

Rôle des différentes populations de cellules dendritiques dans l'asthme allergique

The role of two different populations of dendritic cells in allergic asthma

H. Hammad^{*}, B.N. Lambrecht

Department of pulmonary medicine, Erasmus medical center, Rotterdam, The Netherlands

Reçu le 28 décembre 2005 ; accepté le 5 janvier 2006

Disponible sur internet le 28 février 2006

Résumé

La réponse immunitaire normalement développée vis-à-vis d'un antigène inhalé est une tolérance. Cependant, une sensibilisation de type Th2 induite par les cellules dendritiques (DCs) est possible chez certains. Nous avons pu démontrer que les DCs de types myéloïdes (mDCs) et plasmacytoïdes (pDCs) sont présentes dans les poumons et qu'elles possèdent des fonctions très distinctes. Ainsi, la déplétion des pDCs durant la phase de sensibilisation à un allergène conduit au développement d'un asthme allergique caractérisé par une production d'IgE, une inflammation pulmonaire à éosinophiles et une production de cytokines de type Th2. Le transfert de pDCs avant cette phase de sensibilisation prévient le développement de la maladie. En revanche, l'injection intratrachéale de mDCs induit toutes les caractéristiques d'un asthme tandis que la déplétion des mDCs a empêché les souris de développer une réaction inflammatoire pulmonaire. Ces résultats montrent que les mDCs contribuent à l'induction et à la maintenance de l'asthme alors que les pDCs protègent contre le développement de l'asthme allergique. Les thérapies visant à exploiter la fonction protectrice des pDCs pourraient donc se révéler cliniquement efficaces dans la prévention du développement de l'asthme.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Tolerance is the normal immune response to inhalation of antigen, yet type 2 T helper cell (Th2) sensitization to inhaled allergens activating dendritic cells (DCs) is possible in some individuals. Here, we were able to show that both myeloid (m) and plasmacytoid (p) DCs are present in the lung and have distinct functions. The depletion of pDCs during allergen sensitization led to development of allergic asthma characterized by production of IgE antibody, airway inflammation with eosinophilia and cytokine production by Th2 cells. Adoptive transfer of pDCs before sensitization prevented the development of the disease. On the other hand, intra-tracheal administration of mDCs induced all the features of asthma while depletion of mDCs prevented the mice from developing pulmonary inflammation. These results show that mDCs contribute to the induction and maintenance of asthma, while pDCs protect against the development of allergic asthma. Therapies aimed at exploiting the protective function of pDCs might be clinically effective in preventing the development of asthma.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cellules dendritiques ; Tolérance ; Asthme ; Poumon

Keywords: Dendritic cells; Tolerance; Asthma; Lung; Th2 response

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : h.hammad@erasmusmc.nl (H. Hammad).

L'asthme allergique est une maladie chronique des voies aériennes caractérisée par une inflammation pulmonaire à éosinophiles, une production de mucus et d'immunoglobulines de type E (IgE), ainsi que par le développement d'une hyperréactivité bronchique. L'incidence de l'asthme n'a cessé d'augmenter ces 20 dernières années, atteignant des proportions épidémiques [1]. L'hypothèse actuelle est que cette inflammation est contrôlée par des cellules T de type Th2 sécrétant de l'IL-4, IL-5 et IL-13. Les cellules T naïves ont besoin de cellules présentatrices d'antigènes matures (telles que des cellules dendritiques (DCs)) pulsées avec un antigène, pour pouvoir proliférer et acquérir les fonctions effectrices de cellules Th2. Les DCs des voies aériennes sont cruciales pour la sensibilisation aux allergènes conduisant au développement d'une allergie, mais joueraient également un rôle important dans la phase effectrice de l'asthme allergique.

Les cellules dendritiques (DCs) sont présentes dans les poumons et contrôlent la réponse développée vis-à-vis des antigènes inhalés. Dans les voies aériennes, des DCs de type myéloïde sont localisées juste sous la membrane basale de l'épithélium bronchique. Certaines molécules marquées avec un fluorochrome, normalement incapables de traverser les jonctions serrées de la barrière épithéliale, sont capturées par les DCs des voies aériennes et transportées dans les ganglions médiastinaux drainant en 12 heures [2,3]. Les DCs qui ont capturé l'antigène en périphérie sont dites immatures et sont incapables de stimuler des lymphocytes T [4]. En l'absence de signaux inflammatoires, ce processus est continu. Une fois arrivées dans les zones T des ganglions lymphatiques, les DCs sont semi-matures. Elles augmentent leur expression de molécules dites de costimulation ainsi que celle du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (MHCII). Ces molécules peuvent alors induire la prolifération des cellules T naïves [2,5]. Malgré une prolifération importante de cellules T dans les ganglions, en absence d'inflammation, la réponse immunitaire induite est une tolérance qui peut s'expliquer par le fait que les antigènes transportés par les DCs en l'absence d'inflammation n'induisent pas leur maturation complète [6].

