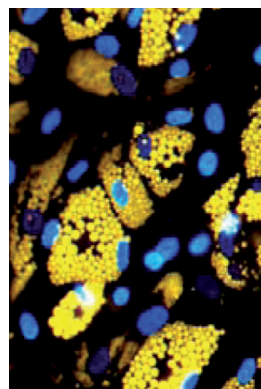


Immunosuppression et cellules souches mésenchymateuses

Mieux comprendre une propriété thérapeutique majeure

Cédric Ménard, Karin Tarte

► Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) possèdent des propriétés immunosuppressives très vastes liées à la production de facteurs solubles inductibles qui inhibent l'activation des principaux effecteurs de l'immunité. L'intérêt de ces propriétés a été confirmé dans des essais cliniques spectaculaires chez des patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte, une complication fréquente et grave des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Depuis, les applications de ce potentiel anti-inflammatoire et immunosuppresseur des CSM ont été étendues à la médecine régénératrice puisque les capacités de réparation des CSM semblent étroitement liées à leurs propriétés immunologiques, démontrant tout l'intérêt d'une compréhension fine des interactions entre les CSM et les cellules immunitaires. ◀



Inserm U917,
Faculté de médecine,
Université Rennes 1,
2, avenue
du professeur Léon Bernard,
35043 Rennes, France ;
laboratoire SITI,
pôle cellules et tissus,
CHU Rennes, France.
karin.tarte@univ-rennes1.fr

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ont initialement suscité un engouement médical et médiatique fantastique fondé sur leurs propriétés supposées de différenciation en une multitude de types cellulaires. Cependant, leur rétention massive au niveau pulmonaire lorsqu'elles sont injectées par voie intraveineuse, leur faible persistance au sein des tissus cibles et leur capacité limitée de transdifférenciation en cellules matures fonctionnelles *in vivo* ont conduit à une réévaluation de leurs mécanismes d'action. Ainsi, il apparaît aujourd'hui que l'efficacité de l'injection de CSM dans différents modèles de lésions tissulaires chez l'animal, lésions myocardiques ou neuronales par exemple, serait essentiellement due à un effet paracrine de type *touch-and-go* au cours duquel les CSM produiraient pendant une période courte de l'ordre de quelques jours des molécules anti-inflammatoires et immunosuppressives favorisant, en lien avec des facteurs trophiques, la régénération du tissu de l'hôte [1]. Cette notion récente est particulièrement importante lorsque l'on considère que, sur la soixantaine d'essais cliniques actuellement en

cours utilisant des CSM¹, environ la moitié sont des essais de médecine réparatrice, les autres ciblant des maladies dysimmunitaires telles que les maladies auto-immunes sévères, le rejet d'organe ou la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* ou GVHD). C'est dans cette dernière situation que les CSM ont fait la preuve de principe de leur efficacité clinique en matière d'immunosuppression. La GVHD est une complication fréquente et très sévère de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, procédure utilisée régulièrement dans le traitement de nombreuses hémopathies malignes. Elle se caractérise par une destruction des tissus du receveur reconnus comme étrangers par les cellules immunitaires présentes dans le greffon. La principale étude publiée à ce jour chez 55 patients atteints de GVHD sévère corticorésistante et traités par une ou plusieurs injections de CSM fait état d'un taux exceptionnel de réponses complètes atteignant 43 % chez l'adulte et 68 % chez l'enfant. Le taux de survie à 2 ans atteignait même 52 % contre à peine 10 % attendus avec les autres thérapeutiques disponibles [2]. Des taux de réponse plus faibles ont été rapportés depuis dans d'autres études [3, 4], ce qu'explique une efficacité probablement supérieure chez l'enfant et chez certains sous-groupes de patients. Cependant, l'efficacité immunosuppressive des CSM en thérapeutique ne fait aujourd'hui aucun doute et ceci a d'ailleurs conduit, outre le traitement de la GVHD, à la réalisation de premiers essais cliniques prometteurs dans le lupus érythémateux disséminé sévère et corticorésistant [5]. L'importance de cette propriété dans des

¹ Voir <http://clinicaltrials.gov>

contextes plus larges que ce qui était initialement prévu, des maladies auto-immunes à la réparation tissulaire, rend nécessaire la parfaite compréhension des mécanismes impliqués et donc probablement des études fondamentales, permettant d'envisager un futur extrêmement prometteur.

