

Réarrangements somatiques des gènes du récepteur des lymphocytes T

Les réarrangements somatiques des gènes du récepteur des lymphocytes T sont très semblables à ceux des immunoglobulines. Les auteurs ont pour la première fois montré qu'une inversion chromosomique peut être à la base de l'assemblage des différents segments génétiques dans ce récepteur.

Marie Malissen

Chargée de recherche au Centre d'Immunologie Inserm-Cnrs de Marseille-Luminy.

Bernard Malissen

Directeur de recherche au Centre d'Immunologie Inserm-Cnrs de Marseille-Luminy.

Les lymphocytes T possèdent à leur surface une classe de molécules leur permettant de reconnaître de manière spécifique une grande variété de substances ou de cellules étrangères au soi. Ces molécules, appelées récepteurs spécifiques pour l'antigène des lymphocytes T (récepteur T en abrégé), présentent une structure en domaine qui les rattache à la famille des immunoglobulines. Chaque clone de lymphocyte T synthétise un récepteur T doué d'une spécificité de reconnaissance qui lui est propre. Des remaniements génétiques complexes survenant au cours de la différenciation lymphocytaire T assurent l'assemblage fonctionnel et la diversification des gènes codant pour ces molécules.

Dualité structurale des récepteurs T

La caractérisation moléculaire du récepteur T, tant chez l'homme que chez la souris, a résulté de trois per-

cées techniques ayant successivement permis de développer in vitro des lignées fonctionnelles et clonées de lymphocytes T, de produire des anticorps monoclonaux dirigés de manière spécifique contre le récepteur T, et finalement d'isoler des sondes d'ADN complémentaires correspondant aux sous-unités de ce dernier. Ces travaux ont démontré que le récepteur T est un hétérodimère constitué de deux chaînes glycoprotéiques, appelées respectivement α et β , liées par un pont disulfure et présentant chacune un poids moléculaire approximatif de 40 à 50 kilodaltons (*figure 1*) [1-3]. La comparaison des séquences protéiques provenant de chaînes β isolées de différents clones de lymphocytes T a révélé l'existence de différences importantes qui portent sur la portion NH₂-terminale [4,5]. Par contre, les séquences COOH-terminales de ces mêmes chaînes β présentent une identité complète. Une situation similaire a été observée, au niveau des chaînes α [6,7]. La dichotomie existant entre une

ADRESSE

M. Malissen, B. Malissen : Centre d'Immunologie Inserm-Cnrs de Marseille-Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 9.

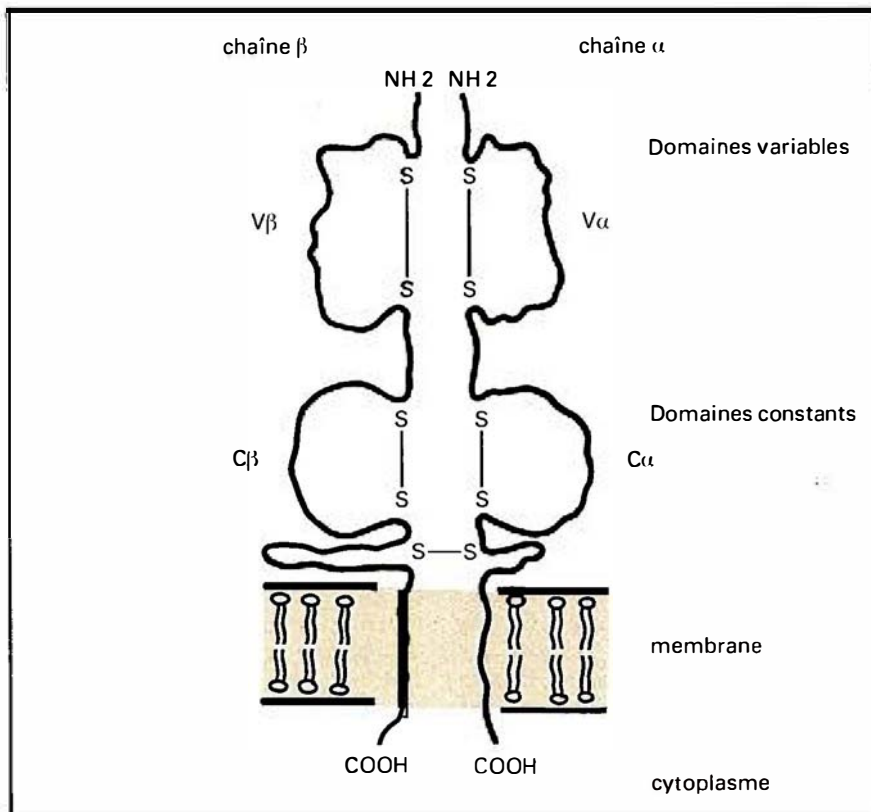


Figure 1. **Structure du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T.** Le récepteur est constitué de deux chaînes appelées α et β . Un pont disulfure (S-S) relie ces deux chaînes entre elles. Chacune comprend une région variable NH2-terminale désignée $V\alpha$ ou $V\beta$, ainsi qu'une région constante COOH-terminale désignée $C\alpha$ ou $C\beta$. Une région riche en acides aminés hydrophobes assure l'ancrage de chacune des chaînes au niveau de la membrane du lymphocyte T.

région variable NH₂-terminale et une région constante COOH-terminale offre un support structural à la dualité fonctionnelle des récepteurs T. En effet, les régions variables, α et β , s'associent pour former un site de reconnaissance antigénique, alors que les régions constantes α et β ancrent le récepteur à la surface cellulaire et assurent le couplage entre son site de reconnaissance et un autre ensemble de molécules membranaires, appelé T₃ et impliqué dans les phénomènes d'activation lymphocytaire T.

