

# Les lymphocytes T

## Introduction

Ce chapitre explique l'origine et la différenciation des lymphocytes T depuis la MO jusqu'à la sortie du thymus.

Durant cette différenciation les précurseurs lymphocytaires T acquièrent un récepteur de surface spécifique de l'antigène (TCR). La structuration finale du TCR dépendant des hasards des recombinaisons de l'ADN, plusieurs étapes de reconnaissance des TCR par des Ag du soi s'effectuent dans le thymus.

Ces étapes appelées **sélections** visent à conserver un répertoire de lymphocytes T capables de reconnaître un grand nombre d'Ag extérieurs et de survivre en périphérie (sélection positive) mais ne reconnaissant pas les Ag du soi (sélection négative).

A côté des lymphocytes  $T\alpha\beta$  dits conventionnels on décrit des lymphocytes  $T\gamma\delta$  et les lymphocytes NKT ayant des fonctions et un développement différents

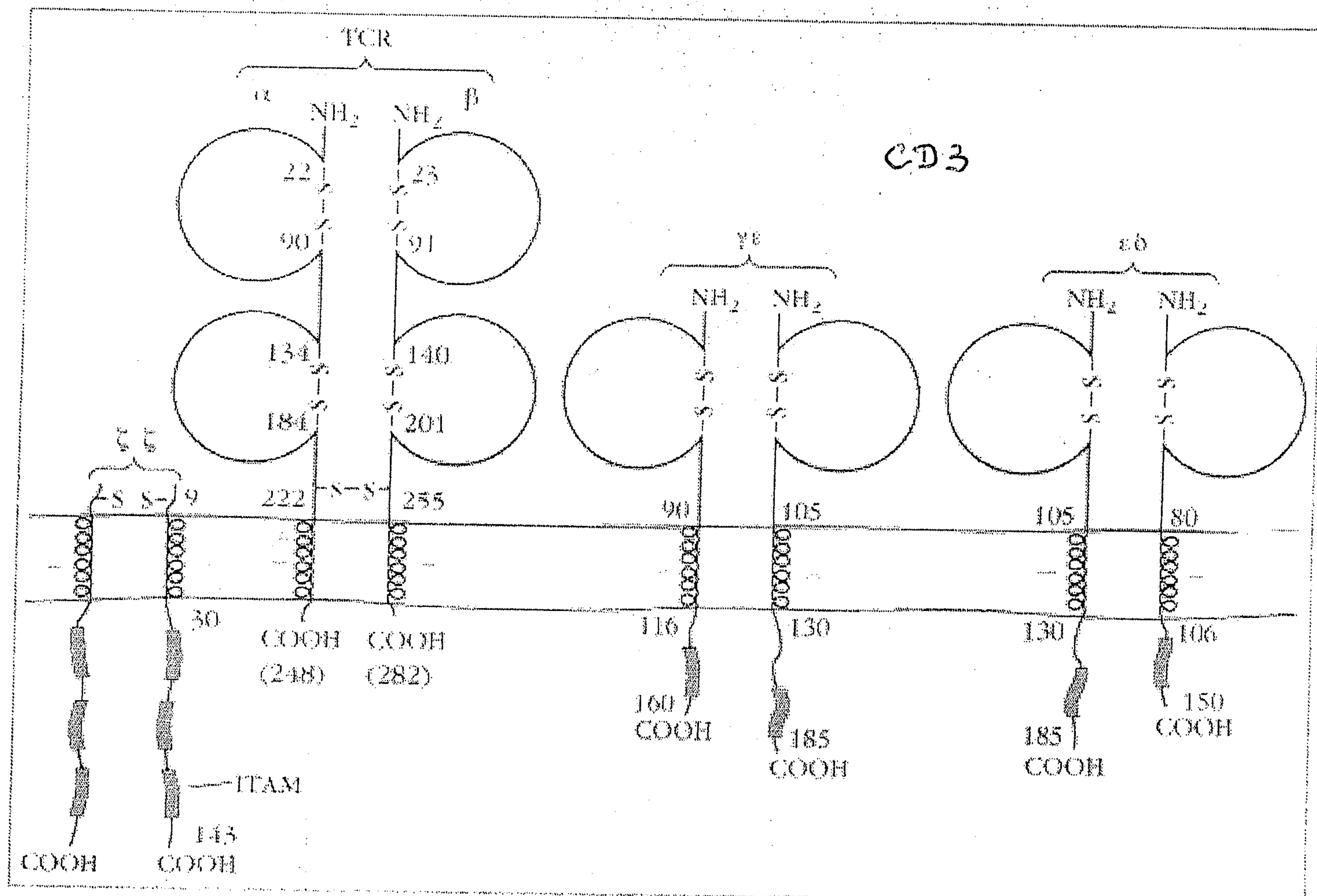
## Le récepteur T pour l'antigène (T-cell receptor ou TCR)