Des mécanismes d'action pléiotropes

Depuis quelques années, les mécanismes d'action qui régissent l'interaction des CSM avec les différents effecteurs de l'immunité innée ou adaptative ont commencé à être décryptés (Figures 1 et 2). Avant de les détailler, il convient de rappeler quelques éléments essentiels : (1) les CSM humaines obtenues à partir de moelle osseuse et de tissu adipeux partagent les mêmes propriétés immunosuppressives ; (2) les CSM qui proviennent de différentes espèces peuvent avoir des mécanismes d'action différents, ce qui complique l'interprétation de certaines données obtenues avec les CSM murines notamment ; (3) toutes les données disponibles concernent des CSM obtenues après plusieurs semaines de culture *in vitro* sans qu'il soit possible aujourd'hui de conclure à l'existence même d'un potentiel immunosuppresseur des CSM natives *in vivo* et encore moins à ses modalités.

D'une façon générale, on retiendra que les CSM possèdent des mécanismes d'action multiples, souvent redondants dans leurs voies d'induction et leurs conséquences fonctionnelles, et qui sont partagés par d'autres cellules immunosuppressives plus classiques, comme les lymphocytes T régulateurs (Treg) ou les cellules myéloïdes suppressives. Les CSM agissent d'une façon qui n'est pas restreinte aux molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) (contrairement aux lymphocytes T) et qui fait intervenir essentiellement la production de combinaisons de facteurs solubles inductibles. D'une façon générale, elles n'induisent pas l'apoptose et favorisent plutôt la survie cellulaire mais entraînent des altérations de la prolifération (blocage en phase G0/G1 du cycle cellulaire) et de la fonctionnalité des cellules cibles.

CSM et immunité adaptative

Les lymphocytes T conventionnels ($T\alpha\beta$) ont été les premières cellules décrites comme étant sensibles à l'action des CSM qui les protègent de l'apoptose tout en inhibant leur activation et leur prolifération en réponse à de nombreux stimulus [6, 7]. Diverses molécules solubles interviennent dans cet effet dont les prostaglandines E2 (PGE2), les molécules HLA-G5 solubles (sHLA-G), les galectines 1 et 3, certaines cytokines immunosuppressives bien connues comme l'interleukine-10 (IL-10) et le *transforming growth factor*- β (TGF- β). En particulier figurent dans cette liste des enzymes immunosuppressives parmi lesquelles l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) - qui dégrade le tryptophane et est généralement exprimée par les CSM humaines -, la *nitric oxide synthase* inducible (iNOS) - présente dans les CSM de souris - et l'hème oxygénase (HO-1), décrite notamment dans les CSM de rat. Certaines molécules membranaires sont probablement également impliquées dont Jagged-1, l'un des ligands des récepteurs Notch [8]. L'importance relative de ces différents effecteurs reste largement débattue et varie sans nul doute avec le type de CSM évaluées, l'état de différenciation/activation des lymphocytes T répondeurs et surtout le contexte environnemental (voir ci-dessous). Les CSM inhibent aussi la production d'interféron- γ (IFN- γ) et d'IL-2 par les lymphocytes T activés sans qu'une réelle polarisation préférentielle vers la voie Th2 n'ait pu être formellement démontrée. Par contre, il semblerait que les $T\alpha\beta$ activés en présence de CSM (y compris des Th17 complètement matures) acquièrent à leur tour, par le biais de la sécrétion de sHLA-G [9], de PGE2 [10], et probablement de TGF- β , des propriétés immunosuppressives comparables à celles des Treg, dont les CSM favorisent par ailleurs la survie voire l'expansion.

