



HAL
open science

LA RÉACTION DE CYTOTOXICITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE DÉPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC)

G. Hanton, P.-P. Pastoret

► **To cite this version:**

G. Hanton, P.-P. Pastoret. LA RÉACTION DE CYTOTOXICITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE DÉPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC). *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1984, 15 (4), pp.443-454. hal-00901526

HAL Id: hal-00901526

<https://hal.science/hal-00901526>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Article de Synthèse

LA RÉACTION DE CYTOTOXICITÉ À MÉDIATION CELLULAIRE DÉPENDANTE DES ANTICORPS (ADCC)

G. HANTON et P.-P. PASTORET

Service de Virologie et d'Immunologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, U. Lg., 45 rue des Vétérinaires, B-1070 Bruxelles, Belgique.

Summary

THE REACTION OF ANTIBODY-DEPENDENT CELL MEDIATED CYTOTOXICITY (ADCC). — The antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) is a cytotoxic reaction mediated by non immune cells (effector cells) against target cells sensitized by antibodies which are specific of the target cells' surface antigens. Those antibodies belong mostly to the IgG class. Several kinds of leucocytes can play a role in ADCC. All of them bear a receptor for the Fc fragment of the immunoglobulins. The efficacy of each population of effector cells varies according to the animal species and the type of the target cell. Some ADCC effectors are very similar to the natural killers (NK) but they do not belong exactly to the same subpopulation. ADCC can be studied by an indirect method (Cr⁵¹ release) or by a direct visual method (single cell assay). Several substances can influence ADCC reactions: corticoids either do not modify or inhibit the reaction. Interferon does not interact with ADCC nor enhances it. Antibiotics do not influence the reaction. Complement enhances the ADCC. Complement reduces the concentration of antibodies and the number of effector cells required for lysis. ADCC plays a role in several biological processes like graft rejection, autoimmune diseases, antitumoral defence, antiparasitical defence, anti-viral defence which seems to be its most important role in domestic animals. ADCC can be used to study the evolution of sensitizing antibodies following a viral infection.

Abréviations

ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity).
CRBC : érythrocytes de poulet (chicken red blood cells).
EC : cellules effectrices (effector cells).
ILMC : lymphocytotoxicité à médiation cellulaire directe (immune lymphocyte mediated cytotoxicity).
K cells : lymphocytes effecteurs de l'ADCC.
LC : lymphocytes.
MC : macrophages.
NK : cytotoxicité naturelle à médiation cellulaire (natural killing).
PMN : polymorphonucléaires neutrophiles.
SR : libération spécifique (specific release).
TC : cellule cible (target cell).

Introduction

Description de l'ADCC

1. *Cellules cibles.*
2. *Cellules effectrices.*
3. *Comparaison des cellules effectrices impliquées dans l'ADCC avec celles impliquées dans la cytotoxicité naturelle.*
4. *Méthodes d'étude de l'ADCC.*
5. *Mécanisme de l'ADCC.*
6. *Facteurs influençant l'ADCC.*
7. *Rôle du complément dans l'ADCC.*

Importance de l'ADCC

1. *Rôle biologique de l'ADCC.*
2. *Utilisation de l'ADCC.*
3. *Comparaison de l'ADCC avec les autres processus de cytolysse dans la défense antivirale.*

Conclusions

La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) est une réaction par laquelle des cellules non immuno-compétentes, sont capables d'effectuer de la cytolysse par l'intermédiaire d'anticorps qui « désignent » les cellules à détruire.

Cette réaction est en effet effectuée par des leucocytes qui reconnaissent les cellules cibles à détruire grâce à des anticorps qui se couplent spécifiquement à des antigènes de surface de la cellule cible et se fixent par leur fragment Fc au leucocyte cytotoxique (Mota, 1980 ; Tizard, 1977).

En dehors de l'ADCC, plusieurs autres mécanismes de cytotoxicité d'origine immunitaire ont été décrits.

— La cytotoxicité due au complément (Antibody-complement cell lysis) qui se produit en présence d'anticorps spécifiques des antigènes que porte la cellule à lyser ; mais cette réaction ne fait pas intervenir de cellules (Babiuk *et al.*, 1975a ; Tizard, 1977).

— La lymphocytotoxicité à médiation cellulaire directe (Immune lymphocyte mediated cytotoxicity : ILMC). Des lymphocytes T présensibilisés à un antigène réagissent directement, sans intermédiaire d'anticorps, avec des cellules qui portent les déterminants antigéniques à leur surface (Rouse et Babiuk, 1974b ; Mota, 1980 ; Appel, 1982).

— La cytotoxicité à médiation cellulaire naturelle (Natural Killing). Dans cette réaction, des leucocytes (Natural Killers NK) non immunocompétents détruisent des cellules sans intervention d'anticorps (Mota, 1980 ; Djeu, 1982).

La figure 1 illustre ces différents mécanismes de cytotoxicité. Le présent article se propose de décrire la réaction d'ADCC et d'en dégager les applications dans le domaine de la médecine vétérinaire,

principalement dans le cas de la rhinotrachéite infectieuse bovine (Infectious bovine rhinotracheitis : IBR).

Description de l'ADCC

1. Cellules cibles

On appelle cellules cibles (Target cells : TC) les cellules qui vont subir la cytolysse. Parmi celles-ci, les érythrocytes de poulet (chicken red blood cells : CRBC) constituent des cibles souvent utilisées pour étudier l'ADCC (Grewal *et al.*, 1977 ; Rouse *et al.*, 1976b ; Zarkower *et al.*, 1982).

L'ADCC se déroule également vis-à-vis de cellules infectées par un virus en présence d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes de membrane viro-induits au niveau de la TC.

Ceci fut démontré notamment pour différents virus herpétiques dont les herpes simplex virus 1 et 2 (*Human herpes virus 1, 2* : HSV-1, HSV-2) (Kohl *et al.*, 1977 ; Russel et Müller, 1978 ; Shore *et al.*, 1974), le virus de la maladie d'Aujeszky (*Suid herpes virus 1* : SHV-1), (Asworth *et al.*, 1979), celui responsable de la rhinotrachéite infectieuse bovine (*Bovine herpes virus 1* : BHV-1) (Babiuk *et al.*, 1975a ; Rouse *et al.*, 1974a ; Wardley *et al.*, 1976b ; Pastoret *et al.*, 1980), ainsi qu'avec le virus responsable de la rhinotrachéite infectieuse féline (*Felid herpesvirus 1* : FHV-1) (Wardley *et al.*, 1976d).

La quantité d'antigène exprimée à la surface de la TC a une grande importance. Si cette expression est insuffisante, la réaction nécessitera une plus grande concentration de cellules effectrices et d'anticorps (Lustig et Bianco, 1976).

Ainsi, des cultures de cellules infectées par le BHV-1 ne deviennent sensibles à l'ADCC que 9 h après l'infection, quand la quantité d'antigène

viro-induit au niveau de la membrane plasmique de la cellule est suffisante (Wardley *et al.*, 1976b).

2. Cellules effectrices (Effector cells: EC)

Sont appelées ainsi les cellules qui effectuent la lytolyse.

L'état immunitaire du donneur des EC est sans importance pour la réaction d'ADCC (Kohl *et al.*, 1977).

Au contraire, le nombre d'EC est très important. Shore *et al.* (1976a), ainsi que Dickmeiss *et al.* (1974a) ont trouvé une relation linéaire entre le \log_{10} du rapport EC/TC et la cytotoxicité. Ces constatations font penser que dans une population d'EC, une fraction seule est réellement active dans l'ADCC. Les EC apparaissent assez tôt au cours de l'ontogénèse et, chez le porc, Zarkower *et al.* (1982) ont isolé des EC de différents organes du fœtus. L'activité de ces cellules augmente nettement au cours du premier jour après la naissance puis décroît à partir du cinquième jour.

