

Développement des lymphocytes $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ Un choix lié à l'action du facteur de transcription Sox13

Salvatore Spicuglia, Marie Bonnet, Pierre Ferrier

> Les lymphocytes T se développent dans le thymus à partir de précurseurs lymphoïdes originaires de la moelle osseuse. À l'issue de phénomènes développementaux complexes, deux grands types de lymphocytes T sont produits, se distinguant par l'expression membranaire d'un récepteur antigénique (TCR) composé de chaînes α/β ou γ/δ [1]. Cette différence structurelle se double d'une diversité fonctionnelle dont l'ampleur est encore imparfaitement cernée. En parallèle, les mécanismes moléculaires qui dirigent les précurseurs vers un lignage plutôt qu'un autre demeurent énigmatiques. Une étude récente identifiant un facteur de transcription (FT) nécessaire au développement des cellules $\gamma\delta$ vient faire évoluer cette problématique [2].

Le développement des cellules thymiques peut être suivi via l'expression de marqueurs de surface tels que CD4 et CD8. Aux stades immatures précoces $CD4^-CD8^-$ (abrégés DN pour *double negative*), les gènes $TCR\gamma$, δ et β font l'objet de recombinaisons $V(D)J^1$ qui, éventuellement, conduisent à l'expression de complexes protéiques $TCR\gamma\delta$ ou pré-TCR (ce dernier associant une chaîne β à la protéine invariante p α). Ces complexes assurent le développement T vers, respectivement, les cellules $\gamma\delta$ ou un stade ultérieur de maturation dans la voie $\alpha\beta$. Dans ce second cas, les cellules prolifèrent de façon intensive avant d'atteindre le stade $CD4^+CD8^+$ (DP, *double positive*), de débiter les réarrangements $TCR\alpha$ et, enfin, de se doter de récepteurs $TCR\alpha\beta$. Suivent alors des processus de sélection d'affinité

du TCR, présidant à l'émergence de cellules $\alpha\beta$ fonctionnelles $CD4^+$ ou $CD8^+$ (stades de thymocyte SP ou *single positive*) puis de lymphocyte T matures. D'emblée, deux modèles se sont opposés pour expliquer le choix développemental $\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$ par les thymocytes DN [1, 3]. Le modèle instructif proposait que l'issue des recombinaisons TCR en termes d'expression de complexes fonctionnels $TCR\gamma\delta$ ou pré-TCR détermine à elle seule la bifurcation entre ces lignées.

Université Aix-Marseille,
Faculté des Sciences de Luminy,
Centre d'Immunologie
de Marseille-Luminy (CIML),
F-13288 Marseille, France ; CNRS,
UMR6102, F-13288 Marseille, France ;
Inserm U631, F-13288 Marseille, France.
spicuglia@ciml.univ-mrs.fr
bonnet@ciml.univ-mrs.fr
ferrier@ciml.univ-mrs.fr

Au contraire, le modèle stochastique envisageait un choix aléatoire, antérieur et indifférent aux événements moléculaires régissant l'expression des produits TCR. Un modèle instructif « pur » est vite apparu improbable dans la mesure où des précurseurs exprimant un $TCR\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$ parviennent, dans certaines conditions, à se différencier en cellules de

