

Subornation des lymphocytes T naïfs par un nouveau récepteur des cellules dendritiques

La capacité qu'ont les cellules dendritiques d'induire les réponses immunitaires des lymphocytes T naïfs et de leur transmettre le VIH (virus immunodéficience humaine) s'exerce par l'intermédiaire d'une même molécule, DC-SIGN (pour *dendritic cells-specific, ICAM-3 grabbing, nonintegrin*) qui désigne initialement un récepteur liant ICAM-3 (*intercellular adhesion molecule-3*), mais ne faisant pas partie de la famille des intégrines. Cette découverte a des implications extrêmement importantes dans la biologie des cellules dendritiques, comme le montrent deux articles d'Y. van Kooyk, G. Adema, C. Figdor et leurs collègues aux Pays-Bas [1, 2]. Leur laboratoire d'immunologie des tumeurs identifie actuellement de nouvelles molécules spécifiques des cellules dendritiques. La stratégie utilise un test d'adhérence cellulaire permettant d'analyser le rôle d'une seule molécule d'adhérence à la fois en cytométrie de flux, la molécule ou son ligand étant couplés à des billes fluorescentes. Parmi les ligands potentiels des cellules dendritiques, ICAM-3 a été distingué car son expression sur les lymphocytes T est prépondérante au repos, récepteurs habituels de ce ligand, mais diminue après leur activation, et effectivement, des billes fluorescentes couplées à ICAM-3 se lient spécifiquement aux cellules dendritiques. Un résultat inattendu était que la liaison ne dépendait pas des intégrines, récepteurs habituels de ce ligand, mais d'une lectine de type C, active en présence de calcium, qui a été appelée DC-SIGN. Des anticorps monoclonaux bloquant cette liaison et spécifiques des cellules dendritiques ont été produits, et ils immunoprécipitent une glycoprotéine membranaire de type II de 44 kDa, dont le clonage du gène a révélé l'identité avec une lectine identifiée en 1992 comme un ligand du VIH

(voir ci-dessous). DC-SIGN, exprimée exclusivement par les cellules dendritiques, permet l'attachement transitoire des lymphocytes T au repos aux cellules dendritiques, et est impliquée dans l'induction de leur prolifération au cours de la réaction allogénique. Cette prolifération est partiellement (60%) inhibée par les anticorps dirigés contre DC-SIGN, les intégrines LFA-1 (*leukocyte function-associated-1*) et LFA-3 lorsqu'ils sont utilisés individuellement, et totalement lorsque les anticorps anti-DC-SIGN et anti-LFA-3 sont combinés. En revanche, la prolifération de lymphocytes T activés induite par les cellules dendritiques dépend de l'interaction CD2-LFA-3.

La reconnaissance par les lymphocytes T des cellules présentatrices requiert l'établissement d'une « synapse immunologique » (*m/s 1999, n° 10, p. 1142*) dans laquelle, à la surface des cellules T, le récepteur T (TCR) et l'antigène CD2 sont regroupés au centre et LFA-1 en périphérie [3, 4]. Lors du contact initial avec les cellules dendritiques, l'interaction transitoire ICAM-3-DC-SIGN serait impliquée (*figure 1A1*). Au cours de cette phase de repérage, lymphocytes T et cellules dendritiques se déplacent et se « palpent » jusqu'à ce que le récepteur du lymphocyte T trouve un complexe CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)-peptide pour lequel il a une affinité spécifique [5]. L'augmentation de l'avidité des liaisons LFA-1-ICAM-1 et CD2-LFA-3 en réponse au signal induit par le TCR activé peut conduire à établir la « synapse » (*figure 1A2*). L'importance de DC-SIGN dans les réponses immunes primaires, par opposition aux réponses de type mémoire, est soulignée par plusieurs observations : (1) ICAM-3 est majoritaire sur les lymphocytes T au repos, alors que les lymphocytes T activés expriment aussi un nombre élevé d'antigènes

ICAM-1 et LFA-2; (2) la localisation de DC-SIGN *in vivo* sur les cellules dendritiques localisées dans les zones T des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, amygdales) et sur les cellules dendritiques interstitielles; (3) l'expression de DC-SIGN sur les cellules dendritiques immatures, et sa persistance après leur maturation (*m/s 1999, n° 8-9, p. 1025*). On sait qu'en s'activant, les lymphocytes T expriment le ligand de CD40 et TRANCE (ou RANKL, ODF, OPGL), facteur de différenciation ostéoclastique (*m/s 1999, n° 8-9, p. 990*), deux molécules qui permettent la pleine maturation des cellules dendritiques, qui à leur tour sécrètent l'IL-12, stimulant les cellules T effectrices. DC-SIGN participe donc sans doute à l'orchestration de la fonction des cellules dendritiques [6], dans laquelle tout est optimisé séquentiellement pour la capture des antigènes, puis leur digestion sous forme de peptides qui seront associés au CMH, puis leur présentation aux lymphocytes T et leur co-stimulation. Comme DC-SIGN est une lectine, elle pourrait capturer en périphérie des micro-organismes glycosylés, voire des cellules tumorales. En liant les antigènes natifs, elle pourrait jouer un rôle important dans l'activation de l'immunité innée, et participer aussi au « ménage à trois » entre cellules dendritiques, lymphocytes T et lymphocytes B [6].

