

## COMMUNICATION

### Informations croisées entre cellules différenciées de tissus différents : l'exemple de l'asthme

MOTS-CLÉS : ASTHME. INFLAMMATION. REMODELAGE. INTERACTIONS CELLULAIRES

#### *Cross-talk between differentiated cells in different tissues: the example of asthma*

KEY-WORDS : ASTHMA. INFLAMMATION. REMODELING. CELLULAR CORSTALK

Michel AUBIER \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

#### RÉSUMÉ

*L'asthme est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique, caractérisé par une inflammation chronique des voies et des altérations structurales bronchiques regroupées sous le terme de « remodelage ». Ce dernier est responsable d'un épaississement de la paroi et d'une réduction du calibre bronchique, deux éléments à l'origine de la chronicité et de la sévérité des symptômes et pouvant participer à la permanence du trouble ventilatoire obstructif. Ces deux caractéristiques de l'asthme que sont l'inflammation chronique et le remodelage des voies aériennes, sont la conséquence d'un dialogue entre les cellules de structures bronchiques et les cellules immuno-inflammatoires qui infiltrent la muqueuse bronchique et particulièrement entre les cellules épithéliales et les cellules immuno-inflammatoires qui infiltrent la muqueuse des voies aériennes.*

*Réorienter la communication entre les cellules épithéliales, et les cellules immunitaires constitue une nouvelle approche thérapeutique, notamment pour les asthmes sévères difficiles à contrôler.*

#### SUMMARY

*Asthma is a chronic inflammatory airway disorder that leads to symptoms such as coughing, wheezing and chest tightness. Typical features of asthma are chronic airway inflammation*

\* Membre de l'Académie nationale de médecine

*Tirés à part : Professeur Michel AUBIER, Service de Pneumologie A, Hôpital Bichat, 4 rue Henri Huchard — 75018 Paris ; e-mail : michel.aubier@ bch.aphp.fr*

*Article reçu le 9 mars 2014*

*and remodeling, leading to airway obstruction. The airway epithelium is considered as an essential controller of inflammatory, immunological and regenerative responses to allergens. Abnormal molecular crosstalk between bronchial epithelial and immune cells plays an important role in driving chronic inflammation and airway remodeling. Drugs that selectively inhibit crucial aspects of epithelial-immune or epithelial-mesenchymal interactions could potentially prevent these processes.*

## **INTRODUCTION**

L'asthme est un syndrome multifactoriel à déterminisme génétique, mais de nombreuses autres composantes contribuent à sa pathogenèse, et notamment les facteurs de l'environnement, dont l'exposition aux allergènes et aux polluants atmosphériques [1, 2]. Une place prépondérante a été attribuée à l'inflammation des voies aériennes dans la pathogénie de cette maladie et, de ce fait, une large majorité d'asthmatiques voit leurs symptômes s'améliorer suite à la prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens [3].

La deuxième caractéristique des bronches de patients asthmatiques est la présence, à des degrés divers, d'altérations structurales bronchiques regroupées sous le terme de « remodelage ».

Ce remodelage, particulièrement important chez les asthmatiques sévères, est localisé au niveau des bronches segmentaires et est caractérisé par une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires, associée à une hypersécrétion de mucus et une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif. Une fibrose sous-épithéliale est également observée et se traduit par un épaississement de la membrane basale, un dépôt de protéines de la matrice extracellulaire et une accumulation de fibroblastes et de myofibroblastes [4, 5]. Ce remodelage des différentes structures bronchiques est responsable d'un épaississement de la paroi et d'une réduction du calibre bronchique, deux éléments à l'origine de la chronicité et de la sévérité des symptômes et pouvant participer à la permanence du trouble ventilatoire obstructif (TVO).

Ces deux caractéristiques de l'asthme que sont l'inflammation chronique et le remodelage des voies aériennes, sont la conséquence d'un dialogue entre les cellules de structures bronchiques et les cellules immuno-inflammatoires qui infiltrent la muqueuse bronchique.