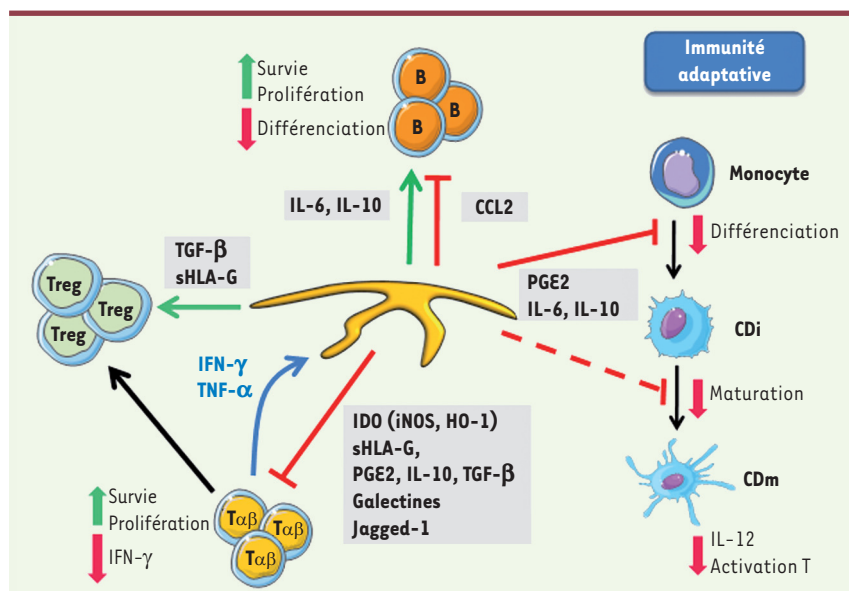


Figure 1. Effets des CSM sur les cellules de l'immunité adaptative. Les CSM permettent la survie des lymphocytes $T\alpha\beta$ tout en inhibant leur prolifération et leur synthèse d'IFN- γ via la production d'une combinaison de facteurs solubles et membranaires dont la plupart sont induits par l'IFN- γ et le TNF- α produits par les lymphocytes T activés. Elles favorisent également la différenciation des lymphocytes $T\alpha\beta$ en lymphocytes T régulateurs (Treg) via la synthèse de TGF- β et de HLA-G soluble. Par ailleurs, en l'absence de facteurs inflammatoires, les CSM permettent la survie et la prolifération des lymphocytes B par la production des facteurs de croissance IL-6 et IL-10, tout en inhibant leur différenciation terminale via des mécanismes mal identifiés. Ceux-ci incluent, chez la souris, la synthèse d'une forme clivée de CCL2. Enfin, les CSM inhibent la différenciation et la maturation des cellules dendritiques (CD) de façon dépendante des PGE2, de l'IL-6 et de l'IL-10.

