



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

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

REVUE FRANÇAISE  
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

# Cellules T régulatrices et tolérance orale : rôle de l'intégrine $\alpha\text{v}\beta 8$ exprimée par les cellules dendritiques

*Regulatory T cells and oral tolerance: Role of dendritic cell  $\alpha\text{v}\beta 8$  integrin*

H. Paidassi

International Center for Infectiology Research (CIRI), Inserm-U1111, université Claude-Bernard Lyon 1, CNRS-UMR5308, École normale supérieure de Lyon, University of Lyon, 21, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 07, France

Reçu le 6 février 2017 ; accepté le 7 février 2017

**Mots clés :** Tolérance orale ; Cellule dendritique ; Lymphocyte T régulateur ; Intégrine  $\alpha\text{v}\beta 8$  (ITGB8)

**Keywords:** Oral tolerance; Dendritic cell; Regulatory T lymphocyte; Integrin  $\alpha\text{v}\beta 8$  (ITGB8)

Le système immunitaire intestinal doit maintenir une surveillance active afin de défendre l'organisme contre les pathogènes, tout en évitant le développement de réponses inflammatoires inappropriées dirigées contre les antigènes inoffensifs ou bénéfiques présent dans l'intestin, tels que les bactéries commensales ou les aliments. La perte de cet équilibre entre réponse et régulation est impliquée dans le développement des allergies alimentaires. Or, bien que de nombreux mécanismes aient été impliqués dans la tolérance immunitaire, la génération et la maintenance de lymphocytes T régulateurs spécifiques de l'allergène sont cruciales pour maintenir la tolérance orale aux allergènes alimentaires [1].

Normalement, quand un antigène est reconnu dans l'intestin en l'absence de signal de danger, le système immunitaire induit des lymphocytes T régulateurs (Treg) spécifiques de ces antigènes ayant des capacités immunorégulatrices et suppressives ; c'est la tolérance orale. À la différence des Tregs dérivés du thymus, les cellules T régulatrices induites (iTreg) en périphérie au cours de ce processus sont des composantes importantes des réponses immunitaires intestinales et les médiateurs principaux de la tolérance orale [1].

La tolérance orale repose sur la capacité des cellules dendritiques (DCs) à présenter les antigènes collectés dans la muqueuse intestinale aux lymphocytes T  $\text{CD}4^+$  naïfs : le type de réponse T induite dépendant alors en grande partie des cytokines et signaux dérivés des cellules dendritiques. La différenciation des iTreg en

périphérie est dépendante de la cytokine régulatrice « *transforming growth factor-beta* » (TGF- $\beta$ ) et des études récentes ont soulignées le rôle critique du TGF- $\beta$  dans le maintien de l'homéostasie immunitaire intestinale. Toutefois, si le TGF- $\beta$  est exprimé de façon ubiquitaire, il doit être activé afin d'exercer ses fonctions [2]. L'activation du TGF- $\beta$  représente donc un point de régulation majeur des réponses immunitaires intestinales.

Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires hétérodimériques composés d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une sous-unité  $\beta$ . Les intégrines  $\alpha\text{v}$  ( $\alpha\text{v}\beta 1$ ,  $\alpha\text{v}\beta 3$ ,  $\alpha\text{v}\beta 5$ ,  $\alpha\text{v}\beta 6$  et  $\alpha\text{v}\beta 8$ ) jouent des rôles essentiels dans de nombreux processus cellulaires et les souris déficientes en intégrines  $\alpha\text{v}$  meurent en cours de développement. En particulier, les intégrines  $\alpha\text{v}$  ont été impliquées dans l'activation du TGF- $\beta$ .

Chez la souris, nous avons montré que dans l'intestin, le TGF- $\beta$  doit être activé par l'intégrine  $\alpha\text{v}\beta 8$  exprimée par les cellules dendritiques avant de pouvoir être reconnu par les cellules T et d'induire ainsi la génération des iTreg [3] (Fig. 1). L'expression de cette intégrine  $\alpha\text{v}\beta 8$  sur les cellules dendritiques protège les souris d'une colite spontanée [4,5], est nécessaire pour l'induction de iTreg en réponse à un antigène oral [3] et participe ainsi au maintien de l'homéostasie immunitaire intestinale. Les cellules dendritiques jouent donc un rôle clé dans le développement des iTreg.