## **LES CELLULES ÉPITHÉLIALES SONT LA PREMIÈRE LIGNE D'ACTIVATION DES CELLULES DENDRITIQUES**

Les cellules épithéliales sont à l'interface entre l'hôte et l'environnement et représentent la première ligne de défense contre les allergènes et autres aérocontaminants (microorganismes, polluants gazeux ou particulaires). Les cellules épithéliales

reconnaissent ces aérocontaminants grâce à un certain nombre de récepteurs, *Proteases activated receptors* ou PARs, *Toll like receptors* ou TLRs et récepteurs lectiniques de type C auto-activés par une dégradation protéolytique de leur domaine NH<sub>2</sub> terminal après fixation de l'allergène [6]. Les récepteurs Toll sont largement exprimés par les cellules épithéliales et les cellules dendritiques. Différentes études récentes ont montré le rôle de TLR4, ainsi que de la protéine adaptative MyD88 et du facteur de transcription NF-κB dans la réponse Th2 aux allergènes [7, 8]. Enfin, la reconnaissance des structures oligosaccharidiques des acariens par les récepteurs lectiniques joue un rôle important dans la réponse contre cet allergène [9].

La liaison des allergènes à ces récepteurs entraîne la libération par les cellules épithéliales de cytokines qui attirent et activent les cellules de l'immunité innée et adaptative. Dans le cas des allergènes et de l'asthme, ces cytokines telles que la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), l'IL-25 (ou IL-17) et l'IL-33 contribuent à la réponse Th2, démontrant le rôle crucial du dialogue entre cellules épithéliales et cellules dendritiques pour polariser la réponse immunitaire adaptative.

La TSLP produite par les cellules épithéliales se fixe sur les cellules dendritiques par un récepteur complexe composé du récepteur de l'IL7 et du récepteur du TSLP. Les signaux induits par cette fixation entraînent l'expression membranaire d'OX40L, la synthèse de cytokines permettant aux cellules T-naïves de produire de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13 ainsi que de chimiokines attirant les lymphocytes Th2 et ceci souligne l'importance de TSLP dans la genèse des maladies allergiques [10].

L'IL-33 est un membre de la famille des cytokines IL-1. Elle est préférentiellement et constitutivement exprimée dans les cellules épithéliales et localisée dans le noyau, associée à l'hétérochromatine mais elle peut être sécrétée par les cellules épithéliales lorsqu'elles sont activées. L'IL-33 active les cellules dendritiques pulmonaires et promeut par ces cellules des réponses Th2 en agissant sur le récepteur ST2 exprimé à la membrane des cellules dendritiques [11].

L'IL-25 ou IL-17 E appartient à la famille des IL-17. Produite par les cellules épithéliales, elle se fixe sur les cellules dendritiques pour induire une réponse Th2 après activation par certains allergènes [12].

## **LES CELLULES ÉPITHÉLIALES ACTIVENT LES CELLULES IMMUNO-INFLAMMATOIRES**

Les cytokines produites par les cellules épithéliales activent également d'autres cellules que les cellules dendritiques, telles les basophiles, les mastocytes, les éosinophiles et des cellules innées non-T et non-B comme les lymphocytes innés ou nuocytes [13, 14].

TSLP induit la croissance et la différenciation des basophiles de la moelle osseuse, ces derniers étant une source précoce de production d'IL-4 qui va augmenter le

développement de la polarisation TH2 initiée par les cellules dendritiques [15]. Les nuocytes constituent une population cellulaire répondeuse à l'IL-33 et l'IL-25 qui produisent essentiellement de l'IL-5 et de l'IL-13 et peuvent donc ainsi contribuer à l'éosinophilie, à la métaplasie des cellules à mucus et à l'hyperréactivité bronchique viro-induite [16].