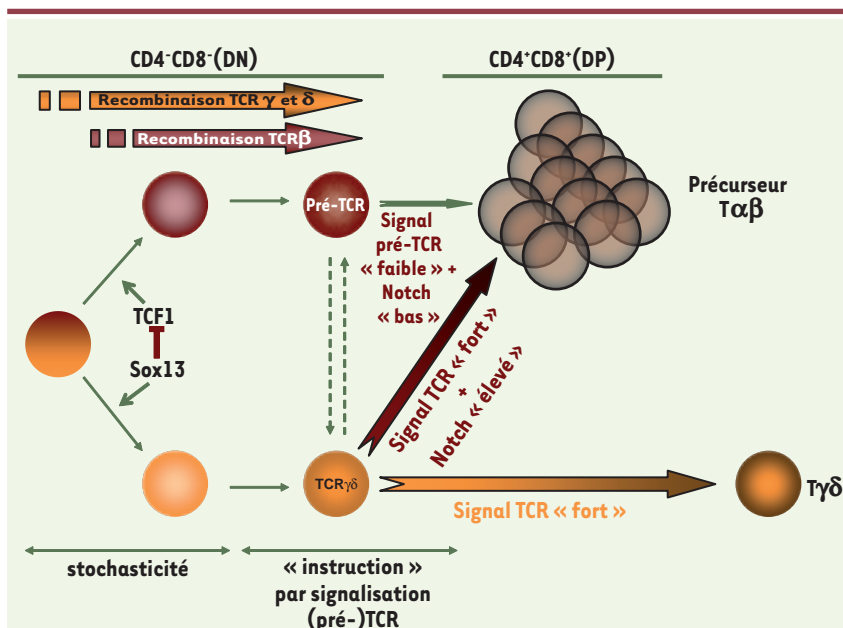


Figure 1. Différents modèles du choix entre les voies $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$. Les précurseurs T DN sont pré-engagés dans l'une ou l'autre des deux voies de façon indépendante des réarrangements et de l'expression des TCR. L'expression aléatoire (stochastique) de Sox13 jouerait un rôle important à ce stade, par exemple en inhibant dans certaines cellules l'activité de TCF1, favorisant ainsi la voie $\gamma\delta$. Ensuite, le signal $TCR\gamma\delta$ (ou, occasionnellement, $TCR\alpha\beta$), généralement fort, dirige les cellules vers la voie $\gamma\delta$. Le signal pré-TCR, généralement plus faible, les oriente vers la voie $\alpha\beta$. Le niveau de signalisation Notch, en synergie avec les signaux TCR, module éventuellement ce choix (un niveau faible de Notch confirme l'engagement dans la voie $\alpha\beta$; un niveau élevé pourrait rediriger vers la voie $\alpha\beta$ des cellules exprimant un $TCR\gamma\delta$).

¹V : variable ; D : diversité ; J : junction

phénotype opposé. Il reste que la différence d'intensité des signaux intracellulaires induits par les complexes TCR $\gamma\delta$ ou pré-TCR influence, au moins en partie, le devenir des précurseurs [4, 5]. Par ailleurs, la voie de signalisation Notch, généralement impliquée dans les choix binaires d'engagement cellulaire, semble renforcer globalement le développement T $\alpha\beta$ [6-8]. Au final, le choix définitif entre développement T $\alpha\beta$ versus T $\gamma\delta$ dépendrait donc de la synergie entre signaux TCR et Notch.

Peut-on, dans ces conditions, envisager une orientation initiale plus précoce ? L'article référencé [2] montre que, dans les lignées lymphoïdes, l'expression d'un FT de la famille HMG (*high mobility group*), Sox13, est restreinte aux populations DN les plus précoces (désignées DN1 et DN2) et aux cellules T $\gamma\delta$, faisant de ce facteur un acteur potentiel dans le contrôle décisionnel d'engagement vers cette lignée. Effectivement, des souris transgéniques qui surexpriment Sox13 dans les cellules T présentent un défaut partiel de différenciation T $\alpha\beta$ alors que le développement T $\gamma\delta$ est normal. De façon significative, le profil d'expression obtenu à partir de cellules DP présentes chez les souris transgéniques Sox13 évoque celui caractéristique des cellules T $\gamma\delta$. À l'inverse, la délétion génique (*knockout*) de Sox13 induit une diminution dose-dépendante du nombre de cellules T $\gamma\delta$, sans affecter celui des T $\alpha\beta$. Enfin, Sox13 paraît inhiber l'activité transcriptionnelle d'un autre FT de la famille HMG, TCF1, cible du signal Wnt/ β -caténine qui permet notamment la transition cellulaire DN \rightarrow DP [9]. Ainsi, Sox13 agirait en

tant qu'antagoniste du développement cellulaire dans la voie T $\alpha\beta$.

