

Immunologie pour le praticien

Le récepteur à l'antigène des lymphocytes T : structure, méthodes d'étude et fonctionnement (I)



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Le récepteur antigénique des lymphocytes T (*T Cell Receptor* ou TCR) est un élément clé de l'immunité adaptative et de son caractère spécifique de l'antigène cible de la réponse. Il se présente sous la forme d'un complexe moléculaire transmembranaire situé à la surface des différentes catégories de lymphocytes T matures et est formé de 2 chaînes peptidiques différentes (il s'agit donc d'un hétérodimère) : soit un couple chaîne α + chaîne β pour la grande majorité des lymphocytes matures (environ 95 %), soit (mais donc beaucoup plus rarement) un couple chaîne γ + chaîne δ essentiellement présent sur des lymphocytes immatures ou dans certaines populations très particulières, notamment au sein des muqueuses.

Cet hétérodimère présente à son extrémité 2 domaines externes hypervariables reconnaissant l'antigène et reliés par des ponts disulfures.

Le TCR est associé à la molécule CD3, également membranaire, sous forme d'un complexe assurant la mise en place de la réponse immunitaire adaptative vis-à-vis de l'antigène reconnu par le TCR (**fig. 1**).

Comme pour les immunoglobulines sécrétées par ou présentes à la surface des lymphocytes B, chacune des chaînes constitutives du TCR associe une région dite constante (C), une région de jonction (J), parfois une région dite de "diversité" (D) et donc une région variable (V) terminée par un domaine hypervariable divisé lui-même en 3 segments CDR1, CDR2 et CDR3 qui ont des fonctions un peu différentes.

Ainsi, les sous-régions CDR1 et CDR2 reconnaissent le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui se présente comme une molécule de surface formant un "berceau" sur la membrane plasmique des cellules de présentation antigénique (notamment macrophages, cellules dendritiques, de Langerhans mais aussi par exemple kératinocytes), berceau qui va contenir le peptide antigénique et le "présenter" de façon adéquate au TCR.

La région CDR3 est au contraire en contact direct avec le peptide antigénique lui-même présenté dans le "berceau" du CMH, et c'est donc cette région CD3, tout particulièrement variable pour assurer un "répertoire" antigénique maximal et donc une réponse à virtuellement tous les antigènes possibles, qui définit la spécificité antigénique de chaque TCR.

Comme tout peptide ou protéine, les différentes chaînes peptidiques TCR α , TCR β , TCR γ et TCR δ sont respectivement codées par des gènes *TCRA*, *TCRB*, *TCRG* et *TCRD* situés sur les chromosomes 7 et 14. Chaque gène comprend différents segments dénommés Variable (V), Diversité (D), Jonction (J) et Constant (C) qui codent pour les régions peptidiques correspondantes des différentes chaînes du TCR et qui sont originellement présents sur le chromosome en plusieurs "versions" géniques légèrement différentes, ces différentes versions étant d'ailleurs en nombre variable suivant qu'il s'agit de segments V, D, J ou C.

Au cours des stades précoces de la différenciation lymphocytaire, notamment dans le thymus, chaque lymphocyte immature "**choisit**" une et une seule de ces différentes "**versions**" des segments géniques V, D et J et les rapproche sur le chromosome, en éliminant les fragments d'ADN intermédiaire situés entre les segments d'ADN choisis, grâce à une enzyme appelée recombinaison (**fig. 2**).

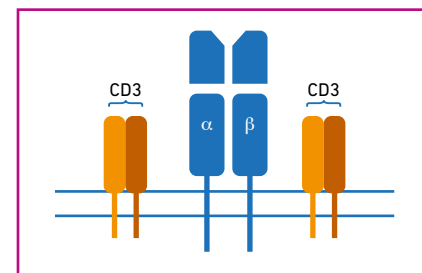


Fig. 1 : Structure du récepteur α/β à l'antigène des lymphocytes T (TCR).