Organisation génétique

Suite à ces données liminaires, il était extrêmement intéressant d'analyser si, à la nécessité pour un organisme de se doter d'un large répertoire de récepteurs T différents, correspondait un mécanisme de codage génétique unique ou identique à celui précédemment observé dans le cas des immunoglobulines. L'analyse structurale des gènes codant pour la chaîne α et β devait très rapidement révéler une grande similitude avec les gènes des immunoglobulines, dans la mesure où chacune d'elle est codée à la fois par un gène variable (V) et un gène constant (C). Chez la souris, le gène $V\beta$ se constitue à partir de trois ensembles de segments génétiques,

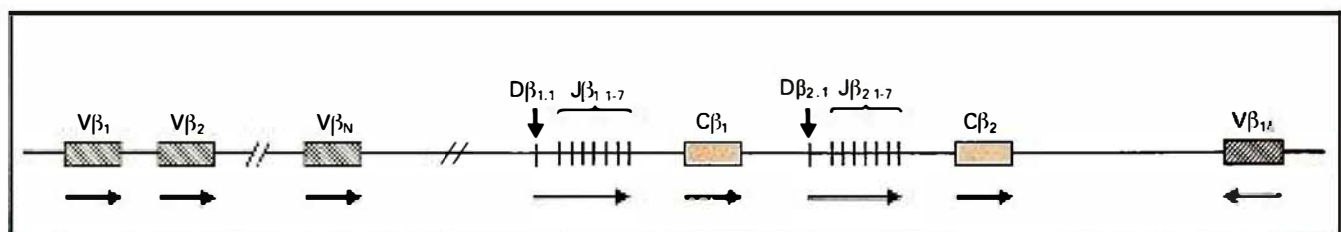


Figure 2. **Organisation génétique du locus codant pour la chaîne bêta du récepteur T.** Chez la souris, chacun des deux gènes $C\beta$ ($C\beta 1$ et $C\beta 2$) est précédé d'un ensemble de sept segments génétiques $J\beta$ ($J\beta 1-7$ et $J\beta 2-7$) et d'un segment génétique $D\beta$ ($D\beta 1-1$ et $D\beta 2-1$). Les segments génétiques $J\beta 1.7$ et $J\beta 1.6$ semblent non fonctionnels. Le segment génétique $V\beta 14$ a été localisé à 10 kilobases de l'extrémité 3' du gène $C\beta 2$. La position des autres segments $V\beta$ relativement à l'ensemble D-J-C n'est pas connue. Les flèches horizontales indiquent les orientations de transcription.

RÉFÉRENCES

1. Allison JP, McIntyre BW, Bloch D. Tumor-specific antigen of murine T lymphoma defined with monoclonal antibody. *J Immunol* 1982; 129: 2293-2300.
2. Haskins K, Kubo R, White J, Pigeon M, Kappler J, Marrack P. The major histocompatibility complex-restricted antigen on T cells. I. Isolation with monoclonal antibody. *J Exp Med* 1983; 157: 1149-69.
3. Meuer CC, Fitzgerald KA, Hussey RE, Hodgdon JC, Schlossman SF, Reinherz EL. Clonotypic structures involved in antigen-specific human T-cell function. Relationship to the T3 molecular complex. *J Exp Med* 1983; 157: 705-19.
4. Yanagi Y, Yoshikai Y, Leggett K, Clark SP, Aleksander I, Mak TW. A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature* 1984; 308: 145-9.
5. Hedrick SM, Nielsen EA, Kavalier J, Cohen DI, Davis MM. Sequence relationships between putative T-cell receptor polypeptides and immunoglobulins. *Nature* 1984; 308: 153-8.
6. Chien Y, Becker D, Lindsten T, Okamura M, Cohen D, Davis MM. A third type of murine T-cell receptor gene. *Nature* 1984; 312: 31-5.
7. Saito H, Kranz D, Takagaki Y, Hayday A, Eisen H, Tonegawa S. A third rearranged and expressed gene in a clone of cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1984; 312: 36-40.
8. Gascoigne NRJ, Chien Y-H, Becker DM, Kavalier J, Davis MM. Genomic organization and sequence of T-cell receptor β -chain constant- and joining-region genes. *Nature* 1984; 310: 387-91.
9. Malissen M, Minard K, Mjolsness S, et al. Mouse T-cell antigen receptor: structure and organization of constant and joining gene segments encoding the β polypeptide. *Cell* 1984; 37: 1101-10.
10. Siu G, Kronenberg M, Strauss E, Haars R, Mak T, Hood L. The structure, rearrangement and expression of D_{β} gene segments of the murine T-cell antigen receptor. *Nature* 1984; 311: 344-50.
11. Toyonaga B, Yoshikai Y, Vadasz V, Chin B, Mak TW. Organization and sequences of the diversity, joining and constant region genes of the human T-cell receptor β chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 8624-8.
12. Hayday A, Diamond D, Tanigawa G, et al. Unusual features of the organization and diversity of T-cell receptor α chain genes. *Nature* 1985; 316: 828-32.
13. Winoto A, Mjolsness S, Hood L. Genomic organization of the genes encoding mouse T-cell receptor α chain. *Nature* 1985; 316: 832-6.
14. Yoshikai Y, Clark SP, Taylor S, et al. Organization and sequences of the variable, joining and constant region genes of the human T-cell receptor α chain. *Nature* 1985; 316: 837-40.

appelés segments V (pour « variable »), segments D (pour « diversité ») et segment J (pour « jonction »), qui sont répartis en différents endroits du chromosome 6 [8-10]. Les cellules de la lignée germinale d'une souris possèdent une trentaine de segments génétiques V β , deux segments génétiques D β , douze segments génétiques J β , ainsi que deux gènes C β . Nous avons indiqué dans la figure 2, p. précédente, la localisation des segments D β et J β par rapport aux deux gènes C β . Une constitution similaire a été retrouvée dans le cas de la chaîne β humaine [11]. Si l'on excepte le segment génétique V β 14, positionné dans la figure 2 et dont nous discuterons ultérieurement, la localisation chromosomique des autres segments V β n'a pas encore été assignée par rapport aux gènes C β et aux segments D β et J β . L'organisation des gènes codant pour la chaîne α a été établie; elle se caractérise tant chez l'homme que chez la souris par l'existence d'un grand nombre de segments génétiques J α localisés sur au moins 60 kilobases en amont d'un gène C α unique et, semble-t-il, par l'absence de segments génétiques D α [12-14].