DC-SIGN avait été déjà identifiée auparavant comme un ligand de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH dans le placenta [7]. Comme les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques expriment le récepteur CD4 et le co-récepteur CCR5, à des niveaux toutefois plus faibles que les lymphocytes T CD4, ces deux molécules formant un complexe permettant la fusion du VIH avec la membrane cellulaire et son entrée dans la cellule. Des données convergentes

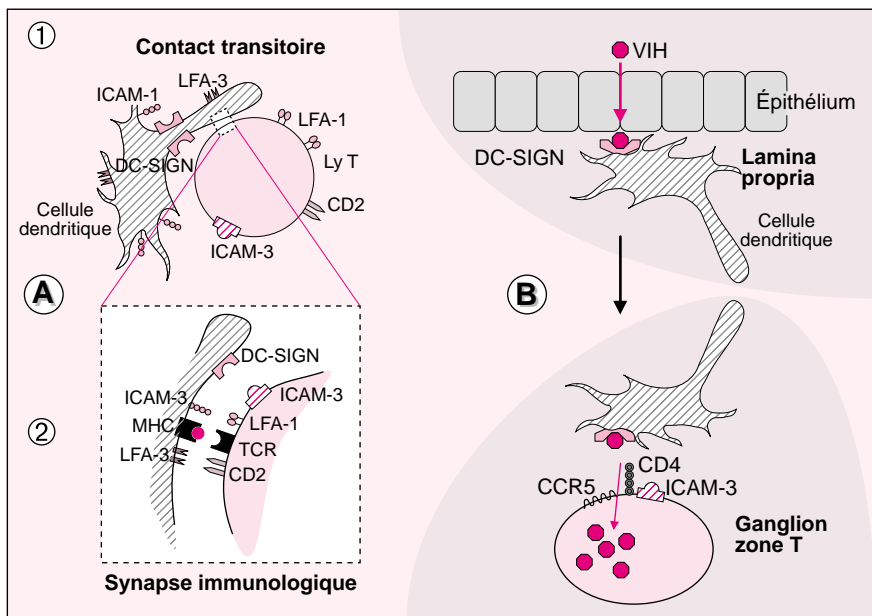


Figure 1. **A. Événements séquentiels intervenant dans la reconnaissance spécifique entre cellules dendritiques et lymphocytes T au repos.** Un contact transitoire (1) entre les cellules dendritiques et le lymphocyte T enclenche la formation de la synapse immunologique (2). ICAM: intercellular adhesion molecule; LFA: lymphocyte function-associated antigen; TCR: T cell receptor; CMH-pept: complexe molécule du complexe majeur d'histocompatibilité-peptide. **B. Modèle du mécanisme de capture par les cellules dendritiques du virus au niveau des muqueuses, puis son transport et sa transmission aux lymphocytes T CD4+ via la liaison du VIH à DC-SIGN.**

indiquent que les cellules dendritiques des muqueuses jouent un rôle de porte d'entrée du virus et de « cheval de Troie » du VIH [8], puisqu'elles semblent le transporter jusqu'aux zones T des ganglions drainants [9]. L'infection productive des cellules dendritiques en l'absence de lymphocytes T a été mise en évidence *in vivo*, mais difficilement [10, 11]. La réplication du virus n'est possible que dans les cellules dendritiques immatures, mais elles peuvent le transmettre à des lymphocytes T et, en les stimulant, créer les conditions d'une production virale explosive [10]. La liaison de la gp120 à des cellules dendritiques immatures est inhibée par des anticorps anti-DC-SIGN, alors que des anticorps anti-CD4 sont inefficaces. DC-SIGN est nécessaire à l'infection des lymphocytes T dans des co-cultures de cellules dendritiques et de lymphocytes T: les cellules dendritiques sont incubées

2 heures avec le virus, lavées, co-cultivées avec des cellules mononucléées du sang périphérique activées, et la production de p24 est mesurée 9 jours plus tard. Les anticorps anti-DC-SIGN, s'ils sont ajoutés aux cellules dendritiques avant l'addition du virus inhibent l'infection avec une efficacité identique (50-60 %) à celle d'un mélange d'anticorps anti-CD4 et de chimiokines liant CCR5 (RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β). En revanche, si les anticorps anti-DC-SIGN sont ajoutés après la liaison du virus aux cellules dendritiques, ils n'ont plus d'action inhibitrice, tandis que le mélange de chimiokines (agissant sur l'infection des T *via* CCR5) est encore efficace et bloque l'infection à 90 %. DC-SIGN ne se substitue pas au complexe CD4/CCR5 pour l'entrée du virus dans la cellule, et à lui seul ne la permet pas, du moins dans des cellules permissives pour la réplication. En revanche, le virus

