

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN
INSTITUT LUDWIG POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER
Unité de Bruxelles

**UN RETROVIRUS ENDOGENE DEFECTIF CODE
UN ANTIGENE RECONNU PAR DES
LYMPHOCYTES T CYTOLYTIQUES SUR UNE
LEUCEMIE MURINE SPONTANEE**

Figures de l'Introduction scannées : 1-1 à 1-7

Vinciane de Brouhoven de Bergeyck

Promoteur: Pr. T. Boon
Co-Promoteur: Pr. C. Remacle

**Dissertation présentée à la
Faculté des Sciences de l'Université catholique de Louvain
en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences**

1994

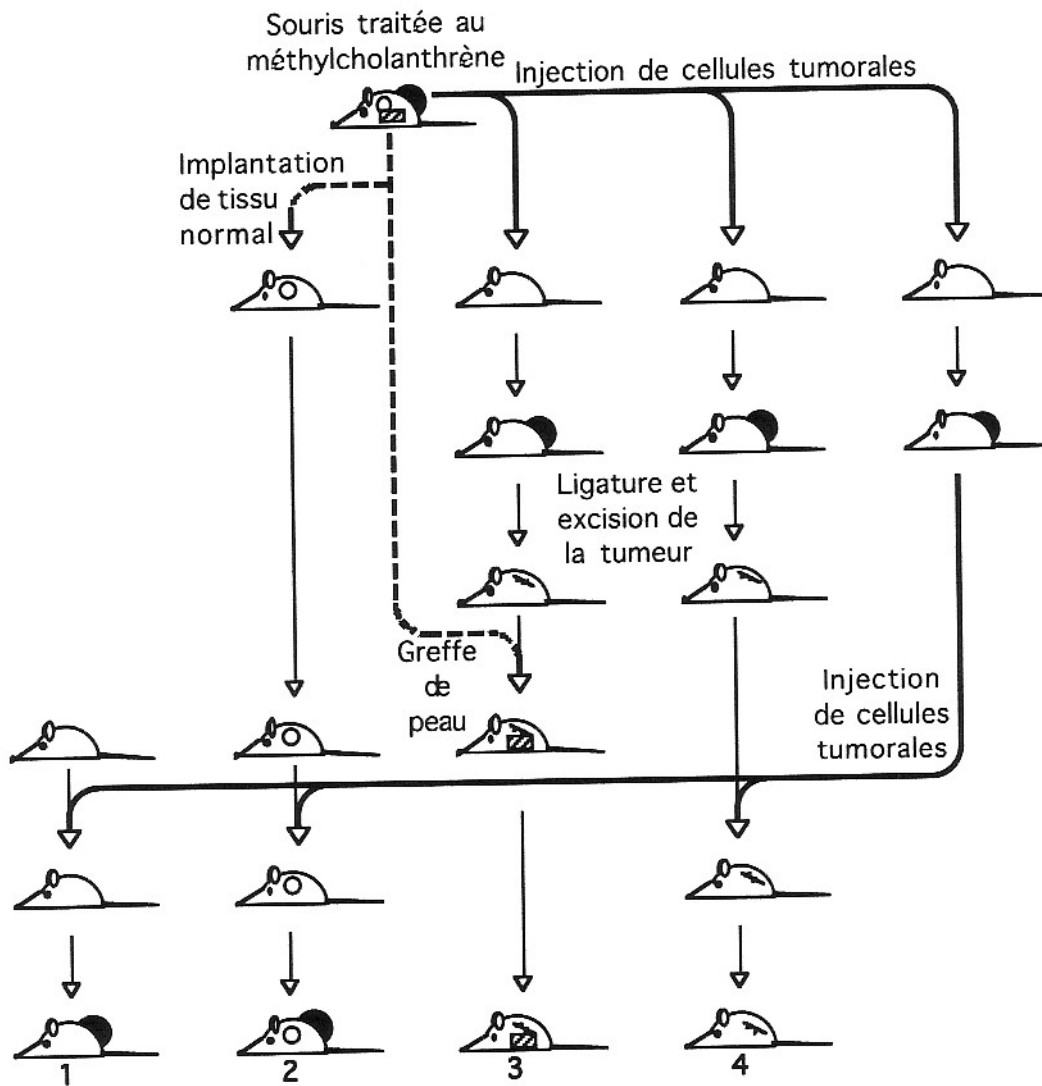


Figure I.1: Expériences de transplantation dans des souris syngéniques montrant que les tumeurs murines induites par le méthylcholanthrène portent des antigènes spécifiques.

