

Les lymphocytes T exprimant le récepteur NK1.1

Les lymphocytes T sont capables d'interagir de façon spécifique avec une multitude d'antigènes au moyen de cette structure glycoprotéique hétérodimérique qu'est le récepteur de l'antigène (TCR, *T cell receptor*) $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$. La variabilité de ce récepteur résulte de deux mécanismes de diversification ; l'un de type combinatoire mettant en œuvre des réarrangements somatiques de segments géniques distincts appelés V (variable), D (diversité), J (jonction) et C (constant), l'autre de type jonctionnel impliquant l'ajout et/ou le retrait de résidus nucléotidiques aux jonctions des segments réarrangés [1]. La majorité des lymphocytes T $\alpha\beta$ périphériques se répartissent en deux types fonctionnels, les lymphocytes T producteurs de lymphokines (*helper*) qui reconnaissent, dans le contexte des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), des peptides antigéniques issus de protéines exogènes, internalisées puis apprêtées par les cellules présentatrices de l'antigène, et les lymphocytes T cytotoxiques qui reconnaissent, dans un contexte CMH de classe I, des peptides antigéniques issus de protéines synthétisées par la cellule cible. Ces deux types de lymphocytes T $\alpha\beta$ se distinguent, respectivement, par l'expression membranaire des glycoprotéines co-réceptrices CD4 et CD8 qui, lors de l'engagement du TCR, interagissent avec des régions non polymorphiques des molécules de classe II et I du CMH. La reconnaissance simultanée du complexe CMH/peptide antigénique par le TCR et le co-récepteur est déterminante pour l'activation optimale des lymphocytes T. Les lymphocytes T $\gamma\delta$, dont la

fonction physiologique n'est pas clairement établie sont, à l'instar des lymphocytes B, capables d'interagir avec des antigènes très variables qui incluent des protéines natives (telles que des glycoprotéines virales ou des molécules CMH non classiques H2-T) et de petits composés phosphatés non peptidiques d'origine bactérienne. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont presque exclusivement CD4⁻CD8⁻.

Les cellules NK (*natural killer*) sont de grands lymphocytes granuleux CD4⁻CD8⁻TCR⁻ qui expriment typiquement CD16 (Fc γ RIII) et CD56 (N-CAM) et sont majoritairement responsables de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). Sans activation préalable, les cellules NK sont également capables de lyser des cellules infectées par des virus. A la différence des lymphocytes T $\alpha\beta$ classiques, la reconnaissance de leur cible par les cellules NK n'est que partiellement caractérisée. Des travaux récents [2-4] suggèrent que les cellules NK utilisent, à cet effet, des récepteurs polymorphiques ne résultant pas des processus de diversification utilisés par le récepteur clonotypique des lymphocytes T. La diversité est liée à l'existence d'allèles multiples et à des phénomènes d'épissages alternatifs. Ces récepteurs polymorphiques sont regroupés en familles ; les familles NKR-P1 et Ly49 chez la souris et p58 et p70 chez l'homme. Les membres des familles Ly49 (lectines homodimériques dépendantes du calcium), p58 et p70 (membres de la superfamille des immunoglobulines) sont des récepteurs capables de délivrer des signaux d'inhibition aux cellules NK à la suite de leur interaction avec certaines molécules de classe I du CMH

[4]. Les récepteurs du groupe NKR-P1 semblent, quant à eux, interagir avec de multiples ligands de nature glycoprotéique [4] pour déclencher des fonctions effectrices telles que la cytotoxicité [5] ou la libération de cytokines [3]. A la différence de la majorité des lymphocytes T $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ qui ont un développement dépendant du thymus, le développement des cellules NK ne l'est pas : elles sont normalement détectées chez des animaux dépourvus de thymus. Par ailleurs, des animaux totalement dépourvus de lymphocytes T $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ en raison d'altérations des processus de réarrangement génique ont un taux normal de cellules NK. Malgré ces distinctions, il est probable que les lymphocytes T et les cellules NK dérivent d'un précurseur lymphoïde commun car les deux types cellulaires sont absents chez des souris dont le gène du facteur de transcription Ikaros est invalidé par recombinaison homologue, tandis que d'autres cellules hématopoïétiques s'y développent normalement.

