

Colloque VIIB : Complexes d'intérêt biomédical

Jean-Baptiste REISER¹, S. Gras^{1,3}, X. Saulquin², B. Neveu², A. Chouquet¹, K. Echasseriau², M. Bonneville² et D. Housset¹

¹Institut de Biologie Structurale J.-P. Ebel, CEA-CNRS-UJF, 41 rue J. Horowitz, 38027 Grenoble, France

²INSERM U601, Institut de Biologie, 9 Quai Moncousu, 44035 Nantes, France

³The Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Monash University, Victoria 3800, Australia

Bases structurales de la sélection d'un répertoire public de récepteurs de cellule T (TCR) lors d'une infection virale

Afin d'être protégés contre les pathogènes intracellulaires, les vertébrés ont développé une réponse immunitaire adaptative basée sur un grand nombre de lymphocytes T. Chaque clone de cellule T présente un récepteur de type immunoglobuline (TCR pour T Cell Receptor) et spécifique pour des antigènes présentés à la surface des cellules présentatrices par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (molécule CMH).

Bien qu'une sélection thymique permette de créer un répertoire de TCR naïf, très divers, restreint au CMH et non-autoréactif, la réponse spécifique à un antigène particulier est caractérisée par l'expression d'un nombre limité de TCR présentant un usage préféré de segments génétiques composant les TCR.

Nous avons centré nos études sur la réponse T contre le cytomegalovirus humain (HCMV), un virus de type beta-herpes qui infecte 60 à 90% de la population et qui peut entraîner des complications mortelles chez les patients immunocompromis. Chez la plupart des individus possédant l'allèle CMH largement répandu, HLA-A*0201 (A2), les cellules T spécifiques pour HCMV cible le même épitope NLV, issu de la protéine virale pp65. Alors que le répertoire de TCR spécifiques à NLV est divers et hétérogène chez les patients en bonne santé, une réduction dramatique de la diversité et la sélection de TCR de haute affinité est observée dans les cas d'inflammation chronique et d'immunodépression.

Afin d'apporter de nouveaux éléments structuraux pour la compréhension de la reconnaissance de l'antigène par les cellules T et de la production d'une réponse immune protectrice contre un agent infectieux majeur chez l'Homme, nous avons déterminé la structure cristalline du complexe ternaire entre le peptide NLV, la molécule CMH A2 et un TCR exprimé par un clone prédominant (RA14) issu d'un patient atteint d'arthrite rhumatoïde.

Ces données structurales, avec des données expérimentales d'affinité et d'activation de différents clones par des variants peptidiques, nous apportent les preuves de contraintes dans l'utilisation et la sélection préférées de gènes de TCR pour la reconnaissance de ce peptide viral. Contrastant avec les structures connues de TCR publiques, une nouvelle lecture de l'antigène par le TCR RA14 est observée avec la reconnaissance de trois "hot spots" peptidiques et des interactions spécifiques avec A2.