

## PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1996

**Peter C. Doherty, Rolf M. Zinkernagel**

### **La restriction de la réponse immunitaire par le complexe majeur d'histocompatibilité**

**Vincent Lotteau**

**NOBEL 96**

Peter C. Doherty est né en 1940 en Australie. Vétérinaire de formation, il partit faire son PhD à Edimbourg et revint à Canberra en 1972 comme professeur au John Curtin School of Medical Research. Il y accueillit Rolf Zinkernagel en 1973, venu pour terminer sa thèse de sciences. Il s'expatria une première fois aux États-Unis en 1975, nommé professeur associé à l'Institut Wistar à Philadelphie (PA). Entre 1982 et 1988, il dirigea le département de pathologie expérimentale du John Curtin School of Medical Research à Canberra. Puis il retourna aux États-Unis diriger le département d'immunologie du St. Jude Children's Research Hospital à Memphis (TN, USA) où il est professeur de pathologie et de pédiatrie.

Rolf Zinkernagel est né en 1944 à Bâle, en Suisse. Après des études médicales à Bâle (Suisse), il partit en Australie comme stagiaire doctoral. De 1976 à 1979, il travailla à l'Institut de recherche Scripps à La Jolla (CA, USA), puis revint comme professeur associé dans le département de pathologie de l'hôpital universitaire de l'université de Zürich (Suisse). Depuis 1992, il dirige l'Institut d'Immunologie à l'université de Zürich.

Peter C. Doherty et Rolf Zinkernagel ont reçu en 1995 le prix Lasker de recherche médicale.

Le prix Nobel de physiologie et de médecine 1996 a été attribué à Peter Doherty et à Rolf Zinkernagel pour avoir découvert comment le système immunitaire reconnaît les cellules infectées par un virus. Les travaux pour lesquels les lauréats viennent d'être primés ont été effectués entre 1973 et 1975 au John Curtin School of Medical Research (Canberra, Australie). P.C. Doherty (33 ans) y était en poste depuis peu lorsque R.M. Zinkernagel (30 ans) y arriva en stage postdoctoral. Tous deux portaient un intérêt particulier aux maladies infectieuses et spécialement à l'infection causée par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) chez la souris. L'infection par le LCMV est généralement anodine mais elle peut être mortelle si le virus est injecté directement dans le cerveau. Cependant, la mort n'est pas causée par le virus lui-même mais elle est la conséquence de la réponse immunitaire cytotoxique dirigée contre le virus. C'est en étudiant le contrôle génétique de la réponse immunitaire anti-LCMV que Zinkernagel et Doherty ont découvert la fonction du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, H-2 chez la souris et HLA chez l'homme). L'histoire du CMH avait déjà près de 50 ans lorsque son rôle physiologique, indépendamment de son rôle « artificiel » en transplantation, fut découvert.

Les mécanismes de résistance et de susceptibilité d'un organisme à des agents pathogènes divers sont étudiés depuis plus de 90 ans. Progressivement, les immunologistes ont découvert que la réponse immunitaire est influencée par des facteurs héréditaires, que ces facteurs sont nombreux et que leur influence respective est complexe. Les pionniers des études génétiques de la réponse immunitaire furent sans doute B. Benacerraf et H.O. McDevitt dans les années 1960. En immunisant des souris avec des polypeptides de synthèse (ceux-ci étant utilisés comme source d'antigène à structure simple) il fut possible d'identifier des lignées murines bonnes et mauvaises répondeuses sur la base de la production d'anticorps. Il est alors apparu que la réponse anticorps était sous la dépendance d'un ou plusieurs gènes autosomiques dominants que McDevitt dénomma gènes *Ir-1* pour *immune response-1 gene*. Indépendamment de leur fond génétique, toutes les lignées de souris portant le même haplotype H-2 développaient le même type de réponse à ces antigènes simples. Cela suggérait que les gènes *Ir-1* étaient génétiquement liés au complexe H-2.

A la suite de cette observation de nombreux laboratoires se lancèrent dans l'étude systématique du locus *Ir* et de sa liaison avec le complexe H-2. Cela permit de localiser le locus *Ir* à l'intérieur

