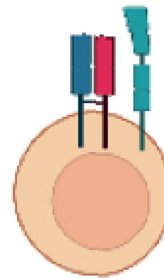


Rôle des lymphocytes T CD4 dans la réponse immunitaire

Hugo Roux¹, Olivier Lantz^{1,2,3}

► Les lymphocytes T CD4 orientent la réponse immunitaire et facilitent les réponses cytotoxiques et humorales, tout en empêchant la destruction de nos propres tissus par les lymphocytes T les plus auto-réactifs. Cependant, à la différence du déficit complet en lymphocytes T CD4, le déficit apparent causé par des mutations au niveau du gène CD4 qui empêchent son expression, n'entraîne pas de déficit immunitaire combiné sévère chez l'être humain. L'absence de la molécule CD4 limite le nombre de clones sélectionnés dans le thymus sur la base du complexe majeur d'histocompatibilité de type II, mais n'empêche pas l'acquisition du programme propre aux lymphocytes T auxiliaires leur permettant ainsi de conserver la majorité de leurs capacités effectrices. Cette observation soulève de nouvelles questions sur la fonction des lymphocytes T CD4 et en particulier sur le rôle intrinsèque de la molécule CD4. ◀



¹Institut Curie, Université Paris Sciences et Lettres, Inserm U932, Immunité et cancer, Paris, France.

²Laboratoire d'immunologie clinique, Institut Curie, Paris, France.

³Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie Gustave-Roussy Institut Curie (CIC-BT1428) Institut Curie, Paris, France.

hugo.roux@curie.fr

olivier.lantz@curie.fr

aussi l'avantage d'établir une « mémoire » immunitaire. En effet, un petit nombre de cellules T initialement activées lors d'un contact initial avec un pathogène, persisteront sous forme de lymphocytes T mémoires, dans les organes lymphoïdes et les tissus, après la résolution de l'infection. Ainsi, ces cellules T mémoires seront capables de réagir plus rapidement en cas de nouvelle infection afin de mieux protéger l'individu. La vaccination utilise cette capacité de notre système immunitaire et a connu un essor sans précédent. Elle a permis, entre autres, d'éradiquer des maladies telles que la variole ou de réduire considérablement l'incidence de la poliomyélite.

Les lymphocytes T CD4⁺ sont les cellules T les plus abondantes dans le sang et dans les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques et rate notamment). Leur rôle majeur dans la défense contre les pathogènes est aujourd'hui très bien démontré, comme l'illustrent les déficits immunitaires primaires (maladies héréditaires) et secondaires (stade SIDA de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et prise de traitements immunosuppresseurs au long cours) où un déficit en lymphocytes CD4⁺ est prédominant. Cependant, une récente étude a mis en évidence des patients atteints de mutations de la molécule CD4, comprenant un spectre assez large de mutations non-sens, de mutations faux-sens ainsi que de délétions, responsables d'un déficit apparent en lymphocytes T CD4⁺, qui ne conduit pas à un déficit immunitaire sévère, ce qui soulève des questions concernant le rôle réel des lymphocytes T CD4⁺ et de la molécule CD4 en soi [1]. Dans cette synthèse, nous discuterons du développement des lymphocytes T CD4, de leurs fonctions auxiliaires, effectrices et régulatrices, ainsi que des rôles connus de la molécule CD4, afin de tenter de résoudre le paradoxe entre le déficit apparent des lymphocytes T CD4⁺ et l'absence de déficit immunitaire sévère chez certains patients qui n'expriment pas cette molécule.

L'immunité adaptative, composée des lymphocytes T (CD4⁺ et CD8⁺) et de lymphocytes B, émerge au cours de l'évolution chez les poissons à mâchoires. Contrairement à l'immunité innée qui reconnaît des signaux de danger conservés (LPS et flagelle bactérien, ARN viraux, parmi de nombreux autres), l'immunité adaptative utilise des récepteurs issus d'une recombinaison somatique aléatoire conduisant à la reconnaissance de déterminants uniques, soit directement dans le cas des lymphocytes B, soit au travers de peptides antigéniques présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour les lymphocytes T. Le très grand nombre de lymphocytes T dans l'organisme (~10¹¹ cellules chez l'être humain), chacun présentant un récepteur unique, permet ainsi de reconnaître virtuellement tous les antigènes pouvant être présentés par les molécules du CMH. L'immunité adaptative présente

Vignette (© Hugo Roux et Olivier Lantz).

Ontogénie thymique des lymphocytes T CD4

Les cellules précurseurs des lymphocytes T quittent la moelle osseuse pour coloniser le thymus où il se différencie en lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺ matures, tolérants aux antigènes du soi, et capables de reconnaître des peptides présentés par les différents allèles du CMH présents à la surface de nos cellules grâce à un récepteur pour l'antigène appelé « TCR » (*T cell receptor*). Chaque lymphocyte T exprime un seul TCR qui est formé par deux chaînes, α et β , qui résultent de la combinaison aléatoire de segments variables et qui conduisent à une très grande diversité de spécificités en termes de reconnaissance antigénique ($> 10^{15}$) [2]. Tout d'abord, le gène codant pour la chaîne β du TCR subit un réarrangement au stade où les précurseurs immatures des lymphocytes T n'expriment ni la molécule CD4 ni la molécule CD8 (double négatif ; DN). Si la chaîne β produite est fonctionnelle, les cellules prolifèrent et deviennent alors « double positives », CD4⁺ et CD8⁺. À ce stade, après réarrangement du gène codant la chaîne α et l'acquisition d'un TCR fonctionnel, la réactivité du TCR est testée vis-à-vis des peptides du soi présentés par les molécules de CMH de classe I (CMH-I) ou de classe II (CMH-II), lors d'une étape dite de « sélection positive » (Figure 1). Les thymocytes avec une trop faible ou une trop forte réactivité vis-à-vis des molécules du CMH présentant des peptides du soi, meurent par apoptose. La reconnaissance de peptides du soi présentés par le CMH-II avec une avidité intermédiaire conduit les thymocytes à exprimer le facteur de transcription ThPok (*T helper-inducing POZ Krueppel factor*), qui initie un programme de différenciation « auxiliaire » (*helper*) et qui conduit à la production de lymphocytes T « simple positifs » CD4⁺ [3]. Enfin, la reconnaissance par le TCR des peptides du soi présentés par les molécules de CMH-I conduit à l'expression du facteur de transcription Runx3 (*RUNX family transcription factor 3*), déterminant le programme « cytotoxique » et un devenir « simples positifs » CD8⁺ [4].

Le groupe d'Alfred Singer a évalué le rôle des corécepteurs CD4 et CD8 dans l'orientation vers la fonction « auxiliaire » versus « cytotoxique » en générant une souris « FlipFlop », dans laquelle le gène *CD4* a été introduit dans le locus *CD8* et *viceversa*. Leurs résultats indiquent que les corécepteurs CD4 et CD8 n'ont pas de rôle en soi dans l'orientation du programme de différenciation. En effet, seule la durée d'interaction entre le TCR et le complexe CMH-peptide détermine le destin des thymocytes « doubles positifs », les interactions de courte et de longue durée favorisant respectivement le type « cytotoxique » et « auxiliaire » [5]. Ces résultats montrent également que la molécule CD4 n'est pas indispensable pour que les « doubles positifs », soient sélectionnés par le CMH-II. À l'inverse, le déficit en CMH-II est responsable d'une réduction drastique du nombre de lymphocytes T CD4⁺ en périphérie, suite à un défaut de sélection de ces cellules dans le thymus [6]. Les patients ayant un défaut d'expression du CMH-II, suite à des mutations dans les facteurs de transcription qui se lient au promoteur de ce gène, présentent un déficit en lymphocytes T CD4⁺ associé à une hypogammaglobulinémie et souffrent d'un déficit immunitaire combiné sévère (SCID) les rendant susceptibles à de nombreuses infections virales, bactériennes et fongiques [7].