L'injection de cellules tumorales et la résection de la tumeur immunisent des souris contre cette tumeur (4). L'injection de tissu normal (cercle blanc) ne confère pas d'immunité anti-tumorale (2). Des souris immunisées contre une tumeur ne rejettent pas une greffe de peau (rectangle hachuré, 3).

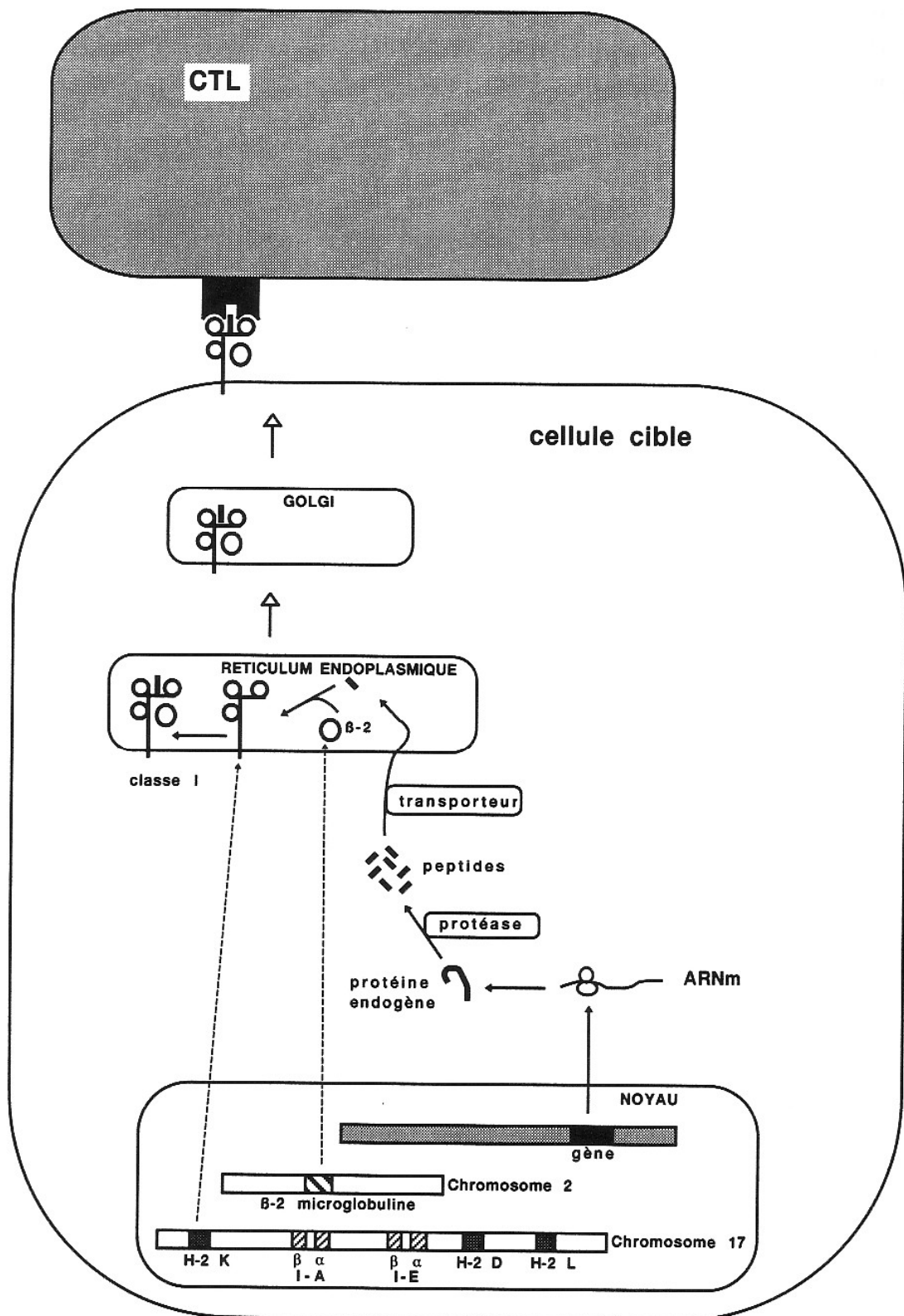


Figure I.2: Production et présentation d'un antigène reconnu par un lymphocyte T cytotytique. Des molécules de classe I s'associent dans le réticulum endoplasmique avec la β -2 microglobuline et des peptides provenant de la dégradation de protéines intracellulaires. Ces complexes sont transférés vers la membrane plasmique des cellules où ils peuvent être reconnus par des CTL.

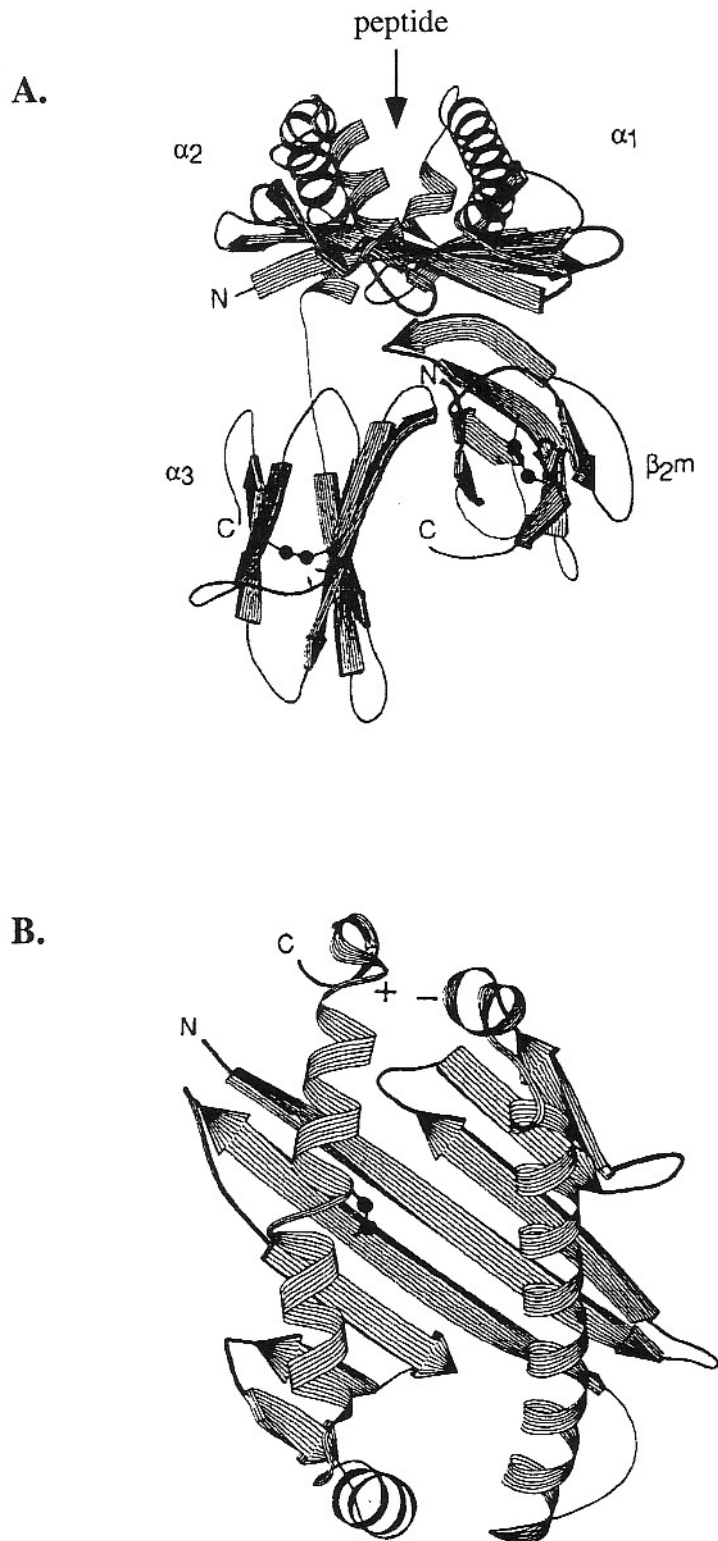


Figure I.3: Structure tridimensionnelle d'une molécule d'histocompatibilité de classe I (A) et de la fente dans laquelle se logent les peptides antigéniques (B). Les ponts disulfures sont représentés par un lien et deux ronds noirs. (Annu. Rev. Biochem. 59:258, 1990)