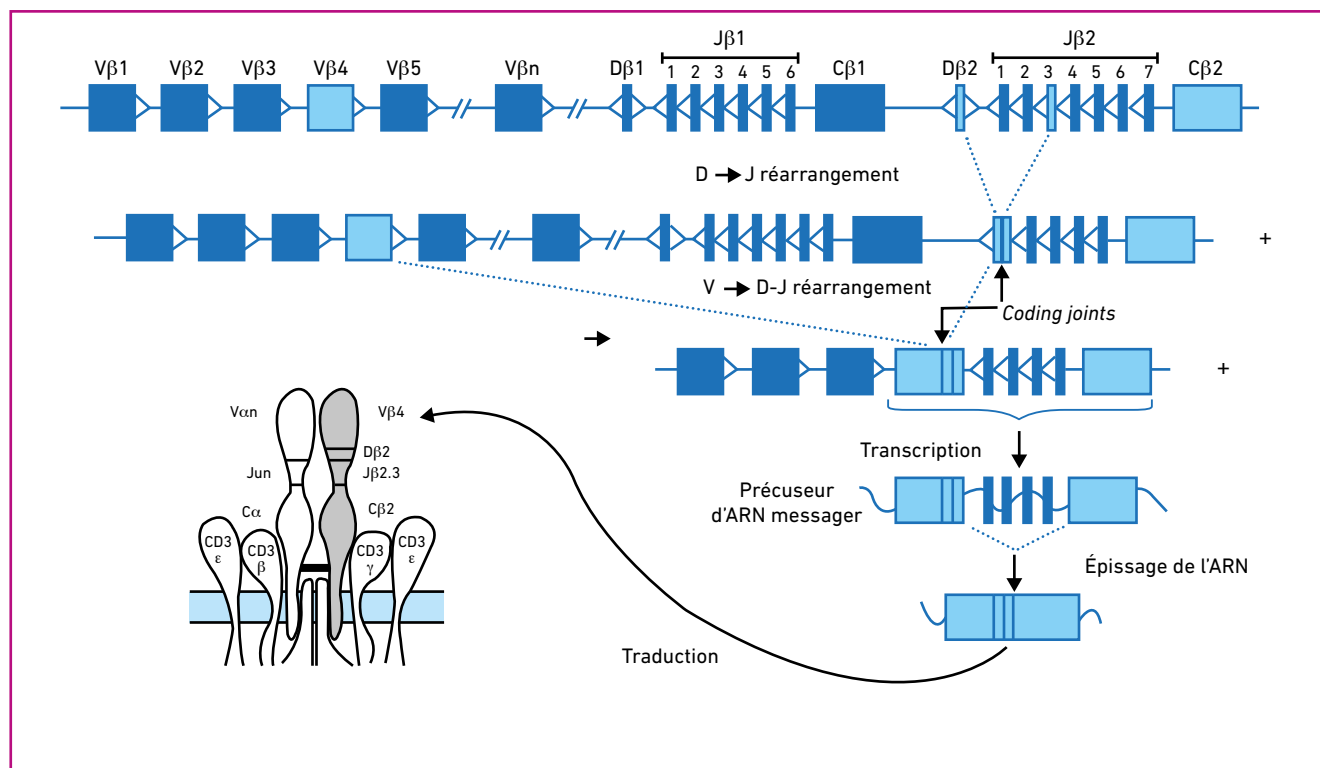


Fig. 2 : Structure germinale et réarrangement somatique du gène *TCRβ* au cours de la maturation lymphocytaire.

Ce processus, appelé “réarrangement” somatique, est **totale**ment spécifique des lymphocytes (il ne se produit dans aucune autre cellule), aléatoire et donne naissance à un nouveau gène remanié, spécifique du lymphocyte en question. L’effet de “combinatoire” aléatoire va aboutir à des réarrangements et donc, après transcription (pendant laquelle les segments d’ARN pré-messager entre le “bloc” VDJ choisi et une des régions C disponibles seront éliminés au cours d’un processus d’épissage assez classique) et traduction, à des chaînes peptidiques correspondantes différentes dans leur taille et leur séquence d’acides aminés, permettant de reconnaître et répondre (à) des peptides antigéniques par essence extrêmement divers (fig. 2).

Ce processus de diversification est enfin parachevé par d’autres phénomènes se produisant pendant la transcription et après la traduction, également aléatoires

et qui rendent les régions variables... encore plus variables et différentes d’un lymphocyte à un autre. Enfin, les lymphocytes portant des TCR auto-réactifs sont éliminés.

Comment peut-on étudier ce TCR et quel intérêt pour le clinicien ?

Depuis maintenant plusieurs années, l’étude du TCR a pris une dimension majeure dans l’analyse des infiltrats lymphocytaires cutanés ou non avec une question centrale : les lymphocytes de l’infiltrat sont-ils majoritairement issus d’un même lymphocyte initial (et l’ensemble de ces lymphocytes qui “descendent” d’un seul et même lymphocyte originel par divisions successives porte le nom de “clone” lymphocytaire) ou non ? En somme, y a-t-il un “clone” lymphocytaire T majoritaire/dominant qui est par exemple

représenté 100 à 1 000 fois plus que tous les autres “clones” lymphocytaires de l’infiltrat ?

Si c’est le cas, ce clone précis est suspect d’être lié à une prolifération dérégulée du lymphocyte initial et c’est un argument fort en faveur d’un lymphome par rapport à un infiltrat dit “réactionnel” où il n’y a en principe aucun clone dominant sur les autres car cette situation n’est **PAS** liée à un mécanisme authentiquement prolifératif.

