

**Les nouvelles
de ce numéro
ont été préparées par :**

Brigitte Amiranoff ⁽¹⁾
Gisèle Bonne ⁽²⁾
Élisabeth Bursaux
Lucie Carrier ⁽²⁾
Érick Denamur ⁽³⁾
Hélène Gilgenkrantz ⁽¹⁾
Simone Gilgenkrantz
Axel Kahn
Dominique Labie ⁽¹⁾
Vincent Lotteau
Christine Métin ⁽⁴⁾
Alexandre Mignon ⁽¹⁾
Ketty Schwartz ⁽²⁾
Hubert Vaudry ⁽⁵⁾

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

MAMA peut-elle nous aider à démêler notre héritage ? (p. 1751)

Le jus de carotte comme traitement d'une maladie génétique ? (p. 1753)

Comment se comporte la séquence instable de l'X fragile dans un tissu tumoral ? (p. 1754)

Oreille pâle ou œil rubis ? Un albinisme oculocutané particulier (p. 1754)

Fréquence du gène de l'hémochromatose (p. 1754)

Apoptose indépendante de p53 et relayée par une protéine phosphatase (p. 1758)

Les protéases de type ICE, point de convergence des différents types de signaux apoptotiques (p. 1758)

Polyglobulie familiale à transmission dominante due à une mutation du récepteur de l'érythropoïétine (p. 1759)

Interaction entre les récepteurs de l'érythropoïétine et du SCF (*stem cell factor*) (p. 1759)

Nouvelles données sur les propriétés de la déféprone, un chélateur du fer actif par voie orale (p. 1760)

Comment rendre un récepteur réceptif (p. 1762)

BRCA1, différenciation et développement (p. 1762)

Transduction du signal d'activation du spermatozoïde par une galactosyltransférase transmembranaire (p. 1762)

L'utilisation d'anticorps recombinants pour l'exploration du système nerveux (p. 1764)

Endogamie, soleil... et *xeroderma pigmentosum* (p. 1764)

Le ginsenoside: le nouvel « opium » du peuple (p. 1766)

Peptides-médicaments: la voie percutanée à nouveau à l'honneur (p. 1769)

Résistance du paludisme aux médicaments: l'endogamie du parasite serait un facteur déterminant (p. 1769)

Présentation des déterminants
« cachés »

(1) Inserm U. 129, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

(2) Inserm U. 153, pavillon Rambuteau, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France.

(3) Inserm U. 120, hôpital Robert-Debré, 28, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(4) Institut Alfred-Fessard, Cnrs Ura 2212, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.

(5) Inserm U. 413, Institut fédératif de recherches multidisciplinaires sur les peptides, université de Rouen, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

La tolérance centrale aux déterminants du soi est la conséquence de leur présentation aux thymocytes par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elle concerne les déterminants produits en quantité suffisante pour être exposés à la surface des cellules chargées d'assurer la sélection du répertoire des lymphocytes T dans le thymus (*m/s n°10, vol. 4, p. 656; n°5, vol. 10, p. 611*). Les multiples étapes de la présentation antigénique et les contraintes structurales imposées aux

peptides pour s'associer au CMH rendent improbable la présentation de nombreux déterminants potentiels. Les lymphocytes T spécifiques de ces déterminants « cachés » (*cryptic*) ne sont pas anergisés ou déléétés dans le thymus et peuvent s'activer en périphérie lorsque la présentation de ces déterminants cachés est favorisée par des conditions particulières. Ils deviennent alors susceptibles de déclencher une réaction auto-immune [1]. Les mécanismes responsables de la présentation des déterminants ca-

chés sont mal connus mais il semble que la quantité d'épitope engendré soit un élément essentiel. Pour la présentation par le CMH de type II, une production accrue de peptides antigéniques est envisageable si l'antigène s'accumule dans la voie d'endocytose. C'est le cas, par exemple, lorsqu'un antigène soluble est internalisé par l'intermédiaire des immunoglobulines de surface ou d'autres récepteurs membranaires. Pour des antigènes membranaires de surface, la quantité de protéine dans la voie d'endocytose dépend en partie de la vitesse d'internalisation et de la route empruntée pour atteindre les lysosomes. La modification de ces paramètres peut entraîner des changements dans la production des peptides antigéniques, tant au niveau qualitatif que quantitatif [2].

