► Les cellules innées lymphoïdes (ILC pour *innate lymphoid cells*) forment une famille d'effecteurs de la réponse innée dépourvus de récepteurs spécifiques aux antigènes, dont la diversité fonctionnelle est proche de celle des effecteurs T *helper* (Th) de la réponse adaptative. On distingue trois principaux groupes d'ILC. Les ILC de type 1, constituées des cellules *natural killer* identifiées il y a plus de 40 ans. Les ILC de type 2, productrices d'IL-13 (interleukine 13), d'IL-5 et d'IL-4, comme les cellules Th2, interviennent dans la réponse innée mucoale aux parasites intestinaux, et participent à l'exacerbation de réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires. Les ILC de type 3 se distinguent par l'expression du facteur de transcription ROR γ t (*RAR-related orphan receptor gamma t*) et du récepteur de l'IL-23, qui leur confèrent la capacité de sécréter de l'IL-17 et de l'IL-22, au même titre que les cellules Th17. Présentes dès le stade fœtal, elles sont indispensables à la formation des ganglions périphériques et des tissus lymphoïdes associés à l'intestin. Après la naissance, elles contribuent à protéger la muqueuse contre les entérobactéries pathogènes, et à maintenir la flore commensale sous contrôle. Cette revue fait le point sur les ILC de type 2 et 3 dont le rôle est crucial dans l'homéostasie des muqueuses intestinales et respiratoires et l'immunité mucoale, et discute les nombreux défis à relever afin d'établir la contribution de ces cellules à la progression de certaines pathologies. ◀

Les ILC représentent de nouveaux effecteurs de l'immunité dont le rôle dans la mise en place de la réponse immune mucoale apparaît de plus en plus incontournable. En contact intime avec les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires et intestinales, elles sont en première ligne pour répondre rapidement à toute

Les cellules lymphoïdes innées

De nouveaux acteurs de la réponse immune mucoale

Marie Cherrier

Institut fédératif de recherche
Necker-Enfants malades,
Inserm U1020 Paris Descartes,
96, rue Didot, 75993 Paris
Cedex 14, France.
marie.cherrier@inserm.fr

perturbation de l'environnement, qu'elle soit d'origine microbienne ou non, pathogène ou bénigne.

Mais que sont ces ILC ? Issues comme les lymphocytes B et T d'un progéniteur lymphoïde commun, elles s'en distinguent par l'absence de récepteurs spécifiques aux antigènes. Elles ne requièrent par conséquent aucune phase préalable d'activation et de sélection clonale sur la base de l'affinité de ces récepteurs pour l'antigène. Leurs fonctions effectrices reposent à la fois sur l'expression programmée de facteurs de transcription, tels que T-bet (*T-box transcription factor*), GATA-3 et ROR γ t (*RAR-related orphan receptor gamma t*), et sur les cytokines libérées par les cellules myéloïdes et épithéliales environnantes. Ainsi, immédiatement disponibles et fonctionnelles, elles sont susceptibles d'intervenir plus précocement dans la réponse que les acteurs lymphocytaires B et T de la réponse adaptative, ce qui justifie leur appellation de cellules innées.

Nomenclature et principaux sous types d'ILC

Les ILC sont toutes issues du progéniteur lymphoïde commun (CLP). Elles dépendent pour leur différenciation de l'expression de la chaîne γ commune du récepteur à l'IL-2 (IL-2R γ c) et de l'inhibiteur de la liaison à l'ADN Id2 (*Figure 1*) [1]. Bien que ceci suggère fortement qu'un progéniteur commun exprimant Id2 pourrait donner naissance à toutes les ILC, le stade de différenciation auquel Id2 est requis varie significativement d'un lignage ILC à l'autre. Ainsi, il apparaît que chaque lignage ILC diverge très précocement des autres au cours de sa spécification, sans passer par un stade intermédiaire commun.

Une nomenclature a récemment été proposée qui distingue trois principaux types d'ILC [2]. Ces derniers ont été définis selon leur profil de

Figure 1. Le développement des ILC. Au stade fœtal comme chez l'adulte, la totalité des ILC sont issues du progéniteur lymphoïde commun (CLP). L'induction d'Id2 dans les CLP marque l'engagement dans la voie de différenciation des ILC. L'existence d'un progéniteur Id2* commun à toutes les ILC n'ayant pu être démontrée, nous postulons donc qu'il existe un progéniteur distinct pour chaque lignage (pILC1, 2 et 3), bien que ces derniers ne soient que très partiellement caractérisés. L'induction de l'expression des facteurs de transcription GATA-3 et RORγt est corrélée à l'engagement de ces progéniteurs dans les voies ILC2 et 3, respectivement. Au stade fœtal, la voie Notch intervient transitoirement dans le développement des LTi pour promouvoir l'émergence du précurseur des LTi (pLTi) à partir du CLP. La voie Notch intervient également dans la différenciation des ILC2 adultes à partir du pILC2, en combinaison avec le facteur de transcription RORα. Les facteurs de transcription Ebp4 et Tox sont impliqués dans le développement des cellules NK, alors que les ILC1 non cytotoxiques dépendent du facteur de transcription T-bet. T-bet intervient également dans le développement des NK22 et la fonction des ILC3 T-bet* en induisant dans ces cellules la production d'IFNγ. Le récepteur de l'aryl hydrocarbure (AhR) intervient dans la différenciation et la survie des cellules LTi-like et NK22 après la naissance. L'homéostasie et la fonction des ILC sont régulées par les cytokines indiquées en italique à côté de chaque population cellulaire. La fonction des ILC repose sur les molécules effectrices listées sous chacune des catégories représentées. RANKL : *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*.

