

Séance dédiée : « Les informations croisées entre cellules différenciées de tissus différents »

CONFÉRENCE INVITÉE

Orientation par l'épithélium de la réponse immunitaire appropriée ou ménage à trois : cellules épithéliales — cellules dendritiques et lymphocytes

Yvon LEBRANCHU *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Les cellules épithéliales cutanéomuqueuses ont non seulement un rôle de barrière physique, mais aussi de sentinelle vis-à-vis de l'environnement. À ce titre, elles jouent un rôle clé dans la modulation des fonctions des cellules dendritiques et dans l'orientation d'une réponse immunitaire appropriée.

Les cellules dendritiques tissulaires sont capables de capter les antigènes, de les transformer en peptides, puis après avoir migré dans les organes lymphoïdes secondaires, de les présenter à leur membrane par l'intermédiaire des antigènes d'histocompatibilité HLA aux récepteurs spécifiques des lymphocytes T. Les cellules dendritiques, principales « cellules présentatrices d'antigènes », sont des passerelles entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, permettant une réponse spécifique [1, 2].

Cette réponse spécifique peut revêtir de multiples facettes et est ainsi parfaitement appropriée à l'antigène. Schématiquement, elle peut activer des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre les germes à développement intracellulaire comme les virus par l'intermédiaire de lymphocytes T CD4+ « Helper » 1 (Th 1). Elle peut activer des lymphocytes B producteurs d'anticorps, par l'intermédiaire des lymphocytes T CD4+ Th 2. Elle peut aussi recruter d'autres cellules comme les polynucléaires par

* Néphrologie — Immunologie Clinique, Hôpital Bretonneau — CHRU de Tours et EA 4245 — Université de Tours, Boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 9 ; e-mail : lebranchu@med.univ-tours.fr

Tirés-à-part : Professeur Yvon LEBRANCHU, même adresse

Article reçu le 8 janvier 2014, accepté le 20 janvier 2014

l'intermédiaire de lymphocytes Th17 dirigés contre certaines bactéries comme les Staphylocoques ou champignons comme les candidas. Elle peut enfin renforcer la tolérance de nos propres organes et tissus en induisant l'activation de lymphocytes T CD4+ régulateurs vis-à-vis de nos propres antigènes (antigènes du soi).

Cette « polarisation » de la réponse immunitaire adaptée est induite par les cytokines différentielles synthétisées et libérées par les cellules dendritiques activées. Schématiquement, IL-12 pour la réponse Th1, IL-4 et IL-13 pour les réponses Th2, IL6, TGF β , (IL-23) pour la réponse Th17, TGF β et surtout IL-10 pour la réponse Treg. Les cytokines après fixation sur leurs récepteurs lymphocytaires activent des signaux intra-cellulaires et des facteurs de transcription caractéristiques de ces différentes réponses : TBet pour Th1, GATA 3 pour Th2, ROR γ t et STAT-3 pour Th17 et Foxp3 pour Treg. [3].

Cette réponse spécifique appropriée permet de répondre agressivement non pas à tous les antigènes étrangers, mais seulement à ceux qui sont potentiellement associés à une infection, les autres étant tolérés et considérés comme appartenant « au soi » (intuition de Janeway) [4]. Cette différence entre le « soi » et le « non soi » infectieux est due à la reconnaissance par des récepteurs (patern-recognition receptors ou PRRs) d'une variété de ligands dérivés de microbes pathogènes (*pathogen-associated molecular patterns* ou *PAMPs*). Cette reconnaissance induit l'expression de molécules de co-stimulation à la surface des cellules dendritiques capables de délivrer un « second signal ». Cette intuition qui n'expliquait pas pourquoi de robustes réponses immunitaires pouvaient être générées contre des antigènes en dehors d'un contexte infectieux a été complétée quelques années plus tard par Polly Matzinger dans la théorie du danger [5]. En effet, des protéines du soi dans un contexte inflammatoire peuvent induire une réponse adaptative en activant les cellules dendritiques, qui reconnaissent des ligands issus de nos propres cellules (« soi ») stressées ou nécrotiques (danger-associated molecular patterns ou DAMPS ou Alarmines) par l'intermédiaire de récepteurs.

