

Le thymus : un réseau complexe de signalisation intercellulaire

La différenciation des lymphocytes T dans le thymus dépend de leur interaction avec le micro-environnement de plusieurs compartiments thymiques. Symétriquement, les cellules du stroma thymique reçoivent différents signaux en provenance d'autres compartiments ou des thymocytes eux-mêmes, signaux indispensables à leur différenciation correcte. Les interactions réciproques entre différents partenaires du thymus se font soit par l'intermédiaire de cytokines, soit par contacts directs mettant en jeu des molécules d'adhérence.

Clément Couture
Édouard Potworowski

RÉFÉRENCES

1. Andrews P, Shortman K, Scollay R, *et al.* Thymus hormones do not induce proliferative ability or cytolytic function in PNA + cortical thymocytes. *Cell Immunol* 1985 ; 9 : 455-66.
2. Reinherz EL, Kung PC, Goldstein G, Levey RH, Schlossman SF. Discrete stages of human intrathymic differentiation. Analysis of normal thymocytes and leukemic lymphoblasts of T-cell lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 1588-92.
3. Ledbetter JA, Herzenberg LA. Xenogeneic monoclonal antibodies to mouse lymphoid differentiation antigens. *Immunol Rev* 1979 ; 47 : 63-90.
4. Van Vliet E, Melis M, Van Ewijk W. Monoclonal antibodies to stromal cell types in the mouse thymus. *Eur J Immunol* 1984 ; 14 : 524-8.

ADRESSE

C. Couture : *candidat au doctorat*. E. Potworowski : *professeur d'immunologie*. Institut Armand-Frappier, CP 100, Laval, Qc, Canada.

Il est généralement admis que la différenciation de populations distinctes de lymphocytes T à partir de cellules souches hématopoïétiques se fait dans le thymus sous le contrôle des cellules formant la trame, qu'on appelle également « stroma thymique » ou encore « micro-environnement thymique ». Au cours de leur passage dans le thymus, les précurseurs des lymphocytes T matures, ou thymocytes, reçoivent donc du micro-environnement thymique un ensemble de signaux moléculaires qui assurent leur développement. Or, de nombreux travaux récents ont permis de caractériser différents éléments du micro-environnement thymique, de sorte qu'on parle maintenant non plus d'un micro-environnement unique, mais plutôt de plusieurs micro-environnements distincts. Cela laisse entrevoir un scénario qui s'annonce d'une complexité jusqu'alors insoupçonnée. Selon ce scénario, chacun des micro-environnements thymiques non seulement contrôlerait une étape précise de la maturation des thymocytes, mais pourrait également contrôler d'autres micro-environnements et être lui-même contrôlé par des signaux

d'origine extrathymique et intrathymique. Nous discuterons ici certains des mécanismes de contrôle interne du thymus, démontrés ou postulés. Nous insisterons particulièrement sur le caractère pluri-directionnel des échanges de signaux entre les micro-environnements thymiques et les thymocytes.

Les cellules du stroma thymique contrôlent le développement des thymocytes

Au début de son histoire, le thymus était plus ou moins considéré comme une boîte noire dans laquelle entraient des cellules souches hématopoïétiques et d'où sortaient des lymphocytes T matures. La lumière a commencé à se faire dans la boîte noire lorsque l'importance potentielle des cellules non lymphoïdes du thymus a été reconnue, et que l'on a commencé à parler du « micro-environnement ». Celui-ci était constitué essentiellement d'un filet tridimensionnel (réticulum) formé de cellules épithéliales au travers duquel les

