

Comment calmer les lymphocytes cytotoxiques qui veulent en faire trop ?

Pourquoi nos lymphocytes tueurs, non spécifiques (NK pour *natural killers*) et spécifiques (lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺), nous épargnent-ils le plus souvent, les maladies auto-immunes étant heureusement l'exception ? En effet, malgré les phénomènes de délétion clonale des lymphocytes T autoréactifs, les occasions d'une atteinte tissulaire par des lymphocytes cytotoxiques activés restent nombreuses : les superantigènes, qui se lient directement à la surface latérale des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules présentatrices d'antigène et stimulent les chaînes β des récepteurs de l'antigène des lymphocytes T (TcR), sont capables d'entraîner une activation massive et diffuse de lymphocytes cytotoxiques préalablement en état de quiescence, quoique reconnaissant un antigène du soi. De nombreuses infections ou substances exogènes peuvent également entraîner des ruptures d'équilibre immunologique et inverser des anergies. Les cellules NK, quant à elles, sont activées normalement par les cellules qui ne possèdent pas de molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité et doivent, en revanche, être « désamorcées » afin de ne pas attaquer les cellules normales de l'organisme exprimant ces molécules du CMH. Un tel système est nécessaire pour canaliser le potentiel cytolytique des cellules NK vers les cellules cancéreuses ou infectées par des virus et résistantes aux lymphocytes T CD8⁺ du fait de la non-expression des molécules de classe I du CMH. Le

mécanisme de l'inhibition de l'activité cytotoxique des cellules NK vis-à-vis des cellules exprimant normalement le CMH de classe I est la reconnaissance de ces molécules par des récepteurs de la membrane des cellules NK ; l'interférence entre les molécules du CMH de classe I et ce récepteur prévient la cytotoxicité des cellules NK. Philips *et al.* (Palo Alto et Stanford, CA, USA) démontrent maintenant que ce type de récepteur est également observé à la membrane de lymphocytes cytotoxiques exprimant les molécules CD4 ou CD8 et le TcR, permettant de limiter la cytotoxicité des lymphocytes activés par un superantigène [1]. Colonna et Samaridis, de Bâle (Suisse), ont, quant à eux, pu isoler les ADN complémentaires codant pour plusieurs récepteurs présomptifs de molécules de classe I [2]. Pour ce faire, les auteurs commencèrent par amplifier par PCR, en utilisant des amorces oligonucléotidiques dégénérées spécifiques de domaines de type immunoglobulines ou de type lectines, des ADN complémentaires des cellules NK. Le choix des amorces était lié au fait que de nombreuses molécules de signalisation des lymphocytes possèdent dans leur partie extracellulaire des domaines de type immunoglobuline, et qu'un récepteur murin des CMH de classe I de cellules NK avait précédemment été identifié à une lectine [3]. Les auteurs cherchèrent alors, parmi ces transcrits amplifiés, ceux qui étaient spécifiques des cellules NK et n'étaient pas présents sur d'autres types de cellules. C'est ainsi que furent isolés des clones codant

pour des protéines transmembranaires appartenant à la superfamille des récepteurs possédant des motifs de type immunoglobulines. Un motif ARAM (*antigen receptor activating motif*) était observé dans la région intracytoplasmique [4]. Les messagers pour ces différentes molécules ont été appelés NKAT (*NK cells associated transcripts*). Les protéines correspondantes pourraient être spécifiques de molécules de classe I différentes : les clones NK inhibés par des cellules exprimant la molécule HLA-C contiennent ainsi des transcrits NKAT1, alors que les clones inhibés par des cellules synthétisant HLA-B possèdent des transcrits NKAT3. Les cellules NKAT1 positives sont toutes reconnues par un anticorps monoclonal préalablement caractérisé pour son pouvoir inhibiteur de l'interaction entre le récepteur des cellules NK et des molécules HLA-C. Cependant, de façon surprenante, ces molécules sont tout à fait différentes du récepteur murin de type lectine préalablement caractérisé [3]. Ce résultat suggère qu'existent, au niveau des cellules NK, plusieurs types de récepteurs inhibant la cytotoxicité lorsqu'ils sont liés à des molécules de classe I du CMH. Certains appartiennent à la superfamille des protéines transmembranaires à domaines extracellulaires de type immunoglobuline et motifs intracellulaires ARAM. Ces motifs, notés dans plusieurs molécules de signalisation lymphocytaires, sont phosphorylables sur un résidu tyrosine et pourraient interagir ici avec le domaine SH2 de protéines impliquées dans la

■■■ BRÈVES ■■■

transmission intracellulaire d'un signal inhibiteur de l'activité des cellules NK. D'autres récepteurs des cellules NK appartiendraient à la famille des lectines et reconnaîtraient la copule glucidique des molécules de classe I. Les deux récepteurs ne sont pas absolument spécifiques des cellules NK et pourraient aussi moduler la cytotoxicité de lymphocytes T spécifiques. Une hypothèse concernant le rôle de ces récepteurs inhibiteurs sur des lymphocytes CD4⁺ ou CD8⁺ est qu'ils pourraient inhiber une réaction contre des cellules présentant un peptide faiblement reconnu par le TcR, alors qu'ils seraient incapables d'inhiber l'activation provoquée par une liaison de haute affinité. Ce mécanisme constituerait une sauvegarde supplémentaire pour éviter des réactions auto-immunes inopinées [5].

