



médicine/sciences 1996 ; 12 : 1195-7

LE RÉCEPTEUR T : UNE PHARMACOLOGIE À DÉCOUVRIR

Jean-Gérard Guillet

Une masse de résultats récents a amené les immunologistes à regarder d'une manière nouvelle les mécanismes moléculaires de l'activation et de la différenciation des lymphocytes T. C'est ainsi que l'on sait aujourd'hui que des altérations de la structure du déterminant antigénique reconnu par la cellule T peuvent modifier son activation et, par conséquent, la réponse immune. Le récepteur de l'antigène à la surface des cellules T (TcR pour *T cell receptor*) est devenu un récepteur comme les autres, avec ses ligands agonistes et antagonistes, selon des notions familières aux biochimistes. Cette nouvelle perception de la pharmacologie du TcR pourrait déboucher sur des applications en thérapeutique humaine, ouvrant ainsi une ère nouvelle aux perspectives de modulation de la réponse immunitaire.

Un récepteur comme les autres qui reconnaît un ligand pas comme les autres

La mise en place de l'immunité spécifique dépend pour une large mesure de la dégradation et de l'association des fragments antigéniques aux molécules du complexe majeur

d'histocompatibilité (CMH) [1]. Cette association est rendue spécifique d'une molécule HLA particulière par des résidus constituant les motifs d'ancrage. La reconnaissance des complexes ainsi formés par le TcR nécessite une interaction spécifique avec certains acides aminés de l'épitope T. La formation de ces complexes trimoléculaires (TcR/HLA/fragment antigénique) est le prérequis pour l'activation et l'expansion des cellules T spécifiques.

Jusqu'à ces dernières années, l'approche qui paraissait la plus logique pour intervenir au niveau de la réponse immunitaire spécifique était la construction de peptides ou d'analogues peptidiques capables d'agir au niveau de l'interaction avec les molécules du CMH [2]. La concentration importante de peptides inhibiteurs nécessaire pour arriver à bloquer, *in vivo*, la liaison avec la molécule du CMH concernée, jointe à leur élimination très rapide de la circulation, rend difficile le développement de cette voie en thérapeutique. De nombreuses études actuelles ont pour objet, cependant, d'augmenter l'effet biologique *in vivo* en travaillant avec des analogues peptidiques modifiés.

Dans ce numéro de *médicine/sciences*, D. Hudrisier et J.E. Gairin *et al.* présentent de tous nouveaux concepts

ADRESSE

J.G. Guillet : Cnrs UPR 415, Université Paris 5, IGM, hôpital Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

TIRÉS À PART

J.G. Guillet.

m/s n° 11, vol. 12, novembre 96

qui permettent d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques de modulation de l'activation des lymphocytes T, en utilisant des analogues peptidiques qui agissent, cette fois, au niveau de la molécule du TcR (p. 1198 de ce numéro). L'altération ou, plus exactement, la modification structurale d'un épitope T est capable d'induire un changement phénotypique de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Par cette méthode, le groupe de P. Allen (Saint-Louis, MO, USA) avait réussi à modifier la réponse cellulaire des lymphocytes T, notamment en ce qui concerne leurs capacités prolifératives [3]. Depuis, de nombreuses hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer ce mécanisme qui fait du TcR, un récepteur comme les autres, avec des ligands agonistes et antagonistes qui provoquent des changements dans la nature même de la réponse cellulaire T.

Avidité ou changement de conformation

En continuité avec les idées premières et avec le modèle très récent d'engagement séquentiel des TcR à la surface de la cellule T qui reposent sur la différence d'avidité ou d'affinité du TcR vis-à-vis de ligands modifiés (*m/s n° 7, vol. 11, p. 1055*) [4, 5], C. Janeway et P. Allen ont proposé que les effets observés procéderaient des modifications conformationnelles au niveau du récepteur T lui-même [6, 7], par analogie avec les changements conformationnels induits sur la molécule d'anticorps par l'interaction avec l'antigène. Comme pour la plupart des récepteurs, ce changement de conformation, induit par la liaison du ligand spécifique, pourrait expliquer les résultats obtenus avec des peptides modifiés. Ces changements de conformation du TcR peuvent être directement perçus par la machinerie cellulaire qui reçoit le signal relayé par les différentes parties cytoplasmiques des chaînes associées au TcR : les molécules CD3 $\gamma\delta\epsilon$, la chaîne ζ , sans oublier les protéines co-réceptrices CD4 ou CD8 [8, 9]. La structure même du ligand reconnu par la cellule T (le complexe