sécrétion d'interleukines et les facteurs de transcription qui contrôlent à la fois leur développement, leur identité et leur fonction (*Tableau 1*). Les ILC de type 1 (ILC1), ainsi nommées par analogie aux cellules *T helper 1* (Th1), regroupent des sous-populations productrices d'IFNγ (interféron γ) dont les cellules *natural killer* (NK) et d'autres sous-populations non cytotoxiques dépendantes du facteur de transcription T-bet. Les ILC de type 2 (ILC2) ont été isolées des tissus adipeux associés au mésentère, de la *lamina propria* de l'intestin grêle, des ganglions mésentériques et du poumon. Nommées *natural helper cells* par les uns et *nuocytes* par les autres [3], elles ont la capacité de produire des cytokines de type 2 comme l'IL-5, l'IL-13 et l'IL-4. L'expression du facteur de transcription GATA-3 est indispensable à leur développement chez la souris [4] et chez l'homme [5], ainsi qu'au maintien de leur identité et de leur fonction. Les ILC de type 3 (ILC3) se distinguent des deux autres populations par l'expression du facteur de transcription RORγt [6], également impliqué dans la différenciation des cellules Th17 sécrétrices d'IL-17 et d'IL-22. Ces dernières

partagent d'ailleurs ces caractéristiques fonctionnelles avec les ILC de type 3. On dénombre trois principaux groupes d'ILC3 : les LTi (*lymphoid tissue inducer*), les NK22 et les ILC3 productrices d'IFNγ.

ILC de type 1

Les cellules NK : en première ligne des réponses antivirale et antitumorale

Les cellules NK classiques expriment le récepteur Nkp46 chez l'homme et chez la souris, et le récepteur Nkp44 lorsqu'elles sont activées chez l'homme. Elles sont abondantes au sein des organes lymphoïdes secondaires, du foie et des muqueuses génitales. Le développement et le maintien du compartiment périphérique des cellules NK sont significativement affectés en absence d'IL-15 et d'IL-2 [7].

Les NK se distinguent par leurs propriétés cytotoxiques contre les cellules tumorales ou infectées. En outre, l'expression d'un répertoire complexe de récepteurs aux propriétés antagonistes régule finement l'engagement de la voie granzyme/perforine et des ligands des récepteurs de mort cellulaire,

tels que Fas ligand (*Fas ligand receptor*) et TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*), permettant ainsi de préserver l'intégrité des cellules saines [8, 9].

Chez l'homme, les cellules NK peuvent être divisées en deux sous-populations en fonction du niveau d'expression de CD56. La population qui exprime fortement CD56 est peu cytotoxique et productrice d'IFNγ, de GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) et de TNF (*tumor necrosis factor*), alors que la population qui exprime faiblement CD56 a une activité cytolytique plus marquée. Chez l'homme, le rôle des cellules NK dans le contrôle des infections virales n'est pas clairement établi du fait de la rareté des déficits touchant sélectivement ces cellules. Il semble néanmoins que ces déficits rendent les individus plus sensibles aux infections à virus persistants, comme le virus de l'herpès [10-12].

ILC1			ILC2			ILC3		
NK			Natural helper, nuocytes			LTi		
ILC1			ILC2			ILC3		
Espèces	Souris	Homme	Souris	Homme	Souris	Homme	Souris	Homme
Marqueurs de surface	NKp46	CD56	CD25	CD127	CD4	CD117	CD127	CD127
	NKG2A DX5	NKp46	Sca-1 IL-7Rα	CRTH2	c-Kit IL-7Rα CCR6	CD127	NKp46 IL-7Rα	CD56 NKp46 CD161
Facteurs de transcription	NK1.1	NKp44	NKp30					
Cytokines	T-bet, Eomes		GATA-3, RORα		RORγt		RORγt, AhR, T-bet	
Localisations anatomiques	IFNγ, TNFα		IL-13, IL-5, IL-4, AREG		LTαβ, TRANCE, IL-17 IL-22		IL-22	IL-17, IFNγ
Fonctions	Ganglions, muqueuse génitale		Lamina propria de l'intestin, poumons		Ébauches des ganglions, cryptopatches, ILF, ganglions		Lamina propria de l'intestin	Lamina propria de l'intestin
Pathologies	Réponses antitumorale et antivirale		Réponses anti parasitaire (helminthes) et antivirale (grippe)		Formation des tissus lymphoïdes secondaires, formation des ILF		Protection de la barrière épithéliale, réponse aux entérobactéries	Réponse aux entérobactéries
Pathologies	Rejet d'allogreffes		Inflammation intestinale		Hyper-réactivité des voies respiratoires		Inflammation intestinale	Inflammation intestinale

Tableau 1. Les différentes sous-populations d'ILC et leurs principales caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles chez l'homme et la souris. Eomes : eomesodermin ; AREG : amphiregulin ; TRANCE : TNF-related activation-induced cytokine.

Les ILC1 T-bet⁺

Une sous-population d'ILC1, exprimant T-bet et productrice d'IFN γ , et distincte des cellules NK, a récemment été identifiée dans l'intestin chez l'adulte. Ces cellules sont particulièrement fréquentes au sein des lésions prélevées chez des patients atteints de la maladie de Crohn. Ces observations suggèrent qu'elles pourraient participer à la mise en place de l'inflammation de la muqueuse intestinale [13].

