



ELSEVIER
MASSON



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 55 (2015) 372–378

Revue générale

L'interleukine-33 : une cible thérapeutique potentielle de la néo-angiogenèse associée à l'asthme

Interleukin-33: A putative therapeutic target of neoangiogenesis associated with asthma

C. Glineur*, C. Duez, A. Tsicopoulos

Immunité pulmonaire-centre infection et immunité de Lille-U1019-Inserm-UMR8204-CNRS, Institut Pasteur de Lille, université de Lille, 1, rue du Pr-Calmette, 59019 Lille, France

Reçu le 14 avril 2015 ; accepté le 10 juin 2015

Disponible sur Internet le 6 août 2015

Résumé

L'IL-33 émerge comme une cytokine d'un grand intérêt comme nouvelle cible thérapeutique dans l'asthme. L'angiogenèse est un aspect très important des modifications pathologiques observées dans l'asthme. Cette revue fait le point sur les propriétés biologiques de l'IL-33 et notamment sur sa fonction endothéliale. L'IL-33 est exprimée, de façon constitutive et abondante dans le noyau des cellules endothéliales et par les cellules épithéliales des tissus exposés à l'environnement comme le poumon. Dans ce cas, elle agirait comme activateur ou répresseur transcriptionnel. Cependant, les effets biologiques de l'IL-33 sont principalement liés à sa forme dite « mature » extracellulaire correspondant à une forme clivée par des protéases et qui possède une activité pro-angiogénique. L'IL-33 joue un rôle protecteur en alertant rapidement les acteurs du système immunitaire inné après un dommage cellulaire ou tissulaire au cours d'un traumatisme ou d'une infection. Cependant quand l'inflammation persiste, l'IL-33 peut devenir délétère, entraînant des pathologies inflammatoires et allergiques comme l'asthme, où elle participe à l'activation exacerbée du système immunitaire. L'IL-33 stimule le récepteur ST2 (aussi nommé IL-1R-like-1) présent à la membrane de nombreuses cellules du système immunitaire inné ou adaptatif. Cette stimulation par l'IL-33 entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou de type 2 par ces cellules. L'IL-33 ne possède pas de peptide signal et peut être libérée par les cellules suite à un stress ou une lésion par un mécanisme encore non élucidé qui pourrait faire intervenir les exosomes.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : IL-33 ; ST2 ; Asthme ; Endothélium ; Épithélium ; Th2 ; Th1

Abstract

IL-33 emerges as a cytokine of big interest as a new therapeutic target in asthma. The angiogenesis is a very important aspect of the pathological modifications observed in asthma. Here, we review the biological properties of IL-33, in particular its endothelial function. IL-33 is constitutively and abundantly expressed by endothelial cells and by epithelial cells of tissues exposed to the environment such as the lung. In this case, it would act as a transcriptional activator or repressor. However, the biological effects of IL-33 are mainly associated to its extracellular mature form corresponding to cleavage by proteases and showing pro-angiogenic properties. IL-33 plays a protective role by quickly alerting the innate immune system after a cellular or tissular damage during an injury or an infection. However when the inflammation persists, IL-33 can become deleterious, leading to inflammatory and allergic pathologies such as asthma, where it may participate in the exacerbation of the response by the immune system. IL-33 stimulates the receptor ST2 (also called IL-1R-like-1) expressed by numerous cells of the innate or adaptive immune system. This stimulation induces the secretion by these cells of pro-inflammatory or type 2 cytokines. IL-33 does not possess a peptide signal and can be released from cells in response to a stress or an injury by not yet elucidated mechanisms which could involve exosomes.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: IL-33; ST2; Asthma; Endothelium; Epithelium; Th2; Th1

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : corine.glineur@pasteur-lille.fr (C. Glineur).

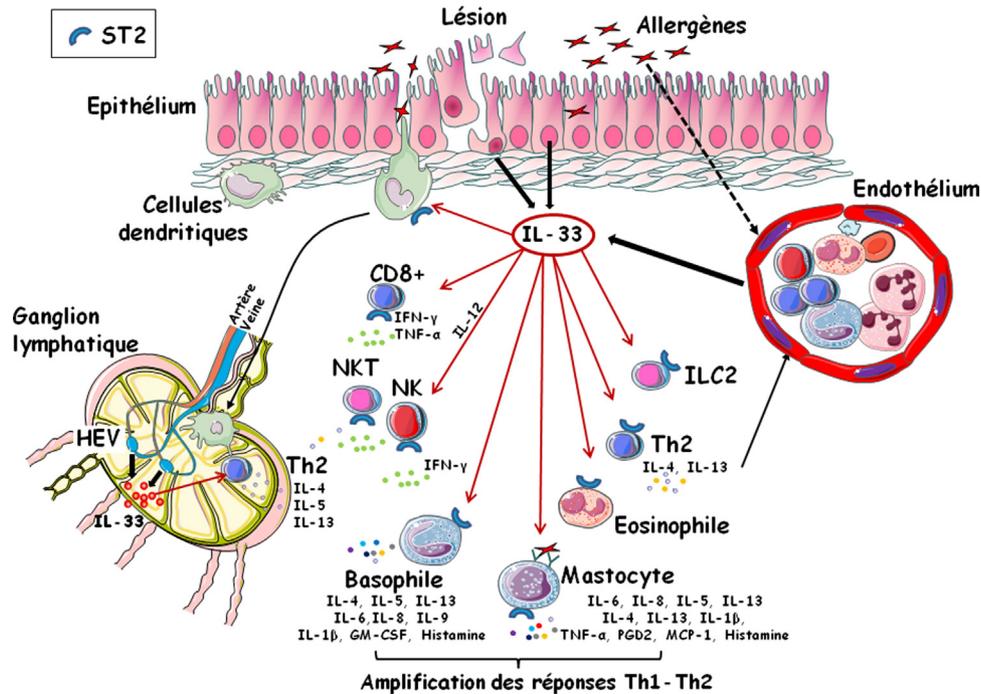


Fig. 1. Représentation schématique de l'implication de l'IL-33 dans l'immunité innée et adaptative. Les principales sources de l'IL-33 sont les cellules épithéliales et les cellules endothéliales qui l'expriment principalement dans le noyau et le libèrent dans le milieu extracellulaire en réponse à un stress. Les principales cibles de l'IL-33 sont des cellules immunes impliquées dans des réponses de type Th1 et Th2.

1. Introduction

L'IL-33 est une cytokine nucléaire qui appartient à la famille des interleukines-1 (IL-1) [1]. Chez l'homme, son expression est majoritaire dans les cellules endothéliales. L'IL-33 peut agir au niveau du noyau mais aussi dans l'espace extracellulaire. Dans le noyau, elle agirait comme un facteur de transcription soit en réprimant ou en activant des gènes. Elle peut aussi être sécrétée par un mécanisme encore mal connu sous sa forme longue ou sous des formes clivées inactives ou actives selon les protéases impliquées. Dans ce dernier cas, elle stimule, via son récepteur ST2, des cellules du système immunitaire induisant ainsi une réponse de type Th2. La prolifération de l'endothélium constitue une étape précoce essentielle dans la réponse Th2 responsable de l'asthme [2]. L'IL-33 sous sa forme mature extracellulaire favorise l'angiogenèse [3]. Plusieurs études décrivent l'association de l'asthme avec des polymorphismes sur le chromosome 9 dans une région correspondant au gène *IL-33*. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation de l'IL-33 comme cible thérapeutique pour le traitement de l'asthme.

2. Sources de l'IL-33 chez l'homme et la souris

L'IL-33 est constitutivement produite à des taux élevés dans les tissus humains et murins principalement dans des cellules exposées à l'environnement telles que les cellules endothéliales et épithéliales [4,5]. Chez l'homme, son expression est majoritaire dans les cellules endothéliales vasculaires des amygdales, des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer [6]. En effet, l'IL-33 est exprimée abondamment dans les veinules à endothélium épais (HEV), ces vaisseaux permettant aux

lymphocytes d'entrer dans les ganglions lymphatiques (Fig. 1) et dans d'autres organes lymphoïdes secondaires [1,6]. La cytokine est également produite par les fibroblastes [7], les cellules épithéliales [4], les kératinocytes, les cellules musculaires lisses artérielles et les macrophages [8]. Mais il existe des différences liées à l'espèce. Chez la souris, l'IL-33 est exprimée par les cellules épithéliales alvéolaires, tandis que chez l'homme, elle est exprimée par les cellules épithéliales bronchiques au niveau de voies aériennes plus larges [9]. De plus, il n'y a pas d'expression constitutive de l'IL-33 dans les vaisseaux sanguins et les HEV de souris contrairement à ce qui a été observé chez l'homme [5]. Cependant, l'IL-33 est constitutivement exprimée dans les organes lymphoïdes et le cerveau chez la souris et son expression peut être modulée par différents facteurs tels que l'inflammation [9]. L'IL-33 (ou un signal en aval) a la capacité de promouvoir sa propre expression probablement de manière auto-/paracrine via son récepteur ST2 exprimé par les cellules endothéliales et les pneumocytes murins [9]. Chez la souris, seulement 0,1 % des cellules pulmonaires expriment l'IL-33 mais dans des modèles d'asthme allergique à l'ovalbumine, 5 % des cellules pulmonaires la produisent. De plus, la neutralisation de cette cytokine ou la déficience de son récepteur inhibe l'asthme allergique expérimental [10]. Cette observation est en faveur de l'idée d'utiliser l'IL-33 comme cible thérapeutique dans l'asthme.

3. Localisation intracellulaire de l'IL-33

Contrairement à d'autres cytokines de la même famille, l'IL-33 est toujours détectée dans le noyau des cellules de tissus humains ou murins sains, mais jamais dans le cytoplasme ou

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386019>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386019>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)