### Le TCR du lymphocyte T mature

Le lymphocyte T reconnaît via son TCR des peptides antigéniques présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le TCR des lymphocytes T CD4 reconnaît des peptides de 12 à 25 acides aminés présentés par les CMH de classe II des cellules présentatrices d'Ag (CPA). Ces peptides proviennent de la dégradation intra cellulaire de protéines extracellulaires.

Le TCR des lymphocytes T CD8 reconnaît des peptides de 9 acides aminés présentés par les CMH de classe I, présents sur toutes les cellules de l'organisme. Ces peptides sont d'origine intra-cellulaire.

## CD3 : le module de transduction de signal du TCR



### Structure du complexe TCR - CD3

Il est important de distinguer le TCR proprement dit, permettant la reconnaissance de l'antigène, du complexe TCR-CD3 qui assure la transduction d'un signal d'activation dans le lymphocyte suite à cette reconnaissance

### Module de reconnaissance - le TCR

On distingue deux types de TCR en fonction des chaînes qui le constituent : TCR  $\alpha\beta$  et TCR  $\gamma\delta$ .

Ces derniers représentent un type de lymphocyte T particuliers minoritaires dans le sang circulant (<10 % des lymphocytes T). Les TCR ont une structure de type « immunoglobulin like » et sont composés d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  comportant chacune un domaine variable et un domaine constant.

Chaque TCR est différent d'un lymphocyte T à l'autre, les différences étant liées à des modifications dans les régions variables des chaînes qui le composent. Ces deux chaînes sont reliées par un pont disulfure. La partie intracytoplasmique (COOH terminale) du TCR est courte

## Organisation des gènes du TCR

Gene	Chromosome location	No. of gene segments			
		V	D	J	C
$\alpha$ Chain	14	50		70	1
$\delta$ Chain*	14	3	3	3	1
$\beta$ Chain†	7	57	2	13	2
$\gamma$ Chain‡	7	14		5	2