Les ILC de type 2

Rôle dans la réponse antiparasitaire intestinale

Les ILC de type 2 (ILC2) n'expriment aucun des principaux marqueurs des lignages hématopoïétiques (Lin⁻), mais elles peuvent être identifiées grâce à une combinaison de marqueurs de surface tels que la chaîne α du récepteur de l'IL-7 (IL-7R α), Sca-1, la chaîne α du récepteur de l'IL-2 ou CD25, KLRG1 (*killer cell lectin-like receptor subfamily G1*) ou encore les récepteurs de l'IL-25 (IL-17RB, également récepteur de l'IL-17B) et de l'IL-33 (T1/ST2). Les ILC2 sont présentes en faible quantité à l'état d'équilibre au niveau des muqueuses intestinales et respiratoires. Leur développement et leur maintien dépendent essentiellement de l'IL-7 et de l'IL-2, alors que leur prolifération et la sécrétion des cytokines de type 2 sont principalement induites par l'IL-25 et/ou l'IL-33. L'IL-25 est produite par l'épithélium intestinal en réponse à la présence de bactéries commensales et/ou pathogènes et de parasites intestinaux. Ainsi, de nombreuses études ont démontré le rôle des ILC2 dans la résolution

de parasitoses intestinales causées par les helminthes chez la souris. Les ILC2 facilitent l'élimination des vers parasitaires (Figure 2) via la production d'IL-13 et d'IL-5, qui stimulent la sécrétion de mucus par les cellules en gobelet de l'épithélium intestinal et le recrutement des éosinophiles, respectivement [3, 4, 14].

Rôle dans l'hyper-réactivité des voies respiratoires

L'IL-25 et l'IL-33 peuvent également être libérées au contact de virus, d'agents polluants et irritants, ou d'allergènes, et provoquer une inflammation locale des voies respiratoires. Par ailleurs, des populations proches des ILC de type 2 ont pu être détectées en faible quantité dans le poumon chez l'homme et chez la souris à l'état d'équilibre. Des études menées principalement chez la souris ont démontré qu'une hyper-réactivité et/ou une inflammation locale des voies respiratoires peuvent résulter de l'activation des ILC de type 2 en réponse à des allergènes, tels que les acariens, ainsi que dans certaines formes d'infections grippales. Il a été suggéré que les ILC2 peuvent également contribuer au remodelage des tissus et à la restauration de l'intégrité de l'épithélium des voies respiratoires après une infection grippale, grâce à la production d'amphiréguline (AREG) [15].

Figure 2. Le rôle des ILC de type 2 et 3 dans la réponse immunitaire muqueuse. Chez l'adulte, une fois le tube digestif colonisé par la flore commensale, les ILC3 répondent à la présence du microbiote intestinal par l'intermédiaire des cellules épithéliales et des cellules dendritiques (DC). La production d'IL-25 par les cellules épithéliales induit la diminution de la production d'IL-22 par les ILC3 via les DC, selon un mécanisme encore mal compris. Les cellules dendritiques

intestinales dépendantes de Notch2 interagissent avec les ILC3 via la lymphotoxine LTA1 β 2 et l'IL-23, pour y induire la production d'IL-22. La production d'IL-22 par les ILC3 est également induite par l'IL-1 β libérée par les macrophages (M ϕ) activés. L'IL-22 promeut l'expression du facteur anti-apoptotique Bcl2 et la production de peptides antimicrobiens RegIII γ , RegIII β et des β -défensines par les cellules épithéliales intestinales. L'ensemble de ces mécanismes contribue à la protection de la barrière épithéliale et au confinement de la flore commensale. Dans le cas d'une parasitose intestinale, la présence d'helminthes dans le tube digestif induit la production d'IL-25 et d'IL-33 par les cellules épithéliales et myéloïdes de la muqueuse. Ces cytokines activent l'expansion des ILC2 et la production d'IL-5 et d'IL-13. Alors que l'IL-5 facilite le recrutement d'éosinophiles, l'IL-13 induit la sécrétion de mucines par les cellules en gobelets afin d'expulser les vers du tractus digestif.

GATA-3 et ROR α

Le développement, la fonction et l'identité des ILC dépendent de l'expression programmée de facteurs de transcription qui jouent également un rôle de régulateurs maîtres dans la réponse adaptative T. Du fait des analogies frappantes entre les mécanismes qui sous-tendent la polarisation des effecteurs T et des ILC, le rôle de GATA-3 dans le développement et le maintien de l'identité des ILC2 a récemment été évalué chez l'homme et chez la souris. Parmi les populations d'ILC, les ILC2 sont celles qui expriment le plus fortement GATA-3, chez l'homme comme chez la souris. En outre, GATA-3 est indispensable à la différenciation des précurseurs lymphoïdes de la moelle osseuse en ILC2 et au maintien de la population mature en périphérie [4, 5]. Ainsi, GATA-3 s'avère indispensable à la détermination du destin cellulaire du lignage ILC2 et des cellules Th2.

ROR α est un membre de la famille des *retinoic acid related orphan receptors* et joue un rôle partiellement redondant dans la différenciation des cellules Th17. L'expression de ROR α n'est pas strictement limitée aux ILC2. Cependant, cette sous-population est spécifiquement affectée chez les souris *staggered sg/sb* porteuses d'une mutation spontanée dans le gène codant pour ROR α . L'absence de protéine fonctionnelle chez ces souris entraîne une réduction drastique du nombre d'ILC2 en périphérie et de l'efficacité de la réponse innée aux parasites intestinaux, suggérant ainsi l'importance de l'expression de ROR α dans le maintien et la fonction du compartiment périphérique des ILC2.

