

Les effecteurs cytotoxiques : données récentes

New insights into cytotoxic effector cells

J. REY^{1,2}
D. OLIVE^{1,3}
G. SÉBAHOUN⁴
T. O'CALLAGHAN⁴
Régis T. COSTELLO⁴

Laboratoire d'immunologie
des tumeurs,
² Département d'hématologie,
Institut Paoli-Calmettes,
232 boulevard Sainte-Marguerite,
13009 Marseille
³ Inserm UMR 599,
27 boulevard Lei-Roure,
13009 Marseille
⁴ Service d'hématologie adulte,
CHU Nord, chemin des Bourrely,
13915 Marseille
<regis.costello@free.fr>

Résumé. Les cellules immunitaires cytotoxiques jouent un rôle central dans la défense anti-infectieuse et antitumorale. On distingue les cellules cytotoxiques de l'immunité innée ou naturelle (cellules *natural killer*, lymphocytes T $\gamma\delta$, cellules *natural killer T*) et les cellules cytotoxiques de l'immunité acquise ou adaptative (lymphocytes T cytotoxiques). Les avancées récentes ont porté sur la caractérisation de populations cytotoxiques non conventionnelles, sur une meilleure individualisation des populations cytotoxiques au sein de la population lymphocytaire T CD8, et sur l'approfondissement de nos connaissances concernant l'activation des propriétés de cytotoxicité, en particulier des cellules NK. Les données nouvellement acquises concernant les effecteurs cytotoxiques contribuent à une meilleure connaissance des interactions entre le système immunitaire et les cellules tumorales, permettant d'envisager de nouvelles approches d'immunothérapie combinée. ▲

Mots clés : lymphocyte T cytotoxique, cellule *natural killer*, lymphocyte NKT, lymphocyte T $\gamma\delta$, immunité antitumorale, immunothérapie

Abstract. *Cytotoxic immune cells play a role against infectious or tumour invasion. There are two types of cytotoxic cells : those involved in innate or natural immunity (natural killer cells, T $\gamma\delta$ lymphocytes, NKT cells) and those involved in the adaptive or acquired immunity (cytotoxic T lymphocytes). Recent advances in immunology have allowed the characterisation of unconventional cytotoxic populations, to better individualise the real cytotoxic cells within the traditional CD8⁺ T-cell population, and finally to get more insights into the activation of the cytotoxicity properties, in particular with regard to NK cells. The data recently acquired concerning the effector cytotoxic cells contribute to a better understanding of the interactions between the immune system and tumour cells. This may provide rational basis for combined immunotherapy protocols.* ▲

Key words: cytotoxic T lymphocyte, natural killer cell, NKT cell, T $\gamma\delta$ lymphocyte, anti-tumor immunity, immunotherapy

Article reçu le 30 mai 2005,
accepté le 26 septembre 2005

La réponse immunitaire est divisée en deux grandes voies : d'une part, l'immunité acquise ou adaptative implique la reconnaissance d'un antigène par le récepteur lymphocytaire T (*T cell receptor* ou TCR) à la surface de lymphocytes T spécifiques de l'antigène ; d'autre part, l'immunité innée ou naturelle ne nécessite pas, par définition, une éducation préalable du système immunitaire pour la reconnaissance d'un antigène donné. La réponse immunitaire cytotoxique intervient dans la défense de l'organisme contre différentes agressions (infections, tumeurs) et se traduit par l'activation de populations effectrices, cytotoxiques ou régulatrices. La séparation immunité acquise/immunité innée est en partie artificielle puisqu'il existe une étroite collaboration entre les cellules de ces deux systèmes.

Les mécanismes de la cytotoxicité

Les cellules effectrices possèdent un arsenal de molécules leur assurant des fonctions cytotoxiques contre différents agresseurs [1]. L'activité des cellules cytotoxiques implique essentiellement deux voies (*figure 1*) : la voie perforine/granzyme et la voie impliquant le couple Fas(CD95)-Fas ligand, membre de la superfamille du récepteur au facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor-receptor* ou TNF-R), ou d'autres membres de cette famille. La cytotoxicité médiée par la perforine implique une exocytose de granules au contact de la cellule cible par une voie dépendante du calcium. Les molécules de perforine se polymérisent pour former un canal dans la membrane de la cellule cible (destruction par effet osmotique) permettant l'entrée des molécules de granzyme qui sont des sérines protéases [1]. Les granzymes vont amorcer la cascade de l'apoptose en activant les caspases entraînant la mort de la cellule cible. La cytotoxicité induite par les membres de la famille TNF/TNF-R s'effectue par l'interaction directe entre Fas/Fas Ligand (ou d'autres

Tirés à part : R.T. Costello

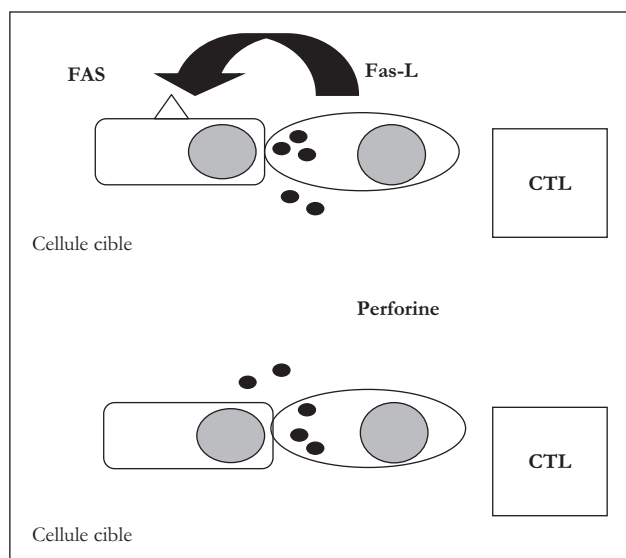


Figure 1. Mécanismes de la cytotoxicité : représentation des deux voies (exocytose de granules cytoplasmiques, couple Fas-FasLigand), dont l'implication dépend en partie de la cellule cible (expression ou non du récepteur Fas) mais aussi de la cellule effectrice.

membres de la famille du TNF/TNF-R) via une signalisation faisant intervenir les « domaines de mort » (*death domains*) présents dans la partie cytoplasmique du récepteur au TNF [1]. Dans le cas de la cytotoxicité antitumorale médiée par des cellules dendritiques (DC) immatures, au moins quatre membres de la famille des TNF-R sont impliqués : TNF α , TRAIL (*T relative apoptosis induced ligand*), la lymphotoxine $\alpha 1\beta 2$ et Fas ligand [2]. En revanche, la cytotoxicité médiée par les cellules NK repose surtout sur la voie perforine/granzyme, bien que les membres de la famille des TNF-R jouent aussi un rôle non négligeable [3]. Les mécanismes de la cytotoxicité utilisés dans le cadre de l'immunité innée et acquise sont très similaires, avec des degrés d'implications différents de chacune des grandes voies selon le type cellulaire. Les mécanismes régulant l'activation des divers types d'effecteurs diffèrent et seront évoqués séparément pour chaque sous-population effectrice.

