

CD1 : une nouvelle famille de molécules présentatrices d'antigènes aux caractéristiques singulières

Denis Jullien
Marielle Afanassieff
Alain Claudy
Jean-François Nicolas
Dominique Kaiserlian

Découvertes il y a une vingtaine d'années, les glycoprotéines membranaires CD1 partagent, avec les produits classiques des gènes du CMH, une similitude de structure et un rôle de présentation des antigènes à des lymphocytes T. La nature singulière des antigènes présentés par les molécules CD1 et le mécanisme cellulaire conduisant à leur présentation font du système restreint par les molécules CD1 un système particulier, complémentaire du système conventionnel sous le contrôle du CMH. Parallèlement aux lymphocytes T CD1 restreints, il existe une population de lymphocytes T CD1 autoréactifs. Parmi ces derniers, certaines sous-populations conservées entre l'homme et la souris pourraient régler la réponse immunitaire contre les agents pathogènes, avoir une fonction antitumorale et contrôler certains phénomènes d'auto-immunité. Certaines de ces cellules autoréactives sont capables de reconnaître des antigènes glycolipidiques et pourraient reconnaître des glycolipides du soi présentés par CD1. Ce phénomène, qui semble doté d'une certaine spécificité tissulaire, pourrait jouer un rôle dans le contrôle de l'homéostasie tissulaire.

ADRESSES

D. Jullien : *assistant-chef de clinique, chercheur post-doctoral*. J.F. Nicolas : *professeur des universités, praticien hospitalier*. Clinique dermatologique, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France et Inserm U. 999, Faculté de médecine Laennec, 69372 Lyon Cedex 08, France. M. Afanassieff : *chargée de recherches à l'Inra*. Laboratoire de virologie et d'oncologie aviaire, station Inra-pathologie aviaire/parasitologie, 37380 Nouzilly, France. D. Kaiserlian : *directrice de recherche à l'Inserm*. Inserm U. 404, ex-bâtiment Pasteur, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France. A. Claudy : *professeur des universités, praticien hospitalier*. Clinique dermatologique, Hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France.

m/s n°1, vol. 15, janvier 99

Le locus humain CD1 comporte cinq gènes non polymorphes (*CD1A* à *CD1E*) mais seules quatre glycoprotéines (*CD1a* à *CD1d*) ont à ce jour été identifiées [1]. La souris ne possède que deux gènes (*CD1D1* et *CD1D2*) non polymorphes, homologues du gène humain *CD1D* et codant chacun pour une molécule (*CD1d1* et *CD1d2*) [2]. Des gènes de

type *CD1* ont par ailleurs été observés chez toutes les espèces mammifères étudiées, suggérant que leur persistance est une caractéristique conservée de l'évolution des mammifères. Chez les oiseaux, les recherches en cours sont pour l'heure négatives (M. Afanassieff, communication personnelle) et aucune donnée n'est disponible chez les vertébrés inférieurs.

Les molécules CD1

Les protéines CD1 sont constituées d'une chaîne lourde glycosylée d'environ 45 kDa associée, de manière non covalente, à une chaîne de $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2m$). La chaîne lourde comporte trois domaines extramembranaires ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$), un domaine transmembranaire et une courte portion intracytoplasmique (figure 1). En dehors de CD1a, la portion intracytoplasmique de toutes les molécules CD1 connues porte un motif YXXZ* responsable de leur cheminement spécifique à travers les compartiments cellulaires. La structure quaternaire de la molécule CD1d1 (et vraisemblablement celle des autres molécules CD1) est plus proche de celle des molécules

du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I que de celles du CMH de classe II; elle définit un site accepteur d'antigènes étroit, profond et très hydrophobe [3].

Deux groupes de gènes/protéines CD1 peuvent être distingués sur la base de leur séquence génique et/ou peptidique. Dans le groupe 1, encore appelé « classique », on trouve les CD1a, CD1b, et CD1c humains, les CD1b du mouton et du lapin. Le groupe 2 comprend le CD1d humain, les CD1d1 et CD1d2 murins, le CD1d1 du rat et le CD1d du lapin. Le CD1e humain présente des caractéristiques intermédiaires et pourrait donc constituer un troisième groupe. Cette distinction trouve un certain parallélisme dans la différence existant, entre les deux groupes, en terme de distribution cellulaire. Cette différence, qui pourrait être la conséquence de l'inter-

vention de deux mécanismes distincts de régulation de la transcription, suggère que ces deux groupes pourraient avoir des fonctions distinctes.

Distribution cellulaire

A l'opposé des molécules du CMH de classe I, les molécules CD1 ont une distribution cellulaire restreinte comme celles du CMH de classe II. Les protéines CD1 du groupe 1 (Tableau 1), initialement décrites sur les thymocytes humains, sont avant tout présentes à la surface de plusieurs populations de cellules présentatrices d'antigènes. Au sein du thymus, CD1a, CD1b et CD1c sont essentiellement exprimées par les thymocytes immatures ($CD4^+CD8^+$) du cortex thymique, la disparition de CD1a étant un marqueur de maturité pour les thymocytes $TCR\alpha\beta^+$ et $TCR\gamma\delta^+$. Les cellules dendritiques de la zone médullaire thymique expriment quant à elles CD1a et CD1c. Les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et dans certains autres épithéliums expriment très fortement CD1a et, à un niveau faible ou modéré, CD1b et CD1c. Une fois leur migration vers les zones interfolliculaires T des organes lymphatiques drainants achevée, les cellules de Langerhans (appelées alors cellules dendritiques interdigitantes) expriment en revanche fortement les trois molécules du groupe 1. Cette augmentation de l'expression des molécules CD1 suggère que les antigènes étrangers exposés dans la peau pourraient être l'objet d'un mécanisme de reconnaissance lymphocytaire T restreinte par CD1. Les cellules dendritiques dermiques localisées principalement au voisinage de capillaires dermiques expriment *in situ* CD1c ainsi qu'à un moindre niveau CD1b. Dans le sang circulant de sujets adultes normaux, moins de 1% des cellules mononucléaires du sang périphérique expriment CD1a et il est difficile d'isoler des cellules dendritiques CD1a⁺. En revanche, de telles cellules sont présentes chez les nouveau-nés (sang de cordon) et chez certains patients infectés par le VIH. Alors que les monocytes circulants n'expriment pas les molécules CD1 du groupe 1, leur expression peut être induite sur ces cellules *in vitro* par le GM-CSF (*granulocyte-macrophage*

* Y: tyrosine; X: acide aminé quelconque; Z: résidu hydrophobe.

