



En conclusion, les vecteurs viraux utilisés pour délivrer les facteurs pluripotents aux cellules différenciées sont plus qu'un véhicule passif. Ils contribuent, *via* leur activation de l'immunité innée, à l'efficacité de la reprogrammation en iPS, mais uniquement en synergie avec les facteurs de transcription de type OSKM. Curieusement, les auteurs n'évoquent que brièvement l'interféron de type 1, qui est synthétisé lors de l'exposition à l'ARN viral, et donc lors de l'activation de TLR3, et n'en précisent pas le rôle. Au-delà du rôle facilitateur d'une voie de l'immunité innée – qui n'était pas anticipé – dans le processus de reprogrammation en iPS décrit ici, on peut s'interroger sur la signification de ces remaniements épigénétiques induits par l'activation de TLR3 (et probablement des autres TLR) dans d'autres circonstances. Les TLR, rappelons-le, sont des activa-

teurs des voies pro-inflammatoires. Leur induction d'une certaine plasticité cellulaire (que l'éditorialiste de *Science* désigne sous le terme un peu inquiétant de *ready-for-anything* [7]) pourrait favoriser l'émergence d'autres altérations, moins « programmées », dont une transformation tumorale (on connaît les liens entre inflammation et cancer).

Comme nous vivons dans un monde pressé qui parle en langage *Twitter and Co*, les auteurs proposent de nommer ce processus « *transflammation* », ce qui évite de longues périphrases pour décrire la complexité de ce lien entre inflammation et reprogrammation. Qu'il plaise ou non, le terme risque d'être très utilisé s'il s'avère que cette découverte facilite et accélère la mise au point de techniques de reprogrammation efficaces et sûres. ♦

Innate immunity and reprogramming, help between Nobel prize

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Coumlombel L. Reprogrammation nucléaire d'une cellule différenciée : on efface tout et on recommence. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 667-70.
2. Kim D, Kim CH, Moon JI. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009 ; 4 : 472-6.
3. Zhou H, Wu S, Joo JY, Zhu, et al. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant protein. *Cell Stem Cell* 2009 ; 4 : 381-4.
4. Lee J, Sayed N, Hunter A, et al. Activation of innate immunity is required for efficient nuclear reprogramming. *Cell* 2012 ; 151 : 547-58.
5. Imler JL, Ferrandon D. Le printemps de l'immunité innée couronné à Stockholm. Prix Nobel de Médecine 2011 : Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann et Ralph M. Steinman. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 1019-24.
6. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle : structure et fonction des *Toll-like receptors*. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 67-74.
7. Vogel G. Stem cells. Immune reactions help reprogram cells. *Science* 2012 ; 338 : 590.

NOUVELLE

Interleukine 22

Une nouvelle piste vers la régénération thymique *in vivo* ?

Linus Williams, Rémy Bosselut

Laboratory of immune cell biology,
Center for cancer research,
National cancer institute,
National Institutes of Health,
37 Convent Drive, MD 20892-4 Bethesda,
Maryland, États-Unis.
remy@helix.nih.gov

> Les lymphocytes T sont un composant essentiel du système immunitaire, indispensable aux défenses contre les infections. La production de lymphocytes T décroît rapidement après la puberté, contrairement à celle des autres leucocytes, ce qui implique que ces cellules ne sont pas remplacées si elles sont détruites chez l'adulte. Une étude récente ouvre toutefois de nouvelles perspectives dans ce domaine de la régénération thymique [1].

L'involution thymique des lymphocytes T chez l'adulte

La place centrale des cellules T dans les réponses immunitaires provient non seulement de leurs effets directs (par exemple : lyse de cellules infectées par un virus), mais aussi de ce qu'elles coordonnent la fonction des autres cellules immunocompétentes (lymphocytes B, macrophages, etc.) [2]. Elles reconnaissent des antigènes spécifiques par l'intermédiaire d'un récepteur (TCR, T

cell receptor) dont les deux caractéristiques essentielles sont : une expression clonale (une cellule porte une seule spécificité antigénique) et une diversité qui résulte du réarrangement somatique, dans les précurseurs T, des gènes qui codent les chaînes de ce récepteur. Comme toutes les cellules lymphoïdes, les lymphocytes T dérivent de cellules souches hématopoïétiques localisées dans la moelle osseuse. Cependant, l'essentiel de leur développement prend