Une fois initiée, les réponses épithéliales aux allergènes ou polluants sont maintenues par l'action des cytokines TH2 qui agissent en retour sur les cellules épithéliales pour perpétuer l'inflammation bronchique. Les cellules épithéliales en réponse aux cytokines TH2 (IL-4 et IL-13) produisent du GM-CSF et des chimiokines IL-8, CCL11 et CCL17 qui attirent dans les voies aériennes les neutrophiles, les éosinophiles et les cellules T CD4 respectivement [17].

## **CELLULES ÉPITHÉLIALES ET CELLULES MÉSENCHYMATEUSES**

Certains patients présentant un asthme ont un déclin progressif de leur fonction respiratoire lié à un remodelage structural des voies aériennes qui est caractérisé comme nous l'avons vu plus haut par une fibrose sous épithéliale et une hyperplasie/hypertrophie du muscle lisse bronchique. Ces changements structuraux sont le résultat d'une communication entre les cellules des différentes structures bronchiques, notamment les cellules épithéliales, les fibroblastes/myofibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules immunitaires présentes au sein de la muqueuse bronchique.

Les cellules épithéliales produisent de l'EGF, les éosinophiles et les myofibroblastes du TGF- $\beta$  qui induisent la synthèse de composants de la matrice extra-cellulaire et du collagène [18, 19]. Cette interaction entre les cellules épithéliales, les fibroblastes de la sous-muqueuse bronchique et le muscle lisse des voies aériennes, a été dénommée par certains auteurs « unité trophique épithélio-mésenchymateuse » [20].

Les cellules épithéliales des patients présentant un asthme produisent également des quantités élevées de périostine, qui stimulent la production de TGF- $\beta$  et modifient la synthèse du collagène par les myofibroblastes des voies aériennes [21].

Une étude utilisant le mepolizumab, un anticorps qui bloque l'IL5 a montré que l'utilisation de cet anticorps monoclonal entraînait une réduction du nombre d'éosinophiles dans la muqueuse bronchique qui étaient associées à une diminution de l'épaisseur de la membrane basale et à une moindre déposition dans cette dernière de ténascine, de lumican et de procollagène de type III [18]. Ces résultats suggèrent que les éosinophiles présents dans la muqueuse bronchique sécrètent des cytokines, telles l'IL-5 qui activent les cellules épithéliales et les myofibroblastes.

D'autres facteurs que les éosinophiles sont également impliqués dans le remodelage des voies aériennes. Ainsi LIGHT, une molécule de la famille du TNF est exprimée par les cellules inflammatoires après exposition à l'allergène et, l'inhibition pharmacologique de LIGHT réduit la fibrose sous épithéliale, l'hyperplasie du muscle lisse

et l'hyperréactivité bronchique dans un modèle murin d'asthme chronique, malgré le fait que ces animaux ont peu d'éosinophiles dans leurs voies aériennes [22].

Il a été montré récemment que ces modifications structurales bronchiques, notamment l'épaississement de la membrane basale promeut la sensibilisation à des allergènes inhalés en induisant l'activation persistante des cellules dendritiques et en facilitant leur migration dans les ganglions lymphatiques [23].

## CONCLUSION

Les thérapeutiques actuelles de l'asthme reposent essentiellement sur les corticoïdes inhalés associées à des  $\beta_2$  longue durée d'action. Cependant, ces traitements permettent uniquement de contrôler les symptômes mais ne modifient pas l'histoire naturelle de la maladie. De même, il a été montré que si 90 % des patients répondent aux corticoïdes inhalés, un certain nombre d'entre eux, notamment les plus sévères, ne sont pas contrôlés par ces traitements. Ainsi, les patients avec une signature TH2 au niveau de l'épithélium bronchique qui est caractérisée par l'activation de l'IL13 et la production de périostine semble mieux répondre à ce traitement anti-inflammatoire.

