

Revue générale

Cellules *Natural Killer* et asthme allergique

Natural killer cells and allergic asthma

C. Ple^{a,c}, A. Tsicopoulos^{a,b,c}, C. Duez^{a,*,c}

^a Inserm U1019, Pulmonary Immunity, Center for Infection and Immunity of Lille,
Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Pr. Calmette, BP 245, 59019 Lille, France

^b Clinique des maladies respiratoires, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

^c CNRS UMR 8204, université Lille Nord de France, 59000 Lille, France

Reçu le 12 octobre 2011 ; accepté le 5 décembre 2011

Disponible sur Internet le 11 janvier 2012

Résumé

Les maladies allergiques sont en constante augmentation tant en prévalence qu'en gravité. Les mécanismes physiopathologiques connus impliquent l'induction d'une réponse Th2 par les cellules dendritiques, conduisant à une production d'IgE et une inflammation. L'immunité innée a récemment été mise en avant dans le contrôle de l'immunité adaptative, spécifique de l'antigène. Plusieurs travaux suggèrent que les cellules *Natural Killer* (NK), cellules de l'immunité innée connues essentiellement pour leurs fonctions antitumorales et antimicrobiennes, seraient impliquées dans la pathologie allergique. Cette revue résume les résultats obtenus grâce à des modèles murins ou l'étude de cellules humaines, qui suggèrent la participation des cellules NK dans l'inflammation pulmonaire allergique. Ainsi, dans les modèles murins d'inflammation pulmonaire allergique, les cellules NK ont été montrées capables de promouvoir ou d'inhiber l'inflammation pulmonaire allergique. De plus, chez l'homme, des modifications quantitatives, phénotypiques et fonctionnelles des cellules NK ont été mises en évidence chez les sujets asthmatiques allergiques.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cellules *Natural Killer* ; Asthme allergique

Abstract

Allergic diseases are increasing both in prevalence and severity. Known pathophysiological mechanisms involve the induction of Th2 response by dendritic cell, leading to IgE production and inflammation. Innate immunity has recently been put forward in the control of antigen-specific adaptive response. Several studies suggest that natural killer (NK) cells, innate cells known for anti-tumoral and antimicrobial functions, may be involved in allergic pathology. This review summarizes murine and human studies, suggesting a contribution of NK cells in allergic pulmonary inflammation. In murine models of allergic pulmonary inflammation, NK cells have been shown to promote or inhibit allergic pulmonary inflammation. In human, quantitative, phenotypic and functional modifications have been observed in allergic asthmatic patients.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Natural Killer cells; Allergic asthma

1. Introduction

Les cellules *Natural Killer* (NK) sont des armes clés du système immunitaire inné et sont principalement décrites pour leurs fonctions antitumorales et antimicrobiennes [1]. Leur développement se déroule principalement dans la moelle

osseuse et accessoirement dans les ganglions médiastinaux et le thymus [2–4]. Que ce soit chez l'homme ou chez les souris, les cellules NK sont réparties dans le corps, avec une fréquence plus importante dans les organes non lymphoïdes comparés aux organes lymphoïdes [5]. À l'état basal, les cellules NK représentent 10 % des lymphocytes pulmonaires humains et murins [5,6]. Chez la souris, la fréquence des cellules NK est plus importante dans les poumons que dans les autres organes [5]. À l'état basal, les cellules NK sont également présentes à de très faibles fréquences (moins de 1 %) dans les ganglions

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.duez@pasteur-lille.fr (C. Duez).

lymphatiques humains et murins [5,7–9]. Après infection ou immunisation, les cellules NK sont présentes aux niveaux des sites inflammatoires et sont enrichies dans les ganglions drainant où elles peuvent influencer la réponse immune adaptative [7,9–12].