Dans ce contexte de connaissances, la description chez l'homme, la souris et le rat, de populations de lymphocytes exprimant à la fois un récepteur de type TCR et des récepteurs de type NK [6-9] suscite un vif intérêt. L'exemple le mieux caractérisé est celui de la population cellulaire murine co-exprimant un TCR $\alpha\beta$ et le récepteur NK1.1 qui est un membre de la famille NKR-P1. Cette famille regroupe des molécules ayant des caractéristiques communes avec les lectines dépendantes du calcium. Cette population cellulaire est désignée par le terme de lymphocytes T NK1⁺ (LT NK1⁺). Il existe aussi, chez la souris, des lymphocytes co-expri-

mant un TCR $\alpha\beta$ et des récepteurs NK membres de la famille Ly49 (Ly49A et C).

Caractérisation phénotypique des lymphocytes T NK1⁺

Chez la souris, les LT NK1⁺ représentent environ 2% des lymphocytes T spléniques, environ 1% des lymphocytes T ganglionnaires, 40% des lymphocytes T de la moelle osseuse et environ 30% des lymphocytes T du tissu hépatique. Dans le thymus, ils représentent 10% à 20% des thymocytes mûrs. Les deux tiers des thymocytes NK1⁺ sont CD4⁻CD8⁻, peu nombreux sont les CD4⁺. Les LT NK1⁺

synthétisent en grande quantité la molécule CD44 et en faible quantité les molécules CD45RB et CD62L (LECAM-I). Il s'agit là de caractéristiques généralement associées à des cellules T de type activé ou mémoire. Les LT NK1⁺ sont presque toujours CD4⁻CD8⁻ ou bien CD4⁺ mais pas CD8⁺ (figure 1); ils peuvent exprimer le marqueur CD16. La densité du TCR de ces cellules est dite intermédiaire, inférieure à celle observée sur les lymphocytes T $\alpha\beta$ classiques (figure 2). En revanche, CD122 (la chaîne β du récepteur de l'interleukine-2 (RIL-2 β)) qui est très faiblement synthétisé par les lymphocytes $\alpha\beta$ classiques non activés, est fortement produit par les LT NK1⁺. L'ensemble des LT NK1⁺ présente un biais très marqué au niveau de l'usage des segments variables des chaînes du TCR; la chaîne α utilise presque exclusivement un segment peu utilisé par le TCR des lymphocytes T $\alpha\beta$ classiques: le segment V α 14 [10] qui est associé au segment J α 281 avec des acides aminés conservés à la jonction des deux segments. La chaîne β , qui présente une grande variabilité au niveau des segments D et J, utilise majoritairement le segment V β 8.2 mais aussi les segments V β 7 et V β 2. Chez l'homme, la population lymphocytaire périphérique CD4⁻CD8⁻, potentiellement homologue des LT NK1⁺ murins, utilise les segments V β 11 (homologue du V β 8 murin) et V β 13 et la combinaison V α 24/J α Q [10-12]. Chez la souris, l'expression des segments V β 8.2, V β 7 ou V β 2 par les LT NK1⁺ du tissu hépatique apparaît absolument requise pour leur développement [13]. L'expression de CD122 par les LT NK1⁺ a permis de montrer que ces cellules correspondent à une fraction seulement de l'ensemble des lymphocytes T exprimant le TCR à un niveau intermédiaire [14]. Les autres cellules sont NK1.1⁻ et majoritairement CD8⁺ mais l'on ne connaît que peu de choses de leur TCR et, en particulier, de l'usage éventuel du réarrangement invariant V α 14/J α 281. Il existe aussi des LT NK1⁺ $\gamma\delta$ faiblement représentés dans le thymus [15], pour lesquels on ignore si, à l'image des LT NK1⁺ $\alpha\beta$, il existe un biais dans l'usage des domaines variables des chaînes du TCR.