Les ILC2 chez l'homme

Chez l'homme, une population équivalente aux ILC2 murines a été identifiée dans les poumons et l'intestin. Ces cellules expriment le récepteur CRTH2 (*chemo-attractant receptor homologous molecules expressed on TH2*) et produisent de l'IL-13 en réponse à l'IL-2 et à l'IL-33. Ces cellules sont également présentes au niveau de polypes prélevés chez des patients atteints de rhinosinusite chronique, une pathologie qui se caractérise par une inflammation induite par les cytokines de type 2 [17]. En outre, des essais cliniques de blocage de l'IL-13 par un anticorps monoclonal, menés chez des patients asthmatiques, ont montré une efficacité relative [18]. Les ILC1 (NK) et les ILC2 pourraient également intervenir dans l'asthme via l'induction de l'apoptose des éosinophiles par les NK et la production d'IL-13 par les ILC2, ces deux mécanismes étant régulés par la lipoxine A4 [19]. Le rôle des ILC2 dans la progression de ces pathologies reste néanmoins à déterminer.

Les ILC de type 3

LTi : cellules inductrices des structures lymphoïdes secondaires

Les cellules inductrices des tissus lymphoïdes (*lymphoid tissue inducer cells*, LTi) furent les premières ILC de type 3 à être identifiées à la fin des années 1990. Dépourvues des marqueurs des principaux lignages hématopoïétiques (Lin⁻), elles expriment la chaîne α du récepteur de l'IL-7 (IL-7R α ou CD127), c-Kit (CD117), les lymphotoxines α et β sous forme d'hétérotrimère LT α 1 β 2, le ligand de RANK (RANKL, *receptor*

activator of nuclear factor kappa B ligand), les récepteurs des chimiokines CXCL13 et CCL20 (CXCR5 et CCR6, respectivement) ainsi que CD4 (du moins chez la souris et seulement pour une partie d'entre elles) [20]. Ce n'est que plus tard que ROR γ t fut identifié comme un facteur indispensable au développement et au maintien de l'identité de ce lignage cellulaire [21].

Présentes dès le stade fœtal chez l'homme comme chez la souris, les LTi migrent du foie (organe hématopoïétique chez le fœtus) vers les ébauches des ganglions périphériques et des plaques de Peyer [20, 22]. Elles y interagissent avec une sous-population spécialisée de cellules stromales via LT β R et RANK pour y induire l'expression de chimiokines (CXCL13, CCL19 et CCL21) et de molécules d'adhésion (ICAM1 [*intercellular adhesion molecule 1*], VCAM1 [*vascular cell adhesion molecule 1*], MadCAM1 [*mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*]) capables de recruter d'autres LTi, des cellules dendritiques, ainsi que des cellules B et T, afin de compléter l'organisation anatomique des ganglions périphériques et mésentériques et des plaques de Peyer [23]. Chez l'homme, des cellules dont le phénotype est similaire à celui des LTi murines Lin⁻CD127⁺ROR γ t⁺ sont présentes dans le mésentère, dès le premier trimestre du développement fœtal. Elles ont la capacité d'interagir avec des cellules mésenchymateuses, via les récepteurs LT β R et TNFR, et de produire les cytokines IL-17 et IL-22 [24].

Après la naissance, les LTi (ILC3 CCR6⁺) se retrouvent essentiellement dans les cryptopatches, petits agrégats cellulaires localisés à proximité des cryptes intestinales [25]. La fonction de ces structures reste à ce jour controversée. Alors que certains groupes y voient un site privilégié pour la différenciation extrathymique des cellules T intraépithéliales (IEL), d'autres y associent un stade précoce du développement des ILF (*isolated lymphoid follicles*) qui viennent compléter les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (*gut associated lymphoid tissues*, GALT) chez l'adulte.

Les ILF contiennent de nombreuses cellules au phénotype identique à celui des LTi fœtales mais dont la fonction diffère. On les nomme par conséquent LTi-like cells. Ces cellules pourraient participer à la maturation des ILF via l'activation de cellules stromales spécialisées afin d'y recruter des cellules dendritiques et des cellules B, nécessaires à la formation de centres germinatifs [26]. Ces centres germinatifs permettent aux lymphocytes B de faire une commutation de classe isotypique en l'absence de cellules T helper [27]. Les plasmocytes ainsi générés sécrètent des IgA qui sont ensuite transportées dans le lumen où elles participent aux défenses de la muqueuse intestinale.

De façon surprenante, au stade fœtal comme chez l'adulte, les LTi expriment les molécules du CMH de classe II (CMH-II, complexe majeur d'histocompatibilité de classe II). Une étude récente suggère que l'expression des molécules du CMH-II par les cellules LTi-like adultes module l'activation des cellules T helper CD4⁺ de l'intestin par la flore commensale, prévenant ainsi le déclenchement spontané d'une inflammation locale [28] (→). (→) Voir m/s 2012, n° 2, page 255

Une autre population d'ILC3, les cellules NK22, sources d'IL-22 et protectrices de l'intégrité de la barrière intestinale