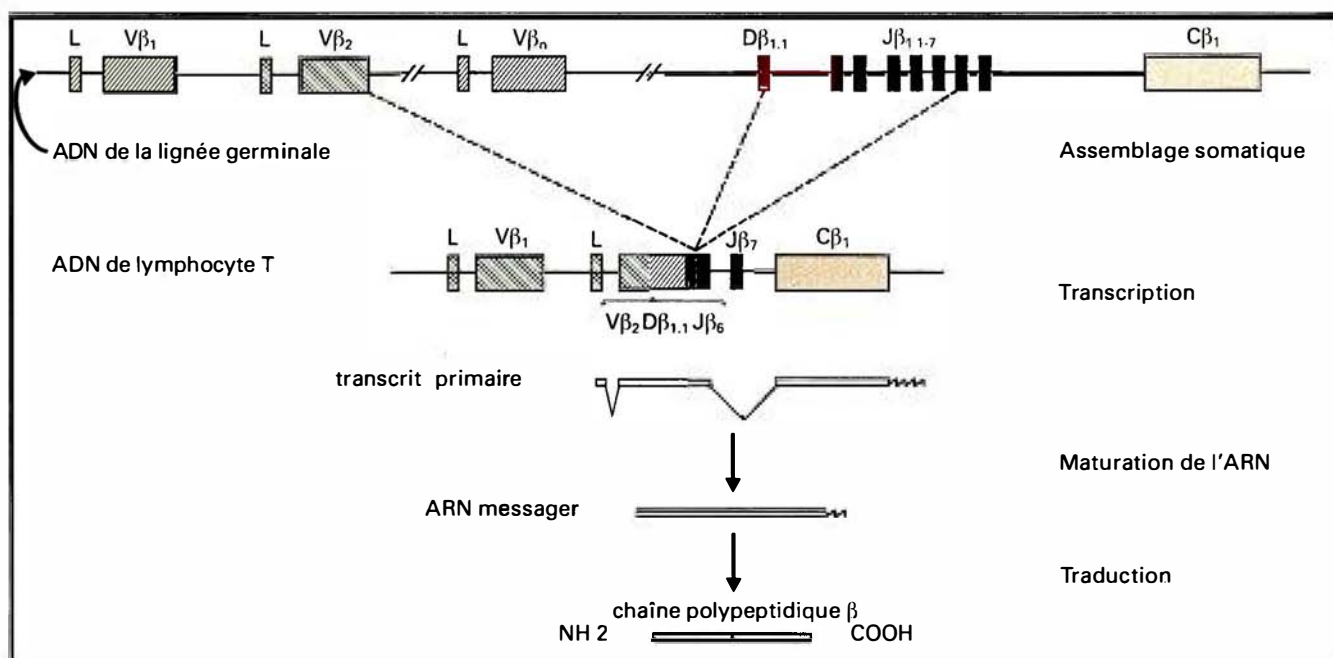
Assemblage somatique

L'assemblage d'un gène V β fonctionnel s'opère au cours de deux étapes qui sont spécifiques des cellules poursuivant un programme de différenciation lymphocytaire T. La première étape consiste en la réunion d'un segment D β avec un segment J β . Ensuite, la liaison d'un segment V β à l'assemblage intermédiaire D β -J β aboutit à la constitution d'un gène V β . Nous avons schématisé dans la figure 3 l'assemblage d'un gène V β à partir des segments génétiques V β 2, D β 1.1 et J β 1.6. Le gène β réarrangé est ensuite transcrit en un ARN primaire dont l'épissage aboutit à l'élimination de l'intron séparant le gène V β du gène C β . La séquence d'ARN messager ainsi produite est alors traduite en protéine. Chacun des segments V β , D β et J β d'une part et V α et J α d'autre part peuvent se combiner de manière aléatoire pour donner respectivement naissance à un gène V β ou

