

La lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) De l'homéostasie lymphocytaire à l'initiation des réactions allergiques

Vassili Soumelis

Inserm U653, Institut Curie,
26, rue d'Ulm, 75245 Paris Cedex 05, France.
vassili.soumelis@curie.net

> La lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) est une cytokine dont plusieurs fonctions importantes ont été récemment identifiées, aussi bien chez l'homme que chez la souris. Elle est produite par les cellules épithéliales et stromales et joue un rôle clé dans la régulation de processus physiologiques

comme l'homéostasie lymphocytaire, ou pathologiques comme les réactions allergiques [1].

TSLP et induction d'une réponse lymphocytaire T pro-allergique

Initialement clonée chez la souris dans la fin des années 1990 à partir d'une lignée stromale thymique dont le sur-nageant stimulait la lymphopoïèse B [2, 3], la TSLP est un analogue structural de l'IL-7 et appartient à la famille des cytokines hématopoïétiques à chaîne courte. La TSLP humaine a été clonée quelques années plus tard, du fait d'une faible similarité de séquence entre les deux orthologues (45%). C'est en fait son analogie structurale avec l'IL-7 qui a permis sa découverte par bio-informatique [4]. Il a fallu encore quelques années pour pleinement appréhender sa fonction. Alors que la TSLP murine stimule la lymphopoïèse B et T, centrale et périphérique, les premières études sur la TSLP humaine n'ont mis en évidence aucun effet direct sur diverses sous-populations lymphocytaires ou dans des systèmes de différenciation hématopoïétique *in vitro* [4, 5]. C'est lorsque nous avons testé son action sur des sous-populations de cellules dendritiques (DC), que nous avons mis en évidence sa capacité à fortement activer les DC myéloïdes du sang circulant. Les DC ainsi activées (TSLP-DC) induisent la différenciation de lymphocytes T (LT) CD4 et CD8 pro-allergiques. Le profil des cytokines synthétisées par ces LT CD4 associe les interleukines IL-4, IL-5 et IL-13 ainsi que le TNF- α (tumor necrosis factor α)