La spécificité des lymphocytes T NK1⁺

L'absence de LT NK1⁺ dans le thymus [16-18] et le foie [19] d'animaux mutants déficients en β -2 microglobuline (β 2m) (*m/s n° 6, vol. 6, p. 592*) suggèrerait qu'une molécule dont, tout comme les molécules de classe I du CMH, l'expression membranaire stable dépend de l'association non covalente avec la β 2m, était impliquée dans le contrôle du développement de ces cellules. Une étude utilisant des animaux mutants déficients en protéines de transport des peptides dans le réticulum endoplasmique (TAP-1) chez lesquels l'expression stable des molécules de classe I conventionnelles du CMH (H2-K, D et L) est quasi nulle, a permis de montrer que l'absence de ces molécules ne prévient pas le développement des LT NK1⁺ [20]. Une autre molécule associée à la β 2m a été proposée comme ligand potentiel du TCR des LT NK1⁺. Il s'agit de CD1 (*m/s n° 2, vol. 11, p. 299*) [21]. En effet, plusieurs hybridomes T NK1⁺ synthétisant la chaîne V α 14/J α 281 sont capables de sécréter des cytokines après incubation avec des thymocytes CD1⁺ ou des fibroblastes synthétisant CD1 murin après transfert de gène [22]. Cette réactivité est abrogée par des anticorps dirigés contre le TCR ou contre CD1. Il s'agit du premier résultat permettant de désigner CD1 comme composant du ligand reconnu par le récepteur $\alpha\beta$ des LT NK1⁺. Chez l'homme, il existe cinq gènes fonctionnels (*a-e*) codant pour des molécules CD1. Sur la base des homologues de séquence, ces molécules ont été classées en deux groupes; le premier groupe rassemble les molécules CD1a, b, c et e, le second groupe correspond à CD1d qui est l'homologue du CD1 murin. Chez les rongeurs, les gènes *CD1* du premier groupe sont absents du génome, vraisemblablement en raison d'un phénomène de délétion. En fait, il existe deux protéines CD1 murines, très voisines (l'identité des gènes est supérieure à 95%), codées par les gènes *CD1.1* et *CD1.2*. Il semble que les LT NK1⁺ soient capables de faire la distinction entre les deux. On ignore si cette interac-

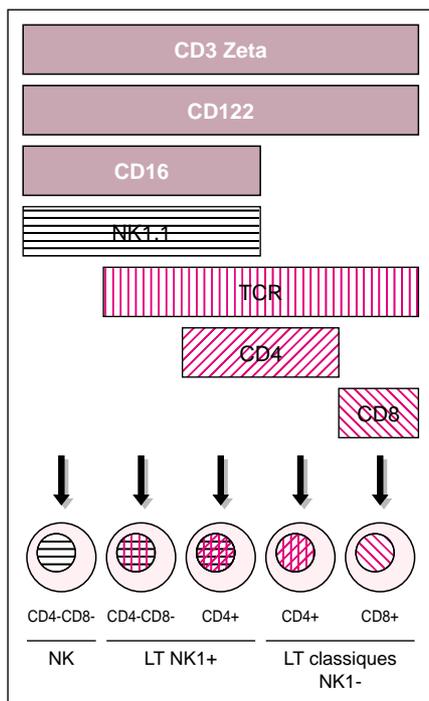


Figure 1. **Représentation synoptique regroupant quelques caractéristiques phénotypiques majeures des populations lymphocytaires murines T $\alpha\beta$ NK1⁺, T $\alpha\beta$ classique NK1⁻ et NK.** L'intensité de l'expression de certains de ces marqueurs, parmi les populations cellulaires citées, est variable. CD3 zeta: chaîne ζ du complexe CD3, CD122: chaîne β du récepteur à l'IL-2, CD16 (ou Fc γ RIII): récepteur de basse affinité des IgG, TCR: récepteur de l'antigène des lymphocytes T $\alpha\beta$, CD4: co-récepteur CD4, CD8: co-récepteur CD8.

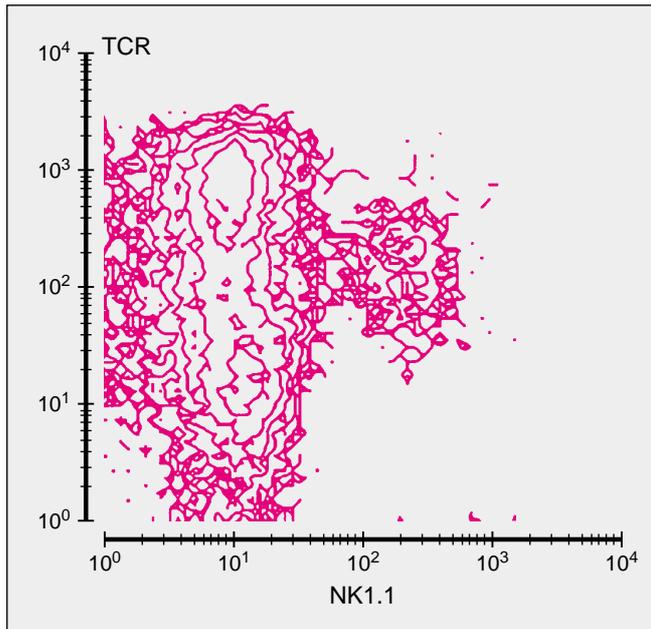


Figure 2. **Double immunomarquage de thymocytes murins analysé par cytométrie en flux (représentation en contour).** L'axe des abscisses correspond au marqueur NK1.1, l'axe des ordonnées au marqueur TCR $\alpha\beta$. Le niveau d'expression intermédiaire du TCR des LT NK1⁺ est clairement mis en évidence par comparaison avec les LT $\alpha\beta$ classiques NK1⁻ qui, selon leur stade de développement au sein du thymus, expriment le TCR à un niveau faible, intermédiaire ou élevé.