Alors que les LTi fœtales produisent de l'IL-17 et de l'IL-22, chez l'adulte les cellules LTi-like ne produisent que de l'IL-22 [29, 30]. Cette cytokine est également sécrétée par une autre population d'ILC3, qui exprime le récepteur NKp44 chez l'homme et NKp46 chez la souris, et que l'on nomme NK22 [31]. Les NK22 se trouvent principalement dispersées dans la *lamina propria* de l'intestin, les ganglions mésentériques et les plaques de Peyer. Ces cellules se distinguent des cellules NK conventionnelles : elles ne sont pas cytotoxiques et ne produisent pas ou peu d'IFN γ . Les cellules NK22 et LTi-like sont capables de sécréter de l'IL-22 en réponse à l'IL-23 produite par les cellules dendritiques de l'intestin, et en réponse à l'IL-1 β sécrétée par les macrophages activés. L'IL-22, qui est également produite par les cellules Th17, peut jouer un rôle protecteur vis-à-vis de la barrière intestinale, en prévenant la mort des cellules épithéliales intestinales par apoptose et en stimulant la production de peptides antimicrobiens par ces dernières (Figure 1). Ainsi, il a été suggéré qu'en absence de cellules T, une source innée d'IL-22 joue un rôle crucial dans la protection de l'épithélium et la réparation tissulaire dans des modèles d'involution thymique et de rejet de l'hôte par le greffon. En outre, dans le contexte d'infections par des entérobactéries pathogènes, telles que *Salmonella* ou *Escherichia coli*, l'IL-22 d'origine innée contribue significativement à la protection de la muqueuse via la synthèse de peptides antimicrobiens, tels que les β -défensines, RegIII β et RegIII γ , par les cellules épithéliales intestinales [29, 30, 32]. Ces peptides antimicrobiens sont également impliqués dans le confinement de la flore commensale par la barrière intestinale qui dépend, en partie, de la production d'IL-22 par les ILC3 [33]. Chez l'homme, une population similaire aux LTi CD127⁺ ROR γ t⁺, mais qui exprime également le récepteur NKp44, réside dans les amygdales et dans l'intestin et sécrète de l'IL-22, mais pas d'IFN γ [34, 35]. Ces cellules sont néanmoins capables de produire du TNF α suite à l'engagement du récepteur NKp44, et d'adopter un phénotype pro-inflammatoire [36].

Les ILC3 productrices d'IFN γ sont associées à l'inflammation chronique de l'intestin

Une troisième catégorie d'ILC3 regroupe les ILC17 et les ILC3 CCR6⁺ T-bet⁺. Ces deux sous-populations se caractérisent par la production d'IFN γ , qui peut s'accompagner de celle d'IL-17 (ILC17) et d'IL-22 (CCR6⁺ Tbet⁺). Les ILC17 sont principalement détectées dans le contexte de la maladie de Crohn chez l'homme où leur accumulation semble corrélée au développement d'une inflammation chronique de l'intestin [37]. Plusieurs modèles de colites expérimentales ont été

développés chez la souris afin de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'homme. Ainsi, des études chez la souris suggèrent que ces cellules contribuent activement à la mise en place d'un processus inflammatoire via la production d'IL-17 et d'IFN γ , et ce de façon dépendante de l'IL-23 [37-39] et/ou de l'IL-1 β [40]. Les ILC3 CCR6⁺ T-bet⁺ ont été très récemment décrites chez la souris [41]. Absentes au stade fœtal, elles n'expriment pas CCR6, ce qui suggère qu'elles sont dispersées au sein de la *lamina propria* de l'intestin. Elles s'accumulent chez l'adulte et participent à la réponse pro-inflammatoire contre *Salmonella enterica* via la production d'IFN γ [42].

ROR γ t, AhR et T-bet : des facteurs clé de la diversification des ILC3

C'est au cours des dix dernières années que les facteurs de transcription ROR γ t, AhR (*aryl hydrocarbon receptor*) et T-bet sont apparus comme déterminants dans la différenciation et la diversité des ILC de type 3. Alors que l'expression de ROR γ t est indispensable à l'ensemble des ILC3 et orchestre le développement programmé des organes lymphoïdes secondaires, AhR et T-bet n'interviennent qu'après la naissance dans la spécification et le maintien des sous-populations participant à l'équilibre entre l'hôte et le microbiote, ainsi qu'aux réponses antibactériennes.

ROR γ t est une isoforme du *retinoic acid related orphan receptor* γ qui fut à l'origine identifiée dans des lignées cellulaires T humaines. Plus tard, son rôle dans la survie des thymocytes, le développement des organes lymphoïdes secondaires [43] et la différenciation des cellules T helper Th17 fut établi. La mise au point de lignées de souris transgéniques exprimant une étiquette sous le contrôle du promoteur *ROR γ t* permis de suivre l'expression de ROR γ t *in vivo*, ce qui a significativement amélioré notre connaissance des mécanismes qui régulent le développement et la fonction des ILC3 [6, 21]. Ainsi, l'expression de ROR γ t non seulement est nécessaire au développement et au maintien de toutes les sous-populations d'ILC3 en périphérie, mais elle est également corrélée à de nombreuses fonctions effectrices telles que la sécrétion des cytokines IL-17 et IL-22 et l'expression des lymphotoxines α et β , ou encore du récepteur de l'IL-23 [6, 44]. Bien que l'expression de ROR γ t assure le « verrouillage » de l'identité ILC3 à l'état d'équilibre, elle ne marque pas nécessairement l'étape finale de différenciation de ces cellules.