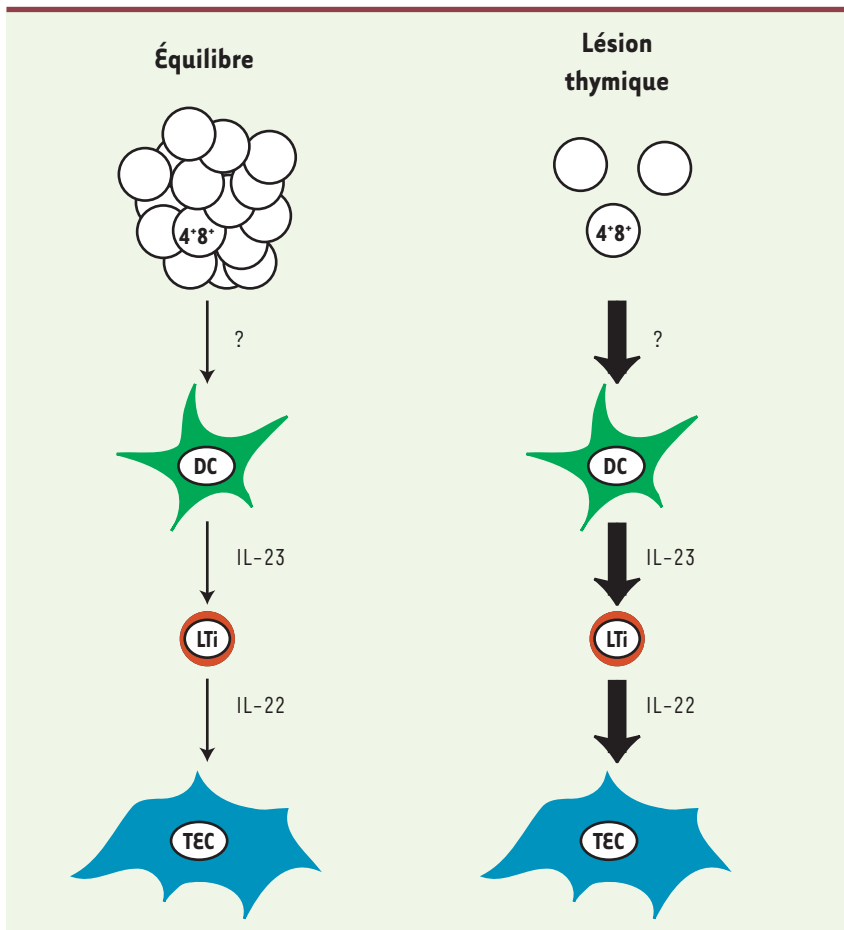


Figure 1. Modèle hypothétique du contrôle de la taille thymique par l'IL-22. Fondé sur les travaux de Dudakov *et al.* [1, 10], ce modèle propose que l'IL-22, produite par les *lymphoid tissue inducer cell* (LTi), stimule la prolifération et la survie des cellules épithéliales thymiques (TEC). La production d'IL-22 par les LTi dépend elle-même de l'IL-23, produite par des cellules dendritiques (DC). En cas de lésion thymique (irradiation, chimiothérapie), la disparition des thymocytes double-positifs (4*8⁺) stimulerait la production d'IL-22 via un mécanisme impliquant l'IL-23 et qui reste à définir.

place dans le thymus [3], un organe associant des composantes hématopoïétiques (au premier rang desquelles les précurseurs T appelés thymocytes) et épithéliales. Les cellules épithéliales, outre leur rôle trophique, sont essentielles à l'établissement d'un répertoire approprié, c'est-à-dire d'un ensemble de cellules T reconnaissant un large spectre d'antigènes et ne réagissant pas contre les molécules du soi [4]. Cette chaîne de production n'opère à plein régime que chez l'enfant, car le thymus involue rapidement après la puberté et ne subsiste qu'à l'état résiduel chez l'adulte [5]. Divers méca-

nismes homéostatiques périphériques (post-thymiques) maintiennent ce capital cellulaire, à la fois en nombre et en diversité, et assurent normalement la persistance d'un répertoire T fonctionnel jusqu'à un âge avancé. Cependant, et ce point est essentiel, ces mécanismes périphériques peuvent au mieux maintenir la diversité du répertoire, en aucun cas l'enrichir de spécificités nouvelles ou disparues.