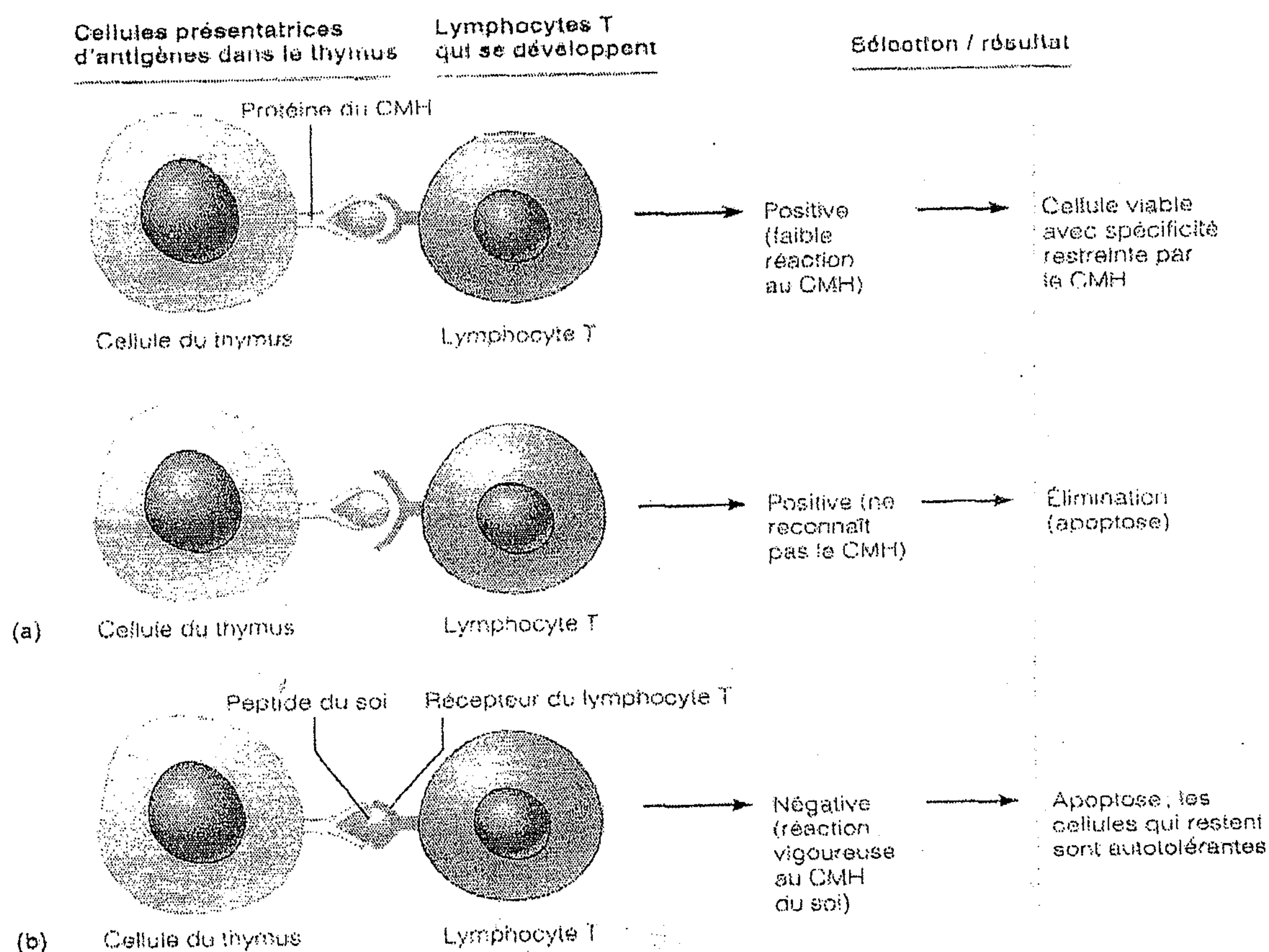
\*The  $\delta$ -chain gene segments are located between the  $V_{\alpha}$  and  $J_{\alpha}$  segments.  
 †There are two repeats, each containing 1  $D_{\beta}$ , 6 or 7  $J_{\beta}$  and 1  $C_{\beta}$ .  
 ‡There are two repeats, each containing 2 or 3  $J_{\gamma}$  and 1  $C_{\gamma}$ .

SOURCE: Data from PAH Moss et al, 1992, *Annu. Rev. Immunol.* 10:71.

## Sélection des lymphocytes T dans le thymus

- Lors de la sélection positive, seuls les lymphocytes T qui sont capables de reconnaître le CMH du soi (lié ou non à un peptide) sont autorisés à continuer leur maturation. Ceux qui échouent sont voués à mourir par apoptose.

- La sélection négative retient les lymphocytes T qui font preuve d'autotolérance. Ceux qui réagissent trop vigoureusement au CMH sont rejetés et détruits.



## Le développement lymphocytaire T

Le passage dans le thymus permet aux précurseurs lymphoïdes de se développer pour donner naissance à des lymphocytes T matures dit «naïfs».