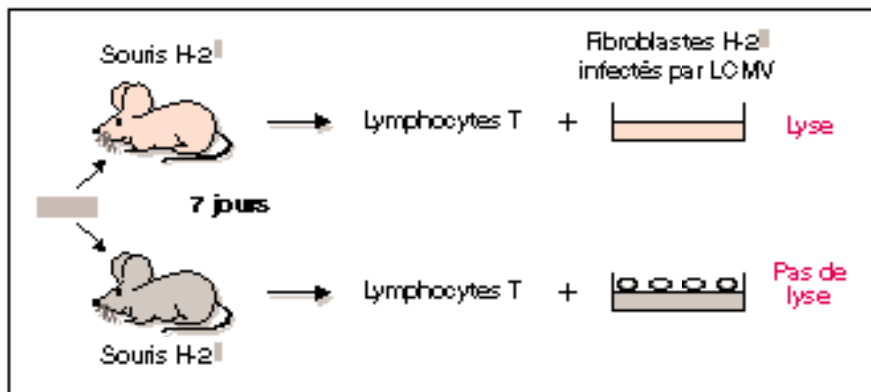


Figure 1. **Démonstration que les lymphocytes T cytotoxiques anti-LCMV doivent porter l'haplotype H-2<sup>k</sup> pour tuer des fibroblastes infectés d'haplotype H-2<sup>k</sup>.** Le virus LCMV est injecté par voie intracérébrale à des souris d'haplotypes H-2 différents. Sept jours après l'infection, on isole les lymphocytes T de chacune des souris et on les met en présence d'une culture de fibroblastes infectés par le même virus et d'haplotype H-2<sup>k</sup>. Ceux-ci ne sont lysés que par les lymphocytes T des souris également d'haplotype H-2<sup>k</sup>.

du complexe H-2 (dans la région I) et de démontrer que de nombreux gènes *Ir* contrôlaient la réponse immunitaire à des antigènes, que ceux-ci fussent des polypeptides de synthèse ou des antigènes à structure complexe comme des protéines. L'existence même des gènes *Ir* fut étendue à tous les mammifères étudiés. Dans le même temps, les gènes de classe II du CMH étaient décrits et localisés dans cette même région I. Se posait alors la question cruciale: les gènes *Ir* contrôlant la réponse immunitaire et les gènes de classe II du CMH

sont-ils les mêmes? En d'autres termes, la réponse immunitaire est-elle restreinte par le CMH? Le concept de la restriction de la réponse immunitaire par le CMH était posé mais loin d'être admis. Il fut imposé quelques années plus tard par Zinkernagel et Doherty et les données accumulées sur les gènes *Ir* furent réinterprétées à la lumière de leurs résultats: l'unicité des gènes *Ir* et des gènes du CMH était désormais montrée et acceptée. Les expériences de Zinkernagel et Doherty pouvaient être interprétées sans a

*priori* sur l'identité des gènes *Ir* et du CMH car le contrôle de la réponse cytotoxique par les gènes *Ir* n'avait pas encore été démontré. Il fallait pourtant avoir présumé de leur identité pour réaliser de telles expériences. Dans une première série d'expériences, Zinkernagel et Doherty injectèrent le LCMV à des souris par voie intracérébrale (figure 1). La capacité des lymphocytes T spléniques de tuer *in vitro* des fibroblastes infectés par le même virus fut évaluée 7 jours après l'injection. Dans ces conditions, ils observèrent que des fibroblastes d'haplotype H-2<sup>k</sup> n'étaient lysés que lorsque les lymphocytes T provenaient des lignées de souris également d'haplotype H-2<sup>k</sup>. Cela indiquait que la cytotoxicité lymphocytaire, comme la coopération T-B et la stimulation des lymphocytes T par les macrophages démontrées peu de temps auparavant, avait besoin pour s'exprimer d'une compatibilité H-2 entre cibles et effecteurs [1].

Zinkernagel et Doherty se sont ensuite demandé si la compatibilité H-2 entre les lymphocytes T et les cellules cibles était suffisante pour que la lyse puisse s'effectuer. Si tel était le cas, une souris hétérozygote H-2<sup>k/b</sup> devait produire des lymphocytes T cytotoxiques anti-LCMV capables de reconnaître des cellules infectées H-2<sup>k/k</sup> et H-2<sup>b/b</sup>. Or, dans leurs expériences de transfert de lymphocytes décrites dans la figure 2, Zinkerna-