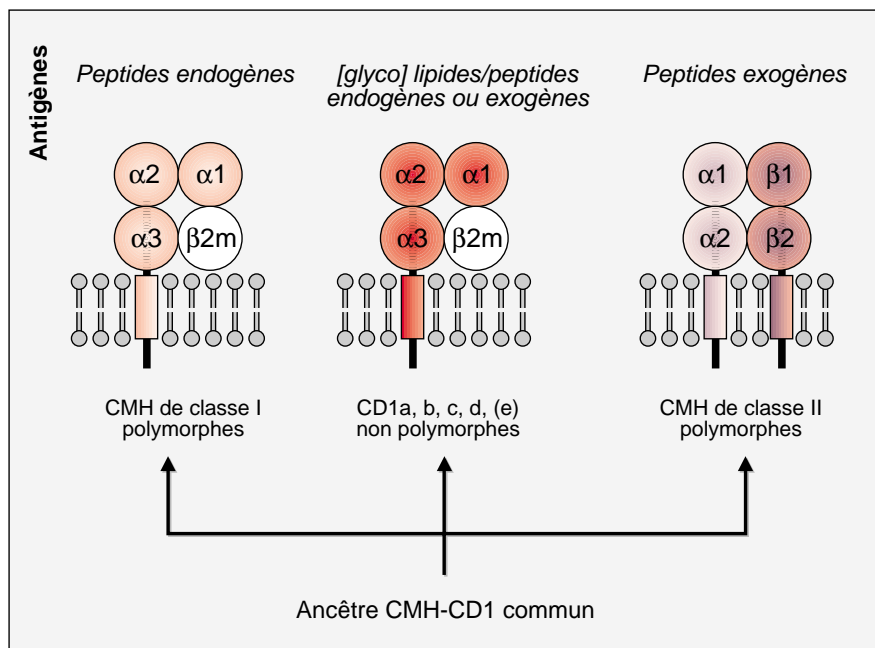


Figure 1. **Trois familles de molécules présentatrices d'antigènes.** Les molécules CD1 ont une structure proche de celle des molécules du CMH de classe I. Elles sont en effet constituées comme elles d'une chaîne lourde transmembranaire associée à une chaîne de $\beta 2$ -microglobuline ($\beta 2m$). En revanche, en terme de séquence, les molécules CD1 sont aussi proches de celles du CMH de classe II que de celles du CMH de classe I. Cette constatation conduit à penser que les trois classes de molécules présentatrices d'antigènes pourraient diverger d'un gène ancestral commun. Les molécules CD1 se différencient cependant par deux caractéristiques qui leur sont particulières : (1) leur caractère non polymorphe, c'est-à-dire le fait que tous les individus possèdent les mêmes molécules CD1 (à ce jour CD1a, CD1b, CD1c et CD1d, car la glycoprotéine CD1e reste à isoler); (2) leur aptitude à présenter des antigènes lipidiques et glycolipidiques à des lymphocytes T. Chez la souris, on a pu démontrer que la molécule CD1d pouvait présenter certains peptides à des lymphocytes T. Cette démonstration reste à faire chez l'homme.

Tableau I			
MOLECULES CD1 DU GROUPE 1: DISTRIBUTION TISSULAIRE CHEZ L'HOMME			
	CD1a	CD1b	CD1c
Thymocytes immatures	+++	++	+
Cellules dendritiques :			
- médullaire thymique	+		+
- peau : cellules de Langerhans, cellules dendritiques dermiques	+++	+	++
- circulantes : enfant/adulte	+/-	+	++
nouveau-né, VIH+	+/-	+/-	-
- infiltrant de nombreux autres organes	++	?	?
	+/-	+	++
Monocytes activés (GM-CSF, IL-4...)	++	++	++
Lymphocytes B			
nouveau-né/adulte			+++/+
hépatite B aiguë	+/-		

colony stimulating factor), l'IL-3 ou, avec une moindre efficacité, l'IL-1a et l'IL-1b. Cet effet peut être accru par l'IL-4 et annulé par l'IFN γ (interféron γ), l'IL-10 et le sérum humain. CD1c est exprimé dans environ 90 % des lymphocytes B du sang périphérique du nourrisson et dans 30 % de ceux de l'adulte. Enfin, CD1a pourrait également être exprimé dans les lymphocytes B chez des patients porteurs d'une hépatite B aiguë. La distribution des molécules CD1 du groupe 2 (Tableau II) est surtout connue chez la souris. Nous avons montré que, chez cet animal, les lymphocytes B et T, les macrophages, les cellules dendritiques et la majorité des cellules fraîchement isolées de la moelle osseuse expriment fortement CD1d1 [4]. Les cellules qui exprimeraient le plus fortement CD1d1 sont les lymphocytes B de la zone marginale de la rate [5]. CD1d1 est également fortement exprimé dans les hépatocytes. Dans l'épiderme, CD1d1 est présent sur une sous-population kératinocytaire ainsi que sur les cellules de Langerhans (D. Jullien, communication personnelle) alors que l'expression de CD1d1 sur l'épithélium digestif reste controversée [4, 6]. L'absence d'anticorps spécifiques de la molécule CD1d humaine a limité l'étude de sa distribution. Il semble cependant que, chez l'homme, les cellules épithéliales intestinales et les hépatocytes soient le siège de la plus

forte expression de protéines CD1d [7]. La distribution tissulaire de ces dernières serait en fait beaucoup plus large, incluant la majorité des lymphocytes B, les cellules épithéliales, stromales et/ou parenchymateuses de plusieurs organes (rein, épидидyme, endomètre), et de certains muscles lisses (vaisseaux, utérus, tube digestif) [8]. Ces données controversées devraient rapidement être réévaluées à la suite du développement récent d'anticorps monoclonaux spécifiques du CD1d humain.