Le rôle de AhR a d'abord été étudié au cours de la différenciation des Th17 avant d'être impliqué, par analogie, dans celle des ILC3. AhR joue un rôle important dans la

maturation des ILF et le développement des ILC3 CD4⁺ NKp46⁺ et CD4⁺ NKp46⁺ après la naissance, mais ne semble pas ou peu intervenir dans le développement des LT α fœtales et des structures lymphoïdes secondaires [45, 46]. Certains légumes crucifères, comme les brocolis et les choux de Bruxelles, contiennent des ligands naturels de AhR. Alors que les résultats du laboratoire d'Andreas Diefenbach [45, 52] (→) rapportent un effet notoire d'un régime riche en ligands de AhR sur la maturation des ILF, ceux du laboratoire de Marc Colonna ne montrent pas de différence significative avec un régime conventionnel [46]. Ces divergences pourraient s'expliquer par des variations dans la composition de la flore commensale des animaux utilisés pour ces études.

Le rôle du facteur de transcription T-bet dans la mise en place de la réponse cellulaire T *helper* de type 1 et la production d'IFN γ est très bien établi. Ce n'est que très récemment que son rôle a été évalué dans la différenciation de certaines sous populations d'ILC [39]. Bien que les ILC3 expriment ROR γ t, certaines coexpriment T-bet. Une partie des ILC3 CCR6⁺ T-bet⁺ expriment également NKp46, et il a été démontré que T-bet est indispensable au développement de ces cellules chez la souris [41]. En outre, il a été suggéré qu'un gradient d'expression de T-bet contrôle non seulement l'émergence de cette population ROR γ t⁺ CCR6⁺ NKp46⁺, mais également la production d'IFN γ par cette dernière [42].

Le rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal englobe la totalité des espèces microbiennes commensales qui colonisent l'intestin des mammifères. Il établit une relation symbiotique avec l'hôte en participant à la digestion et à l'assimilation de nombreux nutriments [53] (→). Ce n'est que récemment que l'importance du microbiote dans la mise en place des défenses de la muqueuse intestinale a été reconnue. Il est apparu que le développement des ILF [26] et des cellules T effectrices (Th17) et régulatrices (iTreg) est largement dépendant de la colonisation de l'intestin par des espèces bactériennes [47, 54] (→).

Certaines études suggèrent que le développement et la fonction des ILC3 NKp46⁺ dépendent de la colonisation du tube digestif par le microbiote intestinal [48, 49]. Cependant, alors que la production d'IL-22 par les ILC3 est modulée par la présence des bactéries commensales [29], leur développement n'est pas affecté par l'absence de flore chez les souris axéniques [6]. C'est également le cas pour les cellules NK [50] et pour les ILC2 [51].

Plasticité des cellules ILC

La notion de plasticité est l'objet de débats intenses à l'heure où l'utilisation de populations fonctionnelles et différenciées, comme les cellules T CD8 cytotoxiques spécifiques d'antigènes tumoraux ou T régulatrices, est envisagée respectivement dans les traitements de cancers et de maladies auto-immunes. En effet, le concept de « plasticité » s'est imposé, selon lequel de nombreux lignages sont capables de changer, en partie, d'identité, avec comme conséquence l'acquisition d'une nouvelle fonction, distincte de la précédente. Cependant,

les conditions dans lesquelles ces changements peuvent intervenir et les mécanismes qui contrôlent la stabilité phénotypique des effecteurs de la réponse immune sont encore peu connus et l'objet d'intenses investigations. Ainsi, une équipe a proposé qu'au sein des ILC3, les NK22 (CCR6⁺ NKp46⁺ T-bet^{low} IL-22⁺) donnent naissance aux cellules CCR6⁺ NKp46⁺ T-bet⁺ INF γ ⁺ de façon dépendante de T-bet et de Notch [41] ; et que les cellules NK22 dérivent d'ILC3 ROR γ t⁺ NKp46⁺ et donnent naissance à des ILC1 productrices d'IFN γ *via* la modulation de l'expression de ROR γ t en réponse à des perturbations de la composition du microbiote intestinal [49]. Cependant, ces observations sont en contradiction apparente avec celles résultant du traçage génétique du destin cellulaire des ILC3 *in vivo*, qui révèlent une étonnante stabilité du phénotype des ILC3 et de l'expression de ROR γ t, à l'état d'équilibre et dans un contexte de colite expérimentale [6].

Certaines de ces divergences pourraient résulter d'approches expérimentales distinctes, le traçage génétique *in vivo* reflétant plus fidèlement la physiologie animale que les méthodes de coculture et de greffes de cellules. La stabilité de l'expression des régulateurs maîtres, garants de l'identité et de la fonction des ILC, repose sur des déterminants épigénétiques dépendant de nombreux signaux environnementaux, dont la manipulation peut avoir des conséquences qui restent encore difficiles à évaluer.

Conclusion et perspectives

Les progrès de nos connaissances des populations ILC ont clairement établi le rôle incontournable de ces effecteurs dans la mise en place de la réponse immune mucoale. En contact intime avec les cellules épithéliales des muqueuses respiratoires et intestinales, les ILC sont en première ligne pour répondre rapidement à toute perturbation de l'environnement, qu'elle soit d'origine microbienne ou non, pathogène ou bénigne. Leur fonction est, par ailleurs, finement régulée par le dialogue entre l'environnement des muqueuses et les cellules épithéliales et myéloïdes, capables de détecter et de reconnaître des composés et des métabolites d'origine microbienne ou alimentaire. Ainsi, les ILC3 contribuent-elles significativement au confinement des bactéries commensales *via* la formation des structures lymphoïdes associées à l'intestin et la production d'IL-22, alors que les ILC2 sont à l'origine des réponses pro-inflammatoires nécessaires à l'expulsion des parasites intestinaux. Cependant, l'équilibre qui règne à l'interface entre les milieux intérieur et extérieur est fragile. Les ILC peuvent également contribuer à