Physiologie des lymphocytes T CD4 périphériques

Une fois leur maturation terminée dans le thymus, les lymphocytes T CD4⁺ dits naïfs (c'est-à-dire n'ayant encore jamais été activés) rejoignent la circulation sanguine pour atteindre les organes lymphoïdes secondaires, en particulier les ganglions lymphatiques, en suivant le gradient de sphingosine-1-phosphate (S1P) et aussi grâce à l'expression de récepteurs tels que le CD62-L (*selectin L*) ou le CCR7 (*C-C motif chemokine receptor 7*) nécessaires à leur transmigration. En l'absence d'inflammation, les lymphocytes naïfs circulent constamment entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires, au travers de la lymphe, et ne résident que quelques heures dans un ganglion donné. Grâce au développement des « tétramères de classe II ¹ » permettant d'identifier les lymphocytes T spécifiques d'un peptide présenté par le CMH-II, les travaux de Moon et Jenkins indiquent que la fréquence de cellules naïves spécifiques d'un peptide antigénique varie d'environ 1 pour 100 000 à 1 pour un million [8]. À l'équilibre, les cellules présentatrices d'antigène présentent des peptides du soi sans signaux inflammatoires, ce qui ne déclenche pas de réponse immunitaire productive car les lymphocytes les plus auto-réactifs ont déjà été purgés du répertoire par la sélection négative intra-thymique.

L'activation et la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ requièrent deux signaux distincts : le signal 1 dérive de l'engagement du TCR avec une molécule du CMH-II présentant un peptide étranger (dérivé d'antigènes microbiens, tumoraux, etc.) ; le signal 2 est constitué par l'engagement de molécules de costimulation, en particulier la molécule CD28 des lymphocytes avec les molécules CD80/CD86 des cellules présentatrices d'antigènes matures. La présence de cytokines (IL-12, IL-4, TGF- β ...), dans l'environnement direct du lymphocyte T CD4⁺, oriente le type de réponse vers un profil cytotoxique, humoral ou régulateur. La stimulation des lymphocytes T CD4⁺ à la suite de la reconnaissance de l'antigène entraîne rapidement l'expression du récepteur à l'IL-2 (CD25 [ou IL2-R α , *interleukin-2 receptor subunit alpha*] et CD122 [ou IL-2R β , *interleukin-2 receptor subunit beta*]) et du CD69, une molécule qui permet la rétention des lymphocytes T dans les ganglions ou, ultérieurement, dans les tissus. Contrairement aux lymphocytes T CD8⁺ qui, une fois activés,

¹ Les tétramères de classe II sont des complexes moléculaires utilisés en immunologie pour visualiser et analyser les lymphocytes T CD4⁺ spécifiques d'un antigène donné. Ces complexes sont constitués de quatre molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) associées à un peptide antigénique spécifique, et souvent couplées à un fluorochrome pour permettre leur détection par cytométrie en flux (ndlr).