Or, nous avons plus récemment démontré que l'expression de la sous-unité  $\beta 8$  est absolument restreinte à une sous-population particulière de cellules dendritiques exprimant le marqueur  $\text{CD}103$  ( $\text{CD}103^+$  DCs) et que cette exclusivité définit la population de cellules dendritiques ayant la capacité

Adresse e-mail : [helena.paidassi@inserm.fr](mailto:helena.paidassi@inserm.fr)

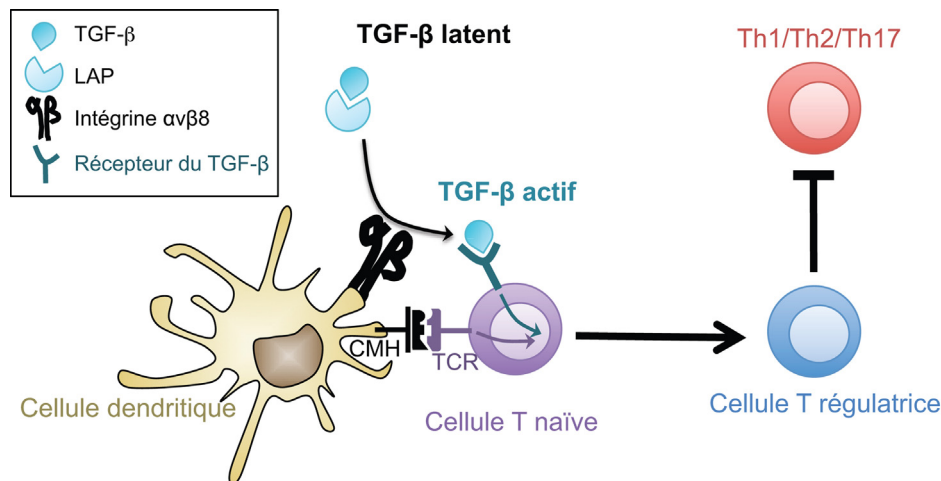


Fig. 1. Mécanisme d'activation du TGF- $\beta$  par l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  à la surface des cellules dendritiques pour l'induction de réponses T régulatrices. L'intégrine  $\alpha v \beta 8$  se fixe au peptide latent (LAP, « latency associated peptide ») du TGF- $\beta$  et permet son activation. Ainsi lors d'un contact spécifique entre une cellule dendritique et une cellule T naïve lors de la présentation de l'antigène par la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH-II) de la cellule dendritique au récepteur de la cellule T (TCR, « T cell receptor »), la présentation de TGF- $\beta$  activé par l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  à la surface de la cellule dendritique promeut l'induction de la différenciation de cellules T régulatrices (Treg) pouvant inhiber les réponses inflammatoires des cellules T helper de type 1, 2 ou 17 (Th1, Th2, Th17).

préférentielle d'induire des réponses Tregs dépendantes du TGF- $\beta$  et de contrôler ainsi l'inflammation intestinale [3,6]. Par ailleurs, nous avons montré que la combinaison de facteurs immuns, environnementaux ou provenant du lignage cellulaire façonne les cellules dendritiques intestinales en gardiennes des réponses immunitaires dépendantes du TGF- $\beta$  via la régulation de l'expression de l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  [6]. En conséquence, il semble que la capacité des cellules dendritiques à activer le TGF- $\beta$  et ainsi à orchestrer l'immunité intestinale est régulée au niveau de l'expression de l'intégrine  $\alpha v \beta 8$ .