La production journalière est estimée à environ  $10^8$  lymphocytes par jour.

Lors de ce développement, les lymphocytes immatures appelés thymocytes subissent un certain nombre de modifications phénotypiques.

A l'instar de ce qui se passe dans la MO pour les lymphocytes B, les gènes codant pour les chaînes du TCR se réarrangent, aboutissant à la formation d'un pré-TCR puis d'un TCR mature permettant aux thymocytes d'interagir avec les autres cellules du thymus (cellules épithéliales et cellules dendritiques), le but final étant de produire des lymphocytes T susceptibles de reconnaître des Ag extérieurs et ne réagissant pas avec des Ag du soi.

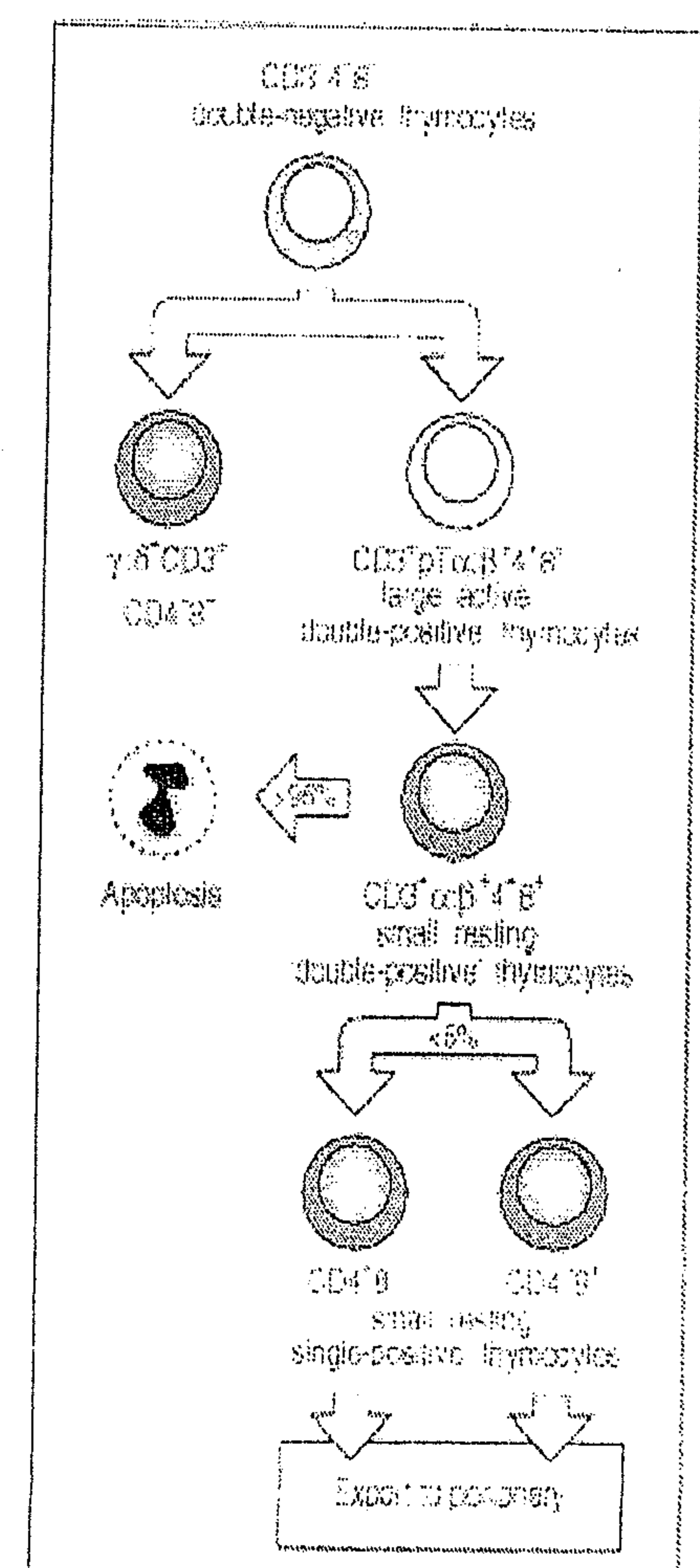
## Les différents thymocytes

La maturation des thymocytes est caractérisée par une intense prolifération en réponse notamment à la synthèse intrathymique d'interleukine 7 et par des phénomènes de mort/survie cellulaire sous la dépendance de signaux transmis par le TCR.

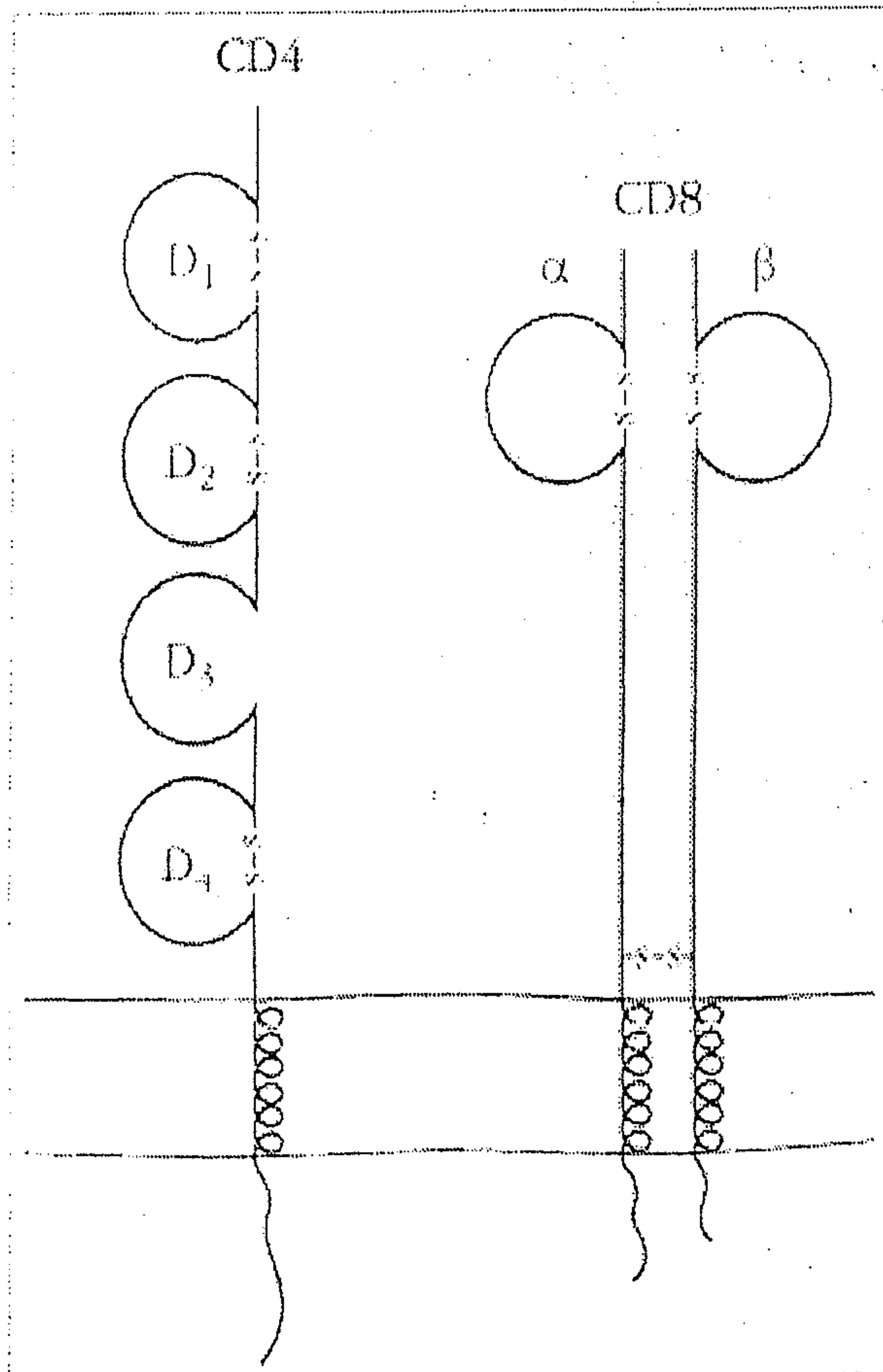
En fonction du degré de maturation on distingue plusieurs stades de maturation thymocytaire