Les populations lymphocytaires T cytotoxiques de l'immunité spécifique et leur régulation

Les lymphocytes T cytotoxiques

Les lymphocytes T CD8⁺ représentent la quasi-totalité de l'activité lymphocytaire T cytotoxique. Les lymphocytes T CD8⁺ naifs se différencient, après la reconnaissance antigénique, en lymphocytes T mémoires et en lymphocytes T effecteurs ou cytotoxiques (*cytotoxic T-lymphocyte* ou CTL). Ces derniers ont pour but de détruire l'agent agresseur. Des propriétés phénotypiques (marqueurs de surface) et fonctionnelles (médiateurs de la cytotoxicité et sécrétion de cytokines) différencient les lymphocytes naifs, les lymphocytes mémoires et les lymphocytes effecteurs. Parmi les lymphocytes

T CD8⁺ cytotoxiques, on distingue actuellement par l'expression du CD45RA et du récepteur de chimiokines CCR7 (*cf. glossaire*) des lymphocytes effecteurs mémoires (CCR7⁻CD45RA⁻) et des lymphocytes effecteurs de différenciation terminale (CCR7⁻CD45RA⁺) [4]. La lyse de la cellule cible est restreinte pour les lymphocytes T CD8⁺ par la reconnaissance via le TCR des peptides antigéniques associés aux molécules *human leucocyte antigen* (HLA) de classe I. La molécule CD8 est costimulatrice du TCR en reconnaissant des domaines non polymorphiques des molécules du HLA de classe I. L'étude des molécules de costimulation (CD27, CD28) et des récepteurs de chimiokines (CCR7) a permis d'identifier la population des lymphocytes T cytotoxiques parmi les lymphocytes T CD8⁺ totaux. Le phénotype CD27⁻CD28⁻CD57⁺CCR7⁻CD45RA⁺ comprend l'essentiel de l'activité cytotoxique T [3], mais il persiste une hétérogénéité fonctionnelle significative au sein de cette population [5]. De nouveaux marqueurs ont été plus récemment utilisés comme l'association CD27⁻CD45RA⁺, l'expression de la molécule CD56 [5] ou de la molécule 2B4/CD244 [6]. Il a ainsi été montré que les molécules CD56 et 2B4/CD244 permettent de mieux identifier les sous-populations cytotoxiques parmi les lymphocytes T CD8⁺ totaux. De nouvelles techniques, comme l'utilisation des tétramères [7] (*cf. glossaire*), permettent d'étudier directement les lymphocytes spécifiques d'un antigène donné. Ces données sont d'un apport considérable pour appréhender les réponses spécifiques à un antigène, en particulier pour les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques. Outre le TCR qui permet une reconnaissance spécifique de l'antigène, les lymphocytes T CD8⁺ expriment également le récepteur activateur de la famille lectine C, NKG2D (voir ci-dessous). L'interaction de NKG2D avec ses ligands augmente les réponses cytotoxiques des CTL *in vitro* [8].

En plus de la population lymphocytaire majoritaire T CD8⁺, des travaux récents ont montré qu'une minorité de lymphocytes T CD4⁺ (2,2 % \pm 0,6 % des CD4⁺) ont une activité cytotoxique [9]. En effet, certains lymphocytes T CD4⁺ expriment Fas-L (considérée comme la voie principale de la cytotoxicité médiée par les LT CD4⁺) ainsi que la perforine. Ces lymphocytes, présents chez les sujets sains, sont augmentés au cours d'infections chroniques par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'Epstein-Barr (EBV). Des données récentes montrent qu'il existe une expansion de lymphocytes T CD4⁺CD28⁻ autoréactifs, exprimant de la perforine et exerçant une activité cytotoxique, au cours de la polyarthrite rhumatoïde [10]. Ces lymphocytes expriment des récepteurs des cellules NK (voir ci-dessous), les *killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIR) activateurs, qui assurent une fonction de costimulation. Le rôle précis de ces lymphocytes T CD4⁺ cytotoxiques reste à élucider.

Enfin, la majorité des proliférations à grands lymphocytes granuleux (LGL) sont des proliférations lymphocytaires T CD8⁺ [11], que ce soit des leucémies à LGL (prolifération monoclonale) ou des proliférations réactionnelles (polyclonales). Ces cellules sont fortement cytotoxiques et peuvent entraîner des cytopénies si leur cible est la moelle osseuse ou exercer une activité antitumorale contre des blastes leucémiques [12]. Ces proliférations s'accompagnent de manifestations auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde ou l'érythroblastopénie [11]. Ces LGLT expriment des KIR inhibiteurs dont l'engagement atténue l'activité cytotoxique [13].

Régulation des fonctions lymphocytaires T cytotoxiques

L'activation des cellules cytotoxiques est un phénomène finement contrôlé, sous peine de manifestations auto-immunes. Cette régulation s'effectue par des interactions entre les populations cellulaires et par l'engagement de récepteurs inhibiteurs. Il existe des lymphocytes T régulateurs qui contrôlent l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes T CD4⁺CD25⁺ sont une population régulatrice qui, pour n'être pas la seule chez l'homme, joue néanmoins un rôle important. Son identification chez l'homme est récente, alors qu'elle était déjà bien connue chez la souris [14-18]. Les bases moléculaires de la différenciation de cette lignée reposent au moins en partie sur l'expression du gène FoxP3 [19]. Ces lymphocytes T CD4⁺ sont caractérisés par l'expression constitutive de la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (IL2) ou CD25, qui est un marqueur d'activation lymphocytaire ; ils représentent environ 4 % des lymphocytes T CD4⁺ chez l'individu sain et expriment de façon constitutive le CD45RO, le *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA4) et HLA-DR. Les capacités inhibitrices des LT régulateurs ne dépendent pas de la sécrétion de cytokines inhibitrices comme l'IL10 ou le *transforming growth factor beta* (TGF β) mais nécessitent un contact intercellulaire. Le rôle physiologique et pathologique de ces LT régulateurs est pour l'heure inconnu. Le transfert de ces cellules régulatrices prévient, chez la souris, le développement de maladies auto-immunes [14]. Hormis les phénomènes de régulation induits par certaines populations lymphocytaires, plusieurs molécules membranaires inhibent les capacités effectrices des cellules T cytotoxiques. Certains récepteurs spécifiques des molécules du HLA de classe I, initialement décrits sur les cellules NK (KIR inhibiteurs et les récepteurs de la famille de lectine C) [20], sont aussi exprimés sur environ 5 % des lymphocytes T, surtout sur les CD8⁺ [21], dont ils inhibent les fonctions cytotoxiques. L'expression de récepteurs inhibiteurs sur les CTL préviendrait les réactions contre des auto-antigènes [22-24]. Dans l'infection par le VIH, la lyse par les lymphocytes T des cellules infectées par le VIH est diminuée par l'expression de ces récepteurs inhibiteurs [25] mais une réduction de leur expression est obtenue par la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) [26]. Ces récepteurs inhibiteurs empêchent la lyse par les CTL de cellules de mélanomes [27] ou de cellules de cancer du rein [28] et favoriseraient par là même le développement tumoral.