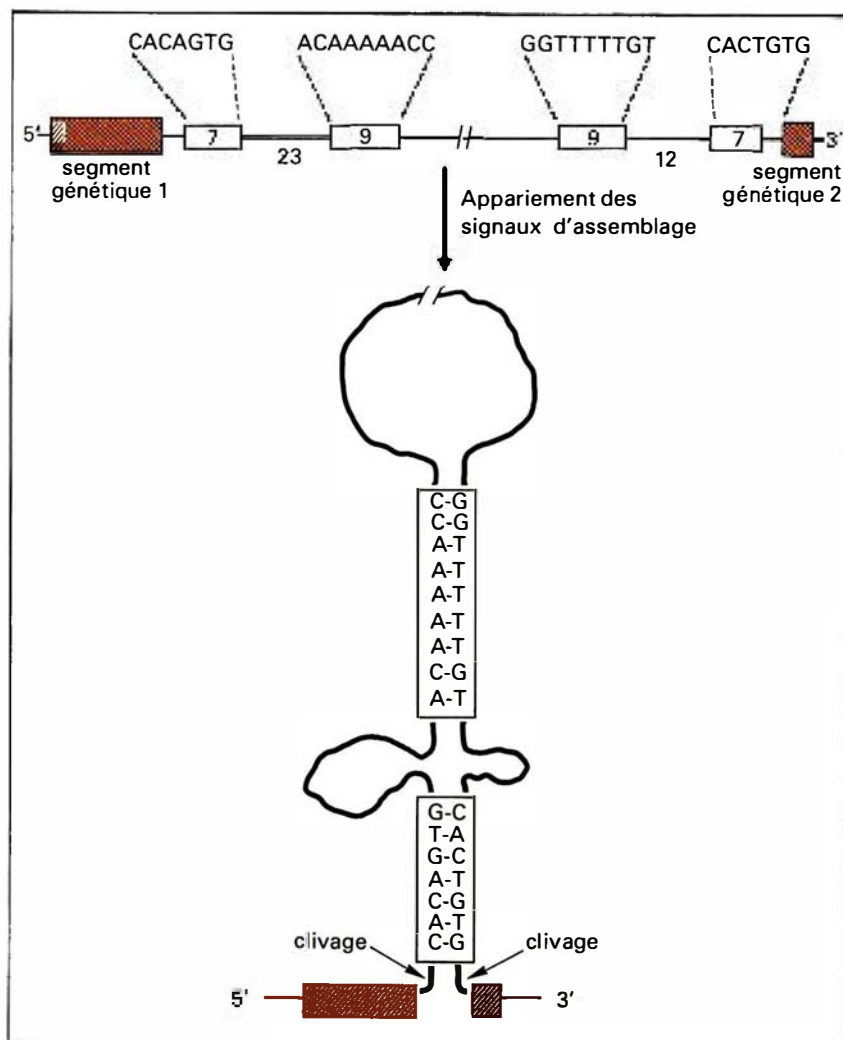
V α particulier. Cette combinatoire est la clef de la diversification génétique des récepteurs T. Elle peut engendrer, au niveau d'un même organisme, plusieurs millions de sites de reconnaissance antigénique différents.

Mécanismes d'assemblage

L'analyse des séquences d'ADN localisées dans les cellules germinales en aval (extrémité 3') des segments génétiques V, de part et d'autre des segments génétiques D et en amont (extrémité 5') des segments génétiques J, révèle l'existence de séquences conservées mais totalement différentes des signaux d'épissage de l'ARN retrouvés à la jonction exon-intron de la plupart des gènes eucaryotes [8-14], [15]. Ces séquences nucléotidiques se retrouvent uniquement dans les immunoglobulines et le récepteur T; elles semblent donc constituer des signaux d'assemblage spécifiques. Elles se composent d'un heptamère (unité à sept nucléotides) présentant la séquence consensus 5' CACAGTG 3' et d'un nonamère (unité à neuf nucléotides) riche en adénine ou en thymine. Ces deux éléments sont séparés l'un de l'autre par un élément intercalaire, de séquence non conservée de 12 ou 23 paires de bases. Comme schématisé dans la figure 4, les séquences heptamériques et nonamériques qui suivent un segment génétique donné sont complémentaires de celles qui précèdent le segment génétique avec lequel ce premier peut potentiellement s'assembler. Cette complémentarité peut aider à juxtaposer de manière transitoire les deux segments à assembler. Enfin, l'analyse de nombreux événements de réarrangements a permis de constater que ces derniers surviennent uniquement entre deux segments génétiques dont l'un présente un élément intercalaire de 12 paires de bases et l'autre un élément intercalaire de 23 paires de bases. Trois modèles visent à expliquer les mécanismes moléculaires permettant l'assemblage d'un gène V à partir de différents segments d'information génétique. Chacun de ces modèles est cohérent avec le fait que



▲ Figure 3. **Assemblage d'un gène $V\beta$ en cours de différenciation lymphocytaire T.** Dans l'exemple considéré, les segments $V\beta 2$, $D\beta 1-1$ et $J\beta 1-6$ sont assemblés les uns aux autres pour donner naissance à un gène $V\beta$ fonctionnel, présentant la constitution $V\beta 2-D\beta 1.1-J\beta 1.6$. Les fragments d'ADN intercalés entre les segments mis en contact sont éliminés. Ensuite tout l'ADN compris entre le début du segment $V\beta 2$ et la fin du gène $C\beta 1$ est traduit en ARN. Cet ARN primaire subit alors un processus de maturation qui élimine les introns situés d'une part entre la séquence signal (L) et le gène $V\beta$ et d'autre part entre ce dernier et le gène $C\beta$. La séquence d'ARN messager ainsi produite est traduite en protéine.



◀ Figure 4. **Structure des signaux moléculaires permettant l'assemblage des segments génétiques du récepteur T.** Le signal d'assemblage localisé en aval du segment 5' (segment 1) se compose d'un heptamère, d'un élément intercalaire de 23 paires de bases et d'un nonamère riche en adénine. Celui situé en amont du segment 3' (segment 2) se compose d'un heptamère, d'un élément intercalaire de 12 paires de bases et d'un nonamère riche en thymine. L'appariement des séquences complémentaires présentes au niveau des deux signaux pourrait favoriser l'existence d'une structure transitoire qui serait ensuite excisée et laisserait ainsi en contigüité les deux segments génétiques impliqués dans la recombinaison.