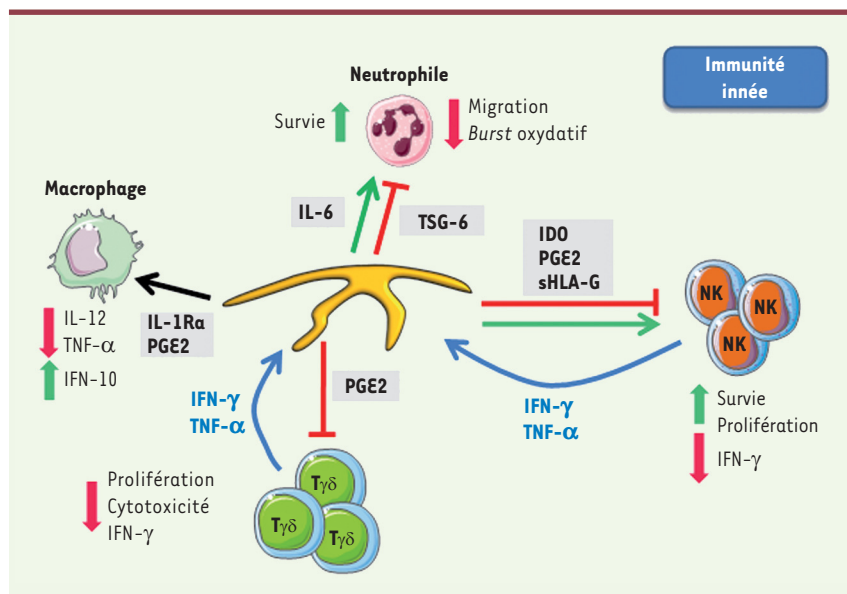


Figure 2. Effets des CSM sur les cellules de l'immunité innée. Les CSM inhibent la prolifération, la cytotoxicité et la synthèse d'IFN- γ par les lymphocytes $T\gamma\delta$ et les cellules NK qui produisent l'IFN- γ et le TNF- α indispensables à l'induction de ce phénotype inhibiteur. Par ailleurs, les CSM modifient le profil d'activation des macrophages qui produisent moins de cytokines pro-inflammatoires et plus d'IL-10 en réponse aux PGE2 et au blocage de l'IL-1 par l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra). Enfin, alors que la survie des polynucléaires neutrophiles est augmentée par les CSM, ces dernières inhibent la migration et le *burst oxydatif* de ces polynucléaires via la synthèse respectivement d'IL-6 et de TSG-6. On notera que la polarisation des macrophages participe également à la diminution de la migration des neutrophiles.

L'interaction entre les CSM et les lymphocytes B est de description plus récente et plus controversée. Là encore, les CSM peuvent favoriser la survie des lymphocytes B et, en l'absence de médiateurs inflammatoires produits par des lymphocytes T ou NK (*natural killer*), elles stimulent leur prolifération via la synthèse d'IL-6 et d'IL-10, deux cytokines favorisant la croissance des lymphocytes B [11-13]. Dans plusieurs études, les CSM semblent en revanche freiner la différenciation terminale des lymphocytes B en cellules productrices d'anticorps. Bien qu'aucun mécanisme n'ait été identifié chez l'homme, les CSM murines produisent une forme clivée de la chimiokine CCL2 qui possède des propriétés antagonistes bloquant la différenciation plasmocytaire [14]. Enfin, les cellules dendritiques (CD), pivots de la réponse immunitaire adaptative, sont globalement affectées par leur interaction avec les CSM. Malgré certains résultats conflictuels, il existe un relatif consensus sur la capacité des CSM à abolir la différenciation des CD immatures (CDi) à partir de leurs précurseurs, monocytes ou cellules souches hématopoïétiques CD34^{pos}. L'effet des CSM sur la phase de maturation des CD est probablement peu puissant, ce qui aboutit à des CD matures (CDm) dont l'efficacité d'activation des lymphocytes T est moindre et qui produisent moins d'IL-12, ce qui conduit à un déficit global de la voie Th1. Les mécanismes potentiellement impliqués font intervenir les PGE2, l'IL-10 et l'IL-6 [15-17].

CSM et immunité innée

Toutes les cellules de l'immunité innée sont aussi des cibles potentielles du pouvoir d'immunomodulation des CSM. Bien que de caractérisation plus récente, ce processus est probablement fondamental pour l'utilisation des CSM en médecine régénératrice parce que l'inflammation des tissus lésés résulte de l'intervention des différents acteurs de l'immunité innée plus que de celle des cellules B ou T spécifiques.

Les cellules NK, à l'instar des $T\alpha\beta$, survivent mieux en présence de CSM (résultats personnels non publiés) alors que leur prolifération, leur cytotoxicité et leur sécrétion d'IFN- γ sont réduites en réponse à

l'action concertée des PGE2, d'IDO et de sHLA-G [18, 19]. Cette inhibition de la cytotoxicité des NK dépendrait également en partie d'une réduction de l'expression de leurs récepteurs activateurs. Les capacités de prolifération, de cytotoxicité et de sécrétion d'IFN- γ des lymphocytes $T\gamma\delta$ - activés en réponse aux phosphoantigènes - sont également inhibées par les PGE2 produites par les CSM [20].

