

Edouard Potworowski  
Jean-François Bach

## Vers un *thymus artificiel?*

*Dans le thymus, les lymphocytes sont « éduqués » et achèvent leur maturation au contact d'un environnement de cellules qui produisent divers facteurs. Le répertoire de ces facteurs est-il à notre portée? Grâce à ces facteurs, pourra-t-on manipuler le lymphocyte T, cellule centrale de la réaction immunitaire?*

### Le microenvironnement thymique

On sait depuis un quart de siècle que le thymus est l'organe « éducateur » des lymphocytes T : des cellules souches y entrent et des lymphocytes T immunocompétents en sortent. Ce qui se passe exactement dans cette « boîte noire » est toutefois encore sujet à controverse. Il est clair que l'hormone thymique, sécrétée par les cellules épithéliales, joue un rôle capital dans l'acquisition de l'immunocompétence [1]. Toutefois, il est tout aussi évident que le « microenvironnement », dans un sens beaucoup plus large, est impliqué et qu'un contact direct entre cellules lymphoïdes et cellules épithéliales est indispensable. Par ailleurs, on s'est très vite rendu compte que les lymphocytes T ne sont pas une population homogène et que c'est vraisemblablement le microenvironnement thymique qui est responsable de l'induction de sous-populations à fonctions diverses et du maintien de l'équilibre entre celles-ci, c'est-à-dire de l'homéostasie immunitaire.

Le microenvironnement thymique, lui non plus, n'est pas homogène : plusieurs hormones thymiques ont été isolées, caractérisées, synthétisées et localisées dans des cellules épithéliales distinctes [2]. De plus, plusieurs molécules présentes à la surface des cellules épithéliales ont été identifiées et sont très probablement impliquées dans la transmission de signaux aux cellules lymphoïdes adjacentes; citons les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, et les antigènes Ia [3], soupçonnés d'induire la restriction H-2 chez les souris [4], ainsi qu'une glycoprotéine spécifique des cellules épithéliales de la medulla [5]. Des antigènes spécifiques des diverses cellules épithéliales (médullaires et corticales) ont

récemment été mis en évidence [6] et l'on peut prévoir que l'étape suivante consistera à établir une relation entre ces molécules structurales et leur fonction vis-à-vis les cellules lymphocytaires.

### Le thymus artificiel : besoin et caractéristique

En règle générale, les maladies du thymus se caractérisent soit par une immunodéficience (totale ou partielle), soit par un déséquilibre des sous-populations de lymphocytes T. Deux types de thérapies ont été appliquées pour y remédier : l'administration d'hormones thymiques, on la greffe thymique. Dans un cas comme dans l'autre, on observe souvent une amélioration plus ou moins transitoire de l'état immunitaire du patient. Il reste toutefois une grosse part d'arbitraire dans ces traitements. La greffe thymique allogénique présente un problème supplémentaire : elle est souvent rapidement résorbée, probablement suite à un rejet. Il est donc d'importance capitale de déterminer, dans un premier temps, quelle est la relation fonctionnelle entre d'une part les diverses molécules inductrices du microenvironnement thymique et d'autre part le type de lymphocyte T induit. Lorsqu'une telle relation aura été établie, on pourra alors administrer à un patient un cocktail d'inducteurs dans des proportions qui correspondent au genre de réponse immunitaire que l'on veut soit rétablir, soit augmenter. Un receveur de greffe rénale, par exemple, aura plutôt besoin de cellules suppressives alors qu'un cancéreux, lui, bénéficierait plutôt d'un surplus de cellules cytotoxiques. Pour pouvoir en arriver à bâtir ces thymus artificiels faits sur mesure, il faudra résoudre un nombre important de problèmes. Une meilleure connaissance de la

