

Existe-t-il dans la peau une nouvelle population lymphocytaire Th22 distincte des lymphocytes Th17 ?

Hans Yssel, Armand Bensussan

H. Yssel : Inserm U844, CHU Saint-Éloi, 80, avenue Augustin Fliche, 34091 Montpellier, France.
A. Bensussan : Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, équerre Bazin, 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris, France.
armand.bensussan@inserm.fr

► Les lymphocytes T constituent des populations distinctes de cellules mono-nucléées qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire conduisant à une protection efficace et adaptée contre différents pathogènes. Néanmoins, cette réactivité du système immunitaire n'est pas sans risque puisque, dans certains cas, elle peut aboutir à l'émergence de dysfonctionnements et de pathologies. La fonction effectrice lymphocytaire T s'exerce *via* la production de cytokines, des protéines de faible poids moléculaire dont l'activité est pléiotrope et souvent redondante, et qui ont pour cibles une grande variété de cellules et de tissus [1]. Par ailleurs, les populations lymphocytaires T se définissent aussi par l'expression à la membrane de protéines transmembranaires, comme les sélectines, les intégrines ou les récepteurs de chimiokines qui leur confèrent la possibilité de migrer vers les tissus. Actuellement, on décrit au moins trois populations lymphocytaires T CD4⁺ auxiliaires (*helper*) effectrices : les lymphocytes Th1, les Th2 et les Th17, que distinguent leur profil cytokinique, l'expression de facteurs de transcription caractéristiques de leur différenciation fonctionnelle et le type de récepteurs aux chimiokines exprimés à leur surface [2]. En particulier, la population cellulaire Th17 a été définie comme une lignée indépendante sécrétant les interleukines (IL) IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26, ainsi que le TNF- α (*tumor necrosis factor*), exprimant le facteur

de transcription ROR- γ t (*retinoic acid-related orphan receptor gamma t*), un récepteur nucléaire orphelin, et ayant de façon spécifique à sa membrane le récepteur de chimiokine CCR6 [3, 13]. De façon intéressante, des résultats issus de modèles murins ou obtenus à partir d'études cliniques humaines ont montré que l'expansion *in situ* de la population Th17 serait associée à la pathogénie des maladies inflammatoires et auto-immunes comme le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [4].

Identification d'une sous-population nouvelle de lymphocytes T auxiliaires

Alors que la production d'IL-22 était jusqu'à présent considérée comme étant la caractéristique des lymphocytes Th17, deux études récentes publiées dans la revue *Nature Immunology* [5, 6] révèlent l'existence d'une population distincte qui se définit comme produisant principalement de l'IL-22 et pas ou très peu d'IL-17. L'IL-22 est un membre de la famille des cytokines de type IL-10 qui joue un rôle clef dans la régulation des réponses inflammatoires. L'IL-22 agit sur des cellules non hématopoïétiques comme les cellules épithéliales de l'appareil digestif ou pulmonaire ou bien les kératinocytes de l'épiderme où elle est impliquée dans l'induction d'une réponse immunitaire de type inné et dans l'homéostasie de l'épithélium [7]. Les résultats publiés par ces deux

équipes indépendantes montrent que cette nouvelle population de lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires coexprime les récepteurs de chimiokines CCR6, CCR4 et CCR10 et produit de fortes quantités d'IL-22, mais ni IL-17 ni IFN- γ (interféron γ). Sachant qu'il a été précédemment établi que la spécificité fonctionnelle et phénotypique des Th17 repose sur la sécrétion concomitante d'IL-17 et d'IL-22 et sur l'expression du récepteur CCR6 [3], ces nouveaux résultats indiquent que si nouvelle population il y a, elle est le fait d'une production d'IL-22 uniquement et d'une expression restreinte de CCR10 (Figure 1).