Les Toll-like récepteurs (TLRs) hautement conservés au cours de l'évolution sont les principaux récepteurs de ces signaux pour induire l'immunité innée chez tous les organismes et l'immunité adaptative chez vertébrés [6]. D'autres récepteurs sont capables d'induire l'expression de molécules de costimulation et de cytokines pro-inflammatoires : les NOD-like récepteurs cytosoliques : « nucleotide binding domain leucin rich repeat containing receptors ou NLRs », les RIG-like receptors cytosoliques « retinoid acid inducible gene » ou RLRs, les récepteurs lectiniques de type C... [7].

Ainsi les cellules dendritiques sentent le danger ou l'absence de danger provenant du micro-environnement. En l'absence de signaux danger, les cellules dendritiques captent nos propres antigènes, pour les présenter aux récepteurs spécifiques de nos lymphocytes T des organes lymphoïdes secondaires de drainage pour induire des lymphocytes T régulateurs et renforcer la tolérance de nos propres organes. Au contraire, en présence de signaux danger, induits par les cellules épithéliales stressées

ou activées par un pathogène ou un allergène, les cellules dendritiques induisent une réponse immunitaire effectrice appropriée au signal danger. Ainsi, les cellules dendritiques « sentent » le micro-environnement en communiquant avec les cellules épithéliales voisines pour induire une réponse immunitaire appropriée, à la fois innée et adaptative [8, 9] (Fig.1). Le dialogue entre les cellules épithéliales et les cellules dendritiques a un certain nombre de conséquences.

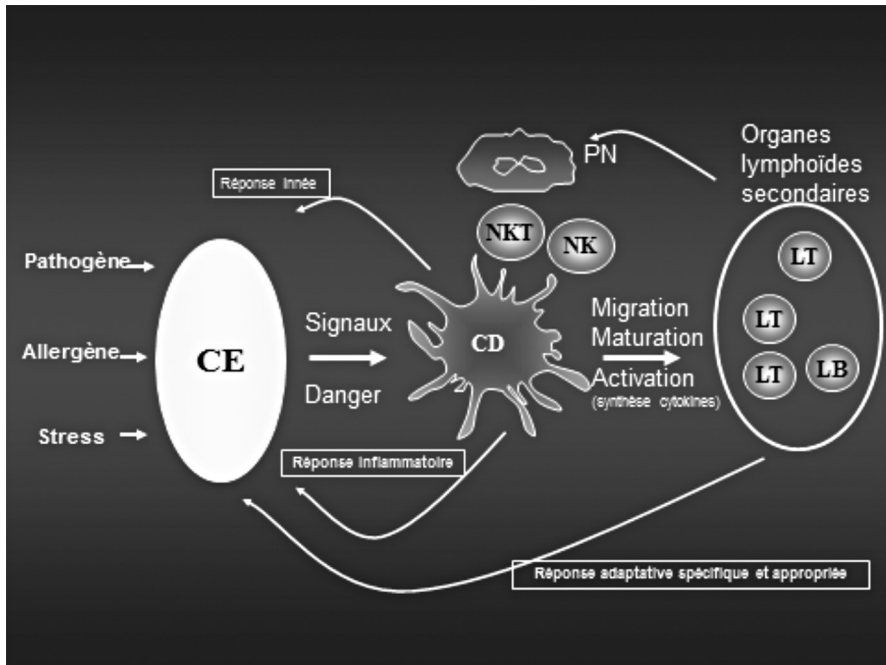


FIG. 1 — Communication entre cellules épithéliales (CE), cellules dendritiques (CD) et lymphocytes (LT et LB) pour induire une réponse immunitaire appropriée : sous l'action d'un stress, d'un pathogène, d'un allergène, les cellules épithéliales libèrent des signaux dangers et des cytokines capables d'induire une réponse immunitaire innée, en particulier par les cellules dendritiques de voisinage. D'autre part ces signaux sont capables d'entraîner une activation et une migration des cellules dendritiques vers les organes lymphoïdes secondaires où elles présentent l'antigène aux lymphocytes pour induire une réponse immunitaire adaptative spécifique et appropriée.