Les populations lymphocytaires cytotoxiques de l'immunité innée

Les cellules *natural killer*

Les cellules NK sont un des acteurs principaux de la réponse innée. Elles représentent 5 à 10 % de l'ensemble des cellules mononucléées du sang périphérique et expriment le *neural cell adhesion molecule* ou NCAM (désigné par le CD56) mais ni le TCR, ni le CD3 ou le CD4 [29]. Le CD8 est exprimé par 50 % des cellules NK. La plupart des cellules NK expriment le CD16 (Fc γ RIII) qui est un récepteur pour les immunoglobulines G (IgG). Par l'intermédiaire de ce récepteur, elles reconnaissent et tuent les cellules recouvertes (opsonisées) par des anticorps (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, *antibody dependant cell mediated cytotoxicity* ou ADCC),

mécanisme différent de la cytotoxicité naturelle des cellules NK [30]. L'expression des deux marqueurs, CD16 et CD56 [29], identifie deux populations de cellules NK, une population CD16^{high}CD56^{dim/neg} (90 % des cellules NK) et une population CD16^{dim/neg}CD56^{high} (10 % des cellules NK). Ces deux populations ont des propriétés fonctionnelles distinctes puisque les cellules CD16^{high}CD56^{dim/neg} sont hautement cytotoxiques alors que les cellules CD16^{dim/neg}CD56^{high} sont immunorégulatrices par la sécrétion de cytokines [29].

Les récepteurs des cellules NK

La régulation des cellules NK correspond à un équilibre entre récepteurs activateurs et inhibiteurs [31]. D'après l'hypothèse du soi manquant (*missing self hypothesis*), un signal d'inhibition est délivré aux cellules NK quand leurs récepteurs inhibiteurs interagissent avec les molécules du HLA de classe I, permettant ainsi de protéger les cellules du soi. Deux types de récepteurs inhibiteurs [20] ont été décrits sur les cellules NK (tableau 1) : les KIR inhibiteurs qui appartiennent à la super-famille des immunoglobulines (KIR2DL1, KIR2DL2, KIR3DL1

Glossaire

- **Apoptose** (ou mort cellulaire programmée). Forme de mort cellulaire active, à l'opposé de la nécrose, caractérisée par une fragmentation de l'ADN dès les étapes initiales.
- **Lymphocytes T**. Cellules de l'immunité à médiation cellulaire dont la différenciation s'effectue dans le thymus. Les lymphocytes CD4 sont dits « auxiliaires » et jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire, en particulier primaire, entre autres par la sécrétion de cytokines majeures telles que l'IL2. Les lymphocytes CD8 sont dits cytotoxiques et jouent un rôle, en particulier dans la phase efférente de la réponse immunitaire, par leurs capacités de lyse.
- **Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)**. Région chromosomique (chromosome 6 chez l'homme) dans laquelle sont codés les principaux antigènes d'histocompatibilité, c'est-à-dire des molécules régulant la capacité d'accepter ou de rejeter des greffes provenant d'individus différents au sein de la même espèce (allogénique) ou d'espèces différentes (xénogéniques). Les molécules de classe I sont constituées d'une chaîne alpha associée à une chaîne invariante, la bêta-2-microglobuline. Les molécules de classe II comportent deux chaînes associées de façon non covalente.
- **Cellules NK (*natural killer*)**. Cellules ayant pour caractéristique fonctionnelle de détruire les cellules ne présentant pas de molécules de classe I du CMH (cytotoxicité non CMH-restreinte), contrairement aux lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques qui nécessitent la reconnaissance d'un antigène spécifique présenté par des molécules du CMH I (cytotoxicité CMH-restreinte). Les cellules NK sont caractérisées par l'expression du CD16 et du CD56 : on distingue ainsi des cellules CD16⁺CD56^{dim/neg} (l'expression du CD56 est faible ou négative) et des cellules CD16^{dim/neg}CD56^{high} (l'expression du CD56 est forte).
- **Chimiokines/récepteurs de chimiokines**. Les chimiokines sont de petites molécules qui régulent le trafic cellulaire des leucocytes par l'interaction de récepteurs. Par exemple, la *chemokine secondary lymphoid tissue chemokine* (SLC) permet la migration des lymphocytes T vers les organes lymphoïdes secondaires par l'interaction avec son récepteur CCR7.
- **Technique des tétramères**. Les tétramères sont des complexes fluorescents solubles composés de quatre molécules du CMH I identiques, chacune présentant le peptide antigénique d'intérêt. Les lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de l'antigène d'intérêt sont donc marqués et sont visualisables en cytométrie de flux. Les tétramères actuellement les plus utilisés sont ceux spécifiques d'antigènes viraux (CMV, EBV, HIV) ou d'antigènes tumoraux (Melan-A dans le mélanome).

Tableau 1. Récepteurs inhibiteurs des cellules NK

Récepteur	Ligands
KIR (IgSF)	
KIR2DL1 (p58.2)	HLA-Cw 2, 4, 5, 6
KIR2DL2 (p58.2)	HLA-Cw 1, 3, 7, 8
KIR2DL3 (p58.3)	HLA-Cw 1, 3, 7, 8
KIR2DL5	Inconnu
KIR3DL1 (p70)	HLA-Bw 4
KIR3DL2 (p140)	HLA-A3 et 11
Récepteurs de type lectine C	
CD94/NKG2A/B	HLA-E

IgSF : superfamille des immunoglobulines ; KIR : *killer cell immunoglobulin-like receptors*.

et KIR3DL2), et les récepteurs de la famille lectine C (CD94/NKG2A). Les KIR reconnaissent de façon spécifique les molécules classiques du HLA de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Ils sont divisés en deux groupes suivant s'ils sont inhibiteurs ou activateurs mais ces deux groupes de récepteurs possèdent la même partie extracellulaire (spécificité identique pour une molécule du HLA de classe I). Ainsi, on distingue des récepteurs (figure 2) avec deux domaines immunoglobulines (KIR2D) ou trois domaines immunoglobuli-