thymocytes devaient s'infiltrer pour éventuellement devenir des lymphocytes T matures. C'est alors que la notion d'hormone thymique, sécrétée par les cellules épithéliales, a connu une grande popularité qui s'est toutefois avérée éphémère ; on s'est en effet vite rendu compte que cette fonction hormonale du stroma thymique ne pouvait, à elle seule, induire tous les événements nécessaires au développement des lymphocytes T [1]. Avec le raffinement des techniques immunologiques, et surtout le développement des anticorps monoclonaux, on a pu, d'une part, définir les étapes de différenciation des thymocytes [2, 3] et, d'autre part, subdiviser un micro-environnement thymique unique en plusieurs micro-environnements, distincts par l'antigénicité de leurs composantes cellulaires et leur fonction [4, 5]. Ainsi les thymocytes acquièrent et perdent des antigènes de membrane, de façon séquentielle et ordonnée, au cours de leur passage dans le thymus. Pour simplifier cet exposé, nous ne mentionnerons que deux de ceux-ci, soit le CD4 et le CD8. Les thymocytes immatures du cortex externe n'expriment ni le CD4 ni le CD8, alors que ceux présents dans le cortex profond expriment ces deux antigènes. Dans la *medulla*, avant leur sortie du thymus, ils sont soit CD4⁺CD8⁻, soit CD4⁻CD8⁺. On peut ainsi identifier le stade de différenciation d'un thymocyte par son phénotype. Pour ce qui est des cellules stromales, les cellules épithéliales du cortex se distinguent par leur antigénicité de celles de la *medulla* ; de plus, on a identifié dans le thymus des macrophages et des cellules dendritiques (ou interdigitées), qui font, elles aussi, partie du micro-environnement thymique.

Les divers signaux qui induisent la prolifération et la différenciation des thymocytes, ou leur élimination par sélection négative, sont transmis par des cellules stromales distinctes formant chacune un micro-environnement avec un rôle particulier [6-8]. A chaque étape de leur développement intrathymique, les thymocytes entrent en contact étroit avec ces cellules stromales par l'intermédiaire de molécules d'adhérence et de récepteurs spécifiques. De fait, on a pu iso-

ler, à partir de thymus de souris adultes et nouveau-nées, des rosettes composées de cellules stromales et de thymocytes (« complexes lympho-stromaux ») dont les composantes ont été caractérisées avec précision. Cela a permis d'établir en bonne partie la séquence des événements de différenciation intrathymique des lymphocytes T. On a ainsi démontré que les thymocytes immatures (CD4⁻CD8⁻) entraînent d'abord en contact avec les macrophages corticaux, puis avec les cellules épithéliales corticales, comprenant entre autres les cellules *nurses* qui englobent jusqu'à 200 thymocytes (CD4⁺CD8⁺), et enfin avec les cellules dendritiques médullaires [9]. L'apparition successive de chacun de ces complexes de même que le phénotype des thymocytes en contact avec chacune de ces cellules stromales suggèrent que de tels complexes lympho-stromaux jouent un rôle dans le développement ordonné des lymphocytes T.

C'est surtout par des études utilisant des lignées de cellules stromales thymiques que la lumière sur la question des interactions lympho-stromales a pu être faite. Plusieurs de ces lignées sont particulièrement utiles dans la mesure où elles ont, *in vitro*, des activités biologiques qui correspondent à certaines étapes du processus de différenciation des lymphocytes T *in situ*. Ainsi, les cellules de la lignée épithéliale IT 79 MTN C3, établie par Itoh *et al.* [10], peuvent interagir avec les thymocytes fœtaux et induire — en présence d'une cytokine, l'IL-2 — leur prolifération de même que leur différenciation. Pour leur part, les cellules de la lignée TEC-L1, qui sont des cellules épithéliales thymiques exprimant les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), forment des rosettes avec des thymocytes syngéniques dont certains prolifèrent alors que d'autres meurent par apoptose [11]. Cette lignée pourrait donc constituer un modèle d'étude de la sélection positive et négative. Récemment, deux autres lignées épithéliales thymiques ont été décrites [12, 13] ; les cellules de ces deux lignées expriment les antigènes du CMH et induisent la différenciation des thymocytes CD4⁻CD8⁻ en cellules plus matures. Dans les deux cas, l'induction de la diffé-

renciation dépend du contact entre les thymocytes et les cellules stromales.

