

## **O1.2**

### **L'EXPRESSION DES PROTÉINES DOK-1 ET DOK-2 INFLUENCE LE DÉVELOPPEMENT DES LYMPHOCYTES T.**

Besin Gilles, Saba Ingrid & Duplay Pascale.

INRS Institut Armand-Frappier, Laval, Qc.

De la famille Dok, seuls deux membres, Dok-1 et Dok-2, sont exprimés dans les lymphocytes T. Plusieurs études ont démontré que les protéines Dok agissent comme régulateur négatif de la signalisation chez les lymphocytes T. Afin de clarifier le rôle des protéines Dok dans le développement des lymphocytes T, nous avons généré des souris transgéniques surexprimant la protéine Dok-1. Chez ces souris, la surexpression de la protéine Dok-1 entraîne une réduction de la cellularité thymique due à un bloc partiel au stade thymique DN3. Pour les lymphocytes T ayant passé ce stade de développement thymique, les processus de sélection thymique entraînent une accumulation de thymocytes CD8+ non conventionnels. Ceux-ci expriment des niveaux élevés pour les molécules CD44 et CD122 et secrètent de l'IFN gamma lorsqu'ils sont activés ex vivo. Ce développement de lymphocytes T CD8+ est similaire à celui observé chez les souris déficientes en protéines tyrosine kinase de la famille Tec, ITK. En effet, comme chez les souris ITK<sup>-/-</sup>, ce phénotype disparaît lorsque ces souris sont croisées avec des souris exprimant un TCR transgénique de forte affinité, ou encore avec des souris déficientes pour la molécule de costimulation CD28 ou la molécule SAP. L'analyse des voies de signalisation chez les thymocytes des souris transgéniques Dok-1 nous a permis de montrer que la surexpression de Dok-1 entraîne une diminution de la phosphorylation des protéines LAT, ZAP70 et PLC- $\gamma$ , importantes pour l'activation lymphocytaire via le TCR. Il semblerait donc qu'une diminution de la signalisation chez lymphocytes T due à la surexpression de Dok-1 soit responsable du développement des lymphocytes T non conventionnels. Nos études tentent de déterminer le rôle des protéines Dok dans le complexe d'activation lymphocytaire et en particulier son implication dans la régulation de l'activité de la tyrosine kinase ITK.