Immunologie pour le praticien

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

O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Comme cela a été mentionné dans le chapitre précédent (*Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* n° 280, mars 2019), le complexe moléculaire transmembranaire constituant 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 est étroitement associé à la molécule également membranaire CD3 et, de façon moins étroite, à la molécule CD4 pour les lymphocytes auxiliaires ou CD8 pour les lymphocytes cytotoxiques (***fig. 1***).

L'activation de l'immunité adaptative débute par la stimulation de lymphocytes T dits "naïfs" (c'est-à-dire n'ayant encore jamais été stimulés par un antigène) en général de type α/β spécifiques de l'antigène cible et qui sont essentiellement soit de type "auxiliaire" CD4+ soit de type "cytotoxique" CD8+. Elle nécessite la conjonction de 3 conditions :

- Une reconnaissance structurale, c'est-à-dire moléculaire, sur un modèle clé/serrure de l'antigène cible (en général un petit peptide, notamment issu d'un agent infectieux ou d'une cellule tumorale) par la région hypervariable du TCR du lymphocyte, grâce à l'énorme combinatoire de la machinerie génétique en amont (*cf. chapitre précédent*). Théoriquement, seuls des lymphocytes T répondant au "non-soi" restent présents après le développement du système immunitaire adaptatif au cours de la période fœtale, grâce à l'élimination précoce des lymphocytes T auto-réactifs dans le thymus fœtal probablement par un phénomène d'apoptose en particulier Fas-dépendant (*cf. infra*).

- Une "présentation" de l'antigène au TCR dans un "berceau" moléculaire adéquat qui est une molécule de membrane de type HLA soit de type I pour les lymphocytes cytotoxiques répondant notamment à des antigènes tumoraux (le HLA de type I est exprimé par toutes les cellules de l'organisme), soit de type II pour les lymphocytes auxiliaires répondant notamment aux antigènes infectieux. Dans ce second cas de figure, ce berceau est présent sur des cellules spécialisées dites présentatrices d'antigènes qui sont souvent des cellules phagocytaires ayant internalisé et découpé des molécules plus importantes en petits fragments antigéniques (phénomène de *processing*) : cellules dendritiques folliculaires dans les ganglions, cellules de Langerhans épidermiques, macrophages, mais aussi kératinocytes dans certaines circonstances, cellules qui sont seules à exprimer les molécules HLA II. Dans d'autres cas, ce "berceau" est directement exprimé par une cellule tumorale (qui exprime HLA I comme donc toutes les cellules de l'organisme) qui est à la fois source et présentatrice d'antigène. Dans tous les cas, le lymphocyte "vérifie" que le HLA porté par la cellule présentatrice est du même groupe tissulaire que le sien et ne répond qu'en cas d'identité du groupe tissulaire (restriction antigénique : le système immunitaire est "égoïste") (***fig. 1***).

- Un second signal de co-stimulation délivré soit par des interactions récep-

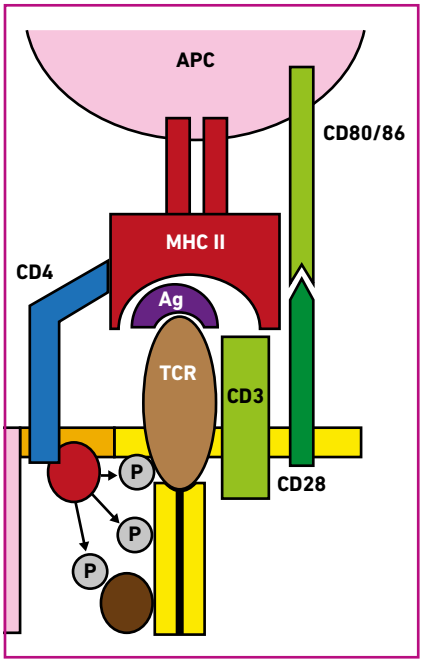

Fig. 1 : Association du récepteur des lymphocytes T (TCR) et des molécules CD3 et CD4, et mécanisme de présentation antigénique. APC : cellule présentatrice d'antigène ; MHC : molécule HLA.