Les cytokines participent au contrôle du développement des thymocytes

Si les contacts lympho-stromaux sont importants, ils ne sont pas toujours suffisants, et, dans certains modèles, un effet biologique ne peut être observé qu'en présence de cytokines. Nous avons déjà mentionné la prolifération de thymocytes induite conjointement par l'IL-2 et par contact avec les cellules de la lignée épithéliale IT 79 MTN C3 [10]. Le modèle développé par Kosaka *et al.* [14] est un autre bon exemple d'une telle synergie : la cytokine TSTGF (*thymic stroma-derived T-cell growth factor*) est essentielle pour induire la mort (vraisemblablement par apoptose) de thymocytes autoréactifs en coculture avec des cellules épithéliales thymiques dont le CMH est syngénique. L'observation peut-être la plus cruciale de ces travaux, et certainement la plus pertinente à la présente discussion, est que les deux signaux synergiques reçus par les thymocytes (antigènes présentés par le CMH d'une part et TSTGF d'autre part), tous deux d'origine stromale, peuvent, mais ne doivent pas nécessairement, provenir de la même cellule épithéliale [14, 15]. C'est de ce type d'observation que découle le concept de collaboration entre divers micro-environnements thymiques.

L'ensemble des travaux cités plus haut indiquent donc clairement que les micro-environnements thymiques, individuellement et en association, par contact et par sécrétion de cytokines, contrôlent le développement ordonné des thymocytes, et, *ipso facto*, le bon fonctionnement du système immunitaire.

Qui contrôle les contrôleurs ?

Si la recherche de l'ultime contrôleur du système immunitaire nous a amené au thymus et plus particulièrement au stroma thymique, nous devons maintenant nous interroger sur les mécanismes qui contrôlent ce stroma thymique. Il a été démontré récem-

