



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Mise au point

## Les dernières interleukines pour de nouvelles fonctions en rhumatologie : de l'IL-34 à l'IL-38 ou « Les interleukines font leurs grands numéros »<sup>☆</sup>

Gaëlle Clavel<sup>a,b,\*</sup>, Allan Thiolat<sup>a</sup>, Marie-Christophe Boissier<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> EA4222, université Paris-13, Sorbonne Paris Cité, Li2P, 93000 Bobigny, France

<sup>b</sup> Service de médecine interne, Fondation Rothschild, 25-29, rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France

<sup>c</sup> Service de rhumatologie, groupe hospitalier Avicenne–Jean-Verdier–René-Muret, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 93000 Bobigny, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 22 avril 2013

Disponible sur Internet le 14 juin 2013

Mots clés :

IL-34

IL-35

IL-36

IL-37

IL-38

Interleukines

Polyarthrite rhumatoïde

### RÉSUMÉ

Le développement de technologies innovantes permet l'identification et la caractérisation régulière de nombreuses molécules. C'est ainsi qu'un certain nombre d'interleukines a pu être identifié et caractérisé ces dernières années. Nous détaillons dans cet article les caractéristiques structurales et fonctionnelles des interleukines IL-34 à IL-38 et en particulier leur rôle dans les rhumatismes inflammatoires. L'IL-34 a principalement une fonction de stimulation et de prolifération des ostéoclastes et intervient donc directement dans la destruction osseuse au cours de la polyarthrite rhumatoïde. L'IL-35 est exprimée par les cellules T régulatrices et à ce titre possède une action anti-inflammatoire en restaurant les capacités suppressives de ces cellules et en inhibant la voie TH17. L'IL-37 a pour sa part une action anti-inflammatoire en exerçant un rétro-contrôle sur la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. L'IL-36 fait partie de la famille de l'IL-1 et est présente sous trois formes différentes. Elle a principalement été étudiée dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, mais son rôle pro-inflammatoire s'exerce aussi dans la polyarthrite rhumatoïde. L'antagoniste spécifique de l'IL-36, l'IL-36Ra se fixe sur son récepteur et empêche la transduction du signal. L'IL-38 a été identifiée récemment et aurait une action proche de l'IL-36Ra puisqu'elle se fixe sur le récepteur de l'IL-36 et inhibe son action en particulier la réponse TH17. Si les fonctions exactes de ces différentes cytokines demandent encore à être précisées, l'amélioration de nos connaissances des mécanismes de régulation d'un phénomène inflammatoire chronique comme la polyarthrite rhumatoïde, peut permettre le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

© 2013 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### 1. Introduction

Les cytokines sont des protéines glycosylées permettant la communication entre les différents acteurs de la réponse immunitaire. Le terme d'interleukine (IL) fait référence au fait que ces cytokines sont principalement produites par les lymphocytes T. Les différentes interleukines ne présentent pas de caractéristique commune ni sur le plan biochimique ni sur le plan fonctionnel et ont été classées au fur et à mesure de leur découverte. Le développement de technologies innovantes permet l'identification et la caractérisation régulière de nombreuses molécules. Il est parfois difficile de s'y retrouver d'autant que certaines de ces molécules changent de nom en fonction des précisions concernant leur structure, leur génome ou leur fonction ainsi que leur appartenance à une même famille de médiateurs. C'est ainsi qu'un certain nombre d'interleukines a pu

être identifié et caractérisé ces dernières années. Nous avons pris le parti de nous limiter aux interleukines les plus récentes, c'est-à-dire après l'IL-33 qui a fait l'objet de très nombreux travaux.

