



**HAL**  
open science

## Les rétrovirus endogènes : un rôle clé dans la programmation des lymphocytes T CD4

Véronique Adoue, Olivier Joffre

► **To cite this version:**

Véronique Adoue, Olivier Joffre. Les rétrovirus endogènes : un rôle clé dans la programmation des lymphocytes T CD4. *Médecine/Sciences*, 2020, 36 (3), pp.253-260. 10.1051/medsci/2020022 . hal-03015778

**HAL Id: hal-03015778**

**<https://hal.science/hal-03015778>**

Submitted on 15 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

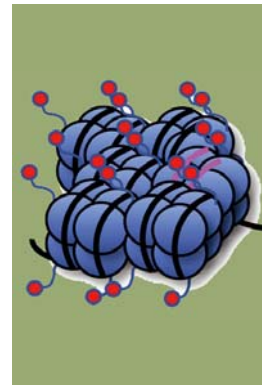
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

► Les lymphocytes T CD4 jouent un rôle clé dans le maintien de l'intégrité de l'organisme contre les dangers endogènes et exogènes. Ces cellules représentent donc un espoir thérapeutique majeur dans de nombreuses situations physiopathologiques. Dans cette synthèse, nous discuterons des mécanismes moléculaires qui définissent l'identité et les fonctions de ces cellules en réponse aux signaux de l'environnement. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux voies épigénétiques qui coordonnent leur différenciation et leur plasticité. Des données récentes de la littérature suggèrent qu'elles pourraient agir en régulant l'activité de séquences dérivées de rétrovirus endogènes qui auraient été cooptées en modules *cis*-régulateurs de gènes pour le bénéfice de l'hôte. ◀

## Les rétrovirus endogènes

### Un rôle clé dans la programmation des lymphocytes T CD4

Véronique Adoue, Olivier Joffre



Centre de Physiopathologie  
Toulouse Purpan,  
Inserm U1043 - BP 3028,  
31024 Toulouse Cedex 3, France.  
[olivier.joffre@inserm.fr](mailto:olivier.joffre@inserm.fr)

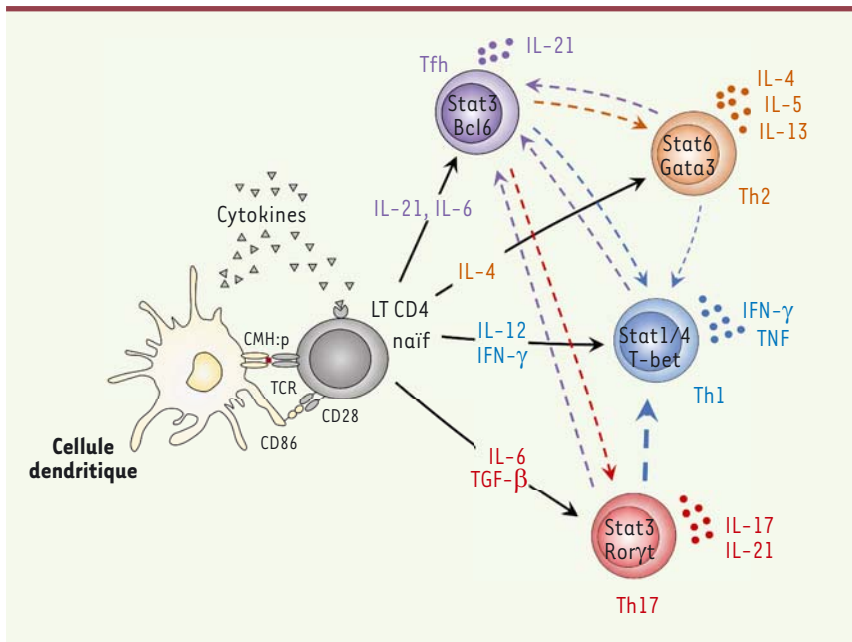
lysine 9, et aux éléments génomiques impliqués dans ces processus. Nous envisagerons enfin comment les découvertes récentes pourraient se traduire en avancées thérapeutiques dans un avenir proche.

#### Activation et différenciation des lymphocytes T CD4

Les lymphocytes T CD4 sont des cellules immunitaires extrêmement efficaces pour protéger l'organisme contre les dangers exogènes, tels que les virus, les bactéries ou les parasites. De nombreuses données de la littérature montrent aussi que ces cellules ont un rôle clé dans le processus d'immunosurveillance qui limite l'apparition et le développement de tumeurs [1]. Leur manipulation est donc porteuse d'immenses espoirs en clinique humaine, notamment en oncologie et dans le domaine des maladies infectieuses. L'efficacité des lymphocytes T CD4 dépend de leur capacité à adapter leur phénotype et leurs fonctions au type de danger détecté par les cellules de l'immunité innée. Selon la nature de la menace, les cellules présentes dans les tissus lésés émettent en effet des signaux moléculaires différents qui engagent les lymphocytes T CD4 naïfs dans des lignages fonctionnellement distincts appelés *T helper* (Th) [2,3]. Nous allons ici discuter des mécanismes moléculaires qui contrôlent l'activation, la différenciation et la plasticité des lymphocytes T. Nous nous intéresserons tout d'abord aux voies de régulation épigénétiques dépendant de la marque H3K9me3, qui correspond à la triméthylation de l'histone H3 sur sa

Les lymphocytes T CD4 sont donc des cellules extrêmement plastiques, capables d'ajuster qualitativement et quantitativement leur programmation afin de délivrer une réponse adaptée au danger détecté. Lors d'une infection par un agent pathogène intracellulaire, l'IFN- $\gamma$  (interféron- $\gamma$ ) et l'IL(interleukine)-12 produits notamment par les cellules de l'immunité innée, coordonnent par exemple un programme développemental qui aboutit à la différenciation des lymphocytes en cellules Th1, notamment caractérisées par l'expression du facteur de transcription T-bet et par la production d'IFN- $\gamma$  (Figure 1). En revanche, si un helminthe (vers parasite intestinal) pénètre dans l'organisme, les lymphocytes T CD4 spécifiques de ce pathogène se différencieront vers un phénotype Th2. Ils exprimeront alors GATA-3 et produiront des quantités importantes d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13.