5. Kampinga J, Berges S, Boyd RL, *et al.* Thymic epithelial antibodies. Immunohistological analysis and introduction of nomenclature. *Thymus* 1989 ; 13 : 165-73.
6. Kappler JW, Roehm N, Marrack P. T-cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell* 1987 ; 49 : 273-80.
7. Kahn A. Une double sélection, positive et négative, des thymocytes explique la tolérance immunitaire et la spécificité restreinte dans le système majeur d'histocompatibilité. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 656-8.
8. Van Ewijk W. T-cell differentiation is influenced by thymic microenvironments. *Ann Rev Immunol* 1991 ; 9 : 591-615.
9. Kyewski BA. Seeding of thymic microenvironments defined by distinct thymocyte-stromal cell interactions is developmentally controlled. *J Exp Med* 1987 ; 166 : 520-38.
10. Itoh T, Doi H, Chin S, Nishimura T, Kasahara S. Establishment of mouse thymic nurse cell clones from a spontaneous BALB/c thymic tumor. *Eur J Immunol* 1988 ; 18 : 821-4.
11. Hiramane C, Hojo K, Koseto M, Nakagawa T, Mukasa A. Establishment of a murine thymic epithelial cell line capable of inducing both thymic nurse cell formation and thymocyte apoptosis. *Lab Invest* 1990 ; 62 : 41-54.
12. Palacios R, Studer S, Samarides J, Pelkonen J. Thymic epithelial cells induce *in vitro* differentiation of pro T-lymphocyte clones into TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$ T3+ and TCR $\gamma\delta$ /T3+ cells. *EMBO J* 1989 ; 8 : 4053-63.
13. Tatsumi Y, Kumanogoh A, Saitoh M, *et al.* Differentiation of thymocytes from CD3⁻CD4⁺CD8⁻ through CD3⁻CD4⁺CD8⁺ into more mature stages induced by a thymic stromal cell clone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 2750-4.
14. Kosaka H, Ogata M, Hikita I, *et al.* Model for clonal elimination in the thymus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 3773-7.
15. Matsubara H, Kosaka H, Sogo S, *et al.* T-cell clones are killed by a thymic stromal cell monolayer following stimulation of T-cell receptor with antigen and/or H₂ molecules on the monolayer. *Int Immunol* 1990 ; 2 : 755-63.
16. Dardenne M, Kelly PA, Bach JF, Savino W. Identification and functional activity of prolactin receptors in thymic epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 9700-4.
17. Papiernik N, Dombret H, Stefanos S, Wietzerbin J. Control of Ia antigen expression on phagocytic cells of the thymic reticulum by interferon-gamma and prostaglandins. *Eur J Immunol* 1986 ; 16 : 296-300.
18. Lo D, Sprent J. Exogenous control of Ia expression in fetal thymus explants. *J Immunol* 1986 ; 137 : 1772-5.
19. Teh HS, Kisielow P, Scott B, *et al.* Thymic major histocompatibility complex antigens and the $\alpha\beta$ T-cell receptor determine the CD4/CD8 phenotype of T cells. *Nature* 1988 ; 335 : 229-33.
20. Farr AG, Hosier S, Braddy SC, *et al.* Medullary epithelial cell lines from murine thymus constitutively secrete IL-1 and hematopoietic growth factors and express class II antigens in response to recombinant interferon- γ . *Cell Immunol* 1989 ; 119 : 427-44.
21. Le PT, Wollger LW, Haynes BF, Singer KH. Ligand binding to the LFA-3 cell adhesion molecule induces IL-1 production by human thymic epithelial cells. *J Immunol* 1990 ; 144 : 4541-7.
22. Galy AHM, Spits H. IL-1, IL-4, and IFN- γ differentially regulate cytokine production and cell surface molecule expression in cultured human thymic epithelial cells. *J Immunol* 1991 ; 147 : 3823-30.
23. Rothenberg EV, Diamond RA, Pepper KA, Yang JA. IL-2 gene inducibility in T-cells before T cell receptor expression. Changes in signaling pathways and gene expression requirements during intra-thymic maturation. *J Immunol* 1990 ; 144 : 1614-24.
24. Falk W, Mannel DN, Darjes H, Krammer PH. IL-1 induces high affinity IL-2 receptor expression of CD4⁺CD8⁻ thymocytes. *J Immunol* 1989 ; 143 : 513-7.
25. Jenkinson EJ, Kingston R, Owen JJ. Importance of IL-2 receptor in intra-thymic generation of cells expressing T-cell receptor. *Nature* 1987 ; 329 : 160-2.
26. Owen JTT, Riter MA. Tissue interaction in the development of thymus lymphocytes. *J Exp Med* 1969 ; 129 : 431-42.
27. Le Douarin NM, Jotereau F. Tracing of cells of the avian thymus embryonic life in interspecific chimeras. *J Exp Med* 1975 ; 142 : 17-40.
28. Shores EW, Van Ewijk W, Singer A. Disorganization and restoration of thymic medullary epithelial cells in T-cell receptor-negative scid mice : evidence that receptor-bearing lymphocytes influence maturation of the thymic microenvironment. *Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 1657-61.
29. Hugo P, Potworowski EF. Selection of CD4⁺CD8⁺ thymocytes by complex formation with medulla-derived epithelial cells. *Cell Immunol* 1990 ; 126 : 143-54.
30. Couture C, Patel PC, Potworowski EF. A novel thymic epithelial adhesion molecule. *Eur J Immunol* 1990 ; 20 : 2769-73.
31. Couture C, Amarante-Mendes G, Potworowski EF. Protein tyrosine kinase activation in thymic epithelial cells induced by thymocyte contact *via* the gp23/45/90 adhesion complex. *FASEB J* 1992 ; 6 : 1701.
32. Kaneshima H, Itoh M, Asai J, Taguchi O, Hiai H. Reorganization of thymic microenvironments during development and lymphomagenesis. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 1987 ; 78 : 799-806.
33. Miller JFAP. Role of the thymus in murine leukaemia. *Nature* 1959 ; 183 : 1069.
34. Defresne MP, Greimers R, Lenaerts P, Boniver J. Effects of marrow grafting on pre-leukemic cells and thymic nurse cells in C57BL/Ka mice after a leukemogenic split-dose irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1986 ; 77 : 1079-85.
35. Potworowski EF, Bach JF. Vers un thymus artificiel ? *médecine/sciences* 1986 ; 2 : 331-2.