RÉFÉRENCES

15. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 1983; 302: 575-81.
16. Malissen M, McCoy C, Blanc D, *et al.* Direct evidence for chromosomal inversion during T-cell receptor β gene rearrangements. *Nature* 1986; 319: 28-33.
17. Silverman M, Simon M. Phase variation and related system in mobile genetic elements. In: Shapiro JA, ed. *Mobile Genetic Elements*. New York : Academic Press, 1984; 537-57.
18. Rabbitts TH, Lefranc MP, Stinson MA, *et al.* The chromosomal location of T-cell receptor genes and a T-cell rearranging gene: possible correlation with specific translocations in human T-cell leukaemia. *EMBO J* 1985; 4: 1461-5.
19. Caccia N, Bruns GAP, Kirsch IR, Hollis GF, Bertness V, Mak TW. T-cell receptor α chain genes are located on chromosome 14 at 14q 11-14q 12 in humans. *J Exp Med* 1985; 161: 1255-60.
20. Collins MKL, Goodfellow PN, Spurr NK, *et al.* The human T-cell receptor α -chain gene maps to chromosome 14. *Nature* 1985; 314: 273-4.
21. Croce CM, Isobe M, Palumbo A, *et al.* Gene for α -chain of human T-cell receptor: location on chromosome 14 region involved in, T-cell neoplasms. *Science* 1985; 277: 1044-7.
22. Jones C, Morse HG, Kao F-T, Carbone A, Palmer E. Human T-cell receptor α -chain genes: location on chromosome 14. *Science* 1985; 228: 83-5.
23. Barker PE, Ruddle FH, Royer HD, Acuto O, Reinherz EL. Chromosomal location of human T-cell receptor gene TcR β . *Science* 1984; 226: 348-9.
24. Caccia N, Kronenberg M, Saxe D, *et al.* The T-cell receptor β chain genes are located on chromosome 6 in mice and chromosome 7 in humans. *Cell* 1984; 37: 1091-9.
25. Morton CC, Duby AD, Eddy RL, Shows TB, Seidman JG. Genes for β chain of human T-cell antigen receptor map to regions of chromosomal rearrangements in T-cells. *Science* 1985; 228: 582-5.