Quel que soit le lignage T *helper* considéré, la différenciation des lymphocytes T CD4 obéit à un même schéma (Figure 1). Leur activation initiale nécessite l'intégration de trois types de signaux [4,5]. Le signal antigénique, exposé sous la forme de complexes entre les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et des peptides provenant du pathogène à la surface des cellules dendritiques (DC), garantit la spécificité de la réponse immunitaire. Il est détecté par les lymphocytes T grâce à leur récepteur de l'antigène (*T Cell Receptor*, TCR). Le deuxième signal, dit « de co-stimulation », implique l'interaction entre les molécules CD28 et CD80 ou CD86, exprimées respec-



**Figure 1. Hétérogénéité et plasticité du compartiment T CD4.** L'intégration du signal antigénique (CMH:p/TCR), du signal de co-stimulation (CD86/CD28) et du signal polarisant (cytokines) permet au lymphocyte T CD4 naïf de se différencier vers le phénotype T helper (Th) adapté au danger (seules les principales populations de Th sont représentées). Lors de leur différenciation, les lymphocytes T perdent en potentialité mais conservent une certaine plasticité, variable selon les lignages. Ces processus d'engagement, de détermination et de plasticité cellulaire sont sous le contrôle de mécanismes de régulation épigénétique, à l'interface entre l'environnement et le génome (adaptée de [3]).

tivement à la membrane des lymphocytes T et des DC. Il a notamment un rôle clé dans la survie cellulaire et la régulation du métabolisme énergétique. Le troisième signal prend souvent la forme de cytokines sécrétées par les cellules dendritiques ou par des cellules tierces. Il est qualifié de polarisant car il instruit le choix du lignage de la cellule. Ce sont donc les facteurs de transcription mobilisés en aval des récepteurs des cytokines qui vont conférer la spécificité de programmation à chaque lignage T helper.

La plupart des récepteurs des cytokines impliqués dans la programmation des lymphocytes T CD4 activent des événements de signalisation qui aboutissent à l'activation des protéines STAT (*signal transducer and activator of transcription*) [6]. C'est notamment le cas des récepteurs de l'IL-12 et de l'IFN- $\gamma$  qui coordonnent l'engagement des lymphocytes T naïfs dans le lignage Th1 en mobilisant respectivement STAT-4 et STAT-1. Une fois activés par les tyrosines kinases JAK (*Janus kinase*), ces facteurs de transcription vont rejoindre le noyau afin d'induire l'expression du *master regulator* spécifique du lignage (e.g. T-bet, pour le lignage Th1 ; GATA-3, pour le phénotype Th2) et d'initier l'expression des cytokines effectrices [6]. Sous l'effet du *master regulator* et des protéines STAT mobilisées par les cytokines sécrétées par les lymphocytes T et les cellules du microenvironnement, un ensemble restreint de facteurs de transcription se met en place. C'est ce réseau de régulateurs transcriptionnels qui coordonne de façon dynamique le programme développemental qui permettra *in fine* aux lymphocytes T d'acquies des fonctions effectrices propres au lignage, et adaptées à l'éradication du danger.

Une fois différenciés, et selon le contexte physiopathologique, les lymphocytes T helper vont devoir transmettre leur programmation à leur descendance sur de multiples cycles de division, notamment lors de la phase d'expansion clonale qui permet à une cellule spécifique d'un danger de générer des millions de cellules filles identiques et de même spécificité. Conserver la programmation établie lors de

l'activation initiale est aussi nécessaire pour que les lymphocytes T mémoires puissent garantir une protection efficace de l'organisme à long terme, même dans un environnement cytokinique différent. En théorie, le répertoire de facteurs de transcription mobilisé lors de l'étape d'activation par les cellules dendritiques devrait être suffisant pour définir et maintenir l'identité des lymphocytes T helper. Les boucles de retrocontrôle positif qui se mettent en place permettent en effet à ces molécules d'être exprimées de façon stable, à travers les cycles de division cellulaire. En réalité, l'activité des facteurs de transcription est fortement conditionnée par le contexte nucléaire dans lequel ils agissent. Leur recrutement sur les régions *cis*-régulatrices des locus d'intérêt, tels que les promoteurs ou les *enhancers*, s'accompagne d'un remodelage massif mais ciblé de la chromatine. Cette réorganisation a un impact immédiat sur l'activité des autres facteurs de transcription et conditionne, à plus long terme, la réponse de la cellule aux signaux environnementaux. Ce remodelage épigénétique, initié par les facteurs de transcription et orchestré par des acteurs moléculaires qui restent encore largement à identifier, joue un rôle clé dans la biologie des lymphocytes T CD4 [2,7]. En rendant accessibles les locus spécifiques du lignage aux facteurs *trans*, il permet, par exemple, une forte expression des gènes d'intérêt tels que ceux qui codent les cytokines effectrices. À l'inverse, les facteurs de transcription mobilisés vont aussi verrouiller des locus propres aux phénotypes alternatifs. Ces mécanismes de répression génique ont un rôle causal dans la définition de l'identité des lymphocytes T [7-10]. Ceci explique



pourquoi ces mécanismes de régulation épigénétique sont aujourd'hui l'objet de beaucoup d'attention. Mieux les caractériser pourrait en effet permettre d'identifier des molécules chromatinienne sur lesquelles agir afin de stimuler la génération de lymphocytes T mémoires dans un contexte vaccinal. Dans des situations physiopathologiques dans lesquelles la plasticité des lymphocytes T est délétère pour l'organisme, comme lorsque l'environnement tumoral désarme les lymphocytes Th1 censés éradiquer la tumeur, caractériser les voies de régulation épigénétique qui contrôlent l'ouverture et la fermeture de la chromatine au niveau des gènes spécifiques des cellules T *helper* devrait aussi permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques qui permettront de restaurer une immunité protectrice. Pour des raisons fondamentales et dans un but thérapeutique, il est donc aujourd'hui nécessaire de caractériser les voies moléculaires qui contrôlent la biologie des lymphocytes T au niveau de la chromatine.