Tableau II		
MOLECULES CD1 DU GROUPE 2: DISTRIBUTION TISSULAIRE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA SOURIS		
	Souris	Homme
Lymphocytes T	+	
Lymphocytes B	+	+/-
Macrophages	+	
Cellules dendritiques	+	+ (?)
Hépatocytes	+	++
Kératinocytes	+/-	+ (?)
Épithélium intestinal	+ (?)	++
Cellules épithéliales stromales		
mésenchymateuses		
rein		+
endomètre		+
épididyme		+
Muscles lisses (vaisseaux, utérus, tube digestif)		+

Présentation d'antigènes non conventionnels

Lipides, glycolipides

La caractéristique la plus remarquable du système de présentation d'antigènes restreints par les molécules CD1 est l'aptitude de ces dernières à présenter des lipides et des glycolipides. Chez l'homme, le premier antigène dont la reconnaissance CD1b restreinte par une lignée cellulaire spécifique de *M. tuberculosis* a été démontrée est un ensemble d'acides mycoliques libres retrouvés dans la paroi cellulaire externe des mycobactéries et d'autres agents pathogènes [9]. Un second groupe d'antigènes présenté par les molécules humaines du groupe 1 contient le lipoarabinomannane (LAM), le lipomannane (LM), et certains phosphatidylinositol mannosides (PIM) [9, 10]. Un dernier groupe est constitué par des mycolates glycosylés dont le glucose monomycolate (GMM) [11].

L'aptitude de présenter des glycolipides est partagée par les molécules CD1 du groupe 2. Ainsi, la population lymphocytaire T murine NK1.1⁺ (*voir plus loin*) reconnaît des α -glycosylcéramides présentés par CD1d1 [12, 13]. Par ailleurs le glycosylphosphatidylinositol cellulaire s'avère être un ligand naturel de ces mêmes molécules CD1d1 [12, 13].

Peptides hydrophobes

Une approche artificielle a permis de montrer que, chez la souris, des peptides exprimant un motif hydrophobe canonique du type WXXLXXW* peuvent interagir avec le complexe CD1d1- β 2m et être présentés à des lymphocytes T [14]. Une telle observation n'a pas, à ce jour, été faite chez l'homme.

Mécanismes de la présentation d'antigènes restreinte par CD1

Mécanisme intracellulaire

La mécanique intracellulaire conduisant à la présentation par les molécules CD1 d'antigènes lipidiques/glycolipidiques est distincte de celle débouchant sur la présentation de peptides par les molécules du CMH de classes I et II. Elle est notamment indépendante de la présence des transporteurs peptidiques TAP-1/TAP-2 et de celle des molécules HLA-DMA/-DMB. Un modèle synthétique des données disponibles est présenté dans la *figure 2*.

Contraintes structurales de l'interaction TCR/CD1/antigène

La poche acceptatrice d'antigènes de CD1, très hydrophobe, accommoderait les chaînes acyles de ces antigènes amphiphiles de manière assez peu spécifique, laissant les groupements hydrophiles exposés dans le milieu aqueux dans lequel ils interagiraient de manière extrêmement spécifique avec le récepteur T [11]. Cette faible spécificité de l'interaction entre l'antigène et la molécule CD1 est capitale pour contrebalancer le caractère non polymorphe des molécules CD1. En effet, dans l'espèce humaine, chez laquelle seules quatre molécules CD1 existent, une interaction hautement spécifique limiterait leur aptitude de présentation à un nombre nécessairement trop limité d'antigènes.