L'interaction des CSM avec les macrophages, phagocytes résidents des tissus, est très mal connue dans la mesure où il est très difficile de modéliser *in vitro* la plasticité phénotypique et fonctionnelle de ces cellules. Les CSM murines peuvent produire l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) et bloquer ainsi la production de TNF- α (*tumor necrosis factor*) par les macrophages *in vitro* et *in vivo* [21]. D'autres études convergentes montrent que les CSM peuvent modifier le profil d'activation des macrophages, notamment en inhibant leur production d'IL-12 et en augmentant leur sécrétion d'IL-10, mais aussi en favorisant la synthèse d'IL-6 et de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et en inhibant leur capacité de réponse au lipopolysaccharide bactérien (LPS) ([22] et données personnelles non publiées). Bien que des études complémentaires soient nécessaires, les CSM auraient la capacité de polariser les macrophages, au même titre qu'elles modulent la polarisation des CD ou l'induction de Treg. Cette propriété est cruciale pour expliquer l'amplification de l'immunosuppression qu'induisent les CSM. En effet, les macrophages servent à leur tour de relais pour propager ce processus *in vivo*. Ainsi, dans un modèle murin de choc septique, la synthèse de PGE2 par les CSM injectées est responsable d'une « reprogrammation » des macrophages de l'hôte :

ceux-ci déclenchent une production d'IL-10 limitant l'extravasation des polynucléaires neutrophiles dans les tissus et l'altération tissulaire qui en résulte [23]. Une autre étude récente a montré *in vivo* la production de la protéine anti-inflammatoire TSG-6 (*TNF-stimulated gene 6 protein*) par des CSM humaines injectées à des souris chez lesquelles on a induit une ischémie myocardique [1]. Cette sécrétion de TSG-6 par les CSM a une action directe sur la diminution de l'infiltration de la zone infarctée par les polynucléaires. Enfin, les CSM inhibent, *via* la production d'IL-6, le *burst* oxydatif des polynucléaires neutrophiles tout en s'opposant à leur apoptose ([24] et données personnelles non publiées).

Un pouvoir immunomodulateur étroitement contrôlé par le contexte environnemental

Mis à part leur potentiel anti-apoptotique, qui est cependant amplifié en présence de TNF- α (données personnelles non publiées), la plupart des propriétés décrites précédemment ne sont pas exprimées de manière constitutive par les CSM en culture, mais elles peuvent être induites lors de leur interaction avec les cellules immunitaires. Ainsi, les cytokines inflammatoires de type IFN- γ et TNF- α , qui sont produites par les lymphocytes T et NK activés, sont impliquées dans l'induction dans les CSM des PGE₂, de l'IL-6, de TSG-6 et des enzymes immunosuppressives telles que IDO. Ceci explique que les CSM permettent la prolifération de cellules B isolées qui ne produisent pas ces facteurs mais peuvent l'abolir en présence d'IFN- γ exogène *via* la production d'IDO [11, 12]. Le rôle de l'IFN- γ dans l'induction du potentiel suppresseur des CSM a été bien démontré dans un modèle de GVH chez la souris : seule l'injection de CSM préconditionnées par de l'IFN- γ permet de prévenir la GVH tandis que l'injection curative de CSM ne s'avère efficace que si elle est réalisée au moment du pic d'IFN- γ *in vivo* [25]. Cependant, il est important de noter que même dans des conditions *in vitro* où l'on s'affranchit de la présence d'IFN- γ , les CSM peuvent toujours atténuer l'amplification des lymphocytes T, ce qui démontre que certains mécanismes sont indépendants de l'IFN- γ . Ainsi, sHLA-G est induit en réponse à l'IL-10 [9] tandis que, dans un modèle d'asthme allergique chez la souris, c'est l'IL-4 produite dans cet environnement Th2 qui serait à l'origine de l'induction de la synthèse de TGF- β par les CSM injectées [26]. Par ailleurs, les CSM peuvent répondre spécifiquement à une inflammation d'origine infectieuse car elles expriment certains récepteurs aux composants microbiens, en particulier les *toll-like receptor* (TLR)-3 et TLR-4 dont l'expression est augmentée par les cytokines inflammatoires. Le rôle de la stimulation des TLR reste extrêmement débattu puisque ces récepteurs ont été décrits successivement comme inhibant ou potentialisant le potentiel immunosuppresseur des CSM [8, 27]. Un élément crucial et relativement consensuel est que le signal TLR induit la production par les CSM de cytokines mais aussi de chimiokines impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires (lymphocytes T activés et polynucléaires) [28]. Cet élément, difficile à appréhender *in vitro*, est probablement essentiel, au moins dans la phase initiale d'action des CSM qui vont devoir entrer en contact avec leurs cibles. Cette rencontre va dépendre