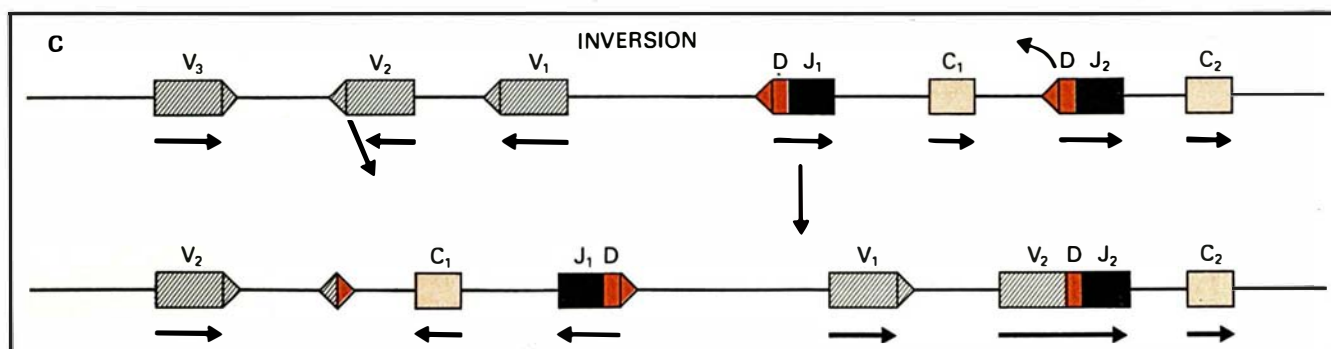
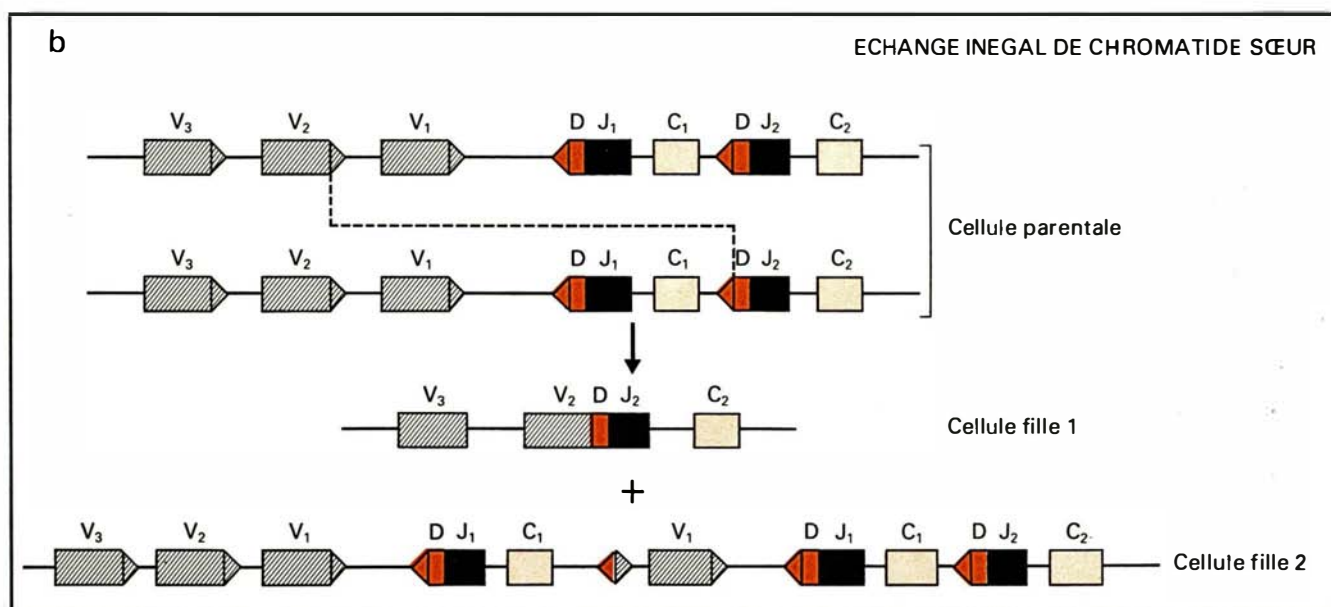
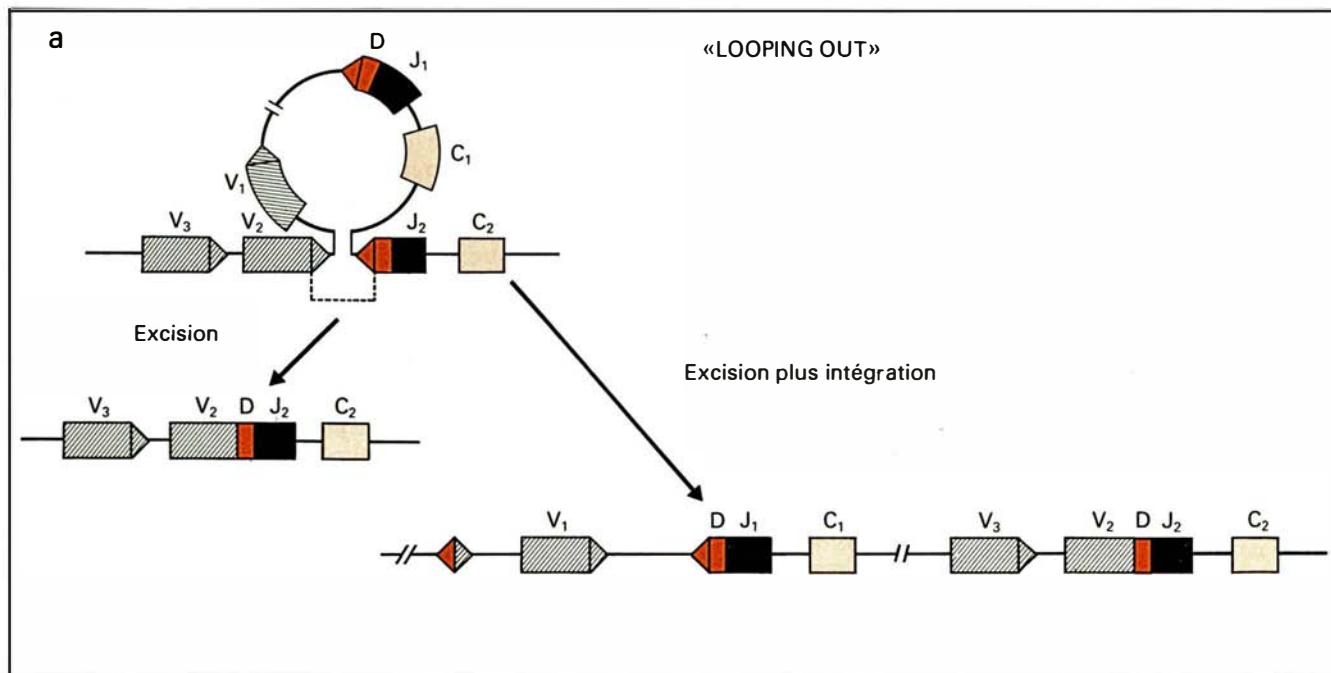
ces réarrangements somatiques apparaissent être essentiellement de nature intrachromosomique [15]. Dans un premier modèle, le fragment d'ADN chromosomique séparant les deux segments génétiques à assembler (segments V 2 et D 2 dans l'exemple considéré figure 5 a) constitue une structure en forme de tige-boucle ou d'épingle à cheveux. Cette structure transitoire résultant de l'appariement des séquences complémentaires présentes au niveau des signaux d'assemblage, serait ensuite excisée, laissant ainsi en contigüité les deux segments génétiques impliqués (figure 4). Ce modèle d'exclusion en tige-boucle est désigné en langue anglaise sous le nom de *looping out-excision model*; il présente une variante dans laquelle la boucle est excisée puis réintégrée à un autre endroit du génome (*looping out-excision-reintegration model*). Le second modèle suppose l'existence, au cours d'une mitose, d'un *crossing-over* inégal localisé entre l'extrémité 3' d'un segment génétique présent sur l'une des chromatides sœurs (segment V 2 dans l'exemple représenté figure 5 b) et l'extrémité 5' d'un second segment génétique localisé sur l'autre chromatide sœur (segment D 2 dans la figure 5 b). La ségrégation des deux chromatides sœurs à la suite de la mitose engendre deux cellules filles différentes. La première contient les segments génétiques assemblés de manière fonctionnelle (gène V 2 D 2 J 2 de la cellule fille 1 représentée figure 5 b) et paraît, ainsi que ses descendantes, avoir délété le fragment d'ADN chromosomique séparant les deux segments recombinés. Par contre, la seconde cellule fille contient les deux signaux d'assemblage apposés dos à dos au niveau de leurs heptamères. Ce dernier produit est désigné sous le terme de "joint réciproque". Ce modèle est appelé assemblage par échange inégal de chromatide sœur (*unequal sister chromatid exchange* pour les auteurs de langue anglaise). Enfin, le troisième modèle, que nous illustrerons de manière détaillée par la suite, requiert que les deux segments génétiques à assembler présentent des orientations de transcription opposées en situation

germinale (segments V 2 et D 2 de la figure 5 c). Une inversion du fragment d'ADN chromosomique localisé entre les extrémités 3' ou 5' des deux segments considérés donne lieu alors à la formation simultanée d'un gène V fonctionnel présentant des segments V et D dans la même orientation de transcription et d'un joint réciproque (figure 5 c). Ce dernier modèle, appelé inversion chromosomique, s'oppose aux deux premiers dans la mesure où il n'entraîne ni la perte ni la duplication des séquences intercalées entre les segments réarrangés. Cependant, en l'absence d'information concernant la localisation chromosomique des segments génétiques V par rapport au gène C et aux segments génétiques D et J, il était jusqu'à maintenant formellement impossible de démontrer l'existence de l'un ou de l'autre de ces trois modèles.

