Phagocytose : les professionnels dictent leur loi

Antoine Rebendenne¹, Olivia Amiar¹, Audrey Hemmi¹,
Sophie Dupré²

¹ M1 Biologie Santé, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France.

² Laboratoire de chimie physique, UMR8000, CNRS, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France.

antoine.rebendenne@u-psud.fr

olivia.amiar@u-psud.fr

audrey.hemmi@u-psud.fr

sophie.dupre@u-psud.fr

➤ Chez l'homme, environ 200 à 300 millions de cellules meurent chaque jour, la majorité par apoptose [1]. Ce processus, composant à part entière de l'homéostasie tissulaire, nécessite l'élimination de ces cellules [1]. Cette élimination est assurée par la phagocytose¹ de ces cellules apoptotiques, appelée efférocytose. Celle-ci est effectuée par des cellules spécialisées du système immunitaire, les phagocytes professionnels (polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques), mais aussi par des phagocytes non professionnels (fibroblastes ou encore cellules épithéliales) [2].

Une équipe américaine s'est récemment intéressée à la clairance des cellules apoptotiques au niveau pulmonaire [3]. Dans ce tissu, de nombreux facteurs peuvent provoquer la mort des cellules épithéliales pulmonaires comme les polluants, les allergènes ou encore les pathogènes. Ces cellules épithéliales pulmonaires apoptotiques peuvent être phagocytées par des cellules épithéliales voisines [4]. Or, ces dernières résident à proximité des macrophages alvéolaires ; Han *et al.* ont donc cherché à savoir si les phagocytes échangeaient des signaux moléculaires afin d'optimiser la clairance des cellules apoptotiques au sein du poumon. Ils ont effectivement

démonstré l'existence d'une communication moléculaire entre phagocytes, communication importante pour réguler l'inflammation en contexte allergique.

L'IGF-1 (*insulin-like growth factor*) : un signal décodé par les cellules épithéliales pulmonaires

Afin d'identifier des facteurs impliqués dans la communication entre phagocytes professionnels et non professionnels, Han *et al.* ont effectué un crible sur la fonction d'internalisation de phagocytes non professionnels. Des 11 facteurs de croissance testés, impliqués dans la réparation, la morphogenèse tissulaire ainsi que dans la diminution de l'inflammation, seul l'IGF-1 engendre une diminution de la phagocytose des cellules apoptotiques par ces phagocytes, et notamment par des lignées de cellules épithéliales pulmonaires. L'effet de l'IGF-1 peut être neutralisé par l'utilisation d'IGFBP3 (une protéine de séquestration de l'IGF-1), d'anticorps neutralisants ou d'inhibiteurs de l'activité kinase du récepteur de l'IGF-1 (IGF-1R). L'action de l'IGF-1 est donc relayée par sa fixation à son récepteur IGF-1R. Si l'IGF-1 inhibe la phagocytose par les cellules épithéliales pulmonaires, il entraîne une augmentation de la capture, par ces mêmes cellules, de liposomes de 150 à 200 nm de diamètre ; ceci indique une redirection de la phagocytose, de la capture des cellules apoptotiques vers celle de particules de plus petite taille [5] (➔).

L'IGF-1 : un signal émis par les macrophages alvéolaires

Des expériences *in vitro* ont montré que les macrophages péritonéaux sécrétaient de l'IGF-1 en réponse à une stimulation par de l'interleukine-4 (IL-4) ou par des cellules apoptotiques. Afin de conforter ces résultats obtenus *in vitro*, les auteurs ont administré par voie intranasale à des souris de l'IGF-1 et des liposomes ou des cellules apoptotiques. L'administration d'IGF-1 induit, comme précédemment, un changement de cible de la phagocytose par les cellules épithéliales pulmonaires, des cellules apoptotiques vers l'internalisation des liposomes. L'IGF-1 n'a cependant pas d'effet sur les macrophages alvéolaires. Afin d'identifier la source de production d'IGF-1 *in vivo*, les auteurs ont utilisé des souris LysM-Cre/*Igf1*^{fl/fl} invalidées pour le gène codant l'IGF-1 dans la lignée myéloïde dont les macrophages sont issus². Ils ont mesuré les quantités d'IGF-1 dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire en réponse à l'administration d'IL-4 ou d'IL-13. Celles-ci étaient plus faibles que dans le liquide de souris sauvages, ce qui suggère que les cellules myéloïdes, dont les macrophages, sont les principales productrices d'IGF-1 dans le poumon.

Cette Nouvelle fait partie d'une série de 12 Nouvelles rédigées par les étudiants du Master « Biologie Santé » de l'université Paris-Saclay, qui sont parues dans le numéro 6-7 et paraîtront dans les numéros 8-9, 10 et 11 (2017) de *médecine/sciences*.