tion nécessite ou non la présentation par CD1 d'un ligand de nature peptidique ou non peptidique. Chez l'homme, on sait que des antigènes mycobactériens sont présentés dans le contexte de molécules CD1 ; il s'agit de l'acide mycolique, de lipoarabinomananes (LAM) et de phosphatidylinositolmananes (PIM). Mais les molécules CD1 concernées (CD1b et CD1c) appartiennent au groupe 1. A ce jour, la présentation d'antigènes lipidiques ou glycolipidiques par CD1d n'a pas été documentée. En ce qui concerne la présentation d'antigènes peptidiques, le criblage d'une bibliothèque de peptides au moyen d'une molécule CD1 soluble a permis d'identifier plusieurs peptides d'environ 15 à 20 acides aminés, capables de se lier à CD1.1. Ceux-ci ont en commun une composition hydrophobe et un motif conservé comprenant des acides aminés porteurs de noyaux

aromatiques en position 1 et 7 et de chaîne aliphatique en position 4. Ces peptides sont capables, dans le contexte CD1.1, de stimuler des LT CD8⁺ cytotoxiques isolés après sensibilisation *in vivo*. En dehors du thymus, CD1 peut être synthétisé par des cellules de l'épithélium intestinal et par des hépatocytes [23, 24]. On ignore si la forte représentation des LT NK1⁺ parmi les lymphocytes du foie est directement liée ou non à la synthèse locale de CD1. Il est possible que le récepteur NK1.1 soit lui aussi engagé dans la reconnaissance du ligand par le TCR des LT NK1⁺. Par ailleurs, les LT NK1⁺ activés sont capables de relayer une lyse redirigée en présence d'anticorps anti-NK1.1 et de cibles exprimant un récepteur des immunoglobulines. La molécule NK1.1 des LT NK1⁺ pourrait éventuellement conférer une spécificité pour un composant glycosylé du complexe reconnu par le TCR et se

comporter comme un co-récepteur susceptible de moduler l'interaction du TCR avec son ligand.

Le développement des lymphocytes T NK1⁺

Les lymphocytes T NK1⁺ présents dans le thymus semblent se développer *in situ* car ils sont détectés au sein de cultures d'organe réalisées à partir de thymus fœtaux prélevés sur des embryons de deux semaines [16]. Une fraction des lymphocytes T NK1⁺ semble avoir une origine extrathymique car ils sont détectés dans le foie, la rate et la moelle osseuse de souris athymiques [6, 24, 26]. L'origine extrathymique d'au moins une fraction des LT NK1⁺ est également étayée par la description de ces cellules dans le foie et la rate d'animaux thymectomisés et irradiés, ayant reçu des cellules de moelle osseuse syngénique [14]. Chez des animaux déficients en CD3 ζ , le développement des LT NK1⁺ $\alpha\beta$ est très sévèrement compromis tandis que la population LT NK1⁺ $\gamma\delta$ est amplifiée, suggérant un rôle régulateur différentiel de la chaîne CD3 ζ dans le développement des différentes populations T NK1⁺ [15]. A la différence du développement des lymphocytes T $\alpha\beta$ classiques, pour lesquels la sélection se fait par interaction avec les molécules adéquates du CMH produites par les cellules épithéliales thymiques, le développement des LT NK1⁺ nécessite l'expression d'un ligand par des cellules d'origine hématopoïétique [16, 17, 19]. Récemment a été montrée la sélection positive des lymphocytes T NK1⁺ *via* une interaction avec la molécule CD1 exprimée par les thymocytes immatures CD4⁺CD8⁺ de la zone corticale thymique [27]. Les LT NK1⁺V α 14/J α 281⁺ sont normalement présents chez des animaux dépourvus du co-récepteur CD8. Ce qui indique que le TCR de ces cellules possède une affinité pour son ligand suffisante pour permettre leur développement sans la participation de CD8. Lorsqu'elle est imposée, l'expression de CD8 conduit à la disparition des LT NK1⁺V α 14/J α 281⁺, suggérant que cette affinité est proche du seuil capable de mettre en route la sélection négative de ces

cellules [16]. On ignore s'il existe d'autres ligands susceptibles d'induire le développement de LT NK1⁺, notamment en périphérie.