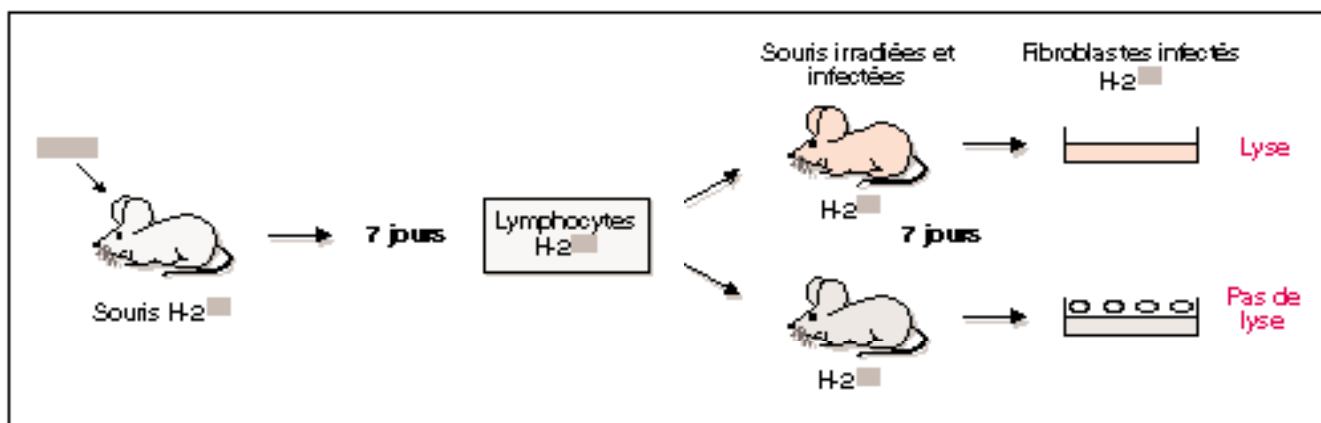


Figure 2. **Les souris hétérozygotes produisent deux populations différentes de lymphocytes T anti-LCMV.** Le LCMV est injecté par voie intracérébrale à des souris hétérozygotes H-2<sup>k/b</sup>. Les lymphocytes T H-2<sup>k/b</sup> ainsi produits sont restimulés *in vivo* dans une seconde souris H-2<sup>k/k</sup> ou H-2<sup>b/b</sup> irradiée et infectée par le même virus. Lorsque la restimulation se fait dans une souris H-2<sup>k/k</sup>, les lymphocytes H-2<sup>k/b</sup> reconnaissant le LCMV dans le contexte H-2<sup>k</sup> sont activés et peuvent lyser les cibles H-2<sup>k/k</sup> *in vitro*. Les lymphocytes T reconnaissant le LCMV dans le contexte H-2<sup>b</sup> ne sont pas activés. Lorsque la restimulation se fait dans une souris H-2<sup>b/b</sup>, les lymphocytes T H-2<sup>k/b</sup> reconnaissant le LCMV dans le contexte H-2<sup>b</sup> sont activés mais ils ne peuvent pas lyser les cibles H-2<sup>k/k</sup> *in vitro*. Les lymphocytes T reconnaissant le LCMV dans le contexte H-2<sup>k</sup> ne sont pas activés et n'ont pas d'activité cytotoxique *in vitro* contre des cibles H-2<sup>k</sup>. Zinkernagel et Doherty proposèrent à partir de cette expérience que les lymphocytes T cytotoxiques possèdent un ou deux récepteurs leur permettant de reconnaître à la fois l'antigène et le CMH.