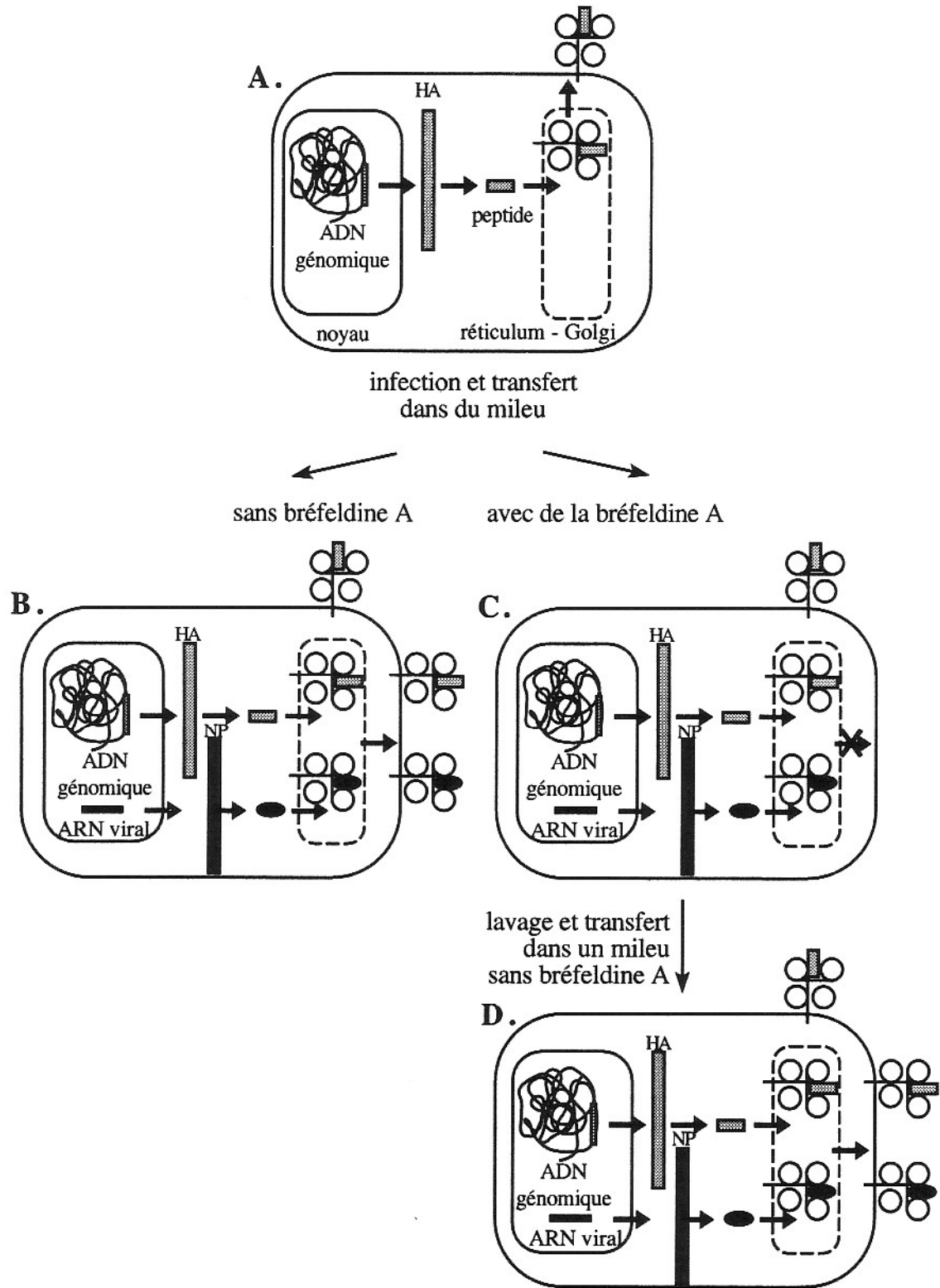


Figure I.4: Les peptides antigéniques s'associent avec les molécules de classe I dans les cellules. (HA = hémagglutinine et NP = nucléoprotéine)