A.K.

■■■ Un modèle murin d'infection à *Helicobacter pylori* reproduit la maladie gastrique humaine. Chez l'homme, l'infection de l'estomac par *Helicobacter pylori*, une bactérie spiralee à gram négatif, isolée pour la première fois en 1982 chez un malade atteint de gastrite chronique active, entraîne des ulcères gastriques et duodénaux et est associée à un risque accru d'adénocarcinome gastrique [1-3]. Dans les pays en voie de développement, l'infection à *H. pylori* survient tôt dans la vie (entre le sixième et le huitième mois de vie) et peut persister de façon chronique; 80 % de la population est infectée à l'âge de 20 ans. Dans les pays industrialisés, la proportion de sujets infectés augmente avec l'âge et près de 50 % des adultes de 60 ans sont infectés par la bactérie. Toutefois, seule une minorité de personnes infectées développe une maladie gastrique. Le rôle de facteurs propres à l'hôte a été avancé. Le traitement classique de la maladie ulcéreuse par les antagonistes H2 représente une dépense majeure des systèmes de santé. Récemment, un traitement antibiotique a été proposé pour éradiquer *H. pylori* [3]. Mais il est bien évident que l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques va être un frein au développement d'une telle approche. La meilleure stratégie de prévention à long terme, voire de traitement de la maladie, reste la vaccination. Les isolats de *H. pylori* peuvent être divisés en au moins deux groupes majeurs. Les bactéries de type I expriment une cytotoxine vacuolisante VacA et la protéine CagA alors que les bactéries de type II n'expriment pas ces protéines. Les patients atteints d'ulcère duodénal sont le plus souvent infectés par les souches de type I. Le développement de nouvelles approches thérapeutiques nécessite une compréhension de la pathogénie de l'infection à *H. pylori*. Jusqu'à maintenant, il n'existait pas de bon modèle animal reproduisant la maladie due à l'infection par *H.*

pylori. Les souches de laboratoires d'*H. pylori* n'infectent pas les rongeurs classiquement utilisés au laboratoire. Des modèles expérimentaux utilisant des souris athymiques ou des singes avaient été rapportés, mais ils étaient de peu de valeur en pratique. D'autres espèces d'*Helicobacter* telles que *H. felis* ou *H. mustelae* peuvent infecter les rongeurs, mais l'infection ne reproduit pas la maladie humaine car ces souches d'*Helicobacter* n'expriment ni VacA ni d'autres facteurs de virulence nécessaires à la formation des ulcères. Une équipe italienne vient de rapporter un modèle murin d'infection à *H. pylori* [4]; ils inoculent oralement à des souris, trois fois à deux jours d'intervalle, des isolats cliniques d'*H. pylori* isolés de biopsies gastriques, ces souches n'ayant jamais été congelées. Les isolats cliniques de type I aussi bien que de type II sont capables d'infecter les estomacs des souris. Toutefois, seules les souches de type I entraînent une maladie gastrique ressemblant à la maladie humaine avec lésions érosives et inflammation alors que les souches de type II n'entraînent qu'une réponse inflammatoire modérée sans ulcération. Les auteurs ont également montré qu'il était possible d'immuniser oralement des souris avec des antigènes d'*H. pylori* (VacA et l'uréase), les protégeant des infections ultérieures à souches d'*H. pylori* de type I. Ces résultats suggèrent qu'une approche vaccinale est envisageable pour lutter contre *H. pylori*. Le modèle murin rapporté par l'équipe italienne va permettre l'étude de la physiopathologie de l'infection à *H. pylori* et le développement d'agents thérapeutiques et de vaccins.

- [1. Fauchère J, Rosenau A. *médecine/sciences* 1991; 7 : 138-52.]
- [2. Bursaux E, Matuchansky C. *médecine/sciences* 1993; 9 : 1422.]
- [3. Mignon M. *médecine/sciences* 1995; 11 : 113-8.]
- [4. Marchetti M, et al. *Science* 1995; 267 : 1655-8.]

1. Phillips JH, Gumperz JE, Parham P, Lanier LL. Superantigen-dependent, cell-mediated cytotoxicity inhibited by MHC class I receptors on T lymphocytes. *Science* 1995; 268 : 403-5.

2. Colonna M, Samaridis. Cloning of immunoglobulin-superfamily members associated with HLA-C and HLA-B recognition by human natural killer cells. *Science* 1995; 268 : 405-8.

3. Karlhofer SM, Ribaud RK, Yokoyama WM. MHC class I alloantigen specificity of Ly-49+ IL-2-activated natural killer cells. *Nature* 1992; 358 : 66-70.

4. Richard Y, Galanaud P. Signaux de la coopération T-B et production d'anticorps. *médecine/sciences* 1995; 11 : 691-702.

5. Barinaga M. Researchers find molecules that muzzle killer cells. *Science* 1995; 268 : 367-8.