Il est établi que les précurseurs DN2 ont un potentiel développemental $\gamma\delta$ ou $\alpha\beta$ hétérogène [6, 7, 10]. Dans ce contexte, l'expression différentielle de Sox13 dans ce compartiment (un peu moins de 50 % des cellules DN2 expriment ce facteur) et ses propriétés inductrices T $\gamma\delta$ donnent, pour la première fois, une assise moléculaire au processus d'engagement aléatoire vers l'une ou l'autre des deux lignées. Il est ainsi maintenant justifié d'envisager une étape initiale de choix aléatoire entre voies $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$, antérieure aux recombinaisons TCR et impliquant Sox13. Ultérieurement, les signaux issus des complexes TCR ou pré-TCR, et/ou ceux convoyés par la voie Notch, viendraient renforcer ou invalider ce premier choix (Figure 1). Dans ce contexte, il est frappant de constater que le nombre de cellules T $\gamma\delta$ n'est pas augmenté chez les souris transgéniques Sox13 ; et que la population T $\gamma\delta$ n'a pas totalement disparu chez les animaux Sox13-déficients. Vraisemblablement, des facteurs supplémentaires entrent en jeu dans le contrôle homéostatique des cellules T $\gamma\delta$. L'objectif dans le domaine est de cataloguer l'ensemble de ces facteurs et, au-delà, de décrypter le(s) réseau(x) de régulation génique sous jacent(s). L'identification des gènes cibles (directs et indirects) de Sox13 intervenant lors du développement des cellules T serait une première étape dans ce sens.


À l'avenir, il est probable que l'expression de Sox13 soit utilisée comme une marque d'engagement dans la voie $\gamma\delta$. Disposer ainsi d'un nouveau marqueur

moléculaire d'une étape précoce (et essentielle) du développement T pourrait permettre de mieux comprendre comment l'expression d'un FT détermine des choix développementaux distincts à partir de précurseurs communs. Au-delà d'avancées fondamentales, il est également permis d'espérer des retombées pratiques, en ce qui concerne notamment la reconstitution clinique des fonctions immunitaires. \diamond

$\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ T cell development: a choice linked to the transcription factor Sox13

RÉFÉRENCES

- Hayday AC, Pennington DJ. Key factors in the organized chaos of early T cell development. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 137-44.
- Melichar HJ, Narayan K, Der SD, et al. Regulation of $\gamma\delta$ versus $\alpha\beta$ T lymphocyte differentiation by the transcription factor SOX13. *Science* 2007 ; 315 : 230-3.
- Lauritsen JP, Haks MC, Lefebvre JM, et al. Recent insights into the signals that control $\alpha\beta/\gamma\delta$ -lineage fate. *Immunol Rev* 2006 ; 209 : 176-90.
- Hayes SM, Li L, Love PE. TCR signal strength influences $\alpha\beta/\gamma\delta$ lineage fate. *Immunity* 2005 ; 22 : 583-93.
- Haks MC, Lefebvre JM, Lauritsen JP, et al. Attenuation of $\gamma\delta$ TCR signaling efficiently diverts thymocytes to the $\alpha\beta$ lineage. *Immunity* 2005 ; 22 : 595-606.
- Taghon T, Yui MA, Pant R, et al. Developmental and molecular characterization of emerging β - and $\gamma\delta$ -selected Pre-T cells in the adult mouse thymus. *Immunity* 2006 ; 24 : 53-64.
- Ciofani M, Knowles GC, Wiest DL, et al. Stage-specific and differential notch dependency at the $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T lineage bifurcation. *Immunity* 2006 ; 25 : 105-16.
- Garbe AI, Krueger A, Gounari F, et al. Differential synergy of Notch and T cell receptor signaling determines $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage fate. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 1579-90.
- Okamura RM, Sigvardsson M, Galceran J, et al. Redundant regulation of T cell differentiation and TCR α gene expression by the transcription factors LEF-1 and TCF-1. *Immunity* 1998 ; 8 : 11-20.
- Kang J, Volkman A, Raulet DH. Evidence that $\gamma\delta$ versus $\alpha\beta$ T cell fate determination is initiated independently of T cell receptor signaling. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 689-98.



Tarifs d'abonnement M/S - 2007

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 482 dans ce numéro de m/s

