



cules présentant potentiellement moins d'effets secondaires délétères que les traitements actuels. ♦

### Monoclonal antibodies targeting IL-17A or its receptor in psoriasis: a new therapeutic approach?

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BN. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1190-9.

2. Li YY, Zollner TM, Schoen MP. Targeting leukocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008 ; 26 : 527-38.
3. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, et al. Efficacy and safety of briakinumab vs etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011 ; 165 : 652-60.
4. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009 ; 129 : 1339-50.
5. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009 ; 182 : 5836-45.
6. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1181-9.
7. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in

chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1190-9.

8. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to IL-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 52ra72.
9. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 3573-85.
10. Yssel H, Bensussan A. Existe-t-il dans la peau une nouvelle population lymphocytaire Th22 distincte des lymphocytes Th17 ? *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 12-4

## NOUVELLE

### Répression épigénétique de l'expression des chimiokines à l'interface mère-fœtus Un mécanisme de tolérance du fœtus

Patrice Nancy<sup>1</sup>, Adrian Erlebacher<sup>1,2</sup>

> L'un des plus grands mystères de la grossesse réside dans le fait que le fœtus n'est pas attaqué par le système immunitaire de sa mère [1]. Des travaux récents ont identifié plusieurs mécanismes qui empêchent l'activation initiale des lymphocytes T ayant une spécificité fœtale et placentaire. Il s'agit, notamment, du faible niveau d'expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) par les trophoblastes placentaires, de la limitation des voies possibles de présentation des antigènes fœtaux et placentaires aux lymphocytes T, de la régulation du système immunitaire par des cellules T régulatrices (→) [10], et du piégeage des cellules dendritiques dans l'utérus lors de la gestation qui empêche l'activation des

(→) Voir m/s n° 10, octobre 2012, page 826

lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques de l'utérus [2]. Néanmoins, peu d'attention a été portée au sort des cellules T reconnaissant des antigènes fœtoplacentaires, et dont l'activation peut échapper à cette inhibition initiale.

#### Observation princeps : les lymphocytes T spécifiques des antigènes fœtaux n'infiltrent pas la décidua

Notre travail sur les mécanismes de la tolérance fœtomaternelle a tiré parti d'un modèle de souris transgéniques dans lequel l'albumine (OVA) - l'antigène d'œuf de poulet -, est exprimée par les cellules du fœtus et du placenta [3]. Précédemment, nous avons constaté que l'activation forcée de cellules T maternelles reconnaissant cet antigène pendant la grossesse n'avait pas induit la mort du

<sup>1</sup>Department of pathology, New York University (NYU), School of Medicine, 550 1<sup>st</sup> Avenue, Smilow 307, New York, NY 10016, États-Unis ;

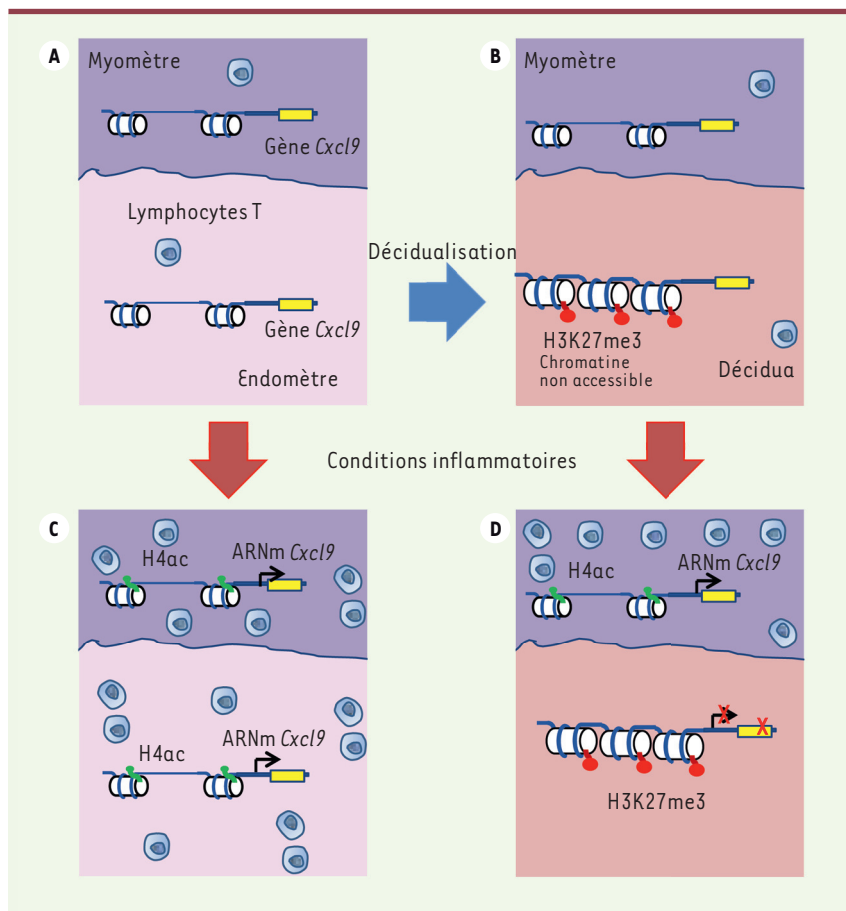
<sup>2</sup>Cancer institute, NYU, School of Medicine, New York, NY 10016, États-Unis.