### Régulation épigénétique de l'expression génique

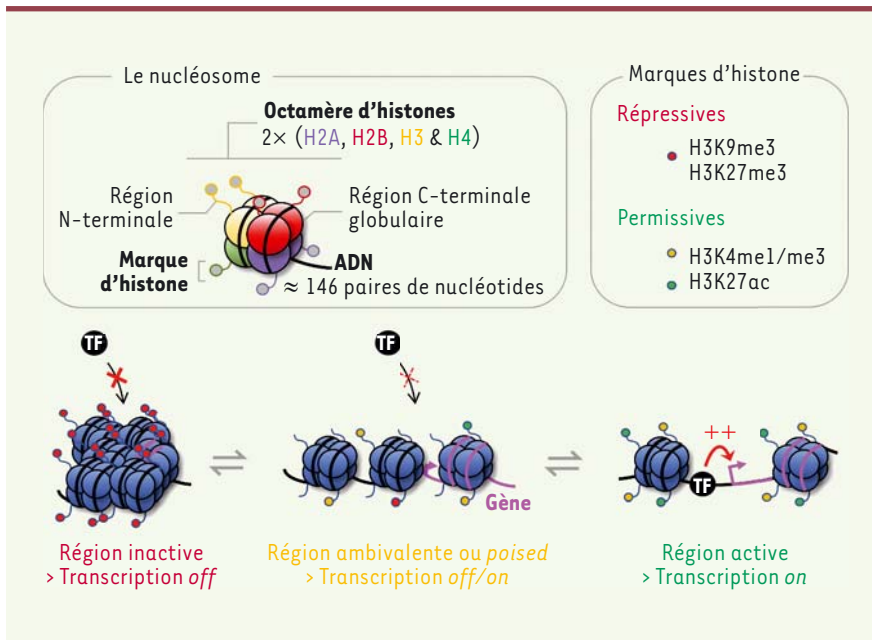
Le génome nucléaire humain, long d'environ deux mètres, ne se trouve jamais sous forme d'ADN nu à l'intérieur des cellules. Il est organisé et compacté dans leurs noyaux par de petites protéines basiques, les histones, qui ont une masse moléculaire d'environ 15 kDa et qui sont phylogénétiquement très conservées. L'ensemble ADN et histones forme la chromatine dont l'unité de base est le nucléosome [11] (→). Deux copies des histones H2A, H2B, H3 et H4 s'associent pour en former le cœur protéique autour duquel s'enroule le brin d'ADN sur une longueur d'environ 146 paires de nucléotides (Figure 2). Chez les eucaryotes, le nucléosome correspond au premier niveau de compaction de l'information génétique nucléaire. À ce stade, la chromatine prend la forme d'un collier de perles de onze nanomètres de diamètre, les nucléosomes étant reliés entre eux par de l'ADN de liaison. C'est sous cette forme de chromatine ouverte, appelée euchromatine, que se trouve les locus contenant les gènes exprimés par chaque cellule (Figure 2). Les régions du génome contenant des gènes qui leur sont inutiles, car appartenant par exemple à un autre lignage, sont compactées sous forme de fibres pouvant atteindre plusieurs centaines de nanomètres, ce qui permet de prévenir le recrutement de protéines *trans*-activatrices et d'inhiber ainsi l'expression génique. Cette chromatine compacte, qui peut éventuellement être déverrouillée, prend le nom d'hétérochromatine facultative. Entre ces deux situations extrêmes, de nombreux locus existent sous une forme ambivalente (*poised*), prêts à être mobilisés, ou au contraire verrouillés, selon les informations environnementales qui seront reçues et intégrées par la cellule (Figure 2). C'est notamment le cas des gènes qui codent les cytokines et les *master regulators* des différents lignages T *helper* dans les lymphocytes T naïfs. Le gène *Ifng*, qui code l'IFN- $\gamma$  caractéristique du lignage Th1, sera par exemple complètement ouvert et relâché si la cellule se différencie dans ce lignage, ou, au contraire, compacté sous forme d'hétérochromatine facultative si elle s'engage dans le lignage antagoniste Th2 [7-9,12].

(→) Voir la Synthèse de A. Bertin et S. Mangenot, *m/s* n° 8-9, août-septembre 2008, page 715

Les mécanismes de régulation qui contrôlent la compaction et le relâchement de la chromatine, et donc l'expression des gènes, impliquent le dépôt sur l'ADN et les histones de marques épigénétiques qui, bien que réversibles, sont transmissibles au cours des divisions cellulaires. Ce marquage est catalysé par différents types d'enzymes regroupées sous le nom de *chromatin writers*. À quelques rares exceptions près, leur positionnement sur la chromatine n'a pas d'effet biologique *per se*. Ces marques servent de point d'ancrage à des *chromatin readers* qui permettent l'assemblage de complexes protéiques multimériques qui, une fois échafaudés, modifient la composition, la structure et la fonction de la chromatine. Selon la marque épigénétique, sa localisation sur le génome, et le contexte chromatinien environnant, des complexes différents sont assemblés. Ceci explique que certaines marques, qualifiées de « permissives », sont associées à des effets positifs sur l'expression génique alors que d'autres, présentées comme « répressives », sont impliquées dans la répression de la transcription. Les marques épigénétiques ciblent les deux composantes principales de la chromatine, l'ADN et les histones.