L'interleukine 22 : un facteur potentiel stimulant la régénération thymique

Les facteurs contrôlant l'évolution de la thymopoïèse et, en particulier, l'involu-

tion thymique après l'adolescence sont mal connus [6, 7]. Les hormones glucocorticoïdes jouent un rôle important, en inhibant la survie des thymocytes et la production thymique, notamment en situation de stress infectieux ou inflammatoire. Les hormones stéroïdes sexuelles inhibent également la fonction thymique, bien que leurs cibles soient moins bien connues. Elles contribuent vraisemblablement à l'involution post-pubertaire mais n'en sont pas les seules responsables, et l'implication d'autres facteurs est avérée même si nombre de ceux-ci restent à identifier [8].

L'article de Dudakov *et al.* [1] ouvre une nouvelle perspective dans ce domaine de l'homéostasie thymique. Les auteurs étudient la régénération du thymus après une lésion aiguë induite par irradiation ménagée (méthode employée dans la plupart de leurs expériences). Ce traitement, outre ses effets systémiques, détruit la plupart des thymocytes et induit une sévère fonte thymique. Dans les conditions expérimentales utilisées, le thymus recouvre en quelques semaines l'essentiel de sa taille et de ses capacités lymphopoïétiques. La première observation de cette étude est que cette reconstitution est compromise chez des animaux génétiquement incapables de produire de l'interleukine 22 (IL-22). Réciproquement, l'administration d'IL-22 accélère la reconstitution thymique après greffe de moelle osseuse, bien que cet effet soit modeste.

Mécanismes épithéliaux à l'origine de l'effet de l'IL-22 sur la prolifération thymique

Comment expliquer cet effet de l'IL-22 ? Cette cytokine agit notamment sur les cellules épithéliales des muqueuses [9], suggérant qu'elle puisse être un facteur de croissance pour les cellules épithéliales thymiques. De fait, l'IL-22 stimule la survie et la prolifération des cellules de l'épithélium thymique *in vitro*, ce qui fournit un mécanisme plausible pour ses fonctions *in vivo* [1] (Figure 1). Cependant, des mécanismes indirects

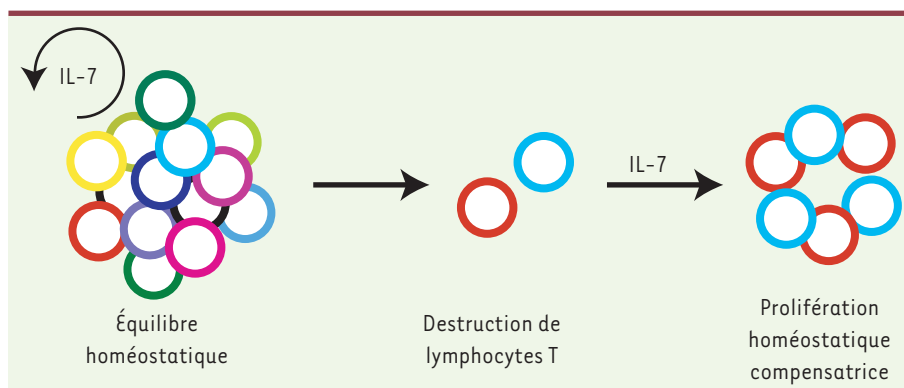


Figure 2. Conséquences de la perte de fonction thymique sur le répertoire T.

En conditions normales, la population lymphocytaire T est diverse, comprenant un très grand nombre de cellules portant des spécificités antigéniques (couleurs) distinctes. Cette population, générée dans le thymus durant l'enfance, est maintenue par divers mécanismes homéostatiques impliquant notamment l'interleukine 7 (IL-7) [14].

Après lymphodéplétion chez l'adulte, ces

mêmes mécanismes amplifient les clones cellulaires ayant survécu, mais ne peuvent pallier la perte de spécificités, résultant en un répertoire oligoclonal appauvri en l'absence de production de nouvelles cellules T par le thymus.

doivent être considérés. En particulier, l'irradiation endommage les barrières épithéliales des muqueuses, notamment intestinales. Il est donc possible que l'absence d'IL-22, en compromettant la réparation de ces épithéliums [10], cause un état inflammatoire chronique qui ralentit la régénération thymique après irradiation (par exemple en augmentant la production de glucocorticoïdes). À l'encontre de cette explication indirecte, les auteurs observent que l'IL-22 est importante pour la régénération thymique même après une irradiation localisée au thorax, épargnant donc en principe l'intestin. Il serait cependant intéressant de vérifier que la cible de l'IL-22 est effectivement thymique, par exemple par greffe de thymus déficient en récepteur pour l'IL-22.