En présence de signaux inflammatoires (LPS ou infection virale), l'expansion des cellules T dans les ganglions conduit à la génération de cellules T effectrices et non plus régulatrices [7,8]. Ainsi, l'inflammation des voies aériennes causée par une infection virale s'accompagne du recrutement de DCs et induit leur complète maturation lors de leur arrivée dans les ganglions lymphatiques [8,9]. Ces conditions peuvent être reproduites par l'administration de DCs matures de type myéloïde pulsées avec de l'ovalbumine (OVA) dans la trachée de souris [10]. Lorsque la maturation des DCs myéloïdes se fait en l'absence de signaux polarisant, la réponse qui en découle est de type Th2 [11,12], alors que l'injection intratrachéale de DCs traitées avec du LPS conduit à une réponse Th1 [13]. Des résultats récents montrent que les DCs de type myéloïde n'agissent pas seulement au moment de la sensibilisation aux allergènes, mais qu'elles pourraient également jouer un rôle lors de la phase effectrice de l'asthme (L.S. van rijt, J Exp Med 2005). Nous avons pu démontrer dans un modèle murin d'asthme al-

lergique que le nombre de DCs était augmenté dans les voies aériennes après exposition de ces souris à des aérosols d'OVA [14]. De plus, l'administration de DCs myéloïdes pulsées avec de l'OVA dans la trachée de souris naïves induit une sensibilisation à l'antigène et conduit au développement d'une hyper-réactivité bronchique, d'une réaction inflammatoire pulmonaire à éosinophiles après l'exposition des souris à des aérosols d'OVA [10,11,15,16]. Enfin, la déplétion des DCs myéloïdes des voies aériennes des souris abolit totalement toutes les caractéristiques de l'asthme [10].

Une autre sous-population de DCs est dite de type plasmacytoïde. Ces DCs plasmacytoïdes (pDCs) sont présentes chez l'homme dans le sang et sont la principale source d'IFN- α en réponse aux infections virales [17]. Une étude récente a montré la présence de ce type de DCs dans les ganglions lymphatiques chez la souris [18,19]. Cependant, leur rôle est encore peu connu. Nous avons récemment pu démontrer que des pDCs étaient présentes dans les poumons de souris naïves et que leur nombre était augmenté lors de l'exposition de souris naïves à des aérosols d'OVA. Ces pDCs, localisées dans le parenchyme, sont capables de transporter de l'OVA depuis les poumons jusqu'aux ganglions drainant, mais une fois sur place, elles sont incapables d'induire la prolifération de cellules T naïves spécifiques pour l'OVA. Afin de mieux comprendre le rôle de ces cellules, nous avons déplété ces pDCs des voies aériennes au moment de la sensibilisation, et analysé le type de réponse développé après l'administration intratrachéale d'OVA à des souris, suivie d'une réexposition à des aérosols du même antigène. Nous avons pu observer qu'en présence de pDCs, l'administration intratrachéale d'OVA suivie d'une réexposition à des aérosols du même antigène conduit à un phénomène de tolérance vis-à-vis de l'antigène. Ces souris ne développent pas de réaction inflammatoire au niveau pulmonaire. Cependant, la déplétion des pDCs des voies aériennes au moment de la sensibilisation conduit au développement de toutes les caractéristiques d'un asthme allergique (éosinophilie pulmonaire, production d'IgE spécifiques de l'OVA, production de cytokines de type Th2) [20]. Ces résultats montrent clairement que les pDCs sont capables de contrôler la réponse immunitaire développée lors de la phase de sensibilisation à un allergène. Plus récemment, nous avons démontré que les pDCs contribuent également à la résolution de l'inflammation allergique pulmonaire. En effet, nous avons montré que le nombre de pDCs était augmenté dans les lésions inflammatoires pulmonaires. De plus, la déplétion des pDCs durant la phase secondaire (au moment de la réexposition à des aérosols d'allergène) s'accompagne d'une augmentation du nombre d'éosinophiles et d'un retard dans la résolution de l'inflammation pulmonaire (M. Kool, Manuscrit en préparation).