L'inflammation stérile post-ischémie-reperfusion aggrave les lésions épithéliales

L'hypoxie tissulaire et la reperfusion sont à l'origine de lésions tissulaires d'une part, mais aussi d'une réponse inflammatoire [10]. Cette inflammation « stérile » de polynucléaires et de macrophages peut favoriser la cicatrisation par la synthèse de facteurs de croissance, mais aussi aggraver les lésions par la libération de protéases et de radicaux oxygénés. L'inflammation stérile a été impliquée dans un grand nombre de processus pathologiques. Dans l'infarctus du myocarde et l'accident

vasculaire cérébral, le rétablissement de la circulation et l'inflammation stérile qui s'en suit entraînent une aggravation des lésions. Il en est de même en Transplantation d'organe où les lésions d'ischémie-reperfusion, particulièrement marquées au niveau du rein où l'ischémie froide est particulièrement longue (moyenne en France 17h), peuvent entraîner d'une part une reprise retardée de la fonction du greffon (nécessité de dialyse dans la première semaine) prolongeant le séjour d'hospitalisation et augmentant le coût et la morbidité de la transplantation. Elles augmentent aussi l'antigénicité de l'organe, mais surtout entraînent des lésions définitives de fibrose et d'atrophie tubulaire qui diminuent la survie à long terme du greffon [11]. Ce phénomène est particulièrement marqué en cas d'hypoxie sévère (prélèvements dits « à cœur non battant ») ou prolongée (au-delà de 24 h), surtout si le donneur est âgé ou dit « à critères élargis ». Il est donc fondamental de mieux comprendre les mécanismes de cette inflammation stérile, afin de mieux la contrôler et de limiter les lésions des organes lésés ou greffés [12].

Les cellules épithéliales stressées et/ou nécrosées libèrent des DAMPS ou alarmines capables de se fixer, (comme les PAMPS d'origine microbienne) sur des récepteurs des cellules dendritiques pour les activer [13] [14]. De nombreux DAMPs ont été décrits : il s'agit de composants intra-cellulaires libérés lors de la nécrose : HMGB1 (High Mobility Group Box Protein1), ATP, Protéines S 100, HSP 60/70 (Heat Shock Proteins), ADN non méthylé riche en CPG, SAA, Acide urique ... Il peut s'agir aussi de fragments de membrane libérés sous l'acide de protéases (fibrinogène, fibrinectine, Héparane sulfates, etc.) Il peut aussi s'agir de cytokines, telles que l'IL-1 α et l'IL-33. L'implication de ces différents DAMPS dans les différentes situations pathologiques permet d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques dans un proche avenir. HMGB1 qui est à la fois un facteur de transcription nucléaire et une cytokine est libérée par les cellules épithéliales stressées, ou nécrosées et a été impliquée dans l'ischémie reperfusion post transplantation, au travers de très nombreux modèles animaux, en se fixant sur de nombreux récepteurs de cellules dendritiques comme les récepteurs Toll et les récepteurs RAGE (receptor for advanced glycation end products) [15-16]. Les anticorps anti-HMGB1 diminuent la réponse inflammatoire, les lésions tubulaires et préviennent l'insuffisance rénale aiguë post ischémie-reperfusion. HMGB1 en fixant sur le récepteur TLR4 peut induire la sécrétion d'IL-1 β [17] par les macrophages ou les cellules dendritiques polarisant ainsi la réponse adaptative, mais amplifiant aussi la réponse inflammatoire stérile. Schématiquement, on peut considérer que les différents DAMPS libérés par les cellules épithéliales nécrosées vont entraîner l'activation des macrophages et des cellules dendritiques induisant une réponse adaptative, mais aussi majorer la réponse inflammatoire stérile en induisant le clivage du précurseur de l'IL-1 β (pro-IL-1 β) par l'inflammasome et la libération d'IL-1 β capable, après s'être fixée sur ses récepteurs épithéliaux et endothéliaux, d'induire la synthèse de chimiokines et l'augmentation de molécules d'adhérence amplifiant le recrutement de polynucléaires neutrophiles [18].

POLARISATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE PAR LES SIGNAUX LIBÉRÉS PAR LES CELLULES ÉPITHÉLIALES

La libération de cytokines, de chimiokines et de DAMPS par les cellules épithéliales en réponse aux stimuli environnementaux représente ainsi une contribution majeure à la défense de l'hôte. En reconnaissant les pathogènes, les cellules épithéliales et les cellules de l'immunité innée sont les sources essentielles permettant le contrôle de l'infection, ainsi que les fournisseurs des signaux nécessaires au développement de la réponse immunitaire adaptative [19]. Les dommages tissulaires induits par les pathogènes vont, comme ceux induits par l'ischémie reperfusion, entraîner la libération de DAMPS, de TGF- β et, en particulier, de cytokines de la famille de l'IL-1 comme l'IL-33 et l'IL-1 α , entraînant une réponse Th-1 ou Th-17. La production ou non d'IL-1 β par l'inflammasome est un des moyens de discriminer les bactéries pathogènes des bactéries commensales [20].

Les cellules épithéliales représentent ainsi la première ligne de défense contre les allergènes (et les parasites) qu'elles reconnaissent par un certain nombre de récepteurs, Protease-activated receptors ou PARs, Toll like receptors ou TLRs et récepteurs lectiniques de type C. Les PARs sont auto-activés par une dégradation protéolytique de leur domaine NH₂ terminal après fixation de l'allergène ou du parasite [8]. 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- κ B dans la réponse Th2 aux allergènes [21, 22]. Enfin, la reconnaissance des structures oligosaccharidiques des acariens par les récepteurs lectiniques joue un rôle important dans la réponse contre cet allergène [23].

La liaison des allergènes à ces récepteurs induit la libération par les cellules épithéliales de cytokines entraînant une réponse Th2, telle que la « thymic stromal lymphopoietin » (TSLP), l'IL-25 (ou Il-17 E) et l'IL-33 démontrant le rôle crucial du dialogue (« cross talk ») 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 telles que l'IL-3, 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 [24].

L'IL-33 est un membre de la famille des IL-1. Elle est préférentiellement et constitutivement exprimée dans les cellules épithéliales et localisée dans le noyau, associée à l'hétérochromatine. L'IL-33 nucléaire est relarguée par les cellules nécrotiques lors d'une lésion tissulaire ou d'un traumatisme et agit comme une alarmine. Son expression est aussi augmentée lors d'infection par les helminthes. Contrairement aux autres membres de la famille des Il-1, l'IL-33 induit une réponse Th2 [25].

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 dans la défense contre les helminthes, mais aussi dans la réponse contre certains allergènes [19].