Les EC constituent une population hétérogène de leucocytes appartenant à différentes catégories (Mota *et al.*, 1980) qui ont comme point commun de présenter des récepteurs de surface pour le fragment Fc des immunoglobulines G (IgG) et dans le cas de certains EC pour celui des immunoglobulines M (IgM) (Wardley *et al.*, 1976b; Grewal *et al.*, 1978).

Ce récepteur joue non seulement un rôle dans l'établissement d'un lien entre TC et EC, mais en plus, son interaction avec le fragment correspondant de l'Ig est nécessaire au déclenchement de la réaction de cytololyse (Perlmann, 1983).

2.1 Les lymphocytes (LC)

Ce type de leucocyte représente le principal effecteur d'ADCC chez l'homme.

Certains lymphocytes B peuvent intervenir dans l'ADCC (Shore *et al.*, 1974; Van Boxel *et al.*, 1973). D'après Mac Lennan (1972), les lymphocytes B qui induisent l'ADCC diffèrent de ceux qui sécrètent les anticorps.

Une sous population de lymphocytes T porteurs de récepteurs Fc intervient également dans l'ADCC (Rentier et Wallen, 1980; Lamon *et al.*, 1977). Une autre population de lymphocytes médiateurs d'ADCC ne possède ni les marqueurs des cellules B ni ceux des cellules T (Trincheri *et al.*, 1975a; Shore *et al.*, 1976a et 1977). Ils sont parfois appelés «null cells» (Sanderson *et al.*, 1975).

2.2. Les macrophages (MC)

Des macrophages médiateurs d'ADCC ont été isolés chez l'homme (Kohl *et al.*, 1977), chez les rongeurs (Zigheboim *et al.*, 1982) et chez les bovins (Rouse *et al.*, 1976b; Grewal *et al.*, 1977).

2.3. Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)

Des PMN d'origine humaine se sont montrés actifs contre des lignées cellulaires en présence d'anticorps spécifiques (Clark et Klebanoff, 1977; Levy *et al.*, 1978; Gale et Zigelboim, 1975).

Les PMN d'origine bovine sont des EC très efficaces dans la réaction d'ADCC dirigée contre des CRBC et des cellules infectées par le BHV-1 (Grewal *et al.*, 1977; Wardley *et al.*, 1976b).

2.4. Les polymorphonucléaires éosinophiles

Ce type de globule blanc est un important médiateur d'ADCC contre les larves de *Schistosoma mansoni* (Butterworth *et al.*, 1975, 1976) et les larves de *Trichinella spiralis*.

Les polymorphonucléaires éosinophiles sont également capables de détruire des cellules couplées avec *Trypanosoma cruzi* en présence d'anticorps spécifiques de ce parasite (Lopez *et al.*, 1983).

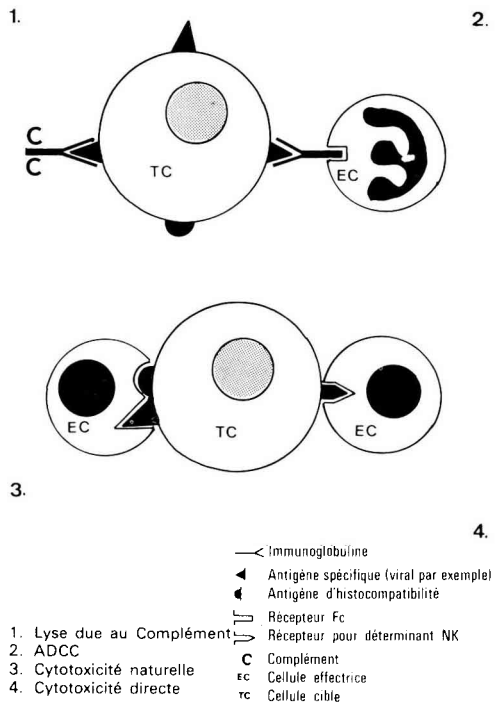


Fig. 1. — Les différents mécanismes de cytotoxicité d'origine immunitaire.

2.5. Les plaquettes

Les plaquettes portent également des récepteurs Fc et peuvent détruire des globules rouges ou des larves de Schistosomes (Lovchik et Hong, 1977; Soper *et al.*, 1982; Joseph *et al.*, 1983).

De nombreux types de cellules peuvent donc être médiateurs d'ADCC et l'efficacité de chacun varie en fonction de l'espèce d'origine et du type de TC contre laquelle il est dirigé (Nelson *et al.*, 1976; Rouse *et al.*, 1976b; Babiuk et Rouse, 1979), ainsi que du temps d'incubation (Ashworth *et al.*, 1979). Aucune règle générale ne peut donc être formulée quant à l'EC la plus active dans la réaction d'ADCC; cependant, quelques cas intéressants pour la médecine vétérinaire ont déjà été étudiés.

Contre des cellules infectées par le SHV-1, les lymphocytes sont les EC d'origine porcine les plus efficaces après un temps d'incubation court (6 h) alors que les macrophages sont plus actifs quand l'incubation se prolonge pendant 16 h (Ashworth *et al.*, 1979).

Vis-à-vis de cellules infectées par le virus de la peste porcine africaine, seuls les neutrophiles sont capables d'intervenir dans l'ADCC (Norley et Wardley, 1983).

Dans l'espèce bovine, les PMN d'origine mammaire sont les EC les plus actives quels que soient la TC, le rapport EC/TC, la concentration de sérum spécifique, le temps d'incubation. Leur action est la plus précoce (Grewal *et al.*, 1977; Rouse *et al.*, 1978a).

Les PMN sont les seuls EC à posséder des récepteurs Fc pour les IgM par l'intermédiaire desquelles ils peuvent induire l'ADCC en présence de complément (Rouse *et al.*, 1977a).

Les macrophages d'origine mammaire sont les plus efficaces des EC mononucléaires (Rouse *et al.*, 1976b), mais ils ne possèdent pas de récepteur Fc pour les IgM (Rossi et Kiesel, 1977).

Les lymphocytes bovins sont les moins activés des EC. Ils n'induisent l'ADCC qu'envers des CRBC et non envers des cellules infectées par le BHV-1 (Rouse *et al.*, 1976b).

Ils appartiennent à la catégorie des « null cells », ou éventuellement à celle des lymphocytes T; les lymphocytes B bovins semblent donc totalement inactifs du point de vue de l'ADCC (Grewal *et al.*, 1979).

Les EC chez les bovins peuvent donc se classer de la façon suivante, par ordre décroissant d'activité: PMN mammaires, MC mammaires, granulocytes sanguins, LC sanguins (Grewal *et al.*, 1977).

3. Comparaison des cellules effectrices impliquées dans l'ADCC avec celles impliquées dans la cytotoxicité naturelle

Les lymphocytes effecteurs de l'ADCC (K cells) et ceux effecteurs de cytotoxicité naturelle (NK) présentent des caractéristiques très semblables. Notamment, les deux types de cellules possèdent un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines.

Il a donc été postulé que NK et K cells appartiennent à la même sous-population lymphocytaire (de Landazuri *et al.*, 1979; Kay *et al.*, 1977).

Cependant, dans l'espèce humaine, NK et K cells présentent des différences, notamment dans l'affinité de leur récepteur Fc pour les immunoglobulines, dans leur mécanisme d'activation (Neville, 1980), dans leur sensibilité à l'effet de la lactoferrine (Nishiya et Horwitz, 1982).