Un tropisme cutané... discutable

Les deux études insistent sur le tropisme cutané de ces lymphocytes T qui expriment les récepteurs CCR6, CCR4 et CCR10. En effet, les veinules de la peau et les kératinocytes sécrètent la chimiokine CCL27 qui est aussi connue sous le nom de *cutaneous T-cell-attracting chemokine* (CTACK) et qui est le ligand de CCR10, ce qui entraînerait le recrutement préférentiel au niveau des lésions cutanées de ces cellules productrices d'IL-22 [8]. Néanmoins, il est bon de préciser que CCR10 a un autre ligand qui est la chimiokine CCL28, aussi connue sous le nom de *mucosae-associated epithelial chemokine* (MEC), qui est exprimée par l'épithélium columnaire de l'intestin, du poumon, du sein et des glandes salivaires permettant ainsi d'attirer des lymphocytes T et B qui expriment le

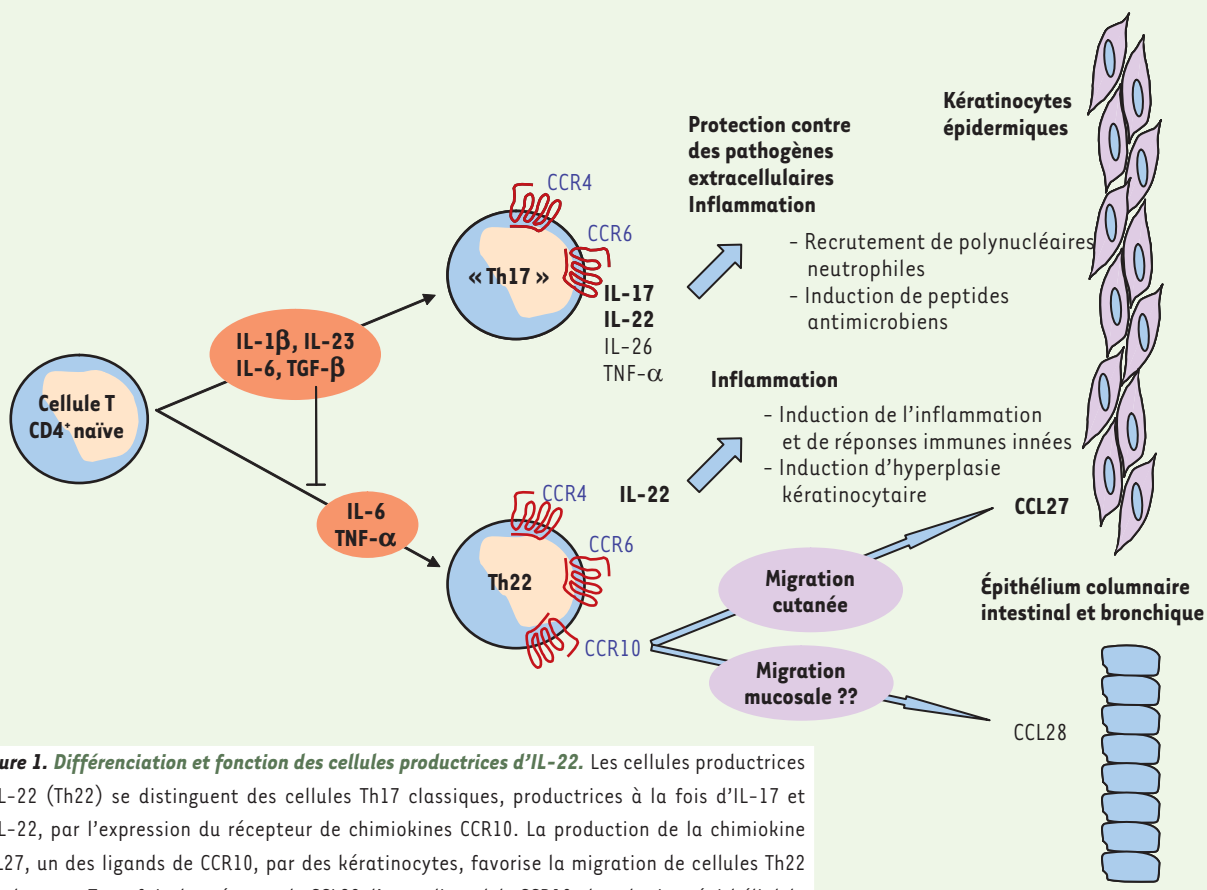


Figure 1. Différenciation et fonction des cellules productrices d'IL-22. Les cellules productrices d'IL-22 (Th22) se distinguent des cellules Th17 classiques, productrices à la fois d'IL-17 et d'IL-22, par l'expression du récepteur de chimiokines CCR10. La production de la chimiokine CCL27, un des ligands de CCR10, par des kératinocytes, favorise la migration de cellules Th22 vers la peau. Toutefois, la présence du CCL28, l'autre ligand de CCR10, dans le tissu épithélial de l'intestin, du poumon et des glandes salivaires, favoriserait la domiciliation de ces cellules dans ces tissus. Le rôle inflammatoire de l'IL-22 n'est proposé pour l'instant que dans la peau, mais son action dans d'autres tissus ne doit pas être écartée.

récepteur pour cette chimiokine [9]. Il est donc possible, contrairement aux affirmations des auteurs de ces deux articles, que cette nouvelle population lymphocytaire productrice d'IL-22 puisse aussi être présente dans des tissus autres que cutanés.

La question du tropisme tissulaire des lymphocytes T producteurs d'IL-22 est d'une grande importance si l'on tient compte des résultats contradictoires concernant les effets bénéfiques ou délétères de cette cytokine dans l'inflammation tissulaire. En particulier, il a été montré que l'inflammation cutanée induite par l'IL-23 dans un modèle murin du psoriasis était significativement diminuée chez les souris homozygotes pour la délétion du gène codant l'IL-22 [10]. En accord avec ces observations, une augmentation signi-

ficative des transcrits IL-22 a été mise en évidence dans les lésions cutanées psoriasiques, ainsi qu'une augmentation d'IL-22 sérique chez des patients atteints d'un psoriasis actif [11], suggérant un rôle délétère de cette cytokine dans cette maladie. Néanmoins, des résultats contradictoires obtenus dans des modèles murins de colite ulcéreuse indiquent un effet bénéfique protecteur de l'IL-22 qui est produite par des T CD4⁺ et une sous-population de lymphocytes *natural killer* (NK) [12].