¹ La phagocytose est un processus permettant l'internalisation de cellules apoptotiques ou de pathogènes. L'élément internalisé se retrouve séquestré dans un compartiment fermé, appelé phagosome, dans lequel il sera dégradé.

(➔) Voir la Nouvelle
de A. Charbonnier
et al., m/s n° 6/7,
août-septembre 2016,
page 587

² Dans ce modèle de souris LysM-Cre/*Igf1*^{fl/fl}, la recombinaison Cre est exprimée sous le contrôle du promoteur du lysozyme M (*LysM*), activé spécifiquement dans les cellules appartenant à la lignée myéloïde. La recombinaison Cre est donc exprimée dans les cellules de la lignée myéloïde où elle engendre la délétion du gène *Igf1* flanqué de séquences loxP.

Figure 1. L'IGF-1 module l'inflammation des voies aériennes en réponse à un allergène et la phagocytose des phagocytes non professionnels.

A. L'exposition des cellules épithéliales pulmonaires à un allergène (acarrien) engendre la libération de cytokines telles que l'IL-6 et TSLP, et peut causer leur mort. **B.** Ces cytokines conduisent à l'activation de cellules de l'immunité innée qui sécrètent l'IL-4 ou l'IL-13. **C.** L'IL-4 ou l'IL-13 activent les macrophages alvéolaires. **D.** Les macrophages alvéolaires sécrètent de l'IGF-1. La liaison de l'IGF-1 à son récepteur IGF-1R sur les phagocytes non professionnels diminue leur capture des cellules apoptotiques et augmente celle des microvésicules produites par les macrophages alvéolaires. Cela a pour conséquence la diminution de l'expression de TSLP et d'IL-6. Ces microvésicules permettent donc le contrôle de l'inflammation par les phagocytes non professionnels. ILC2 : *innate lymphoid cell* de type 2 ; TSLP : *thymic stromal lymphopoietin*.

La signalisation IGF1/IGF-1R : un acteur de la modulation de l'inflammation en contexte allergique

Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'impact de la communication établie par l'IGF-1 dans un modèle d'inflammation des voies respiratoires induite par un allergène chez la souris. Ce modèle murin mime la pathologie de l'asthme allergique chez l'homme. Pour ce faire, Han *et al.* ont choisi de travailler dans un modèle de souris CCSP-Cre/*Igf1^{fl/fl}*³. Dans ce modèle, la délétion du gène *Igf1r* est

induite spécifiquement dans les cellules épithéliales pulmonaires préalablement à l'exposition à l'allergène. Chez ces souris, l'inflammation est exacerbée comme le soulignent (1) l'augmentation de cellules – et notamment de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes CD4⁺ (auxiliaires) – infiltrées dans le tissu pulmonaire et retrouvées dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire ; et (2) l'augmentation du volume des ganglions médiastinaux ainsi que de leur contenu en lymphocytes CD4⁺. Les cellules épithéliales pulmonaires, en réponse à l'allergène, sécrètent des cytokines impliquées dans l'inflammation telles que la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), les cytokines IL-33, IL-25 et IL-6 [3, 6]. Ces cytokines activent des cellules immunitaires (les granulocytes, basophiles et les *innate lymphoid cell* de

type 2) qui sécrètent alors les interleukines –4 et –13 [6]. Chez les souris invalidées pour l'*Igf1r*, les auteurs mettent en évidence une augmentation de TSLP et d'IL-6 produites par les cellules épithéliales pulmonaires, ainsi que d'IL-4. L'absence du récepteur IGF-1R au niveau de ces cellules favorise donc la production de cytokines inflammatoires ainsi que l'activation et le recrutement des cellules immunitaires.

Il a récemment été montré que les macrophages alvéolaires produisaient des microvésicules qui se détachent de la membrane plasmique et contiennent des protéines ayant une activité anti-inflammatoire [7]. Les auteurs ont montré que l'IGF-1 favorisait l'internalisation de ces microvésicules de 357 ± 148,5 nm de diamètre. De plus, *in vitro*, la capture de ces microvésicules par les cellules

³ Dans ce modèle de souris CCSP-Cre/*Igf1^{fl/fl}*, le trans-activateur viral rtTA issu du virus de l'herpès simplex est placé sous le contrôle du promoteur de CCSP, activé dans les cellules épithéliales de la trachée, des bronches et des bronchioles. La recombinaison Cre, quant à elle, est exprimée sous le contrôle de l'opérateur TetO. Ce système TET-ON est inducible en présence de doxycycline. L'ajout de doxycycline dans la boisson des souris permet la délétion spécifique du gène *Igf1r* dans les cellules épithéliales de la trachée, des bronches et des bronchioles.

m/s n° 8-9, vol. 33, août-septembre 2017