La méthylation de l'ADN consiste en l'ajout d'un groupement méthyl sur le carbone 5 d'un résidu cytosine dans un contexte de di-nucléotide CpG, par une ADN méthyltransférase (DNMT) [13]. Lorsqu'elle affecte des régions *cis*-régulatrices, elle est de façon quasi-systématique associée à la répression de la transcription. Les cytosines méthylées peuvent directement interférer avec le recrutement de facteurs de transcription, servir de point d'ancrage à des *methyl-CpG-binding proteins* (MBP) qui entrent en compétition avec des molécules *trans*-activatrices, ou permettre le recrutement de complexes multimériques qui vont catalyser la déposition et la propagation d'autres marques répressives et la compaction de la chromatine [13]. La méthylation de l'ADN, lorsqu'elle est présente sur le corps des gènes, a également été associée à des régions actives d'un point de vue transcriptionnel et à l'épissage alternatif.

Les modifications post-traductionnelles covalentes des histones sont des marques épigénétiques qui jouent aussi un rôle majeur dans la régulation dynamique de l'expression génique. Les quatre histones de cœur sont des protéines riches en résidus lysine et arginine, des acides aminés basiques dont la charge positive permet une interaction avec les groupements phosphate de l'ADN chargés négativement. Elles possèdent un domaine carboxy-terminal globulaire très conservé contenant un domaine *histone fold* qui permet leur hétérodimérisation. Leur extrémité amino-terminale, plus variable et dépourvue de structure secondaire, s'expose à la surface du nucléosome. C'est elle qui est la cible de la plupart des



**Figure 2.** La régulation de l'expression génique dépend de mécanismes épigénétiques qui modifient la composition et la structure de la chromatine. Le nucléosome, qui constitue l'unité de base de la chromatine, est constitué d'un octamère d'histones autour duquel s'enroule le filament d'ADN. Selon les informations intégrées par la cellule, et selon le locus sur lequel elles sont présentes, ces structures sont compactées afin de prévenir le recrutement des facteurs de transcription (TF) et donc l'expression génique, ou, à l'inverse, déplacées et relâchées pour permettre l'initiation ou l'amplification de la transcription. Des voies épigénétiques complexes, impliquant différentes modifications des régions amino-terminales des histones, contrôlent ces processus.

modifications post-traductionnelles susceptibles de modifier la charge de l'histone, les interactions protéine/ADN et protéine/protéine. Les acides aminés les plus soumis à modifications, qui incluent l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation, la SUMOylation et l'ubiquitination, sont les résidus lysine, arginine, sérine et thréonine. Au cours des dix dernières années, de nombreux travaux ont notamment documenté un rôle clé pour l'acétylation et la méthylation des lysines.

L'acétylation des lysines par les histones acétyltransférases (HAT) concerne principalement les résidus présents au niveau des extrémités amino-terminales des histones H3 et H4. Elle est systématiquement associée à des locus dont la transcription est active et elle a deux conséquences principales. Elle aboutit tout d'abord à la neutralisation de la charge positive de l'acide aminé, ce qui favorise le recrutement de la machinerie de transcription en diminuant l'interaction électrostatique entre le filament d'ADN et les histones. L'acétylation des lysines permet aussi le recrutement de protéines à bromodomaine (e.g. HAT, co-activateurs de la transcription) qui auront un effet positif sur l'expression génique.

Les conséquences de la méthylation des lysines sur les fonctions du génome sont beaucoup moins stéréotypées. En effet, selon le résidu et l'histone ciblés, le nombre de groupements méthyl ajoutés et la localisation de l'histone sur le génome, la méthylation peut être associée à une régulation positive ou négative de l'expression génique. La triméthylation de la lysine 4 de l'histone 3 (H3K4me3) est, par exemple, retrouvée au niveau des promoteurs actifs où elle est impliquée dans l'assemblage du complexe de pré-initiation de la transcription [14]. La monométhylation du même résidu (H3K4me1) est une marque caractéristique non pas des promoteurs mais des *enhancers* actifs (H3K27ac<sup>+</sup>) et *poised* (H3K27ac<sup>-</sup>), c'est-à-dire en pause mais prêts à être activés ou réprimés selon les signaux reçus par la cellule (Figure 2). Les *enhancers* réprimés sont dépourvus d'H3K4me1, mais sont par contre enrichis en H3K27me3, une marque catalysée par

l'histone méthyltransférase Ezh2 (*enhancer of zeste homolog 2*) qui fait partie du complexe répresseur PRC2 (*polycomb repressive complex 2*).

La marque H3K9me3 est elle-même extrêmement versatile [15]. Elle a été historiquement associée à la formation de l'hétérochromatine constitutive [16,17], c'est-à-dire aux régions péri-centromériques et télomériques du génome, pauvres en gènes codants, riches en éléments répétés, et dont la chromatine est condensée dans toutes les cellules et à toutes les étapes du cycle cellulaire. Elle a depuis été impliquée dans la régulation positive et négative de l'expression génique. H3K9me3 permet notamment la répression de promoteurs de gènes codant des régulateurs développementaux et le maintien de la pluripotence des cellules souches embryonnaires [18]. Chez l'adulte, la répression de l'expression génique dépendant de H3K9me3 dans l'euchromatine et l'hétérochromatine facultative est également nécessaire pour définir et maintenir l'identité cellulaire [8,9,19]. Cependant, H3K9me3 peut également être retrouvée sur le corps des gènes transcriptionnellement actifs où elle serait impliquée dans l'élongation de la transcription et l'épissage alternatif [20,21]. Cette marque, extrêmement versatile, régule donc de nombreuses fonctions du génome. Son rôle dans la biologie des lymphocytes T CD4 commence juste à être révélé.

### **H3K9me3 joue un rôle clé dans la différenciation et la stabilité des lymphocytes T**

La marque H3K9me3 peut être déposée par différentes lysine méthyltransférases, notamment celles de la



famille SUV39H (*histone-lysine N-methyltransferase*) qui inclue SUV39H1, SUV39H2 et SETDB1. Bien que SUV39H1 et SUV39H2 aient initialement été associées à l'échafaudage de l'hétérochromatine constitutive [17], des travaux récents ont mis en évidence un rôle de SUV39H1 dans la régulation de l'expression génique dans les lymphocytes T (Tableau 1). Dans les lymphocytes Th2, la voie épigénétique SUV39H1/H3K9me3 réprime le promoteur du gène *Ifng* et est ainsi impliquée dans la stabilité du lignage Th2 [8,22] (→).