En faveur d'un effet direct sur l'épithélium thymique, les auteurs vérifient que la production locale d'IL-22 augmente après irradiation. Normalement, l'IL-22 est produite par des sous-populations de lymphocytes activés (en principe radiosensibles) et par des cellules lymphoïdes innées (*innate lymphoid cells*, ILC). Les ILC partagent des fonctions, et probablement leur origine ontogénique, avec les lymphocytes T [11]. Cependant, contrairement à ces derniers, elles n'expriment pas de récepteur clonal généré par recombinaison somatique. Dudakov *et al.* [1] démontrent que l'IL-22 thymique est produite par une

sous-famille d'ILC, les cellules inductrices de tissu lymphoïde (*lymphoid tissue inducing cell*, LTI), définies par l'expression du facteur de transcription ROR γ t. Comment le thymus accroît-il sa production d'IL-22 après lésion ? Dudakov *et al.* [1] proposent, à partir de plusieurs approches complémentaires, que la taille d'une population de précurseurs intermédiaires (thymocytes double-positifs CD4⁺CD8⁺, exprimant les marqueurs de surface CD4 et CD8) contrôle la production d'IL-22. Il reste à déterminer comment la déplétion de ces thymocytes induit la production d'IL-22 par les ILC. Les auteurs démontrent que l'élévation du taux thymique d'IL-22 requiert une autre cytokine, l'IL-23, produite dans le thymus par des cellules dendritiques. Mais le lien entre thymocytes double-positifs CD4⁺CD8⁺ et production d'IL-23 reste à identifier.

Ces résultats suggèrent que le composant hématopoïétique du thymus a un rôle important dans le contrôle de la taille du composant épithélial. Ce mécanisme s'ajouterait à d'autres voies précédemment identifiées par lesquelles les thymocytes matures favorisent la fonction et la survie des cellules épithéliales [4].

Ces travaux soulèvent plusieurs questions, relatives notamment au système expérimental utilisé. Ces expériences sont réalisées chez la souris, espèce chez laquelle la persistance d'un thy-

mus fonctionnel à l'âge adulte contraste avec la situation chez l'homme [12]. En outre, il est possible que les conditions d'homéostasie thymique diffèrent chez ces animaux expérimentaux, maintenus dans un environnement antigénique contrôlé et protégés d'un grand nombre d'agents infectieux. Finalement, et dans le contexte de la discussion qui suit, cette étude explore la récupération de la fonction thymique après une lésion aiguë affectant principalement les thymocytes ; les mécanismes impliqués ne sont pas nécessairement identiques à ceux de l'involution thymique liée à l'âge.

Conclusions

Malgré ces réserves, ces observations sont riches de perspectives d'un point de vue clinique, dans le contexte de l'immunodépression après chimiothérapie anticancéreuse myéloblastive chez l'adulte. Dans ces situations, la destruction du répertoire T est massive et sa reconstitution, si elle se produit, est lente et partielle [5]. En effet, en l'absence de fonction thymique résiduelle, l'homéostasie périphérique amplifie le petit nombre de cellules ayant échappé à la destruction, mais ne peut régénérer les spécificités disparues, avec pour conséquence un répertoire très appauvri (Figure 2). Il en résulte une immunodépression chronique qui affecte notamment le contrôle des infections virales latentes.

De fait, la lymphopénie T est une cause importante de morbidité et mortalité après chimiothérapie. Fait important, en raison du mode de reconnaissance de l'antigène par les cellules T, leurs spécificités antigéniques diffèrent d'un individu à l'autre, interdisant de fait la transplantation non syngénique de lymphocytes T. Deux solutions de principe s'offrent donc pour remédier à la lymphopénie postchimiothérapie : reconstituer la fonction thymique *in vivo*, ou générer *in vitro* un répertoire T à partir de précurseurs hématopoïétiques. Malgré des progrès récents [13], la seconde solution reste une perspective encore lointaine, notamment parce que le répertoire qui se doit d'être adapté au soi antigénique diffère pour chaque individu. Ceci renforce l'importance de travaux qui visent à identifier de nouvelles voies de reconstitution de la fonction thymique chez l'adulte. En ce sens, malgré ses incertitudes et les questions qu'elle soulève, et même si les multiples effets de l'IL-22 sont autant d'obstacles à

son utilisation thérapeutique éventuelle, l'étude de Dudakov *et al.* [1] ouvre une piste novatrice et originale dans la recherche d'une solution au problème de la régénération de la spécificité des lymphocytes T. ♦