Malgré les implications possibles pour la compréhension de la pathophysiologie des allergies alimentaires chez l'homme, jusqu'à récemment, aucune donnée n'était disponible sur l'expression ou la fonction de l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  par les cellules dendritiques humaines. En 2016, une équipe britannique a montré que l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  est exprimée dans les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale [7]. En parallèle, dans des données préliminaires, nous avons montré que l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  était préférentiellement exprimée par les cellules dendritiques CD103<sup>+</sup> des ganglions mésentériques (données non publiées). Or, des travaux ont précédemment montré que les cellules dendritiques humaines CD103<sup>+</sup> sont capables d'induire des iTreg [8]. Il semble ainsi que la régulation de l'expression et le rôle de l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  dans les cellules dendritiques soient conservés chez l'homme.

La génération de Tregs fonctionnels spécifiques joue un rôle clé pour l'induction de réponses immunitaires appropriées aux allergènes [1]. Nos résultats montrent le rôle essentiel de l'expression de l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  par les cellules dendritiques intestinales pour la génération de Treg intestinaux et le maintien de la tolérance orale. Par ailleurs, nos résultats suggèrent qu'une dérégulation de l'expression de  $\alpha v \beta 8$  dans le tissu intestinal pourrait être à l'origine de la perturbation du compartiment de Treg et leur inefficacité à contrôler le développement de réactions inflammatoires aux antigènes de l'environnement. Dans ce contexte, une meilleure compréhension des mécanismes

gouvernant la génération de Tregs spécifiques des aliments dans la muqueuse intestinale, et en particulier le rôle de l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  et de sa régulation dans les cellules dendritiques intestinales, devrait permettre à terme une meilleure compréhension de la pathophysiologie des allergies alimentaires, mais aussi le développement de voies thérapeutiques alternatives, l'intégrine  $\alpha v \beta 8$  représentant une nouvelle cible potentielle.

#### Déclaration de liens d'intérêts

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

#### Remerciements

Ces travaux ont été soutenus par un financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR-13-PDOC-0019), une bourse du 7<sup>e</sup> programme cadre pour la recherche et le développement de l'agence exécutive pour la recherche de l'Union européenne (PIIF-GA-2012-330432), une bourse du fond d'aide à la recherche de la Société nationale française de gastro-entérologie et une bourse de l'Association François-Aupetit-Vaincre les MICIs.

#### Références

- [1] Palomares O. The role of regulatory T cells in IgE-mediated food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:371–82 [quiz2ppreceding382].
- [2] Worthington JJ, Klementowicz JE, Travis MA. TGF $\beta$ : a sleeping giant awoken by integrins. *Trends Biochem Sci* 2011;36:47–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2010.08.002>.
- [3] Paidassi H, Acharya M, Zhang A, Mukhopadhyay S, Kwon M, Chow C, et al. Preferential expression of integrin  $\alpha v \beta 8$  promotes generation of regulatory T cells by mouse CD103<sup>+</sup> dendritic cells. *Gastroenterology* 2011;141:1813–20, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.076>.
- [4] Travis MA, Reizis B, Melton AC, Masteller E, Tang Q, Proctor JM, et al. Loss of integrin  $\alpha(v)\beta 8$  on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice. *Nature* 2007;449:361–5, <http://dx.doi.org/10.1038/nature06110>.

- [5] Lacy-Hulbert A, Smith AM, Tissire H, Barry M, Crowley D, Bronson RT, et al. Ulcerative colitis and autoimmunity induced by loss of myeloid  $\alpha$ -V integrins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15823–8, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0707421104>.
- [6] Boucard-Jourdin M, Kugler D, Endale Ahanda M-L, This S, de Calisto J, Zhang A, et al.  $\beta$ 8 Integrin expression and activation of TGF- $\beta$  by intestinal dendritic cells are determined by both tissue microenvironment and cell lineage. *J Immunol* 2016;197:1968–78, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1600244>.
- [7] Fenton TM, Kelly A, Shuttleworth EE, Smedley C, Atakilit A, Powrie F, et al. Inflammatory cues enhance TGF $\beta$  activation by distinct subsets of human intestinal dendritic cells via integrin  $\alpha$ v $\beta$ 8. *Mucosal Immunol* 2016, <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2016.94>.
- [8] Iliiev ID, Spadoni I, Mileti E, Matteoli G, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut* 2009;58:1481–9, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2008.175166>.