

Protéines du choc thermique, immunité et récepteur $\gamma\delta$ des cellules T

Les protéines du choc thermique (protéines hsp, *heat shock proteins*), au nombre d'une douzaine, s'accroissent dans les cellules procaryotiques ou eucaryotiques, soumises à un choc thermique, ou à d'autres types de stress. Elles sont très abondantes et leur séquence est remarquablement conservée au cours de l'évolution, les protéines homologues de procaryotes et de mammifères restant très similaires. Certaines de ces protéines jouent probablement des rôles essentiels dans le changement de conformation des chaînes polypeptidiques de la cellule, qu'il s'agisse de l'acquisition de leur conformation définitive après leur synthèse, de leur dépliement-repliement à l'occasion de passages transmembranaires ou de leur renaturation après un choc thermique. On parle, pour toutes ces molécules qui en assistent d'autres au cours de ces changements de conformation, de « chaperons moléculaires ». L'intervention de protéines du choc thermique dans la formation de complexes avec les récepteurs des hormones stéroïdes et les produits de certains oncogènes (*m/s n° 8, vol. 2, p. 465*) procède probablement du même type d'activité. Dans un tout autre ordre d'idée, ces molécules interviennent aussi, et probablement de façon essentielle, dans la surveillance immunitaire des agents infectieux et de cellules altérées de l'organisme [1]. Très abondantes dans les micro-organismes soumis à un choc thermique (hsp 60 constitue jusqu'à 15 % des protéines de *E. coli*), ces protéines sont des cibles potentielles de la réponse immunitaire à l'infection. Elles sont même les cibles principales de la réponse aux infections par *Mycobacterium leprae* ou *tuberculosis* [2, 3], qu'il s'agisse de la réponse humorale ou cellulaire, et sont des cibles importantes de la réponse aux infec-

tions bactériennes en général, ainsi qu'à nombre d'infestations parasitaires [2]. La conservation des protéines du choc thermique au cours de l'évolution suggère qu'elles peuvent être à la base d'une vaste immunité croisée dirigée contre un large spectre d'agents bactériens. Certes, la survenue de maladies infectieuses dans toutes les espèces animales démontre qu'il ne s'agit pas là d'une protection absolue. Elle pourrait néanmoins constituer un premier niveau de défense immunitaire, peut-être capable de stopper la progression de nombre d'infections qui seraient, sans cela, considérablement plus fréquentes et plus graves.

Les protéines du choc thermique cellulaire étant, elles aussi, antigéniquement proches de celles des bactéries, on peut se demander si elles ne sont pas des cibles possibles de réactions auto-immunes et de processus de surveillance immunitaire des cellules anormales. De fait, il est possible de déclencher chez le rat une arthrite expérimentale par injection intradermique de *M. tuberculosis* tués dans de l'adjuvant complet de Freund. L'arthrite peut ensuite être transmise à d'autres rats par l'intermédiaire des seuls lymphocytes T. Certains des clones arthritogéniques sont stimulés par un épitope dérivé de hsp 60 de mycobactéries [3]. Cette arthrite expérimentale du rat pourrait bien se révéler un bon modèle de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme. Dans cette maladie, en effet, on a noté une réponse des lymphocytes T circulants à des extraits de mycobactéries. Une semblable réponse, plus intense, a été observée au niveau de lymphocytes infiltrant la synoviale des malades ; ces cellules reconnaissent non seulement hsp 60 et 70 de mycobactéries, mais aussi de *E. Coli* et hsp 70 humaine [1, 2]. Des clones de cellules T ont été isolés des syno-

viales atteintes de maladies polyarthritiques. Sur cinq clones répondant aux antigènes de *M. tuberculosis*, quatre étaient de phénotype CD4⁻, CD8⁻ et possédaient un récepteur pour l'antigène de type $\gamma\delta$ [4]. Ce résultat est évidemment à rapprocher de ceux publiés par R. O'Brien *et al.* [5] à propos de clones d'hybrides cellulaires entre des cellules T issues de thymus murins néonataux et des cellules transformées n'exprimant pas le récepteur T. Une grande proportion de ces clones possédaient à leur surface le récepteur $\gamma\delta$; un tiers d'entre eux sécrétait l'interleukine-2 sans stimulation antigénique et répondait aux antigènes mycobactériens. On peut supposer qu'ils étaient en fait stimulés en permanence par les protéines hsp synthétisées par l'hybride. Les cellules T de type $\gamma\delta$ sont également très abondantes au niveau de la peau (cellules dendritiques) et de l'épithélium intestinal. On sait que le répertoire des récepteurs $\gamma\delta$ est très limité, ce qui posait jusque-là le problème de leur rôle dans l'immunité. Si nombre des réarrangements productifs des gènes codant pour les chaînes γ et δ aboutissent à la constitution de récepteurs reconnaissant des protéines du choc thermique, on peut cependant concevoir que les lymphocytes T exprimant de tels récepteurs puissent efficacement s'opposer à nombre d'agents infectieux dont la synthèse de protéines du choc thermique a été activée ; cette activation pourrait être le résultat fréquent du contact entre l'agent infectieux et le milieu défavorable de l'hôte infecté. Cette ligne de défense de lymphocytes T reconnaissant des épitopes conservés des protéines du choc thermique, qu'ils expriment des récepteurs $\gamma\delta$ (cellules CD4⁻, CD8⁻) ou des récepteurs $\alpha\beta$ (cellules CD4⁺ ou CD8⁺), pourrait s'établir très précocement.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