Interleukin 22 may represent a new therapeutic tool towards thymic regeneration *in vivo*

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Dudakov JA, Hanash AM, Jenq RR, *et al.* Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice. *Science* 2012 ; 336 : 91-5.
- Paul WE. *Fundamental Immunology*, 6th ed. Philadelphia : Lippincott-Williams and Wilkins, 2008.
- Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus. *Nat Immunol* 2010 ; 11 : 666-73.
- Nitta T, Murata S, Ueno T, *et al.* Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation. *Adv Immunol* 2008 ; 99 : 59-94.
- Williams KM, Hakim FT, Gress RE. T cell immune reconstitution following lymphodepletion. *Semin Immunol* 2007 ; 19 : 318-30.
- Hollander GA, Krenger W, Blazar BR. Emerging strategies to boost thymic function. *Curr Opin Pharmacol* 2010 ; 10 : 443-53.
- Heng TS, Chidgey AP, Boyd RL. Getting back at nature: understanding thymic development and overcoming its atrophy. *Curr Opin Pharmacol* 2010 ; 10 : 425-33.
- Calder AE, Hince MN, Dudakov JA, *et al.* Thymic involution: where endocrinology meets immunology. *Neuroimmunomodulation* 2011 ; 18 : 281-9.
- Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 383-90.
- Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, *et al.* Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* 2012 ; 37 : 339-50.
- Spits H, Di Santo JP. The expanding family of innate lymphoid cells: regulators and effectors of immunity and tissue remodeling. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 21-7.
- Den Braber I, Mugwagwa T, Vriskoop N, *et al.* Maintenance of peripheral naive T cells is sustained by thymus output in mice but not humans. *Immunity* 2012 ; 36 : 288-97.
- Dervovic D, Zuniga-Pflucker JC. Positive selection of T cells, an *in vitro* view. *Semin Immunol* 2010 ; 22 : 276-86.
- Fry TJ, Mackall CL. The many faces of IL-7: from lymphopoiesis to peripheral T cell maintenance. *J Immunol* 2005 ; 174 : 6571-6.

NOUVELLE

Vers des bisphénols sans effets hormonaux

Patrick Balaguer¹, Vanessa Delfosse², Marina Grimaldi¹, William Bourguet²

► Très présent dans notre environnement domestique, le bisphénol A (BPA) est suspecté d'induire des effets hormonaux chez l'homme. Les interdictions effectives ou à venir frappant la production et la commercialisation d'objets à usage alimentaire contenant du BPA incitent les industriels du plastique à développer des molécules de substitution. Des résultats récents décrivant pour la première fois le mode d'action des bisphénols à l'échelle atomique devraient permettre la syn-

thèse de nouveaux composés conservant leurs caractéristiques industrielles, mais dénués de propriétés hormonales.

Le bisphénol A

Les bisphénols (Figure 1A) forment une grande famille de composés chimiques utilisés dans la fabrication de nombreux produits de consommation courante. Produits à plus de trois millions de tonnes par an, le BPA entre dans la composition des plastiques et des résines. Il est uti-

lisé par exemple dans la fabrication de récipients alimentaires et d'emballages. On le trouve également dans les films de protection à l'intérieur des canettes et des boîtes de conserve, ou encore sur les tickets de caisse où il est utilisé comme révélateur. De nombreuses applications industrielles font appel à d'autres bisphénols tels que le bisphénol AF (BPAF) pour la fabrication de membranes perméables aux gaz ou encore le bisphénol C (BPC) dans l'élaboration de

¹Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, Inserm U896, Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle Paul Lamarque, Université Montpellier 1, 34298 Montpellier, France.

²Centre de biochimie structurale, Inserm U1054, CNRS UMR 5048, Universités Montpellier 1 et 2, 29, rue de Navacelles, 34090 Montpellier, France.
william.bourguet@cbs.cnrs.fr