Chez le porc, K cells et NK ont une répartition différente dans les tissus, apparaissent à des moments différents au cours de l'ontogenèse et peuvent être distingués grâce à un sérum anti-NK (Huh *et al.*, 1981; Kim *et al.*, 1980).

Il semble donc que K et NK n'appartiennent pas exactement à la même sous-population. Il est cependant possible que ces deux types de cellules effectrices soient deux stades de différenciation ou de maturation du même type de lymphocyte (Koren et Williams, 1978).

4. Méthodes d'étude de l'ADCC

L'ADCC peut être étudiée *in vitro* en mettant en présence les différents composants de la réaction.

4.1. Méthode indirecte (Chromium release)

Les TC sont préalablement marquées par du Cr⁵¹.

Les EC sont isolés à partir de sang prélevé (Clark et Kelbanoff, 1977; Rouse *et al.*, 1976b; Grewal *et al.*, 1977) ou de broyats d'organes (Zighelboim *et al.*, 1973; Kim *et al.*, 1980).

Ils peuvent également être récoltés après stimulation du péritoine avec de la paraffine (Ashworth *et al.*, 1979), ou de la mamelle avec des lipopolysaccharides (Wardley *et al.*, 1976a).

Les cellules effectrices, les cellules cibles et l'antisérum sont mis en contact dans les puits d'une microplaque et la lyse cellulaire est évaluée par la radioactivité libérée dans le surnageant et exprimée en coups par minute (cpm). Pour chaque test, on calcule une libération spécifique due à l'ADCC (Specific release: SR) par la formule:

$$SR = \frac{(\text{cpm du test} - \text{cpm de contrôle})}{(\text{cpm maximum} - \text{cpm de contrôle})}$$

Les cpm de contrôle sont obtenus en incubant les TC en présence soit d'EC soit d'anticorps.

Le traitement de cellules cibles par une solution de Triton X100 provoque une lyse complète et libère la quantité totale de Cr⁵¹ incorporée (cpm maximum) (Wardley *et al.*, 1976c).

4.2. Méthode visuelle directe (Single cell assay)

Les composants de la réaction (produits comme précédemment) sont mis en contact dans un tube à essai afin de permettre la formation des conjugués TC-EC. Le contenu du tube est ensuite incorporé dans l'agarose et réparti en couche mince dans des boîtes de Pétri. Après incubation, les boîtes sont colorées au trypan bleu et examinées au microscope.

Il est ainsi possible de déterminer le pourcentage de cellules effectrices qui se sont liées à une cellule cible par rapport au nombre total de cellules effectrices, ainsi que le pourcentage de conjugués où la cellule cible est tuée par rapport au nombre total de conjugués formés (Grimm et Bonavida, 1979).

Par la comparaison de ces deux pourcentages, il est possible de déterminer si un facteur influençant l'action des cellules effectrices agit sur leur faculté de liaison à la cellule cible ou sur leur faculté de la détruire.

D'autre part, la visualisation du processus lytique permet une étude de son mécanisme et de sa cinétique (Bonavida *et al.*, 1983; Timonen *et al.*, 1982).

La méthode directe est plus longue que la méthode indirecte, mais elle apporte plus d'information et de précision sur le processus lytique et les facteurs qui l'influencent, elle peut donc être considérée comme complémentaire.

5. Mécanisme de l'ADCC

La réaction d'ADCC implique un contact intime entre l'EC et la TC et peut se décomposer en deux étapes (Rentier et Wallen, 1980).

Dans une première étape, des Ig se fixent d'abord sur les antigènes de surface de la TC et ensuite l'EC vient s'attacher au fragment Fc de l'Ig; il y a donc sensibilisation de la TC et non armement de l'EC (Zighelboim *et al.*, 1973; Gale et Zighelboim, 1975; Shore *et al.*, 1977a).

Cette fixation de l'EC sur la TC est un processus dépendant des cations bivalents (Clerk et Klebanoff, 1977).

Dans une deuxième étape, l'EC provoque la lyse de la TC et est détruit lui-même du moins dans le cas de lymphocytes B (Rentier et Wallen, 1980).

La phagocytose n'intervient sans doute pas dans la destruction des TC, même dans le cas des EC qui sont capables d'effectuer cette fonction (Wardley *et al.*, 1976b; Gale et Zighelboim, 1975), mais l'EC sécréterait dans le milieu extracellulaire des substances qui endommagent la membrane cellulaire et augmentent sa perméabilité (Clark et Klebanoff, 1977; Henkart et Henkart, 1982).

L'ADCC est un processus qui requiert de

l'énergie et fait intervenir les microtubules et la glycolyse (Trincheri *et al.*, 1975b; Clark et Klebanoff, 1977), mais est indépendant de la synthèse des protéines et de celle du DNA (Dickmeiss *et al.*, 1974b; Gale et Zighelboim, 1975).

La quantité d'anticorps nécessaires à l'ADCC est très faible (Shore *et al.*, 1976a; Rouse et Babiuk, 1978b).

Une centaine de molécules d'anticorps par TC est capable d'induire la réaction (Möller et Svehag, 1972).

L'ADCC est induite principalement par les IgG. Les IgG2a sont 100 fois plus actives que les IgG1 dans l'induction de l'ADCC par les PMN dans l'espèce bovine (Schmitz, 1980).

Les IgM peuvent cependant intervenir dans l'ADCC en présence de complément (Rouse et Babiuk, 1977a,b) et d'EC qui portent des récepteurs pour cette classe d'Ig ce qui, dans l'espèce bovine, n'est le cas que pour les PMN (Grewal *et al.*, 1978).

Les IgE peuvent sensibiliser des larves de *Schistosoma mansoni* à l'action cytotoxique des plaquettes, des polymorphonucléaires éosinophiles et des macrophages (Capron *et al.*, 1975; Joseph *et al.*, 1983).

La cinétique de la cytolyse dépend de l'EC et de la TC. Des cellules de lignées bovines (Georgia Bovine Kidney: GBK) sensibilisées par le virus BHV-1 deviennent vulnérables à l'action des PMN après 2 h de contact. Les autres EC agissent plus tard, mais, dans tous les cas, la SR est maximale entre la 17^e et la 20^e heure (Grewal *et al.*, 1977; Rouse *et al.*, 1976b; Wardley *et al.*, 1976b; Hanton *et al.*, 1983a).

La réaction est plus rapide vis-à-vis des cellules sensibilisées par le virus HSV, elle débute après 1 h d'incubation pour être complète après 8 h (Shore *et al.*, 1977a).

6. Facteurs influençant l'ADCC

L'ADCC est une réaction complexe et son déroulement *in vitro* peut être modifié par différentes substances qui agissent sur l'un ou l'autre des composants de la réaction ou sur leur interaction.

C'est pourquoi différentes études ont été poursuivies afin de déterminer si l'ADCC pouvait être influencée par des substances médicamenteuses ou des produits couramment utilisés *in vivo*.

6.1. Les corticoïdes

L'espèce animale d'où proviennent les EC exerce une certaine influence. L'acétate de cortisone a un effet inhibiteur plus net sur les EC de la souris que sur celles du rat (Purves et Brown, 1978).

Les PMN provenant de bovins injectés à la

dexaméthasone voient leur activité d'EC décroître dans les 24 h qui suivent l'injection ; cette inhibition dure 48 h (Roth et Kaeberle, 1981).