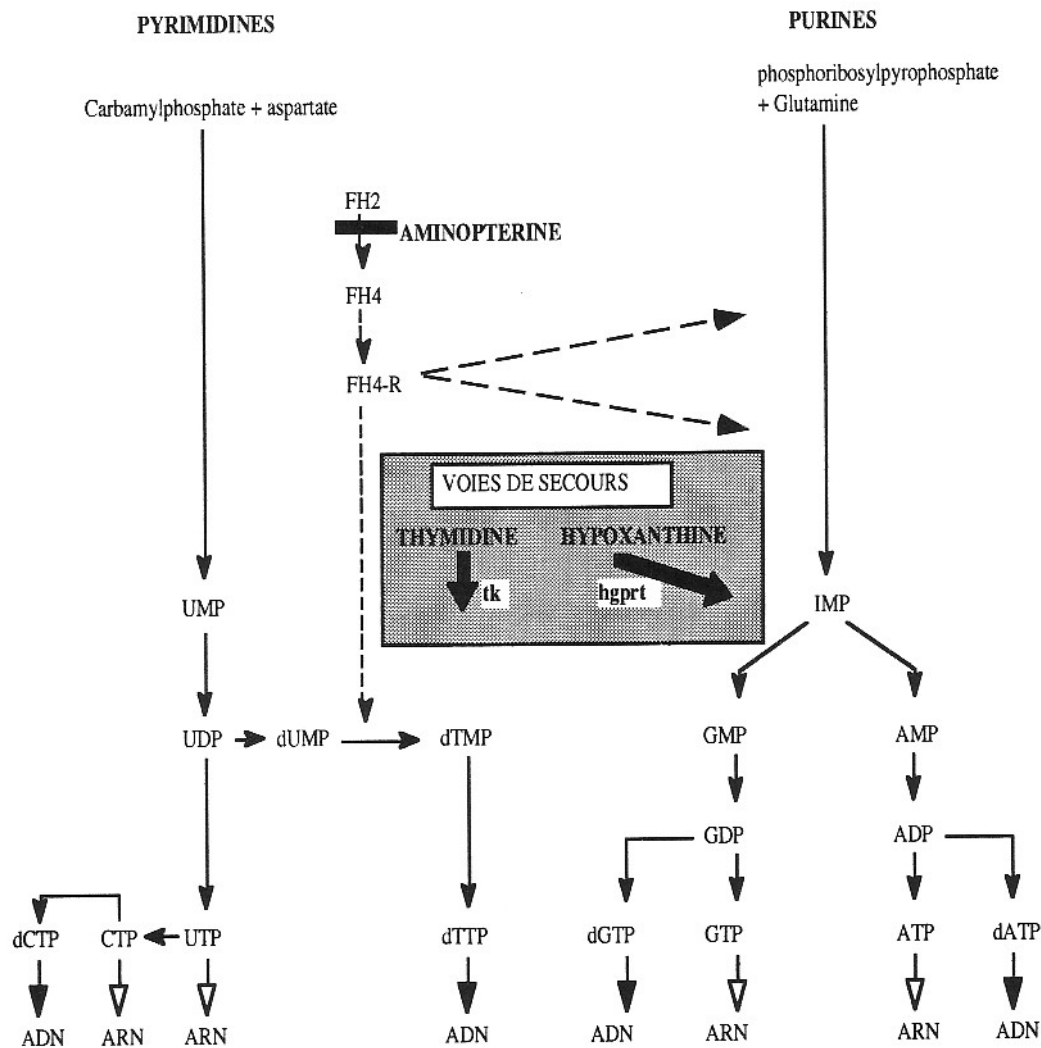


Figure I.5: La dihydrofolate réductase qui permet la synthèse de tétrahydrofolate (FH4) à partir de dihydrofolate (FH2) est bloquée par l'aminoptérine. Les dérivés du tétrahydrofolate portant des groupes formyle, méthényle ou méthylène (FH4-R) sont donneurs de groupes méthyles (-CH3) pour produire du dMTP ou formylés (-CHO) lors de la synthèse des purines. L'inhibition de la dihydrofolate réductase a pour résultat de vider totalement la réserve cellulaire de tétrahydrofolate et d'empêcher la synthèse de novo des nucléotides. Dans un milieu HAT, les cellules possédant