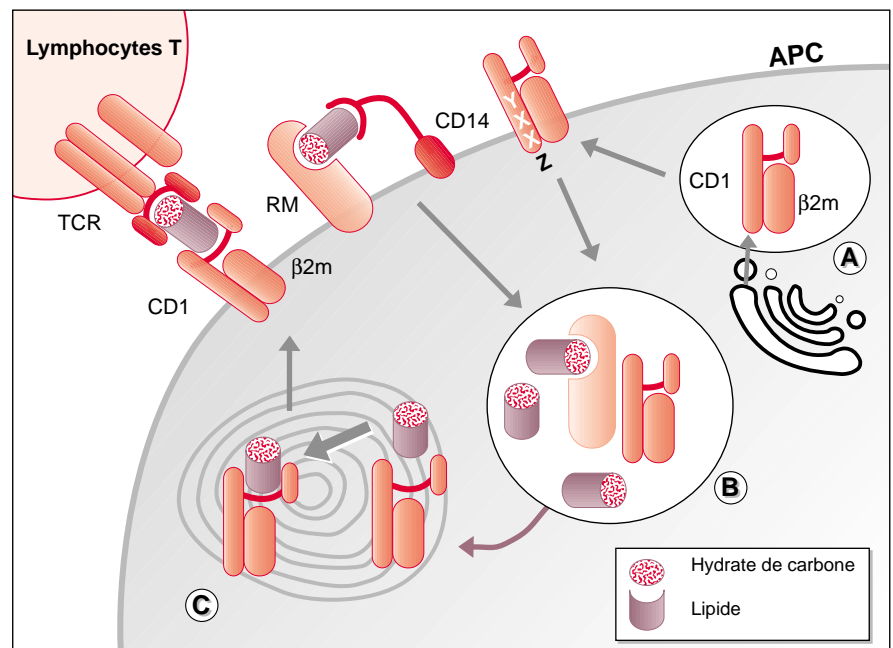


Figure 2. Mécanisme de présentation des antigènes lipidiques/glycolipidiques par les molécules CD1. Les chaînes lourdes CD1 sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique avec les chaînes de β 2m auxquelles elles s'associent de manière non covalente. Seuls les hétérodimères CD1: β 2m (A) peuvent quitter le réticulum endoplasmique et seraient alors acheminés à travers l'appareil de Golgi vers la surface cellulaire [38]. À ce niveau, le motif YXXZ contenu dans la portion cytoplasmique des molécules CD1b, CD1c et CD1d conditionnerait tout d'abord l'endocytose des hétérodimères par l'intermédiaire d'un mécanisme relayé par la clathrine dans des vésicules et des puits recouverts puis leur transit à travers le compartiment endosomique précoce (B) vers le compartiment MIIC [39]. Le MIIC (C) est un compartiment endosomique tardif, considéré comme le site où les molécules du CMH de classe II sont chargées en peptides et où les antigènes lipidiques/glycolipidiques pourraient également se lier aux molécules CD1. Cette hypothèse a récemment été confirmée par la mise en évidence de la colocalisation dans le compartiment MIIC du lipoarabinomannane (LAM), un glycolipide mycobactérien reconnu par certaines lignées lymphocytaires T CD1b restreintes et de molécules CD1b [40]. La liaison du LAM aux molécules CD1b dans les vésicules du MIIC permettrait ainsi l'expression de complexes β 2m/LAM/CD1b à la surface cellulaire, susceptibles d'être présentés aux lymphocytes T spécifiques CD1 restreints. C'est le récepteur du mannose des macrophages (RM) qui délivrerait le LAM dans le compartiment endosomique. Le RM est un des éléments du système immunitaire inné et participe notamment, à côté des récepteurs du complément, aux phénomènes de phagocytose d'agents pathogènes étrangers comme les mycobactéries. D'autres molécules (CD14 et le récepteur du LPS) pourraient également être impliquées dans l'internalisation de tels antigènes glycolipidiques. Les molécules CD1a, dépourvues du motif cytoplasmique YXXZ, suivraient un cheminement cellulaire distinct mais conserveraient leur aptitude à présenter des antigènes lipidiques mycobactériens. APC: cellule présentatrice de l'antigène ; TCR: récepteur de l'antigène des lymphocytes T.

Données biologiques et fonctions immunologiques

Molécules du groupe 1: les protéines CD1a, CD1b et CD1c humaines

• CD1a et CD1c sont reconnus par des lymphocytes T

La première mise en évidence d'une reconnaissance spécifique de protéines CD1 par des lymphocytes T humains résulte de l'observation que deux clones cellulaires T CD4-CD8⁻ pouvaient reconnaître et lyser des cellules tumorales exprimant CD1a ou CD1c et que l'expression de ces molécules était l'élément nécessaire

* W: résidu aromatique; L: résidu aliphatique; X: n'importe quel acide aminé.

et suffisant à la reconnaissance spécifique des cibles. Par la suite, de nombreux autres clones CD1a, mais surtout CD1c autoréactifs ont été décrits, tous dérivés sans sélection délibérée de l'aptitude à reconnaître CD1, suggérant ainsi l'existence d'une fréquence élevée de lymphocytes T spécifiques de CD1 parmi les lymphocytes T CD4-CD8⁻ (figure 3).

• *CD1a, CD1b et CD1c présentent des allo-antigènes [15, 16]*

Une seconde avancée majeure impliquant CD1 dans la restriction lymphocytaire T a été la mise en évidence de lignées cellulaires CD4-CD8⁻TCR^{ab}⁺, CD4⁻CD8⁻TCR^{gd}⁺ et CD8⁺ TCR^{ab}⁺, restreintes par CD1a, CD1b, ou CD1c et spécifiques d'antigènes dérivés de différentes mycobactéries [9, 10, 17-19].

Ces lignées CD1 restreintes présentent plusieurs propriétés singulières. Ainsi, la majorité des lymphocytes T CD1 restreints étudiés n'expriment pas CD28 et un mécanisme de co-stimulation indépendant de l'axe classique B7-CD28 semble donc impliqué dans cette voie de présentation antigénique [20]. Par ailleurs, l'étude d'un panel de cellules CD1-restreintes spécifiques de *M. tuberculosis* a permis de démontrer que les CTL CD4-CD8⁻ lysaient les macrophages infectés par l'intermédiaire d'un mécanisme fondé sur l'interaction de Fas avec FasL, alors que la lyse relayée par les CTL CD8⁺ dépendait de la libération de granules contenant du granzyme et des perforines [19]. Il semblerait donc que deux sous-populations phénotypiquement distinctes de CTL CD1 restreintes uti-

lisent de manière exclusive deux mécanismes cytotoxiques distincts.

Du point de vue fonctionnel, toutes les cellules CD1 restreintes isolées à ce jour font preuve d'une notable activité cytotoxique, sécrètent des cytokines de type 1 comme l'IFN- γ mais non des cytokines de type 2 comme l'IL-4 et semblent donc particulièrement bien adaptées à la lutte contre des agents pathogènes intracellulaires comme les mycobactéries. Il faut cependant se souvenir que ces lignées ont justement été sélectionnées sur leur réactivité à des antigènes mycobactériens et qu'en conséquence leur phénotype fonctionnel n'est peut-être pas représentatif de la gamme de réponse propre aux cellules CD1 restreintes spécifiques d'allo-antigènes.

• *Premières évidences pour un rôle in vivo : la lèpre*

Nous avons pu montrer que l'expression des molécules CD1 du groupe 1 à la surface de cellules dendritiques au sein des granulomes est corrélée à la nature adaptée de la réponse immunitaire observée dans la forme tuberculoïde de l'infection par *M. leprae*. De plus, les cellules dendritiques CD1⁺ présentes dans ces lésions sont particulièrement efficaces pour présenter des antigènes de *M. leprae* à des cellules T CD1 restreintes spécifiques qui avaient elles-mêmes été isolées à partir de lésions tuberculoïdes. Ces cellules T présentaient par ailleurs des capacités cytotoxiques et sécrétoires les rendant aptes à répondre de manière adaptée à une infection par *M. leprae*. Ces données démontrent l'existence d'une réponse immune de l'hôte contre un agent pathogène articulée autour du système CD1. Si cette réponse est efficace et suffisante, il sera possible d'envisager de nouvelles approches vaccinales fondées sur la molécule CD1. De tels vaccins auront l'avantage, du fait de l'absence de polymorphisme des molécules CD1, de ne pas voir leur efficacité varier en fonction de l'haplo-type des individus comme c'est le cas pour les vaccins peptidiques.