ment que les cellules du stroma thymique peuvent recevoir des signaux et y répondre de façon précise. Comme dans le cas des thymocytes, ces signaux peuvent être transmis par des cytokines et par contacts membranaires (donc d'origine intrathymique), ou encore par des hormones d'origine extrathymique, telle la prolactine [16]. Toutefois, la mise en évidence de signaux reçus par les cellules stromales repose dans la grande majorité des cas sur l'observation de l'effet résultant, sans que le mécanisme moléculaire impliqué ait été décrit. L'exemple classique d'une telle situation est la modulation de l'expression des antigènes du CMH par les cellules épithéliales. En effet, il a été clairement démontré que l'interféron γ induisait l'expression des antigènes du CMH de classe II sur les cellules stromales, du moins *in vitro* [17, 18], alors que le mécanisme d'induction reste encore à préciser. Rappelons que la présence de ces antigènes à la surface des cellules épithéliales est essentielle pour l'interaction avec les antigènes CD4 et CD8 des thymocytes dans le contexte de la sélection positive et négative *via* le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (TCR) [19].

Les thymocytes contrôlent le stroma par sécrétion de cytokines

On sait que ce sont les thymocytes activés qui constituent la source intrathymique principale d'interféron γ [20, 21]. Il est donc aisé d'imaginer un système purement intrathymique de stimulation continue des cellules épithéliales par l'IFN- γ sécrété localement par les thymocytes activés (figure 1). Pour sa part, Galy [22] a démontré que la sécrétion, par les cellules épithéliales, de cytokines ayant une influence sur la prolifération et la différenciation de thymocytes (notamment, le GM-CSF, le G-CSF, l'IL-6 et l'IL-8) était sous le contrôle de cytokines sécrétées par des thymocytes (IL-4 et IFN- γ). Outre son influence sur la sécrétion des cytokines épithéliales, l'IFN- γ augmente le niveau d'expression de deux récepteurs à la surface des cellules épithéliales, notamment celui de la molécule d'adhérence ICAM-1 et celui des antigènes du complexe majeur d'histo-