Cependant, une injection d'ACTH faite à des bovins ne diminue pas la capacité de leurs PMN à effectuer l'ADCC, même si une hausse du cortisol sanguin fait suite à cette injection. On suppose que la quantité de cortisol résultante n'est pas suffisante pour influencer les PMN (Roth *et al.*, 1982).

La destruction des TC par des PMN d'origine bovine est inhibée lorsque la réaction se déroule en présence de dexaméthasone (Wardley *et al.*, 1976c ; Roth et Kaeberle, 1982).

Ces résultats sont en opposition avec ceux que nous avons obtenus. La dexaméthasone, la prednisolone et l'hydrocortisone se sont avérées incapables d'influencer *in vitro* l'ADCC, même à des concentrations supérieures à celles auxquelles on peut s'attendre dans le sang d'un animal injecté avec une dose élevée de ces substances (Hanton *et al.*, 1984a).

6.2. La mercaptopurine

Cette substance immunodépressive est sans effet sur l'ADCC (Dickmeiss *et al.*, 1974b).

6.3. Les antibiotiques

La mitomycine C, l'actinomycine, la putomycine et le chloramphénicol n'influencent pas l'ADCC (Wardley *et al.*, 1976c ; Gale et Zigelboim, 1975 ; Dickmeiss *et al.*, 1974b).

6.4. La 5 métoxyméthoxyuridine

Cet inhibiteur de la multiplication des herpesviridae est sans effet sur l'ADCC dirigée contre des cellules infectées par le BHV-1 (Babiuk et Rouse, 1975).

6.5. Les chélateurs d'ions bivalents

L'EDTA souvent utilisé dans les techniques de culture cellulaire exerce un effet inhibiteur sur l'ADCC (Clark et Klebanoff, 1977 ; Mac Donald et Bunnard, 1975 ; Wardley *et al.*, 1976c).

6.6. L'interféron

Le pouvoir cytotoxique de cellules effectrices d'origine humaine augmente si la réaction d'ADCC se déroule en présence d'interféron humain (α , β ou γ) semi purifié (Herberman *et al.*, 1979).

L'ADCC induite par des cellules effectrices d'origine bovine à l'égard de cellules infectées par le BHV-1 augmente sous l'effet d'interféron γ produit par des lymphocytes bovins (Wardley *et al.*, 1976c) mais est insensible à l'action d'interféron α_2 humain pur produit par des bactéries (Hanton *et al.*, 1984b).

L'ADCC peut être inhibée par d'autres substances telles la colchicine, la vincristine, les antitubulines (Clark et Klebanoff, 1977), le diméthylsul-

foxide (Mac Donald et Bunnard, 1976), le chlorure d'ammonium utilisé pour éliminer les globules rouges qui contaminent les EC (Yust *et al.*, 1976).

7. Rôle du complément dans l'ADCC

Bien que le complément ne soit pas indispensable à l'ADCC (Van Boxel *et al.*, 1974 ; Gale et Zigelboim, 1975), il peut être fixé par beaucoup de cellules effectrices d'ADCC au niveau de récepteurs spécifiques (Van Boxel *et al.*, 1973 ; Scornik, 1976).

Rouse et Babiuk (1977a,b, 1978b) ont démontré que l'ADCC due aux PMN bovins est potentialisée par le complément à des concentrations où, à lui seul, il ne peut agir. Cet effet se vérifie surtout dans les conditions limites de la réaction (faible taux d'anticorps, faible rapport EC/TC, temps d'incubation court).

En présence de complément, les IgM peuvent intervenir dans l'ADCC alors qu'elles sont normalement inefficaces, mais sont les premières immunoglobulines qui apparaissent après primo-infection, notamment par le BHV-1 (Rossi et Kiesel, 1976).

D'autre part, le complément permet aux lymphocytes de détruire des cellules infectées par le BHV-1 alors que normalement, ils sont inactifs vis-à-vis de ce type de cellule cible.

Lustig et Bianco (1976), ont également montré que le complément lié à des TC réduit la quantité d'anticorps nécessaires à la réaction d'ADCC.

Cette potentialisation de la réaction d'ADCC grâce au complément est appelée ADCC-C. Elle pourrait jouer un rôle important dans la guérison des maladies provoquées par des *herpesviridae* dans les conditions limites de l'ADCC, notamment au cours des premiers stades de la primo-infection.

Le mécanisme d'action du complément est discuté. Il pourrait agir soit en stimulant la sécrétion de substances cytolytiques par la cellule effectrice, soit en augmentant la fragilité de la cellule cible, soit en renforçant le contact entre les deux cellules.

Importance de l'ADCC

1. Rôle biologique de l'ADCC

L'ADCC, réaction essentiellement étudiée *in vitro*, joue probablement un rôle important dans les processus de cytolyse constatés *in vivo*. Elle permet, en outre, de détecter de faibles teneurs en anticorps spécifiques.

1.1. Rejet de greffes

Chez l'homme, des EC d'ADCC sont retrouvées en grandes quantités dans les infiltrats de reins

transplantés (Lightbody et Rosenberg, 1974; Götze et Mota, 1980).

1.2. Réaction d'hypersensibilité

L'ADCC est un des mécanismes de destruction cellulaire qui intervient dans l'hypersensibilité.

1.3. Maladies autoimmunes

L'ADCC y jouerait également un rôle (Calder *et al.*, 1973).

1.4. Défense antitumorale

In vitro, la réaction d'ADCC peut être réalisée avec différentes lignées de cellules tumorales en présence d'anticorps spécifiques (Clark et Klebanoff, 1977; Levy *et al.*, 1979).

Des patients présentant des néoplasmes fournissent un sérum capable de sensibiliser des lymphocytes de patients indemnes, contre les cellules néoplasiques correspondantes (Hellström *et al.*, 1973; Pollack *et al.*, 1972).

L'ADCC serait impliquée dans la régression de la tumeur transmissible vénéérienne du chien. On a, effectivement, déterminé *in vivo* que les cellules tumorales étaient couplées avec des anticorps et que des lymphocytes et des macrophages infiltraient les tumeurs en voie de régression (Cohen *et al.*, 1980).

Dans le sérum de souris atteintes d'une forme évolutive de sarcome (Moloney Sarcoma) on trouve peu d'anticorps spécifiques médiateurs d'ADCC, alors qu'ils sont abondants dans le sérum des individus chez qui la tumeur régresse, ce qui laisse supposer que l'ADCC intervient dans la destruction de cette tumeur (Harada *et al.*, 1975).

Il est donc probable qu'en général, l'ADCC joue un rôle important *in vivo* dans la surveillance des néoplasmes (Lovchik et Hong, 1977).

1.5. Défense antivirale

L'ADCC peut être efficace dans le contrôle d'une maladie virale si la cytolysse a lieu avant que les virions aient pu être formés et libérés (Wardley *et al.*, 1976b).

L'ADCC joue sans doute un rôle dans la défense contre l'infection par l'HSV-1.

In vitro, la cytolysse est en effet nettement plus précoce que le passage du virus d'une cellule à l'autre (Shore *et al.*, 1975).

Les PMN joueraient un rôle important dans ce phénomène de défense car, bien que ce type de leucocyte ne constitue pas la population d'EC la plus active, ce sont eux qui prédominent au niveau de la lésion (Russel et Miller, 1978).

L'intervention de l'ADCC dans la protection de la souris contre l'infection par l'HSV-1 a été démontrée par Rager-Zisman et Allison (1976).

Chez le chat, l'ADCC constitue sans doute un des mécanismes de protection contre la rhinotra-

chète infectieuse féline due au *Feline Herpesvirus-1* (FHV-1). En effet, des cellules infectées *in vitro* par le FHV-1 deviennent sensibles à l'ADCC au moment où le virus commence à se transmettre par les ponts intercellulaires (Wardley *et al.*, 1976d).