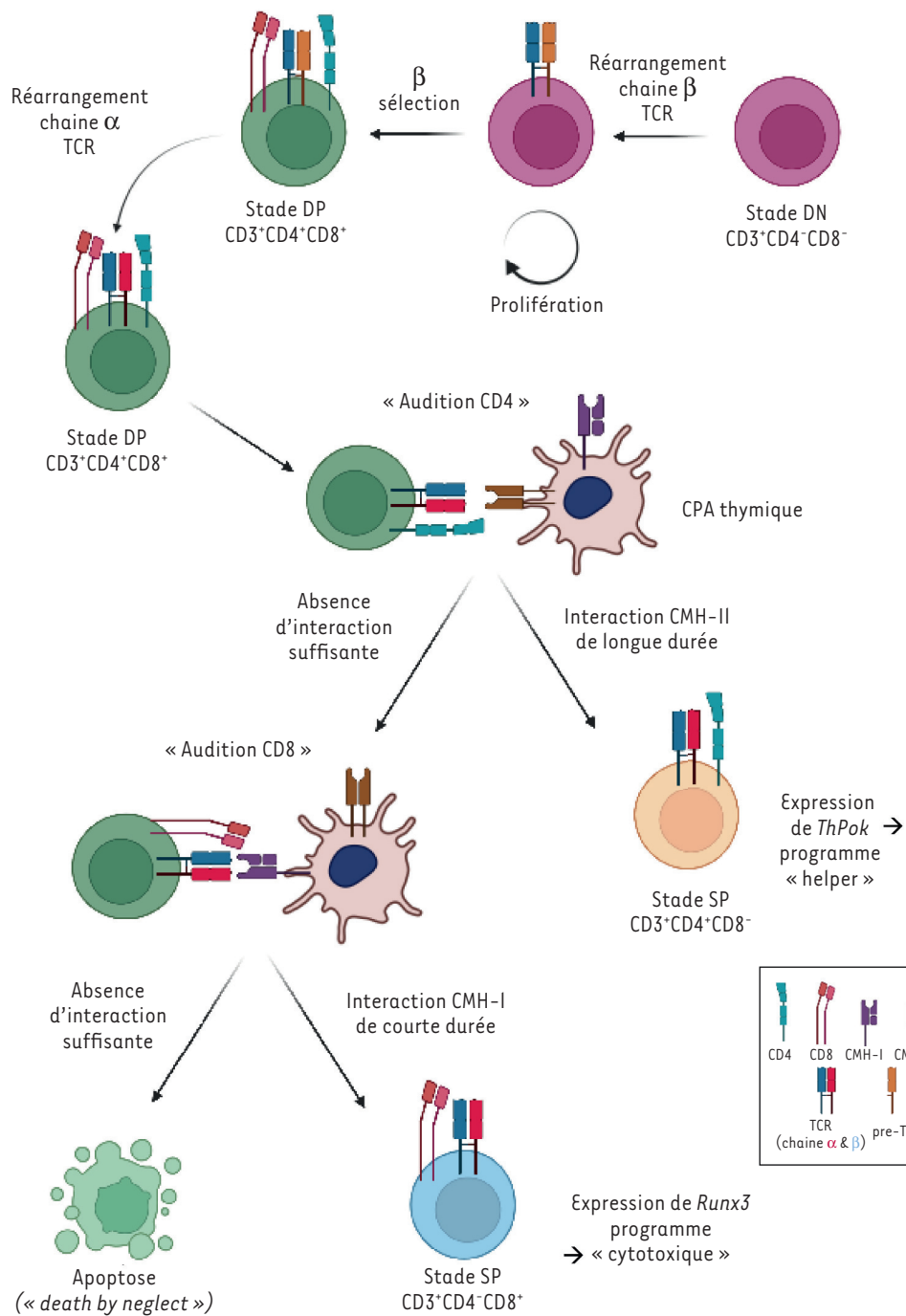


Figure 1. Développement thymique des lymphocytes T CD4. Au stade double négatif vis-à-vis des molécules CD4 et CD8 (DN), les thymocytes réarrangent leur chaîne β du TCR qui s'associe alors avec la pseudo-chaîne α (preTCR α). Si le réarrangement est fonctionnel, les thymocytes prolifèrent et deviennent double positifs (DP). Après réarrangement de la chaîne α du TCR, les thymocytes DP testent leur TCR vis-à-vis des peptides présentés par le CMH-I et II. Après avoir diminué transitoirement l'expression du CD8, les thymocytes DP sont auditionnés pour leur réactivité vis-à-vis du CMH-II. Si l'interaction entre le TCR et le CMH-II est suffisante, les thymocytes ne réexpriment pas le CD8, deviennent simple positifs (SP) CD4⁺ et acquièrent un programme auxiliaire. En revanche, si l'interaction n'est pas suffisante, les thymocytes re-expriment le CD8 pour être sélectionnés sur la base de leur réactivité vis-à-vis du CMH-I. Si l'interaction TCR-peptide CMH-I est productive, les thymocytes perdent l'expression du CD4, deviennent SP CD8⁺ et acquièrent un programme cytotoxique. Enfin, une interaction trop faible entre le TCR et le complexe peptide CMH-I conduira à une mort par apoptose.

réalisent un grand nombre de divisions cellulaires de façon autonome (plus de 7 divisions), les lymphocytes T CD4⁺ ont besoin de contacts répétés avec les cellules présentatrices d'antigènes pour continuer à proliférer [9]. À partir d'un certain nombre de divisions (environ 5 ou 6 divisions), les lymphocytes T CD4⁺ perdent l'expression des molécules S1PR (*sphingosine-1-phosphate receptor*) et CCR7, deux marqueurs de rétention dans le ganglion qu'ils quittent via les canaux lymphatiques efférents, puis le canal thoracique, pour rejoindre la circulation sanguine et atteindre les tissus inflammés pour y exercer leurs fonctions effectrices.

Rôle de la molécule CD4

La molécule CD4 est une glycoprotéine monomérique transmembranaire qui appartient, tout comme le corécepteur CD8, à la superfamille des immunoglobulines (IgSF). Le domaine extracellulaire contient 4 domaines IgSF et se lie à la partie constante des molécules du CMH-II via des motifs conservés entre les différents haplotypes humains ou murins [10], tandis que la partie intracytoplasmique interagit avec la protéine p56 Lck (*56 kDa lymphocyte-specific protein tyrosine kinase*) de la famille des Src kinases [11]. Les propriétés biophysiques de la molécule CD4 sont très singulières. En effet, cette dernière se lie avec une affinité exceptionnellement faible au CMH-II (avec une constante de dissociation (Kd) d'environ 5,1 mM, contre ~ 200 μM pour la liaison du CD8 au CMH-I) et, de plus, avec un angle d'inclinaison de près de 90°. Le mécanisme d'action supposé est le suivant : la liaison de la molécule CD4 avec CMH-II, entraîne, via son interaction intra-cellulaire avec la kinase Lck, la phosphorylation des motifs ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) du CD3 et des tyrosines de ZAP70 (*Zeta-chain-associated protein kinase 70*), initiant ainsi la cascade d'activation du TCR. Cependant, le mode d'action exact du CD4 est encore discuté [12]. Certains proposent un modèle de « pseudo-dimère », selon lequel le CD4 engagerait d'autres complexes CMH porteurs de peptides du soi afin d'agrèger les molécules de TCR entre elles et augmenter la force du signal d'activation. D'autres, au contraire, suggèrent que l'engagement du TCR avec le peptide CMH-II phosphoryle faiblement les motifs ITAM du CD3, indépendamment du CD4, puis ce dernier interviendrait dans un second temps pour augmenter la phosphorylation du CD3 et donc la signalisation du TCR. Enfin, certaines études indiquent, au contraire, qu'une fois le TCR engagé avec une molécule de CMH, le complexe cible les molécules de corécepteurs aux alentours jusqu'à trouver une molécule de CD4 associée via son domaine cytoplasmique à Lck. Une équipe a récemment étudié le rôle de la molécule Lck seule, sur la sélection thymique et la fonctionnalité des lymphocytes T CD4⁺ matures dans différents modèles génétiques murins. Ainsi, la protéine Lck liée au CD4 exerce un rôle minime sur la différenciation thymique [13], tandis qu'elle augmente la réponse des lymphocytes T CD4⁺ matures, mais seulement vis-à-vis d'antigènes de faible affinité [13, 14].

Hétérogénéité de la réponse CD4

À l'inverse des lymphocytes T CD8⁺, les lymphocytes T CD4⁺ peuvent adopter un très grand nombre de programmes effecteurs distincts

après activation. L'ensemble des signaux intégrés par les lymphocytes T CD4⁺ durant la phase initiale de stimulation par les cellules présentatrices d'antigènes détermine leur devenir fonctionnel (*Figure 2*). De nombreux programmes « Th » (pour *T helper*) auxiliaires sont possibles. Parmi eux, le programme Th1 permet l'élimination de cellules infectées par des pathogènes intracellulaires, notamment via l'induction d'une réponse T CD8 cytotoxique et le recrutement des macrophages. L'IL-12 est une cytokine déterminante dans l'acquisition du programme Th1, induisant l'expression du facteur de transcription Tbet (*T-box expressed in T cells*) et la sécrétion d'IFN-γ par les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs. Ainsi, les patients présentant un déficit en IL-12p40 (sous-unité de l'IL-12, commune avec l'IL-23) ou en IL-12Rb1 (sous-unité β commune au récepteur à l'IL-12 et l'IL-23), présentent des susceptibilités accrues aux infections à mycobactéries (s'inscrivant dans le spectre des prédispositions mendéliennes aux infections par mycobactéries ou (→) Voir m/s n° 11, PMID) [15, 16] (→). **2001, page 1112**

À l'inverse, l'IL-4 est la cytokine principalement responsable de l'acquisition du programme Th2 associé à l'expression du facteur de transcription GATA3 (*GATA binding protein 3*) et la sécrétion d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 par les lymphocytes T CD4⁺ effecteurs [17, 18]. Les lymphocytes CD4⁺ Th2 sont notamment associées aux réponses allergiques et antiparasitaires. En effet, l'IL-4 et l'IL-13 sont deux cytokines déterminantes pour la maturation isotypique des lymphocytes B et pour la sécrétion d'IgE associées à l'hypersensibilité immédiate [19, 20], tandis que l'IL-5 favorise le recrutement des polynucléaires éosinophiles qui sont impliqués dans les réponses immunes anti-helminthiques² ainsi que dans la maladie allergique [21]. Le groupe de Dan Littman a identifié, au niveau de la *lamina propria*³, un groupe de lymphocytes T CD4⁺ effecteurs produisant de l'IL-17A (communément appelée IL-17) et exprimant le facteur de transcription RORγT (*nuclear receptor retinoid-related orphan receptor gamma T*), d'où le nom donné à ce nouveau programme « Th17 » [22]. Les lymphocytes T CD4⁺ Th17 exercent des fonctions ambivalentes, parfois protectrices avec un rôle majeur dans la protection contre les infections fongiques et bactériennes, et parfois pathogènes car les lymphocytes T CD4⁺ Th17 ont été associés à de nombreuses maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, modèle murin de sclérose en plaque (EAE, *experimental autoimmune*

² C'est-à-dire qui se rapportent aux vers parasites (ndlr).