peptide/HLA) complique cependant le raisonnement. En effet, depuis quelques années de nombreux travaux ont montré que la liaison du peptide à la molécule HLA induisait aussi, sur cette dernière, des changements conformationnels (mis en évidence grâce à un certain nombre d'anticorps anti-HLA) qui pourraient modifier l'interaction avec les molécules CD8 ou CD4 de la cellule T [10]. Ces modèles doivent cependant tenir compte des résultats récents du groupe de M. Davis (Stanford, CA, USA). En utilisant de nouvelles techniques d'étude des interactions protéines-protéines analysées à l'aide de *biosensors*, ce dernier a montré que les effets biologiques des APL (ligands peptidiques modifiés, *altered peptide ligand*) dépendent d'une modification des paramètres cinétiques régissant la formation du complexe trimoléculaire [11].

Quoi qu'il en soit, le plus intéressant, compte tenu de ces travaux et de ces hypothèses, est certainement la possibilité que les peptides modifiés puissent jouer un rôle dans le développement et la différenciation des lymphocytes T. Des résultats récents suggèrent, en effet, que les cellules T naïves peuvent être différenciellement sensibilisées *in vivo* par des variants du même ligand peptidique ; une stimulation faible pourrait conduire à une différenciation vers des cellules de type Th2 et une stimulation plus forte à une différenciation de type Th1 [12]. Cependant, c'est certainement au niveau du maintien de la mémoire immunitaire que les mécanismes de modulation de la réponse par les peptides modifiés pourraient être principalement impliqués. En effet, Janeway a récemment rapporté que les cellules T naïves peuvent proliférer après contact avec un peptide modifié ou non, alors que les cellules T mémoires ne peuvent être stimulées et proliférer qu'au contact du peptide agoniste. On peut donc supposer que l'incapacité du peptide antagoniste d'induire ces changements conformationnels, aussi bien au niveau du HLA que du TcR, ne permet pas l'interaction avec les co-récepteurs nécessaires à la stimulation optimale des cellules T mémoires.

Transmission du signal et APL

Aujourd'hui, les événements moléculaires qui sont responsables de ce mécanisme d'antagonisme ne sont pas encore précisément connus. On sait, cependant, que les événements les plus précoces de l'activation cellulaire, notamment l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire, semblent être profondément inhibés par les complexes formés à partir d'analogues antagonistes. De la même façon, l'hydrolyse des phospho-inositides semble être aussi complètement inhibée par les peptides antagonistes [13].

La transmission du signal *via* le TcR n'est pas un mécanisme en tout ou rien mais plutôt une série d'événements moléculaires et cellulaires responsables de l'activation de la cellule T [8]. Les peptides antagonistes pourraient donc interférer au niveau de cette cascade de signaux entre les événements membranaires précoces et les événements biochimiques intracellulaires plus tardifs, impliquant la phosphorylation des chaînes CD3 $\gamma\delta\epsilon$ et la chaîne CD3 ζ . La présentation simultanée du peptide antagoniste et du ligand nominal à la surface de la cellule présentatrice, pourrait induire la formation de complexes oligomériques composés de molécules du CMH contenant l'antagoniste et de molécules du CMH contenant l'antigène lui-même ; ces oligomères seraient incapables de délivrer les signaux intracellulaires nécessaires à l'activation de la cellule T.