## Les principaux stades de développement des thymocytes

- **Thymocytes multipotents ou DN1 (Double négatif, ie :  $CD4^-/CD8^-$ )**: ces cellules peuvent donner naissance à des lymphocytes T, des lymphocytes NK et des cellules dendritiques
- **Thymocytes pro T ou DN2**: ces cellules peuvent donner naissance à des lymphocytes T et des lymphocytes NK mais n'ont plus le potentiel de se différencier en cellules dendritiques
- **Thymocytes DP (Double positifs, ie :  $CD4^+/CD8^+$ )**: il s'agit du premier stade exprimant le complexe TCR CD3
- **Thymocytes SP (Simple positifs, ie :  $CD4^+/CD8^-$  ou  $CD4^-/CD8^+$ )**. Ces cellules ont passé l'étape de sélection négative et ont perdu soit le CD4 soit le CD8

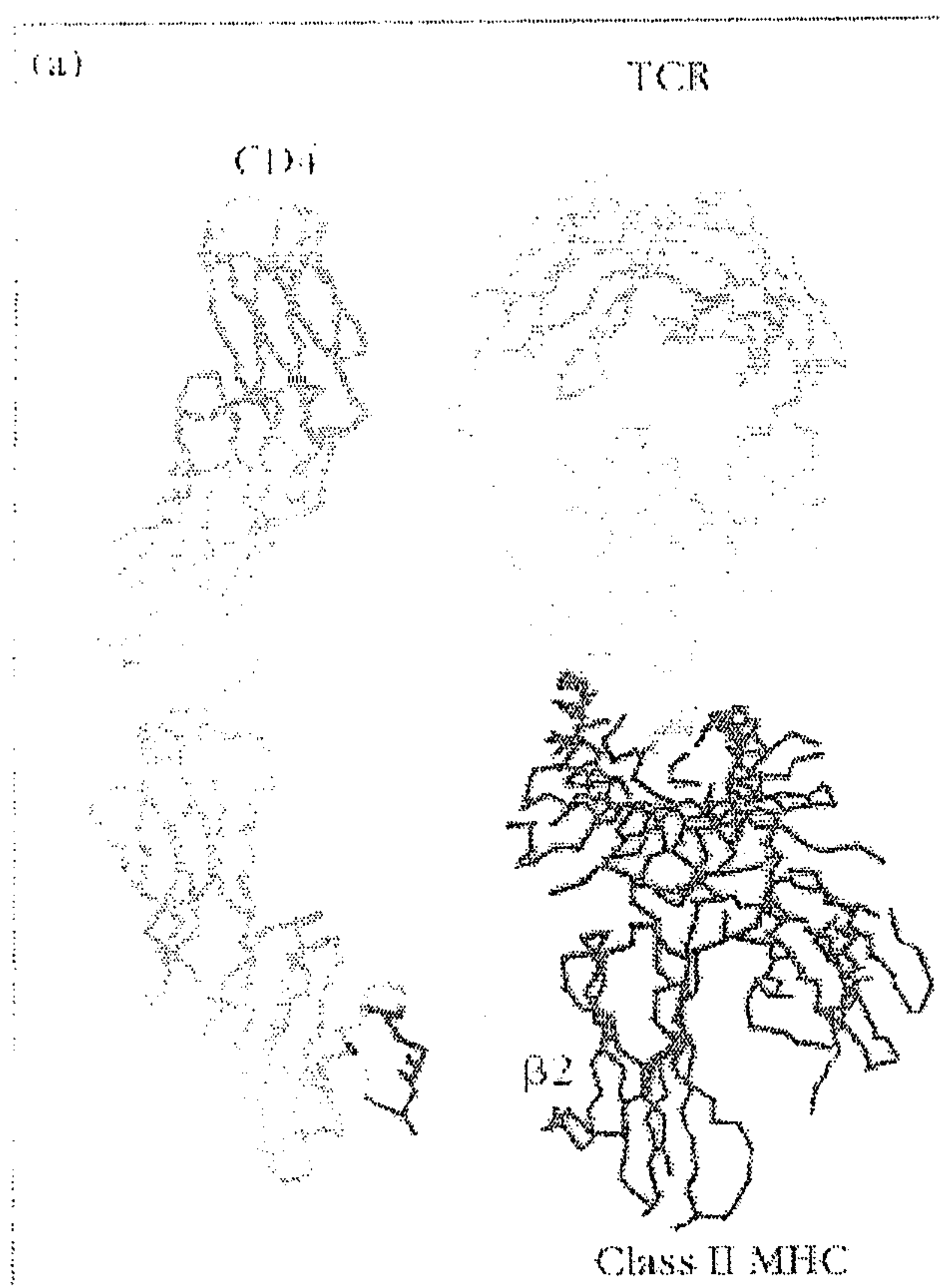


## CD4 et CD8



- Membres de la superfamille des Ig
- CD4 : monomère
- CD8 : homo- ou hétérodimère
- CD4 : lymphocytes T<sub>h</sub>; interaction avec CMH II
- CD8 : lymphocytes T<sub>c</sub>; interaction avec CMH I

## CD4 et CMH II



Le CD4 se lie à une portion *non polymorphique* de la chaîne b du CMH II à distance du site d'interaction avec le TCR

## Double rôle de CD4 et CD8

- CD4 et CD8 augmentent jusqu'à 100 fois l'affinité globale de l'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH
- En outre, via leur domaine intracytoplasmique ils activent directement des systèmes de transduction de signal à l'intérieur de la cellule