Assemblage par inversion chromosomique

L'analyse moléculaire de l'ensemble des réarrangements génétiques impliquant le locus bêta et survenant dans un « panel » de clones lymphocytaires T de souris nous a permis de proposer la première démonstration formelle d'un mécanisme d'inversion chromosomique lors de l'assemblage de deux segments V β et D β [16]. Dans un premier temps, un segment génétique désigné V β 14 a été localisé de manière inattendue à 10 kilobases

Figure 5. Représentation schématique des trois modèles proposés pour l'assemblage des segments du récepteur T (voir le texte). Pour des raisons de simplification, nous avons uniquement représenté les mécanismes impliquant le réarrangement d'un segment V β hypothétique (V2) sur un segment D β (D2) préalablement recombiné à un segment J β (J2). Les signaux d'assemblage sont représentés par des triangles (\blacktriangle ; \blacktriangleleft). Le joint réciproque résultant de l'assemblage des deux segments V2 et D2 est schématisé par le symbole $\blacktriangleleft\blacktriangle$. Les flèches horizontales indiquent les diverses orientations de transcription.



RÉFÉRENCES

26. Collins MKL, Goodfellow PN, Dunne MJ, Spurr NK, Solomon E, Owen MJ. A human T-cell antigen receptor β chain gene maps to chromosome 7. *EMBO J* 1984; 3: 2347-9.
27. Isobe M, Erikson J, Emanuel BS, Nowell PC, Croce CM. Location of gene for β subunit of human T-cell receptor at band 7q35, a region prone to rearrangements in T cells. *Science* 1985; 228: 580-2.
28. Lebeau MM, Diaz MO, Rowley JD, Mak TW. Chromosomal localization of the human T-cell receptor β -chain genes. *Cell* 1985; 41: 335.
29. Murre C, Waldmann RA, Morton CC, et al. Human γ -chain genes are rearranged in leukaemic T-cells and map to short arm of chromosome 7. *Nature* 1985; 316: 549-52.
30. Dembic Z, Bannwarth W, Taylor BA, Steinmetz M. The gene encoding the T-cell receptor α -chain maps close to the Np-2 locus on mouse chromosome 14. *Nature* 1985; 314: 271-3.
31. Kranz DM, Saito H, Distech CM, et al. Chromosomal locations of the murine T-cell receptor alpha-chain gene and the T-cell gamma gene. *Science* 1985; 227: 941-5.
32. Lee NE, D'Eustachio P, Pravtcheva D, Ruddle FH, Hedrick SM, Davis MM. Murine T-cell receptor β -chain is encoded on chromosome 6. *J Exp Med* 1984; 160: 905-13.
33. Aurias A, Dutrillaux B, Buriot D, Lejeune J. High frequencies of inversions and translocations of chromosomes 7 and 14 in ataxia telangiectasia. *Mutation Res* 1980; 69: 369-74.
34. Welch JP, Lee CLY. Non-random occurrence of 7-14 translocations in human lymphocyte cultures. *Nature* 1975; 255: 241-2.
35. Ayme S, Mattei JF, Mattei MG, Aurran Y, Giraud F. Nonrandom distribution of chromosome breaks in cultured lymphocytes of normal subjects. *Hum Genet* 1976; 31: 161-75.
36. Baer R, Chen KC, Smith SD, Rabbitts TH. Fusion of an immunoglobulin variable gene and a T-cell receptor constant gene in the chromosome 14 inversion associated with T-cell tumors. *Cell* 1985; 43: 705-13.
37. Yancopoulos GD, Blackwell TK, Suh H, Hood L, Alt FW. Introduced T cell receptor variable region gene segments recombine in pre-B cells: evidence that B and T cells use a common recombinase. *Cell* 1986; 44: 251-2.

de l'extrémité 3' du gène C β 2 (figures 2 et 6). De plus, ce segment V β présentait une orientation de transcription inverse par rapport à celle des segments D β et J β et des gènes C β . Dans un second temps, l'analyse d'un clone de lymphocytes T auxiliaires utilisant de manière productive le segment génétique V β 14 a permis de démontrer que le gène V β fonctionnel et son joint réciproque se trouvaient en fait localisés aux deux bornes d'une inversion chromosomique s'étendant sur environ 14 kilobases. Nous avons schématisé dans la figure 6 les deux réarrangements s'étant successivement déroulés dans ce clone de lymphocytes T auxiliaires. Un réarrangement initial a tout d'abord impliqué les segments génétiques D β 1.1 et J β 2.3. L'absence dans le génome de ce clone lymphocytaire des séquences localisées entre

les segments D β 1.1 et J β 2.3 suggère que ce premier réarrangement est survenu soit par *looping out-excision* soit par échange inégal de chromatide sœur. Un second réarrangement a impliqué le segment V β 14. Ce dernier s'est trouvé assemblé avec le segment D β 1.1-J β 2.3 par l'intermédiaire d'une inversion chromosomique. L'inversion chromosomique a créé d'une part un gène V β 14-D β 1.1-J β 2.3 fonctionnel et d'autre part un joint réciproque qui se trouve, comme prédit par le modèle, précisément localisé à 10 kilobases de l'extrémité 3' du gène C β 2. Le chromosome homologue n'a pas été représenté; il présente un réarrangement partiel D β 1.1-J β 2.5 et un segment génétique V β 14 en configuration germinale. La localisation et l'orientation inattendues du segment V β 14 amène à se