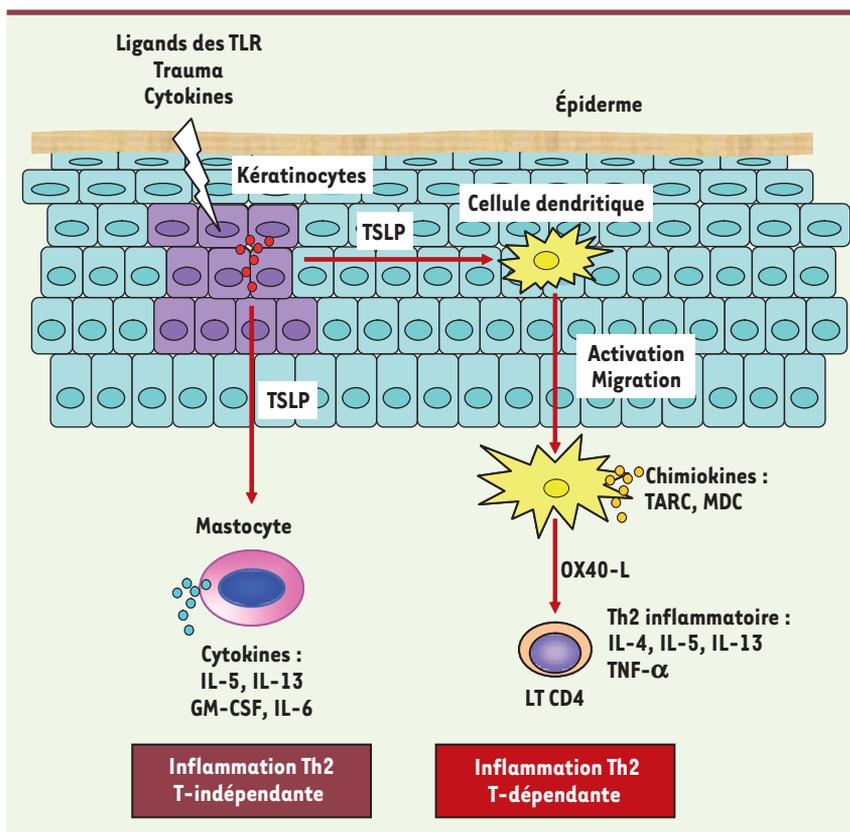


Figure 1. Rôle de la TSLP dans l'initiation de l'allergie cutanée. Sous l'influence de facteurs cytokiniques ou environnementaux, la TSLP est produite par les kératinocytes de la peau. Elle peut alors activer les DC (cellules de Langerhans dans l'épiderme) qui vont maturer, migrer vers le derme puis les organes lymphoïdes secondaires, et induire une réponse Th2 inflammatoire par l'intermédiaire du ligand de OX40 exprimé à leur surface. La TSLP peut aussi activer les mastocytes, en augmentant l'effet des cytokines pro-inflammatoires TNF- α ou IL-1. La production de cytokines Th2 (IL-5 et IL-13) et de cytokines inflammatoires (GM-CSF et IL-6) par les mastocytes est ainsi accrue. Ces deux voies participent à induire une forte inflammation de type Th2 caractéristique de l'allergie. TLR : Toll-like receptors ; TARC : thymus and activation-regulated chemokine ; MDC : macrophage-derived chemokine.

mais pas ou peu d'IFN- γ (interféron γ) et d'IL-10 [5]. Il s'agit d'un profil de type Th2 « inflammatoire », par opposition au profil Th2 classique qui comprend de l'IL-10 mais pas ou peu de TNF- α . Le ligand du récepteur OX40 (OX40L), dont l'expression est induite sur les DC par la TSLP, joue un rôle essentiel pour orienter la différenciation des LT CD4 naïfs vers des LT auxiliaires produisant des cytokines de type Th2 et du TNF- α [6]. Ce profil Th2 inflammatoire, fortement évocateur d'une réponse T pro-allergique, a conduit à plusieurs études qui ont toutes confirmé un rôle central de la TSLP dans l'initiation des réactions allergiques (Figure 1) : (1) la TSLP est abondamment produite par les kératinocytes dans la dermatite atopique humaine [5] ; (2) la TSLP a

pu être détectée par hybridation *in situ* dans le poumon asthmatique [7] ; (3) l'expression sélective de TSLP dans la peau de souris (l'ADNc étant placé sous le contrôle du promoteur de la kératine) induit une pathologie ressemblant à la dermatite atopique [8], et dans le poumon de souris (sous contrôle du promoteur du surfactant) induit une pneumopathie asthmatiforme [9] ; (4) les cytokines Th2 (IL-4 ou IL-13) agissent en synergie avec le TNF- α pour induire l'expression de la TSLP par les kératinocytes humains, suggérant un mécanisme d'induction ou d'amplification de la production de TSLP dans l'allergie [10] ; (5) la TSLP, en association avec le TNF- α et l'IL-1, augmente la production de cytokines Th2 par les mastocytes humains [11]. Ces études,

ainsi que d'autres travaux sur le rôle des kératinocytes dans l'inflammation cutanée, ont contribué à conférer une place centrale aux cellules épithéliales dans l'initiation des processus allergiques [12].

Fonction homéostatique de la TSLP dans le thymus

Parallèlement à ces travaux étudiant le rôle de la TSLP dans les réactions inflammatoires, d'autres ont étudié son rôle dans les processus homéostatiques. C'est par analogie à la TSLP murine, et au rôle de l'IL-7 dans l'homéostasie lymphocytaire T, qu'une fonction similaire de la TSLP humaine a été suspectée. Deux études ont suggéré un rôle de la TSLP dans l'expansion homéostatique périphérique des LT CD4 autologues [13], ou dans l'homéostasie intestinale et la tolérance à la flore commensale [14]. Enfin, la TSLP produite dans le thymus par les corpuscules de Hassall (agrégats de cellules épithéliales médullaires agencées comme dans un bulbe d'oignon) pourrait jouer un rôle essentiel dans la sélection positive et la différenciation intra-thymique des LT régulateurs [15]. En effet, les TSLP-DC induisent la différenciation de thymocytes CD4⁺ en LT CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ ayant des propriétés de LT régulateurs. Cette fonction permettrait d'expliquer comment les DC thymiques réorientent les rares LT autoréactifs qui auraient échappé à la sélection négative, et leur impriment un phénotype régulateur qui va contribuer au maintien de la tolérance périphérique [15] (Figure 2).