La fonction des lymphocytes T NK1⁺

On sait que les LT NK1⁺ sont capables de produire très rapidement *in vivo* et *in vitro*, d'importantes quantités de cytokines, notamment d'IL-4, en réponse à une stimulation par des anticorps dirigés contre le complexe TCR/CD3 [28-30]. *In vivo*, cette production correspond majoritairement à celle de la fraction CD4⁺ des LT NK1⁺. Ils peuvent produire également de l'interféron- γ (IFN- γ), de l'IL-5 et de l'IL-10 mais pas ou peu d'IL-2 [28, 29]. Les LT NK1⁺ CD4⁺CD8⁻ sont, en fait, les seuls LT CD4⁺CD8⁻ $\alpha\beta$ capables de produire de l'IL-4. Cette capacité de produire rapidement des quantités massives d'IL-4 pourrait influencer significativement le développement de réponses immunitaires relayées par les lymphocytes T CD4⁺ $\alpha\beta$ classiques. En effet, les caractéristiques d'une réponse immunitaire spécifique sont déterminées, pour une large part, par le spectre particulier des lymphokines sécrétées par les lymphocytes T participant à cette réponse. Les lymphocytes T $\alpha\beta$ CD4⁺ sont divisés en deux sous-types principaux selon le profil de lymphokines qu'ils sont susceptibles de sécréter: les cellules Th1 produisant IL-2 et IFN- γ (et d'autres lymphokines) mais pas IL-4, -5, -6 ou -10 et les cellules Th2 produisant IL-4, -5, -6 et -10 (et d'autres lymphokines) mais pas IL-2 et IFN- γ . Les cellules Th2 favorisent, *via* l'activation des lymphocytes B, le développement de réponses humorales tandis que les cellules Th1 favorisent l'activation des macrophages et le développement de réponses à médiation cellulaire. Or, l'on sait que, dans de nombreux systèmes, la production précoce d'IL-4 est déterminante pour la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en cellules effectrices de type Th2. Par ailleurs, comme l'IL-10, l'IL-4 inhibe la différenciation des cellules de type Th1. Les LT NK1⁺ fraîchement isolés ne lysent pas les cibles sensibles à la lyse NK mais, tout comme les cellules NK, ils lysent

des cellules tumorales après exposition à l'IL-2, l'IL-4 [31, 32] et l'IL-12 [26]. Les LT NK1⁺ pourraient représenter un type cellulaire précurseur des cellules cytotoxiques activées par des lymphokines (LAK). Ce potentiel cytotoxique est aussi détecté pour les LT NK1⁺ $\gamma\delta$. Il est possible que les LT NK1⁺ aient un rôle régulateur dans les processus de développement lymphocytaire car les LT NK1⁺ thymiques peuvent induire l'apoptose de thymocytes corticaux doubles positifs CD4⁺CD8⁺ *via* la voie du CD95 (Fas/APO-1) [33, 34], un récepteur structurellement apparenté aux récepteurs du TNF. La nature de la chaîne α des LT NK1⁺ pose la question de leur relation avec des types cellulaires possédant des activités de type suppresseur car la combinaison V α 14/J α 281 a été initialement décrite comme conservée par le TCR de différents hybridomes T manifestant des activités suppressives [35, 36]. Les LT NK1⁺ pourraient, par ailleurs, participer au contrôle de l'hématopoïèse car, avec des cellules de type NK classiques, ils semblent impliqués dans les phénomènes de rejet de greffes de moelle osseuse parentale par des animaux F1 irradiés [37]. Ce rôle régulateur potentiel serait cohérent avec la forte représentation des LT NK1⁺ au sein des lymphocytes T de la moelle osseuse.

Les lymphocytes T NK1⁺, entité cellulaire de transition entre immunités naturelle et adaptative ?

