

TSLP, une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le traitement de l'asthme allergique

TSLP, a new potential therapeutic target for the treatment of allergic asthma

F. Madouri^a, V. Quesniaux^a, B. Ryffel^a, D. Togbe^{a,*,b}

^a INEM, CNRS, UMR 7355, immunologie et neurogénétique expérimentales et moléculaires, université d'Orléans, 3B, rue de la Férollerie, 45071 Orléans cedex 2, France

^b Artimmune SAS, 13, avenue Buffon, 45071 Orléans, France

Disponible sur Internet le 7 mars 2013

Résumé

L'asthme allergique est en nette expansion dans les pays industrialisés avec une augmentation à la fois de la prévalence et de la sévérité. Les mécanismes de sensibilisation et de déclenchement de l'asthme sont complexes. Cette pathologie est associée à une réponse immunitaire Th2 dans laquelle sont impliqués l'IL-4, IL-13, IgE, IL-5 et *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP). Une composante Th17 qui sécrète l'IL-17 et l'IL-22 a été également associée à l'asthme allergique. TSLP est une cytokine de type I associée au mécanisme cellulaire et moléculaire de l'asthme allergique. Dans cette revue, nous résumerons les fonctions de TSLP dans divers types cellulaires et son rôle dans les allergies, une attention particulière sera accordée aux cellules produisant l'IL-17 et IL-22 dans l'asthme allergique.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme allergique ; Souris ; TSLP ; ILC2 ; Th17

Abstract

Allergic asthma is in clear expansion in industrialized countries, increasing both in prevalence and severity. The mechanisms of sensitization and the triggering of asthma are complex. This disease is associated with a Th2-cell immune response in which IL-4, IL-13, IgE, IL-5 and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) are involved. A Th17 component, which secretes IL-17 and IL-22, has likewise been linked to allergic asthma. TSLP is a type I cytokine associated with the cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. In this review, we will summarize the functions of TSLP on various cell types and its role in allergies, giving particular attention to cells producing IL-17 and IL-22 in allergic asthma.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergic asthma; Mice; TSLP; IL-17; IL-22

1. Introduction

La cytokine *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) a initialement été décrite comme le facteur de croissance et de maturation des cellules B immatures [1]. La liaison de la protéine TSLP à son récepteur (TSLPR) active une cascade de signalisation impliquant JAK1 et JAK2, ce qui a pour conséquence l'activation et la phosphorylation de STAT5 [2].

TSLP participe à l'induction de l'inflammation aiguë et chronique comme l'hypersensibilité de contact (dermatite atopique), l'arthrite rhumatoïde et l'asthme allergique [3]. Le rôle anti-infectieux de TSLP a été mis en évidence dans des modèles murins d'infection par des parasites intestinaux comme *Trichuris* [4]. La protéine TSLP est synthétisée par divers types cellulaires tels que les cellules épithéliales, les mastocytes, les fibroblastes, les basophiles mais aussi par les cellules dendritiques activées [5]. En revanche, TSLP n'est pas synthétisée par les lymphocytes T, les neutrophiles, les lymphocytes B et les cellules endothéliales. TSLP est sécrétée par des cellules épithéliales bronchiques humaines ou murines en réponse à certains motifs microbiens comme le

* Auteur correspondant.
Adresses e-mail: dtogbe@cnrs-orleans.fr, dieudo.togbe@artimmune.com (D. Togbe).

peptidoglycane, le LPS ou l'ARN double-brin (polyIC), mais aussi en réponse à des dommages tissulaires ou à des cytokines inflammatoires (IL-1 β ou TNF α) [6]. Les cellules dendritiques jouent un rôle central dans le mécanisme de sensibilisation et de maintien de la réponse allergique en tant que cellules présentant l'antigène. Elles possèdent la capacité de moduler la réponse Th1/Th2 en stimulant la réponse Th2. Additionnée de manière exogène, TSLP provoque l'expression d'OX40L par les cellules dendritiques, ce qui correspond à leur activation et à l'induction de la polarisation de cellules T naïves en lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) qui sécrètent alors de l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13 [7]. Il apparaît notamment que TSLP joue un rôle clé dans l'induction de l'inflammation pulmonaire et dans la suppression des infections parasitaires. D'une manière générale, TSLP augmente la réponse Th2 tout en réduisant l'IL-12 et l'IFN produits par les cellules Th1 chez l'homme et la souris [8]. TSLP possède aussi des effets sur plusieurs acteurs cellulaires de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

2. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules immunitaires innées

2.1. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules dendritiques

TSLP stimule la maturation des cellules dendritiques (DC) myéloïdes qui expriment alors OX40L mais pas l'IL-10 et induit la sécrétion de cytokines Th2 par les cellules T CD4⁺ allogéniques. Cette fonction est dépendante de l'expression des récepteurs TSLPR et IL-7R à la surface des DC. La co-culture de DC et de cellules T CD4⁺ en présence de TSLP entraîne la prolifération des cellules T CD4⁺ mais pas leur différenciation. Cet effet de TSLP suggère son implication dans l'homéostasie des cellules T CD4⁺. TSLP agit aussi sur les DC humaines en augmentant l'expression de HLA-DR et des molécules de costimulation CD40, CD80, CD86 et CD83 ; mais aussi des chimiokines CCL17 (TARC) et CCL22 qui attirent les cellules Th2 [9].

2.2. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules épithéliales

Bien que la cytokine TSLP ait été initialement identifiée dans le surnageant de culture provenant de lignées cellulaires stromales thymiques, les cellules épithéliales restent la source majeure de production de TSLP. L'administration par voie intra-trachéale d'extrait d'acariens induit la sécrétion de TSLP par les cellules épithéliales chez la souris. TSLP est exprimée de manière constitutive par les cellules épithéliales intestinales au niveau du côlon, jouant ainsi un rôle critique dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Dans le côlon, TSLP active les cellules dendritiques et favorise le développement des cellules T régulatrices qui expriment Foxp3. Les souris génétiquement déficientes pour TSLPR sont plus susceptibles à la colite expérimentale provoquée par un agent chimique qui est le sulfate de dextran sodique (DSS), ce qui confirme

l'importance de TSLP dans le maintien de l'homéostasie de la barrière épithéliale [10].

2.3. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules lymphoïdes innées 2 (ILC2)

Les ILC2 constituent une nouvelle population de cellules innées, en plus des cellules dendritiques et des macrophages. Elles expriment à leur surface des marqueurs comme CD127, CD45, CD25, CD90, dépendent des facteurs de transcription ROR α et GATA3 et sécrètent l'IL-5, IL-9 et IL-13 en réponse à une stimulation par des cytokines comme l'IL-25 et l'IL-33 [11]. TSLP amplifie l'effet d'IL-33 sur les ILC2 en augmentant significativement les niveaux de production d'IL-5 et d'IL-13 in vitro. En effet, l'addition de TSLP exogène, en combinaison avec l'IL-33 mais pas avec l'IL-25, stimule les ILC2 à produire l'IL-5 et l'IL-13 in vitro. La neutralisation de TSLP et/ou d'IL-33 sur des explants pulmonaires ex vivo réduit significativement la production d'IL-5 et d'IL-13 en réponse à l'allergène chez des souris génétiquement déficientes pour *Recombinase Activating Gene* (RAG) dépourvus de lymphocytes. En effet, l'administration d'allergènes comme la papaïne chez les souris *Rag1*^{−/−} et *Rag2*^{−/−} favorise la sécrétion d'IL-5 et d'IL-13 par les ILC2, probablement par l'intermédiaire d'IL-33 et de TSLP produites par les cellules épithéliales.

3. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules de l'immunité adaptative

3.1. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules T effectrices CD4⁺ (Th2)

Les lymphocytes Th2 sont différenciés en présence d'IL-4, d'IL-13 et TSLP et se caractérisent par leur capacité à sécréter les cytokines telles que IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 et IL-25, les chimiokines CCL1, CCL2, CCL5, CCL22 et CCL24 sous le contrôle du facteur de transcription GATA 3 [12]. Les cellules Th2 sont impliquées dans les réponses allergiques et la défense de l'hôte contre les infections parasitaires. TSLP agit directement sur les cellules T CD4⁺ en augmentant leur production en cytokines Th2 telles que l'IL-4. Plusieurs études indiquent que la combinaison d'une activation par le TCR (stimulation avec anti CD3/CD28) et TSLP exogène induit la transcription d'IL-4 et la différenciation des lymphocytes Th2 [13].

3.2. Thymic stromal lymphopoietin et les cellules T régulatrices (T reg)

La muqueuse pulmonaire est en permanence exposée à divers antigènes environnementaux non pathogènes et certaines molécules immuno-stimulatrices ou inflammatoires comme les endotoxines. Pourtant, seulement une faible proportion de la population développe un asthme allergique. Cette disparité peut s'expliquer par un dysfonctionnement des lymphocytes T régulateurs dont le rôle est de maintenir l'état de tolérance vis-à-vis d'antigènes inoffensifs. Les cellules T régulatrices

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386314>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386314>

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