

## La cytotoxicité du lymphocyte T

Les lymphocytes T ont un site de reconnaissance (le récepteur pour l'antigène du lymphocyte T associé à la molécule CD3 ou T3), des récepteurs pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (T8 ou CD8 est le récepteur des molécules de la classe I et T4 ou CD4 est le récepteur des molécules de la classe II). Ces lymphocytes T sont activés (ils prolifèrent) lorsque le récepteur pour l'antigène lie l'antigène, mais aussi par l'intermédiaire d'autres molécules « d'activation » : par exemple CD2 (récepteur capable de se lier à des hématies de mouton et de former ainsi des rosettes) entrant en contact avec la molécule LFA 3 (*lymphocyte function associated antigen 3*), ou encore CD28 dont le ligand n'est pas connu (figure 1).

**Les lymphocytes cytotoxiques.** Outre leur fonction de reconnaissance de l'antigène et de prolifération, les lymphocytes peuvent posséder toute une machinerie leur permettant de détruire une cible vivante (cellules tueuses, ou *killer cells*). Toutes les cellules de l'organisme expriment à leur surface les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité, dans le contexte desquels sont

présentés les antigènes (par exemple, un peptide dérivé d'un virus infectant la cellule). Les cellules tueuses sont donc principalement des lymphocytes CD8+. Il existe cependant également des cellules tueuses CD4+ qui reconnaissent et détruisent des cellules présentant l'antigène dans le contexte de molécules de classe II du CMH, c'est-à-dire des macrophages, des lymphocytes B et des lymphocytes T activés.

**Changement morphologique lors de la cytotoxicité.** Lorsque le récepteur T a reconnu un antigène, et que le CD4 ou le CD8 ont reconnu les molécules du CMH présentant l'antigène, d'autres systèmes d'adhésion renforcent l'amarrage de la cellule T cytotoxique à sa cible : les molécules LFA1 (*lymphocyte function associated antigen 1*) du lymphocyte T, notamment, adhèrent aux molécules ICAM1 (*intercellular adhesion molecule 1*) de la cible. Ces adhésions non spécifiques impliqueraient l'intervention d'adhésiotopes (voir *m/s* n° 6, vol. 3, p. 334). La cellule tueuse se présente alors avec une certaine polarité, le noyau d'un côté, le corps de Golgi de l'autre, et des granules près de la membrane plasmique

au niveau des zones d'attachement à la cible.

Une exocytose des granules se produit enfin ; elle marque le coup fatal, et la cible est tuée. Entre la membrane du lymphocyte T et la membrane de la cible se trouve une petite chambre d'échanges de molécules tueuses.

**Les aspects moléculaires de la cytotoxicité.** La cytotoxicité fait intervenir une molécule principale, la perforine ou cytolysine. Cette molécule permet de perforer la membrane de la cible. Cette perforine doit être polymérisée, ce qui se fait lorsqu'il existe une concentration en calcium importante. Cette perforine ressemble fort au composant C9 du complément, qui lui aussi perce des membranes. Ces deux molécules doivent être activées. Si pour le complément toute la série des composants est maintenant bien connue, pour la perforine les mécanismes de l'activation sont encore à l'étude.

Les molécules qui activeraient la perforine seraient des sérine estérases. Plusieurs gènes spécifiques de la fonction cytotoxique des lymphocytes tueurs ont été isolés par des expériences de criblage différentiel en comparant des ARN provenant d'un lymphocyte cytotoxique et ceux provenant d'un lymphocyte non cytotoxique.

Cette technique consiste à préparer des sondes correspondant aux ARN messagers des cellules cytotoxiques qui ne sont pas présents dans les cellules non cytotoxiques. Ainsi ont été isolés une série de clones correspondant à des « CTLA 1 », « CTLA 2 », ... « CTLA 5 » (*cytotoxic T lymphocyte antigens*), protéines qui seraient contenues dans les granules.

D'autres mécanismes de cytotoxicité semblent exister à côté de celui dépendant de la perforine. Ils ne nécessiteraient ni perforines, ni sérine estérases... et ni calcium.

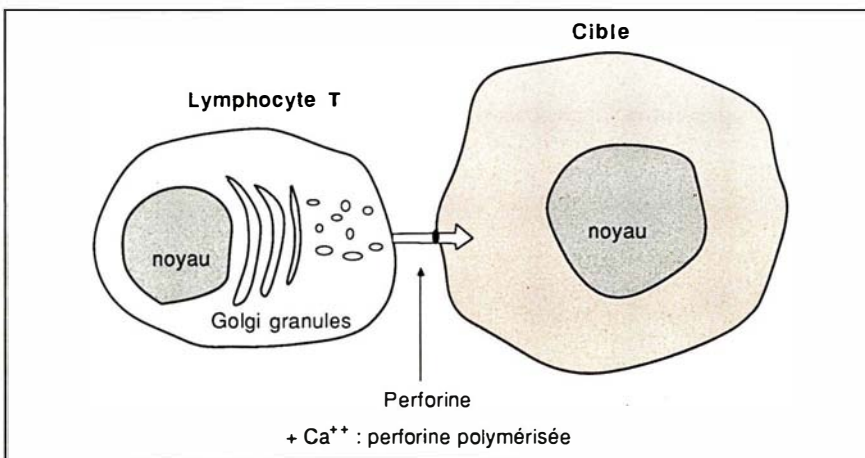


Figure 1. **Lymphocyte T cytotoxique et sa cible.**

*m/s* n° 5 vol. 4, mai 88

Laurent Degos