³ La lamina propria ou chorion est un tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent notamment les muqueuses digestives, respiratoires ou urogénitales (ndlr).

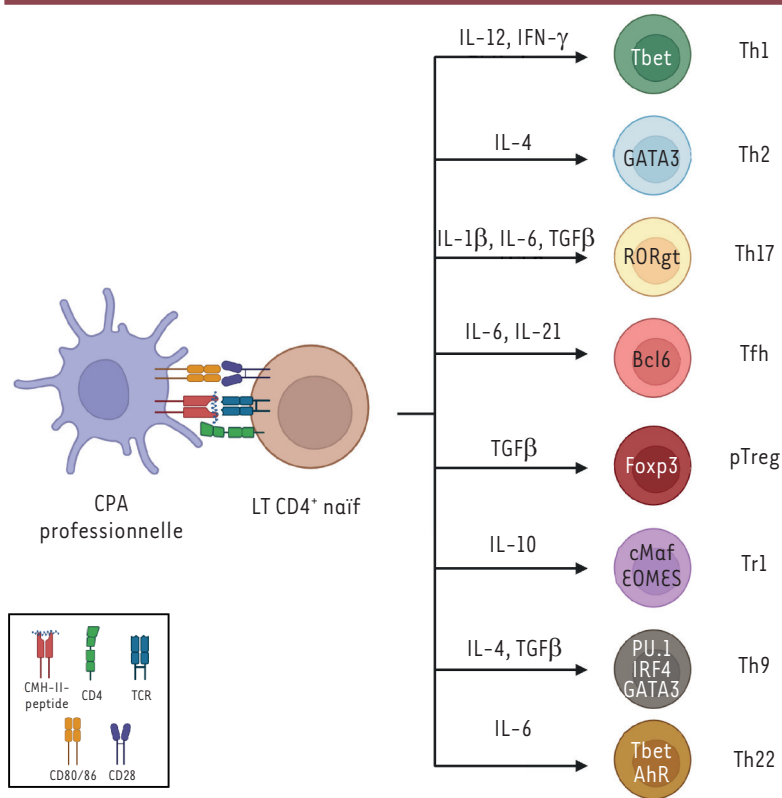


Figure 2. Hétérogénéité de la classe de la réponse CD4. Après activation par le signal 1 (engagement du TCR avec un complexe CMH-peptide) et par le signal 2 (engagement de molécules de costimulation, notamment l'axe CD28-CD80/86), les lymphocytes T (LT) CD4 nouvellement activés acquièrent un programme fonctionnel qui dépend notamment de l'environnement cytokinique local, qui entraîne l'expression d'un ou plusieurs facteurs de transcription responsables du type de programme adopté. CPA : cellule présentatrice d'antigène.

Fonctions des lymphocytes T CD4+

En plus d'orienter la réponse immunitaire via la sécrétion de nombreuses cytokines, les lymphocytes T CD4+ soutiennent les réponses d'autres types cellulaires tels que les lymphocytes T CD8+ ou encore les lymphocytes B. En effet, en l'absence de lymphocytes T CD4+, l'expansion clonale initiale des lymphocytes T CD8+ dans la réponse immune est limitée, la survie et le nombre de clones participant au réservoir de lymphocytes T CD8+ mémoire et

encephalomyelitis)) et inflammatoires (maladie de Crohn, psoriasis) [23]. Le rôle souvent délétère des Th17 a aussi été mis en évidence dans les tumeurs solides, notamment en tant que source de lymphocytes T régulateurs induits, et leur infiltrat corrèle négativement avec la survie de patients [24]. Les patients ayant un déficit héréditaire en IL17RC (*interleukin 17 receptor C*), une des sous-unités du récepteur à l'IL17A et l'IL17F, présentent des candidoses mucocutanées chroniques, soulignant le rôle important de l'IL-17 dans le contrôle des infections fongiques [25].

D'autres programmes auxiliaires sont possibles tels que les lymphocytes T CD4+ Th9 et Th22. Les lymphocytes T CD4+ Th9 sont induits en présence d'IL-4 et de TGF-β. Ils expriment certains facteurs de transcription tels que PU.1, IRF4 (*interferon regulatory factor 4*) et GATA3, et sécrètent de l'IL-9. Chez l'être humain, les lymphocytes CD4+ Th9 identifiés dans le sang de donneurs sains ont majoritairement un tropisme cutané. Ces cellules sont également impliquées en situation tumorale (avec des rôles pro- ou anti-tumoraux selon le cas), ainsi que dans les pathologies allergiques [26] (→).

(→) Voir m/s n° 4, 2016, page 387

Enfin, les lymphocytes T CD4+ Th22 produisent de grandes quantités d'IL-22 (contrairement aux Th17 qui peuvent aussi sécréter de l'IL-22 mais en quantité plus faible). La sécrétion d'IL-22 joue un rôle protecteur au niveau de la barrière épithéliale intestinale et dans la réparation tissulaire. En effet, dans un modèle murin de colite infectieuse à *Citrobacter rodentium*, l'IL-22 favorise la sécrétion de protéines antibactériennes RegIIIβ et RegIIIγ (*regenerating islet-derived protein III-γ*) par les cellules épithéliales du côlon [27].

leur passage dans les tissus sont diminués [28, 29]. Ce rôle auxiliaire, lié à l'interaction entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T CD4+, fait principalement intervenir l'axe CD40-CD40L (*CD40 ligand*) [30] et aboutit à l'augmentation de l'expression des molécules du CMH, ainsi que des molécules de costimulation (CD80/CD86, CD70), à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (Figure 3A). Ainsi, sous l'influence des lymphocytes T CD4+, les cellules présentatrices d'antigènes deviennent compétentes pour activer les lymphocytes T CD8+ [31]. En plus de ce rôle, les lymphocytes T CD4+ aident la réponse des lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques) grâce à la sécrétion de cytokines telles que l'IL-2, l'IL-15 ou encore l'IL-21. Une élégante étude du groupe de Polly Matzinger a également montré que lors d'une immunisation avec deux antigènes, des lymphocytes T CD4+ mémoires spécifiques de l'un des antigènes pouvaient influencer le devenir de cellules T CD4+ naïves spécifiques de l'autre antigène. Cette étude indique que les lymphocytes T CD4+ mémoires n'influencent pas directement les cellules CD4+ naïves (par sécrétion de cytokines en *trans* par exemple) mais modifient plutôt les propriétés des cellules présentatrices d'antigènes (un phénomène appelé « éducation »), qui servent alors de messagers et influencent la stimulation initiale des cellules CD4+ naïves [32] (Figure 3A).