Chez le porc, l'ADCC induite par des neutrophiles pourrait représenter un moyen important de défense contre la peste porcine africaine (Norley et Wardley, 1983).

Dans l'espèce bovine, l'ADCC interviendrait dans la défense contre le BHV-1 et dans le contrôle de sa réactivation.

Les PMN sont dans cette espèce les premières cellules présentes sur le lieu de l'infection après réactivation du virus et sont *in vitro* les médiateurs les plus efficaces de l'ADCC contre des cellules infectées par le BHV-1 (Babiuk et Rouse, 1979). Des essais d'ADCC montrent que la cytolysse s'installe à peu près au moment où la dissémination virale débute. L'ADCC pourrait donc limiter l'extension de l'infection. On constate, en effet, que les plages de lyse produites par le BHV-1 en culture de cellules GBK sont réduites en nombre et en taille par la présence simultanée de PMN et de sérum spécifique (Rouse *et al.*, 1976a; Wardley *et al.*, 1976b).

En réalité, les PMN protégeraient les cultures de cellules par la sécrétion d'une substance qui réduit directement ou indirectement la dissémination virale et non par la cytolysse qui résulte de l'ADCC (Rouse *et al.*, 1977c, 1978a et b; Babiuk et Rouse, 1979).

Quoi qu'il en soit, les PMN exercent un effet de contrôle sur la dissémination du virus BHV-1.

Chez le porc, l'ADCC jouerait un rôle dans la défense contre la gastroentérite transmissible du porcelet (Transmissible gastroenteritis: TGE), puisque des anticorps intervenant dans l'ADCC peuvent être décelés dans le sang et l'intestin de porcelets, trois jours après infection expérimentale par le virus de la TGE (Cepica et Derbyshire, 1980).

1.6. Défense antiparasitaire

L'ADCC joue probablement également un rôle important dans la défense antiparasitaire.

Des polymorphonucléaires neutrophiles et éosinophiles sont capables de détruire des trypanosomes (*T. cruzi*) ainsi que des cellules infectées par ces parasites (Lopez *et al.*, 1983).

Des éosinophiles, des macrophages et des plaquettes sanguines sont médiateurs d'ADCC envers des larves de *Schistosoma mansoni* et interviennent ainsi dans la lutte contre ce parasite (Butterworth *et al.*, 1975, 1976; Capron *et al.*, 1975; Joseph *et al.*, 1983).

In vitro, les premiers stades larvaires de

Trichinella spiralis (larves non enkystées) liés à des anticorps spécifiques sont détruits par des éosinophiles (Kazura et Grove, 1978).

L'ADCC peut donc intervenir dans la défense de l'organisme lors d'infestation par des protozoaires ou des métazoaires (trématodes et nématodes).

2. Utilisation de l'ADCC

2.1. Détection d'anticorps sensibilisants

L'ADCC a permis d'étudier l'apparition des anticorps sensibilisants chez des bovins porteurs latents de BHV-1 avant et après réactivation par la dexaméthasone (Pastoret, 1979; Pastoret *et al.*, 1980; Hanton *et al.*, 1983), ainsi que chez des chèvres infectées expérimentalement par ce même virus (Hanton *et al.*, 1984c).

Ashworth *et al.* (1979) ont observé chez le porc des hauts titres d'anticorps médiateurs d'ADCC à un stade de la maladie d'Aujeszky, où le taux d'anticorps neutralisants était encore difficilement décelable.

3. Comparaison de l'ADCC avec les autres processus de cytolyse dans la défense antivirale

Les autres mécanismes de cytotoxicité interviennent également dans la défense antivirale.

C'est ainsi que des cellules infectées par le BHV-1 sont détruites par le complément en présence d'anticorps spécifiques, mais cette réaction réclame plus d'Ig que l'ADCC (Wardley *et al.*, 1976) et intervient plus tardivement.

Cependant, l'addition répétée de complément et d'anticorps permet de limiter l'effet cytopathogène du BHV-1 en culture de cellules GBK (Babiuk *et al.*, 1975a; Rouse et Babiuk, 1978b).

La cytotoxicité directe joue également un rôle dans la défense contre certaines maladies virales telles que la maladie de carré du chien (Shek *et al.*, 1980; Appel *et al.*, 1982) et la rhinotrachéite infectieuse bovine (Rouse et Babiuk, 1978).

Dans l'espèce bovine, des leucocytes mononucléaires peuvent également, par le mécanisme de cytotoxicité naturelle, détruire des cellules infectées par le virus parainfluenza-3 mais non celles infectées par le BHV-1. Ce phénomène est assez tardif puisqu'il ne commence que 17 h après l'infection (Campos *et al.*, 1982).

La protection de cellules envers l'infection par le BHV-1 peut également se faire par des macrophages d'origine murine (Rouse et Babiuk, 1975a).

Conclusions

Les mécanismes de cytolyse jouent probablement un rôle prépondérant dans la protection contre les infections virales (Tizard, 1977).

In vivo, l'ADCC constitue sans doute avec la cytotoxicité directe un des mécanismes principaux de destruction de cellules infectées et de protection contre la dissémination des virus.

Ceci est particulièrement vrai dans la défense contre les *herpesviridae* qui peuvent se transmettre d'une cellule à l'autre en passant par les ponts intercellulaires et échappent ainsi aux anticorps circulants. La limitation de telles infections implique donc la destruction de la cellule infectée avant que le virion ait pu se former et être transmis aux cellules voisines. *In vitro*, l'ADCC est plus précoce et exige moins d'anticorps que la cytolysse due au complément.

Ce rôle a été spécialement étudié dans le cas de la rhinotrachéite infectieuse bovine (Aguilar-Setién *et al.*, 1980; Wardley *et al.*, 1976b), mais peut s'étendre à l'ensemble des maladies provoquées par des *herpesviridae* (Rouse et Babiuk, 1978) et à d'autres infections virales (Brochier *et al.*, 1984).

D'autre part, l'ADCC pourrait intervenir dans la défense antivirale du nouveau-né. Par ingestion du colostrum il n'acquiert en effet qu'une immunité humorale passive.

Il lui est donc impossible de se protéger d'une atteinte virale en faisant appel à la cytotoxicité directe, puisqu'il ne possède pas de cellules sensibilisées d'origine maternelle.

Le seul mécanisme de cytotoxicité disponible pendant la période néonatale est l'ADCC qui pourrait se faire grâce à l'intervention des anticorps spécifiques d'origine maternelle et être effectuée par les cellules effectrices que possède le nouveau-né.

Étant donné l'importance de l'ADCC dans la défense antivirale, il importe de ne pas perturber son déroulement par la thérapeutique utilisée pour le soin des maladies d'origine virale.

Les antibiotiques souvent administrés pour soigner les complications bactériennes des maladies virales n'influencent pas l'ADCC.

L'influence des corticoïdes est assez controversée, mais il est possible qu'ils influencent l'ADCC *in vivo*.

Accepté pour publication, le 3 février 1984.

Remerciements

Travail subventionné par l'Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture (IRSIA) et par le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS).

Gilles Hanton est boursier de l'Association Générale de Coopération au Développement (AGCD).

