Revue française d'allergologie xxx (2020) xxx–xxx

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

L'alarmine interleukine-33 (IL-33) : un médiateur majeur de l'asthme allergique

The alarmin interleukin-33 (IL-33): A major mediator in allergic asthma

J.- P. Girard

Institut de pharmacologie et de biologie structurale (IPBS), CNRS, université de Toulouse 3, Toulouse, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 22 janvier 2020
Accepté le 23 janvier 2020
Disponible sur Internet le xxx

Keywords:
Asthma
Allergic inflammation
Cytokine
IL-33
Allergens

RÉSUMÉ

Les maladies allergiques telles que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique sont des maladies fréquentes qui touchent de nombreux patients de l'enfance à l'âge adulte. De nombreux patients ne répondent pas aux thérapies actuelles. L'identification et la validation de nouvelles cibles thérapeutiques est donc cruciale. L'IL-33 est une cytokine nucléaire impliquée dans l'immunité de type 2 et l'inflammation allergique (Cayrol C et al., 2018), que nous avons découverte en tant que facteur nucléaire des vaisseaux HEV (NF-HEV) (Carriere V et al., 2007). Plusieurs études génétiques à grande échelle ont mis en évidence un rôle majeur des gènes codant l'IL-33 et son récepteur ST2 dans la susceptibilité à l'asthme chez l'homme (Cayrol C et al., 2014). Notre équipe est à l'origine de plusieurs découvertes majeures sur l'IL-33, préalable indispensable aux applications thérapeutiques : son expression constitutive (Moussion C. et al., 2008), sa localisation nucléaire (Carriere V et al., 2007), son mode d'action en tant qu'alarmine (Cayrol C. et al., 2009), ses formes bioactives et ses mécanismes de régulation (Lefrancais E et al., 2012; Lefrancais E et al., 2014). Nous avons notamment démontré que l'IL-33 est exprimée de façon abondante dans les barrières épithéliales (poumons, nasopharynx, peau) et les vaisseaux sanguins (Moussion C et al., 2008) et fonctionne comme un signal d'alarme (alarmine) libéré après dommage tissulaire afin d'alerter les cellules immunitaires (Cayrol C. et al., 2009). Nous avons également mis en évidence le rôle des protéases inflammatoires dans la génération de formes hyperactives de l'IL-33 (Lefrancais E et al., 2012; Lefrancais E et al., 2014) et le rôle clé du clivage de l'IL-33 ('protease sensor') par les protéases des allergènes de l'environnement (pollens, spores, acariens. . .) dans le déclenchement des réactions allergiques (Cayrol C et al., 2018).

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Principaux résultats

1.1. Découverte de l'IL-33, une cytokine nucléaire constitutivement exprimée par les cellules endothéliales et les cellules épithéliales

L'interleukine 33 (IL-33) (initialement nommée NF-HEV) a été découverte par notre équipe en 2003 en tant que facteur nucléaire fortement exprimé dans les cellules endothéliales des HEV (1–3). Deux ans plus tard, elle a été « redécouverte » par R Kastelein et coll., en tant que ligand de ST2 (IL1RL1), un récepteur exprimé à la surface des mastocytes et des lymphocytes Th2, grâce à une homologie structurale dans la partie carboxy-terminale (aa 112-270) avec les cytokines de la famille IL-1. Nous avons démontré que l'IL-33 est une cytokine nucléaire et que la partie N-terminale (aa 1-65) est nécessaire et suffisante pour amener la protéine dans le noyau [2].

Nous avons montré que, chez l'homme, l'IL-33 est exprimée de façon constitutive dans de nombreux tissus. On la trouve notamment en abondance dans le noyau des cellules endothéliales (tout le long de l'arbre vasculaire) et des cellules épithéliales des tissus en contact avec l'extérieur (peau, poumons, estomac, vagin. . .) [4]. Nous avons observé une expression similaire de l'IL-33 dans les barrières épithéliales chez la souris.

1.2. Mise en évidence du mode d'action de l'IL-33 en tant que signal d'alarme (alarmine) et régulation de son activité par les protéases

Il avait été initialement proposé que l'IL-33 fonctionne comme l'IL-1β et l'IL-18, et nécessite une activation via caspase 1/inflammasomes pour pouvoir agir sur ses cellules cibles. Nous avons

Adresse e-mail : Jean-Philippe.Girard@ipbs.fr

https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.012
1877-0320/© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Girard JP. L'alarmine interleukine-33 (IL-33) : un médiateur majeur de l'asthme allergique. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.012

démontré que, contrairement au dogme établi, 1) l'IL-33 n'est pas clivée par la caspase 1 au niveau du site proposé en position 112 ; 2) elle est libérée sous sa forme pleine taille (IL-33_{FL}, aa1-270) après nécrose ou dommage cellulaire ; et 3) elle peut activer ses cellules cibles sous cette forme pleine taille IL-33_{FL} [5]. Sur la base de ces résultats expérimentaux, et de nos observations précédentes sur l'expression constitutive de l'IL-33 dans les tissus humains, nous avons alors proposé que l'IL-33_{FL} fonctionne comme un signal d'alarme (alarmine) libéré après dommage cellulaire ou tissulaire afin d'alerter le système immunitaire, notamment les cellules immunitaires $ST2^+$ résidentes dans les tissus [1,3] : cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2s, un nouveau type de cellules lymphoïdes n'exprimant pas les récepteurs d'antigènes), mastocytes et lymphocytes T régulateurs (Tregs).