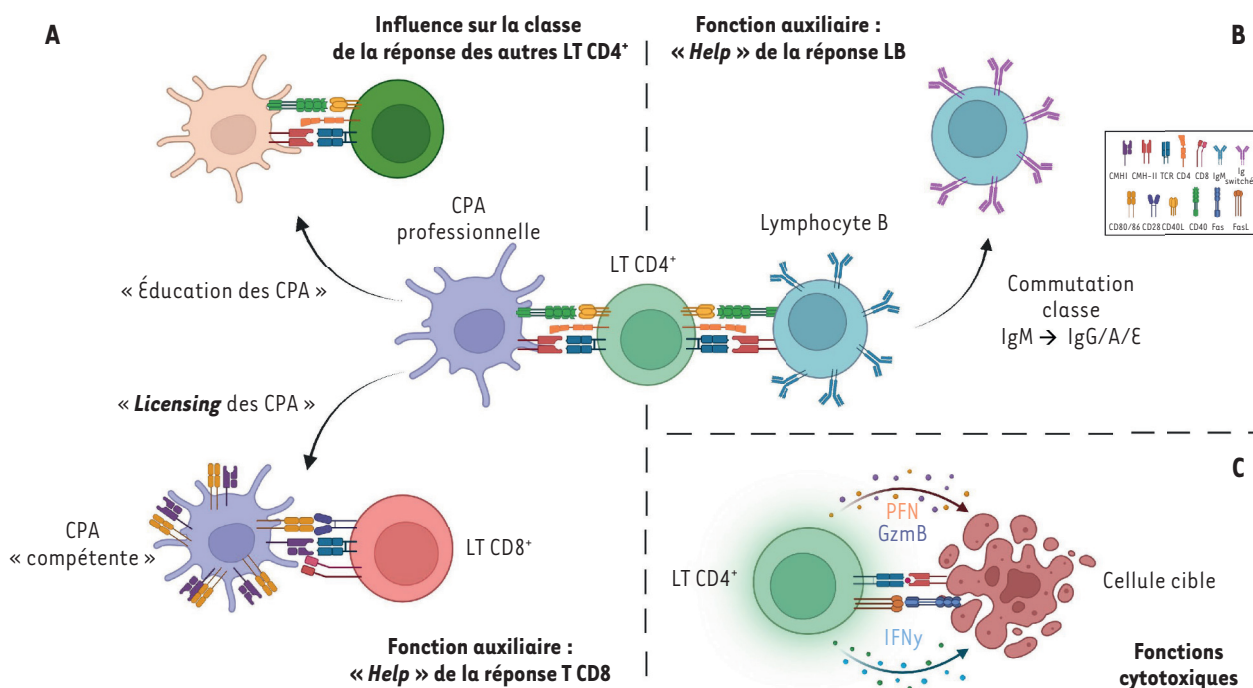


Figure 3. Fonctions des lymphocytes T CD4⁺. **A.** Dans un ganglion lymphatique, un lymphocyte (LT) CD4⁺ interagit avec une cellule présentatrice d'antigène (CPA) professionnelle grâce à la reconnaissance par son TCR de peptides étrangers présentés par le CMH-II. Lors de cette phase dite d'amorçage, l'engagement de CD40 sur la CPA, avec la molécule CD40L sur le LT CD4, conduit à l'augmentation de l'expression des molécules de CMH (I et II) ainsi que des molécules de costimulation (CD80/CD86, CD70) à la surface de la CPA. Cette dernière mature et devient « compétente », permettant l'activation complète des LT CD8⁺. Les LT CD4⁺ mémoires peuvent aussi influencer le devenir fonctionnel de LT CD4⁺ naifs ayant une autre spécificité antigénique. En effet, après avoir interagi avec une CPA, les LT CD4⁺ mémoires modifient les propriétés de cette dernière, qui sert alors de messager pour influencer le devenir d'autres LT CD4⁺ (on parle alors de « éducation » des CPA). **B.** Un sous-type de LT CD4⁺ dit *follicular helper* (Tfh) migre vers la frontière entre les zones T et B du ganglion lymphatique pour interagir avec des LB spécifiques du même antigène. En effet, si le LB présente, sur ses molécules de CMH-II, un peptide reconnu par le Tfh et s'il y a un engagement de l'axe CD40-CD40L, les LB migrent alors vers la zone folliculaire du ganglion afin d'effectuer la commutation isotypique des IgM vers les autres classes (IgG, IgA, IgE), alors que leur récepteur pour l'antigène subit des mutations aléatoires conduisant après sélection à augmenter leur affinité pour l'antigène (« maturation d'affinité »). **C.** Les LT CD4⁺ exercent également des fonctions effectrices cytotoxiques et sont capables de lyser directement des cellules infectées par un virus ou encore des cellules tumorales. Les fonctions effectrices font notamment intervenir l'IFN- γ , les molécules de perforine et granzyme B ainsi que l'axe d'apoptose Fas-FasL.

Une autre fonction majeure des lymphocytes T CD4⁺ est le soutien de la réponse des lymphocytes B. Après activation par l'antigène, une fraction des lymphocytes T CD4⁺, appelé « Tfh » (*T follicular helper*) exprime le récepteur CXCR5 (*C-X-C motif chemokine receptor 5*) et migre vers la zone B folliculaire du ganglion lymphatique [33]. À la frontière des zones T et B, les Tfh spécifiques d'un antigène interagissent avec des lymphocytes B spécifiques du même antigène, qu'ils ont capturé grâce à la reconnaissance d'un motif conformationnel par leur immunoglobine de surface, dégradé, puis présenté sur leur CMH de classe II sous forme de peptide. L'interaction spécifique TCR-CMH-peptide, ainsi que la liaison entre la molécule CD40 (présent à la surface des lymphocytes B) et son ligand, la molécule CD40L (présente à la surface des Tfh), permet le changement isotypique des IgM vers les autres classes d'Ig (IgG, IgA, IgE), ainsi que l'hypermutation soma-

tique⁴ qui augmente l'affinité des anticorps pour l'antigène (Figure 3B). Ainsi, les patients qui ont un déficit en molécule CD40L (aussi appelé syndrome « hyper IgM ») développent un déficit immunitaire combiné, caractérisé par des infections bactériennes récurrentes ainsi que des infections à germes opportunistes (*Pneumocystis jirovecii*, cryptocoques, etc), lié à un défaut des fonctions auxiliaire des réponses cellulaires de type CD8 et humorales [34].

⁴ L'hypermutation somatique est un phénomène retrouvé dans la génération de la diversité des immunoglobulines produites par les lymphocytes B qui a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires (ndlr).

En plus de leur rôle auxiliaire, des lymphocytes T CD4⁺ cytotoxiques capables d'éliminer des cellules tumorales ou infectées par des virus ont été décrits [35] (→). Ces cellules cytotoxiques expriment une grande variété de molécules telles que les granzymes, la perforine, le FasL (*fas cell surface death receptor ligand*) ou encore l'IFN- γ [36, 37] (Figure 3C), qui permettent d'éliminer des cellules tumorales *in vivo* via des mécanismes dépendants et indépendants du CMH-II [38, 39]. Aussi, des lymphocytes T CD4⁺ cytotoxiques présents dans le foie de souris infectées par le cytomégalovirus murin et exprimant le granzyme B sont capables *in vivo* d'éliminer des cellules cibles exprimant des peptides viraux sur leurs molécules du CMH-II [40].