(→) Voir *m/s* 2012, n° 2, page 255

(→) Voir la Synthèse de A. El Kaoutari et al., page 259 de ce numéro

(→) Voir la Nouvelle de Natalia Korneychuk, page 253 de ce numéro

des effets délétères dans le contexte des réactions allergiques, de l'asthme et des maladies inflammatoires de l'intestin. La multitude des facteurs qui contrôlent le développement de ces pathologies ne permet pas encore d'évaluer avec certitude le rôle spécifique des ILC, mais on peut d'ores et déjà considérer ces cellules comme de nouveaux acteurs avec lesquels il faudra compter pour la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ainsi, on pourrait tenter de les recruter de façon plus efficace afin d'améliorer la réponse innée à certains pathogènes intestinaux ou, au contraire, chercher à moduler leur activité afin de limiter les lésions tissulaires induites par certains processus inflammatoires chroniques. ♦

SUMMARY

Innate lymphoid cells: new players of the mucosal immune response

ILC have recently emerged as new subsets of innate lymphoid effectors devoid of antigen receptors and harboring strikingly diverse functions. Three main sub-types of ILC can be distinguished based on their developmental requirements and functions. ILC1 include cytotoxic natural killer cells and T-bet dependent IFN γ producing cells. ILC2 are generated from bone marrow progenitors expressing GATA-3 and produce type 2 cytokines such as IL-5 and IL-13 in response to infections by parasitic worms and Influenza virus. Type 3 ILC are dependent on ROR γ t, they are involved in the maintenance of the gut homeostasis and in the defense against intestinal pathogens. Given their close relationship with the gut and airway epithelial barriers, ILC are in the first line of defense against a number of pathogens but they also need to be tightly regulated in order to avoid chronic inflammation. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Mjösberg J, Bernink J, Peters C, Spits H. Transcriptional control of innate lymphoid cells. *Eur J Immunol* 2012 ; 42 : 1916-23.
- Spits H, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells [mdash] a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 2013 ; 13 : 145-9.
- Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010 ; 464 : 1367-70.
- Hayler T, Klose Christoph SN, Souabni A, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012 ; 37 : 634-48.
- Mjösberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012 ; 37 : 649-59.
- Sawa S, Cherrier M, Lochner M, et al. Lineage relationship analysis of ROR γ t⁺ innate lymphoid cells. *Science* 2010 ; 330 : 665-9.
- Rouzaire P, Mayol K, Viel S, et al. Homéostasie des cellules natural killer. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 403-8.
- Colonna M, Jonje S, Watzl C. Natural killer cells: fighting viruses and much more. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 107-10.
- Narni-Mancinelli E, Ugolini S, Vivier E. Les cellules natural killer. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 389-95.
- Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1731-5.
- Etzioni A, Eidenschenk C, Katz R, et al. Fatal varicella associated with selective natural killer cell deficiency. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 423-5.
- Björkstöm NK, Kekäläinen E, Mjösberg J. Tissue-specific effector functions of innate lymphoid cells. *Immunology* 2013 ; 139 : 416-27.
- Bernink JH, Peters CP, Munneke M, et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 221-9.
- Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit⁺Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2009 ; 463 : 540-4.
- Monticelli LA, Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells: critical regulators of allergic inflammation and tissue repair in the lung. *Curr Opin Immunol* 2012 ; 24 : 284-9.
- Wong SH, Walker JA, Jolin HE, et al. Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development. *Nat Immunol* 2012 ; 13 : 229-36.
- Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR4 and CD161. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 1055-62.
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1088-98.
- Barnig C, Cernadas M, Dutile S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 174ra26.
- Mebius RE, Rennert P, Weissman IL. Developing lymph nodes collect CD4⁺CD3⁺LT β ⁺ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity* 1997 ; 7 : 493-504.
- Eberl G, Marmon S, Sunshine MJ, et al. An essential function for the nuclear receptor ROR γ t in the generation of fetal lymphoid tissue inducer cells. *Nat Immunol* 2004 ; 5 : 64-73.
- Yoshida H, Honda K, Shinkura R, et al. IL-7 receptor α ⁺ CD3⁺ cells in the embryonic intestine induces the organizing center of Peyer's patches. *Int Immunol* 1999 ; 11 : 643-55.
- Honda K, Nakano H, Yoshida H, et al. Molecular basis for hematopoietic/mesenchymal interaction during initiation of Peyer's patch organogenesis. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 621-30.
- Cupedo T, Crellin NK, Papazian N, et al. Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC⁺CD127⁺ natural killer-like cells. *Nat Immunol* 2008 ; 10 : 66-74.
- Kanamori Y, Ishimaru K, Nanno M, et al. Identification of novel lymphoid tissues in murine intestinal mucosa where clusters of c-kit⁺IL-7R⁺Thy1⁺lympho-hemopoietic progenitors develop. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 1449-59.
- Bouskra D, Brezillon C, Berard M, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature* 2008 ; 456 : 507-10.
- Tsuji M, Suzuki K, Kitamura H, et al. Requirement for lymphoid tissue-inducer cells in isolated follicle formation and T cell-independent immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity* 2008 ; 29 : 261-71.
- Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4⁺T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature* 2013 ; 498 : 113-7.
- Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, et al. ROR γ t⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 320-6.
- Sonnenberg GF, Monticelli LA, Elloso MM, et al. CD4⁺ lymphoid tissue-inducer cells promote innate immunity in the gut. *Immunity* 2011 ; 34 : 122-34.
- Luci C, Reyniers A, Ivanov II, et al. Influence of the transcription factor ROR γ t on the development of NKp46⁺ cell populations in gut and skin. *Nat Immunol* 2008 ; 10 : 75-82.
- Sanos SL, Vonarbourg C, Mortha A, Diefenbach A. Control of epithelial cell function by interleukin-22-producing ROR γ t⁺ innate lymphoid cells. *Immunology* 2011 ; 132 : 453-65.
- Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, et al. Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 2012 ; 336 : 1321-5.
- Crellin NK, Trifari S, Kaplan CD, et al. Regulation of cytokine secretion in human CD127⁺LT β -like innate lymphoid cells by Toll-like receptor 2. *Immunity* 2010 ; 33 : 752-64.
- Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature* 2009 ; 457 : 722-5.
- Glatzer T, Killig M, Meisig J, et al. ROR γ t⁺ Innate lymphoid cells acquire a proinflammatory program upon engagement of the activating receptor NKp44. *Immunity* 2013 ; 38 : 1223-35.
- Geremia A, Arancibia-Carcamo CV, Fleming MPP, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 1127-33.
- Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature* 2010 ; 464 : 1371-5.