des capacités des CSM à attirer les cellules immunitaires engagées dans une réponse mais aussi de leur capacité à migrer vers les sites inflammatoires et/ou au sein des organes lymphoïdes secondaires où s'initient les réponses immunitaires. On sait que les CSM migrent vers les tissus enflammés [29] même si c'est en proportion très faible, et des CSM ont été retrouvées au sein des ganglions chez un patient traité dans le cadre d'une GVH aiguë. Des différences fines dans la capacité de migration, de recrutement cellulaire et de réponse aux facteurs environnementaux expliquent probablement pourquoi les fibroblastes tissulaires, qui possèdent *in vitro* des caractéristiques immunosuppressives très semblables à celles des CSM [30], y compris la capacité à produire IDO, s'avèrent généralement inefficaces dans les modèles *in vivo*.

En tous cas, il est fondamental de rappeler que les CSM ne persistent pas *in vivo*, indiquant que leur effet initial doit être relayé par d'autres effecteurs. Pourquoi cette élimination rapide des CSM ? Les raisons en sont mal connues mais l'immunité n'y est pas étrangère. En effet, il existe une différence fondamentale entre l'immunosuppression et l'immunosuppression, et les CSM sont reconnues par le système immunitaire. Elles peuvent ainsi, dans certaines conditions expérimentales particulières, présenter les antigènes, au moins à des clones T [31], et une réponse allogénique induite par l'injection de CSM a pu être mise en évidence dans un modèle au moins de greffe chez la souris immunocompétente [32]. De façon plus physiologique, les CSM peuvent être lysées par des cellules NK activées car elles expriment plusieurs ligands des récepteurs activateurs des NK [19]. Il est intéressant de noter que le traitement des CSM par l'IFN- γ , non seulement induit de nombreux facteurs immunosuppresseurs, mais augmente à leur surface l'expression des molécules du CMH de classe I, ce qui les rend résistantes à la lyse NK. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives sur l'intérêt du conditionnement des CSM avant injection aux patients. L'élargissement des applications thérapeutiques des CSM en médecine réparatrice a pour corollaire l'inclusion de nombreux patients qui ne sont pas sous traitement immunosuppresseur, à la différence des patients greffés.

CSM et immunité... mais encore ?

Comme nous l'avons exposé, l'ensemble des données décrites jusqu'ici concerne des CSM obtenues après un temps de culture prolongé *in vitro*. Seule une analyse phénotypique et fonctionnelle des CSM natives permettrait de répondre à la question de l'existence d'un rôle

immunosuppresseur de ces cellules au sein des niches hématopoïétiques dans la moelle osseuse ou au sein des tissus en condition physiologique et/ou pathologique. L'un des obstacles majeurs à cette démarche est l'absence de marqueur phénotypique d'identification et de purification comme l'est la molécule CD34 pour les cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs marqueurs non spécifiques, CD271, CD49a, CD73, CD146, CD140a ont été décrits et sont actuellement testés en combinaison pour isoler les CSM et leurs sous-populations et tester leur potentiel immunologique [37] (→).

(→) Voir l'article de P. Charbord et L. Casteilla, page 261 de ce numéro

Il est également important de rappeler que *in vivo* les CSM sont localisées au sein de niches hypoxiques, condition qui modifie de nombreuses propriétés biologiques et peut-être leur potentiel immunologique. Par ailleurs, les CSM sont les précurseurs des différentes populations stromales spécialisées qui interagissent avec les cellules immunitaires matures dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires. Dans la moelle osseuse, ces cellules assurent en particulier le maintien du *pool* de cellules B et T mémoires ainsi que des plasmocytes à durée de vie longue [33]. Dans les ganglions, il existe au moins trois types distincts de cellules mésenchymateuses, dont la pérennité et la différenciation dépendent de la présence de TNF- α et de lymphotoxine- α 1 β 2 [34]. Ces cellules participent à la compartimentalisation fonctionnelle des différentes zones anatomiques des organes lymphoïdes et régulent l'adressage des antigènes, le recrutement, l'activation, la différenciation et l'homéostasie lymphocytaires, mais aussi la tolérance périphérique. L'apparition d'un stroma lymphoïde est également une caractéristique de nombreuses situations inflammatoires incluant les processus cancéreux [35]. La compréhension fine des processus de différenciation des CSM dans ces différents types de cellules stromales immunocompétentes constitue sans aucun doute une voie de recherche importante pour les années à venir. Elle enrichira notre connaissance, mais permettra également de mieux comprendre les liens entre immunité et régénération tissulaire ou immunité et cancer.