RÉGULATION DE LA RÉPONSE INNÉE ÉPITHÉLIALE PAR LA FAMILLE IL-17

La famille IL-17 est composée de 6 membres : IL-17A (appelée ainsi IL-17), Il-17B, IL-17C, Il-17D, IL-17E (ou IL-25) et IL-17F [26]. IL-17 A et F partagent beaucoup d'homologie et peuvent sous forme d'homodimères A/A, F/F ou d'hétérodimères A/F se fixer sur une même récepteur hétérodimérique IL-17RA et IL-17 RC. L'IL-17A et l'IL-17F sont synthétisées par une sous population de lymphocytes TCD4 appelés Th17 qui synthétisent aussi de l'IL-22 et de l'IL-26. Différenciés sous l'influence de l'IL-6 et du TGF β , les lymphocytes Th-17 nécessitent pour être activés la présence d'IL-23 et d'IL-1 β . Les cytokines Il-17A et Il-17F en se fixant sur leur récepteur A/C des cellules épithéliales ont un rôle majeur dans la défense anti-microbienne en induisant la synthèse de peptides comme les β défensives et les protéines S 100. Elles induisent aussi la synthèse de cytokines inflammatoires comme l'IL-6 et de chimiokines comme CXCL8 permettent l'attraction de polynucléaires. L'IL-17A a aussi un rôle de maintien de l'intégrité de la barrière cutanéomuqueuse en induisant la synthèse de protéines renforçant les liaisons des cellules épithéliales entre elles, comme la Claudine. Le rôle majeur de l'IL-17 dans la défense contre des germes colonisant la peau et les muqueuses comme les staphylocoques et les candidas a été récemment mis en évidence par la découverte d'anomalies congénitales ou acquises des signaux induits par l'IL-17 chez des patients atteints de déficits immunitaires et présentant des infections répétées à Staphylocoque (syndrome de Job) [27] et à candida (candidoses cutanéomuqueuses chroniques) [28]. L'Il-17 A inhibe aussi la synthèse de TSLP au niveau des cellules épithéliales et l'action de TSLP au niveau des cellules dendritiques [29], mettant en évidence la prééminence de la réponse Th-17 sur la réponse Th-2.

Si l'IL-17 E (ou IL-25) synthétisée par la cellule épithéliale entraîne une réponse anti-parasitaire (et anti-allergènes) en activant des lymphocytes Th-2, l'IL-17 C, elle aussi synthétisée par les cellules épithéliales, agit de façon autocrine en se fixant sur le récepteur A/C de l'épithélium pour induire la synthèse de peptides antimicrobiens. Elle a un rôle majeur dans la défense anti-microbienne, comme par exemple contre le citrobacter. Elle contrôle la microflore intestinale et pourrait jouer un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie Intestinale [19].

Ainsi, la synthèse des cytokines de la famille IL-17 contrôlée par la communication entre signaux microbiens, cellules épithéliales, cellules de l'immunité innée ou adaptative, joue un rôle majeur dans la défense contre les pathogènes. La réponse IL-17 non contrôlée augmente l'inflammation et entraîne des dommages tissulaires dans le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde.

Ces quelques exemples montrent que les cellules épithéliales jouent par l'intermédiaire de leurs récepteurs de l'environnement un rôle de sentinelle, leur permettant par leur dialogue avec les cellules dendritiques d'en moduler les fonctions et d'induire une réponse immunitaire innée en étant « armées » par des cytokines synthétisées par les cellules immunitaires comme l'IL-17. Ainsi, une réponse immunitaire appropriée nécessite un dialogue entre cellules épithéliales, cellules dendritiques et cellules lymphocytaires. Le non contrôle de ces interactions peut entraîner une réponse inflammatoire chronique et une pathologie des organes cibles. Il en est ainsi de la sécrétion non contrôlée d'IL-17 dans le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, et de la sécrétion non contrôlée d'IL-25, d'IL-33 et de TSLP dans les maladies allergiques. Enfin, la meilleure connaissance de ces dialogues intercellulaires et de ces communications laisse entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

