

La régulation hématopoïétique : une redondance apparente, en fait une subtilité des interactions

L'ensemble d'événements cellulaires qui permet à une petite population de cellules souches de se différencier de façon permanente en huit lignées, dont sont aussi réglées la mise en circulation, la localisation tissulaire et l'activation fonctionnelle, est de toute évidence un mécanisme complexe. Plus de vingt facteurs protéiques intervenant au cours de ce processus ont à ce jour été caractérisés et purifiés, et les gènes correspondants clonés. L'abondance même de ces cytokines n'est pas, cependant, sans poser de question, car ils sont à première vue plus nombreux que les points d'impact nécessaires de leur action, et une double redondance semble exister. D'une part, le développement d'un type précis de colonie, de granulocytes neutrophiles par exemple, peut être dû à l'action directe de toute une gamme de facteurs de régulation, dans ce cas G-CSF, GM-CSF, M-CSF, mais aussi IL3, SCF (*stem cell factor*) ou IL6, aboutissant apparemment à la formation des mêmes colonies [1]. Et, d'autre part, si le spectre précis d'action de chaque cytokine semble spécifique, il n'en est pas qui n'agisse que sur une seule lignée. Même l'érythropoïétine, celle dont l'action est la plus restreinte, agit aussi sur la lignée mégacaryocytaire; et l'IL3 semble, quant à elle, susceptible d'agir sur à peu près toutes les lignées [2]. Une telle redondance pourrait même être à l'origine de certaines dysrégulations.

Le nombre de cellules cibles pour chaque cytokine est donc considérable [3]. Les études sur la structure de ces cytokines ont montré qu'il s'agit le plus souvent d'hétérodimères, dont la chaîne spécifique α est

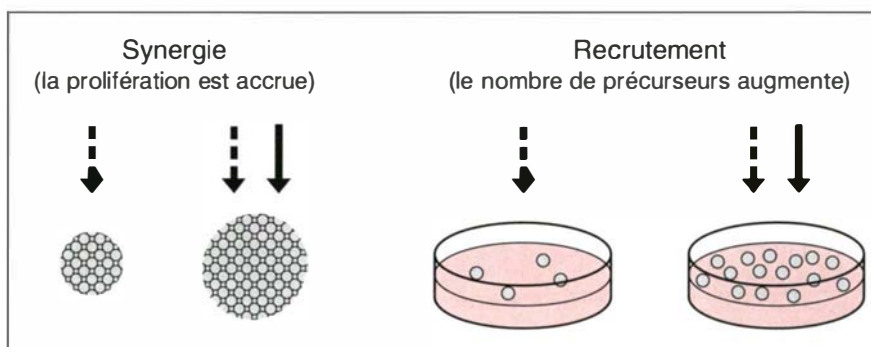


Figure 1. **Mécanismes de l'action combinatoire de deux cytokines.** Quand il y a synergie, deux facteurs, dont chacun présente une activité à l'état isolé, voient leur action amplifiée dans un même clone cellulaire. Quand il y a recrutement, il y a augmentation du nombre de clones, soit que chaque facteur ait une cellule cible différente, soit que certaines cellules aient besoin d'une double signalisation pour pouvoir proliférer. (D'après [7]).

associée à une chaîne β responsable du signal, et que cette chaîne β est la même, ou presque la même, pour différentes cytokines [4]. On expliquerait ainsi le très large spectre d'action, et la redondance. C'est, de plus, au niveau d'une même cellule plus ou moins différenciée qu'existent des récepteurs pour plusieurs cytokines [5, 6]. Les hypothèses d'une hiérarchie d'importance ou d'une action séquentielle des différents facteurs à des étapes successives n'ont bénéficié d'aucune preuve. Dans une perspective d'analyse, on a aussi cherché à supprimer une action régulatrice, soit par des anticorps spécifiques, soit, chez l'animal, par une délétion ou une inactivation du gène correspondant, avec des résultats variables. Certains exemples sont clairs. Des anticorps anti-érythropoïétine inhibent l'érythropoïèse, démontrant là un caractère non redondant. On a aussi pu pro-

voquer, *in vivo*, chez le chien, une granulopénie par l'injection de G-CSF humaine qui entraîne la production chez l'animal d'anticorps neutralisants anti-G-CSF canine. Chez des souris *op/op*, atteintes d'ostéopétrose, la lésion génétique en cause est une mutation insertionnelle du gène *M-CSF*, entraînant une insuffisance de macrophages. Ailleurs, il aura fallu une circonstance particulière pour que soit mise en évidence la spécificité d'une cytokine. Des souris, chez lesquelles a été délété le gène *ILF*, se développent en apparence normalement grâce à l'action pléiotropique d'autres facteurs. Elles sont, cependant, légèrement plus petites, et, surtout, aucune gestation n'est possible chez ces animaux, révélant de façon circonstancielle le caractère nécessaire d'une cytokine apparemment redondante, et dont il faut sans doute dissocier les fonctions.