Conclusion

On sait aujourd'hui que les propriétés immunologiques des CSM jouent un rôle central dans leur potentiel thérapeutique. Ces propriétés peuvent également jouer un rôle délétère, en particulier *via* l'inhibition de la réponse immune antitumorale [38] (→)

(→) Voir l'article de G. Lazennec, page 285 de ce numéro

et reposent sur une combinatoire de mécanismes nombreux, très fortement régulés et encore imparfaitement connus. Une meilleure compréhension des éléments-clés à l'origine de ces propriétés devrait permettre de développer des tests *in vitro* de caractérisation fonctionnelle corrélés à leur efficacité clinique *in vivo*. L'évolution des connaissances sur la biologie fondamentale des CSM et sur l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules stromales permet et permettra de reconsidérer les travaux menés sur immunité et CSM. Par exemple, les données récentes qui démontrent que la sénescence répliquative des cellules stromales s'accompagne de la production d'une combinaison de facteurs solubles (*senescence associated secretory phenotype* ou SASP) incluant

de nombreuses chimiokines et cytokines [36] invitent à réévaluer les conséquences de cette sénescence sur les relations CSM/cellules immunitaires. De plus, si un (ou plusieurs) facteur(s) soluble(s) produit(s) par les CSM s'avère(nt) à la fois nécessaire(s) et suffisant(s) pour induire une immunosuppression efficace dans un contexte donné, de nouvelles drogues pourraient être proposées dans des contextes dysimmunitaires et de médecine réparatrice. ♦

SUMMARY

Immunosuppression and mesenchymal stem cells: back to the future

Since their efficiency to treat graft versus host disease has been proven, mesenchymal stem cells (MSC) represent a promising cell therapy approach for the treatment of immune disorders. In this context, much attention has focused on their mechanisms of action, in particular once the fact that their immune properties are also crucial for their efficiency in regenerative medicine was demonstrated. By their production of various and redundant soluble factors, MSC exert powerful anti-inflammatory and immunosuppressive effects targeting the main immune cell subsets. These immunoregulatory properties are essentially inducible by inflammatory mediators. In addition, it is now clear that allogeneic MSC are not immunoprivileged in immunocompetent recipient in agreement with their low persistence *in vivo*. They should thus display an early "touch-and-go" effect involving both direct interactions with recruited immune effectors and further amplification of this immunosuppression process through activation or conditioning of other regulatory immune cells. A better understanding of immunological properties of MSC will clearly improve their use in clinical settings. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail est financé par les programmes européens CASCADE et REBORNE du 7^e Programme cadre de recherche et développement, l'Établissement français du sang, l'Agence de la bio-médecine, la Ligue contre le cancer et le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC 2005).

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell* 2009 ; 5 : 54-63.
2. Le Blanc K, Frassonni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008 ; 371 : 1579-86.