Molécules du groupe 2 : les protéines CD1d murine et humaine

• *Cellules CD1d1 restreintes spécifiques de peptides*

Chez la souris, des peptides hydrophobes porteurs du motif

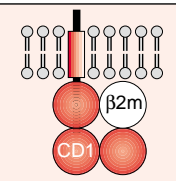
Cellule CD1 ⁺			
Antigène	allo-antigènes peptidiques : WXXLXXW	auto-antigènes : ?	(auto)antigènes -glycolipidiques : α -glycosyl/céramides, GPI cellulaire ? -autres ?
Lymphocyte T	TCR $\alpha\beta$ CD8 ⁺ Cytokines - Th1 ; IFN γ Cytotoxicité	TCR $\alpha\beta$ répertoire varié CD4 ⁺ ?	V α 14-J α 281 V β 8>>V β 7>V β 2 CD4 ⁻ CD8 ⁻ , CD4 ⁺ NK1.1⁺ , Ly49 ⁺ Cytokines -Th1 : IFN γ , TGF β -Th2 : IL4, IL5, IL10 Cytotoxicité - TNF, Perforines, Fas
Fonctions	?	?	Immunité : anti-infectieuse anti-tumorale Auto-immunité (contrôle/déclenchement ?) Modulation de la réponse immune (Th1<->Th2)

Figure 3. **Le système CD1 murin.** Les souris possèdent deux molécules CD1 exprimées à la surface de nombreux types cellulaires. Du fait de l'existence de mutations, la molécule CD1d1 pourrait seule être fonctionnelle. Les molécules CD1d1 sont capables de présenter des peptides hydrophobes porteurs d'un motif canonique WXXLXXW et des glycolipides à des lymphocytes T spécifiques. Ces derniers se répartissent en trois sous-populations principales correspondant aux trois colonnes de la figure avec, de gauche à droite : (1) les cellules reconnaissant les peptides hydrophobes; (2) les cellules CD1 autoréactives n'exprimant pas les marqueurs phénotypiques des cellules NK1.1⁺. Ces cellules qui pourraient reconnaître des autoantigènes n'expriment pas de récepteur T canonique; (3) les cellules NK1.1⁺ qui expriment de nombreux marqueurs phénotypiques de type NK, un récepteur T canonique comportant une chaîne α invariante, et sont capables de reconnaître des antigènes glycolipides exogènes et vraisemblablement endogènes. Les fonctions physiologiques des deux premières populations restent à explorer. On sait, en revanche, que les cellules NK1.1⁺ sont impliquées dans de nombreux phénomènes immunitaires.

WXXLXXW sont reconnus par des cellules T CD8⁺TCRab⁺ CD1d1 restreintes [14]. Ces cellules T sont cytotoxiques pour des cibles CD1d1⁺ uniquement en présence du peptide dont elles sont spécifiques, et sécrètent de l'IFN γ mais non de l'IL-4. Leur cytotoxicité est bloquée par des anticorps anti-CD8 suggérant un rôle fonctionnel important de l'interaction CD8/CD1d1. Il semble donc possible que, chez la souris au moins, la présentation de peptides exogènes par les molécules CD1d1 puisse avoir un rôle physiologique. Un autre peptide porteur du motif canonique – mais endogène – pourrait se fixer aux molécules CD1d lors de leur synthèse dans le réticulum endoplas-

mique. Il s'agit du peptide *leader* des molécules CD1d. Il pourrait donc constituer un auto-antigène dominant et/ou jouer pour les molécules CD1d un rôle similaire à celui de CLIP pour les molécules du CMH de classe II [21, 22] (figure 4).

• **Cellules NK1.1⁺** [23]

Chez des souris normales non immunisées, une sous-population de lymphocytes T dénommés NK1.1⁺ reconnaît spécifiquement CD1d [24]. Ce phénomène présente une certaine spécificité tissulaire puisque les cellules NK1.1⁺ provenant d'un organe donné ne reconnaissent pas nécessairement les molécules CD1d exprimées à la surface des cellules pré-

sentes dans un autre organe [22, 25, 26]. Cette constatation suggère que CD1d pourrait être naturellement associé à un ensemble d'antigènes du soi qui ne seraient que partiellement superposables dans les différents tissus [22]. Certains de ces antigènes pourraient être chargés sur les molécules CD1, dans le compartiment endosomique [26]. Comme, d'une part, les cellules NK1.1⁺ sont capables de reconnaître des α -glycosylcéramides et que, d'autre part, le glycosylphosphatidylinositol cellulaire est un ligand naturel de CD1d1, il est vraisemblable que certains de ces autoantigènes soient des glycolipides [12, 13].

Les cellules NK1.1⁺ (CD4⁺ ou CD4⁻CD8⁻) ont un phénotype de cellules T activées et expriment des marqueurs NK (dont la lectine NK1.1); 85 % d'entre elles sont porteuses d'un récepteur T canonique composé d'une chaîne α invariante, Va14-Ja281, associée à Vb8 (55 %, surtout Vb8.2), Vb7 (14 %) ou Vb2 (7 %). Leur distribution traduit une forte préférence tissulaire, puisqu'elles représentent respectivement 20 % à 30 % des lymphocytes T hépatiques ou de la moelle osseuse, 10 % à 20 % des thymocytes mûrs et 0,5 % à 1 % des splénocytes.

Après stimulation, elles sont capables de sécréter des cytokines de type Th1 comme l'IFN γ et le TGF β , mais aussi de très importantes quantités de cytokines de type Th2 comme l'IL-4, l'IL-10, ou l'IL-5. Elles sont également dotées de fonctions cytotoxiques relayées par les voies du TNF (*tumor necrosis factor*), des perforines et de Fas.

Les mécanismes réglant leur activation et la nature de leur réponse sont complexes et partiellement élucidés. Il est cependant vraisemblable que, comme pour les cellules NK, ce phénomène soit gouverné par un jeu complexe de signaux activateurs et répresseurs délivrés par le récepteur T, la molécule NK1.1, l'IL-12 ainsi que la molécule CD16 ou les récepteurs de type Ly-49 quand ils sont exprimés.

Les fonctions de cellules NK1.1⁺ semblent multiples et en font une population cellulaire à la fois effectrice et régulatrice de l'activité immunitaire. Leurs aptitudes sécrétoires peuvent influencer l'équilibre Th1/Th2 de la

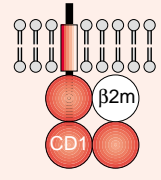
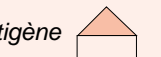
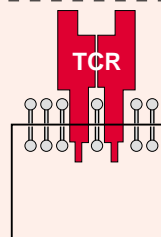
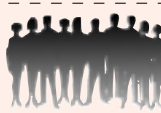
 <p>Cellule CD1⁺</p>	<p>Cellules présentatrices d'antigènes (CPA)</p> <p>CD1a CD1b CD1c</p>	<p>CPA</p> <p>CD1a CD1c++</p>	<p>CPA, Cellules stromales, Cellules épithéliales,...</p> <p>CD1d</p>
 <p>Antigène</p>	<p>allo-antigènes (Glyco)lipidiques : LM, AM, GMM, LAM, PIM</p>	<p>auto-antigènes : (glyco)lipides ?</p>	<p>auto-antigènes : (glyco)lipides ?</p>
 <p>Lymphocyte T</p>	<p>TCR $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ répertoire varié</p> <p>CD4⁻CD8⁻ CD4⁺CD8⁺ CD28⁺</p> <p>Cytokines Th1 Cytotoxicité - CD4⁻CD8⁻ (Fas/FasL) - CD8⁺ (Granzyme, Perforines)</p>	<p>TCR $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ répertoire varié</p> <p>CD4⁻CD8⁻</p> <p>Cytokines Th1 Cytotoxicité</p>	<p>Vα24-JαQ Vβ11++</p> <p>CD4⁻CD8⁻: CD4⁺ NKRP-1A⁺</p> <p>Cytokines -Th1 : IFNγ -Th2 : IL4, IL10 -GM-CSF, IL13 Cytotoxicité</p>
 <p>Fonctions</p>	<p>Immunité anti-infectieuse (mycobactéries)</p>	<p>?</p>	<p>auto-immunité homéostasie tissulaire? Autre? : (voir souris NK1.1)</p>

Figure 4. **Le système CD1 humain.** Quatre molécules CD1 ont été identifiées chez l'homme. Les molécules CD1a, CD1b et CD1c sont préférentiellement exprimées à la surface de cellules présentatrices d'antigènes. La molécule CD1d semble avoir une distribution tissulaire beaucoup plus large. Les molécules CD1a-c sont capables de présenter des antigènes lipidiques et glycolipidiques présents dans la paroi de différentes bactéries à des lymphocytes T spécifiques. Il est vraisemblable qu'elles puissent également avec CD1d présenter des auto-antigènes dont la nature reste à préciser. On distingue trois population lymphocytaire T CD1 réactives correspondant aux trois colonnes de la figure avec de gauche à droite: (1) les cellules CD1a-c restreintes, spécifiques d'antigènes glycolipidiques d'origine bactérienne; (2) les cellules CD1a et CD1-c autoréactives qui expriment un répertoire T varié; (3) les cellules Va24-JaQ⁺ porteuses d'un récepteur T semi-invariant et exprimant plusieurs marqueurs de type NK. Ces dernières cellules sont en fait les homologues des cellules murines NK1.1⁺ et pourraient donc remplir des fonctions voisines. Elle semblent notamment pouvoir être impliquées dans les processus auto-immuns observés lors du diabète de type 1 et de la sclérodémie. Les cellules spécifiques d'antigènes bactériens joueraient un rôle dans l'immunité anti-infectieuse et les premiers arguments en faveur de cette hypothèse ont pu être obtenus in vivo dans la lépre.

* GLOSSAIRE *

CLIP : class II associated li chain peptide.

CTL : lymphocytes cytotoxiques.

GMM : glucose monomycolate.

LAM : lipoarabinomannane.

LM : lipomannane.

PIM : phosphatidylinositol mannosides.

réponse immunitaire adaptative [27] mais contrôlent aussi, dans le cas de l'infection par *Listeria monocytogenes*, la mise en œuvre de la réponse immunitaire innée [28]. Elles sont impliquées dans la réponse antitumorale [29, 30]. Elles pourraient, au travers de certaines de leurs sous-populations productrices d'IL-4, jouer un rôle clé dans le contrôle de l'auto-immunité [31-33].

• **Autres cellules CD1d1-restreintes**

Une étude isolée a démontré que jusqu'à 7% des hybridomes dérivés des splénocytes CD4⁺ de souris C57BL/6 dont les gènes du CMHII ont été invalidés, reconnaissent CD1d1 en l'absence d'antigènes exogènes. Ces cellules n'utilisent pas la chaîne Va14-Ja281. En fait, le répertoire de leur récepteur T est variable, et aucun n'exprime les principaux marqueurs phénotypiques caractérisant les cellules NK1.1. Ces cellules pourraient elles aussi reconnaître des antigènes du soi [25].

• **Cellules Va24-JaQ⁺ humaines**

Récemment, le caractère CD1d auto-réactif d'une sous-population lymphocytaire T humaine, homologue de la sous-population murine NK1.1⁺ a été mis en évidence [34, 35]. Ces lymphocytes T humains, qui représentent en moyenne 1/500 lymphocytes circulants, sont CD4⁺CD8⁻ ou CD4⁺ et utilisent sélectivement une chaîne a invariante du récepteur T (Va24-JaQ), préférentiellement associée à Vb11. Ces cellules, dont la sous-population CD4⁺ est enrichie en cellules productrices d'IL-4, peuvent également produire de l'IL-10, mais aussi des cytokines de type Th1 comme l'IFN γ ou encore de l'IL-13 et du GM-CSF. Leur homologie avec les cellules murines NK1.1⁺ conduit à penser qu'elles aussi pourraient reconnaître des antigènes glycolipidiques endogènes et/ou exogènes. Leurs fonctions pourraient également être proches et deux rapports les impliquent d'ores et déjà dans le contrôle de certains phénomènes auto-immuns. Le premier de ces rapports fait état d'une réduction sélective des cellules TCR Va24-JaQ chez les patients porteurs de sclérodémie systémique [36]. Le second rapport suggère que, dans le diabète de type 1, les cellules T Va24-JaQ, capables de

sécréter à la fois de l'IL-4 et de l'IFN γ , contrôleraient la destruction dépendante de Th1 des cellules B des îlots de Langerhans; en second lieu, la perte de leur aptitude à sécréter l'IL-4 serait corrélée à l'apparition du diabète [37].

Conclusions

Le système de présentation antigénique dépendant de CD1 semble donc unique, non seulement du fait de la nature singulière des antigènes présentés et des mécanismes impliqués dans cette présentation, mais aussi du fait des fonctions effectrices des cellules T CD1 restreintes. En effet, le système restreint par les molécules CD1 semble se situer à l'intersection des réponses immunes acquises et innées. (1) La capture du LAM par le récepteur du mannose est le fait d'un composant bien défini du système immunitaire inné. (2) La protéine CD1 est non polymorphe et présente des antigènes faisant preuve d'une variabilité structurale limitée et communs à plusieurs agents pathogènes, ce qui suggère une ligne de défense plus simple que celle relayée par les mécanismes classiques de présentation antigénique restreints au CMH. (3) Les protéines CD1 pourraient, en association avec des antigènes du soi, constituer un signal de recrutement et d'activation pour des cellules CD1 autoréactives. La conservation de ces cellules entre les espèces humaines (Va24-JaQ) et murines (NK1.1⁺) laisse supposer qu'elles jouent un rôle important qui pourrait notamment se manifester dans le domaine du contrôle de l'auto-immunité. (4) Comme les cellules NK, les cellules CD1 réactives (autoréactives ou spécifiques d'antigènes) pourraient être les premières cellules T sécrétant *in situ* - à la suite de leur activation - un profil donné

de cytokines, ou ayant une activité cytolytique. Ce phénomène précoce pourrait faire partie de la première ligne de défense, mais aussi orienter la réponse acquise à venir vers une réponse de type Th1 ou Th2 ■

RÉFÉRENCES

1. McMichael AJ, Pilch JR, Galfre G, *et al*. A human thymocyte antigen defined by a hybrid myeloma monoclonal antibody. *Eur J Immunol* 1979; 9: 205-10.
2. Porcelli SA. The CD1 family: a third lineage of antigen-presenting molecules. *Adv Immunol* 1995; 59: 1-98.
3. Zeng Z, Casta AR, Segelke BW, *et al*. Crystal structure of mouse CD1: an MHC-like fold with a large hydrophobic binding groove. *Science* 1997; 277: 339-45.
4. Brossay L, Jullien D, Cardell S, *et al*. Mouse CD1 is mainly expressed on hemopoietic-derived cells. *J Immunol* 1997; 159: 1216-24.
5. Roark JH, Park SH, Jayawardena J, *et al*. CD1.1 expression by mouse antigen-presenting cells and marginal zone B cells. *J Immunol* 1998; 160: 3121-7.
6. Bleicher PA, Balk SP, Hagen SJ, *et al*. Expression of murine CD1 on gastrointestinal epithelium. *Science* 1990; 250: 679-82.
7. Balk SP, Burke S, Polischuk JE, *et al*. Beta 2-microglobulin-independent MHC class Ib molecule expressed by human intestinal epithelium. *Science* 1994; 265: 259-62.
8. Canchis PW, Bhan AK, Landau SB, *et al*. Tissue distribution of the non-polymorphic major histocompatibility complex class I-like molecule, CD1d. *Immunology* 1993; 80: 561-5.
9. Beckman EM, Porcelli SA, Morita CT, *et al*. Recognition of a lipid antigen by CD1-restricted alpha beta⁺ T cells. *Nature* 1994; 372: 691-4.
10. Sieling PA, Chatterjee D, Porcelli SA, *et al*. CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens. *Science* 1995; 269: 227-30.
11. Moody DB, Reinhold BB, Guy MR, *et al*. Structural requirements for glycolipid antigen recognition by CD1b-restricted T cells. *Science* 1997; 278: 283-6.
12. Kawano T, Cui J, Koezuka Y, *et al*. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of Valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278: 1626-9.
13. Joyce S, Woods AS, Yewdell JW, *et al*. Natural ligand of mouse CD1d1: cellular glycosylphosphatidylinositol. *Science* 1998; 279: 1541-4.
14. Castaño AR, Tangri S, Miller JE, *et al*. Peptide binding and presentation by mouse CD1. *Science* 1995; 269: 223-6.