Les molécules du CMH ne font pas la différence entre soi et non-soi et présentent aussi bien les peptides du soi que ceux dérivés de protéines étrangères. Ainsi, des peptides du CD4 peuvent être exposés à la surface des cellules présentatrices et être reconnus par d'éventuels lymphocytes T anti-CD4. De fait, des clones T spécifiques d'épitopes CD4 ont été isolés chez des malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [3]. L'existence de lymphocytes T anti-CD4 en périphérie indique que ces épitopes étaient cachés dans le thymus et n'ont pas été présentés au moment de l'induction de tolérance. Ces clones reconnaissent *in vitro* les cellules B ayant internalisé du CD4 exogène soluble mais pas les cellules T exprimant le CD4 et le CMH-II (cellules T activées). Comme dans le thymus, ces épitopes restent cachés lorsqu'ils proviennent de la dégradation du CD4 endogène des cellules T. Les épitopes cachés du CD4 peuvent cependant être démasqués lorsqu'une grande quantité de molécules est internalisée par suite de la reconnaissance de son ligand. Ainsi, les clones T anti-CD4 peuvent être stimulés par les lymphocytes T activés, préalablement incubés avec des anticorps anti-CD4 ou avec la protéine gp-120 du VIH, des conditions expérimentales qui favorisent l'entrée du CD4 dans la voie d'endocytose. Cette situation est transpo-

sable *in vivo* dans la pathogénie du VIH où des cellules T anti-CD4 seraient stimulées par les lymphocytes T présentant des épitopes cachés du CD4 à la suite de l'interaction CD4-gp120. Outre les conséquences néfastes directes sur les cellules T présentatrices des déterminants cachés, ces cellules anti-CD4 pourraient favoriser la synthèse d'anticorps anti-CD4 par les lymphocytes B. La production de ces anticorps et des anticorps anti-gp120 aurait un effet amplificateur sur la présentation des déterminants cachés du CD4.

L'internalisation des antigènes par l'intermédiaire des immunoglobulines de surface peut être à l'origine de la présentation d'épitopes cachés [4]. D'une part, parce que les immunoglobulines sont extraordinairement efficaces pour internaliser et concentrer les antigènes dans les compartiments d'endocytose associés à l'apprêtement des antigènes et, d'autre part, parce que les peptides engendrés à partir d'un antigène libre ou d'un complexe antigène-anticorps peuvent être différents [5, 6]. La liaison antigène-anticorps modifierait la stabilité des antigènes et l'accessibilité des sites de protéolyse. Cela entraînerait la destruction de certains déterminants alors que d'autres seraient plus efficacement présentés [7]. Ce phénomène n'est peut être pas limité aux complexes antigène-anticorps et des changements dans la hiérarchie de présentation des déterminants pourraient survenir à la suite d'une liaison récepteur-ligand. Il est possible, par exemple, que l'apprêtement du CD4 dans les endosomes soit différent selon qu'il est sous forme libre ou associé à son ligand.

Il est raisonnable de penser que les anticorps et les ligands favorisent la présentation des déterminants cachés en augmentant l'internalisation d'antigènes ou de récepteurs membranaires et en modifiant le spectre d'épitopes produits dans les compartiments d'apprêtement. Il faut ajouter à cela de nombreux facteurs tels que le type cellulaire, l'expression des molécules d'adhérence et de costimulation, la nature des protéases, les cytokines ambiantes, le niveau de synthèse et le routage du CMH dans

les endosomes qui sont des éléments de régulation de la présentation des antigènes en général et des antigènes cachés en particulier.

V.L.

1. Sercarz EE, Lehman PV, Ametani A, Benichou G, Miller A, Mondgil K. Dominance and crypticity of T cell antigens determinants. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 729-66.
2. Amigorena S. Transport intracellulaire des molécules de classe II du CMH. *médecine/sciences* 1995; 11: 661-8.
3. Salemi S, Caporossi AP, Boffa L, Longobardi MG, Barnaba V. HIVgp120 activates autoreactive CD4 reactive T cell responses by unveiling of hidden CD4 peptides during processing. *J Exp Med* 1995; 181: 2253-7.
4. Lin RH, Mamula MJ, Hardin JA, Janeway CJ. Induction of autoreactive B cells allow priming of autoreactive T cells. *J Exp Med* 1991; 173: 1433-9.
5. Berzofsky JA. T-B reciprocity: an Ia-restricted epitope-specific circuit regulating T cell B cell interaction and antibody specificity. *Surv Immunol Res* 1983; 2: 223-30.
6. Manca F, Kunkl A, Fenoglio D, Fowler A, Sercarz E, Celada F. Constraints in T-B cooperation related to epitope topology on *E. coli* β -galactosidase. The fine specificity of T cells dictates the fine specificity of antibodies directed to conformation-dependent determinants. *Eur J Immunol* 1985; 15: 345-50.
7. Simitsek PD, Campbell DG, Lanzavecchia A, Fairweather N, Watts C. Modulation of antigen processing by bound antibodies can boost or suppress class II major histocompatibility complex presentation of different T cell determinants. *J Exp Med* 1995; 181: 1957-63.