Résumé

La réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) est un processus au cours duquel des cellules non immunocompétentes (cellules effectrices) détruisent des cellules cibles sensibilisées par des anticorps spécifiques (IgG principalement) des antigènes qu'elles portent à leur surface. Différents types de leucocytes peuvent être effecteurs d'ADCC ; tous possèdent un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines. L'efficacité de chacun dépend de l'espèce dont ils proviennent et du type de cellule cible. Certains effecteurs d'ADCC sont très semblables aux effecteurs de cytotoxicité naturelle (NK) sans appartenir rigoureusement à la même sous-population cellulaire. L'ADCC peut être étudiée par une méthode indirecte (libération de Cr⁵¹) ou une méthode visuelle directe (Single cell assay). Diverses substances peuvent influencer l'ADCC. Les corticoïdes ne modifient pas la réaction ou l'inhibent. L'interféron est sans effet sur l'ADCC ou la potentialise. Les antibiotiques n'influencent pas la réaction. Le complément potentialise nettement l'ADCC ; il diminue la quantité d'anticorps et le nombre de cellules effectrices nécessaires à la réaction. L'ADCC intervient dans différents processus biologiques, tels que le rejet de greffes, les maladies autoimmunes, les réactions d'hypersensibilité, la défense antitumorale, la défense antiparasitaire, enfin, la défense antivirale, ce qui semble être son rôle le plus important dans les espèces investiguées. L'ADCC peut être utilisée pour suivre l'apparition des anticorps sensibilisants après une infection virale.

Références

- AGUILAR-SETIÉN A., PASTORET P.P., SCHÆNAERS F., 1980. L'immunité envers le virus de rhinotrachéite infectieuse bovine (*Bovid herpesvirus 1*). *Ann. Méd. Vét.*, **124**, 103-122.
- APPEL M.J.G., SHEK W.R., SUMMERS B.A., 1982. Lymphocyte-mediated immune cytotoxicity in dogs infected with virulent canine distemper virus. *Infect. Immun.*, **37**, 592-600.
- ASHWORTH L.A.E., LLOYD G., BASKERVILLE A., 1979. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in Aujeszky disease. *Arch. Virol.*, **59**, 307-318.
- BABIUK L.A., WARDLEY R.C., ROUSE B.T., 1975. Defense mechanisms against bovine herpesvirus: relationship of virus-host cell events to susceptibility to antibody complement cell lysis. *Infect. Immun.*, **12**, 958-963.
- BABIUK L.A., ROUSE B.T., 1975. Effect of anti-herpesvirus drugs on human and bovine lymphoid function *in vitro*. *Infect. Immun.*, **12**, 1281-1289.
- BABIUK L.A., ROUSE B.T., 1976. Immune interferon production by lymphoid cells: role in the inhibition of herpesvirus. *Infect. Immun.*, **13**, 1567-1578.
- BABIUK L.A., ROUSE B.T., 1978. Interactions between effector cell activity and lymphokines: implications for recovery from herpesvirus infections. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, **57**, 62-73.
- BABIUK L.A., ROUSE B.T., 1979. Immune control of herpesvirus latency. *Can. J. Microbiol.*, **25**, 267-274.
- BONAVIDA B., BRADLEY T.P., GRIMM E.A., 1983. The single-cell assay in cell-mediated cytotoxicity. *Immunol. Today*, **4**, 195-200.
- BROCHIER B., THIRY E., WERENNE J., SCHWERS A., VINDEVOGEL H., PASTORET P.P., 1984. Thérapeutique étiologique des maladies d'origine virale. *Ann. Rech. Vét.*, **15**, 35-74.
- BUTTERWORTH A.E., STURROCK R.F., HOUBA V., MAHMOUD A.A.F., SHER A., REES P.H., 1975. Eosinophils as mediators of antibody-dependent damage to schistosomula. *Nature*, **256**, 727-729.
- BUTTERWORTH A.E., STURROCK R.F., HOUBA V., TAYLOR R., 1976. *Schistosoma mansoni* in baboons. Antibody-dependent cell-mediated damage to ⁵¹Cr-labelled schistosomula. *Clin. Exp. Immunol.*, **25**, 95-102.
- CAMPOS M., ROSSI C.R., LAWMAN M.J.P., 1982. Natural cell-mediated cytotoxicity of bovine mononuclear cells against virus infected cells. *Infect. Immun.*, **36**, 1054-1059.
- CAPRON A., DESSAINT J.P., CAPRON M., BAZIN H., 1975. Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *Schistosoma mansoni* schistosomules. *Nature*, **253**, 474-475.
- CEPICA A., DERBYSHIRE J.B., 1980. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in transmissible gastroenteritis of swine. *Proceedings of the international pig veterinary society congress, Copenhagen*, 123.
- CLARK R.A., KLEBANOFF J.J., 1977. Studies on the mechanism of antibody-dependent polymorphonuclear leucocytes mediated cytotoxicity. *J. Immunol.*, **119**, 1413-1418.
- COHEN D., GREENZWEIG C., RABANI R., 1980. Lymphocyte and monocyte antibody dependent cellular cytotoxicity against the transmissible venereal tumor of the dog, Satellite symposium on diseases of small animals. *11th International Congress on Diseases of Cattle, Tel Aviv*, 20-23 October 1980, Scientific Editor: E. MAYER.
- DE LANDAZURI M.O., SILVA A., ALVAREZ J., HERBERMAN R.B., 1979. Evidence that natural cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity are mediated in humans by the same effector cell populations. *J. Immunol.*, **123**, 252-258.

