



NOUVELLE

**Éléments *cis*-régulateurs
du locus IgH et maturation
des lymphocytes B1 et B2**

Hussein Issaoui, Nour Ghazzaoui, Mélissa Ferrad,
Sandrine Lecardeur, Yves Denizot

UMR CNRS 7276, Inserm U1262, Équipe labellisée Ligue 2018,
Université de Limoges, CBRS, Rue Professeur Descottes,
87025 Limoges, France.
yves.denizot@unilim.fr

> La fonction d'un lymphocyte B est de produire une immunoglobuline (Ig) spécifique d'un antigène. Pendant bien longtemps rien ne ressemblait plus à un lymphocyte B qu'un autre lymphocyte B alors que le lymphocyte T se déclinait, entre autres, en T4, T8 ou T $\gamma\delta$. En fait, de nombreuses études ont mis en évidence l'hétérogénéité lymphocytaire B avec l'existence des lymphocytes B1 et

B2, compliquée par la description de sous-populations particulières telles les B1a, B1b, B2 folliculaires ou marginaux et B régulateurs. Les lymphocytes B1 participent au système immunitaire inné. Très schématiquement, ils sont produits dans le foie fœtal, vont occuper des niches géographiques précises (entre autres, les muqueuses aériennes et digestives) où ils vont s'y renouveler

et produire des IgM et des IgA polyréactives assurant la première ligne de défense contre les pathogènes. Les lymphocytes B2, quant à eux, font partie de l'immunité acquise. Ils sont produits à partir de la moelle osseuse, vont terminer leur maturation dans les organes hématopoïétiques secondaires, produisent des Ig de haute affinité (grâce au processus d'hypermutation soma-