interagissant avec DC-SIGN est protégé de la dégradation pendant au moins 4 jours, et garde son infectivité. Cela laisse le temps à la cellule dendritique de le transporter vers les régions T des organes lymphoïdes. Cela évoque la rétention des virions infectieux à la surface des autres cellules dendritiques, les cellules folliculaires dendritiques, dans les follicules lymphoïdes des organes lymphoïdes secondaires [12]. Enfin, DC-SIGN, après avoir permis la capture du virus par les cellules dendritiques, facilite l'infection « en trans » de cellules permissives à la réplication, comme le montre notamment l'infection par un pseudotype du VIH portant une enveloppe R5 (se fixant à CCR5) et codant pour la luciférase, qui permet la mesure quantitative du niveau d'infection après un seul cycle de réplication. Les auteurs proposent donc que DC-SIGN permet la capture du virus par les cellules dendritiques subépithéliales des muqueuses et facilite son transport vers les régions T des organes lymphoïdes secondaires où a lieu l'infection des lymphocytes T CD4+. Les cellules dendritiques exprimant DC-SIGN sont en effet localisées *in vivo* dans la lamina propria des muqueuses du rectum, de l'utérus et du col utérin. Elles peuvent capturer les virions ayant un tropisme pour les co-récepteurs CCR5 et CXCR4 et infecter secondairement des cellules permissives. Or, *in vivo*, il existe une transmission préférentielle des virus ayant un tropisme pour CCR5. L'interaction avec un autre type de cellule dendritique n'exprimant à leur surface que CCR5, et pas DC-SIGN, comme les cellules de Langerhans (cellules dendritiques des épithéliums malpighiens) ou les monocytes/macrophages, doit expliquer la restriction de la transmission aux souches R5.

En conclusion, le récepteur DC-SIGN, « suborneur » des lymphocytes T naïfs ou au repos, peut probablement induire *in vivo* la transmission non seulement du VIH, mais aussi d'autres microorganismes glycosylés. Peut-être les anticorps neutralisants anti-VIH, si difficiles à mettre en évidence jusqu'à présent, agissent-ils surtout en inhibant la liaison des

groupements glycosylés de l'enveloppe du virus à DC-SIGN sur les cellules dendritiques, et non pas à CD4 ou CCR5 sur les lymphocytes T. Surtout, DC-SIGN fait partie d'une famille de lectines dont les autres membres présents sur les cellules dendritiques sont aussi susceptibles de se lier au VIH, mais sans être capables d'activer et d'infecter les lymphocytes T: la langérine sur les cellules de Langerhans, le récepteur du mannose commun aux monocytes, et peut-être d'autres. Il n'est donc pas exclu d'envisager sur un plan thérapeutique une stratégie de compétition, par des carbohydrates, de la liaison de l'enveloppe fortement glycosylée du virus à DC-SIGN, par exemple sous forme de gel pour un usage préventif local, approche qui avait été évoquée précédemment.

1. Geijtenbeek T, Torensma R, van Vliet S, *et al.* Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell

specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000; 100: 575-85.

2. Geijtenbeek T, Kwon D, Torensma R, *et al.* DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1 binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000; 100: 587-97.

3. Monks C, Freiberg B, Kupfer H, *et al.* Three-dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. *Nature* 1998; 395: 82-6.

4. Grakaoui A, Bromley S, Sumen C, *et al.* The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999; 285: 221-7.

5. Montes M, McIlroy D, Hosmalin A, *et al.* Calcium responses elicited in human T cells and dendritic cells by cell-cell interaction and soluble ligand. *Int Immunol* 1999; 11: 561-8.

6. Banchereau J, Brière F, Caux C, *et al.* Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.

7. Curtis B, Scharnowske S, Watson A. Sequence and expression of a membrane-associated C-type lectin that exhibits CD4-independent binding of human immunodeficiency virus envelope glycoprotein gp120. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8356-60.

8. Thivolet J, Schmitt D. La transmission du VIH-1 par les muqueuses orogénitales. *Med Sci* 1992; 8: 352-8.

9. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, *et al.* Cellular targets of infection and route of dissemination after an intravaginal inoculation of simian

immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-25.

10. Hosmalin A. Cellules dendritiques et infection par le VIH. *Virologie* 1999; 3: 97-104.

11. Steinman R. DC-SIGN: a guide to some mysteries of dendritic cells. *Cell* 2000; 100: 491-4.

12. Fujiwara M, Tsunoda R, Shigeta S, *et al.* Human follicular dendritic cells remain uninfected and capture human immunodeficiency virus type 1 through CD54-CD11a interaction. *J Virol* 1999; 73: 3603-7.

Remerciements

L'auteur remercie les Drs Colette Dezutter, Frédéric Geissman et Joséphine Braun pour leur relecture de cette nouvelle.

Anne Hosmalin

Département d'immunologie, Inserm U. 445, Institut Cochin de génétique moléculaire, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.