(→) Voir m/s n° 6-7, 2021, page 671

Fonctions régulatrices des lymphocytes T CD4⁺

Une étape cruciale du développement des lymphocytes T dans le thymus est l'élimination des clones les plus auto-réactifs (étape dite de « sélection négative ») afin de limiter leur activation vis-à-vis d'autoantigènes en périphérie, et donc le développement de maladies auto-immunes. Cependant, un sous-groupe de lymphocytes T CD4⁺ ayant une affinité élevée pour des antigènes du soi, sans toutefois dépasser le seuil critique conduisant à une sélection négative, est aussi produit. Ces cellules, dites régulatrices, expriment le facteur de transcription Foxp3 (*forkhead box P3*) [41]. Les lymphocytes T régulateurs réagissent en permanence vis-à-vis des complexes CMH-peptides du soi comme l'indiquent leur niveau de prolifération élevé (refléché par le Ki67⁵). Ces lymphocytes sont capables d'inhiber les réponses des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ par différents mécanismes, tels que la capture locale d'IL-2, l'expression de nombreux récepteurs inhibiteurs (CTLA-4 [*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*], Tim-3 [*T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3*], CD39, etc), la sécrétion de cytokines immunosuppressives (IL-10, IL-35) ou encore la réduction de l'expression des molécules de costimulation (CD80/CD86) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes [42]. Étant donné que le phénomène de sélection négative dans le thymus n'élimine que les clones les plus auto-réactifs, les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle important dans le contrôle des réponses auto-immunes en périphérie.

Ainsi les patients avec un déficit en lymphocytes T régulateurs causé par une mutation du gène *Foxp3* (appelé syndrome IPEX⁶) présentent précocement un syndrome auto-immun sévère avec une atteinte multi-organes [43]. En parallèle des lymphocytes T régulateurs thymiques, les lymphocytes T CD4⁺ « conventionnels » sont parfois convertis en lymphocytes T régulateurs en présence d'un environnement cytokinique favorable (notamment en présence de TGF- β) [44].

⁵ L'index Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire, mesurant la fraction de cellules tumorales en cycle cellulaire, et est crucial pour évaluer la croissance tumorale (ndlr).

⁶ Le syndrome d'immunodérégulation, de polyendocrinopathie et d'entéropathie lié au chromosome X, appelé syndrome IPEX, est une maladie rare associant un déficit immunitaire, une polyendocrinopathie et une entéropathie. C'est une affection récessive liée à une mutation du gène *FOXP3* situé sur le chromosome X. Cette mutation provoque un défaut de régulation de la réponse immunitaire induisant des atteintes auto-immunes et des réactions allergiques dues à l'absence d'une population de lymphocytes : les lymphocytes T régulateurs (ndlr).

On parle alors de lymphocytes T régulateurs périphériques (pTreg). Les pTreg sont induits dans différents contextes, notamment dans le tube digestif pour la tolérance orale mais également en situation tumorale. Les Tr1 (T régulateurs de type 1) sont un autre type de lymphocytes T CD4⁺ suppresseurs n'exprimant pas Foxp3 mais sécrétant de l'IL-10 ainsi que du TGF- β [45]. Ces cellules Tr1 sont induites en présence de cellules présentatrices d'antigènes tolérogènes et d'IL-10 et sont capables de supprimer des réponses CD4 *in vivo* de façon antigène spécifique. Leur implication dans l'induction d'une tolérance périphérique et le contrôle de maladies auto-immunes et inflammatoires a été largement étudiée. En effet, des lymphocytes T CD4⁺ spécifiques d'auto-antigènes et sécrétant de l'IL-10 ont été identifiés dans les lymphocytes de patients atteints de diabète de type 1 ou de sclérose en plaques [46]. Des lymphocytes T CD4⁺ Tr1-like exprimant Eomes, granzyme K et sécrétant de l'IL-10 ont été caractérisés dans des tumeurs du poumon non à petites cellules ainsi que dans des cancers colorectaux humains et sont associés à une moindre survie [47]. Récemment, le groupe de Robert Schreiber a montré dans un modèle murin de sarcome traité par immunothérapie vaccinale avec un vaccin contenant des peptides longs synthétiques capables d'activer les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, que des lymphocytes T CD4⁺ Tr1 sont induits en présence de trop fortes doses de peptides et sont associés à une suppression des réponses CD8 et un échec de l'immunothérapie [48].

Conclusions et perspectives issues d'une étude sur une déficience en molécule CD4

Dans cette revue, nous avons vu les rôles essentiels qu'exercent les lymphocytes T CD4⁺ au sein du système immunitaire adaptatif. En effet, une fois activés, les lymphocytes T CD4⁺ orientent la réponse immunitaire selon différents profils (Th1, Th2, Th17, etc) et soutiennent les réponses cytotoxique et humorale, en permettant notamment la commutation isotypique des IgM vers les autres classes d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgE). Cela explique pourquoi le déficit complet en lymphocytes T CD4⁺, qu'il soit primaire (par exemple, à cause d'un déficit en molécule de CMH-II) ou secondaire (patients au stade SIDA), est responsable d'un déficit immunitaire sévère chez les personnes atteintes. Cependant, la récente description de patients présentant un déficit en molécule CD4 sans déficit immunitaire apparent [1], hormis des infections à papillomavirus et à *Tropheryma whipplei* (l'agent de la maladie