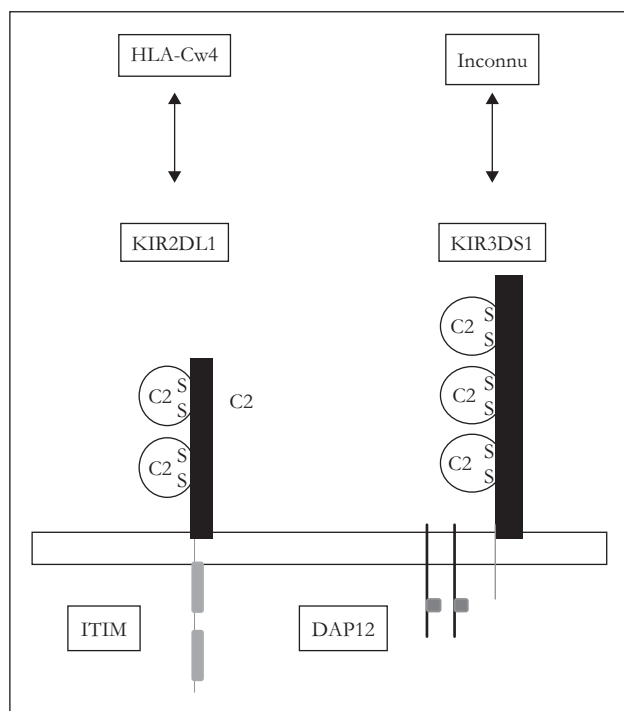


Figure 2. Structure des récepteurs de type *killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIR). Ces récepteurs sont caractérisés par des domaines immunoglobuline (récepteurs de la superfamille des immunoglobulines). Les KIR inhibiteurs ont une portion cytoplasmique longue contenant des régions ITIM permettant la transduction du signal inhibiteur. Les KIR activateurs ont une portion cytoplasmique courte qui interagit avec des molécules adaptatrices qui permettent, par l'intermédiaire de leurs régions ITAM, d'activer les fonctions des NK. La structure des récepteurs de la famille lectine C (non représentée) est différente mais la transduction du signal inhibiteur (ITIM) ou activateur (ITAM) est semblable à celle des KIR.

nes (KIR3D), subdivisés selon la taille de la portion cytoplasmique [32], soit longue (KIR2DL et KIR3DL), soit courte (KIR2DS ou KIR3DS). La portion cytoplasmique longue induit un signal d'inhibition des fonctions NK par l'intermédiaire des régions *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs* (ITIM) présentes dans la partie cytoplasmique du récepteur, alors que la portion courte génère un signal activateur par l'intermédiaire des régions *immunoreceptor tyrosine-based activation motifs* (ITAM) exprimées par des protéines adaptatrices comme DAP12. Les KIR inhibiteurs sont exprimés par les cellules NK mais également par les lymphocytes T $\gamma\delta$ et certains lymphocytes T CD8⁺ [33]. La seconde famille de récepteurs inhibiteurs [29] est caractérisée par des hétérodimères constitués par une sous-unité commune CD94 et une chaîne distincte de type lectine C de la famille NKG2 (NKG2A/B). D'autres récepteurs de cette famille sont à l'inverse activateurs (voir ci-dessous). Ils reconnaissent les molécules non classiques du HLA de classe I, en particulier la molécule HLA-E [29]. La présence de régions ITIM dans la partie intracytoplasmique du récepteur NKG2A permet la transduction du signal inhibiteur. Les hétérodimères CD94/NKG2 sont exprimés par les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques [33]. Toutes les cellules NK expriment au moins un récepteur inhibiteur. Contrebalançant les récepteurs inhibiteurs, les cellules NK possèdent aussi différents types de récepteurs activateurs [31]. Ainsi, un signal activateur est délivré aux cellules NK par l'engagement (tableau 2), en particulier des récepteurs de la cytotoxicité naturelle (*natural cytotoxicity receptors* ou NCR), NKG2D, ainsi que les KIR activateurs et les récepteurs activateurs de la famille lectine C [34]. Trois NCR (NKp46, NKp44 et NKp30) sont identifiés à l'heure actuelle [35]. NKp46 et NKp30 sont exprimés de façon constitutive et sont spécifiques des cellules

Tableau 2. Récepteurs activateurs des cellules lymphocytaires effectrices

Récepteur	Expression	Ligands
Spécifique du HLA-I		
- KIR	NK, TCD8, T $\gamma\delta$	
KIR2DS1		HLA-C (?)
KIR2DS2		HLA-C (?)
KIR2DL4		HLA-G
KIR2DS4		inconnu
KIR2DS5		inconnu
KIR3DS1		inconnu
- Récepteur de type lectine C		
CD94/NKG2C	NK, TCD8, T $\gamma\delta$	HLA-E
Non spécifique du HLA-I		
- NCR		
NKp46	NK	inconnu
NKp44	NK activés, minorité de T $\gamma\delta$	inconnu
NKp30	NK	inconnu
- Récepteur de type Lectine C		
NKG2D	NK, TCD8, T $\gamma\delta$	MICA, MICB, ULBP

IgSF : superfamille des immunoglobulines ; KIR : *killer cell immunoglobulin-like receptors* ; MICA/B : *MHC class I chain-related A/B* ; ULBP : *UL16 binding proteins*.

NK. En revanche, NKp44 n'est exprimé que sur les cellules NK activées et est retrouvé sur certains lymphocytes T $\gamma\delta$ [29]. Ces récepteurs ont un rôle important dans la cytotoxicité, mais leurs ligands n'ont pas encore été identifiés. NKG2D est un récepteur de type lectine C qui est exprimé de façon constitutive par les cellules NK (mais également par les lymphocytes T $\gamma\delta$ et les lymphocytes T CD8⁺) [36]. L'expression de NKG2D nécessite son association avec la molécule adaptatrice DAP10. Au moins trois ligands de NKG2D ont été identifiés à ce jour : *MHC class I chain-related (MIC) antigens A et B (MICA et MICB)* et *UL16 binding proteins (ULBP)* [34, 36-40]. Il s'agit de molécules induites par le stress cellulaire, la transformation néoplasique ou l'infection virale (cytomégalovirus en particulier). L'expression de ces ligands représente un signal de danger pour les cellules de l'immunité et donc un signal de destruction de la cible cellulaire anormale. Comme souligné plus haut, les cellules NK expriment des KIR activateurs (*figure 2*) mais dont le rôle physiologique et les modes d'activation sont mal définis pour l'instant [29]. Des récepteurs de la famille lectine C peuvent être activateurs lorsque la molécule CD94 s'associe à NKG2C à la place de NKG2A. HLA-E est le ligand du récepteur activateur CD94/NKG2C et du récepteur inhibiteur CD94/NKG2A. Certaines molécules exprimées à la surface des cellules NK n'induisent que peu ou pas par elles-mêmes d'activation de la cytotoxicité, mais augmentent les effets d'autres récepteurs : il s'agit donc de co-activateurs [34], comme 2B4/CD244 ou NTB-A. Le récepteur 2B4/CD244 est exprimé par toutes les cellules NK [41] et fonctionne comme un co-activateur des fonctions de cytotoxicité et de sécrétion d'interféron γ . Ce récepteur est également exprimé sur les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques [6]. 2B4/CD244 appartient à la sous-famille CD2 de la superfamille des immunoglobulines. L'interaction de 2B4/CD244 avec son ligand CD48 délivre un signal activateur aux cellules NK. L'expression de CD48 est large sur les cellules du système hématopoïétique mais c'est sur les cellules infectées par l'EBV que cette molécule est le plus fortement exprimée. L'implication de ces différents récepteurs dans la destruction de cibles tumorales est variable [39]. La lyse de certaines cibles tumorales est exclusivement dépendante des NCR alors que la destruction d'autres cibles implique uniquement NKG2D ou une synergie entre les NCR et NKG2D.

