

Molécules d'adhésion des lymphocytes T : LFA-3 et CD 2

La protéine CD 2 des lymphocytes T interagit avec la molécule membranaire LFA-3 située sur les cellules cibles, les cellules accessoires de la réponse immune, les cellules présentant l'antigène et les cellules de l'épithélium thymique, jouant à ce dernier niveau un rôle dans l'adhésion des thymocytes à l'épithélium. Il existe deux formes moléculaires de la

protéine LFA-3, dérivant très probablement de la traduction de messagers issus de la transcription d'un même gène via des phénomènes d'excisions-épissages alternatifs des exons ; la forme de 29 kDa (kilodaltons) est transmembranaire alors que la forme de 25,5 kDa est entièrement extracellulaire, liée à la membrane par une molécule de phosphatidylinositol

(figure 1). Ce type de liaison à la membrane de protéines extra- ou intracellulaire par l'intermédiaire d'un pont lipidique a été découvert il y a relativement peu de temps, mais ne semble pas rare. La molécule d'activation lymphocytaire Thy-1, par exemple, appartient à cette catégorie. La déduction de la structure protéique des formes de 25,5 et 29 kDa grâce à la détermination de la séquence nucléotidique des ADN complémentaires a permis de conclure que LFA-3 était similaire à son ligand CD 2, tous deux appartenant à la super-famille des immunoglobulines [1-3]. Une liaison entre deux molécules similaires ou identiques évoque la situation des protéines N-CAM traitée dans une mini-synthèse de ce numéro. Dans ce cas aussi, il existe des formes moléculaires multiples dont l'une est liée à la membrane par un pont phosphatidylinositol.

Outre leur rôle dans les contacts intercellulaires, les protéines LFA-3 et CD 2 peuvent se comporter comme des molécules d'activation coopérant avec le récepteur pour l'antigène (complexe TCR) pour transmettre aux lymphocytes un

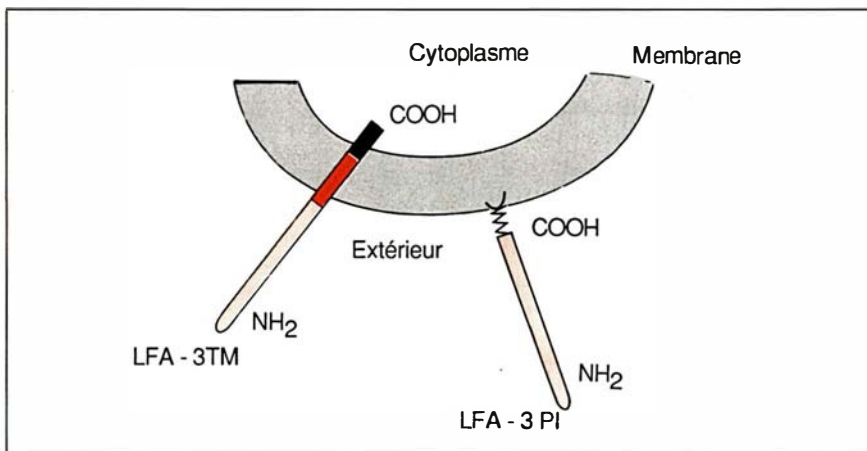


Figure 1. **Formes transmembranaire (TM) et extracellulaire (PI) de LFA-3.** En rose : la partie commune aux deux molécules. En rouge : la partie de la forme transmembranaire qui, également présente au niveau du précurseur de la forme extracellulaire, sera clivée, la partie extracellulaire de la molécule étant alors liée à la membrane par un pont phosphatidylinositol. En noir : la séquence spécifique de la forme transmembranaire. COOH et NH₂ = extrémités carboxy et amino-terminales.

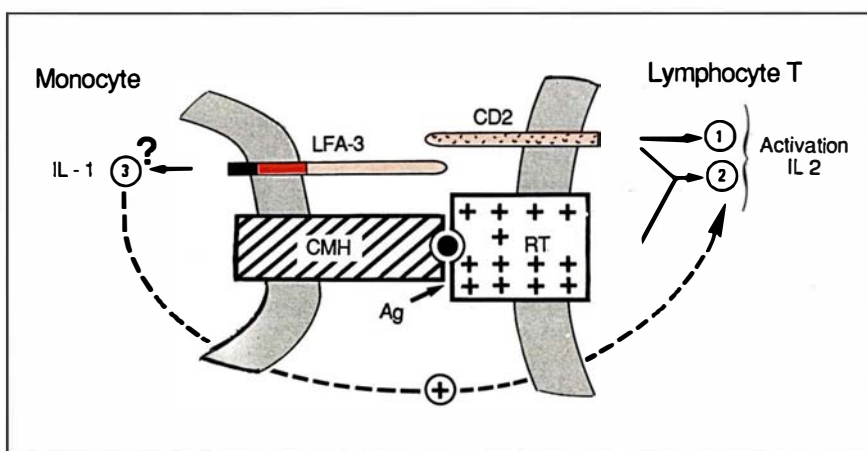


Figure 2. **Rôle du contact LFA-3/CD 2 dans l'activation lymphocytaire.** CMH = molécule du complexe majeur d'histocompatibilité présentant l'antigène (point noir). Ag = antigène. RT = récepteur pour l'antigène des lymphocytes T. Le monocyte présente l'antigène dans le contexte d'une molécule du CMH. Le contact LFA-3/CD 2 active, synergiquement avec le contact entre le complexe CMH-Ag et RT, l'expression par le lymphocyte T d'interleukine 2 et de son récepteur, ainsi que la prolifération. LFA-3 pourrait activer la production d'interleukine 1 par le monocyte, participant ainsi à l'amplification de la réponse lymphocytaire T.