(→) Voir la Nouvelle de E. Zueva, m/s n° 12, décembre 2012, page 1032

L'importance fonctionnelle de cette voie a également été décrite récemment dans la différenciation des lymphocytes T CD8 effecteurs et mémoires [23]. Il a notamment été montré que SUV39H1 est nécessaire à la répression des gènes associés à la mémoire immunologique dans les lymphocytes T CD8 activés qui s'engagent dans le lignage effecteur. Tout comme SUV39H1 et SUV39H2, SETDB1 (*SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1*) a aussi été impliquée dans l'assemblage de l'hétérochromatine constitutive et dans la régulation dynamique de l'expression génique dans différents types cellulaires incluant les cellules T [9,24-26] (Tableau 1). Dans les lymphocytes Th17, la voie de co-stimulation dépendante d'OX40 induit par exemple le recrutement de SETDB1 sur le locus *Il17* ce qui aboutit à sa répression [26]. Notre équipe a aussi récemment documenté un rôle clé pour cette enzyme dans la biologie des lymphocytes Th1 et Th2, notamment via la répression de rétrovirus endogènes (ERV) qui auraient, au cours de l'évolution, été cooptés en modules *cis*-régulateurs de gènes Th1 [9].

### L'axe SETDB1/H3K9me3 contrôle l'identité des lymphocytes Th2 en réprimant des rétrovirus endogènes cooptés en modules *cis*-régulateurs des gènes Th1

Les séquences dérivées de rétrovirus endogènes représentent près de 10 % du patrimoine génétique de l'homme et de la souris. Elles correspondent à des vestiges de génomes rétroviraux dont l'activité de transposition, potentiellement dangereuse, a dû être réprimée par les cellules hôtes à l'aide de mécanismes épigénétiques impliquant la méthylation de l'ADN et la marque H3K9me3 [27-29]. Au fur et à mesure de leur découverte, les ERV ont été classés et nommés en fonction du rétrovirus exogène dont ils sont le plus proches. Chez l'homme, ils ont ainsi été répartis en trois classes selon leur lien de parenté avec les gammarétrovirus (classe I), les bêtarétrovirus (classe II) ou les spumavirus (classe III). Il est également commun qu'une ou deux lettres ai(en)t été ajoutée(s) au début de leur nom, pour indiquer l'espèce dans laquelle ils ont initialement été identifiés. Les HERV et MuERV ont, par exemple, été respectivement décrits pour la première fois chez l'homme et la souris. Le génome des ERV est essentiellement constitué des gènes *gag* (protéine d'encapsidation), *pol* (transcriptase inverse) et *env* (protéine d'enveloppe), qui codent des protéines essentielles à la réplication virale. Leur expression est régulée par des séquences LTR (*long terminal repeats*), généralement dupliquées aux extrémités des séquences codantes et comprenant des régions initiatrices et régulatrices de la transcription [30].

Les ERV, comme les autres éléments transposables, n'ont pas seulement représenté un danger pour nos organismes. Ils ont également été de formidables moteurs de l'évolution. Des études récentes suggèrent en effet que ces éléments génomiques ont été détournés en modules *cis*-régulateurs pour le bénéfice de l'hôte. Ils auraient notamment un rôle clé dans la régulation de réseaux géniques impliqués dans la protection de l'organisme contre les agents pathogènes [9,30-34]. Au cours de l'évolution, les gènes codant les protéines virales ont été excisés du génome par recombinaison homologue entre les séquences LTR qui les flanquent. Les LTR « solo » ainsi générés représentent aujourd'hui 90 % des séquences dérivées d'ERV chez l'homme [30,35]. Ce sont ces séquences, de par leur capacité intrinsèque à recruter des facteurs de transcription, qui ont largement été cooptées en éléments *cis*-régulateurs de l'expression des gènes. Il est par exemple estimé que 20 % des sites de fixation pour de nombreux facteurs de transcription tels que p53, OCT4, SOX2, et NANOG dérivent de LTR solo chez l'homme comme chez la souris. La présence de sites d'épissage donneur, conservés dans certaines classes d'ERV ou générés par mutation, a aussi probablement contribué à leur cooptation en tant que promoteurs alternatifs. C'est le cas par exemple de la séquence consensus de l'ERV MaLR (*mammalian apparent retrotransposon*) qui contient un site d'épissage donneur à l'origine de nombreux transcrits chimériques dans les oocytes de souris [36].

Comment expliquer que les séquences LTR aient ainsi pu échapper aux mécanismes de répression épigénétique visant à réprimer les ERV ? Comme indiqué ci-dessus, les données de la littérature obtenues au cours de la dernière décennie, notamment dans les cellules souches embryonnaires, suggèrent que la répression des ERV dépend en grande partie de mécanismes moléculaires impliquant la méthylation de l'ADN et la déposition de la marque épigénétique H3K9me3 par la lysine méthyltransférase SETDB1. Cette enzyme serait ciblée sur les ERV par des protéines à doigts de zinc et à domaine KRAB, les « KRAB-ZFP » (*krüppel-associated box domain zinc finger proteins*), le co-répresseur transcriptionnel TRIM28 (*tripartite motif-containing 28*) servant d'intermédiaire moléculaire entre les deux partenaires. Soulignons que la majorité des séquences consensus sur lesquelles se fixent les KRAB-ZFP se situent dans les séquences internes des ERV [32]. Comme les LTR solo en sont dépourvus, il est actuellement proposé que cela ait favorisé leur dérégulation et leur cooptation en élément *enhancer* ou promoteur des gènes situés à proximité [35].