Rôles des cellules NK

Les fonctions des cellules NK résultent de l'intégration des différents signaux inhibiteurs et activateurs. Des études *in vitro* ont montré que les signaux inhibiteurs étaient dominants sur les signaux activateurs [20], favorisant ainsi une protection du soi. Les cellules NK sont impliquées dans la défense contre diverses agressions, en particulier au cours des pathologies tumorales et infectieuses [30]. En effet, les cellules transformées ou infectées ont une expression diminuée des molécules du HLA de classe I leur permettant d'échapper aux CTL [42] mais pas à la lyse des cellules NK. Le rôle des cellules NK dans les réponses anti-infectieuses est clairement mis en évidence par le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (*X-linked lymphoproliferative syndrome* ou XLP). Ce syndrome est caractérisé par une susceptibilité aux infections à l'EBV [43]. Les cellules NK des patients atteints de XLP sont incapables de tuer les cellules infectées par l'EBV. Le gène SH2D1A, impliqué dans cette pathologie, code pour la pro-

téine *signaling lymphocyte-activating molecule (SLAM) associated protein (SAP)* qui permet la transduction du signal des récepteurs SLAM ou 2B4/CD244 [43]. Au cours du syndrome XLP, l'interaction de 2B4/CD244, exprimé par les cellules NK, avec son ligand CD48, exprimé par les cellules infectées par l'EBV, délivre un signal d'inhibition des fonctions NK, la protéine SAP mutée ne pouvant transduire le signal activateur habituel (*figure 3*). Le blocage de l'interaction 2B4/CD48 restaure la cytotoxicité NK de ces patients. En plus de la réponse anti-infectieuse, différentes données sont en faveur d'un rôle important des cellules NK dans la réponse antitumorale. Les travaux de Kuppen *et al.* [44] ont porté sur les NK dans un modèle murin de cancer colorectal métastatique au foie et aux poumons. Ils ont montré l'infiltration péritumorale par les cellules NK transfectées par le gène de l'IL2, les capacités de lyse tumorale de ces cellules NK et l'implication de nombreuses molécules de surface (dont le CD45) dans la destruction des cellules cancéreuses. L'infiltration péritumorale par les cellules NK a une valeur pronostique favorable dans le cancer de l'estomac [45], mais il est difficile de dire s'il s'agit d'un simple marqueur de risque ou bien si cet infiltrat joue effectivement un rôle dans le contrôle de la tumeur. Les travaux de Diefenbach *et al.* [46] ont montré, dans un modèle murin, que l'expression de ligands induits par le stress à la surface de cellules cancéreuses permet la lyse tumorale par les cellules NK. Nous avons montré, dans le cadre des leucémies aiguës de l'adulte, que l'expression au diagnostic de certaines molécules activateuses des cellules NK, les NCR, corrèle positivement avec le pronostic de la maladie [Costello, Fauriat, Olive, communication personnelle]. La démonstration la plus concrète du rôle des cellules NK dans le contrôle antitumoral reste le modèle de la transplantation médullaire allogénique. Le non-appariement entre HLA du receveur et les KIR exprimés par le donneur (*HLA/KIR-mismatch*) permet une réduction drastique des rechutes en permettant, faute d'engagement de la molécule HLA adéquate par le KIR inhibiteur, une destruction des cellules leucémiques [47].

Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Les lymphocytes T $\gamma\delta$ expriment un TCR composé d'une chaîne γ et d'une chaîne δ [48]. Leur répertoire de reconnaissance antigénique est plus limité que celui des lymphocytes T $\alpha\beta$. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ reconnaissent des antigènes tels que les protéines du choc thermique (*heat shock proteins*) ou des ligands non peptidiques phosphorylés naturels ou synthétiques, potentiellement utilisables en clinique humaine, tels que le Phosphotim[®] [49]. Ces cellules constituent une fraction lymphocytaire résidant essentiellement dans l'épithélium intestinal (25-60 %). Elles représentent seulement 2 à 5 % des lymphocytes T du sang périphérique. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sont pour plus de 90 % V γ 9/V δ 2 dans le sang périphérique alors que la fraction V δ 1 est plus représentée dans les épithéliums. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ (majoritaires) qui n'expriment pas les molécules CD4 et CD8 sont appelés double négatif. La molécule CD8 est exprimée par 30 % des lymphocytes T $\gamma\delta$ et le CD4 par moins de 5 % des lymphocytes T $\gamma\delta$ [50]. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ sécrètent des cytokines (IFN γ , TNF α ou IL4) mais possèdent également des fonctions cytotoxiques par l'expression de perforine, de Fas-L et par l'ADCC. Les lymphocytes T $\gamma\delta$ /V δ 1 [51] ou V γ 9/V δ 2 [52] expriment le récepteur NK activateur NKG2D, dont l'engagement par ses ligands augmente la réponse TCR-dépendante

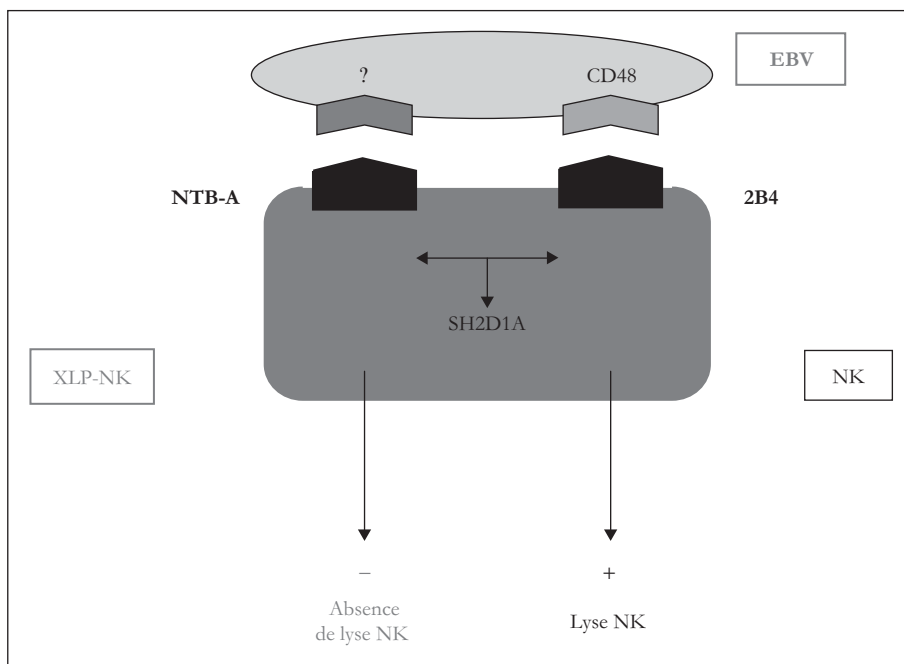


Figure 3. Déficiences des fonctions des cellules NK lors du syndrome lymphoprolifératif lié à l’X (XLP). Chez les sujets sains, les cellules NK lysent les cellules infectées par l’EBV (ces cellules expriment le ligand de 2B4/CD244, CD48) par l’intermédiaire des récepteurs co-activateurs 2B4/CD244 et NTB-A. Au cours du XLP, ces mêmes récepteurs délivrent un signal inhibiteur (protéine SH2D1A mutée), expliquant ainsi l’absence de lyse par les cellules NK des cellules infectées par l’EBV.