signal de prolifération [1, 4] (figure 2). La stimulation de CD 2 induite par son contact avec LFA-3, plus un autre événement (stimulation du complexe TCR, fixation d'anticorps monoclonaux sur des épitopes particuliers), activerait le lymphocyte T alors que (ces résultats étant beaucoup plus préliminaires) l'agrégation entre elles de molécules LFA-3, telle qu'elle survient au cours d'événements de reconnaissance cellulaire, pourrait provoquer la sécrétion d'interleukine 1 par la cellule présentant l'antigène. L'interleukine 1 stimulant la synthèse des récepteurs de l'interleukine 2 par le lymphocyte T agirait ainsi pour amplifier la réponse des lymphocytes T.

A.K.

1. Breitmeyer JB. Lymphocyte activation: how T cells communicate. *Nature* 1987 ; 329 : 760-1.
2. Seed B. An LFA-3 cDNA encodes a phospholipid linked membrane protein homologous to its receptor. *Nature* 1987 ; 329 : 840-2.
3. Dustin ML, Selvaraj P, Mattaliano RJ, Springer TA. Anchoring mechanisms for LFA-3 cell adhesion glycoprotein at membrane surface. *Nature* 1987 ; 329 : 846-8.
4. Peterson A, Seed B. Monoclonal antibody and ligand binding sites of the T cell erythrocyte receptor (CD 2). *Nature* 1987 ; 329 : 842-3.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■■■ Le gène *p53*, codant pour un oncogène cellulaire, a été trouvé réarrangé dans trois observations d'ostéosarcome sur six étudiées. En revanche, aucune modification de ce gène n'était observée dans 126 autres observations de cancers divers. Le réarrangement était associé dans deux cas à une augmentation de la quantité de protéine *p53*. Il se pourrait donc que l'activation de l'oncogène *p53* soit un événement non exceptionnel dans ce type de cancer, jouant peut-être un rôle déclenchant.

[Masuda H, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 16-9]

Stimulation de la sécrétion d'ACTH et de glucocorticoïdes par l'interleukine 1

La réponse de l'axe « hypothalamo-pituitaire-surrénalien » au stress est connue depuis longtemps : les organismes animaux répondent à un choc endotoxinique, à une agression microbienne ou à un traumatisme par une hypersécrétion de glucocorticoïdes qui peuvent jouer un rôle important dans la résistance au stress, importance dont témoigne la sensibilité des animaux ou des malades déficients en corticoïdes à ces agressions.

Trois équipes viennent de démontrer que l'interleukine 1 (IL-1) était responsable de cette réponse, en agissant uniquement ou principalement au niveau de l'hypothalamus sur la sécrétion de corticolibérine (CRF, *corticotropin-releasing factor*) selon deux d'entre elles [1, 2], et aussi au niveau des cellules corticotropes hypophysaires sur la sécrétion d'ACTH (*adrenocorticotropin hormone*) selon la troisième [3]. Cette dernière équipe rapporte aussi que, à faible concentration, l'IL-1 β stimule la libération par les cellules hypophysaires de thyroïdostimuline (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), d'hormone de croissance (GH, *growth hormone*), de LH (*luteinizing hormone*), et inhibe la sécrétion de prolactine. La cause de ces différences de résultats n'apparaît pas à la lecture des trois articles... tous trois fort convaincants.

Quelle que soit la cible de l'IL-1, qui pourrait d'ailleurs varier selon ses isoformes (IL-1 α et β),

l'hypersécrétion induite de glucocorticoïdes entraîne la formation d'une boucle de rétrocontrôle des effets biologiques de cette interleukine : IL-1, en effet, stimule la sécrétion de CRF et d'ACTH qui sera inhibée par l'augmentation de la sécrétion des glucocorticoïdes ; elle stimule également la réaction inflammatoire et la réponse immunitaire, qui seront elles aussi freinées par les glucocorticoïdes.

L'origine de l'IL-1 intervenant peut-être dans le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire pourrait être les astrocytes et les cellules microgliales, abondantes dans la région de l'éminence médiane de l'hypothalamus et ainsi en bonne situation anatomique pour intervenir sur les cellules productrices de corticolibérine, et, par l'intermédiaire de la circulation portale hypothalamo-hypophysaire, sur les cellules hypophysaires [4].

A. K.

1. Sapolsky R, Rivier C, Yamato G, Plotsky P, Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Science* 1987 ; 238 : 522-4.
2. Berkenbosch F, Oers JV, Del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor — producing neurons in the rat activated by interleukin-1. *Science* 1987 ; 238 : 524-6.
3. Bernton EW, Beach JE, Holaday JW, Smallridge RC, Fein HG. Release of multiple hormones by direct action of interleukin-1 on pituitary cells. *Science* 1987 ; 238 : 519-21.
4. Lumpkin MD. The regulation of ACTH secretion by IL-1. *Science* 1987 ; 238 : 452-4.