L'ensemble de nos résultats montre que les différentes sous-population de DCs jouent un rôle différent dans la réponse allergique pulmonaire. Ainsi les DCs de type myéloïde interviennent dans l'étape de sensibilisation aux allergènes ainsi que dans la maintenance de l'inflammation pulmonaire, tandis que les DCs de type plasmacytoïdes semblent cruciales dans le maintien de la tolérance vis-à-vis d'antigènes inhalés. Essayer

de trouver des traitements qui ciblent les DCs myéloïdes ou qui augmentent les fonctions des DCs plasmacytoïdes pourraient être la base d'un traitement efficace contre l'asthme allergique.

Références

- [1] Revised WHO. Bronchial asthma. Fact Sheet nr. 206. 2000.
- [2] Vermaelen KY, Carro-Muino I, Lambrecht BN, Pauwels RA. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J Exp Med* 2001;193:51–60.
- [3] Hammad H, de Heer HJ, Soullie T, Hoogsteden HC, Trottein F, Lambrecht BN. Prostaglandin D2 inhibits airway dendritic cell migration and function in steady state conditions by selective activation of the D Prostanoid receptor 1. *J Immunol* 2003;171(8):3936–40.
- [4] Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, Lee PT, Venaille TJ, Proksch S, et al. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med* 1998;188:2019–31.
- [5] Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, Greenfield EA, Chang TT, Sharpe AH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyper-reactivity. *Nat Med* 2002;29:29.
- [6] Holt PG, Stumbles PA. Regulation of immunologic homeostasis in peripheral tissues by dendritic cells: the respiratory tract as a paradigm. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:421–9.
- [7] Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196:1645–51.
- [8] Brimnes MK, Bonifaz L, Steinman RM, Moran TM. Influenza virus-induced dendritic cell maturation is associated with the induction of strong T cell immunity to a coadministered, normally nonimmunogenic protein. *J Exp Med* 2003;198:133–44.
- [9] Legge KL, Braciale TJ. Accelerated migration of respiratory dendritic cells to the regional lymph nodes is limited to the early phase of pulmonary infection. *Immunity* 2003;18:265–77.
- [10] Lambrecht BN, Salomon B, Klatzmann D, Pauwels RA. Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice. *J Immunol* 1998;160:4090–7.
- [11] Lambrecht BN, De Veerman M, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Thielemans K, Pauwels RA. Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen, leading to eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 2000;106:551–9.
- [12] Dodge IL, Carr MW, Cernadas M, Brenner MB. IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes Th1 immune responses. *J Immunol* 2003;171:4457–64.
- [13] Kuipers H, Hijdra D, De Vries VC, Hammad H, Prins JB, Coyle AJ, et al. Lipopolysaccharide-induced suppression of airway Th2 responses does not require IL-12 production by dendritic cells. *J Immunol* 2003;171:3645–54.
- [14] van Rijt LS, Prins JB, Leenen PJ, Thielemans K, de Vries VC, Hoogsteden HC, et al. Allergen-induced accumulation of airway dendritic cells is supported by an increase in CD31(hi)Ly-6C(neg) bone marrow precursors in a mouse model of asthma. *Blood* 2002;100:3663–71.
- [15] Lambrecht BN, Pauwels RA, Fazekas De St Groth B. Induction of rapid T cell activation, division, and recirculation by intratracheal injection of dendritic cells in a TCR transgenic model. *J Immunol* 2000;164:2937–46.
- [16] Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol* 2003;3:994–1003.
- [17] Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, Grouard G, Briere F, de Waal Malefyt R, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999;283:1183–6.
- [18] Asselin-Paturel C, Boonstra A, Dalod M, Durand I, Yessaad N, Dezutter-Dambuyant C, et al. Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology. *Nat Immunol* 2001;2:1144–50.
- [19] Nakano H, Yanagita M, Gunn MD. CD11c(+)B220(+)Gr-1(+) cells in mouse lymph nodes and spleen display characteristics of plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2001;194:1171–8.
- [20] De Heer HJ, Hammad H, Soullie T, Hijdra D, Vos N, Willart MA, et al. Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. *J Exp Med* 2004;200:89–98.