Enfin, comme le suggèrent les publications de Trifari *et al.* [5] ainsi que celles de Duhon *et al.* [6], il est essentiel, dans un proche avenir, de déterminer de façon précise le rôle dans les pathologies inflammatoires des différentes populations de lymphocytes T qui expriment les récepteurs CCR4, CCR6 et/ou CCR10,

surtout si nous souhaitons utiliser ces récepteurs comme cible thérapeutique pour empêcher la migration tissulaire et ainsi réduire l'inflammation. ♦

Identification of a novel subset of T lymphocytes in the skin

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
2. Sallusto F, Lenig D, Mackay CR, Lanzavecchia A. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes. *J Exp Med* 1998; 187: 875-83.
3. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, *et al.* Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 639-46.

4. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25 : 821-52.
5. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10 : 864-71.
6. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10 : 857-63.
7. Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17 : 367-80.
8. Homey B, Alenius H, Müller A, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2002; 8 : 157-65.
9. Wilson E, Butcher EC. CCL28 controls immunoglobulin (Ig)A plasma cell accumulation in the lactating mammary gland and IgA antibody transfer to the neonate. *J Exp Med* 2004; 200 : 805-9.
10. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445 : 648-51.
11. Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol* 2007; 150 : 407-15.
12. Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118 : 534-44.
13. Leung-Theung-Long S, Guerdier S. Th17 cells, a novel pro-inflammatory effector CD4 T cell population. *Med Sci (Paris)* 2008; 24 : 972-6.



Questions de santé publique

Un nouveau
bulletin

pour une meilleure
visibilité des résultats
de la recherche
en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche,

associations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publications concernera des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, cette publication a également des qualités pédagogiques, permettant au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.



Nom

Prénom

Institution Fonction

Spécialité Service

Adresse

Ville

Code postal

Pays

Adresse électronique

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 55 64 13 94

Questions de santé publique
Les Éditions EDK
2, rue Troyon - 92310 Sèvres
France

Réservé aux abonnés de M/S
Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. ■ **Directeur de la publication** : Alfred Spira.
■ **Rédacteur en chef** : Nathalie de Parseval. ■ Une réalisation des Éditions EDK.