



NOUVELLE

Les enképhalines produites par les lymphocytes T régulateurs modulent la douleur chez la souris

Julien Novarino, Wangtianrui Li, Gilles Marodon

Sorbonne Université, CNRS, Inserm UMR S1135, Centre d'immunologie et de maladies infectieuses (CIMI) Paris, France.

julien.novarino@inserm.fr

gilles.marodon@inserm.fr

La douleur est utile pour alerter l'organisme d'un potentiel danger, mais elle est souvent la cause d'inconfort qui peut influencer sur la qualité de vie des individus. C'est pourquoi elle doit être contrôlée. L'existence d'un dialogue entre le système nerveux et le système immunitaire est connue, mais ses mécanismes restent mal compris. De nombreuses cellules immunitaires interagissent avec les neurones sensoriels responsables de la transmission du message douloureux depuis la périphérie vers le système nerveux central. Certaines cellules pro-

meuvent le signal douloureux : c'est par exemple le cas des mastocytes, qui provoquent ou amplifient la douleur en produisant des neurotransmetteurs [1]. D'autres cellules, comme les lymphocytes T CD4⁺, sont au contraire capables de réduire la douleur, comme cela a été montré dans des modèles murins de colite [2-4]. C'est également le cas des lymphocytes T régulateurs, caractérisés par leur synthèse du facteur de transcription FOXP3 et de la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (CD25). La fonction principale des lymphocytes T

régulateurs est le contrôle de l'auto-immunité et la résolution de l'inflammation [5], mais ils possèdent également de nombreuses fonctions non-immunitaires, par exemple dans la cicatrisation et la régénération tissulaire [6]. Des études récentes ont mis en évidence leur rôle dans le contrôle de la douleur neuropathique chez le rat et la souris [7-9], mais aussi dans les sensibilités thermique et mécanique chez la souris [10]. La fonction immunosuppressive de ces lymphocytes pourrait expliquer leur rôle analgésique, au moins dans un contexte