2. Les arguments en faveur de l'implication des cellules NK dans l'inflammation pulmonaire allergique chez la souris

Deux études réalisées chez les souris C57BL/6 ont évalué l'effet d'une déplétion des cellules NK par l'administration d'un anticorps anti-NK1.1 sur l'inflammation éosinophilique associée à une réponse Th2 vis-à-vis de l'ovalbumine (Ova) [13] ou de l'ambroisie [14]. La déplétion des cellules NK dès la phase de sensibilisation à l'Ova et tout au long du protocole réduit considérablement les infiltrats péribronchiques et périvasculaires de lymphocytes T et d'éosinophiles, ainsi que l'hyperplasie des cellules caliciformes. La diminution de l'éosinophilie pulmonaire pourrait s'expliquer par une diminution des taux d'IL-5 dans le LBA. Les taux d'IL-12 sont également considérablement réduits, alors que ceux d'IFN- γ semblent augmentés. Les taux sériques d'IgE et d'IgG2a spécifiques de l'Ova sont aussi diminués et les splénocytes de souris ayant reçu l'anti-NK1.1 produisent moins d'IL-4 après restimulation *in vitro* avec l'Ova. Ces résultats suggèrent donc que la déplétion des cellules NK avant l'immunisation réduit la réponse Th2. En revanche, l'administration de l'anti-NK1.1 lors la phase de provocations à l'Ova n'atténue pas la réponse Th2 [13]. Dans un modèle d'inflammation péritonéale allergique aux antigènes d'ambroisie, le nombre de cellules NK (NK1.1⁺CD3⁻), NKT (NK1.1⁺CD3⁺), lymphocytes T, éosinophiles et macrophages, ainsi que les taux d'IL-4, d'IL-5 et d'IFN- γ sont augmentés dans le lavage péritonéal. L'augmentation des taux d'IL-5 est attribuée à l'augmentation du nombre de cellules T, NKT et NK produisant de l'IL-5. La déplétion des cellules NK par l'anti-NK1.1 avant la provocation à l'ambroisie ou avant les phases de sensibilisation et de provocation à l'ambroisie réduit fortement l'éosinophilie et les taux d'IL-5, d'IL-4 et d'IFN- γ dans le lavage péritonéal, alors que le nombre de macrophages est augmenté. Ainsi, comme dans le modèle précédent, les cellules NK semblent participer au développement des infiltrats éosinophiliques via la production d'IL-5. Dans ce modèle, la déplétion par l'anti-NK1.1 déplete également la moitié des cellules NKT [14]. En effet, le NK1.1 n'est pas un marqueur sélectif des cellules NK puisqu'il est retrouvé sur certaines populations de lymphocytes T, incluant les cellules NKT. Or ces dernières sont impliquées dans le développement de la réaction pulmonaire allergique ce qui rend difficile l'interprétation de ces deux études sur le rôle des cellules NK [15–17]. Une étude réalisée chez les souris BALB/c a montré que la sensibilisation et les provocations allergéniques à l'Ova augmentent le nombre de cellules NK, et plus particulièrement de cellules NK immatures dans les ganglions médiastinaux et diminuent le nombre de cellules NK les plus matures dans les poumons. Outre ces variations quantitatives, les cellules NK sont activées. L'augmentation du

nombre de cellules NK dans les ganglions médiastinaux serait le résultat d'une prolifération *in situ* et/ou d'un recrutement à partir du sang de cellules NK ayant proliféré. La déplétion des cellules NK par l'administration d'anticorps anti-ASGM1 conduit à une diminution de l'éosinophilie au niveau du lavage bronchoalvéolaire sans modifier l'hyperactivité bronchique ni les taux sériques d'IgE, IgG1 et IgG2a spécifiques de l'Ova. Cependant, la déplétion des cellules NK était incomplète (60 à 70 %) [18]. Une étude a montré que les cellules NK murines expriment l'ARNm du Fc γ RIII mais pas celui du Fc ϵ RI. Elles peuvent être activées par les IgE via le Fc γ RIII (CD16) et ainsi produire de grandes quantités d'IFN- γ et induire la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et l'expression des ARNm du TNF- α , GM-CSF et CCL3. Ainsi, les cellules NK pourraient contribuer au recrutement des lymphocytes T et des éosinophiles via la production de CCL3 après leur stimulation via les IgE [19].