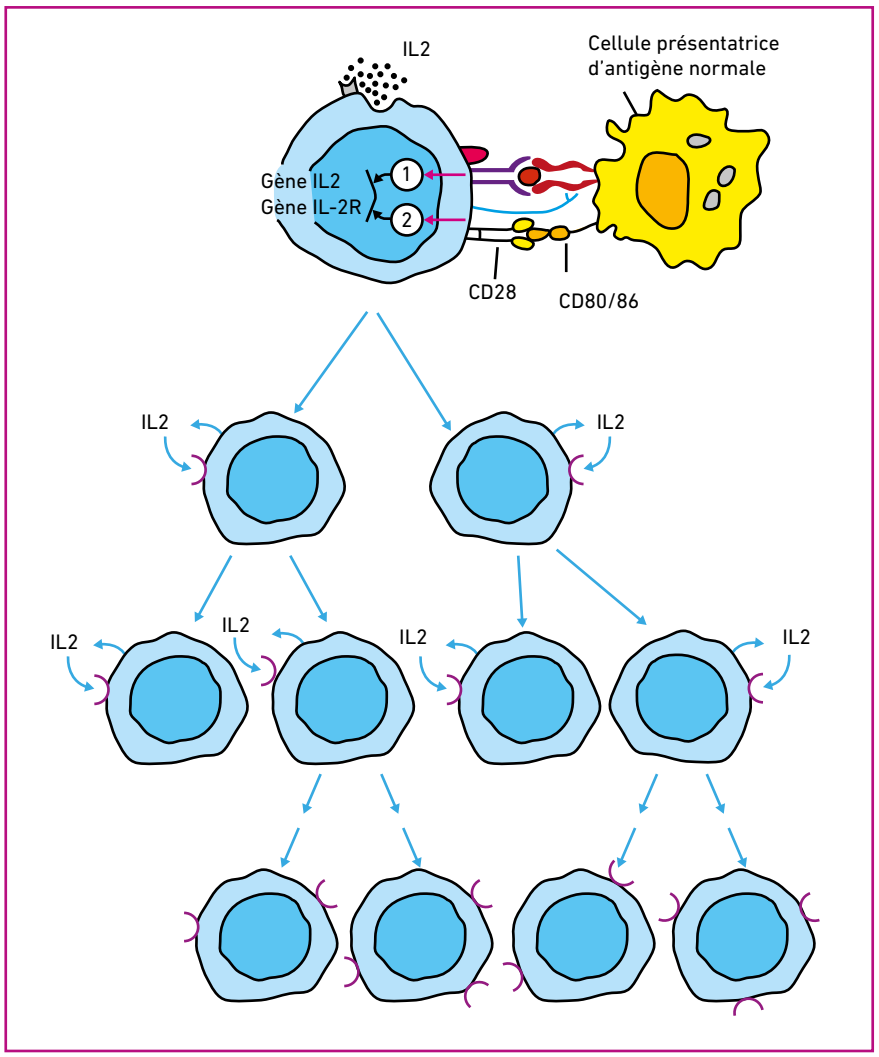

Fig. 2 : Expansion clonale après stimulation antigénique des lymphocytes T naïfs.

teur/ligand de molécules membranaires situées sur le lymphocyte, les cellules présentatrices ou du micro-environnement (par exemple CD80/CD28, CD28/B7, OX40/OX40L), soit par des molécules diffusibles (cytokines) comme IL1, IL2, IFNγ, etc.

Quand ces 3 conditions sont réunies, le lymphocyte est activé et commence à se diviser en produisant un ensemble de cellules identiques et de même spécificité antigéniques (donc clonales) : c'est le phénomène d'expansion clonale dont les conséquences vont être multiples et variables en fonction des sous-types de lymphocytes qui vont être activés en cascade (***fig. 2***). Il s'agit alors de la phase effectrice de la réaction immunitaire adaptative qui, en principe, est strictement et spécifiquement dirigée contre l'antigène cible initialement reconnu : activation de cellules inflammatoires, de lymphocytes T cytotoxiques, de lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, génération de cellules mémoires ou au contraire (notamment dans un second temps) de lymphocytes régulateurs ou suppresseurs qui vont contribuer à éteindre secondairement la réponse immunitaire quand elle n'est plus nécessaire (et que sa prolongation indue pourrait au contraire se révéler délétère). Dans certains cas, la génération de lymphocytes régulateurs ou suppresseurs est au contraire un phénomène précoce qui empêche le développement d'une réaction efficace, ce qui induit une tolérance immunitaire qui peut être favorable ou non.