cement lors de la colonisation de la peau et de l'intestin par leurs saprophytes normaux [1]. Outre son rôle éventuel dans la défense antimicrobienne, elle pourrait intervenir dans le contrôle immunitaire des cellules de l'organisme ; ces cellules, soumises à des *stimuli* divers (infection virale, transformation cellulaire, agressions variées des épithéliums), activeraient la synthèse de leurs protéines de choc thermique qui seraient rapidement dégradées en épitopes peptidiques présentés à la membrane dans le contexte de molécules du CMH. Ainsi seraient créées des nouvelles cibles des lymphocytes cytotoxiques spécifiques de ces épitopes hsp très conservés. En dehors des conditions de « stress », la synthèse de protéines du choc thermique pourrait soit être infracritique, soit n'être pas associée à une dégradation/présentation des épitopes suffisamment importante pour entraîner une réponse auto-immune généralisée. Ainsi, la conservation remarquable des protéines du choc thermique au cours de l'évolution, et donc leurs similitudes antigéniques entre les bactéries et les cellules de mammifères, pourrait-elle avoir été mise à profit pour organiser chez les vertébrés un premier système de défense immunitaire à large spectre, reconnaissant aussi bien une grande variété d'agents infectieux que des cellules altérées ou tumorales.

A.K.

■ ■ ■ **Maladies psychiatriques et loci génétiques : le scepticisme est de rigueur.** *médecine/sciences* s'est, évidemment, fait l'écho des liaisons génétiques rapportées entre un *locus* du chromosome 11 et la psychose maniaco-dépressive (*m/s*, n° 5, vol. 3, p. 301), ainsi qu'un *locus* du chromosome 5 et la schizophrénie (*m/s*, n° 2, vol. 5, p. 122). Dans les deux cas, nous indiquions que les gènes de susceptibilité supposés n'étaient probablement liés qu'à certains cas de ces psychoses. En fait, un scepticisme plus grand encore eût été légitime, car des études complémentaires ne confirment pas ces liaisons. Loin d'augmenter, les LOD scores (*m/s*, n° 2, vol. 5, p. 122) publiés auparavant diminuent alors que sont ajoutés des cas supplémentaires, et il est probable que les liaisons rapportées l'ont été uniquement par hasard. Ces évolutions récentes suscitent plusieurs commentaires. (a) Les maladies mentales, pour lesquelles une

base génétique est parfois peu contestable, restent des affections dans lesquelles les facteurs déclenchants liés à l'environnement jouent un rôle majeur et dont la composante héréditaire est très probablement multigénique. Par conséquent, les études de liaison sont ici particulièrement difficiles. (b) Les lecteurs de tels articles ne doivent pas céder à l'impérialisme des chiffres auxquels les auteurs font dire qu'il y a « moins d'une chance sur 1 000 » qu'il n'y ait pas de liaison entre le *locus* suspecté et la maladie étudiée. Les biais statistiques sont redoutables... même pour l'établissement de LOD scores. (c) Ce qui précède vaut même lorsque les données sont secondairement contestées dans *Nature* ont été initialement publiées dans... *Nature*.

[1. Robertson M. *Nature* 1989 ; 342 : 222-3.]

[2. Kelsoe JR, et al. *Nature* 1989 ; 342 : 238-42.]

1. Young RA, Elliot TJ. Stress proteins, infection and immune surveillance. *Cell* 1989 ; 59 : 5-8.

2. Young D, Lathigra R, Mehlert A. Stress-induced proteins. In : Pardue ML, Feramisco JR, Lindquist S, eds. New York : Alan R. Liss Inc, 1989 : 275-85.

3. Young D, Lathigra R, Hendrix R, Sweetser D, Young RA. Stress proteins are immune targets in leprosy and tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 85 : 4267-70.

4. Holoshitz J, Koning F, Coligan JE, De Bruyn J, Strober S. Isolation of CD4⁺ CD8⁻ mycobacteria reactive T lymphocyte clones from rheumatoid arthritis synovial fluid. *Nature* 1989 ; 339 : 226-9.

5. O'Brien R, Happ MP, Dallas A, Palmer E, Kubo R, Bor WK. Stimulation of a major subset of lymphocytes expressing T cell receptor $\gamma\delta$ by an antigen derived from *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell* 1989 ; 57 : 667-74.