Molécule		Effet biologique	Référence
Nom	Type		
SETDB1	Lysine méthyltransférase	Répression d'ERV cooptés en éléments cis-régulateurs de gènes Th1 Régulation du priming Th1 et de la plasticité Th2	[9]
SUV39H1	Lysine méthyltransférase	Répression du promoteur du gène <i>Ifng</i> Régulation de la plasticité des cellules Th2	[8]
HP1a	<i>Chromatin reader</i>	Répression du promoteur du gène <i>Ifng</i> Régulation de la plasticité des cellules Th2	[8]
TRIM28	Co-répresseur transcriptionnel	Régulation de la production d'IL-2 et de TGF-β3 Contrôle de la balance cellules Th17/cellules T régulatrices	[39]
HP1g	<i>Chromatin reader</i>	Répression du locus <i>FoxP3</i> dépendante de la SUMO E3 ligase PIAS1 Régulation du ratio cellules T CD4 conventionnelles/régulatrices	[40]
SETDB1	Lysine méthyltransférase	Contrôle du développement intrathymique des cellules T Répression du gène <i>FcγRIIb</i> dont la signalisation interfère avec la transduction du signal du complexe TCR	[41]
SUV39H1	Lysine méthyltransférase	Contrôle de l'expression d'un réseau de gènes impliqués dans la programmation des cellules T CD8 mémoires. Contrôle des lignages T CD8 effecteurs vs mémoires	[23]
TRIM28	Co-répresseur transcriptionnel	Régulation du développement intrathymique des cellules T Contrôle de la réponse des cellules T aux signaux cytokiniques et antigéniques	[42]
SETDB1	Lysine méthyltransférase	Contrôle du développement intrathymique des cellules T Répression du gène <i>FcγRIIb</i> dont la signalisation réprime l'activation de ERK	[43]
HP1b	<i>Chromatin reader</i>	Régulation de l'expression du co-récepteur CD4 dans les thymocytes en cours de développement et les cellules T matures Répression d'un silencer du gène CD4	[44]
HP1g	<i>Chromatin reader</i>	Accumulation sur le corps du gène <i>Il2</i> dans les cellules T activées Rôle dans la régulation positive de l'expression génique ?	[20]
SETDB1	Lysine méthyltransférase	Répression du locus <i>Il17A</i> dépendante de l'axe OX40/NF-κB dans les cellules Th17 (mécanisme de rétrocontrôle négatif)	[26]
TRIM28	Co-répresseur transcriptionnel	Régulation du réarrangement du locus <i>TCRα</i> Contrôle du développement des lymphocytes Tαβ et des cellules NKT	[45]

**Tableau 1. Principaux travaux impliquant les voies épigénétiques dépendantes d'H3K9me3 dans la biologie des lymphocytes T CD4.**

Le rôle des séquences dérivées d'ERV dans la régulation des réseaux géniques, ainsi que les mécanismes épigénétiques qui contrôlent leur activité, commencent donc à être caractérisés dans les cellules souches embryonnaires et les tissus adultes [9,27,30–34,37]. Notre équipe vient notamment d'identifier le rôle d'un réseau d'ERV dans la régulation des fonctions des lymphocytes T CD4 chez la souris [9]. Nous avons montré, à l'aide de tests de différenciation *in vitro* et d'un protocole d'immunisation *in vivo*, que les lymphocytes T CD4 naïfs déficients pour SETDB1 se différencient plus efficacement en cellules Th1 que leurs contreparties sauvages, et que les cellules Th2 mutantes

ne sont plus déterminées dans leur lignage. En l'absence de la lysine méthyltransférase, les cellules Th2 sont en effet capables de se transdifférencier vers un phénotype Th1 en présence d'un signal instructeur spécifique de ce lignage. Des analyses transcriptomiques couplées à des expériences de ChIP-Seq (*chromatin immunoprecipitation followed by high-throughput sequencing*) et d'ATAC-seq (*assay for transposase-accessible chromatin with high-throughput sequencing*) visant à cartographier la distribution des marques H3K9me3,



H3K4me1 et H3K27ac à travers le génome ainsi que l'ouverture de la chromatine au niveau des locus spécifiques des lignages Th1 et Th2, nous ont de plus permis de montrer que les dérégulations observées à l'échelle cellulaire résultaient du déverrouillage d'un groupe restreint d'ERV normalement réprimés dans les lymphocytes T CD4. Nos données indiquent en effet que la déposition d'H3K9me3 par SETDB1 est nécessaire à la répression de séquences dérivées d'ERV qui agissent comme des modules *cis*-régulateurs de gènes clés du lignage Th1. Elles suggèrent de plus que la plupart des ERV qui régulent l'activation du programme d'expression génique Th1 ne se comportent pas comme des *enhancers* de gènes mais plutôt comme des modules régulant l'activité d'*enhancers* adjacents. Dans les cellules Th2, SETDB1 serait donc ciblée sur des séquences d'ERV spécifiques pour y déposer la marque répressive H3K9me3. La propagation de la marque jusqu'au *enhancer* pro-Th1 adjacent aboutirait ensuite à son verrouillage et à la répression du programme développemental associé.

L'impact de l'interaction entre les voies de régulation épigénétiques impliquant H3K9me3 et les séquences d'ERV se comportant comme des modules *cis*-régulateurs dans la régulation des réseaux transcriptionnels reste encore largement méconnu chez l'homme. Notre travail fait cependant écho à une étude publiée en 2016 dans laquelle les auteurs ont montré que les mécanismes de défense innés activés par l'IFN- $\gamma$  dans différents types de cellules humaines dépendent de la mobilisation d'un panel d'ERV appartenant à la sous-famille MER41 [34]. Même si les éléments transposables sont peu conservés entre l'homme et la souris, il semble donc que les mêmes processus pourraient avoir été sélectionnés au cours de l'évolution pour contrôler l'identité et les fonctions cellulaires, notamment celles nécessaires à la protection de l'organisme.