## Réponses lymphocytaires T

- Deux types de réponses après interaction avec l'antigène en périphérie
  - différenciation auxiliaire (lymphocytes CD4<sup>+</sup>)
    - sécrétion de cytokines et expression membranaire de ligands favorisant l'activation d'autres types cellulaires
      - lymphocytes B, lymphocytes T cytotoxiques, macrophages, cellules NK, etc.
  - différenciation cytotoxique (lymphocytes CD8<sup>+</sup>)

## Réponses auxiliaires

- Après activation par l'antigène, le lymphocyte auxiliaire CD4<sup>+</sup> subit une « superspécialisation » selon le type de cellule qu'il va « aider »
  - aide aux lymphocytes B et à la production d'anticorps : lymphocytes auxiliaires Th2
  - aide aux lymphocytes T cytotoxiques, aux NK et aux macrophages : lymphocytes auxiliaires Th1

## Lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th1 et Th2

Ils se distinguent

fondamentalement

par le type de cytokines

qu'ils sécrètent et

par leurs fonctions

Cytokine/function	Th1	Th2
Cytokine secretion		
IL-2	+	-
IFN- $\gamma$	++	-
TNF- $\beta$	++	-
GM-CSF	++	-
IL-3	++	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-10	-	-+
IL-13	-	-+
Functions		
Help for total antibody production	+	++
Help for IgE production	-	++
Help for IgG2a production	++	+
Eosinophil and mast-cell production	-	++
Macrophage activation	++	-
Delayed-type hypersensitivity	++	-
T <sub>H</sub> -cell activation	++	-