Une synthèse récente propose, de ces données multiples et parfois déconcertantes, une interprétation originale [7]. En comparant l'action d'une combinaison de facteurs à celle de chacun d'entre eux, on a pu mieux cerner leur rôle individuel. Les analyses de cultures clonales sont dans ce cas particulièrement informatives, car elles permettent d'observer deux phénomènes différents : l'augmentation de taille des colonies, qualifiée de processus de « synergie », et l'augmentation de leur nombre, correspondant à un mécanisme de « recrutement » (figure 1).

Il y aurait recrutement lorsque des cellules souches purifiées sont d'abord stimulées, par une première cytokine, à synthétiser des récepteurs sur lesquels agissent ensuite le (ou les) facteur(s) approprié(s). La synergie entre facteurs, augmentant le nombre de cellules d'une seule colonie, est plus fréquente que le recrutement. Elle correspond à une coopération au niveau des récepteurs ou des voies de signalisation (*m/s n° 2, vol. 10, p. 202*). En fait, les phénomènes conduisant au recrutement ou à la synergie entraînés par une combinaison de cytokines sont intriqués [8-10]. Par exemple, les cytokines G-CSF et SCF semblent capables d'entraîner une augmentation du nombre des cellules progénitrices des différentes lignées hématopoïétiques, *ex vivo* et, probablement, *in vivo*. Un (ou des) autre(s) facteur(s) agiront alors pour amplifier spécifiquement les précurseurs d'un type cellulaire, puis pour provoquer leur maturation. Le recrutement des cellules souches serait toujours le résultat de co-stimulations par plusieurs facteurs, alors que des cytokines individuelles pourraient provoquer la différenciation de lignées particulières. C'est ainsi que les souris porteuses de la mutation *W* (déficientes en c-Kit, récepteur du SCF) et *steel* (déficientes en SCF) (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1016*), répondent extrêmement mal au G-CSF seul [11], peu actif en l'absence de SCF.

Des coopérations de cytokines pourraient aussi être nécessaires pour

agir sur l'hématopoïèse en différents sites. Ainsi les traitements par une seule cytokine, souvent utilisés aujourd'hui, devraient être remplacés, à mesure que l'on connaîtra mieux leur action combinée, par des combinaisons de facteurs permettant d'augmenter la réponse biologique pour des doses moindres, et donc, avec des effets secondaires atténués [12]. C'est donc une régulation subtile et encore mal connue, plus qu'une redondance, qui caractérise l'action des cytokines aux différentes étapes de l'hématopoïèse.

D.L.

1. Wendling F, Tambourin P. La superfamille des récepteurs des cytokines et l'oncogène v-mpl. *médecine/sciences* 1991; 7: 569-77.
2. Metcalf D. Hemopoietic regulators. *Trends Biochem Sci* 1992; 17: 286-9.
3. Metcalf D, Nicola NA, Gearing DP. Effects of injected leukemia inhibitory factor on hematopoietic and other tissues in mice. *Blood* 1990; 76: 50-6.
4. Miyajima A. Molecular structure of the IL3, GM-CSF and IL5 receptors. *Int J Cell Cloning* 1992; 10: 126-34.
5. Walker F, Nicola NA, Metcalf D, Burgess AW. Hierarchical down-regulation of hemopoietic growth factor receptors. *Cell* 1985; 43: 269-76.
6. Jacobsen SE, Ruscetti FW, Dubois CM, Wine J, Keller JR. Induction of colony-stimulating factor receptor expression on hematopoietic progenitor cells: proposed mechanism for growth factor synergism. *Blood* 1992; 80: 678-87.
7. Metcalf D. Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety? *Blood* 1993; 82: 3515-23.
8. Metcalf D. The molecular control of cell division, differentiation, commitment and maturation of haemopoetic cells. *Nature* 1989; 339: 27-30.
9. McNiece IK, Langley K, Zsebo KM. Recombinant human stem cell factor (rhSCF) synergises with GM-CSF, G-CSF, IL3 and Epo to stimulate human progenitor cells of myeloid and erythroid lineages. *Exp Hematol* 1991; 19: 226-31.
10. Metcalf D, Nicola NA. Direct proliferative actions of stem cell factors on murine bone marrow cells *in vitro*. Effects of combination with colony-stimulating factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6239-43.
11. Cynshi O, Satoh K, Shimonaka Y, Hattori K, Nomura H, Imai N, Hirashima K. Reduced response to granulocyte colony-stimulating factor in *W/W^v* and *Sl/Sl^d* mice. *Leukemia* 1991; 5: 75-7.
12. Maekawa T, Metcalf D, Gearing DP. Enhanced suppression of human myeloid leukemic cell lines by combinations of IL6, LIF, GM-CSF and G-CSF. *Int J Cancer* 1989; 45: 353-8.