Summary

CD1, a new and noteworthy lineage of antigen presenting molecules

CD1 molecules are related to major histocompatibility complex-encoded antigen presenting molecules in both structure and evolution, however they exhibit relatively little polymorphism. The human CD1 family consists of four known proteins. CD1a, CD1b and CD1c proteins are closely related and expressed predominantly on specialized antigen presenting cells in a wide variety of tissues. A unique role for these three molecules is their ability to mediate the specific T-cell recognition of various lipids and glycolipids derived from the cell wall of pathogenic mycobacteria including *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*. Investigation of human leprosy has provided direct evidence suggesting that the CD1-mediated pathway

of antigen recognition plays a significant role in protective immune response to microbial pathogens *in vivo*. A fourth human CD1 protein, CD1d is involved in activation of invariant Va24JaQ TCR⁺ T cells. Data obtained from patients with systemic sclerosis and type 1 diabetes suggest that this subset of T cells may be functionally related to resistance or progression of autoimmune disease in humans. Counterparts for Va24JaQ TCR⁺ human T cells were previously described in mouse. The mouse T cells express the semi-invariant Va14Ja281 TCR, the lectin NK1.1 and react to mouse CD1d. These so-called NK1.1⁺ T cells are capable of early secretory burst of IL-4 and IFN- γ which are believed to promote T cell bias toward Th1 or

Th2 effector cell differentiation. NK1.1⁺ T cells are required for IL-12 dependent rejection of tumors and involved in the immune response to pathogens. Like Va24JaQ TCR⁺ cells in human, NK1.1⁺ cells are quantitatively and functionally deficient in several autoimmune-prone mice. NK1.1⁺ T cells may be able to distinguish between a diverse set of CD1d-bound self-ligands. Recently cellular glycosylphosphatidylinositol was found to be a natural ligand of CD1d and glycosylceramides were shown to activate NK1.1⁺ T cells in a CD1d restricted fashion. Given these recently accumulated data, it is likely that the CD1 system of antigen presenting contributes greatly to several immune-based defense and homeostatic systems.

RÉFÉRENCES

- Moody DB, Sugita M, Peters PJ, Brenner MB, Porcelli SA. The CD1-restricted T-cell response to mycobacteria. *Res Immunol* 1996; 147: 550-9.
- Jullien D, Stenger S, Ernst WA, Modlin RL. CD1 presentation of microbial nonpeptide antigens to T cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 2071-4.
- Porcelli S, Morita CT, Brenner MB. CD1b restricts the response of human CD4-8- T lymphocytes to a microbial antigen. *Nature* 1992; 360: 593-7.
- Beckman EM, Melian A, Behar SM, et al. CD1c restricts responses of mycobacteria-specific T cells. Evidence for antigen presentation by a second member of the human CD1 family. *J Immunol* 1996; 157: 2795-803.
- Stenger S, Mazzaccaro RJ, Uyemura K, et al. Differential effects of cytolytic T cell subsets on intracellular infection. *Science* 1997; 276: 1684-7.
- Behar SM, Porcelli SA, Beckman EM, Brenner MB. A pathway of costimulation that prevents anergy in CD28- T cells: B7-independent costimulation of CD1-restricted T cells. *J Exp Med* 1995; 182: 2007-18.
- Amigorena S. Transport intracellulaire des molécules de classe II du CMH. *Med Sci* 1995; 11: 661-8.
- Park SH, Roark JH, Bendelac A. Tissue-specific recognition of mouse CD1 molecules. *J Immunol* 1998; 160: 3128-34.
- Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535-62.
- Bendelac A, Lantz O, Quimby ME, et al. CD1 recognition by mouse NK1+ T lymphocytes. *Science* 1995; 268: 863-5.
- Cardell S, Tangri S, Chan S, et al. CD1-restricted CD4+ T cells in major histocompatibility complex class II-deficient mice. *J Exp Med* 1995; 182: 993-1004.
- Brossay L, Tangri S, Bix M, et al. Mouse CD1-autoreactive T cells have diverse patterns of reactivity to CD1+ targets. *J Immunol* 1998; 160: 3681-8.
- Yoshimoto T, Bendelac A, Watson C, Hu-Li J, Paul WE. Role of NK1.1+ T cells in a TH2 response and in immunoglobulin E production. *Science* 1995; 270: 1845-7.
- Flesh IE, Wandersee A, Kaufmann SH. IL-4 secretion by CD4+ NK1+ T cells induces monocyte chemoattractant protein-1 in early listeriosis. *J Immunol* 1997; 159: 7-10.
- Cui J, Shin T, Kawano T, et al. Requirement for Valpha14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science* 1997; 278: 1623-6.
- Kawano T, Cui J, Koezuka Y, et al. Natural killer-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated Valpha14 NKT cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 5690-3.
- Mieza MA, Itoh T, Cui JQ, et al. Selective reduction of V alpha 14+ NK T cells associated with disease development in autoimmune-prone mice. *J Immunol* 1996; 156: 4035-40.
- Zeng D, Dick M, Cheng L, et al. Subsets of transgenic T cells that recognize CD1 induce or prevent murine lupus: role of cytokines. *J Exp Med* 1998; 187: 525-36.
- Gombert JM, Herbelin A, Tancrede-Bohin E, et al. Early quantitative and functional deficiency of NK1+ like thymocytes in the NOD mouse. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2989-98.
- Exley M, Garcia J, Balk SP, Porcelli S. Requirements for CD1d recognition by human invariant V alpha24(+)/CD4(-)/CD8(-) T cells. *J Exp Med* 1997; 186: 109-20.
- Davodeau F, Peyrat MA, Necker A, et al. Close phenotypic and functional similarities between human and murine alpha-beta T cells expressing invariant TCR alpha-chains. *J Immunol* 1997; 158: 5603-11.
- Sumida T, Sakamoto A, Murata H, et al. Selective reduction of T cells bearing invariant V alpha 24J alpha Q antigen receptor in patients with systemic sclerosis. *J Exp Med* 1995; 182: 1163-8.
- Wilson SB, Kent SC, Patton KT, et al. Extreme Th1 bias of invariant Valpha24JalphaQ T cells in type 1 diabetes. *Nature* 1998; 391: 177-81.
- Sugita M, Porcelli SA, Brenner MB. Assembly and retention of CD1b heavy chains in the endoplasmic reticulum. *J Immunol* 1997; 159: 2358-65.
- Sugita M, Jackman RM, Van Donselaar E, et al. Cytoplasmic tail-dependent localization of CD1b antigen-presenting molecules to MHCs. *Science* 1996; 273: 349-52.
- Prigozy TI, Sieling PA, Clemens D, et al. The mannose receptor delivers lipoglycan antigens to endosomes for presentation to T cells by CD1b molecules. *Immunity* 1997; 6: 187-97.

TIRÉS À PART

D. Jullien.