à la fois la thymidine kinase (tk) et l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (hprt) pourront utiliser les voies de secours et métaboliser la thymidine et l'hypoxanthine présentes dans le milieu. Une cellule déficiente pour un de ces deux enzymes ne survivra pas. Des mutants tk⁻ ou hprt⁻ peuvent être obtenus dans du milieu contenant de la 5-bromodéoxyuridine (BrdU) ou de la 8-azaguanine (aza). Ces molécules sont des analogues toxiques de la thymidine et de la guanine utilisés par les enzymes tk et hprt.

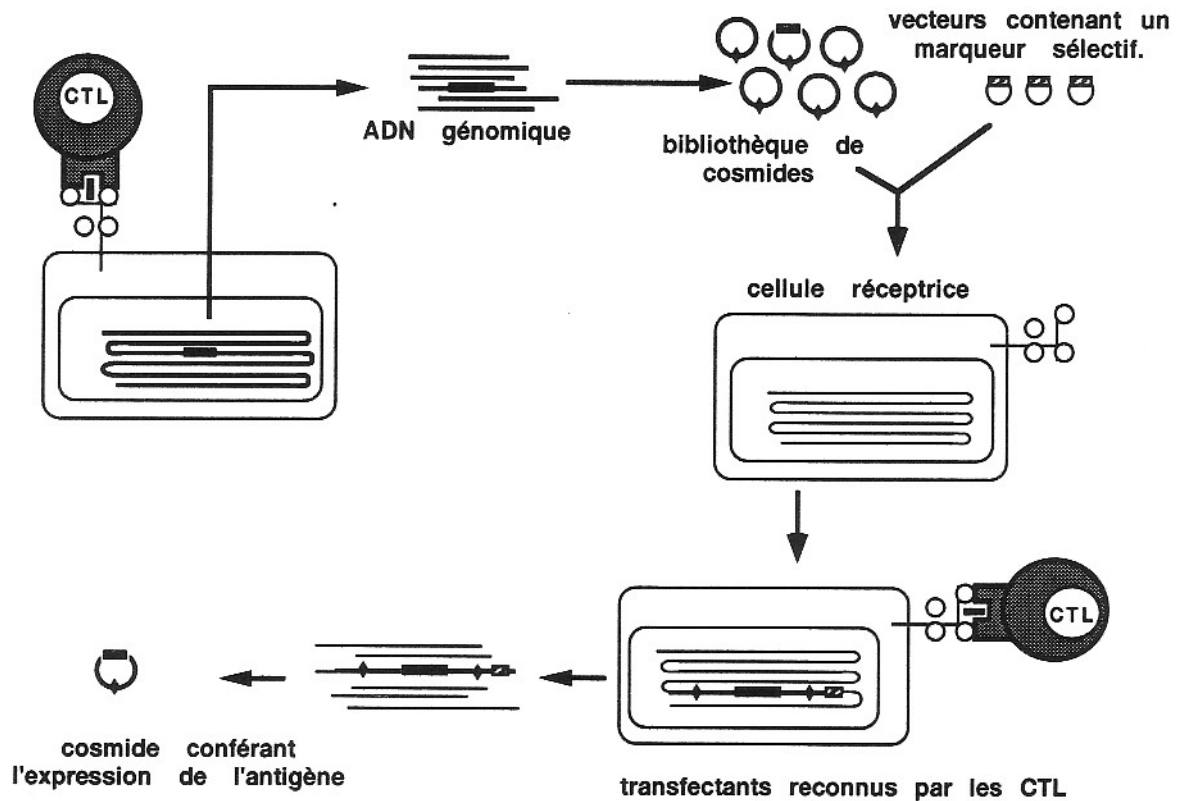
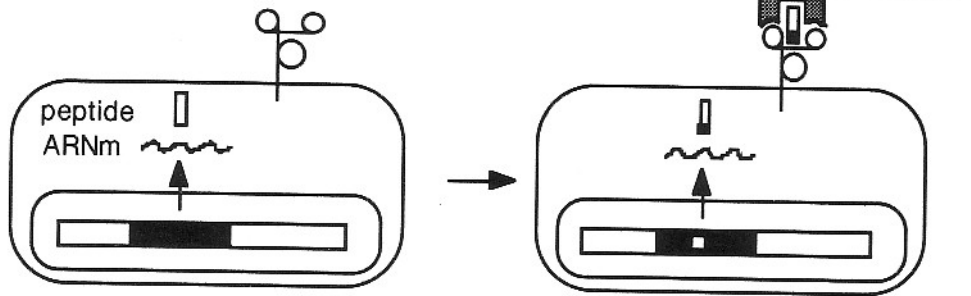