## RÉFÉRENCES

1. Bach JF, Thymic hormones. *Int J Immunopharmacol* 1979; 1: 277-85.
2. Hirokawa K, McClure JE, Goldstein AL. Age-related changes in localization of thymosin in the human thymus. *Thymus* 1982; 4: 19-29.
3. Van Ewijk W, Rose RV, Weissman IL. Distribution of H-2 microenvironments in the mouse thymus. *J Histochem Cytochem* 1980; 28: 1089-99.
4. Zinkernagel RM. Restriction specificity of virus-specific cytotoxic T-cells from thymectomized irradiated bone-marrow chimeras reconstituted with thymic grafts. *Thymus* 1981; 2: 321-7.
5. Potworowski EF, Pyke KW, Brodniewicz-Proba T, Zelechowska M. TMF, a thymic epithelial glycoprotein: chemotaxis of hematopoietic precursor cells. In: Klaus GGB, ed. *Microenvironments in the Lymphoid System*. New York: Plenum press, 1985: 683-91.
6. Van Vliet E, Melis M, Van Ewijk W. Monoclonal antibodies to stromal cell types of the mouse thymus. *Eur J Immunol* 1984; 14: 524-9.
7. Thomas Y, Rogozinski L, Irigoyen OH, et al. Functional analysis of human T cell subsets defined by monoclonal antibodies. V. Suppressor cells without the activated OKT4<sup>+</sup> population belong to a distinct subset. *J Immunol* 1982; 128: 1386-90.
8. Goldstein G. Thymopoietin and immunoregulation. In: Beers RF Jr, Basset EG, ed. *Polypeptide Hormones. 12th Miles International Symposium*. New York: Raven Press, 1980: 459.
9. Bach JF. Thymulin (FTS-Zn). In: Bach JF, ed. *Thymic Hormone*. Londres: Saunders, 1983; 133.
10. Bach JF, Papiernik M. Cellular and molecular signals and T cell differentiation. In: *Haemopoietic and Lymphoid Differentiation. Ciba Foundation Symposium 84*. Londres: Pittman Medical, 1981: 215.

structure des facteurs et de leurs interactions devra être obtenue avant que l'on puisse les utiliser — voire les synthétiser. On devra également déterminer la présentation optimale des facteurs thymiques (solubles et membranaires), compte tenu de leur demi-vie, de leur accessibilité aux cellules cibles, etc.

L'utilisation du thymus artificiel ne se fera peut-être pas demain, mais nos connaissances actuelles et les progrès de la biotechnologie nous forcent non plus à rêver, mais bien à planifier.

### Edouard Potworowski

Professeur au centre de recherche en immunologie, Institut Armand-Frappier, 531, boulevard des Prairies, Laval, Québec, Canada H7N4Z3

### Réponse...

L'idée d'Édouard Potworowski de stimuler « à la carte » les différentes sous-populations de cellules T est attrayante. Elle s'appuie sur la notion désormais bien établie de l'hétérogénéité des cellules T, dont des populations physiquement différentes assureraient les principales fonctions dévolues au thymus. Dans la mesure où les hormones produites par l'épithélium représentent un élément primordial de la différenciation intra-thymique, il est logique d'envisager d'administrer ces hormones dans le but de promouvoir la maturation des différentes sous-populations dont les fonctions peuvent s'avérer utiles dans diverses maladies. Il est très possible, comme le suggère Édouard Potworowski, que des hormones différentes stimulent chaque sous-population et l'induction sélective d'une population pourrait alors effectivement être envisagée.

Bien que ce schéma me paraisse séduisant à plusieurs titres, il me semble utile de souligner certaines difficultés:

- L'individualisation des sous-populations lymphocytaires T n'est peut-être pas aussi claire qu'on avait pu le croire il y a quelques années. L'existence même des cellules T suppressives a été remise en ques-

tion quand on s'est aperçu à la lecture de la séquence nucléotidique du complexe majeur d'histocompatibilité qu'il n'y avait pas de place pour le gène I-J supposé contrôler la fonction T suppressive. En outre, même si je tendrais personnellement à accepter la réalité des cellules T suppressives, il existe des circuits subtils de régulation de la suppression T impliquant d'autres sous-populations de cellules T, y compris les cellules T<sub>4</sub><sup>+</sup> auxiliaires, dites alors inductrices [7]. Enfin, rappelons qu'aucun marqueur valable n'a permis de distinguer les cellules T suppressives des cellules T cytotoxiques.

- Certaines hormones thymiques, notamment la thymopoïétine [8] et la thymuline [9], parfaitement caractérisées et utilisées sous forme synthétique, peuvent stimuler, selon le receveur, selon le modèle expérimental considéré et surtout selon la dose, les cellules T auxiliaires et/ou les cellules T suppressives. S'il existe des récepteurs pour la thymuline sur les principales catégories de cellules T, les cellules T suppressives sont préférentiellement stimulées à forte dose : il faut donc jouer autant sur la posologie que sur la nature de l'hormone inductrice, comme le suggère Édouard Potworowski.

- Enfin, il est peut-être insuffisant de se limiter aux hormones thymiques et aux protéines membranaires des cellules épithéliales thymiques [10]. Il existe d'autres signaux de différenciation thymique, en particulier l'interleukine 1 (produite par les cellules interdigitées), l'interleukine 2 (produite par les cellules T) et les prostaglandines. On peut imaginer que ces produits pourraient contribuer à promouvoir la différenciation complète des cellules T, en admettant que celles-ci aient acquis leur répertoire de reconnaissance au contact du compartiment non lymphoïde du thymus (cellules épithéliales ou interdigitées).

### Jean-François Bach

Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75730 Paris Cedex 15.