Un concept a émergé récemment découlant directement du phénomène d'antagonisme, celui d'agoniste partiel, bien connu en pharmacologie des récepteurs. Dans ce cas, un analogue peptidique est capable d'induire une partie des signaux nécessaires à l'activation cellulaire. En fait, les agonistes partiels délivreraient un signal *via* le TcR alors qu'un antagoniste, au contraire, ne permettrait la délivrance d'aucun signal. Au contact d'un agoniste partiel, le TcR répondrait par la phosphorylation des chaînes CD3 $\gamma\delta\epsilon$ en l'absence de toute phosphorylation de la chaîne CD3 ζ . L'ensemble de ces nouveaux concepts permet de

relier les phénomènes d'antagonismes *via* le complexe TcR-CD3 à certains des mécanismes d'anergie induite au niveau des cellules T [13].

Conclusion

Bien que globalement différentes, les potentialités d'induction de la tolérance des antagonistes et des agonistes partiels pourraient avoir de très importantes implications en pathologie humaine, concernant la modulation des réponses immunitaires immunodominantes ainsi que la compréhension des mécanismes de tolérance. Il ne fait aucun doute que les possibilités pharmacologiques de ce nouveau type de ligand qui pourraient dans un futur proche concerner les analogues non peptidiques, devraient permettre d'envisager la manipulation *in vivo* du système immunitaire, notamment dans le cadre des maladies auto-immunes. Ces analogues pourraient agir comme des inhibiteurs spécifiques et, de ce fait, leur utilisation nécessite une

connaissance exacte des déterminants cibles de la maladie ■

RÉFÉRENCES

1. Amigorena S. Transport intracellulaire des molécules de classe II du CMH. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 661-8.
2. Guillet JG, Lai MZ, Briner TJ, Smith JA, Gefter ML. Interaction of peptide antigens and class II major histocompatibility complex antigens. *Nature* 1986 ; 324 : 260-2.
3. Evavold BD, Allen B. Separation of IL-4 production from Th cell proliferation by an altered T cell receptor ligand. *Science* 1991 ; 252 : 1308-10.
4. Germain RN, Levine EH, Madrenas J. The T cell receptor as a diverse signal transduction machine. *Immunologist* 1995 ; 3/4 : 113-21.
5. Valitutti S, Lanzavecchia A. A serial triggering model of TcR activation. *Immunologist* 1995 ; 3/4 : 122-4.
6. Janeway CA, Dinzani U, Portoles P, Rath S, Reich EP, Rojo J, Yagi J, Murphy DB. Cross-linking and conformational change in T cell receptors. Role in activation and in repertoire selection. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1989 ; 54 : 657-65.
7. Kersh CJ, Allen PM. Essential flexibility in the T-cell recognition of antigen. *Nature* 1996 ; 380 : 495-8.
8. Hivroz C, Le Deist F, Fischer A. Le déficit en tyrosine kinase ZAP-70 : un modèle de déficit immunitaire héréditaire pour l'analyse de l'activation et de la différenciation des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 268-72.
9. Vignali DAA, Carson RT, Chang B, Mittler RS, Strominger JL. The two membrane proximal domains of CD4 interact with the T cell receptor. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 2097-107.
10. Hlavac F, Connan F, Hoebeke J, Guillet JG, Choppin J. Direct detection of peptide-dependent HLA variability by surface plasmon resonance. *Mol Immunol* 1996 ; 33 : 573-82.
11. Lyons DS, Lieberman SA, Hampl J, Boniface JG, Chien YH, Berg LJ, Davis MM. A TcR binds to antagonist ligands with lower affinities and faster dissociation rates than to agonists. *Immunity* 1996 ; 5 : 53-61.
12. Pfeiffer C, Stein J, Southwood S, Ketelaar H, Sette A, Bottomly K. Altered peptide ligands can control CD4 T lymphocyte differentiation *in vivo*. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 1569-74.
13. Sloan-Lancaster J, Allen PM. Altered peptide ligand-induced partial T cell activation : molecular mechanisms and role in T cell biology. *Annu Rev Immunol* 1996 ; 14 : 1-27.