Chez les vertébrés, la défense de l'organisme contre les infections peut être divisée en deux types de réponse. L'immunité naturelle (ou non spécifique), qui se met en place immédiatement et précocement lors d'une infection, regroupe l'ensemble des réponses qui sont effectives sans l'intervention des lymphocytes T et B. L'immunité adaptative (ou spécifique) correspond aux réponses plus tardives, déclenchées lorsque des lymphocytes T et B reconnaissent un déterminant antigénique, font l'objet d'une expansion et se différencient en effecteurs. L'immunité adaptative, dont la caractéristique majeure est l'établissement d'une mémoire

immunitaire, opère par sélection de lymphocytes exprimant un récepteur immunitaire (TCR ou BCR) unique et spécifique de l'antigène (sélection clonale) tandis que l'immunité naturelle est déclenchée par l'engagement de récepteurs invariants, exprimés par l'ensemble des cellules d'un type donné (par exemple, le récepteur du mannose et le CD14 des macrophages ou les récepteurs de type lectine des cellules NK). A la différence de l'immunité naturelle, l'immunité adaptative est absente chez les organismes invertébrés. Elle semble être apparue au cours de l'évolution des vertébrés car, chez les vertébrés inférieurs, elle est absente ou est dépourvue de certaines des caractéristiques observées chez les vertébrés supérieurs. Il a été proposé que les lymphocytes à récepteurs clonotypiques seraient apparus au cours de l'évolution, à partir de cellules de l'immunité naturelle. Dans cette perspective, l'usage, par les lymphocytes T cytotoxiques et par les cellules NK, d'un mécanisme similaire de lyse des cellules cibles (libération de perforine et de granzymes [34]) a suggéré un lien phylogénétique entre les deux types cellulaires; les effecteurs T cytotoxiques pourraient avoir évolué à partir de cellules de type NK en acquérant un mécanisme de réarrangement génique capable d'engendrer des récepteurs de type TCR. Cette hypothèse évolutive est confortée par la mise en évidence, dans les cellules NK, de la chaîne invariante ζ du complexe CD3/TCR au sein du module de transmission du signal, associé au récepteur CD16 (CD3 ζ + Fc ϵ R1 γ) [3]. Replacée dans le cadre de cette hypothèse, la description des LT NK1⁺ revêt un intérêt particulier car ces cellules possèdent des caractéristiques qui les définissent comme potentiellement intermédiaires entre les cellules NK et les effecteurs T classiques. Les LT NK1⁺ expriment des marqueurs membranaires communs aux deux types cellulaires (CD122, CD44) mais aussi spécifiques de l'un ou l'autre d'entre eux (CD4, NK1.1). A l'instar des lymphocytes T classiques, les LT NK1⁺ engendrent un TCR grâce à un processus de réarrangement génique. Cependant, la diversité de ce TCR est

très limitée (notamment en raison de la chaîne α invariante). Par ailleurs, les LT NK1⁺ sont capables de réagir massivement dans les heures qui suivent leur engagement (notamment par la libération d'IL-4), en ce sens, ils ont un comportement typique de cellules de l'immunité naturelle et ressemblent aux cellules NK. En outre, la morphologie et la nature biochimique des granules cytoplasmiques des LT NK1⁺ sont intermédiaires entre celles des granules des cellules NK et des lymphocytes T $\alpha\beta$ CD8⁺.

Conclusion

Les LT NK1⁺ constituent une sous-population lymphocytaire T $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ dont la nature des ligands reste mal connue. L'exemple le mieux caractérisé est celui de la population murine T NK1⁺ TCR $\alpha\beta$ dont le TCR présente un répertoire très restreint et dont le développement et l'activation semblent nécessiter, tous deux, l'interaction spécifique du TCR avec la molécule de classe I non classique: CD1. Ces cellules peuvent avoir une origine à la fois thymique et périphérique car ils peuvent se développer dans le thymus mais aussi dans le foie et la moelle osseuse. Sur le plan de leur fonction physiologique, leur capacité unique de produire très rapidement d'importantes quantités d'IL-4 suggère un rôle régulateur dans l'orientation de la réponse des effecteurs T $\alpha\beta$ CD4⁺ classiques vers le type Th2. Les LT NK1⁺ pourraient, par ailleurs, être impliqués dans l'homéostasie *via* une activité de contrôle de l'hématopoïèse. Enfin, sur le plan phylogénétique, ils pourraient représenter un type cellulaire de transition entre les cellules mononucléées participant à l'immunité naturelle et les effecteurs T classiques de l'immunité adaptative ■

RÉFÉRENCES.