Alors que l'ensemble de ces résultats suggère une implication des cellules NK dans le développement de la réaction allergique pulmonaire, une étude récente montre un rôle des cellules NK dans la résolution de la réaction allergique pulmonaire. Lors de cette phase, les cellules NK sont augmentées dans les poumons et les ganglions médiastinaux et sont activées. La déplétion des cellules NK par l'anti-ASGM1 après les provocations à l'Ova conduit à une persistance de l'inflammation pulmonaire allergique. Cette dernière pourrait être due à un défaut d'élimination des éosinophiles et des cellules T CD4⁺ spécifiques d'antigènes par les cellules NK via l'interaction NKG2D/NKG2D Ligand [20].

3. Les arguments en faveur de l'implication des cellules NK chez les sujets asthmatiques allergiques

3.1. Les modifications quantitatives et phénotypiques

Dans le sang périphérique de sujets asthmatiques allergiques présentant ou non une exacerbation de leur asthme, les cellules NK sont présentes en plus grand nombre [21,22]. Chez les enfants asthmatiques, aucune modification significative du nombre de cellules NK du sang périphérique n'a été observée [23]. Cependant, l'expression d'ICAM-1 (CD54) et du CD62L à la surface des cellules NK est diminuée lors d'une exacerbation, suggérant une modification de la population de cellules NK [21]. De plus, dans le sang périphérique d'adultes asthmatiques allergiques, les cellules NK2 sécrétrices d'IL-4 sont prédominantes, alors que chez les sujets non asthmatiques non allergiques les cellules NK1 sécrétrices d'IFN- γ prédominent [24]. Enfin, la population CD56^{bright}CD16^{+/-}, connue pour sa forte production d'IFN- γ , est diminuée chez les sujets allergiques : 4,3 % des cellules NK totales chez les sujets allergiques contre 7,5 % chez les sujets non allergiques [25]. Dans les expectorations induites, la proportion de cellules NK CD16⁺ est réduite chez les sujets asthmatiques comparativement aux sujets témoins non allergiques [26], suggérant une diminution de l'activité cytotoxique.

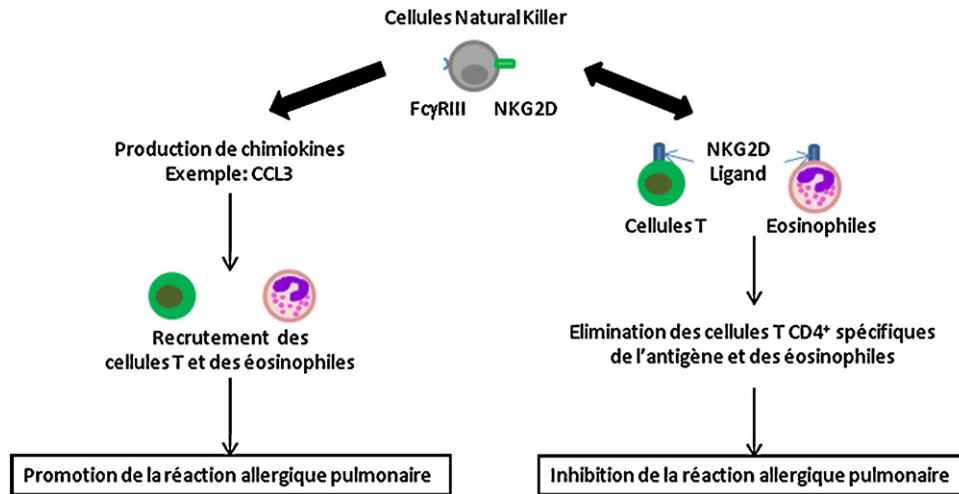


Fig. 1. Représentation schématique du rôle hypothétique des cellules *Natural Killer* (NK) dans la réaction pulmonaire allergique. FcγRIII et NKG2D, molécules exprimées par les cellules NK, sont potentiellement impliquées dans la régulation de la réaction allergique par les cellules NK [19,20].