### Voies épigénétiques dépendantes d'H3K9me3 : des cibles thérapeutiques potentielles ?

Le travail que nous venons de publier, associé aux données récentes de la littérature, a donc permis d'identifier la molécule SETDB1 comme un régulateur majeur de la biologie des lymphocytes T CD4. Cette enzyme est en effet nécessaire pour réprimer le programme d'expression génique Th1 dans les lymphocytes T en cours de différenciation. D'un point de vue physiopathologique, ces données suggèrent que SETDB1 pourrait être nécessaire pour prévenir l'emballement des réponses immunitaires de type 1, et donc l'apparition d'immunopathologies, et pour stabiliser la programmation des cellules Th2. Les réponses Th1 jouant un rôle clé dans le rejet des tumeurs [38] et dans la protection de l'organisme contre les pathogènes intracellulaires, il pourrait être bénéfique en clinique humaine de manipuler l'expression ou l'activité de SETDB1 afin d'amplifier la réponse immunitaire chez des patients atteints de cancer ou développant une réponse anti-infectieuse non protectrice. Chez des individus souffrant de pathologies immunoinflammatoires de type Th2, interférer directement ou indirectement avec l'activité de cette enzyme, et plus généralement avec la déposition de la marque répressive H3K9me3 sur la chromatine, pourrait aussi être bénéfique. Cela devrait en effet permettre de dévier la réponse

immunitaire vers un phénotype Th1, non pathogénique dans ce contexte. En accord avec cette hypothèse, des travaux récents montrent que l'inhibition de SUV39H1 par la chaetocine permet de diminuer la sévérité de la pathologie dans un modèle murin d'asthme allergique [8]. Cette molécule est d'ailleurs déjà utilisée en clinique humaine pour déstabiliser la programmation des cellules tumorales. C'est aussi le cas d'inhibiteurs non spécifiques de SETDB1 tels que le DZNep, la mithramycine A ou le paclitaxel. Dans un avenir proche, l'utilisation de ces agents pharmacologiques pourrait donc permettre de rapidement traduire nos observations en avancée thérapeutique pour l'homme.  $\diamond$

### SUMMARY

#### Endogenous retroviruses: friend or foe of the immune system?

Upon priming by dendritic cells, naïve CD4 T lymphocytes are exposed to distinct molecular environments depending on the nature of the pathological stimulus. In response, they mobilize different gene networks that establish lineage-specific developmental programs, and coordinate the acquisition of specific phenotype and functions. Accordingly, CD4 T cells are capable of differentiation into a large variety of functionally-distinct T helper (Th) cell subsets. In this review, we describe the molecular events that control CD4 T cell differentiation at the level of the chromatin. We insist on recent works that have highlighted the key role of H3K9me3-dependent epigenetic mechanisms in the regulation of T cell identity. Interestingly, these pathways shape and control the developmental programs at least in part through the regulation of endogenous retrovirus-derived sequences that have been exapted into *cis*-regulatory modules of Th genes.  $\diamond$

### REMERCIEMENTS

ANR - Contrats : *EpiTreg* (ANR-14-CE14-0021-01), *ImmuneTrans* (ANR-19-CE15-0022).

Région Occitanie NVEQ 2014 - Contrat : 14051291.

FRM - Contrat : AJE201212.

### LIENS D'INTÉRÊT

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

### RÉFÉRENCES

1. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 991-8.
2. Kanno Y, Vahedi G, Hirahara K, et al. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annu Rev Immunol* 2012 ; 30 : 707-31.
3. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4<sup>+</sup> T cells. *Science* 2010 ; 327 : 1098-102.