[patrice.nancy@nyumc.org](mailto:patrice.nancy@nyumc.org)

[adrian.erlebacher@nyumc.org](mailto:adrian.erlebacher@nyumc.org)

fœtus [3]. Dans un travail plus récent, nous avons fait la même observation chez des souris femelles vaccinées par l'OVA avant la grossesse, puis qui ont reçu une injection supplémentaire d'OVA au début de la gestation. Dans cette situation comme dans la précédente, nous n'avons pas observé de mort fœtale, démontrant que les lymphocytes T activés maternels, qui pourtant reconnaissent un antigène fœtal et placentaire, sont incapables d'attaquer les conceptus [4].

Pour comprendre ce phénomène, nous avons analysé la capacité des cellules T activées à s'accumuler dans la décidua, le tissu stromal spécialisé qui entoure le fœtus et le placenta. Ce tissu se forme lors de l'implantation de l'embryon à partir de l'endomètre et il est à son tour entouré par le myomètre, la couche



**Figure 1. Régulation épigénétique des gènes codant pour les chimiokines à l'interface mère-fœtus.** Représentation schématique de la régulation épigénétique de la transcription du gène codant pour la chimiokine CXCL9 dans l'utérus de souris avant et après différenciation de l'endomètre en décidua, en conditions normale ou inflammatoire. **A.** L'utérus en conditions normales : la chromatine des cellules de l'endomètre et du myomètre est ouverte, permettant la transcription. **B.** L'utérus en conditions normales après la décidualisation provoquée par la nidation du blastocyste : l'endomètre s'est différencié en décidua. La chromatine du myomètre est ouverte et permissive pour la transcription, mais celle de la décidua porte la marque de répression H3K27me3. **C.** L'utérus non différencié en conditions inflammatoires : la chromatine de l'endomètre et du myomètre est ouverte, donc les signaux inflammatoires induisent l'apparition de la marque H4ac sur le promoteur de *Cxcl9* ; ainsi il y a transcription de *Cxcl9* dans les deux couches du tissu. Les chimiokines peuvent alors attirer les lymphocytes T. **D.** L'utérus décidualisé en conditions inflammatoires : le statut de la chromatine au niveau du promoteur de *Cxcl9* dans le myomètre permet l'expression du gène, mais la marque H3K27me3 présente sur le promoteur de *Cxcl9* dans la décidua empêche toute transcription. Donc, seul le myomètre peut attirer les lymphocytes T. Ceux-ci ne peuvent infiltrer la décidua et sont donc tenus à distance du fœtus.

musculaire de l'utérus. Or, nous avons constaté que les cellules T spécifiques de l'OVA réactivées en début de grossesse ont été incapables de pénétrer dans la décidua et de s'y accumuler, alors même qu'ils infiltrèrent massivement le myomètre et les segments de l'endomètre non différencié entre les sites d'implantation [4].