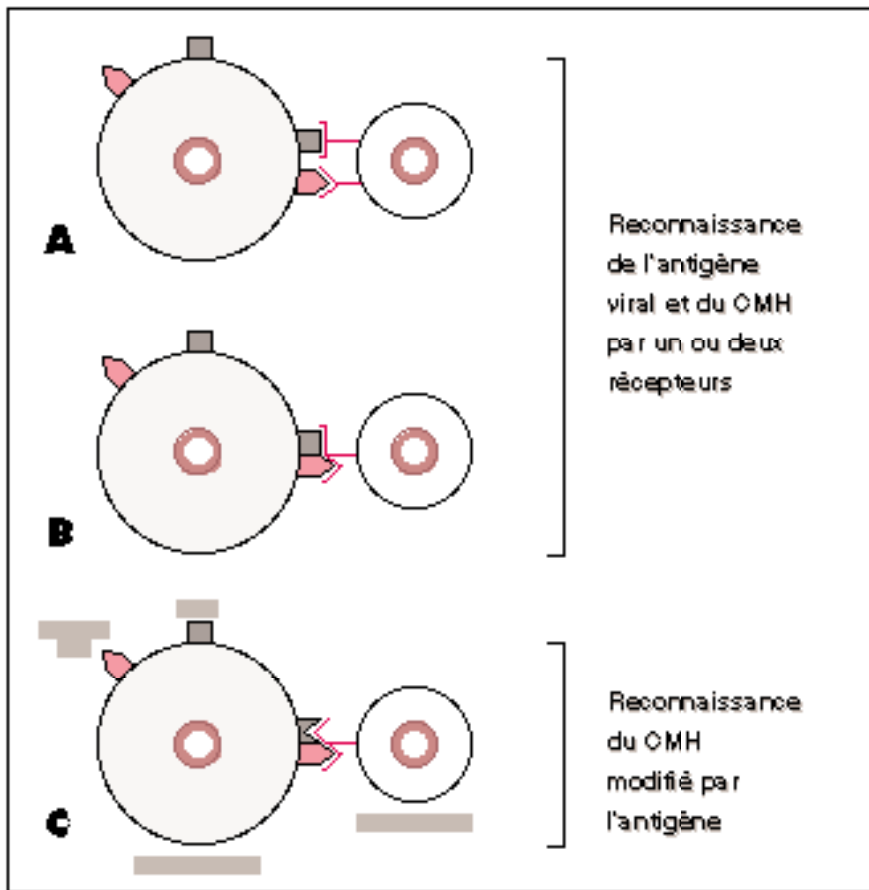


Figure 3. Mécanismes de reconnaissance des cellules infectées par un virus proposés par Zinkernagel et Doherty en 1974. Soit le lymphocyte T reconnaît l'antigène viral et le CMH comme deux entités isolées (A) ou regroupées (B) (dual recognition hypothesis) ; soit le lymphocyte T reconnaît le complexe H-2 modifié par interaction avec l'antigène viral (C) (self-altered hypothesis).

gel et Doherty montrèrent que les souris hétérozygotes produisent deux populations de lymphocytes T anti-LCMV, une population reconnaissant le LCMV dans le contexte H-2<sup>k</sup>, l'autre population reconnaissant le LCMV dans le contexte H-2<sup>b</sup>. Il n'y a pas de lymphocytes reconnaissant le LCMV dans les deux contextes H-2<sup>k</sup> et H-2<sup>b</sup>. Forts de cette observation, ils conclurent que les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent à la fois un antigène viral (le non-soi) et le CMH des cellules stimulantes et des cellules cibles (le soi) [2]. Ils suggèrent que les lymphocytes T cytotoxiques anti-LCMV avaient un récepteur leur permettant, soit de reconnaître l'antigène viral et le complexe H-2 comme deux entités (*dual recognition hypothesis*), soit de reconnaître le complexe H-2 modifié par une interaction avec l'antigène viral (*self-altered hypothesis*) (figure 3). Les gènes H-2 impli-

qués dans la cytotoxicité furent localisés plus tard dans la région de classe I. Un peu plus tard, il était montré que des lymphocytes cytotoxiques pouvaient reconnaître des antigènes mineurs d'histocompatibilité dans le contexte du CMH. Cette époque marquait la fin du mystère des gènes *Ir* liés au CMH : certaines combinaisons antigène-CMH ne sont pas reconnues par les lymphocytes T et conduisent à un phénotype non répondeur. Les gènes *Ir* sont donc les gènes du CMH et les produits des gènes *Ir* sont les molécules du CMH. Le rôle physiologique du CMH était découvert : il fournit le contexte moléculaire en l'absence duquel les lymphocytes T sont incapables de reconnaître un antigène. Le fait que les lymphocytes T doivent reconnaître à la fois le CMH et l'antigène restreint leur spécificité. La réponse immunitaire est donc restreinte par le CMH. C'est

ce principe de restriction de la réponse immunitaire par le CMH que Zinkernagel et Doherty ont dévoilé en 1974. Depuis, la découverte de Zinkernagel et Doherty a été clarifiée par la démonstration que le rôle du CMH-I dans la réponse cytotoxique était en fait de transporter à la surface des cellules infectées des fragments peptidiques provenant des protéines virales [3, 4].

La découverte de Zinkernagel et de Doherty a eu un impact immédiat sur le monde de l'immunologie. Le CMH devint le centre d'intérêt des immunologistes et en quelques années il était démontré que seuls les lymphocytes T reconnaissant le CMH peuvent se différencier et se multiplier dans l'organisme. On en arriva vite à la notion selon laquelle, pour distinguer le soi du non-soi, le système immunitaire apprend d'abord à reconnaître le soi (*m/s n° 10, vol. 4, p. 656*) [5]. La découverte de Zinkernagel et de Doherty a ouvert des horizons nouveaux dans tous les domaines fondamentaux et cliniques de l'immunologie qu'il s'agisse de la vaccination, de la transplantation, de l'auto-immunité, de la lutte contre les cancers, des maladies infectieuses ou inflammatoires. Le principe fondamental de la restriction de la réponse immunitaire par le CMH énoncé par les lauréats du prix Nobel 1996 est à la base du développement de l'immunologie moderne ■

1. Zinkernagel RM, Doherty PC. Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic and semiallogenic system. *Nature* 1974; 248: 701-2.
2. Zinkernagel RM, Doherty PC. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 1974; 251: 547-8.
3. Bahram S. Transporteurs de peptides et présentation de l'antigène. *médecine/sciences* 1993; 9: 1204-13.
4. Lotteau V. Présentation des antigènes : qui présente quoi ? *médecine/sciences* 1995; 11: 659-60.
5. Kahn A. Production, translocation et présentation du soi peptidique. *médecine/sciences* 1992; 8: 58-60.

**Vincent Lotteau**

Inserm U. 391, avenue du Professeur-Léon-Bernard, 35013 Rennes Cedex, France.