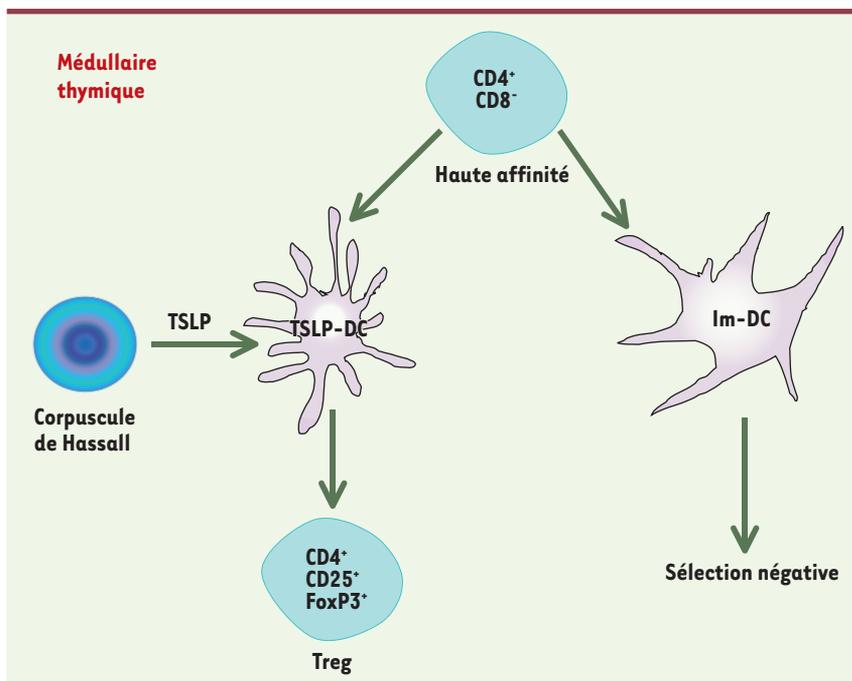


Figure 2. Rôle de la TSLP dans le thymus. La TSLP est produite par les corpuscules de Hassall du thymus humain et permet la sélection et la différenciation des LT régulateurs. Lors de la maturation des thymocytes et de la délétion des clones autoréactifs, certains thymocytes CD4⁺CD8⁻ échappent à la sélection négative. Lorsque ces thymocytes CD4⁺ sont activés par des TSLP-DC, la TSLP étant produite par les corpuscules de Hassall, ils se différencient *in vitro* en LT régulateurs CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ qui pourront agir dans la tolérance périphérique selon leur spécificité antigénique. Lorsqu'ils sont activés par des DC immatures (Im-DC) n'ayant pas reçu de signal TSLP, ils meurent par apoptose, suggérant une sélection négative afin d'éviter la circulation de LT effecteurs auto-réactifs. Haute affinité : interaction de haute affinité entre le TCR (*T cell receptor*) et les molécules du CMH présentées par les cellules stromales thymiques.

Conclusions

La TSLP apparaît donc aujourd'hui comme une cytokine pléiomorphe, faisant le lien entre cellules épithéliales et cellules de l'immunité innée [1]. Dans le thymus, elle aurait essentiellement une fonction homéostatique : la production des LT régulateurs. Dans les tissus périphériques, elle a surtout une fonction pro-inflammatoire et imprime à la réponse T un profil pro-allergique. L'intérêt croissant pour cette

cytokine devrait permettre d'élucider plus rapidement de nombreux points encore obscurs de sa biologie, notamment les mécanismes régulant sa production par les cellules épithéliales, son rôle dans l'activation des mastocytes, son implication éventuelle dans des pathologies inflammatoires autres que l'allergie. Cela permettrait de mieux cerner son intérêt en thérapeutique et notamment d'envisager inhiber sa fonction pour contrôler les réactions allergiques. ♦