[53]. Pratiquement tous les lymphocytes T $V\gamma 9/V\delta 2$ expriment les récepteurs inhibiteurs de type KIR ou de la famille CD94/NKG2, alors que l’expression de ces récepteurs est rare sur les lymphocytes T $V\delta 1$. Ces récepteurs inhibiteurs sont donc là aussi un moyen de protection contre les lymphocytes $T\gamma\delta$ les plus cytotoxiques [54]. Les lymphocytes $T\gamma\delta$ sont impliqués dans la défense anti-infectieuse et antitumorale [49]. Une lymphocytose $T\gamma\delta$ dans le sang périphérique est souvent observée au cours de différentes pathologies infectieuses [50]. Des déficits fonctionnels des lymphocytes $T\gamma\delta$ ont été mis en évidence au cours de la tuberculose et de l’infection à VIH [49]. La réponse antitumorale des lymphocytes $T\gamma\delta$ intéresse plutôt les tumeurs solides d’origine épithéliale, de par l’expression des ligands de NKG2D (MICA, MICB et ULBP) sur ce type de tumeur [55]. En effet, l’interaction de NKG2D avec ses ligands a un puissant effet antitumoral [56]. Les lymphocytes $T\gamma\delta$ ont un rôle protecteur dans les phénomènes d’auto-immunité [57]. Dans des modèles animaux (souris Lpr) de lupus érythémateux disséminé (LED), la déplétion des lymphocytes $T\gamma\delta$ entraîne une augmentation des taux d’auto-anticorps et une aggravation de l’atteinte rénale. Cependant, l’implication de ces cellules est probablement complexe [49]. En effet, lors de l’arthrite induite par le collagène, les lymphocytes $T\gamma\delta$ ont un rôle pro-inflammatoire au cours des phases initiales de la maladie et une action anti-inflammatoire lors des phases tardives. Chez l’homme, ils ont été impliqués dans certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires comme le lupus érythémateux disséminé (LED), la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou la maladie de Basedow [50]. Le nombre de lymphocytes $T\gamma\delta$ circulants est faible chez les patients atteints de LED et inversement corrélé à la vitesse de sédimentation [58]. En revanche, le nombre de lymphocytes $T\gamma\delta$ circulants

est plus élevé chez les patients atteints de sarcoïdose que chez le sujet sain, et ce d’autant que la maladie est plus active [59].

Les lymphocytes NKT

Il s’agit d’une population particulière de lymphocytes T qui partagent certaines caractéristiques avec les cellules NK [60]. Cette population a d’abord été identifiée chez la souris. Elle est actuellement définie par l’utilisation particulière d’un récepteur T invariant $V\alpha 24J\alpha Q$ et $V\beta 11$ chez l’homme [61]. Cette population est double négative $CD4^-CD8^-$ ou $CD4^+$, avec un phénotype typique de cellules mémoires ($CD45RO^+CD28^-$). Elle est peu représentée chez l’homme où elle correspond à 0,1-0,5 % des cellules du sang périphérique. À la différence des CTL qui reconnaissent les antigènes présentés par les molécules du HLA de classe I, le récepteur T $V\alpha 24/V\beta 11$ permet aux cellules NKT de reconnaître une molécule apparentée au HLA, CD1d associée à un ligand glycolipidique spécifique (et, de façon non physiologique, à l’ α -galactosylcéramide) [61]. Les lymphocytes NKT produisent des cytokines Th1 ($IFN\gamma$ et TNF) et Th2 (IL4). Ils sont d’importants régulateurs des réponses immunitaires, en activant les fonctions cytotoxiques des cellules NK et des macrophages par la sécrétion d’ $IFN\gamma$ ou en inhibant la progression des maladies auto-immunes par la sécrétion d’IL4 et d’IL10 [61]. Ces réponses (Th1 ou Th2) seraient en partie liées à l’existence de différents sous-types de cellules NKT. Outre la production de cytokines, les cellules NKT exercent directement des propriétés cytotoxiques [61]. En effet, elles expriment de façon constitutive Fas-L mais peuvent aussi lyser des cibles par sécrétion de perforine. Il existe, chez la souris, des arguments pour l’implication des cellules NKT dans les ré-

ponses anti-infectieuses et antitumorales. Ces cellules jouent un rôle dans la tuberculose par la reconnaissance des lipides de mycobactéries [60, 61]. Leur rôle dans la réponse antitumorale est contesté, avec des résultats discordants selon les auteurs [61]. Elles régulent la tolérance immunitaire contre des antigènes du soi et la perte de cette fonction contribue à l'émergence de phénomènes auto-immuns [44]. Ainsi, des perturbations quantitatives et qualitatives des cellules NKT ont été mises en évidence au cours de différentes maladies auto-immunes [44, 60-62]. Au cours de la sclérodémie, du LED, du syndrome de Gougerot-Sjögren et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'homme, il existe un déficit sélectif en cellules NKT régulatrices doubles négatives exprimant le récepteur T invariant $V\alpha 24\mu Q$ alors que le nombre de cellules NKT doubles négatives exprimant un TCR $V\alpha 24$ autre que le $V\alpha 24\mu Q$ est augmenté [62, 63].

Conclusion

L'étude des différentes populations lymphocytaires effectrices présente un intérêt important dans le traitement des affections auto-immunes mais aussi en thérapie anticancéreuse. Concernant les phénomènes d'auto-immunité, la meilleure connaissance des différentes populations effectrices permet d'envisager une immunorégulation plutôt qu'une immunosuppression globale, dont les effets favorisant pour la survenue d'infections opportunistes mais aussi de cancers sont bien documentés. Concernant la pathologie cancéreuse, les traitements par chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie ne permettent à l'heure actuelle de guérir qu'une fraction, certes importante, des patients atteints. Une approche complémentaire, probablement intéressante surtout dans un contexte de maladie résiduelle faible, est indispensable. L'abord immunologique du problème est licite compte tenu de la caractéristique centrale de la réponse immunitaire, qui est sa capacité de différencier les cellules pathologiques (donc à éliminer) des cellules saines de l'organisme. L'approche d'immunothérapie spécifique, c'est-à-dire dirigée vers des antigènes tumoraux, est intéressante ; elle se heurte au problème de l'immunisation contre les antigènes tumoraux, mais aussi au phénomène d'échappement tumoral. Si l'on peut penser résoudre les problèmes d'immunisation, en particulier par l'utilisation de cellules dendritiques [64], l'échappement tumoral implique de nombreux mécanismes distincts et est donc très difficile à circonvenir [65-67]. Plutôt que d'abandonner l'immunothérapie antitumorale spécifique, il est plus intéressant d'y associer une approche par l'immunité innée. En effet, les cellules NK sont complémentaires de l'immunité spécifique [68] en permettant, en particulier, l'élimination par les NK des cellules exprimant faiblement les antigènes HLA de classe I, un des mécanismes centraux de l'échappement tumoral à la réponse immunitaire spécifique. Bien qu'elles se heurtent à la fois à la complexité, non encore complètement déchiffrée, du système immunitaire et aux difficultés pratiques du passage en pratique de routine [69], les approches nouvelles d'immunothérapie [70] ont leur place en cancérologie, dans le cadre d'essais thérapeutiques soigneusement conduits et évalués. ▼