1. Sigaux F. Physiologie et pathologie de la recombinaison V(D)J. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 995-1005.
2. Yokoyama WM, Seaman WE. The Ly-49 and NKR-P1 gene families encoding lectin-like receptors on natural killer cells: the NK gene complex. *Annu Rev Immunol* 1993 ; 11 : 613-35.
3. Moretta L, Coccone E, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: origin, clonality, specificity and receptors. *Adv Immunol* 1994 ; 55 : 341-80.
4. Vély F, Vivier E. Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité des cellules NK. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 458-64.
5. Besouska K, Yuen CT, O'Brien J, Childs RA, Chai W, Lawson AM, Drbal K, Fiserova A, Pospisil M, Feizi T. Oligosaccharide ligands for NKR-P1 protein activate NK cells and cytotoxicity. *Nature* 1994 ; 372 : 150-7.
6. Ballas ZK, Rasmussen W. NK1.1⁺ thymocytes. Adult murine CD4⁺, CD8⁻ thymocytes contain an NK1.1⁺, CD3⁺, CD5hi, CD44hi, TCR-V β 8⁺ subset. *J Immunol* 1990 ; 145 : 1039-45.
7. Sykes M. Unusual T cell populations in adult bone marrow. Prevalence of CD3⁺CD4⁻CD8⁻ and $\alpha\beta$ TCR⁺ NK1.1⁺ cells. *J Immunol* 1990 ; 145 : 3209-15.
8. Brissette-Storkus C, Kaufman CL. Characterization and function of the NKR-P1dim/T cell receptor-alpha beta⁺ subset of rat T cells. *J Immunol* 1994 ; 152 : 388-96.
9. Ferrini S, Cambiaggi A, Meazza R, Sforzini S, Marciano S, Mingari MC, Moretta L. T cell clones expressing the natural killer cell-related p58 receptor molecule display heterogeneity in phenotypic properties and p58 function. *Eur J Immunol* 1994 ; 24 : 2294-8.
10. Lantz O, Bendelac A. An invariant T cell receptor alpha chain is used by a unique subset of major histocompatibility complex class I-specific CD4⁺ and CD4⁻ T. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 1097-106.
11. Porcelli S, Yockey CE, Brenner MB, Balk SP. Analysis of T cell antigen receptor (TCR) expression by human peripheral blood CD4⁺ alpha/beta T cells demonstrates preferential use of several V beta genes and an invariant TCR alpha chain. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 1-16.
12. Dellabona P, Padovan E, Casorati G, Brockhaus M, Lanzavecchia A. An invariant V alpha 24/J alpha Q/V beta 11 T cell receptor is expressed in all individuals by clonally expanded CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 1171-6.
13. Ohteki T, MacDonald HR. Stringent V β requirement for the development of NK1.1⁺ T cell receptor- α/β ⁺ cells in mouse liver. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 1277-82.
14. Sato K, Ohtsuka K, Hasegawa K, Yamagiwa S, Watanabe H, Asakura H, Abo T. Evidence for extrathymic generation of intermediate T cell receptor cells in the liver revealed in thymectomized, irradiated mice subjected to bone marrow transplantation. *J Exp Med* 1995 ; 182 : 759-67.
15. Arase H, Ono S, Arase N, Park SY, Wakizaka K, Watanabe H, Ohno H, Saito T. Developmental arrest of NK1.1⁺ T cell antigen receptor (TCR)-alpha/beta⁺ T cells and expansion of NK1.1⁺ TCR-gamma/delta⁺ T cell development in CD3 zeta-deficient mice. *J Exp Med* 1995 ; 182 : 891-5.
16. Bendelac A, Killeen N, Littman DR, Schwartz RH. A subset of CD4⁺ thymocytes selected by MHC class I molecules. *Science* 1994 ; 263 : 1774-8.
17. Bix M, Coles M, Raulet D. Positive selection of V beta 8⁺ CD4⁺ thymocytes by class I molecules expressed by hematopoietic cells. *J Exp Med* 1993 ; 178 (3) : 901-8.
18. Coles MC, Raulet DH. Class I dependence of the development of CD4⁺CD8⁻ NK1.1⁺ thymocytes. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 395-9.
19. Ohteki T, MacDonald HR. Major histocompatibility complex class I related molecules control the development of CD4⁺8⁻ and CD4⁻8⁻ subsets of natural killer 1.1⁺ T cell receptor-alpha/beta⁺ cells in the liver of mice. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 699-704.
20. Adachi Y, Koseki H, Zijlstra M, Taniguchi M. Positive selection of invariant V alpha 14⁺ T cells by non-major histocompatibility complex-encoded class I-like molecules expressed on bone marrow-derived cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 1200-4.
21. Lafontaine M, Landry D, Pelletier M, Montplaisir S. La cellule dendritique du thymus humain. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 615-23.
22. Bendelac A, Lantz O, Quimby ME, Yewdell JW, Bennink JR, Brutkiewicz RR. CD1 recognition by mouse NK1⁺ T lymphocytes. *Science* 1995 ; 268 : 863-5.
23. Bleicher PA, Balk SP, Hagen SJ, Blumberg RS, Flotte TJ, Terhorst C. Expression of murine CD1 on gastrointestinal epithelium. *Science* 1990 ; 250 : 679-82.
24. Balk SP, Bleicher PA, Terhorst C. Isolation and expression of cDNA encoding the murine homologues of CD1. *J Immunol* 1991 ; 146 : 768-74.
25. Kikly K, Dennert G. Evidence for extrathymic development of TNK cells. NK1⁺ CD3⁺ cells responsible for acute marrow graft rejection are present in thymus-deficient mice. *J Immunol* 1992 ; 149 : 403-12.
26. Hashimoto W, Takeda K, Anzai R, Ogasawara K, Sakihara H, Sugiura K, Seki S, Kumagai K. Cytotoxic NK1.1 Ag⁺ alpha beta T cells with intermediate TCR induced in the liver of mice by IL-12. *J Immunol* 1995 ; 154 : 4333-40.
27. Bendelac A. Positive selection of mouse NK1⁺ T cells by CD1 expressing cortical thymocytes. *J Exp Med* 1995 ; 182 : 2091-6.
28. Zlotnik A, Godfrey DI, Fischer M, Suda T. Cytokine production by mature and immature CD4⁺CD8⁻ T cells. Alpha beta-T cell receptor⁺ CD4⁺CD8⁻ T cells produce IL-4. *J Immunol* 1992 ; 149 : 1211-5.
29. Arase H, Arase N, Nakagawa K, Good RA, Onoe K. NK1.1⁺ CD4⁺ CD8⁻ thymocytes with specific lymphokine secretion. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 307-10.