Pour le dermatologue, la présence d’un clone T dominant dans l’infiltrat lymphocytaire cutané est un argument fort pour un lymphome cutané T, notamment de type mycosis fongoïde, vs un infiltrat “bénin” réactionnel par exemple eczématiforme. Mais il ne s’agit que d’un argument en ce sens et certainement pas d’une certitude : la confrontation anatomo-clinico-immunologico-moléculaire reste reine

Immunologie pour le praticien

et l'étude du TCR n'est certainement pas un "juge de paix" définitif!

**Comment étudier ce TCR ?
Et donc comment montrer
qu'un type particulier de TCR
domine largement tous les
autres dans une population de
lymphocytes ?**

Il existe deux solutions :

- soit une étude en immunohistochimie qui repère la région V et qui montre qu'un certain type de région V d'une chaîne donnée est dominant (par exemple la région V β 4 est particulièrement présente) mais il faut alors étudier TOUTES les régions V, ce qui peut être fastidieux... et long ;
- soit une étude en biologie moléculaire plus rapide et plus fine, qui est donc la technique très majoritairement utilisée par les laboratoires de référence d'immunogénétique.

Ces techniques sont basées sur l'amplification par PCR de certaines régions du gène codant pour une des chaînes du TCR (notamment γ car plus simple d'analyse), après extraction de l'ADN du tissu à analyser. Les fragments d'ADN obtenus après amplification ("amplicons") sont de taille et donc de poids moléculaire variables car ils amplifient des fragments d'ADN ayant été réarrangés différemment lors de la maturation thymique ; ces amplicons migrent ensuite sur un gel d'électrophorèse qui les sépare en fonction de leur taille et, après "lecture" de la taille des amplicons ayant migré, il en résulte un tracé marqué de pics dont l'intensité varie en

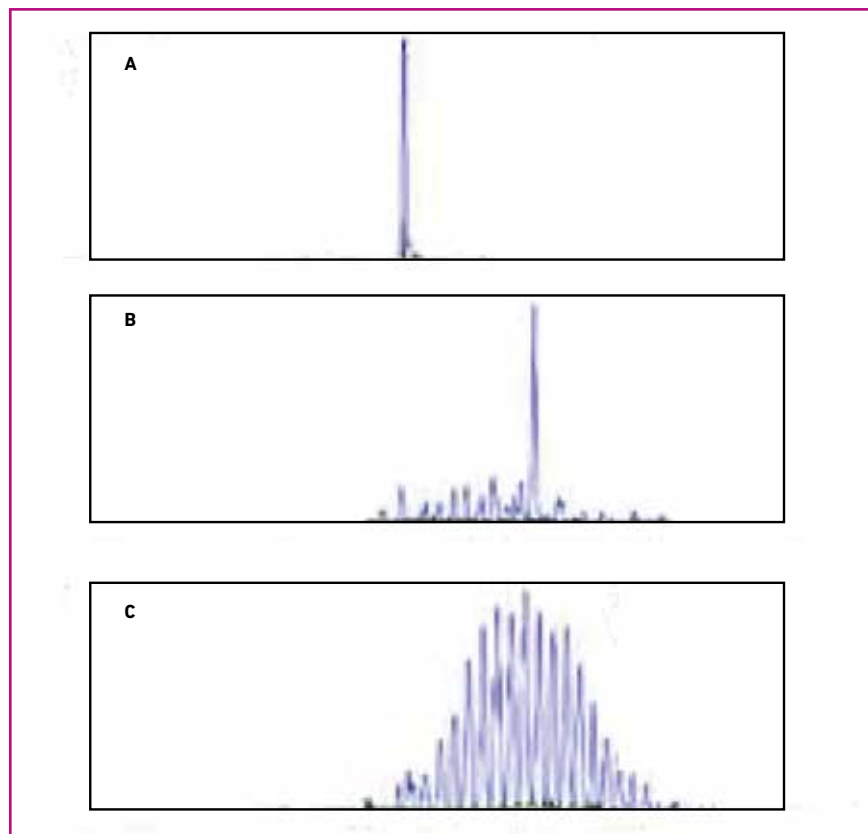


Fig. 3 : Profils de migration après amplification par PCR (technique Genescan) ; **A** et **B** : profil monoclonal isolé et sur fond polyclonal ; **C** : profil polyclonal.

fonction de la quantité d'amplicons présents pour une taille donnée.

Une distribution "gaussienne" représente un profil polyclonal car représentant de nombreux réarrangements de tailles différentes issus de lymphocytes différents. Un réarrangement monoclonal est au contraire représenté par un pic sur le tracé, dû à l'amplification unique ou dominante du gène étudié issu du clone concerné (**fig. 3**). La présence de 3 pics

ou plus définit enfin un profil dit oligoclonal. La sensibilité de cette technique est bonne, capable de détecter des clones représentant de 0,01 à 1 % des lymphocytes de l'infiltrat et tout le problème sera alors de définir un seuil au-delà duquel un clone donné sera considéré comme anormalement majoritaire.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.