#### Une explication : la faible expression des chimiokines CXCL9, CXCL10 et CCL5 dans la décidua

L'expression de CXCL9, une chimiokine clé pour la migration des lymphocytes T activés qui est induite en conditions inflammatoires, a été analysée par immunohistologie dans les

sites d'implantation, 6 h après l'injection d'adjuvants qui induisent une inflammation. [5]. Nous avons ainsi constaté des niveaux élevés de CXCL9 dans les segments de myomètre recouvrant chaque site d'implantation à E8,5, ainsi que dans l'endomètre et le myomètre de l'utérus des femelles non gestantes ou chez lesquelles le processus de décidualisation ne se produisait pas. En revanche, dans la décidua, l'expression de CXCL9 était beaucoup plus faible. Nous avons aussi trouvé que la grande majorité des cellules exprimant CXCL9 dans l'endomètre de souris non gestantes sont des cellules stromales endométriales (CSE) [4]. Or celles-ci sont les précurseurs des cellules stromales déciduales (CSD), ce qui suggère qu'au cours du processus de développement aboutissant à la transformation en décidua, il y a une réduction de la capacité de ces cellules à produire des chimiokines pouvant attirer des lymphocytes T en cas d'inflammation systémique.

Afin d'étudier les cellules stromales du myomètre (CSM) et de la décidua, et d'évaluer *in vitro* leur réponse en conditions inflammatoires, nous les avons purifiées à E7,5. Comme c'est le cas pour d'autres types cellulaires [6, 7], on observe, dans les CSM traitées avec les cytokines proinflammatoires TNF $\alpha$  (*transforming growth factor  $\alpha$* ) et IFN $\gamma$  (interféron  $\gamma$ ), une augmentation synergique des ARNm codant pour les chimiokines CCL5 (chimiokine ayant des propriétés chimio-attractantes pour les lymphocytes T) d'une part, et pour CXCL9 et CXCL10, des ligands de CXCR3 d'autre part. En revanche, dans les CSD traitées de la même façon, l'augmentation des transcrits codant pour CXCL9, CXCL10 et CCL5 est minimale ou nulle [4]. Ces observations ont été confirmées dans un test fonctionnel de migration réalisé avec les surnageants de cultures de CSM et CSD stimulées par le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$ . Ces résultats indiquent que l'incapacité des CSD à produire des chimiokines pouvant recruter des lymphocytes T en



conditions inflammatoires *in vivo* est due à un défaut intrinsèque de ces cellules stromales.

### Un mécanisme : la répression épigénétique de l'expression des chimiokines dans les cellules stromales de la décidua

Cette incapacité des CSD à produire CCL5 et les ligands de CXCR3 ne s'expliquait pas par un défaut global d'activation des voies de signalisation [4]. Nous avons donc évalué les configurations spécifiques de la chromatine au niveau des promoteurs des gènes codant pour ces chimiokines par immunoprécipitation de la chromatine (ChIP). Dans toutes les cellules, l'ADN s'enroule autour des nucléosomes contenant quatre protéines, les histones H2A, H2B, H3 et H4. Les queues amino- et carboxy-terminales des histones peuvent présenter des marques correspondant à des modifications chimiques, méthylations, acétylations et phosphorylations [8]. Ces marques contrôlent, entre autres, l'accessibilité des promoteurs à l'ARN polymérase II et, donc, la capacité d'un gène à être transcrit. Nous nous sommes concentrés sur deux modifications de la chromatine : l'une répressive, la triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3), et l'autre indiquant la transcription active d'un gène, la polyacétylation de l'histone H4 (H4ac) [9]. Dans les CSD, les niveaux de base de H3K27me3 sur les promoteurs de *Cxcl9* et *Cxcl10* étaient plus élevés que dans les CSM. De plus, le traitement par le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$  entraînait une augmentation sélective des niveaux de H4ac au niveau des promoteurs de *Cxcl9/10* dans les CSM, mais pas les CSD. Ainsi, la faible induction de *Cxcl9* et *Cxcl10* dans les CSD est associée à la présence spécifique de la marque répressive H3K27me3 au niveau des promoteurs de ces gènes [4]. Cette marque répressive était présente sur les promoteurs de *Cxcl9*, *Cxcl10* et *Ccl5* lorsque la ChIP était réalisée sur le tissu total de décidua, mais elle était absente lorsque la ChIP était réalisée

à partir d'utérus total non différencié et de myomètre [4]. C'est donc lors du processus de différenciation de l'endomètre en décidua qu'apparaît H3K27me3 sur différents promoteurs, dont ceux de *Ccl5*, *Cxcl9* et *Cxcl10* (Figure 1).