3.2. Les modifications fonctionnelles

Dans le sang périphérique de sujets asthmatiques allergiques, les cellules NK présentent des capacités cytotoxiques accrues [22,27] qui sont réduites après une provocation allergénique [28]. Toutefois, aucune modification significative des capacités cytotoxiques des cellules NK ainsi que de leur production d'IFN-γ n'est observée entre les enfants asthmatiques et les sujets témoins [23]. Chez les sujets allergiques adultes, le dialogue entre les cellules NK et les cellules dendritiques (DC) est moins efficace. Les cellules NK de sujets allergiques produisent moins d'IFN-γ après interaction avec des DC allogéniques et présentent des capacités moindres de maturation de DC et de lyse des iDC allogéniques [25].

3.3. Les effets des corticostéroïdes et de l'immunothérapie spécifique de l'allergène

In vitro, le propionate de fluticasone (corticostéroïde) diminue la lyse des cellules cibles K562 par les cellules NK de sujets asthmatiques allergiques et de sujets témoins. Après ce traitement, les cellules NK de sujets asthmatiques allergiques ne présentent plus de cytotoxicité accrue comparativement aux cellules NK de sujets témoins [27]. Chez des sujets allergiques au pollen de graminées, une immunothérapie spécifique diminue l'activité cytotoxique des cellules NK isolées du sang périphérique vis-à-vis des cellules cibles K562 [29].

4. Conclusion

Les cellules NK présentent donc des fonctions de promotion ou d'inhibition de la réaction allergique pulmonaire (Fig. 1). Cependant, de nouvelles études sont nécessaires afin de mieux caractériser leur rôle en pathologie allergique. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes d'action des cellules NK permettra d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le traitement de l'asthme allergique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Chiesa S, Tomasello E, Vivier E, Vely F. Coordination of activating and inhibitory signals in natural killer cells. *Mol Immunol* 2005; 42(4):477–84.
- [2] Freud AG, Becknell B, Roychowdhury S, Mao HC, Ferketich AK, Nuovo GJ, et al. A human CD34(+) subset resides in lymph nodes and differentiates into CD56bright natural killer cells. *Immunity* 2005;22(3): 295–304.
- [3] Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989;47: 187–376.
- [4] Voshenrich CA, Garcia-Ojeda ME, Samson-Villeger SI, Pasqualetto V, Enault L, Richard-Le Goff O, et al. A thymic pathway of mouse natural killer cell development characterized by expression of GATA-3 and CD127. *Nat Immunol* 2006;7(11):1217–24.
- [5] Gregoire C, Chasson L, Luci C, Tomasello E, Geissmann F, Vivier E, et al. The trafficking of natural killer cells. *Immunol Rev* 2007;220:169–82.
- [6] Robinson BW, Pinkston P, Crystal RG. Natural killer cells are present in the normal human lung but are functionally impotent. *J Clin Invest* 1984;74(3):942–50.
- [7] Bajenoff M, Breart B, Huang AY, Qi H, Cazareth J, Braud VM, et al. Natural killer cell behavior in lymph nodes revealed by static and real-time imaging. *J Exp Med* 2006;203(3):619–31.
- [8] Fehniger TA, Cooper MA, Nuovo GJ, Cella M, Facchetti F, Colonna M, et al. CD56bright natural killer cells are present in human lymph nodes and are activated by T cell-derived IL-2: a potential new link between adaptive and innate immunity. *Blood* 2003;101(8):3052–7.
- [9] Martin-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN-gamma for T(H)1 priming. *Nat Immunol* 2004;5(12):1260–5.
- [10] Dalbeth N, Gundle R, Davies RJ, Lee YC, McMichael AJ, Callan MF. CD56bright NK cells are enriched at inflammatory sites and can engage with monocytes in a reciprocal program of activation. *J Immunol* 2004;173(10):6418–26.
- [11] Maghazachi AA. Compartmentalization of human natural killer cells. *Mol Immunol* 2005;42(4):523–9.
- [12] Watt SV, Andrews DM, Takeda K, Smyth MJ, Hayakawa Y. IFN-gamma-dependent recruitment of mature CD27 (high) NK cells to lymph nodes primed by dendritic cells. *J Immunol* 2008;181(8):5323–30.