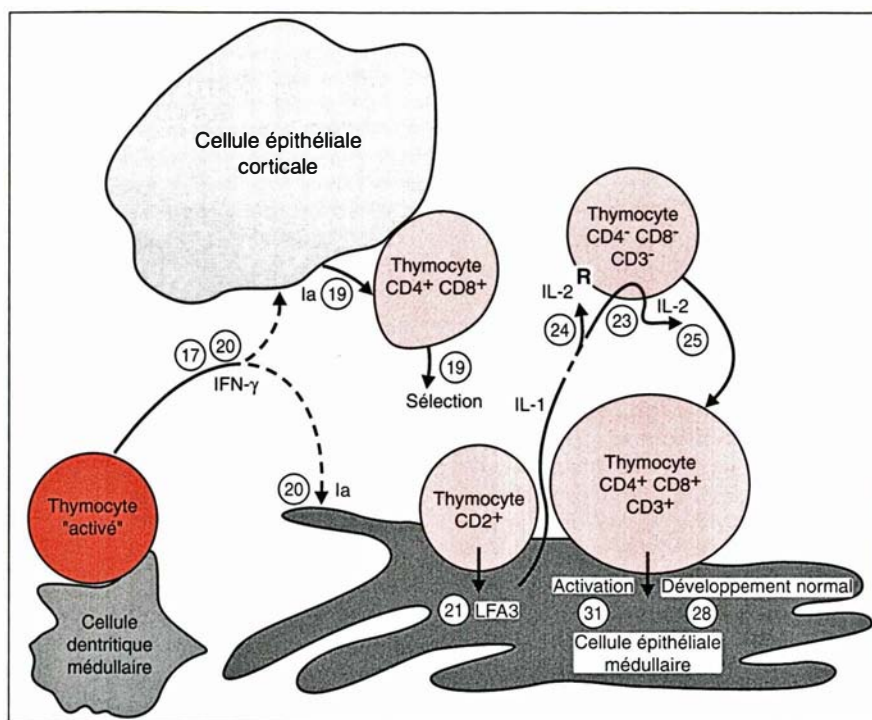


Figure 1. **Réseaux de signalisation dans le thymus.** Les signaux peuvent être induits par des cytokines ou par contacts membranaires et provenir tant des cellules stromales que des thymocytes. Les liens indiqués en pointillés représentent des voies d'activation qui n'ont pas été formellement démontrées in situ. Les chiffres indiquent les références. Ia : molécules de classe II du CMH ; IL : interleukine ; R : récepteur ; CD2, LFA3 : protéines d'adhérence.

compatibilité, augmentant par le fait même la capacité des cellules épithéliales à former des complexes avec des thymocytes.

Il est important de préciser que, si l'on sait, d'une part, qu'une cellule épithéliale sécrète de l'IL-1 et, d'autre part, qu'un thymocyte l'utilise, on n'a pas pour autant de preuve directe que l'IL-1 sécrétée par la cellule épithéliale soit celle utilisée par le thymocyte ayant le récepteur approprié. En d'autres termes, les interactions, *via* les cytokines, entre différentes cellules du thymus sont vraisemblables mais n'ont pas encore été formellement démontrées.

Les thymocytes contrôlent le stroma par contact

Les travaux de plusieurs laboratoires ont démontré que les thymocytes peuvent contrôler les cellules épithéliales par contact. La néosécrétion d'interleukine 1 a été clairement démontrée par le groupe de Barton Haynes, comme étant induite dans des cellules

épithéliales par contact avec des thymocytes, *via* la molécule d'adhérence LFA-3 du côté épithélial et son récepteur CD2 du côté thymocytaire [21]. Des thymocytes CD2⁺ contrôleraient donc la sécrétion d'IL-1 par les cellules épithéliales LFA-3⁺. Cette IL-1 pourrait à son tour stimuler la production d'IL-2 par les thymocytes CD4⁻CD8⁻ [23] de même que l'expression d'un récepteur de haute affinité pour l'IL-2 [24] par ces mêmes thymocytes. L'autostimulation des thymocytes CD4⁻CD8⁻ qui s'ensuit induirait leur prolifération et l'expression du TCR [25].

Le développement du stroma thymique semble lui aussi être dépendant du contact avec des thymocytes. On sait que l'ontogenèse du thymus s'amorce par la formation de la trame épithéliale [26] qui, dans un deuxième temps, est colonisée par plusieurs vagues de cellules souches hématopoïétiques [27]. Bien que ce modèle reste vrai dans son ensemble, les récents travaux de Shores *et al.* [28] démontrent que des thymocytes nor-

maux peuvent être nécessaires pour le développement normal du stroma thymique. Ces auteurs travaillent chez les souris SCID (*severe combined immune deficiency*) atteintes d'un défaut congénital affectant le développement des lymphocytes T et B ; dans le thymus de ces animaux, la démarcation cortico-médullaire est absente, et la presque totalité des cellules épithéliales ont le phénotype des cellules corticales. Or, l'inoculation de thymocytes TCR⁺ corrige les anomalies de l'épithélium thymique médullaire et permet son développement normal. Notons que l'implication directe du TCR dans ce système n'a pas été invoquée ; cela est d'autant plus important que certains thymocytes CD4⁺CD8⁺, exprimant le TCR, forment des complexes *in vitro* avec des cellules épithéliales médullaires [29] par une molécule distincte du TCR [30]. Dans le modèle de Shores *et al.* [28], on peut aisément supposer que l'organisation et le développement normal de l'épithélium médullaire puisse dépendre de signaux transmis par les thymocytes TCR⁺ aux cellules épithéliales. Ce concept a récemment été appuyé par l'identification directe, dans notre laboratoire, d'un signal transmis par les thymocytes CD4⁺CD8⁺ à des cellules épithéliales médullaires *via* le complexe d'adhérence gp23/45 [30]. Cette interaction se traduit par l'activation d'une tyrosine kinase associée au complexe d'adhérence des cellules épithéliales [31]. L'effet ultime de cette activation de l'épithélium médullaire par contact avec des thymocytes n'a pas encore été établi. Toutefois, compte tenu des observations citées plus haut, on peut s'attendre à ce qu'il s'agisse soit de modulation de l'expression d'antigènes de surface, soit de contrôle de prolifération, soit encore de sécrétion de cytokines, ces trois possibilités n'étant pas mutuellement exclusives. Les phénomènes ponctuels décrits ici permettent d'entrevoir un tableau plus vaste où les différentes composantes cellulaires du thymus interagiraient les unes avec les autres pour assurer la fonction de l'organe, en l'occurrence la production autocontrôlée et harmonieuse de lymphocytes T de différentes sous-populations et leur exportation vers les organes lymphoïdes secondaires.