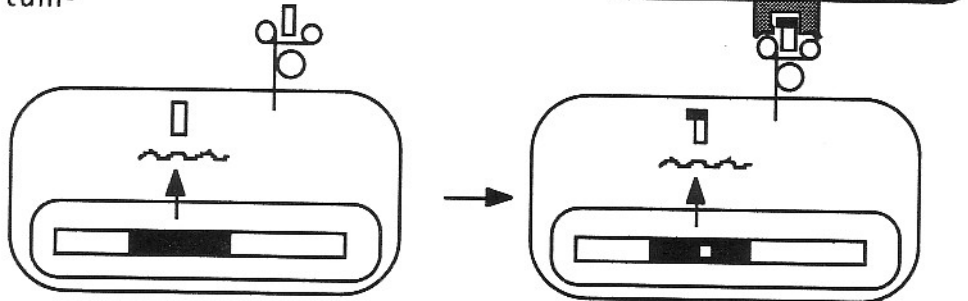
Figure I.6: Stratégie de clonage des gènes codant des antigènes reconnus par des CTL à la surface d'une cellule.

L'ADN génomique de cellules codant l'antigène à étudier est utilisé pour construire une bibliothèque de cosmides (cercle avec un losange noir). Les cosmides sont cotransfectés avec un marqueur sélectif (rectangle hachuré) dans des cellules qui n'expriment pas l'antigène. Après sélection, les transfectants exprimant l'antigène sont identifiés. L'ADN de ces transfectants est extrait afin de récupérer les cosmides intégrés dans leur génome. Cette procédure permet d'isoler des cosmides contenant le gène (rectangle noir) codant l'antigène.

MUTATION : aggrétope
tum-



MUTATION : épitope
tum-



ACTIVATION
P1A

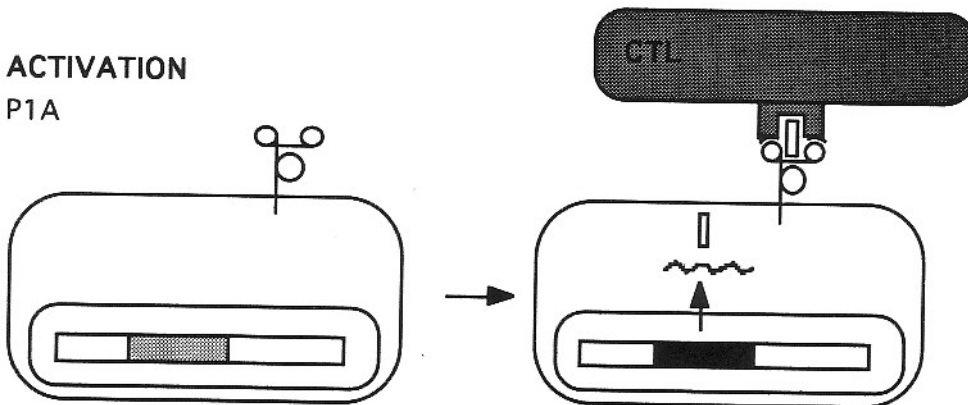


Figure I.7: Apparition d'antigènes de rejet par la mutation ou l'activation d'un gène.

Le gène est représenté en gris lorsqu'il est silencieux, en noir lorsqu'il est exprimé. Un carré blanc représente une mutation.