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP): a pivotal role in allergic immune responses

RÉFÉRENCES

1. Liu YJ, V Soumelis V, Watanabe N, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T Cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol* 2007 ; 25 : 193-219.
2. Ray RJ, Furlonger C, Williams DE, Paige CJ. Characterization of thymic stromal-derived lymphopoietin (TSLP) in murine B cell development in vitro. *Eur J Immunol* 1996 ; 26 : 10-6.
3. Levin SD, Koelling RM, Friend SL, et al. Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM⁺ B cells *in vitro* and signals via a novel mechanism. *J Immunol* 1999 ; 162 : 677-83.
4. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol* 2001 ; 167 : 336-43.
5. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 673-80.
6. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 1213-23.
7. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005 ; 174 : 8183-90.
8. Yoo J, Omori M, Gyarmati D, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 541-9.
9. Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 1047-53.
10. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, et al. Cutting edge: proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol* 2007 ; 178 : 3373-7.
11. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 253-8.
12. Holgate ST. The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol* 2007 ; 28 : 248-51.
13. Watanabe N, Hanabuchi S, Soumelis V, et al. Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4⁺ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol* 2004 ; 5 : 426-34.
14. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 507-14.
15. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, et al. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005 ; 436 : 1181-5.

NOUVELLE

L'atrophie hippocampique chez l'homme

Conséquence ou origine des troubles mentaux ?

Sonia J. Lupien

Centre d'Études sur le stress humain,
Hôpital Douglas-Université McGill,
6875, boulevard LaSalle, Verdun (Québec), H4H 1R3 Canada.
sonia.lupien@mcgill.ca

► Entre 1997 et 2007, de nombreuses études font état d'une réduction du volume de l'hippocampe dans diverses affections psychiatriques, notamment dépression [1], schizophrénie [2] et perturbations du comportement d'origine post-traumatique [3]. Les données recueillies ont été interprétées en fonction de l'hypothèse de la neurotoxicité, selon laquelle l'exposition chronique à des stress et/ou à un traumatisme important au cours de la vie d'un individu peut avoir des effets neurotoxiques sur les cellules hippocampiques et mener à une atrophie de cette structure [4]. Des données appuyant l'hypothèse de la neurotoxicité ont aussi été obtenues dans des populations ne souffrant pas de troubles mentaux. Ainsi, en 1998, nous avons

rapporté que l'exposition cumulative à des concentrations élevées de glucocorticoïdes (une hormone de stress) chez des personnes âgées, de 65 à 80 ans, est associée à des troubles de la mémoire et à une réduction de l'ordre de 14 % du volume de leur hippocampe ; phénomènes dont sont, en comparaison, épargnées les personnes ne démontrant pas d'augmentation significative des taux de glucocorticoïdes [5]. Or, une étude publiée en 2002 a soulevé un important doute quant à la validité de l'hypothèse de la neurotoxicité. Gilbertson et al. [6] ont mesuré le volume hippocampique de vétérans de la guerre du Vietnam. Dans une première phase de leur étude, ils ont confirmé les résultats de travaux antérieurs en démontrant que les vétérans

qui ont développé des troubles d'origine post-traumatique présentent un volume hippocampique réduit comparé à celui des vétérans n'ayant pas développé de perturbations d'origine post-traumatique, quel que soit l'âge. Toutefois, Gilbertson et al. ont aussi mesuré le volume hippocampique des frères jumeaux homozygotes de tous les participants de la phase 1. Ce qu'il est important de souligner ici c'est que tous ces frères jumeaux homozygotes n'avaient pas participé à la guerre et donc n'avaient pas été soumis au traumatisme subi par leur frère. Lorsque Gilbertson et al. ont mesuré le volume de l'hippocampe de ces hommes, ils ont observé un volume hippocampique significativement réduit chez les frères jumeaux homozygo-