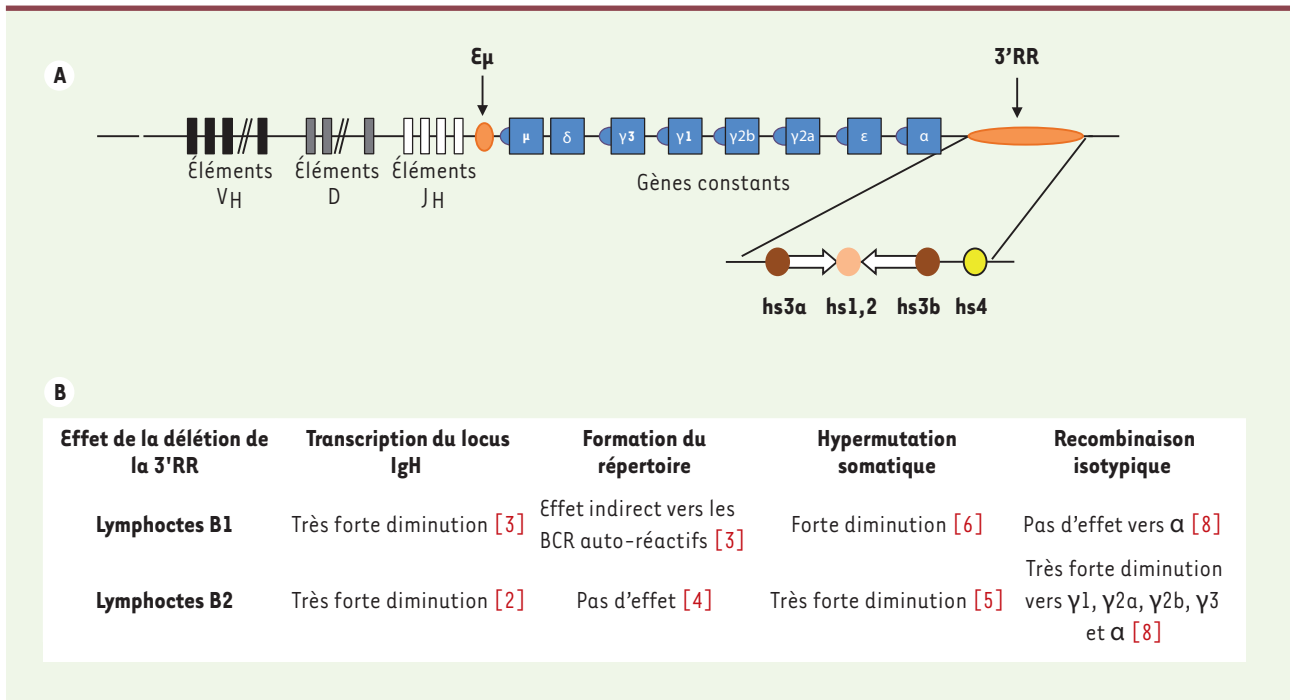


Figure 1. Lymphocytes B1-B2 et activateurs transcriptionnels du locus IgH. **A.** Schéma simplifié et non à l'échelle du locus des chaînes lourdes d'Ig (IgH) (immunoglobuline H) murin. Les deux activateurs transcriptionnels Éμ et 3'RR (région régulatrice en 3') sont mis en évidence. La région 3'RR est constituée de quatre activateurs transcriptionnels (représentés par des ronds de couleur); les trois premiers étant inclus dans un quasi-palindrome (flèches blanches) de 25 kb. **B.** Comparaison des effets de la délétion de la région 3'RR sur la transcription du locus IgH, le répertoire antigénique, le processus d'hypermutation somatique et la recombinaison isotypique dans les lymphocytes B1 et B2. Les références bibliographiques pertinentes sont indiquées.

tique, ou SHM) et d'isotypes variés (correspondant à différentes classes et sous-classes d'Ig : IgG1, 2, ..., IgA1 ..., IgE), grâce au mécanisme de commutation isotypique, ou CSR. Les lymphocytes B1 diffèrent donc des B2, entre autres par leur origine, leur fonction, leur spécificité antigénique, la diversité de leur répertoire, leurs marqueurs de surface et même leur distribution tissulaire. Les lymphocytes B1 et B2 partagent néanmoins la même fonction de base : produire des Ig.

Les différents événements géniques qui ont lieu lors de la lymphopoïèse B (recombinaisons V(D))¹ pour l'établissement du répertoire antigénique, maturation d'affi-

nité par le SHM, modification des fonctions effectrices des Ig par la CSR, synthèse des Ig) requièrent des régulations à la fois spatiales et temporelles au niveau du locus des chaînes lourdes d'Ig (IgH). Leurs déroulements nécessitent l'intervention d'activateurs *cis*-transcriptionnels (ou *enhancers*). Le locus IgH murin en a deux principaux : l'activateur intronique Éμ (localisé entre les segments J_H et le gène C_μ) et la région régulatrice en 3' (3'RR) localisée en aval de C_α (Figure 1). Éμ est important pour les recombinaisons V(D) J et l'établissement du répertoire antigénique. La région 3'RR contrôle, aux stades B matures, la transcription du locus IgH, la synthèse d'Ig, la SHM et la CSR [1] (→).

De récentes études ont montré que la région 3'RR n'est pas impliquée de la

même façon dans la maturation des lymphocytes B1 et B2 dévoilant, pour la première fois, un rôle différent d'éléments *cis*-régulateurs du locus IgH dans leur maturation fonctionnelle (Figure 1).

La région 3'RR gouverne le devenir des lymphocytes B1 et B2 par son effet activateur transcriptionnel pour la synthèse de la chaîne μ et donc l'expression d'un BCR (*B-cell receptor*) de membrane. Ainsi, si un lymphocyte B1 ou B2 utilise indifféremment un allèle IgH porteur ou non d'une région 3'RR fonctionnelle pour la création du répertoire antigénique, cette dernière est importante dès les stades au cours desquels la production d'une Ig est nécessaire pour exprimer un BCR de surface et passer les étapes de sélection qui en dépendent [2, 3]. L'analyse des souris déficientes pour la région 3'RR montre qu'elle n'est pas impliquée dans les phases précoces de la lympho-

(→) Voir la Synthèse d'A. Saintamand et al., *m/s* n° 11, novembre 2017, page 963

¹ Quatre régions géniques interviennent pour la formation des immunoglobulines (Ig) : la région V pour variable, la région D pour diversité (uniquement pour IgH), la région J pour jonction et la région constante C qui varie selon la classe d'Ig (C_μ, C_γ, C_ε, etc.).