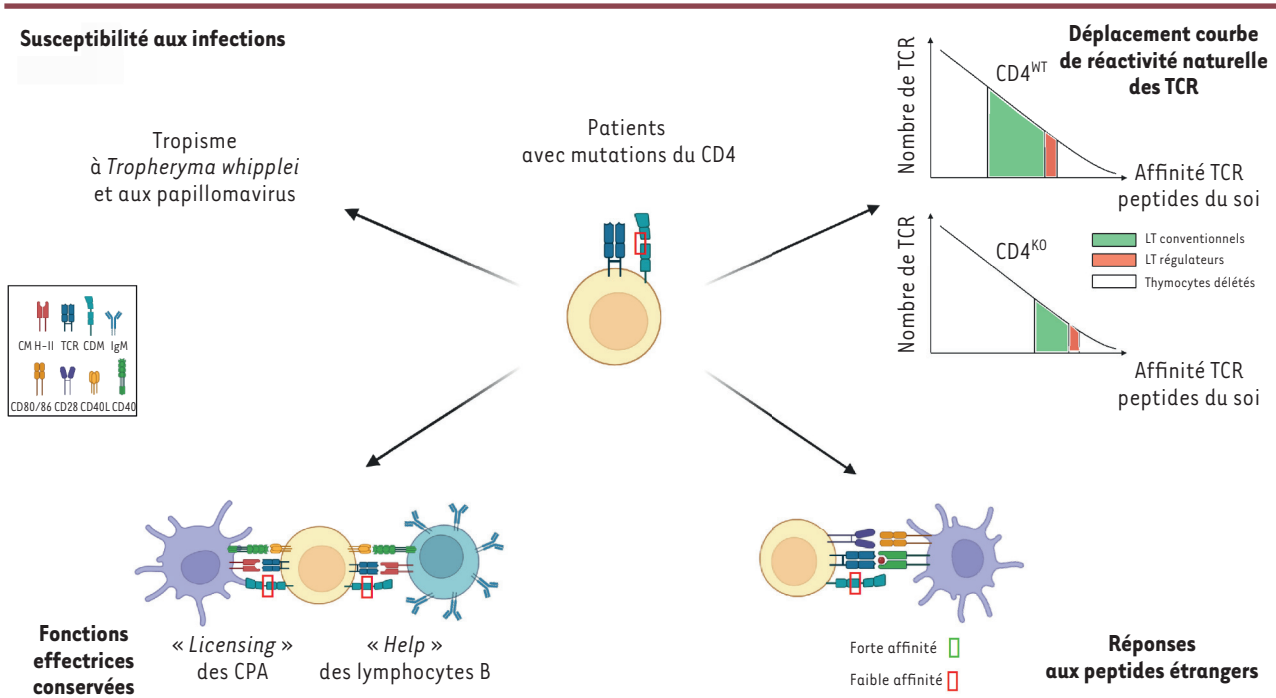


Figure 4. Lorsque les thymocytes testent la réactivité de leur TCR vis-à-vis des peptides présentés par le CMH-I et CMH-II au stade double positif $CD4^+ CD8^-$, les TCR reconnaissant des peptides du soi présentés sur le CMH-II, avec une avidité intermédiaire (zone verte de la courbe), sont sélectionnés et deviendront les lymphocytes T $CD4^+$ conventionnels. Les thymocytes ayant une affinité plus élevée vis-à-vis des peptides du soi, sans toutefois dépasser le seuil critique, sont également sélectionnés et deviendront les lymphocytes T régulateurs (zone rouge de la courbe). En l'absence de la molécule CD4, seuls les thymocytes ayant une affinité suffisamment élevée pour se lier aux peptides présentés sur le CMH-II seront sélectionnés. Ainsi, la courbe naturelle de réactivité des TCR vis-à-vis des peptides du soi est déplacée vers les TCR de plus forte affinité (à droite de la courbe) et le nombre total de thymocytes sélectionnés est plus faible qu'en présence de la molécule CD4. Les patients avec un déficit apparent en lymphocytes T $CD4^+$, par mutations du gène *CD4*, présentent néanmoins des réponses humorales comparables aux patients sains, suggérant que les capacités auxiliaires des lymphocytes T sélectionnés sur le CMH-II sont conservées, même en l'absence de la molécule CD4. Toutefois, ces patients développent préférentiellement des infections à papillomavirus et à *Tropheryma whipplei*, l'agent de la maladie de Whipple, suggérant un tropisme favorable pour ces germes chez les patients avec mutations du gène *CD4*.

de Whipple⁷), conduit à s'interroger sur le rôle réel de la molécule CD4. De plus, ces patients présentent des réponses humorales comparables aux donneurs sains et des réponses allogéniques *in vitro* normales vis-à-vis de peptides présentés par le CMH-II. Ces résultats indiquent que parmi les lymphocytes T $CD8^-$ (environ 30 % des lymphocytes T) présents chez ces patients, probablement un grand nombre d'entre eux ont été sélectionnés dans le thymus sur le CMH-II. Ainsi, les thymocytes avec un TCR capable d'établir une interaction de longue durée avec le CMH-II acquièrent un programme auxiliaire dans le thymus et peuvent interagir avec les lymphocytes B, malgré l'absence d'expression de la molécule CD4. Cette étude soulève alors une question importante : si la molécule CD4 n'est pas impliquée dans le choix du programme auxiliaire dans le thymus, que son affinité pour le CMH-II est très faible et qu'elle semble exercer un rôle mineur en périphérie en augmentant seulement les réponses contre des antigènes de faible affinité, quel

pourrait être le rôle évolutif de la molécule CD4 dans la biologie des lymphocytes T ? Les patients avec un déficit en molécule CD4 ont ~ 30 % de lymphocytes T $CD8^-$, contenant vraisemblablement un mélange de lymphocytes T non conventionnels et de lymphocytes T reconnaissant des peptides présentés sur le CMH-II, tandis que chez les sujets sains les lymphocytes T $CD4^+$ représentent les lymphocytes T les plus abondants du sang et des organes lymphoïdes. Ceci indique qu'en l'absence de la molécule CD4, le nombre de thymocytes normalement sélectionnés sur le CMH-II est fortement diminué. Ainsi, chez ces patients, seuls les TCR capables d'interagir avec le CMH-II en l'absence de la molécule CD4 se développent et atteignent la périphérie, déplaçant la courbe naturelle de réactivité des TCR vis-à-vis des molécules de CMH-II vers les TCR de haute affinité (Figure 4). Un niveau élevé d'expression du marqueur CD5, reflet de la réactivité intrinsèque du TCR aux peptides du soi, dans

⁷ Maladie infectieuse chronique rare lors de laquelle presque tous les organes sont susceptibles d'être envahis par *Tropheryma whipplei* (TW), bactérie en forme de bâtonnet (ndlr d'après Orphanet).

les lymphocytes T CD8⁻ de ces patients permettrait de le confirmer. Les conséquences de la sélection d'un répertoire de TCR de haute affinité pour le CMH-II ne sont aujourd'hui pas connues avec précision. Une autre étude suggère un rôle important des corécepteurs CD4 et CD8 dans la sélection de TCR vis-à-vis des molécules de CMH. En générant des souris quadruplement déficientes (CMH-I^{KO}/CMH-II^{KO}/CD4^{KO}/CD8^{KO}), les auteurs ont identifié en périphérie des lymphocytes T qui expriment des TCR réactifs vis-à-vis de structures membranaires à la surface des cellules [49] (→) Voir m/s n° 5, (→), selon un mode de reconnaissance similaire 2014, page 551 aux immunoglobulines [50]. Ainsi, bien que les TCR possèdent une capacité inhérente de reconnaissances des molécules de CMH [51], les corécepteurs CD4 et CD8 contraindraient la réactivité des TCR vis-à-vis des molécules de CMH, les empêchant ainsi de reconnaître d'autres molécules membranaires. De plus, les résultats obtenus chez les patients avec un déficit en molécule CD4 semblent indiquer que, bien que celle-ci soit non indispensable pour la sélection des TCR sur le CMH-II, elle permettrait de sélectionner un plus grand nombre de thymocytes doubles positifs pour les diriger vers un destin de lymphocytes T CD4⁺ avec une amplitude d'avidité plus large qu'en son absence. ◇

SUMMARY

Role of CD4 T cells in the immune response

CD4 T cells orchestrate the immune response, facilitating cytotoxic and humoral responses while preventing the destruction of one's own tissues by more autoreactive T cells. However, unlike complete CD4 T cell deficiency, the apparent deficiency caused by mutations in the CD4 gene that prevent its expression does not result in severe combined immunodeficiency in humans. The absence of the CD4 molecule limits the number of clones selected in the thymus on the basis of major histocompatibility complex type II, but does not prevent the acquisition of the T helper lymphocyte program, allowing them to retain most of their effector capacity. This observation raises new questions about the function of CD4 T cells and, in particular, the intrinsic role of the CD4 molecule. ◇

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Guérin A, Moncada-Vélez M, Jackson K, et al. Helper T cell immunity in humans with inherited CD4 deficiency. *J Exp Med* 2024 ; 221 : e20231044.
2. Mora T, Walczak AM. How many different clonotypes do immune repertoires contain? *Curr Op Syst Biol* 2019 ; 18 : 104-10.
3. He X, He X, Dave VP, et al. The zinc finger transcription factor Th-POK regulates CD4 versus CD8 T-cell lineage commitment. *Nature* 2005 ; 433 : 826-33.
4. Egawa T, Littman DR. ThPOK acts late in specification of the helper T cell lineage and suppresses Runx-mediated commitment to the cytotoxic T cell lineage. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 1131-9.
5. Shinzawa M, Moseman EA, Gossa S, et al. Reversal of the T cell immune system reveals the molecular basis for T cell lineage fate determination in the thymus. *Nat Immunol* 2022 ; 23 : 731-42.
6. Grusby MJ, Johnson RS, Papaioannou VE, et al. Depletion of CD4⁺ T cells in major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Science* 1991 ; 253 : 1417-20.
7. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, et al. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). *Cell* 1993 ; 75 : 135-46.