## RÉFÉRENCES

4. Curtsinger JM, Schmidt CS, Mondino A, et al. Inflammatory cytokines provide a third signal for activation of naive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *J Immunol* 1999 ; 162 : 3256-62.
5. Harding FA, McArthur JG, Gross JA, et al. CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. *Nature* 1992 ; 356 : 607-9.
6. O'Shea JJ, Lahesmaa R, Vahedi G, et al. Genomic views of STAT function in CD4<sup>+</sup> T helper cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2011 ; 11 : 239-50.
7. Wilson CB, Rowell E, Sekimata M. Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 91-105.
8. Allan RS, Zueva E, Cammas F, et al. An epigenetic silencing pathway controlling T helper 2 cell lineage commitment. *Nature* 2012 ; 487 : 249-53.
9. Adoue V, Binet B, Malbec A, et al. The histone methyltransferase SETDB1 controls T helper cell lineage integrity by repressing endogenous retroviruses. *Immunity* 2019 ; 50 : 629-44.
10. Bird JJ, Brown DR, Mullen AC, et al. Helper T cell differentiation is controlled by the cell cycle. *Immunity* 1998 ; 9 : 229-37.
11. Bertin A, Mangenot S. Structure et dynamique de la particule coeur de nucléosome. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 715-9.
12. Grogan JL, Mohrs M, Harmon B, et al. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity* 2001 ; 14 : 205-15.
13. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 2006 ; 31 : 89-97.
14. Lauberth SM, Nakayama T, Wu X, et al. H3K4me3 interactions with TAF3 regulate preinitiation complex assembly and selective gene activation. *Cell* 2013 ; 152 : 1021-36.
15. Mozzetta C, Boyarchuk E, Pontis J, Ait-Si-Ali S. Sound of silence: the properties and functions of repressive Lys methyltransferases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015 ; 16 : 499-513.
16. Lachner M, O'Carroll D, Rea S, et al. Methylation of histone H3 lysine 9 creates a binding site for HP1 proteins. *Nature* 2001 ; 410 : 116-20.
17. Peters AH, O'Carroll D, Scherthan H, et al. Loss of the Suv39h histone methyltransferases impairs mammalian heterochromatin and genome stability. *Cell* 2001 ; 107 : 323-37.
18. Bilodeau S, Kagey MH, Frampton GM, et al. SetDB1 contributes to repression of genes encoding developmental regulators and maintenance of ES cell state. *Genes Dev* 2009 ; 23 : 2484-89.
19. Liu J, Magri L, Zhang F, et al. Chromatin landscape defined by repressive histone methylation during oligodendrocyte differentiation. *J Neurosci* 2015 ; 35 : 352-65.
20. Vakoc CR, Mandat SA, Olenchok BA, Blobel GA. Histone H3 lysine 9 methylation and HP1 $\gamma$  are associated with transcription elongation through mammalian chromatin. *Mol Cell* 2005 ; 19 : 381-91.
21. Saint-André V, Batsché E, Rachez C, Murchardt C. Histone H3 lysine 9 trimethylation and HP1 $\gamma$  favor inclusion of alternative exons. *Nat Struct Mol Biol* 2011 ; 18 : 337-44.
22. Zueva E, Allan RS, Cammas F, et al. Contrôle épigénétique de la stabilité phénotypique et fonctionnelle des lymphocytes Th2 par la voie Suv39h1/HP1a. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1032-4.
23. Pace L, Goudot C, Zueva E, et al. The epigenetic control of stemness in CD8<sup>+</sup> T cell fate commitment. *Science* 2018 ; 359 : 177-86.
24. Loyola A, Tagami H, Bonaldi T, et al. The HP1 $\alpha$ -CAF1-SetDB1-containing complex provides H3K9me1 for Suv39-mediated K9me3 in pericentric heterochromatin. *EMBO Rep* 2009 ; 10 : 769-75.
25. Schultz DC, Ayyanathan K, Negorev D, et al. SETDB1: a novel KAP-1-associated histone H3, lysine 9-specific methyltransferase that contributes to HP1-mediated silencing of euchromatic genes by KRAB zinc-finger proteins. *Genes Dev* 2002 ; 16 : 919-32.
26. Xiao X, Shi X, Fan Y, et al. The costimulatory receptor OX40 inhibits interleukin-17 expression through activation of repressive chromatin remodeling pathways. *Immunity* 2016 ; 44 : 1271-83.
27. Bulut-Karslioglu A, De La Rosa-Velázquez IA, Ramirez F, et al. Suv39h-dependent H3K9me3 marks intact retrotransposons and silences LINE elements in mouse embryonic stem cells. *Mol Cell* 2014 ; 55 : 277-90.
28. Karimi MM, Goyal P, Maksakova IA, et al. DNA methylation and SETDB1/H3K9me3 regulate predominantly distinct sets of genes, retroelements, and chimeric transcripts in mESCs. *Cell Stem Cell* 2011 ; 8 : 676-87.
29. Rebollo R, Karimi MM, Bilenky M, et al. Retrotransposon-induced heterochromatin spreading in the mouse revealed by insertional polymorphisms. *PLoS Genet* 2011 ; 7 : e1002301.
30. Thompson PJ, Macfarlan TS, Lorincz MC. Long terminal repeats: from parasitic elements to building blocks of the transcriptional regulatory repertoire. *Mol Cell* 2016 ; 62 : 766-76.
31. Rowe HM, Kapopoulou A, Corsinotti A, et al. TRIM28 repression of retrotransposon-based enhancers is necessary to preserve transcriptional dynamics in embryonic stem cells. *Genome Res* 2013 ; 23 : 452-61.
32. Ecco G, Cassano M, Kauzlaric A, et al. Transposable elements and their KRAB-ZFP controllers regulate gene expression in adult tissues. *Dev Cell* 2016 ; 36 : 611-23.
33. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory activities of transposable elements: from conflicts to benefits. *Nat Rev Genet* 2017 ; 18 : 71-86.
34. Chuong EB, Elde NC, Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science* 2016 ; 351 : 1083-87.
35. Friedli M and Trono D. The developmental control of transposable elements and the evolution of higher species. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015 ; 31 : 429-51.
36. Peaston AE, Evsikov AV, Graber JH, et al. Retrotransposons regulate host genes in mouse oocytes and preimplantation embryos. *Dev Cell* 2004 ; 7 : 597-606.
37. Sundaram V, Cheng Y, Ma Z, et al. Widespread contribution of transposable elements to the innovation of gene regulatory networks. *Genome Res* 2014 ; 24 : 1963-76.
38. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012 ; 12 : 298-306.
39. Chikuma S, Suita N, Okazaki IM, et al. TRIM28 prevents autoinflammatory T cell development in vivo. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 596-603.
40. Liu B, Tahk S, Yee KM, et al. The ligase PIAS1 restricts natural regulatory T cell differentiation by epigenetic repression. *Science* 2010 ; 330 : 521-5.
41. Martin FJ, Xu Y, Lohmann F, et al. KMT1E-mediated chromatin modifications at the Fc $\gamma$ R1b promoter regulate thymocyte development. *Genes Immun* 2015 ; 16 : 162-9.
42. Santoni de Sio FR, Barde I, Offner S, et al. KAP1 regulates gene networks controlling T-cell development and responsiveness. *FASEB J* 2012 ; 26 : 4561-75.
43. Takikita S, Muo R, Takai T, et al. A histone methyltransferase ESET is critical for T cell development. *J Immunol* 2016 ; 197 : 2269-79.
44. Taniuchi I, Sunshine MJ, Festenstein R, Littman DR. Evidence for distinct CD4 silencer functions at different stages of thymocyte differentiation. *Mol Cell* 2002 ; 10 : 1083-96.
45. Zhou ZF, Yu J, Chang M, et al. TRIM28 mediates chromatin modifications at the TCR enhancer and regulates the development of T and natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 20083-9.

**TIRÉS À PART**  
O. Joffre

2<sup>ND</sup> INTERNATIONAL  
**SCIENTIFIC  
CONGRESS**  
SPINAL MUSCULAR ATROPHY  
PARIS-EVRY 2020

<https://evry2020.sma-europe.eu/>