- DICKMEISS E., 1974a. Comparative study of antibody-dependent and direct lymphocyte-mediated cytotoxicity *in vitro* after allo-immunization in the human. I. Kinetics and the effect of anti-immunoglobulins. *Scand. J. Immunol.*, **3**, 809-815.
- DICKMEISS E., 1974b. Comparative study of antibody-dependent and direct lymphocyte-mediated cytotoxicity *in vitro* after allo-immunization in the human. II. Chemical inhibitors. *Scand. J. Immunol.*, **3**, 817-821.
- DJEU J.A. 1982. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity and natural-killer phenomenon. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **181**, 1043-1048.
- GALE R.P., ZIGHELBOIM J., 1975. Polymorphonuclear leucocytes in antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Immunol.*, **114**, 1047-1051.
- GÖTZE D., MOTA I., 1981. Transplantation, *In*: Bier O-G, Dias Da Silva W., Götz D., Mota I. (eds). *Fundamentals of Immunology*, 235-255, Springer Verlag, New York.
- GREWAL A.S., ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1977. Mechanisms of resistance to herpesviruses: Comparison of the effectiveness of different cell types in mediating antibody-dependent cell mediated cytotoxicity. *Infect. Immun.*, **15**, 698-703.
- GREWAL A.S., ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1978. Characterization of surface receptors on bovine leucocytes. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, **56**, 289-300.
- GREWAL A.S., ROUSE B.T., 1979. Characterization of bovine leucocytes involved in antibody-dependent cell cytotoxicity. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, **60**, 169-177.
- GRIMM E., BONAVIDA B., 1979. Mechanism of cell-mediated cytotoxicity at the single cell level. I. Estimation of cytotoxic T lymphocytes frequency and relative lytic efficiency. *J. Immunol.*, **123**, 2861-2869.
- HANTON G., BROCHIER B., THIRY E., DERBOVEN G., PASTORET P.P., 1983. Facteurs influençant la réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps envers des cellules infectées par le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (*Bovine herpesvirus 1*, BHV 1). *Ann. Méd. Vét.*, **127**, 615-622.
- HANTON G., THIRY E., BROCHIER B., DERBOVEN G., PASTORET P.P., 1983. Evolution of specific antibodies mediating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, with or without endogeneous complement after experimental infection of cattle with *Bovine herpesvirus 1* and subsequent reactivation. Soumis pour publication.
- HANTON G., THIRY E., BROCHIER B., PASTORET P.P., 1984a. Study of the *in vitro* effect of several substances on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against *Bovine herpesvirus-1* infected cells. I. Effect of three corticoids. Soumis pour publication.
- HANTON G., SCHWERS A., WERENNE J., PASTORET P.P., 1984b. Study of the *in vitro* effect of several substances on antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against *Bovine herpesvirus-1* infected cells. II. Effect of bacterially produced human interferon (Hu IFN α^2). Soumis pour publication.
- HANTON G., PIRAK M., THIRY E., PASTORET P.P., 1984c. Évolution des anticorps spécifiques intervenant dans la réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps chez des chèvres infectées expérimentalement par le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (*Bovine herpesvirus-1*: BHV-1). *Ann. Méd. Vét.*, soumis pour publication.
- HARADA M., PEARSON G., REDMON L., WINTERS E., KASUGA S., 1975. Antibody production and interaction with lymphoid cells in relation to tumor immunity in the *Moloney sarcoma* virus system. *J. Immunol.*, **114**, 1318-1322.
- HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., WARNER G.A., 1973. Increase of lymphocyte-mediated tumor cell destruction by certain patient sera. *Int. J. Cancer.*, **12**, 348-353.
- HENKART M.P., HENKART P.A., 1980. Lymphocyte mediated cytolysis as a secretory phenomenon. *In* Clark W., Golstein P., (eds). *Mechanisms of cytotoxicity*, 227-247, Plenum Press, New-York.
- ERBERMAN R., ORTALDO J.R., BONNARD G.D., 1979. Augmentation by interferon of human natural and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Nature*, **277**, 222-223.
- HUH N.D., KIM Y.B., AMOS D.B., 1981. Natural killing (NK) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in specific pathogen-free (SPF) miniature swine and germfree piglets. *J. Immunol.*, **127**, 2190-2193.
- JOSEPH M., AURIAULT C., CAPRON A., VORNG H., VIENS P., 1983. A new function for platelets: IgE-dependent killing of schistosomes. *Nature*, **303**, 810-812.
- KAY H.D., BONNARD G.D., WEST W.H., HERBERMAN R.B., 1977. A functional comparison of human Fc-receptor-bearing lymphocytes active in natural cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Immunol.*, **118**, 2058-2066.
- KAZURA W.J., GROVE D.I., 1978. Stage-specific antibody-dependent eosinophil-mediated destruction of *Trichinella spiralis*. *Nature*, **274**, 588-589.
- KIM Y.B., HUH N.D., KOREN H.S., AMOS D.B., 1980. Natural killing (NK) and antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in specific pathogen-free (SPF) miniature swine and germfree piglets. I. comparison of NK and ADCC. *J. Immunol.*, **125**, 755-762.
- KOHL S., STARR S.E., OLESKE J.M., SHORE S.L., ASHMAN R.B., NAHMIAS A.J., 1977. Human monocyte-macrophage-mediated antibody-dependent cytotoxicity to herpes simplex virus-infected cells. *J. Immunol.*, **118**, 729-735.
- OREN H.S., WILLIAMS M.S., 1978. Natural killing and antibody-dependent cellular cytotoxicity are mediated by different mechanisms and by different cells. *J. Immunol.*, **121**, 1956-1960.

- LAMON E.W., SHAW M.W., GOODSON S., LIDIN B., WALLIA A.S., FUSON E.W., 1977. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the *Moloney sarcoma virus* system: differential activity of IgG and IgM with different subpopulations of lymphocytes. *J. Exp. Med.*, **145**, 302-313.
- LEVY P.C., SHAW G.M., LOBUGLIO A.F., 1979. Human monocyte, lymphocyte, and granulocyte antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity toward tumor cells. I. general characteristics of cytotoxicity. *J. Immunol.*, **123**, 594-599.
- LIGHTBODT J.J., ROSENBERG J.C., 1974. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in prospective kidney transplant recipients. *J. Immunol.*, **112**, 890-896.
- LOPEZ A.F., RIBEIRO DOS SANTOS R., SANDERSON C.J., 1983. Antibody-dependent cytotoxicity of *Trypanosoma cruzi* antigen-coated mouse cell lines by eosinophils and neutrophils. *Parasite Immunol.*, **5**, 77-84.
- LOVCHIK J.C., HONG R., 1977. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC): analyses and projections. *Prog. Allergy*, **22**, 1-44.
- LUSTIG H.J., BIANCO C., 1976. Antibody-mediated cell cytotoxicity in a defined system: regulation by antigen, antibody and complement. *J. Immunol.*, **116**, 253-260.
- MAC DONALD H.R., BUNNARD G.D., 1975. A comparison of the effector cells involved in cell-mediated lympholysis and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in man. *Scand. J. Immunol.*, **4**, 129-237.
- MAC LENNAN I.C.M., 1972. Antibody in the induction and inhibition of lymphocyte cytotoxicity. *Transplant. Rev.*, **13**, 67-69.
- MÖLLER G., SVEHAG S.E., 1972. Specificity of lymphocyte-mediated cytotoxicity induced by *in vitro* antibody-coated target cells. *Cell. Immunol.*, **4**, 1-19.
- MÖLLER-LARSEN A., HERON I., HAAHR S., 1977. Cell-mediated cytotoxicity to herpes-infected cells in humans: dependence on antibodies. *Infect. Immun.*, **16**, 43-47.
- MOTA I., 1981a. Activity of immune cells. In: Bier, O.G., Dias Da Silva, W., Götzte, D., Mota, I. (eds). *Fundamentals of Immunology*, 33-57, Springer Verlag, New-York.
- MOTA I., 1981b. Hypersensitivity. In: Bier, O.G., Dias Da Silva, W., Götzte, D., Mota, I. (eds). *Fundamentals of Immunology*, 257-259, Springer Verlag, New-York.
- NELSON D.L., BUNDY B.M., PITCHON H.E., BLAESE R.M., STROBER W., 1976. The effector cells in human peripheral blood mediating mitogen-induced cellular cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Immunol.*, **117**, 1472-1481.
- NEVILLE M.E., 1980. Human killer cells and natural killer cells: distinct subpopulations of Fc receptor-bearing lymphocytes. *J. Immunol.*, **125**, 2604-2609.
- NISHIYA K., HORWITZ D.A., 1982. Contrasting effects of lactoferrin on human lymphocyte and monocyte natural killer activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.*, **129**, 2519-2523.
- NORLEY S.G., WARDLEY R.C., 1983. Effector mechanisms in the pig. Antibody-dependent cellular cytotoxicity of African swine fever virus infected cells. *Res. Vet. Sci.*, **35**, 75-79.
- PASTORET P.P., 1979. *Le virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine* (Bovine herpesvirus 1). *Aspects biologiques et moléculaires*, Thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur, Université de Liège.
- PASTORET P.P., BABIUK L.A., MISRA V., GRIEBEL P., 1980. Reactivation of temperature-sensitive and non temperature-sensitive infectious bovine rhinotracheitis vaccine virus with dexamethasone. *Infect. Immun.*, **29**, 483-488.
- PERLMANN P., 1980. Association recognition in ADCC. In: Clark W., Golstein P. (eds) *Mechanisms of cytotoxicity*, 249-253, Plenum Press, New-York.
- PERLMANN P., PERLMANN H., MULLER-EVERHARD H.J., 1975. Cytolytic lymphocytic cells with complement receptor in human blood. *J. Exp. Med.*, **141**, 287-296.
- POLLACK S., HEPPNER G., BRAUN R.J., NELSON K., 1972. Specific killing of tumor cells *in vitro* in the presence of normal lymphoid cells and sera from hosts immune to the tumor antigens. *Int. J. Cancer*, **9**, 316-323.
- PURVES E.L., BROWN K., 1978. Effect of cortisone acetate on effector cells for antibody-mediated cytotoxicity in mouse and rat. *Transplantation*, **25**, 7-11.
- RAGER-ZISMAN B., ALLISON A.C., 1976. Mechanism of immunologic resistance to herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection. *J. Immunol.*, **116**, 35-40.
- RENTIER B., WALLEN W.C., 1980. Scanning and transmission electron microscopy study of antibody-dependent lymphocyte-mediated cytotoxicity on measles virus-infected cells. *Infect. Immun.*, **30**, 303-315.
- ROSSI C.R., KIESEL G.K., 1976. Antibody class and complement requirement of neutralizing antibodies in the primary and secondary antibody response of cattle to infectious bovine rhinotracheitis virus vaccine. *Arch. Virol.*, **51**, 191-198.
- ROSSI C.R., KIESEL G.K., 1977. Bovine peripheral blood monocyte cultures: growth characteristics and cellular receptors for immunoglobulins G and complement. *Am. J. Vet. Res.*, **38**, 559-563.
- ROTH J.A., KAEBERLE M.L., HSU H., 1982. Effects of ACTH administration on bovine polymorphonuclear leukocytes function and lymphoid blastogenesis. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 412-416.
- ROTH J.A., KAEBERLE M.L., 1981. Effects of *in vivo* dexamethasone administration on *in vitro* bovine polymorphonuclear leukocyte function. *Infect. Immun.*, **33**, 434-441.
- ROTH J.A., KAEBERLE M.L., 1982. Effect of glucocorticoids on the bovine immune system. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **180**, 894-901.