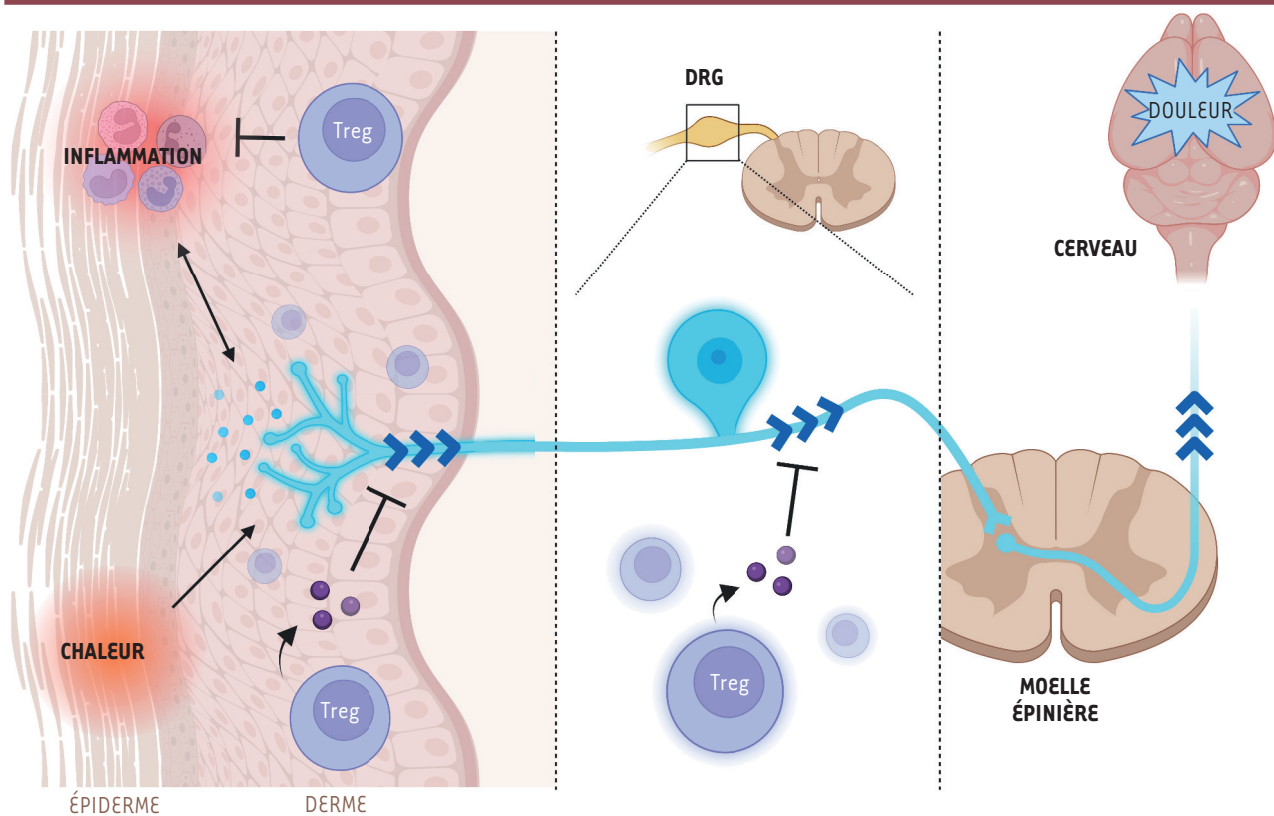


Figure 1. Contrôle de la douleur par les lymphocytes T régulateurs. L'activation des neurones sensoriels de la peau sensibles à la chaleur ou à l'inflammation conduit au relargage de molécules favorisant l'inflammation et à la transmission du message de douleur (flèches bleues) le long des dendrites jusqu'au ganglion spinal (*dorsal root ganglion*, DRG), où se trouvent les corps cellulaires de ces neurones, puis au système nerveux central, jusqu'au cerveau, qui produit la sensation de douleur (nociception). Les lymphocytes T régulateurs (Treg) atténuent ce message nerveux indirectement par leur contrôle de l'inflammation dans la peau, mais aussi par la production d'enképhalines qui inhibent ces neurones sensoriels dans la peau et les ganglions spinaux.

inflammatoire, lui-même à l'origine de douleur [11] (Figure 1).

Nous avons montré que les lymphocytes T régulateurs expriment le gène de la proenképhaline (*Penk*) à un degré bien supérieur à ceux constatés pour les autres lymphocytes T [12]. Or, ce gène code le précurseur des enképhalines aux propriétés analgésiques. Ce résultat suggère que la production d'enképhalines par les lymphocytes T régulateurs pourrait participer au contrôle de la douleur. En effet, l'expression de *Penk* et la production d'enképhalines par les lymphocytes T CD4⁺ du côlon ont été associées à une diminution des douleurs viscérales chez la souris, mais le rôle des lymphocytes T régulateurs n'a

pas été étudié [2-4]. En utilisant un modèle de souris transgéniques permettant de tracer l'expression du gène *Penk* par une molécule fluorescente, nous avons pu établir une « carte » de l'expression de ce gène dans le système immunitaire : *Penk* est exprimé par les lymphocytes T effecteurs/activés, mais surtout par les lymphocytes T régulateurs, dans les organes lymphoïdes et les tissus non lymphoïdes, particulièrement dans le côlon et la peau (où environ 10 % des lymphocytes T régulateurs expriment *Penk*). En revanche, aucune expression de *Penk* n'a été détectée dans les autres classes de cellules immunitaires [12]. Nous avons ensuite voulu élucider le rôle de l'expression de *Penk* dans les lymphocytes T régulateurs. Des expériences

in vitro et *in vivo* ont montré des capacités immunosuppressives identiques pour ces lymphocytes, qu'ils soient de génotype « sauvage » ou déficients pour le gène *Penk*. Cela suggère que l'activité immuno-modulatrice des enképhalines est faible ou nulle [12]. Pour étudier les effets de l'expression de *Penk* par les lymphocytes T régulateurs sur la sensation douloureuse (nociception), nous avons généré un modèle murin avec une délétion du gène *Penk* spécifiquement dans ces lymphocytes. Dans ce modèle, nous avons constaté une hypersensibilité thermique, chez les souris des deux sexes. Cette hypersensibilité semble spécifique de la chaleur, puisqu'aucun test de sensibilité mécanique n'a mis en évidence de différence entre les souris mutantes



et les souris témoins [12]. L'hypersensibilité thermique chez les souris mutantes a également été rapportée par Mendoza *et al.* [13]. Toutefois, cette hypersensibilité thermique n'a pas été constatée par Midavaine *et al.* dans un modèle murin de chimère mixte hématopoïétique, dans lequel les lymphocytes T régulateurs capables d'exprimer *Penk* sont éliminés spécifiquement dans les ganglions spinaux au profit de lymphocytes T régulateurs incapables de l'exprimer. En contradiction apparente avec nos résultats, ces auteurs ont constaté une sensibilité mécanique plus forte chez ces souris que chez les souris témoins dans un modèle d'analgésie induite par la gestation [14]. Ensemble, ces résultats suggèrent que les lymphocytes T régulateurs producteurs d'enképhalines pourraient agir de façon différente selon le tissu dans lequel ils se trouvent, peau ou ganglion spinal (Figure 1).