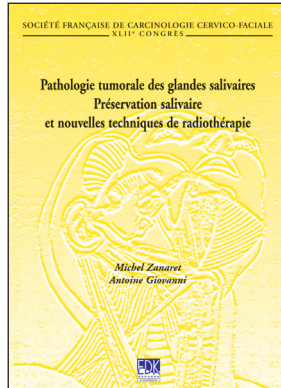
RÉFÉRENCES

3. von Bonin M, Stolzel F, Goedecke A, et al. Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium. *Bone Marrow Transplant* 2009 ; 43 : 245-51.
4. Parekkadan B, Milwid JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng* 2010 ; 12 : 87-117.
5. Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2467-75.
6. Benvenuto F, Ferrari S, Geronzi E, et al. Human mesenchymal stem cells promote survival of T cells in a quiescent state. *Stem Cells* 2007 ; 25 : 1753-60.
7. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 726-36.
8. Liotta F, Angeli R, Cosmi L, et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 279-89.
9. Selmani Z, Naji A, Zidi I, et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 212-22.
10. Ghannam S, Pene J, Torcy-Moquet G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol* 2010 ; 185 : 302-12.
11. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006 ; 24 : 386-98.
12. Maby-El Hajjami H, Ame-Thomas P, Pangault C, et al. Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res* 2009 ; 69 : 3228-37.
13. Traggiai E, Volpi S, Schena F, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 562-9.
14. Rafei M, Hsieh J, Fortier S, et al. Mesenchymal stromal cell-derived CCL2 suppresses plasma cell immunoglobulin production via STAT3 inactivation and PAX5 induction. *Blood* 2008 ; 112 : 4991-8.
15. Nauta AJ, Kruisselbrink AB, Lurvink E, et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2006 ; 177 : 2080-7.
16. Djoudi F, Charbonnier LM, Bouffi C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. *Stem Cells* 2007 ; 25 : 2025-32.
17. Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F, Moretta L. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood* 2009 ; 113 : 6576-83.
18. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood* 2008 ; 111 : 1327-33.
19. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 2006 ; 107 : 1484-90.
20. Martinet L, Fleury-Cappellesso S, Gadelorge M, et al. A regulatory cross-talk between Vgamma9delta2 T lymphocytes and mesenchymal stem cells. *Eur J Immunol* 2009 ; 39 : 752-62.
21. Ortiz LA, Dautreil M, Fattman C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 11002-7.
22. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol* 2009 ; 37 : 1445-53.
23. Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009 ; 15 : 42-9.
24. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells* 2008 ; 26 : 151-62.
25. Polchert D, Sobinsky J, Douglas G, et al. IFN-gamma activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. *Eur J Immunol* 2008 ; 38 : 1745-55.
26. Nemeth K, Keane-Myers A, Brown JM, et al. Bone marrow stromal cells use TGF-beta to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-induced asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 5652-7.
27. Opitz CA, Litzemberger UM, Lutz C, et al. Toll-like receptor engagement enhances the immunosuppressive properties of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by inducing indoleamine-2,3-dioxygenase-1 via interferon-beta and protein kinase R. *Stem Cells* 2009 ; 27 : 909-19.
28. Romieu-Mourez R, Francois M, Boivin MN, et al. Cytokine modulation of TLR expression and activation in mesenchymal stromal cells leads to a proinflammatory phenotype. *J Immunol* 2009 ; 182 : 7963-73.
29. Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1006-19.
30. Jones S, Horwood N, Cope A, Dazzi F. The antiproliferative effect of mesenchymal stem cells is a fundamental property shared by all stromal cells. *J Immunol* 2007 ; 179 : 2824-31.
31. Francois M, Romieu-Mourez R, Stock-Martineau S, et al. Mesenchymal stromal cells cross-present soluble exogenous antigens as part of their antigen-presenting cell properties. *Blood* 2009 ; 114 : 2632-8.
32. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruisselbrink AB, et al. Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a nonmyeloablative setting. *Blood* 2006 ; 108 : 2114-20.
33. Tokoyoda K, Hauser AE, Nakayama T, Radbruch A. Organization of immunological memory by bone marrow stroma. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 193-200.
34. Mueller SN, Germain RN. Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 618-29.
35. Peduto L, Dulauroy S, Lochner M, et al. Inflammation recapitulates the ontogeny of lymphoid stromal cells. *J Immunol* 2009 ; 182 : 5789-99.
36. Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 2010 ; 5 : 99-118.
37. Charbord P, Casteilla L. La biologie des cellules souches mésenchymateuses d'origine humaine. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 261-8.
38. Lazennec G. Les cellules souches mésenchymateuses : armes ou dangers pour le traitement des cancers ? *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 285-8.

TIRÉS À PART

K. Tarte

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4150-7 306 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |