



voie de signalisation AhR. Cette survenue de défauts craniofaciaux chez les simples mutants Pax3 confirme le rôle protecteur joué par les gènes Pax3 et Pax7 vis-à-vis de polluants tératogènes pendant le développement craniofacial. De plus, cette observation conforte nos précédentes conclusions établissant la voie AhR comme un médiateur essentiel de l'action des gènes Pax3 et Pax7 dans la régulation du développement des cellules issues de la crête neurale pendant la morphogenèse craniofaciale [10]. ♦

Pax3 and Pax7 play essential safeguard functions against environmental stress-induced birth defects

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Gilbert-Barnes E. Teratogenic causes of malformations. *Ann Clin Lab Sci* 2010 ; 40 : 99-114.
2. Courtney KD, Moore JA. Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol* 1971 ; 20 : 396-403.
3. Betancur P, Bronner-Fraser M, Sauka-Spengler T. Assembling neural crest regulatory circuits into a gene regulatory network. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010 ; 26 : 581-603.
4. Le Douarin N, Kalcheim C. *The neural crest*. Cambridge : Cambridge University Press, 1999.
5. Basch ML, Bronner-Fraser M, Garcia-Castro MI. Specification of the neural crest occurs during gastrulation and requires Pax7. *Nature* 2006 ; 441 : 218-22.
6. Monsoro-Burq AH, Wang E, Harland R. Msx1 and Pax3 cooperate to mediate FGF8 and WNT signals during Xenopus neural crest induction. *Dev Cell* 2005 ; 8 : 167-78.
7. Sato T, Sasai N, Sasai Y. Neural crest determination by co-activation of Pax3 and Zic1 genes in Xenopus ectoderm. *Development* 2005 ; 132 : 2355-63.
8. Minchin JE, Hughes SM. Sequential actions of Pax3 and Pax7 drive xanthophore development in zebrafish neural crest. *Dev Biol* 2008 ; 317 : 508-22.
9. Bajard L, Relaix F, Lagna M, et al. A novel genetic hierarchy functions during hypaxial myogenesis: Pax3 directly activates Myf5 in muscle progenitor cells in the limb. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 2450-64.
10. Zalc A, Rattenbach R, Auradé F, et al. Pax3 and Pax7 play essential safeguard functions against environmental stress-induced birth defect. *Dev Cell* 2015 ; 33 : 56-66.
11. Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, Rudikoff S, et al. Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996 ; 140 : 173-9.

NOUVELLE

Origine et développement des cellules dendritiques humaines

Gaëlle Breton

Laboratory of cellular physiology and immunology, the Rockefeller University, 1230 York avenue, 10065 New York, États-Unis.

gbreton@rockefeller.edu

> Les cellules dendritiques ont été découvertes en 1973 par Ralph Steinman et Zanvil Cohn alors que ces derniers cherchaient à comprendre comment une réponse immunitaire était induite dans les rates de souris [11]. Ils savaient que pour qu'une réponse immunitaire se développe, il fallait des lymphocytes mais aussi une cellule « accessoire » présentatrice d'antigènes. À cette époque, les immunologistes pensaient que cette cellule accessoire était un macrophage, et ce jusqu'à ce que R. Steinman et Z. Cohn découvrent une population de cellules rares, jamais observées auparavant, et à la forme inhabituelle ; parce que cette cellule était constellée de longs prolongements arborescents, R. Steinman et Z. Cohn l'ont appelée cellule dendritique (du grec *dendreon* qui

signifie arbre). R. Steinman et Z. Cohn ont eu l'intuition que cette cellule était la cellule accessoire qu'ils recherchaient [1, 2]. Néanmoins, il leur a fallu beaucoup d'efforts et de persévérance pour démontrer que les cellules dendritiques n'étaient pas des macrophages mais bel et bien un type cellulaire différent, et en convaincre leurs collègues immunologistes [3]. Ce n'est que trois décennies plus tard que l'origine des cellules dendritiques chez la souris a été élucidée, et que le point de divergence entre les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages a été défini [4].

Les différentes sous-populations de cellules dendritiques humaines

Les cellules dendritiques humaines ont été principalement étudiées dans le

sang périphérique, et ont été classées en sous-populations en se fondant sur leur fonction et l'expression de marqueurs de surface. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes expriment CD303 (BDCA-2, *blood dendritic cell antigen 2*) et ont l'unique capacité de produire de larges quantités d'interférons de type I en réponse à une infection virale [5]. Les cellules dendritiques myéloïdes - dites conventionnelles - qui expriment CD1c (BDCA-1) - présenteraient préférentiellement les antigènes aux cellules T CD4⁺ et seraient l'équivalent des cellules dendritiques CD11b⁺ chez la souris [6, 7]. Enfin, les cellules dendritiques conventionnelles qui expriment CD141 (BDCA-3) sont équivalentes aux cellules dendritiques CD8α⁺ murines ; elles ont la capacité de capturer les cellules nécrotiques

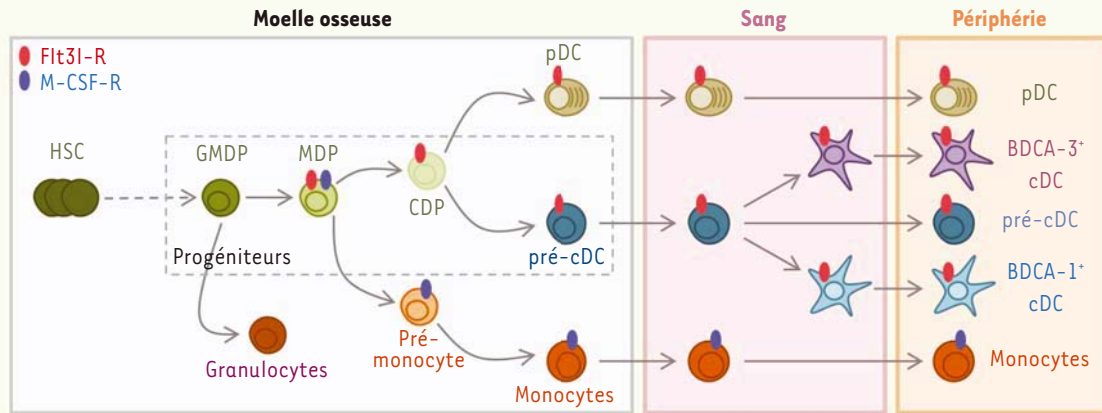


Figure 1. Développement des cellules dendritiques humaines. Le développement des cellules dendritiques commence dans la moelle osseuse. Le progéniteur GMDP (*granulocyte, monocyte and dendritic cell progenitor*) se développe en granulocytes et en un progéniteur commun aux cellules dendritiques et aux monocytes appelé MDP (*monocyte and dendritic cell progenitor*). Le progéniteur MDP produit les monocytes ainsi qu'un progéniteur commun aux cellules dendritiques appelé CDP (*common DC progenitor*). Le progéniteur CDP produit les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) ainsi qu'un précurseur immédiat des cellules dendritiques conventionnelles appelé pré-cDC (*conventional dendritic cell precursor*). Le précurseur pré-cDC est capable de migrer de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes secondaires via la circulation sanguine pour produire les deux sous-populations majeures de cellules dendritiques conventionnelles i.e. BDCA-1⁺ cDC et BDCA-3⁺ cDC. Le développement des cellules dendritiques se fait sous le contrôle du récepteur du ligand de Flt3. Le développement des monocytes se fait sous le contrôle du récepteur du M-CSF et est finalisé dans la moelle osseuse où un précurseur immédiat des monocytes appelé pré-mono (*monocyte precursor*) produit les monocytes. HSC : *hematopoietic stem cells*.

ou apoptotiques via la lectine Clec9A et donc de cross-présenter les antigènes extracellulaires aux cellules T CD8⁺ lors des réponses antivirales ou anticancéreuses [6, 8].

Un système de culture avec stroma qui permet la différenciation *in vitro* des cellules dendritiques humaines

L'étude du développement des cellules dendritiques humaines a, jusqu'à présent, souffert de l'absence d'un système de culture qui permette le développement de potentiels progéniteurs en cellules dendritiques. Notre équipe a développé un système de culture efficace pour tester la capacité de progéniteurs à proliférer et à se différencier en présence de facteurs de croissance hématopoïétiques [9]. En testant de façon systématique différentes combinaisons d'hématopoïétines et de lignées stromales murines, nous avons montré que la culture *in vitro* de cellules souches et progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ issus de sang de cordon, en présence de

cellules stromales MS-5 et de cytokines comme le ligand de Flt3 (Flt3l, *FMS-like tyrosine kinase 3 ligand*), le SCF (*stem cell factor*) et le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), promeut la différenciation de cellules de type lymphoïde et myéloïde, y compris les trois sous-populations de cellules dendritiques. Les cellules dendritiques obtenues en culture ressemblent à celles du sang, que ce soit en ce qui concerne leur fonction ou leur transcriptome [9]. Nous disposons donc maintenant d'un système expérimental pour interroger le potentiel de différenciation de diverses cellules et permettre ainsi d'identifier les progéniteurs des cellules dendritiques humaines.

Identification de progéniteurs hématopoïétiques de cellules dendritiques dans la moelle osseuse

L'hématopoïèse étant en grande partie sous le contrôle de signaux provenant de niches hématopoïétiques situées au sein de la moelle osseuse, nous avons émis

l'hypothèse selon laquelle le potentiel de différenciation d'un progéniteur est défini par la combinaison de récepteurs aux hématopoïétines qu'il exprime. En combinant le marqueur CD34 aux récepteurs d'hématopoïétines tels que CD135 (Flt3l-R), CD115 (M-CSF-R), CD117 (SCF-R), CD116 (GM-CSF-R) et CD123 (IL[interleukine]-3-R), notre groupe a récemment identifié quatre progéniteurs de cellules dendritiques dans la moelle osseuse [9, 10]. Nous avons montré, *in vitro* comme *in vivo* dans des expériences de transfert adoptif dans des souris humanisées, que les cellules dendritiques se développent à partir de progéniteurs bien définis et dont le potentiel se restreint progressivement. Les cellules dendritiques, les monocytes et les granulocytes sont issus d'un progéniteur commun appelé GMDP (*granulocyte, monocyte and dendritic cell progenitor*) [9]. Ce progéniteur GMDP se développe en un progéniteur commun uniquement aux cellules dendritiques et aux monocytes, appelé MDP (*mono-*



cyte and dendritic cell progenitor) [9]. Ce progéniteur MDP se différencie en monocytes et en un progéniteur de cellules dendritiques appelé CDP (*common dendritic cell progenitor*) [9], qui a perdu la capacité de produire les monocytes, et qui donne naissance uniquement aux trois sous-populations de cellules dendritiques. Nous avons également identifié un précurseur immédiat des monocytes appelé pré-monocyte (*monocyte precursor*), qui dérive du progéniteur MDP et qui se trouve uniquement dans la moelle osseuse [9], ce qui signifie que le développement des monocytes est finalisé dans la moelle osseuse. Au cours de la différenciation de ces progéniteurs, le développement vers la lignée monocyttaire se fait sous le contrôle du récepteur du M-CSF (*monocyte colony stimulating factor*), alors que le développement vers la lignée de cellules dendritiques se fait sous le contrôle du récepteur du ligand de Flt3.

Un précurseur immédiat des cellules dendritiques conventionnelles en périphérie

Les trois progéniteurs GMDP, MDP et CDP se trouvent uniquement dans la moelle osseuse et sont absents du sang et des tissus périphériques. Nous avons cependant identifié un précurseur immédiat des cellules dendritiques conventionnelles BDCA-1⁺ et BDCA-3⁺ appelé pré-cDC (*conventional dendritic cell precursor*) [10]. Ce précurseur pré-cDC a été identifié dans la moelle osseuse mais aussi dans le sang et dans les amygdales, ce qui signifie

qu'il est capable de migrer de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes secondaires via la circulation sanguine. Ce précurseur pré-cDC provient de la différenciation des CDP dans la moelle osseuse. Il reste encore à déterminer si le précurseur pré-cDC se différencie en cellules dendritiques conventionnelles dans le sang et/ou en périphérie. Finalement, nous avons montré que le nombre de ces précurseurs pré-cDC, comme celui des trois populations plus différenciées de cellules dendritiques, augmente dans le sang de volontaires ayant reçu du ligand de Flt3.

Conclusion et perspective

Définir les progéniteurs et le précurseur immédiat des cellules dendritiques humaines constitue une étape importante dans la compréhension de ce lignage cellulaire et va servir de référence pour étudier leur développement, que ce soit dans un contexte normal, pathologique ou post-vaccinal. Il sera désormais possible de déterminer les gènes régulateurs qui contrôlent les différentes étapes du développement des cellules dendritiques. L'étude de pathologies associées à un développement anormal des cellules dendritiques, comme la leucémie myéloïde chronique ou certains déficits immunitaires caractérisés par l'absence de cellules dendritiques, sera facilitée. Connaître le développement des cellules dendritiques va aussi permettre l'établissement de nouvelles stratégies vaccinales basées sur ces cellules centrales de la réponse immunitaire. Enfin,

l'exploitation des progéniteurs de cellules dendritiques dans des stratégies d'immunothérapie cellulaire pourra être testée. ♦


Origin and development of human dendritic cells

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med* 1973 ; 137 : 1142-62.
2. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties *in vitro*. *J Exp Med* 1974 ; 139 : 380-97.
3. Steinman RM, Witmer MD. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; 75 : 5132-6.
4. Geissmann F, Manz MG, Jung S, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010 ; 327 : 656-61.
5. Swiecki M, Colonna M. Unraveling the functions of plasmacytoid dendritic cells during viral infections, autoimmunity, and tolerance. *Immunol Rev* 2010 ; 234 : 142-62.
6. Robbins SH, Walzer T, Dembélé D, et al. Novel insights into the relationships between dendritic cell subsets in human and mouse revealed by genome-wide expression profiling. *Genome Biol* 2008 ; 9 : R17.
7. Schlitzer A, McGovern N, Teo P, et al. IRF4 transcription factor-dependent CD11b⁺ dendritic cells in human and mouse control mucosal IL-17 cytokine responses. *Immunity* 2013 ; 38 : 970-83.
8. Villadangos JA, Shortman K. Found in translation: the human equivalent of mouse CD8⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 1131-4.
9. Lee J, Breton G, Oliveira TY, et al. Restricted dendritic cell and monocyte progenitors in human cord blood and bone marrow. *J Exp Med* 2015 ; 212 : 385-99.
10. Breton G, Lee J, Zhou YJ, et al. Circulating precursors of human CD1c⁺ and CD141⁺ dendritic cells. *J Exp Med* 2015 ; 212 : 401-13.
11. Zitvogel L, Amigorena S, Teillaud JL. À propos de Ralph M. Steinman et des cellules dendritiques. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 1028-103.



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 734 dans ce numéro de m/s