8. Moon JJ, Chu HH, Pepper M, et al. Naive CD4⁽⁺⁾ T cell frequency varies for different epitopes and predicts repertoire diversity and response magnitude. *Immunity* 2007 ; 27 : 203-13.
9. Obst R, Santen H-M van, Mathis D, et al. Antigen persistence is required throughout the expansion phase of a CD4⁽⁺⁾ T cell response. *J Exp Med* 2005 ; 201 : 1555-65.
10. Wang J, Meijers R, Xiong Y, et al. Crystal structure of the human CD4 N-terminal two-domain fragment complexed to a class II MHC molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 10799-804.
11. Veillette A, Bookman MA, Horak EM, et al. The CD4 and CD8 T cell surface antigens are associated with the internal membrane tyrosine-protein kinase p56lck. *Cell* 1988 ; 55 : 301-8.
12. Mørch AM, Bálint S, Santos AM, et al. Coreceptors and TCR Signaling – the Strong and the Weak of It. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020 ; 8.
13. Horkova V, Drobek A, Paprckova D, et al. Unique roles of co-receptor-bound LCK in helper and cytotoxic T cells. *Nat Immunol* 2023 ; 24 : 174-85.
14. Irvine DJ, Purbhoo MA, Krogsgaard M, et al. Direct observation of ligand recognition by T cells. *Nature* 2002 ; 419 : 845-9.
15. Jong R de, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998 ; 280 : 1435-8.
16. Altare F, Casanova J-L. IL-12 et IFN- γ : un axe clé de l'immunité anti-mycobactérienne chez l'homme. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 1112-9.
17. Seder RA, Paul WE, Davis MM, et al. The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4⁺ T cells from T cell receptor transgenic mice. *J Exp Med* 1992 ; 176 : 1091-8.
18. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell* 1997 ; 89 : 587-96.
19. Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, et al. Structure and expression of germline epsilon transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J Exp Med* 1990 ; 172 : 463-73.
20. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 3730-4.
21. Mitre E, Klion AD. Eosinophils and helminth infection: protective or pathogenic? *Semin Immunopathol* 2021 ; 43 : 363-81.
22. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell* 2006 ; 126 : 1121-33.
23. Schnell A, Littman DR, Kuchroo VK. TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nat Immunol* 2023 ; 24 : 19-29.
24. Downs-Canner S, Berkey S, Delgoffe GM, et al. Suppressive IL-17A+Foxp3+ and ex-Th17 IL-17AnegFoxp3+ Treg cells are a source of tumour-associated Treg cells. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 14649.
25. Ling Y, Cypowyj S, Aytakin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2015 ; 212 : 619-31.
26. Vegran F, Martin F, Apetoh L, et al. Les lymphocytes Th9 – Une nouvelle population de lymphocytes T auxiliaires dans la lutte contre le cancer. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 387-93.
27. Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008 ; 14 : 282-9.
28. Ahrends T, Busselaar J, Severson TM, et al. CD4⁺ T cell help creates memory CD8⁺ T cells with innate and help-independent recall capacities. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 5531.
29. Castellino F, Huang AY, Altan-Bonnet G, et al. Chemokines enhance immunity by guiding naive CD8⁺ T cells to sites of CD4⁺ T cell-dendritic cell interaction. *Nature* 2006 ; 440 : 890-5.
30. Bennett SR, Carbone FR, Karamalis F, et al. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling. *Nature* 1998 ; 393 : 478-80.
31. Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4⁺ T-helper and a T-killer cell. *Nature* 1998 ; 393 : 474-8.
32. Alpan O, Bachelier E, Isil E, et al. "Educated" dendritic cells act as messengers from memory to naive T helper cells. *Nat Immunol* 2004 ; 5 : 615-22.
33. Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, et al. Follicular B helper T cells express CXCR5 chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000 ; 192 : 1545-52.
34. DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, et al. CD40 ligand mutations in x-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993 ; 361 : 541-3.

35. Leclair L, Depil S. Les lymphocytes T CD4+ jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire antitumorale. *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 671-3.
36. Śledzińska A, Vila de Mucha M, Bergerhoff K, et al. Regulatory T Cells Restrain Interleukin-2- and Blimp-1-Dependent Acquisition of Cytotoxic Function by CD4+ T Cells. *Immunity* 2020 ; 52 : 151-66. e6.
37. Bawden EG, Wagner T, Schröder J, et al. CD4+ T cell immunity against cutaneous melanoma encompasses multifaceted MHC II-dependent responses. *Sci Immunol* 2024 ; 9 : eadi9517.
38. Perez-Diez A, Joncker NT, Choi K, et al. CD4 cells can be more efficient at tumor rejection than CD8 cells. *Blood* 2007 ; 109 : 5346-54.
39. Quezada SA, Simpson TR, Peggs KS, et al. Tumor-reactive CD4(+) T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 637-50.
40. Verma S, Weiskopf D, Gupta A, et al. Cytomegalovirus-Specific CD4 T Cells Are Cytolytic and Mediate Vaccine Protection. *J Virol* 2015 ; 90 : 650-8.
41. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 330-6.
42. Kumagai S, Itahashi K, Nishikawa H. Regulatory T cell-mediated immunosuppression orchestrated by cancer: towards an immuno-genomic paradigm for precision medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2024 ; 21 : 337-53.
43. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 20-1.
44. Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, et al. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Trends Immunol* 2016 ; 37 : 803-11.
45. Groux H, O'Garra A, Bigler M, et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997 ; 389 : 737-42.
46. Freeborn RA, Strubbe S, Roncarolo MG. Type 1 regulatory T cell-mediated tolerance in health and disease. *Front Immunol* 2022 ; 13 : 1032575.
47. Bonnal RJP, Rossetti G, Lugli E, et al. Clonally expanded EOMES+ Tr1-like cells in primary and metastatic tumors are associated with disease progression. *Nat Immunol* 2021 ; 22 : 735-45.
48. Sultan H, Takeuchi Y, Ward JP, et al. Neoantigen-specific cytotoxic Tr1 CD4 T cells suppress cancer immunotherapy. *Nature* 2024 ; 632 : 182-91.
49. Laethem FV, Saba I, Tikhonova AN, et al. Rôle crucial des corécepteurs CD4 et CD8 dans la reconnaissance antigénique des lymphocytes T $\alpha\beta$. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 511-3.
50. Almeida CF, Gully BS, Jones CM, et al. Direct recognition of an intact foreign protein by an $\alpha\beta$ T cell receptor. *Nat Commun* 2024 ; 15 : 8816.
51. Scott-Brownne JP, White J, Kappler JW, et al. Germline-encoded amino acids in the $\alpha\beta$ T-cell receptor control thymic selection. *Nature* 2009 ; 458 : 1043-6.

TIRÉS À PART

H. Roux



Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org