RÉFÉRENCES

1. Santamaria P. Effector lymphocytes in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2001 ; 13 : 663-9.
2. Lu G, Janjic BM, Janjic J, Whiteside TL, Storkus WJ, Vujanovic NL. Innate direct anticancer effector function of human immature dendritic cells. II. Role of TNF, lymphotoxin- α (1) β (2), Fas ligand, and TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Immunol* 2002 ; 168 : 1831-9.
3. Screpanti V, Wallin RP, Grandien A, Ljunggren HG. Impact of FASL-induced apoptosis in the elimination of tumor cells by NK cells. *Mol Immunol* 2005 ; 42 : 495-9.
4. Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999 ; 401 : 708-12.
5. Pittet MJ, Speiser DE, Valmori D, Cerottini JC, Romero P. Cutting edge : cytolytic effector function in human circulating CD8⁺ T cells closely correlates with CD56 surface expression. *J Immunol* 2000 ; 164 : 1148-52.
6. Speiser DE, Colonna M, Ayyoub M, Cella M, Pittet MJ, Batard P, et al. The activatory receptor 2B4 is expressed in vivo by human CD8⁺ effector $\alpha\beta$ T cells. *J Immunol* 2001 ; 16 : 6165-70.
7. Romero P, Cerottini JC, Waanders GA. Novel methods to monitor antigen-specific cytotoxic T-cell responses in cancer immunotherapy. *Mol Med Today* 1998 ; 4 : 305-12.
8. Groh V, Rhinehart R, Randolph-Habecker J, Topp MS, Riddell SR, Spies T. Costimulation of CD8 $\alpha\beta$ T cells by NKG2D via engagement by MIC induced on virus-infected cells. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 255-60.
9. Appay V, Zaunders JJ, Papagno L, Sutton J, Jaramillo A, Waters A, et al. Characterization of CD4⁺ CTLs ex vivo. *J Immunol* 2002 ; 168 : 5954-8.
10. Namekawa T, Snyder MR, Yen JH, Goehring BE, Leibson JL, Weyand CW, et al. Killer cell activating receptors function as costimulatory molecules on CD4⁺ CD28null T cells clonally expanded in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2000 ; 165 : 1138-45.
11. Hamidou M, Lamy T. Chronic proliferation of large granular lymphocytes. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 452-9.
12. Costello RT, Sivori S, Mallet F, Sainy D, Arnoulet C, Reviron D, et al. A novel mechanism of antitumor response involving the expansion of CD3⁺/CD56⁺ large granular lymphocytes triggered by a tumor-expressed activating ligand. *Leukemia* 2002 ; 16 : 855-60.
13. Handgretinger R, Geiselhart A, Moris A, Grau R, Teuffel O, Bethge W, et al. Pure red-cell aplasia associated with clonal expansion of large granular lymphocytes expressing killer-cell inhibitory receptors. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 278-84.
14. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH. Identification and functional characterization of human CD4⁺/CD25⁺ T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 1285-94.
15. Ng WF, Duggan PJ, Ponchel F, Matarese G, Lombardi G, Edwards AD, et al. Human CD4⁺/CD25⁺ cells : a naturally occurring population of regulatory T cells. *Blood* 2001 ; 98 : 2736-44.
16. Shevach EM. Certified professionals : CD4⁺/CD25⁺ suppressor T cells. *J Exp Med* 2001 ; 193 : F41-F46.
17. Piccirillo CA, Shevach EM. Cutting edge : control of CD8⁺ T cell activation by CD4⁺ CD25⁺ immunoregulatory cells. *J Immunol* 2001 ; 167 : 1137-40.
18. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G. Ex vivo isolation and characterization of CD4⁺/CD25⁺ T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 1303-10.
19. Ramsdell F. Foxp3 and natural regulatory T cells : key to a cell lineage? *Immunity* 2003 ; 19 : 165-8.
20. Long EO. Regulation of immune responses through inhibitory receptors. *Annu Rev Immunol* 1999 ; 17 : 875-904.