- ROUSE B.T., WARDLEY R.C., BABIUK L.A., 1976a. The role of antibody-dependent cytotoxicity in recovery from herpesvirus infections. *Cell. Immunol.*, **22**, 182-186.
- ROUSE B.T., WARDLEY R.C., BABIUK L.A., 1976b. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in cows: comparison of effector cell activity against heterologous erythrocyte and herpesvirus-infected target cells. *Infect. Immun.*, **13**, 1433-1441.
- ROUSE B.T., GREWAL A.S., BABIUK L.A., FUJIMIYA Y., 1977a. Enhancement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of herpesvirus-infected cells by complement. *Infect. Immun.*, **18**, 660-665.
- ROUSE B.T., GREWAL A.S., BABIUK L.A., 1977b. Complement enhances antiviral antibody-dependent cell cytotoxicity. *Nature*, **266**, 456-458.
- ROUSE B.T., WARDLEY R.C., BABIUK L.A., MUKKUR T.K.S., 1977c. The role of neutrophils in antiviral defense. *In vitro* studies on the mechanism of antiviral inhibition. *J. Immunol.*, **118**, 1957-1961.
- ROUSE B.T., BABIUK L.A., HENSON P.M., 1978. Neutrophils are mediators of antiviral immunity. *Experientia*, **34**, 346-348.
- ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1975. Defense mechanisms against infectious bovine rhinotracheitis virus: inhibition of virus infection by murine macrophages. *Infect. Immun.*, **11**, 505-511.
- ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1978. Mechanisms of recovery from herpesvirus infections. A review. *Can. J. Comp. Med.*, **42**, 414-427.
- RUSSEL A.S., MILLER C., 1978. A possible role for polymorphonuclear leucocytes in the defence against recrudescing herpes simplex virus infection in man. *Immunology*, **34**, 371-377.
- SANDERSON C.J., CLARK I.A., TAYLOR G.A., 1975. Different effector cell types in antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Nature*, **253**, 376-377.
- SCORNIK J.C., 1976. Complement-dependent immunoglobulin G receptor function in lymphoid cells. *Science*, **192**, 563-564.
- SHEK W.R., SCHULTZ R.D., APPEL M.J.G., 1980. Natural and immune cytolysis of canine distemper virus infected target cells. *Infect. Immun.*, **28**, 724-734.
- SHORE S.L., NAHMIA A.J., STARR S.E., WOOD P.A., MAC FARLIN D.E., 1974. Detection of cell dependent cytotoxic antibody to cells infected with herpes simplex virus. *Nature*, **251**, 350-352.
- SHORE S.L., BLACK C.M., MELEWICZ F.M., WOOD P.A., NAHMIA A.J., 1976a. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity to target cells infected with type 1 and type 2 herpes simplex virus. *J. Immunol.*, **116**, 194-201.
- SHORE S.L., CORMEANS T.L., ROMANO T.J., 1976b. Immune destruction of virus-infected cells early in the infectious cycle. *Nature*, **262**, 695-696.
- SHORE S.L., MELEWICZ F.M., GORDON D.S., 1977. The mononuclear cell in human blood which mediates antibody-dependent cellular cytotoxicity to virus-infected target cells. I. Identification of the population of effector cells. *J. Immunol.*, **118**, 558-566.
- SOPER W.D., BARTLETT S.P., WINN H.J., 1982. Lysis of antibody-coated cells by platelets. *J. Exp. Med.*, **156**, 1210-1221.
- TIMONEN T., ORTALDO J.R., HERBERMAN R.B., 1982. Analysis by a single cell cytotoxicity assay of natural killer (NK) cell frequencies among large granular lymphocytes and of the effects of interferon on their activity. *J. Immunol.*, **128**, 2514-2521.
- TIZARD I., 1977. *An introduction to veterinary immunology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- TRINCHIERI G., DE MARCHI M., 1975. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in humans. 2. Energy requirements. *J. Immunol.*, **115**, 256-260.
- VAN BOXEL J.A., PAUL W.E., FRANK M.M., GREEN I., 1973. Antibody-dependent lymphoid cell-mediated cytotoxicity: role of lymphocytes bearing a receptor for complement. *J. Immunol.*, **110**, 1027-1036.
- VAN BOXEL J.A., PAUL W.E., GREEN I., FRANK M.M., 1974. Antibody-dependent lymphoid cell-mediated cytotoxicity: role of the complement. *J. Immunol.*, **112**, 398-403.
- WARDLEY R.C., ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1976a. The mammary gland of the ox: a convenient source for the repeated collection of neutrophils and macrophages. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **19**, 29-36.
- WARDLEY R.C., ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1976b. Antibody-dependent cytotoxicity mediated by neutrophils: a possible mechanism of antiviral defense. *J. Reticuloendothel. Soc.*, **19**, 323-332.
- WARDLEY R.C., BABIUK L.A., ROUSE B.T., 1976c. Polymorphomediated antibody-dependent cytotoxicity: modulation of activity by drugs and immune interferon. *Can. J. Microbiol.*, **22**, 1222-1228.
- WARDLEY R.C., ROUSE B.T., BABIUK L.A., 1976d. Observations on recovery mechanisms from feline viral rhinotracheitis. *Can. J. Comp. Med.*, **40**, 257-264.
- YUST I., SMITH R.W., WUNDERLICH J.R., MANN D.L., 1976. Temporary inhibition of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by pretreatment of human attacking cells with ammonium chloride. *J. Immunol.*, **116**, 1170-1172.
- ZARKOWER A., ASKEW M.L., SCHEUCHENZUBER W.J., FERGUSON, F.G., CONFER F., 1982. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in pigs. *Am. J. Vet. Res.*, **43**, 1590-1593.
- ZIGHELBOIM J., BONAVIDA B., FAHEY J.L., 1973. Evidence for several cell populations active in antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Immunol.*, **111**, 1737-1742.