Afin de tester si cette répression de l'expression de *Ccl5* et *Cxcl9* expliquait l'incapacité des lymphocytes T à infiltrer la décidua, nous avons exprimé ces chimiokines - *via* l'utilisation de lentivirus - directement dans la décidua à E5,5 chez des souris gestantes immunisées contre l'OVA. L'expression des deux chimiokines a effectivement entraîné l'attraction des lymphocytes T dans la décidua. L'insuffisance d'expression endogène des ligands de CXCR3 et de CCL5 est donc bien le facteur limitant l'accumulation des cellules T dans la décidua [4].

### Conclusions

Ensemble, ces données suggèrent que le statut immunologique unique du fœtus est en partie attribuable à des modifications qui se mettent en place lors de l'activation du programme de développement des CSD. Il s'agit essentiellement de marques épigénétiques répressives touchant les gènes codant pour les chimiokines attirant les cellules T. L'absence d'accumulation de celles-ci à l'interface mère-fœtus (Figure 1) pourrait potentiellement prévenir le rejet du fœtus. En outre, la présence d'un nombre même faible de cellules T actives à l'interface maternelle-fœtale pourrait perturber le développement et le fonctionnement du placenta. Il est possible que le dérèglement de ce mécanisme puisse contribuer à certaines complications pathologiques de la grossesse. Il faut aussi mentionner que la répression des chimiokines peut influencer la susceptibilité de la décidua aux infections. Plus généralement, nos résultats démontrent, pour la première fois, que les gènes codant pour les chimiokines CXCL9, CXCL10 et CCL5 sont soumis à une régulation épigénétique dans les cellules stromales des tissus, et

que cette régulation peut influencer de manière significative la capacité d'un tissu à recruter des lymphocytes T.

Au-delà de cet exemple, on peut s'interroger sur la façon dont les gènes présentant la marque répressive H3K27me3 sont sélectionnés, et sur l'existence de mécanismes similaires dans d'autres situations pathologiques caractérisées par l'infiltration tissulaire du stroma par des lymphocytes T, notamment les maladies auto-immunes et le cancer. ♦

### Epigenetic repression of chemokine expression at the maternal-fetal interface as a mechanism of feto-maternal tolerance

### REMERCIEMENTS

Nous remercions chaleureusement l'équipe du Dr Erlebacher, mais aussi Isabelle Marie et Maryaline Coffre.

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt avec les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 241-6.
2. Erlebacher A. Immune surveillance of the maternal/fetal interface: controversies and implications. *Trends Endocrinol Metab* 2010 ; 21 : 428-34.
3. Erlebacher A, Vencato D, Price KA, et al. Constraints in antigen presentation severely restrict T cell recognition of the allogeneic fetus. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 1399-411.
4. Nancy P, Tagliani E, Tay CS, et al. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T cell access to the maternal-fetal interface. *Science* 2012 ; 336 : 1317-21.
5. Bromley SK, Mempel TR, Luster AD. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 970-80.
6. Ohmori Y, Hamilton TA. The interferon-stimulated response element and a kappa B site mediate synergistic induction of murine IP-10 gene transcription by IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1995 ; 154 : 5235-44.
7. Hiroi M, Ohmori Y. The transcriptional coactivator CREB-binding protein cooperates with STAT1 and NF-kappa B for synergistic transcriptional activation of the CXC ligand 9/monokine induced by interferon-gamma gene. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 651-60.
8. Campos EI, Reinberg D. Histones: annotating chromatin. *Annu Rev Genet* 2009 ; 43 : 559-99.
9. Margueron R, Reinberg D. The Polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature* 2011 ; 469 : 343-9.
10. Coulombel L. Tolérance maternelle du fœtus : le rôle d'un enhancer de *Foxp3* lors de l'émergence des mammifères euthériens. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 826-8.