39. Powell N, Walker Alan W, Stolarczyk E, et al. The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor⁺ innate lymphoid cells. *Immunity* 2012; 37: 674-84.
40. Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, et al. IL-1 β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and CD4⁺ Th17 cells. *J Exp Med* 2012; 209: 1595-609.
41. Rankin LC, Groom JR, Chopin M, et al. The transcription factor T-bet is essential for the development of NKp46⁺ innate lymphocytes via the Notch pathway. *Nat Immunol* 2013; 14: 389-95.
42. Klose CSN, Kiss EA, Schwierzeck V, et al. A T-bet gradient controls the fate and function of CCR6-ROR[γ t]⁺ innate lymphoid cells. *Nature* 2013; 494: 261-5.
43. Sun Z, Unutmaz D, Zou YR, et al. Requirement for ROR γ in thymocyte survival and lymphoid organ development. *Science* 2000; 288: 2369-73.
44. Cherrier M, Sawa S, Eberl G. Notch, Id2, and ROR γ sequentially orchestrate the fetal development of lymphoid tissue inducer cells. *J Exp Med* 2012; 209: 729-40.
45. Kiss EA, Vonarbourg C, Kopfmann S, et al. Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science* 2011; 334: 1561-5.
46. Lee JS, Cella M, McDonald KG, et al. AHR drives the development of gut ILC22 cells and postnatal lymphoid tissues via pathways dependent on and independent of Notch. *Nat Immunol* 2011; 13: 144-51.
47. Ohnmacht C, Marques R, Presley L, et al. Intestinal microbiota, evolution of the immune system and the bad reputation of pro-inflammatory immunity. *Cell Microbiol* 2011; 13: 653-9.
49. Vonarbourg C, Mortha A, Bui VL, et al. Regulated expression of nuclear receptor ROR γ t confers distinct functional fates to NK cell receptor-expressing ROR γ t⁺ innate lymphocytes. *Immunity* 2010; 33: 736-51.
50. Ganai Stephanie C, Sanos Stephanie L, Kallfass C, et al. Priming of natural killer cells by nonmucosal mononuclear phagocytes requires instructive signals from commensal microbiota. *Immunity* 2012; 37: 171-86.
51. Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011; 12: 1045-54.
52. Vonarbourg C. Le récepteur d'aryl d'hydrocarbure, lien moléculaire entre alimentation et immunité. *Med Sci (Paris)* 2012; 28: 255-8.
53. El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Med Sci (Paris)* 2014; 30: 259-65.
54. Korneychuk N. Les cellules lymphoïdes innées contrôlent la réponse adaptative aux bactéries commensales intestinales. *Med Sci (Paris)* 2014; 30: 253-7.

TIRÉS À PART
M. Cherrier

NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Après la mise en page de cette synthèse, un article du laboratoire d'Albert Bendelac vient de paraître dans *Nature* [1] : il révèle que le facteur de transcription PLZF (*promyelocytic leukemia zinc finger*), également impliqué dans le développement des cellules TNK, intervient dans la différenciation d'un progéniteur commun aux ILC de type 1, 2 et 3 chez la souris [1]. D'élégantes expériences de traçage génétique menées chez la souris démontrent que la plupart des sous-populations d'ILC, à l'exception notoire des cellules NK et des LTi, dérivent de ce progéniteur présent dans le foie fœtal et la moelle osseuse. En outre, des greffes de moelle osseuse confirment que l'expression de ce facteur de transcription par les progéniteurs de la moelle osseuse est indispensable au développement des ILC de type 1 et 2. Ces résultats suggèrent néanmoins qu'il existe une redondance fonctionnelle partielle entre PLZF et les facteurs de transcription Tox et GATA-3 [2] dans le développement des ILC de type 3. Pour conclure, ces travaux mettent en lumière un rôle étendu du facteur de transcription PLZF dans le développement de populations lymphocytaires qui interviennent dans la réponse innée, et proposent PLZF comme marqueur essentiel à l'identification des progéniteurs de la moelle engagés dans la voie de différenciation des ILC.

RÉFÉRENCES

1. Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature* 2014 ; 9 février (online).
2. Serafini N, Klein Wolterink RGJ, Satoh-Takayama N, *et al.* Gata3 drives development of ROR γ^t group 3 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 199-208.

Bon de commande

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris
Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'imagerie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **E D K**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |

Signature :