Nous avons également découvert que les protéases inflammatoires des neutrophiles et des mastocytes pouvaient cliver l'IL-33_{FL} extracellulaire au niveau de son domaine central et générer de nouvelles formes hyperactives de l'IL-33 (30 fois plus actives) qui peuvent avoir des effets directs sur les ILC2s, les mastocytes et les autres cellules cibles de l'IL-33 [6,7]. Au niveau des poumons, l'activation des ILC2s par l'IL-33 va induire la production de grandes quantités de cytokines de type 2, en particulier d'IL-5 et d'IL-13. Une réaction en cascade va alors conduire à une éosinophilie, l'hyperréactivité et le remodelage des voies respiratoires, et la production de mucus.

1.3. Découverte d'un mécanisme d'initiation des réactions allergiques via la maturation protéolytique de l'IL-33 par les protéases d'allergènes environnementaux

L'asthme allergique résulte de l'association d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux. L'IL-33 joue un rôle clé, puisque les gènes *IL33* et *IL1RL1* (codant pour le récepteur de l'IL33, ST2) sont parmi les seuls gènes identifiés de façon récurrente, comme des gènes de susceptibilité majeurs à l'asthme, dans des études génétiques de très grande envergure (> 10 000 patients d'origine ethnique différente versus 16 000 contrôles). Les allergènes (spores de champignons, acariens, insectes, pollens, etc.) jouent un rôle important comme facteur déclenchant, notamment chez les enfants. Une des caractéristiques communes à ces allergènes est la présence de protéases dans leur composition. Nous nous sommes demandé si ces protéases d'allergènes pouvaient cliver et activer directement l'IL-33. Nous avons pu démontrer à la fois *in vitro* et *in vivo* qu'en présence d'extraits d'allergènes (ou de protéases d'allergènes purifiées), l'IL-33_{FL} est rapidement clivée (< 15 min) dans son domaine central, libérant le domaine cytokine et conduisant à l'activation des ILC2s [8]. Lorsque l'on empêche le clivage avec des anticorps dirigés contre ce domaine central, ou en utilisant des inhibiteurs de protéases, l'inflammation allergique des voies aériennes est réduite.

Ces travaux ont permis de démontrer que l'IL-33_{FL} est un véritable capteur (« *sensor* ») des activités protéolytiques associées aux allergènes environnementaux, tels les pollens, les champignons, les acariens, etc. Une fois clivée par les protéases d'allergènes, l'IL-33 initie l'inflammation allergique en activant ses cellules cibles (telles les ILC2s). Nous avons ainsi pu établir un lien direct entre les facteurs environnementaux (allergènes) et la prédisposition génétique (IL-33) à l'asthme [8]. Le mécanisme moléculaire mis à jour, qui relie l'exposition aux allergènes à l'initiation de l'inflammation allergique, pourrait avoir des répercussions importantes pour le traitement des maladies de type allergique.

2. Conclusion

Avec ceux d'autres groupes académiques, nos travaux ont contribué à la validation de l'IL-33 en tant que cible thérapeutique pour l'asthme et les maladies allergiques. Des essais cliniques avec des anticorps bloquants l'IL-33 ou ST2 sont actuellement menés par plusieurs grands groupes pharmaceutiques (Sanofi, Anaptys-Bio, Roche-Genentech, GSK, AstraZeneca). Ces essais cliniques sont prometteurs puisque plusieurs d'entre eux sont en phase avancée (phase 2b pour le traitement de l'asthme allergique). Des traitements ciblant l'IL-33 pourraient ainsi bénéficier prochainement aux patients souffrant d'asthme ou d'autres maladies allergiques.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. Immunol Rev 2018;281(1):154–68.
[2] Carriere V, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(1):282–7.
[3] Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Curr Opin Immunol 2014;31C:31–7.
[4] Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel "alarmin"? PLoS ONE 2008;3(10):e3331.
[5] Cayrol C, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(22):9021–6.
[6] Lefrancais E, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109(5):1673–8.
[7] Lefrancais E, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111(43):15502–7.
[8] Cayrol C, et al. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. Nat Immunol 2018;19(4):375–85.

Pour citer cet article : Girard JP. L'alarmine interleukine-33 (IL-33) : un médiateur majeur de l'asthme allergique. Rev Fr Allergol (2020), https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.012