Les signaux anormaux

L'existence d'une telle homéostasie interne, attribuable à l'interdépendance des éléments lymphoïdes et stromaux du thymus, a été indirectement confirmée dans au moins une situation pathologique. Dans un certain nombre de leucémies thymiques, des lymphocytes « pré-leucémiques » infectés par un virus oncogène migrent en effet au thymus et prennent la place des thymocytes normaux, sans toutefois pouvoir interagir de façon « normale » avec le stroma thymique. Deux conséquences découlent de cet état de fait : d'abord une hypertrophie sélective de l'épithélium médullaire aux dépens de l'épithélium cortical [32] et le déclenchement d'un lymphome dépendant du stroma thymique [33]. Ainsi l'entrée dans le thymus de pro-thymocytes exprimant des antigènes viraux se traduit soit par un échange anormal de signaux, soit par l'absence d'échange de signaux, entraînant des répercussions tant sur le stroma que sur les thymocytes. Signalons que cette situation peut être corrigée par l'injection de cellules de moelle osseuse normale à la souris pré-leucémique. Il est vraisemblable que la moelle osseuse fournisse des pro-thymocytes normaux, capables de rétablir des interactions lympho-stromales normales [34].

Conclusion

Nous avons exposé ici quelques données soulignant la grande complexité qui existe dans les interrelations entre les diverses cellules du thymus : il est clair que non seulement les thymocytes dépendent des cellules stromales pour leur différenciation, mais celles-ci dépendent les unes des autres, ainsi que des thymocytes, pour leur développement et leur fonction.

Cette complexité risque fort de s'accroître encore au fur et à mesure que de nouvelles cytokines et de nouveaux récepteurs membranaires seront découverts. Si l'idée d'un thymus artificiel, que nous évoquions dans cette revue il y a cinq ans [35], devient plus fugace, la compréhension des mécanismes impliqués dans le fonctionnement harmonieux du thymus la rend plus séduisante que jamais ■

Summary

The thymus a complex network of intercellular signaling

Differentiation of T lymphocytes in the thymus requires their interaction with stromal cells of various thymic microenvironments. These interactions, occurring either through cell-cell contact or via cytokines, are known to result in signal transmission leading to thymocyte proliferation, differentiation and selection. In the present article, we summarize data illustrating the control of T cell development by thymic stromal cells. We also describe more recent findings indicating that the activities of these stromal cells can be controlled by the thymocytes themselves. Thus, thymocytes activated by medullary dendritic cells secrete IFN γ know to induce MHC class II antigen expression by thymic epithelial cells, which participate in the selection process of T cells through their antigen receptor. Another example of such mutual control is the induction of IL-1 secretion by LFA-3+ thymic epithelial cells after interaction with thymocytes through the CD2 adhesion molecule. These observations led us to propose a complex network of lympho-stromal signaling, critical for the normal development of both T cells and thymic stromal cells. A breakdown of this signaling network has been noted in some experimental models of pre-leukemic and immunodeficient mice.

TIRÉS A PART

E. Potworowski.