## **Polarisation de certaines réponses immunitaires**

- Dans certains cas, la réponse immunitaire est polarisée, c'est-à-dire qu'elle va se caractériser surtout par une production d'anticorps avec peu d'activation de cellules cytotoxiques et de macrophages ou vice-versa
- C'est le type de lymphocyte T auxiliaire qui va déterminer la polarisation de la réponse

## **Contrôle réciproque des réponses Th1 et Th2**

- Les cytokines de type Th1 (IFN- $\gamma$ ) inhibent le développement de réponses de type Th2 et les réponses humorales elles-mêmes et les cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10, IL-13) inhibent le développement des réponses de type Th1 et les cellules cytotoxiques elles-mêmes

## **Qu'est ce qui détermine que le lymphocyte T CD4+ va devenir Th1 ou Th2?**

- Le « climat » cytokinique au moment de la première interaction avec l'antigène
- Le type de cellule présentatrice d'antigène responsable de la première activation
  - cellule dendritique : souvent Th1
  - lymphocyte B : souvent Th2

## **Les autres lymphocytes T : lymphocytes T $\gamma\delta$ , lymphocytes NKT**

A côté des lymphocytes T  $\alpha\beta$  « classiques » on distingue d'autres populations de lymphocytes T, les lymphocytes T  $\gamma\delta$  et les lymphocytes NKT. Ces lymphocytes ont une ontogénie différente et surtout une diversité beaucoup plus restreinte.

### **Les lymphocytes T $\gamma\delta$**

La plupart des lymphocytes T  $\gamma\delta$  matures ont un phénotype double-négatif DN CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup>, ou simple positif SP CD8<sup>+</sup>, ou exceptionnellement SP CD4<sup>+</sup>.

Pendant l'ontogénie, les lymphocytes T  $\gamma\delta$  ne passent pas par les mêmes étapes de différenciation intrathymique et la dichotomie  $\alpha\beta/\gamma\delta$  se produit précocement au cours de l'ontogénie T.

La répartition tissulaire des lymphocytes T  $\gamma\delta$  après leur sortie du thymus est différente de celle des lym  $\gamma\delta$  qui sont majoritairement dans les ganglions et le sang.

On retrouve les lym  $\gamma\delta$  essentiellement dans les tissus, les muqueuses et la peau. La diversité des TCR  $\gamma\delta$  est beaucoup moins grande que celle des TCR  $\alpha\beta$ .

Ainsi une même chaîne V  $\gamma$  est exprimée par la majorité des lym  $\gamma\delta$ , celle-ci variant suivant l'âge.

Les TCR  $\alpha\beta$  ne sont pas restreints par le CMH. Ils ne reconnaissent pas des épitopes classiques mais plutôt des épitopes conservés au sein des pathogènes. Pour ces raisons les lym T  $\gamma\delta$  sont considérés comme des cellules appartenant à l'immunité innée

## **Les lymphocytes NKT**

Les lymphocytes NKT représentent un groupe hétérogène de lymphocytes T. Comme leur nom l'indique ils possèdent des caractéristiques phénotypiques propres aux lymphocytes T (notamment un TCR et la présence de CD3) mais également aux lymphocytes NK (expression des molécules CD56 et CD16).

Le TCR des lymphocytes NKT est quasi invariant. La chaîne  $\alpha$  est toujours formée à partir de la même association de segments génétiques V $\alpha$  14 et J $\alpha$  18. Il existe par ailleurs une certaine diversité des chaînes  $\beta$  exprimées par ces cellules, mais beaucoup plus restreinte que dans le cas des lymphocytes  $\alpha\beta$  classiques. Le TCR ainsi formé reconnaît non pas des peptides présentés par le CMH mais des lipides et des glycolipides présentés par la molécule CD1d

La fréquence dans le sang des lymphocytes NKT est assez variable (0,001 à 3% des lymphocytes circulants).

Ces cellules jouent un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires et leur absence, ou dysfonction, est à l'origine de pathologies : auto-immunes, inflammatoires, tumorales.