- [1] ZINKERNAGEL R.M., DOHERTY. P.C. Restriction of *in vitro* T-cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis virus within a syngeneic and semi allogenic system. *Nature*, 1974, 248, 701-702.
- [2] STEINMAN R.M., COHN Z.A. — Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organ of mice. *J. Exp. Med.*, 1973, 137, 1142-62.
- [3] MOSMANN T.R., CHERWINSKI H., BOND M.W., GIELDIN, COFFMAN R.L. — Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 1986, 136, 2348-2357.
- [4] JANEWAY C.A. JR. — Approaching the asymptote ? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Herbor Symp. *Quant Biol.*, 1989, 54, 1.
- [5] MATZINGER P. — Tolerance, danger, and the extended family. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, 12, 991-1045.
- [6] LEMAITRE B., NICOLAS E., MICHAUT L., REICHHART J.M., HOFFMANN J.A. — The dorsoventral regulatory gene cassette Spatzle/Toll/ cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996, 86, 973-983.
- [7] KAWAI T., AKIRA S. — Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.*, 2011, 34, 637-650.
- [8] SAENZ S.A., TAYLOR B.C., ARTIS D. — Welcome to the neighborhood : epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptative immune responses at mucosal sites. *Immunol. Rev.*, 2008, 226, 172-190.
- [9] SALAZAR F., GHAEMMAGHAM I. — Allergen recognition by innate cells : critical role of dendritic and epithelial cells. *Front-immunol.*, 2013, 4, 1-10.
- [10] YSEBAERT D.K. — Identification and kinetics of leukocytes after severe ischemia/reperfusion injury. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, 15, 1562-74.
- [11] PROMMOOL S.J., HANRI G.S., COOKFIELD S.M., HALLORAN P.F. — Time dependency of factors affecting renal allograft survival. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11, 565-73.
- [12] CHEN GY., NUNEZ G. — Sterile Inflammation : sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. immunol.*, 2010, 10, 826-837.

- [13] KONO H., ROCK K.L. — How dying cells alerts the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, 8, 879-289.
- [14] ROCK K.L., LATZE., ONTIVEROS F., KONO H. — The sterile inflammatory response. *Annu. Rev. Immunol.*, 2010, 28, 324-342.
- [15] ANDERSSON V., TRACEY K.J. — HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annex. Rev. Immunol.*, 2001, 29, 133-162.
- [16] SIMS G.P., ROWE D.C., RIETDIJK S.T., HERBST R., CYLEA J. — HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 2010, 28, 367-388.
- [17] WU H., CHADBAN S.J. — Roles of Toll-like receptors in transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.*, 2013.
- [18] KAO D.A., TRACEY K.J., POBER J.S. — Il-1 alpha and IL-1 beta are endogenous mediators linking cell injury to the aptative allo-immune response. *J. Immunol.* 2007, 179, 6536.
- [19] PAPPU R., ROTZ S., OUYANG W. — Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines. *Trends Immunol.*, 2012, 33, 343-349.
- [20] FRANCHI L., KAMADA N., NAKAMURA Y., *et al.* — NLRCP4-driven production of IL-1 β discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nature Immunol.*, 2012, 13, 449-456.
- [21] EISENBATH S.C., PIGGOT D.A., HULEATT J.W., HERRICK C.A., BOTTOMLY K. — Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 1645-51.
- [22] LI D.Q., ZHANG I., PFLUGFELDER S.C., DE PAIVA C.S., ZHANG X., ZHAO G., *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.
- [23] AL-GHOULEH A., HOHAL R., SHARQUIE I.K., EMARA M., HARRINGTON H., SHAKIB F., *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.
- [24] SOUMELIS V., RECHE P.A., KANZLER H., *et al.* — Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.*, 2002, 3, 673-80.
- [25] NAKAE S., MORITA H., OHNOT, *et al.* — Role of Interleukin 33 in innate-type immune cells in allergy. *Allergol. Immunol.*, 2013, 62, 13-20.
- [26] IWAKURA Y., ISHIGAME H., SAIJO S., NAKAE S. — Functional specialization of Interleukin – 17 family members. *Immunity.*, 2011, 34, 149-162.
- [27] MINEGISHI Y., SAITO M., TSUCHIYA S. — Dominant negative mutations in the DNA – binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007, 448, 1058-1062.
- [28] PUEL A., CYPOWJI S., BUSTAMANTE J., *et al.* — Chronic mucocaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.*, 2011, 332, 65-68.
- [29] BOGIATZI S.I., GUILLOT-DELOST M., CAPPUCIO A., *et al.* — Multiple-checkpoint inhibition of thymic stromal lymphopoietin –induced Th₂ response by Th17 – related cytokines. *J Allergy Clin. Immunol.*, 2012, 130, 233-240.