### 2. IL-34 : une cytokine pour la destruction articulaire

Identifiée en 2008, l'IL-34 a une fonction proche du facteur de croissance (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) [1,2]. En effet, elle se lie au récepteur du M-CSF, le c-fms, et a une action plus forte bien que transitoire par rapport au M-CSF. Formée de 241 acides aminés, l'IL-34 est composée d'un homodimère de 39 kDa [1]. Elle est exprimée dans de nombreux tissus mais principalement dans la rate (Tableau 1). Sa fonction principale est de favoriser la survie des monocytes, de stimuler leur prolifération et d'induire leur différenciation en macrophages. Comme le M-CSF, l'IL-34 joue un rôle important dans l'ostéoclastogénèse : en présence de RANKL, elle est capable d'induire la prolifération et l'adhésion des progéniteurs des ostéoclastes in vitro. Cependant, les interactions directes entre cette cytokine et le système RANK/RANKL n'ont pas été étudiées. Son administration chez la souris est responsable d'une augmentation des précurseurs

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.04.014>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [gaelle.clavel@gmail.com](mailto:gaelle.clavel@gmail.com), [gclavel@fo-rothschild.fr](mailto:gclavel@fo-rothschild.fr) (G. Clavel).

**Tableau 1**  
Récapitulatif des interleukines 34 à 38.

Nom	Synonyme	Récepteur	Expression	Fonction
IL-34		c-fms	Splénocytes, PBMC, synoviocytes, ostéoblastes	Proche de M-CSF. Augmente la survie et la prolifération des monocytes. Favorise l'ostéoclastogénèse
IL-35		Hétérodimère : Gp130 et ss-unité IL-12Rβ2	Tregs	Anti-inflammatoire, participe aux fonctions suppressives des Tregs, supprime les TH17 et inhibe la prolifération des cellules Teff
IL-36 α, β, γ	IL-1F6, 8, 9	IL-36R = IL-1RL2 = IL-1Rrp2	Peau, poumon, synoviocytes, chondrocytes, côlon, rein, cerveau	Pro-inflammatoire, adjuvant TH1 Boucle d'auto-amplification avec IL-17, -22 et -23 Rôle dans psoriasis +++
IL-36Ra	IL-1F5	IL-36R		Antagoniste de l'IL-36
IL-37	IL-1F7	IL-1R5 = chaîne α du R de l'IL-18 ; IL-18BP	Cerveau, ganglions, thymus, poumons, moelle osseuse, peau, côlons, monocytes, lymphocytes B activés, testicule, placenta, utérus, tumeurs ; absent chez la souris Peau, rate, amygdale, lymphocytes B, cœur, placenta, thymus	Anti-inflammatoire Inhibition de la réponse inflammatoire Inhibition de l'immunité innée
IL-38	IL-1F10	R de l'IL-36 = IL-1Rrp2		IL-36 Ra ; diminue la production d'IL-17 et -22 ; augmente la production d'IL-6 par les DC

ostéoclastiques CD11b+ et d'une diminution de la masse osseuse trabéculaire [3]. Elle favorise ainsi la formation et la différenciation d'ostéoclastes fonctionnels, c'est-à-dire avec des capacités de résorption osseuse normales [3,4].

Son rôle dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été rapporté dans deux études avec des résultats concordants : l'expression de l'IL-34 est augmentée dans le liquide synovial des PR par rapport aux témoins arthrosiques. Le niveau d'expression de l'IL-34 dans la synoviale comme dans le liquide synovial est corrélé au degré d'inflammation. In vitro, en présence de TNF (et à moindre niveau d'IL-1β ou d'IL-17), les synoviocytes rhumatoïdes produisent de l'IL-34 (non retrouvés à partir de synoviale arthrosique). Dans le sang, les taux d'IL-34 sont plus élevés chez les patients présentant une PR. Dans cette étude portant sur un petit nombre de patients, les taux d'IL-34 étaient corrélés au DAS28. De plus, il existait une diminution des taux plasmatiques après introduction d'un traitement de fond [5,6].

L'ensemble de ces données supporte l'hypothèse que l'IL-34 participe à la régulation des précurseurs ostéoclastiques et à la différenciation des ostéoclastes, suggérant que l'IL-34 peut se substituer au M-CSF et est impliquée dans les mécanismes de destruction osseuse induit par le TNF au cours de la PR.