- [13] Korsgren M, Persson CG, Sundler F, Bjerke T, Hansson T, Chambers BJ, et al. Natural killer cells determine development of allergen-induced eosinophilic airway inflammation in mice. *J Exp Med* 1999;189(3): 553–62.
- [14] Walker C, Checkel J, Cammisuli S, Leibson PJ, Gleich GJ. IL-5 production by NK cells contributes to eosinophil infiltration in a mouse model of allergic inflammation. *J Immunol* 1998;161(4):1962–9.
- [15] Akbari O, Stock P, Meyer E, Kronenberg M, Sidobre S, Nakayama T, et al. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2003;9(5):582–8.
- [16] Lisbonne M, Diem S, de Castro Keller A, Lefort J, Araujo LM, Hachem P, et al. Cutting edge: invariant V alpha 14 NKT cells are required for allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity in an experimental asthma model. *J Immunol* 2003;171(4):1637–41.
- [17] Stock P, Lombardi V, Kohlrantz V, Akbari O. Induction of airway hyperreactivity by IL-25 is dependent on a subset of invariant NKT cells expressing IL-17RB. *J Immunol* 2009;182(8):5116–22.
- [18] Ple C, Barrier M, Amniai L, Marquillies P, Bertout J, Tsicopoulos A, et al. Natural killer cells accumulate in lung-draining lymph nodes and regulate airway eosinophilia in a murine model of asthma. *Scand J Immunol* 2010;72(2):118–27.
- [19] Arase N, Arase H, Hirano S, Yokosuka T, Sakurai D, Saito T. IgE-mediated activation of NK cells through Fc gamma RIII. *J Immunol* 2003;170(6):3054–8.
- [20] Haworth O, Cernadas M, Levy BD. NK cells are effectors for resolvin E1 in the timely resolution of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011;186(11):6129–35.
- [21] Lin SJ, Chang LY, Yan DC, Huang YJ, Lin TJ, Lin TY. Decreased intercellular adhesion molecule-1 (CD54) and L-selectin (CD62L) expression on peripheral blood natural killer cells in asthmatic children with acute exacerbation. *Allergy* 2003;58(1):67–71.
- [22] Timonen T, Stenius-Aarniala B. Natural killer cell activity in asthma. *Clin Exp Immunol* 1985;59(1):85–90.
- [23] Chou CC, Huang MS, Hsieh KH, Chiang BL. Reduced IL-12 level correlates with decreased IFN-gamma secreting T cells but not natural killer cell activity in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(5):479–84.
- [24] Wei H, Zhang J, Xiao W, Feng J, Sun R, Tian Z. Involvement of human natural killer cells in asthma pathogenesis: natural killer 2 cells in type 2 cytokine predominance. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):841–7.
- [25] Scordamaglia F, Balsamo M, Scordamaglia A, Moretta A, Mingari MC, Canonica GW, et al. Perturbations of natural killer cell regulatory functions in respiratory allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(2):479–85.
- [26] Louis R, Shute J, Biagi S, Stanciu L, Marrelli F, Tenor H, et al. Cell infiltration, ICAM-1 expression, and eosinophil chemotactic activity in asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(2):466–72.
- [27] Di Lorenzo G, Esposito Pellitteri M, Drago A, Di Blasi P, Candore G, Balistreri C, et al. Effects of in vitro treatment with fluticasone propionate on natural killer and lymphokine-induced killer activity in asthmatic and healthy individuals. *Allergy* 2001;56(4):323–7.
- [28] Jira M, Antosova E, Vondra V, Strejcek J, Mazakova H, Prazakova J. Natural killer and interleukin-2 induced cytotoxicity in asthmatics. I. Effect of acute antigen-specific challenge. *Allergy* 1988;43(4):294–8.
- [29] Sin B, Misirligil Z, Aybay C, Gurbuz L, Imir T. Effect of allergen specific immunotherapy (IT) on natural killer cell activity (NK), IgE, IFN-gamma levels and clinical response in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996;6(6):341–7.