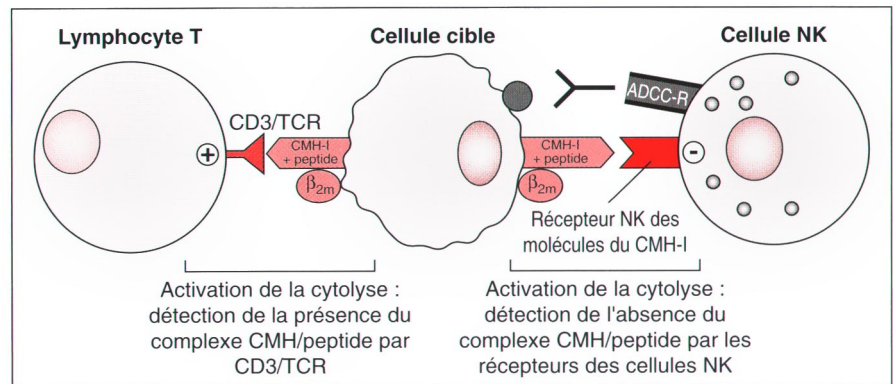
Interactions entre le récepteur de l'antigène des lymphocytes T, le récepteur de l'ADCC et les récepteurs NK des molécules CMH de classe I

La reconnaissance des molécules CMH de classe I par les cellules NK n'entraîne pas uniquement un signal «OFF» de la cytotoxicité naturelle, mais peut aussi entraîner une inhibition de l'ADCC [15]. Il a été très récemment montré que l'engagement des récepteurs NK des molécules CMH de classe I induisait une inhibition des signaux précoces d'activation, tel que la mobilisation du cal-

cium intracytoplasmique [16]. Il est possible que ces modifications de la transduction des signaux soient à l'origine de l'inhibition de l'ADCC. Il est aussi à remarquer que les cellules NK expriment toujours au moins un type de récepteur reconnaissant les allèles CMH de classe I autologues, évitant par là même les risques d'autoréactivité. Comment dans ce cas, l'ADCC peut-elle être active? On peut supposer que l'engagement du récepteur de l'ADCC déclenche un signal d'activation d'une intensité telle, qu'elle pourra surmonter le signal «OFF». L'exploration quantitative des mécanismes de transduction en aval des récepteurs des molécules CMH de classe I permettra certainement d'élucider ce problème.

Les récepteurs NK des allèles CMH de classe I ne sont pas uniquement exprimés par les cellules NK, mais également par des sous-populations lymphocytaires T CD4⁺ ou CD8⁺. L'engagement de ces récepteurs bloque les signaux d'activation transmis lors de la reconnaissance de l'antigène par le complexe CD3/TCR [20, 21]. Il apparaît donc que les récepteurs des allèles CMH de classe I jouent un rôle plus large que celui du contrôle de la cytotoxicité naturelle. Ces résultats mettent en évidence une nouvelle stratégie de l'élimination de l'antigène partagée par les lymphocytes T et NK, et basée sur un «contrôle de qualité» des molécules CMH de classe I.

Figure 5. **Les cellules NK effectuent deux types de cytotoxicité complémentaires de l'immunité spécifique des lymphocytes T et B.** L'inhibition de la cytolyse par les cellules NK est liée à la détection de la présence de molécule CMH classe I à la surface des cellules cibles. Les lymphocytes T cytotoxiques vont provoquer la lyse de la cellule cible par la reconnaissance du complexe CMH/peptide par CD3/TCR.



Conclusion

La recherche sur les cellules NK est aujourd'hui stimulée par la reconnaissance des propriétés particulières de la cytotoxicité NK, complémentaire de l'immunité T et B (figure 5), et de leur rôle dans le contrôle de l'équilibre des cytokines (interféron γ , TNF- α , GM-CSF) et le contrôle de l'hématopoïèse [3, 22]. Cette recherche dispose par ailleurs d'atouts importants; d'une part, la disponibilité d'anticorps monoclonaux permettant de caractériser la présence et la fonction des sous-populations NK (chez l'homme : anti-CD56, anti-CD16, anti-p58, anti-PEN5, anti-CD94); d'autre part, les avancées de la caractérisation moléculaire des programmes de cytotoxicité naturelle et de l'ADCC). Certains points restent cependant particulièrement obscurs. En effet, la corrélation existant entre le défaut d'expression des molécules CMH de classe I et la sensibilité des cibles à la cytotoxicité naturelle n'a été clairement établie que pour les cellules cibles d'origine hématopoïétique. De plus, le rôle des cellules NK dans la réaction du greffon contre l'hôte, dans la réaction du greffon contre la leucémie, ainsi que dans l'établissement de certains processus auto-immuns doit être à présent réévalué. La sélection du répertoire NK, et la découverte récente de l'exclusion allélique des molécules Ly-49 [23], sont aussi des sujets à éclaircir. La dissection moléculaire de l'activation des cellules NK représente donc un nouvel objectif, dont l'enjeu pourrait être le ciblage *in vivo* des activités cytotoxiques NK contre des infections virales et des processus tumoraux, à des fins thérapeutiques ■

* GLOSSAIRE *

ADCC: cytotoxicité dépendante de la présence d'anticorps (antibody-dependent cell cytotoxicity).

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.

ITAM: motif d'activation des récepteurs du système immunitaire fondé sur les résidus tyrosine (immunoreceptor tyrosine-based activation motif).

LGL: grands lymphocytes granuleux (large granular lymphocytes).

NK: natural killer.

PTK: protéine tyrosine kinase.

RAG: Recombinase (rearrangement activating gene).

TCR: Récepteur de l'antigène des lymphocytes T (T-cell receptor).

Summary

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity

NK cells are effector lymphocytes, capable of inducing the lysis of target cells, which are insensitive to T lymphocyte-based cytotoxicity. NK cells exert two types of cytotoxicity without prior sensitization, natural killing and ADCC. Although the structure and the function of the ADCC receptor complex are elucidated, the molecular mechanisms responsible for the regulation of the natural killing program are still largely unknown. Recently, several groups have described NK cell surface molecules which are candidates for the recognition and the induction of target lysis during the course of natural killing. It has been proposed that natural cytotoxicity depends upon two complementary mechanisms. An « ON » signal, possibly involving the interaction between target cell surface carbohydrates and NK cell lectins, might activate NK cell cytolytic program. In addition, an « OFF » signal involving the interaction between NK cell surface receptors of MHC class I molecules and appropriate MHC

class I alleles leads to a general inactivation of the NK cell cytolytic mechanisms. Therefore, in the absence of this « OFF » interaction, and in the presence of an « ON » signal, the lysis of the target cell is induced. Two major classes of NK cell surface receptors of MHC class I molecules have been identified. In humans, the p58 molecules belong to the Ig superfamily, and interact with HLA-C alleles. In mice, Ly-49A belongs to a group of dimeric lectins, and interact with H-2D^d and H-2D^k. Engagement of NK cell receptors of MHC class I alleles not only inhibits natural cytotoxicity but also impairs NK cell-mediated ADCC. Furthermore, activated T cells also express NK cell receptors of MHC class I, and their engagement inhibits T cell activation as well. These molecular approaches thus provide a better definition of the regulation of human NK cell cytotoxic functions, and further reveal a novel immune strategy based on the recognition of the absence/alteration of autologous MHC class I alleles.