RÉFÉRENCES.

30. Yoshimoto T, Paul WE. CD4 pos, NK1.1 pos T cells promptly produce interleukin 4 in response to *in vivo* challenge with anti-CD3. *J Exp Med* 1994; 179: 1285-95.
31. Takeda K, Dennert G. Demonstration of MHC class I-specific cytolytic activity in IL-2-activated NK1⁺CD3⁺ cells and evidence of usage of T and NK cell receptors. *Transplantation* 1994; 58: 496-504.
32. Ballas ZK, Rasmussen W. Lymphokine-activated killer cells. VII. IL-4 induces an NK1.1⁺ CD8 alpha⁺beta⁻TCR⁻alpha beta B220⁺ lymphokine-activated killer subset. *J Immunol* 1993; 150: 17-30.
33. Arase H, Arase N, Kobayashi Y, Nishimura Y, Yonehara S, Onoe K. Cytotoxicity of fresh NK1.1⁺ T cell receptor alpha/beta⁺ thymocytes against a CD4⁺8⁺ thymocyte population associated with intact Fas antigen expression on the target. *J Exp Med* 1994; 180: 423-32.
34. Golstein P. Deux mécanismes moléculaires pour la cytotoxicité T: perforine/granzymes et Fas. *médecine/sciences* 1995; 11: 99-104.
35. Koseki H, Imai K, Ichikawa T, Hayata I, Taniguchi M. Predominant use of a particular alpha-chain in suppressor T cell hybridomas specific for keyhole limpet hemocyanin. *Int Immunol* 1989; 1: 557-64.
36. Barbo JV, McCormack JE, Moorhead JW, Fairchild RL. Reconstitution of TCR alpha-chain expression in deletion mutants restores dinitrophenyl-specific/class I MHC-restricted suppressor molecule production. *J Immunol* 1995; 154: 1551-9.
37. Kikly K, Dennert G. Evidence for a role for T cell receptors (TCR) in the effector phase of acute bone marrow graft rejection. TCR V beta 5 transgenic mice lack effector cells able to cause graft rejection. *J Immunol* 1992; 149: 3489-94.

Christophe Viret

Chercheur post-doctoral, Howard Hughes Medical Institute, Section of Immunobiology, Yale University school of medicine, 333 Cedar Street, New Haven CT 06511, États-Unis.

Michel Chérel

Chercheur post-doctoral, Inserm U. 211, Interactions ligand-récepteur en Immunologie et Cancérologie, Institut de Biologie, 9, quai Moncousu, 44000 Nantes, France.

TIRÉS À PART

C. Viret.