21. Mingari MC, Schiavetti F, Ponte M, Vitale C, Maggi E, Romagnani S, et al. Human CD8 + T lymphocyte subsets that express HLA class I- specific inhibitory receptors represent oligoclonally or monoclonally expanded cell populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 12433-8.
22. Mingari MC, Moretta A, Moretta L. Regulation of KIR expression in human T cells : a safety mechanism that may impair protective T-cell response. *Immunol Today* 1998 ; 19 : 153-7.
23. McMahon CW, Raulet DH. Expression and function of NK cell receptors in CD8+ T cells. *Curr Opin Immunol* 2001 ; 13 : 465-70.
24. Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science* 2000 ; 290 : 84-9.
25. De Maria A, Ferraris A, Guastella M, Pilia S, Cantoni C, Polero L, et al. Expression of HLA class I-specific inhibitory natural killer cell receptors in HIV-specific cytolytic T lymphocytes : impairment of specific cytolytic functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 10285-8.
26. Costa P, Rusconi S, Mavilio D, Fogli M, Murdaca G, Pende D, et al. Differential disappearance of inhibitory natural killer cell receptors during HAART and possible impairment of HIV-1-specific CD8 cytotoxic T lymphocytes. *AIDS* 2001 ; 15 : 965-74.
27. Speiser DE, Pittet MJ, Valmorì D, Dunbar R, Rimoldi D, Lienard D, et al. In vivo expression of natural killer cell inhibitory receptors by human melanoma-specific cytolytic T lymphocytes. *J Exp Med* 1999 ; 190 : 775-82.
28. Guerra N, Guillard M, Angevin E, Echchakir H, Escudier B, Moretta A, et al. Killer inhibitory receptor (CD158b) modulates the lytic activity of tumor-specific T lymphocytes infiltrating renal cell carcinomas. *Blood* 2000 ; 95 : 2883-9.
29. Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors : new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2002 ; 100 : 1935-47.
30. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 2001 ; 1 : 41-9.
31. Moretta A, Biassoni R, Bottino C, Moretta L. Surface receptors delivering opposite signals regulate the function of human NK cells. *Semin Immunol* 2000 ; 12 : 129-38.
32. Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Biassoni R, Mingari MC, et al. Receptors for HLA class-I molecules in human natural killer cells. *Annu Rev Immunol* 1996 ; 14 : 619-48.
33. Lanier LL, Phillips JH. Inhibitory MHC class I receptors on NK cells and T cells. *Immunol Today* 1996 ; 17 : 86-91.
34. Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Cantoni C, Mingari MC, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 2001 ; 19 : 197-223.
35. Moretta A, Biassoni R, Bottino C, Mingari MC, Moretta L. Natural cytotoxicity receptors that trigger human NK-mediated cytotoxicity. *Immunol Today* 2000 ; 21 : 228-34.
36. Bauer S, Groh V, Wu J, Steinle A, Phillips JH, Lanier LL, et al. Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress- inducible MICA. *Science* 1999 ; 285 : 727-9.
37. Cosman D, Mullberg J, Sutherland CL, Chin W, Armitage R, Fanslow W, et al. ULBPs, novel MHC class I-related molecules, bind to CMV glycoprotein UL16 and stimulate NK cytotoxicity through the NKG2D receptor. *Immunity* 2001 ; 14 : 123-33.
38. Diefenbach A, Jensen ER, Jamieson AM, Raulet DH. Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. *Nature* 2001 ; 413 : 165-71.
39. Pende D, Cantoni C, Rivera P, Vitale M, Castriconi R, Marcenaro S, et al. Role of NKG2D in tumor cell lysis mediated by human NK cells : cooperation with natural cytotoxicity receptors and capability of recognizing tumors of nonepithelial origin. *Eur J Immunol* 2001 ; 31 : 1076-86.
40. Diefenbach A, Jamieson AM, Liu SD, Shastri N, Raulet DH. Ligands for the murine NKG2D receptor : expression by tumor cells and activation of NK cells and macrophages. *Nat Immunol* 2000 ; 1 : 119-26.
41. Tangye SG, Cherwinski H, Lanier LL, Phillips JH. 2B4-mediated activation of human natural killer cells. *Mol Immunol* 2000 ; 37 : 493-501.
42. Costello RT, Gastaut JA, Olive D. Mechanisms of tumor escape from immunologic response. *Rev Med Interne* 1999 ; 20 : 579-88.
43. Gaspar HB, Sharifi R, Gilmour K, Thrasher AJ. X-linked lymphoproliferative disease : clinical, diagnostic and molecular perspective. *Br J Haematol* 2002 ; 119 : 585-95.
44. Kuppen PJ, Gorter A, Hagens M, Jonges LE, Giezeman-Smits KM, Nagelkerke JF, et al. J. Role of NK cells in adoptive immunotherapy of metastatic colorectal cancer in a syngeneic rat model. *Immunol Rev* 2001 ; 184 : 236-43.
45. Canoz O, Belenli O, Patoroglu TE. General features of gastric carcinomas and comparison of HSP70 and NK cell immunoreactivity with prognostic factors. *Pathol Oncol Res* 2002 ; 8 : 262-9.
46. Diefenbach A, Jensen ER, Jamieson AM, Raulet DH. Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. *Nature* 2001 ; 413 : 165-71.
47. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, Volpi I, Tosti A, Perruccio K, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1999 ; 94 : 333-9.
48. Hayday AC. Gammadelta cells : a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol* 2000 ; 18 : 975-1026.
49. Viey E, Fromont G, Escudier B, Morel Y, Da Rocha S, Chouaib S, et al. Phosphostim-activated gamma delta T cells kill autologous metastatic renal cell carcinoma. *J Immunol* 2005 ; 174 : 1338-47.
50. Granel B, Camoin L, Serratrice J, Roux-Serratrice C, Brunet C, Pache X, et al. Retrospective study of 55 patients with circulating blood T gamma/delta lymphocytosis. *Rev Med Int* 2002 ; 23 : 137-43.
51. Groh V, Rhinehart R, Secrist H, Bauer S, Grabstein KH, Spies T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 6879-84.
52. Das H, Groh V, Kuijl C, Sugita M, Morita CT, Spies T, et al. MICA engagement by human Vgamma2Vdelta2 T cells enhances their antigen-dependent effector function. *Immunity* 2001 ; 15 : 83-93.
53. Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T. Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gammadelta T cells. *Science* 1998 ; 279 : 1737-40.
54. Fisch P, Moris A, Rammensee HG, Handgretinger R. Inhibitory MHC class I receptors on gammadelta T cells in tumour immunity and autoimmunity. *Immunol Today* 2000 ; 21 : 187-91.
55. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 12445-50.
56. Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, Lewis JM, Glusac E, Filler R, et al. Regulation of cutaneous malignancy by gamma delta T cells. *Science* 2001 ; 294 : 605-9.
57. Hayday A, Geng L. Gamma delta cells regulate autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1997 ; 9 : 884-9.
58. Riccieri V, Spadaro A, Parisi G, Taccari E, Moretti T, Bernardini G, et al. Down-regulation of natural killer cells and of gamma/delta T cells in systemic lupus erythematosus. Does it correlate to autoimmunity and to laboratory indices of disease activity? *Lupus* 2000 ; 9 : 333-7.
59. Shigehara K, Shijubo N, Nakanishi N, Hirasawa M, Inuzuka M, Ohmichi M, et al. Circulating gamma delta-T-cell receptor-positive lymphocytes in sarcoidosis. *Respiration (Herrlisheim)* 1995 ; 62 : 84-8.
60. Kronenberg M, Gapin L. The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol* 2002 ; 2 : 557-68.
61. Godfrey DI, Hammond KJ, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AG. NKT cells : facts, functions and fallacies. *Immunol Today* 2000 ; 21 : 573-83.

62. Kojo S, Adacgi Y, Keino H, Taniguchi M, Sumida T. Dysfunction of T cell receptor AV24AJ18 +, BV11 double negative regulatory natural killer T cells in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 1127-38.
63. Sumida T, Sakamoto A, Murata H, Makino Y, Takahashi H, Yoshida S, 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.
64. Mohty M, Gaugler B, Calmels B, Blaise D, Vey N, Chabannon C, et al. Immunotherapy of acute myeloid leukemias : development of vaccines and cell therapy approaches. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 751-7.
65. Benchetrit F, Gazagne A, Adotevi O, Haicheur N, Godard B, Badoual C, et al. Cytotoxic T lymphocytes : role in immunosurveillance and in immunotherapy. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 677-85.
66. Costello R, Gastaut JA, Olive D. Tumor escape from immune surveillance. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999 ; 47 : 83-8.
67. Costello R, Gastaut JA, Olive D. Mécanismes d'échappement tumoral à la réponse immunitaire. *Rev Med Int* 1999 ; 20 : 579-88.
68. Borg C, Taieb J, Terme M, Maruyama K, Flament C, Angevin E, et al. NK cell-based immunotherapy : new prospects and involvement of dendrite cells. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 699-705.
69. Abastado JP. Cellular immunotherapy : complexity of immune system and industrial development. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 789-94.
70. Costello R, Fauriat C, Rey J, Gastaut JA, Olive D. Immunobiology of haematological malignant disorders ; the basis for novel immunotherapy protocols. *Lancet Oncol* 2004 ; 5 : 47-55.