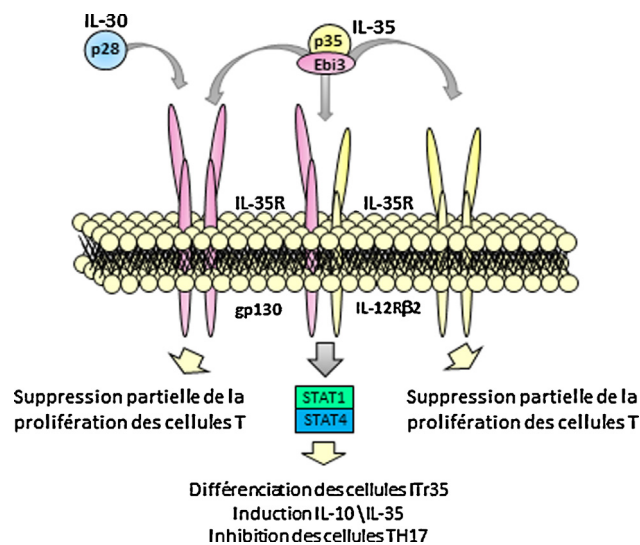
### 3. IL-35 : la cytokine des lymphocytes T régulateurs

L'IL-35 est un nouveau membre des cytokines hétérodimériques de la famille de l'IL-12. Elle est formée par l'association de deux sous-unités de 35 kDa chacune : p35, sous-unité α commune à l'IL-12, et *Epstein-Barr virus induced gene 3* (EBI3) sous-unité β commune à l'IL-27 [7]. Le partage de ses sous-unités avec d'autres cytokines rend l'étude de l'IL-35 difficile. En 2012, la composition et la voie de signalisation des récepteurs de l'IL-35 ont été caractérisées chez la souris et consistent en des homo- ou hétérodimères de la chaîne β2 du récepteur de l'IL-12 (IL-12Rβ2) et de gp130 [8] (Fig. 1). Comme les autres membres de la famille de l'IL-12, la fixation de l'IL-35 sur son récepteur entraîne une activation de la voie de signalisation JAK-STAT [9]. Elle est principalement produite par les cellules T régulatrices (Tregs) (Tableau 1) [10,11].

Le rôle biologique de l'IL-35 n'est pas parfaitement connu, voire controversé. De plus, son rôle en pathologie humaine a été peu étudié et les principales informations nous proviennent de données in vitro ou des modèles animaux. Cependant, il a pu être démontré qu'elle contribue de façon importante aux fonctions suppressives des Tregs, et qu'elle diminue les fonctions des cellules

TH17 ainsi que la sécrétion de l'IL-17 [12–14]. Certaines de ces fonctions passeraient par la sécrétion d'IL-10 [15]. En effet, il a initialement été montré par l'équipe de Vignali que p35 et EBI3 sont préférentiellement exprimés par les Tregs Foxp3+ murin, alors que les cellules T auxiliaires ne l'expriment pas. Les Tregs murins activées surexpriment l'IL-35 [11]. Les Tregs murins déficientes en p35 ou en EBI3 ont une activité régulatrice diminuée in vitro et ne sont pas capables de contrôler la prolifération des cellules T et d'inhiber le développement de l'IBD (modèle de maladie de Crohn). L'IL-35 seule ou son expression ectopique par des cellules T auxiliaires est suffisante pour inhiber in vitro la prolifération des cellules T murines. Cela suggère qu'une activité suppressive optimale des Tregs nécessite de l'IL-35 [11,16].

Le potentiel immunosuppresseur de l'IL-35 a été évalué dans d'autres pathologies. Ainsi en 2007, l'équipe de McInnes a montré que l'injection d'IL-35-Fc dans l'AEC diminue la sévérité des arthrites [7]. Cette action passe par l'induction d'une population régulatrice CD4+CD39+ et par la sécrétion d'IL-10 [17]. L'injection d'IL-35 permet également d'inhiber la sévérité de la maladie dans un modèle de colite chronique [18]. Enfin, dans un modèle murin de



**Fig. 1.** Schéma des récepteurs et de la voie de signalisation de l'IL-35. Seul le récepteur gp130/IL-12Rβ2 est capable d'induire l'induction d'une population régulatrice sécrétrice d'IL-35. La chaîne du récepteur gp130 est également le récepteur de l'IL-30.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387489>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387489>

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