La découverte de nouvelles molécules qui agissent électivement sur les communications entre les cellules épithéliales et immunitaires et sur les interactions cellules épithéliales et cellules mésenchymateuses pourraient modifier le cours naturel de la maladie. Ainsi des molécules ciblant les cytokines impliquées dans ce réseau tel que TSLP, IL25, IL33, GMCSF, TGF- $\beta$  pourraient réduire le risque de sensibilisation allergique et prévenir le remodelage des voies aériennes.

Clairement la cellule épithéliale joue un rôle majeur dans l'asthme. Cette cellule épithéliale semble être l'initiateur de la réaction inflammatoire allergique et à l'origine du remodelage bronchique observé chez ces patients. Modifier les communications entre ces différents types cellulaires représente donc les thérapeutiques d'avenir, notamment pour les asthmes sévères qui restent difficiles à contrôler.

## RÉFÉRENCES

- [1] CHANEZ *et al.* — Severe asthma what are the important questions? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, 119(6), 1337-48.
- [2] HOLGATE S.T. — Asthma genetics: waiting to exhale. *Nat. Genet.*, 1997, 15, 227-9.
- [3] ETZEL R.A. — How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics.*, 2003, 112, 233-9.
- [4] BUSSE W.W., LEMANSKE R.F. — *Jr. Asthma. N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 350-362.

- [5] HOLGATE S.T., Polosa R. — The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet.*, 2006, 368, 780-93.
- [6] SAENZ S.A., *et al.* — Welcome to the neighborhood : epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptative immune responses at mucosal sites. *Immunol. Rev.*, 2008, 226, 172-90.
- [7] EISENBATH S.C., *et al.* — Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 1645-51.
- [8] LI D.Q., *et al.* — Short ragweed pollen triggers allergic inflammation through Toll-like receptor 4-dependent thymic stromal lymphopoietin: OX40 ligand/OX40 signaling pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, 128, 138e-25e.
- [9] AL-GHOULEH A., *et al.* — The glycosylation pattern of common allergens ; the recognition and uptake of Der p. 1 by epithelial and dendritic cells is carbohydrate dependent. *PLoS ONE*, 2012, 7:e33929.
- [10] SOUMELIS V., *et al.* — Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.*, 2002, 3, 673-80.
- [11] NAKAE S., *et al.* — Role of Interleukin 33 in innate-type immune cells in allergy. *Allergol. Immunol.*, 2013, 62, 13-20.
- [12] PAPPU R., *et al.* — Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines. *Trends Immunol.*, 2012, 33, 343-9.
- [13] FORT M.M., *et al.* — IL-25 induces IL-4, IL-5 and IL-13 and TH2 pathologies *in vivo*. *Immunity*, 2001, 15, 985-95.
- [14] NEILL D.R., *et al.* — Nuocytes represent a new innate effector leucocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, 2010, 464, 1367-70.
- [15] HAMMAD H., *et al.* — Inflammatory dendritic cells-not basophils-are necessary and sufficient for induction of TH2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2097-3011.
- [16] MONTICELLI L.A., *et al.* — Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nature immunol.*, 2011, 12, 1045-54.
- [17] LORDAN J.L., *et al.* — Cooperative effects of TH2 cytokines and allergen on normal and asthmatic bronchial epithelial cells. *J. Immunol.*, 2002, 169, 407-14.
- [18] Flood-page *et al.* — Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild asthmatics. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1029-1036.
- [19] LE CRAS T.D., *et al.* — Epithelial EGF receptor signalling mediates airway reactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Biol.*, 2011, 300, L414-L421.
- [20] HOLGATE S.T., *et al.* — Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 105, 193-204.
- [21] SIDHU S.S., *et al.* — Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc. Natl. Acad. Science USA.*, 2010, 107, 14170-75.
- [22] DOHERTY T.A., *et al.* — The tumor necrosis factor family member LIGHT is a target for asthmatic airway remodelling. *Nat. Med.*, 2011, 7, 506-603.
- [23] VAN RIJLT L.S., *et al.* — Persistent activation of dendritic cells after resolution of allergic airway inflammation breaks tolerance to inhaled antigens in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, 184, 303-11.