À l'inverse, la réponse immunitaire spécifique adaptative doit également pouvoir être freinée par un certain nombre de voies signalétiques spécifiques soit quand l'élimination de l'antigène cible a été obtenue (par exemple après disparition de l'agent infectieux agressif) et qu'il est souhaitable que l'expansion clonale initiale disparaisse au profit de la persistance de quelques cellules T mémoires circulantes et tissulaires qui restent en "surveillance" en cas de nouveau contact avec l'antigène (c'est le principe des vaccins), soit pour éviter le développement plus ou moins précoce de clones auto-immuns réagissant contre les antigènes du soi. Ces freins sont utilisés de façon diverse selon les circonstances et sont par exemple représentés par :

- La génération retardée de cellules régulatrices ou suppressives spécifiques de l'antigène comme cela a déjà été mentionné.

- Des systèmes de "points de contrôle" immunitaires qui mettent les cellules T au repos et diminuent leurs capacités d'activation quel que soit le stimulus antigénique. Il s'agit en général de molécules membranaires qui répondent à des ligands soit autocrines (portés par la même cellule), soit paracrines (portés par une cellule de voisinage comme des cellules présentatrices ou d'autres catégories de lymphocytes T dits "régulateurs") ; le lien établi entre la molécule "point de contrôle" et le ligand envoie alors à la cellule cible un message de mise au repos. Les systèmes de points de contrôle les mieux connus sont les couples CTLA4/B7 (plutôt actif dans les ganglions) et PD-1 (*Programmed death*)-1/PD-L1 ou PD-1/PD-L2 (plutôt actif dans les tissus). Dans certains cas,

Immunologie pour le praticien

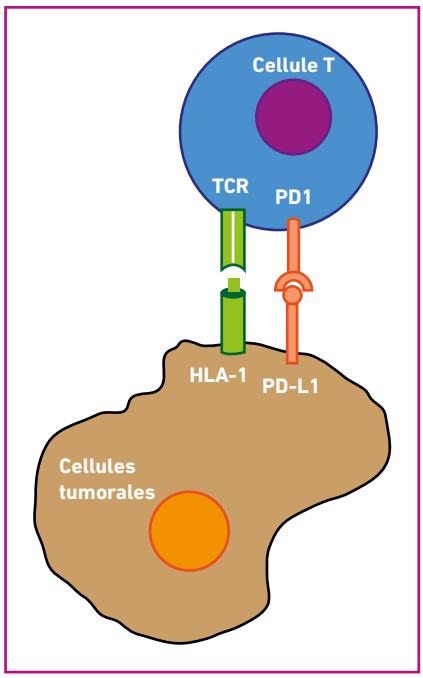

Fig. 3 : Expression de PD-L1 par les cellules tumorales et inhibition des lymphocytes T cytotoxiques antitumoraux.

ces voies parfaitement physiologiques sont dévoyées par exemple par l'expression anormale de PDL-1 par des cellules tumorales qui inhibent alors directement la réponse immunitaire antitumorale (***fig. 3***). Ces voies sont actuellement la cible de stratégies thérapeutiques d'immunothérapie très utilisées dans une vaste gamme de tumeurs (notamment le mélanome) *via* l'emploi d'anticorps monoclonaux anti-CTLA4, anti-PD1 ou encore anti-PD-L1 qui bloquent ces systèmes et donc libèrent l'immunité adaptative de ces freins, au risque de créer des phénomènes auto-immunitaires qui sont les principaux effets adverses de ces traitements. Dans d'autres cas, au contraire, le but du traitement est de stimuler les lymphocytes régulateurs pour induire un état de tolérance immune par activation de ces freins.

- Des voies signalétiques qui induisent une apoptose (suicide cellulaire programmé) des lymphocytes T après leur activation antigénique quand celle-ci n'est plus nécessaire afin de reverser l'expansion clonale et de ne laisser persister que quelques cellules mémoires. Là encore, il s'agit de molécules membranaires répondant à des ligands autocrines ou paracrines tels que le couple Fas/Fas ligand dont les perturbations pourraient jouer un rôle dans des affections caractérisées par une accumulation lymphocytaire (plus qu'une authentique prolifération) comme le mycosis fongoïde dans lequel des mutations inactivatrices de Fas ont été identifiées à plusieurs reprises

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