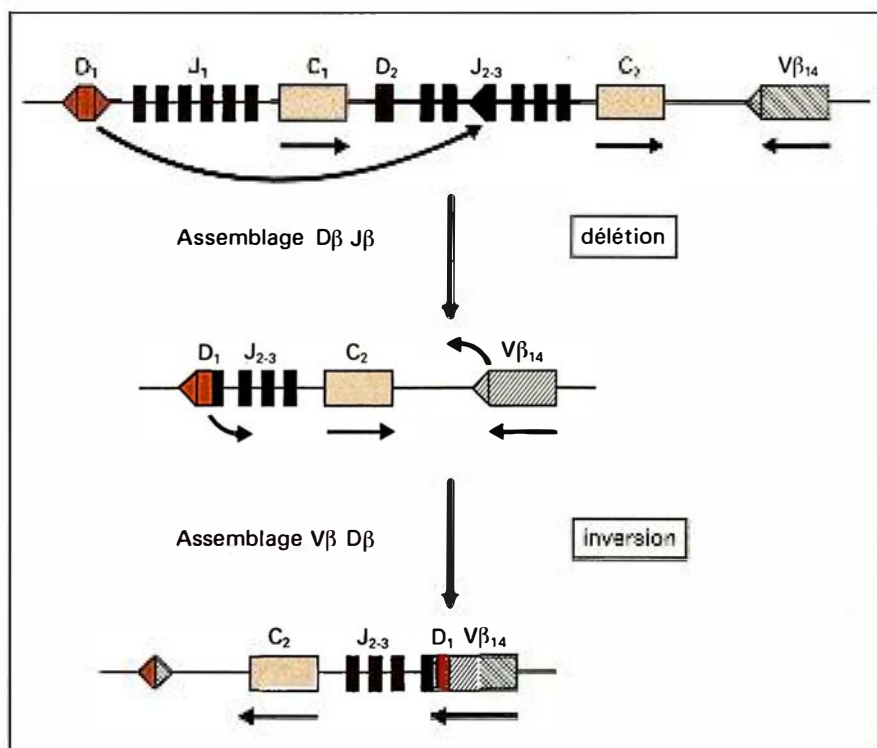


Figure 6. Deux mécanismes de réarrangement successifs peuvent créer un gène V β fonctionnel. Suite à un réarrangement impliquant les segments D β 1.1 et J β 2.3, une inversion chromosomique de 14 kilobases a créé d'une part un gène V β fonctionnel présentant la constitution V β 14-D β 1.1-J β 2.3 et d'autre part un joint réciproque. Les symboles utilisés sont identiques à ceux de la figure 5.

demander si d'autres segments V β présentent une telle configuration germinale. En fait, l'impossibilité de mettre en évidence des joints réciproques dans le génome de nombreux clones de lymphocytes T semble suggérer que la plupart des segments V β possèdent la même orientation que les gènes C β et les segments D β et J β , et que, par conséquent, leur réarrangement fonctionnel ne se fait pas par inversion d'un segment d'ADN.

Tableau I
LOCALISATION
CHROMOSOMIQUE
DES GÈNES α , β ET γ
DU RÉCEPTEUR T

	souris	homme
α	14 C-D	14q 11-12
β	6 B	7q 32-35
γ	13 A 2-3	7q 15

Ces données résultent de la compilation des références [18 à 32].

Il faut noter que l'élaboration de gènes fonctionnels par inversion chromosomique n'est pas uniquement l'apanage des gènes codant pour les molécules de reconnaissance du système immunitaire. En effet, il a été montré [17] que la possibilité pour une bactérie telle que *Salmonella* d'échapper à ce même système immunitaire résulte en fait d'un phénomène de variation antigénique impliquant l'inversion d'un fragment de son ADN...

Récepteur T et maladies

Suite à la caractérisation structurale des gènes codant pour les sous-unités du récepteur T, il était intéressant de considérer si ces derniers pouvaient être impliqués dans des réarrangements aberrants avec des

proto-oncogènes. A cette fin, la localisation chromosomique des gènes α et β a été déterminée [18-32]. Les résultats de ces travaux sont résumés dans le tableau I, nous y avons également indiqué la localisation du gène γ . Ce dernier comporte des segments V γ et J γ qui se réarrangent de manière spécifique dans les lymphocytes T. Bien que non caractérisées à l'heure actuelle, les protéines potentiellement codées par ces gènes pourraient constituer une troisième sous-unité du récepteur T. En fait, aucun des réarrangements aberrants observés jusqu'à présent au niveau de proliférations malignes T, n'a formellement impliqué les gènes α , β ou γ et un proto-oncogène*. Cependant, comme développé par A. Aurias dans ce même numéro, ces analyses cytogéniques ont permis de montrer que les lymphocytes de patients atteints d'ataxie télangiectasie présentaient des réarrangements chromosomiques plus particulièrement localisés à proximité des loci α , β et γ [33-35].

Réarrangements et recombinaison

Comme nous venons de le voir, les mécanismes de codage génétique et de diversification des récepteurs T sont très semblables à ceux observés dans le cas des immunoglobulines. Cette grande similitude s'étend aux signaux d'assemblage et amène à se demander quels sont les mécanismes qui spécifient l'assemblage des segments du récepteur T au niveau des lymphocytes T et l'assemblage des segments immunoglobuliniques au niveau des lymphocytes B. En fait, ces deux systèmes peuvent parfois même échanger des segments d'information génétique. L'analyse d'un lymphome T humain a en effet récemment permis d'observer un segment immunoglobulinique VH assemblé à un segment J α et cela à la suite d'une inversion péricentrique du bras long du chromosome 14 [36]. Si l'on excepte de tels assemblages aberrants, les hypothèses les plus récentes tendent à faire reposer le contrôle des réarrangements somatiques sur l'accessibilité de l'ADN à des enzymes, les recombinaisons, communes aux lymphocytes T et B [37] ■

Summary

The genes encoding the α and β chain of the T-cell antigen receptor have been cloned, and their structure and pattern of rearrangement are now generally understood. In most cases, the immunoglobulin paradigm applied very well to the corresponding phenomena in T-cell. Analyses of several T-cell clones provide the first formal demonstration of a chromosomal inversion mechanism operating during V β to D β -J β joining.

*NDLR : la « lettre à m/s » publiée page 295 indique en fait qu'un réarrangement du gène α et de l'oncogène *c-myc* est possible dans certains types de leucémies.

TIRÉS A PART

M. Malissen, B. Malissen : Centre d'Immunologie Inserm-Cnrs de Marseille-Luminy, Case 906, 13288 Marseille Cedex 9.