Plusieurs indices accréditent l'hypothèse selon laquelle les enképhalines produites par les lymphocytes T régulateurs contrôlent directement la nociception. Tout d'abord, nous avons constaté, dans la peau, que certains lymphocytes T régulateurs étaient situés à proximité des neurones sensoriels (produisant le *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) [12]. Ensuite, Mendoza *et al.* ont montré que les lymphocytes T régulateurs exprimant *Penk* sont plus proches des neurones que les lymphocytes T régulateurs qui ne l'expriment pas [13]. Enfin, Zhu *et al.* ont également constaté une colocalisation des cellules FOXP3⁺ et des neurones CGRP⁺ dans le côlon [15]. Les enképhalines produites par les lymphocytes T régulateurs, comme celles produites par les lymphocytes T effecteurs, pourraient agir sur les neurones sensoriels en se liant au récepteur δ des

opioïdes [14, 16]. Concernant les effets immunosuppresseurs des enképhalines, les résultats obtenus par Midavaine *et al.* confirment les nôtres, à savoir que la capacité immunosuppressive des lymphocytes T régulateurs n'est pas modifiée par l'inactivation de *Penk* [14]. De plus, Mendoza *et al.* ont montré que l'interleukine-10, molécule clé de l'immunorégulation, n'est pas impliquée dans la nociception lorsqu'elle est produite par les lymphocytes T régulateurs [13], ce qui est surprenant compte tenu des résultats d'autres études montrant un rôle direct de l'interleukine-10 sur les neurones sensoriels [17].

Les résultats que nous avons présentés sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les lymphocytes T régulateurs contrôleraient la douleur par deux mécanismes : indirectement, en contrôlant l'inflammation qui en est à l'origine, et plus directement, par la production d'enképhalines agissant sur les neurones sensoriels de la nociception (Figure 1). Ces résultats ont été obtenus chez la souris, et il reste à établir leur validité chez l'homme. Le contrôle de la douleur fait partie des nombreuses fonctions non-immunologiques des lymphocytes T régulateurs qui pourraient être exploitées utilement à des fins médicales. \diamond

Enképhalines produced by regulatory T lymphocytes modulate pain in mice

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

- Gaudenzio N, Basso L. Mast cell–neuron axis in allergy. *Curr Opin Immunol* 2022 ; 77 : 102213.
- Boué J, Basso L, Cenac N, *et al.* Endogenous regulation of visceral pain via production of opioids by colitogenic CD4⁺ T cells in mice. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 166-75.

- Basso L, Boué J, Mahidine K, *et al.* Endogenous analgesia mediated by CD4(+) T lymphocytes is dependent on enkephalins in mice. *J Neuroinflammation* 2016 ; 13 : 132.
- Basso L, Garnier L, Bessac A, *et al.* T-lymphocyte-derived enkephalins reduce T h 1/T h 17 colitis and associated pain in mice. *J Gastroenterol* 2018 ; 53 : 215-26.
- Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 191-7.
- Shime H, Odanaka M, Tsuiji M, *et al.* Proenkephalin⁺ regulatory T cells expanded by ultraviolet B exposure maintain skin homeostasis with a healing function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 20696-705.
- Austin PJ, Kim CF, Perera CJ, *et al.* Regulatory T cells attenuate neuropathic pain following peripheral nerve injury and experimental autoimmune neuritis. *Pain* 2012 ; 153 : 1916-31.
- Duffy SS, Keating BA, Perera CJ, *et al.* Regulatory T cells and their derived cytokine, interleukin-35, reduce pain in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 2019 ; 39 : 2326-46.
- Kuhn JA, Vainchtein ID, Braz J, *et al.* Regulatory T-cells inhibit microglia-induced pain hypersensitivity in female mice. *eLife* 2021 ; 10 : e69056.
- Lees JG, Duffy SS, Perera CJ, *et al.* Depletion of Foxp3⁺ regulatory T cells increases severity of mechanical allodynia and significantly alters systemic cytokine levels following peripheral nerve injury. *Cytokine* 2015 ; 71 : 207-14.
- Bethea JR, Fischer R. Role of peripheral immune cells for development and recovery of chronic pain. *Front Immunol* 2021 ; 12 : 641588.
- Aubert N, Purcareca M, Novarino J, *et al.* Enkephalin-mediated modulation of basal somatic sensitivity by regulatory T cells in mice. *eLife* 2024 ; 13 : RP91359.
- Mendoza A, Bou-Puerto R, Giovanelli P, *et al.* Regulatory T cells restrain skin inflammation by modulating peripheral neuron activation. *bioRxiv* [Preprint] 2024 ; doi : 10.1101/2024.05.14.594055
- Midavaine É, Moraes BC, Novarino J, *et al.* Regulatory T cell-derived enkephalin imparts pregnancy-induced analgesia. *bioRxiv* [Preprint] 2024 ; doi : 10.1101/2024.05.11.593442.
- Zhu Y, Meerschaert KA, Galvan-Pena S, *et al.* A chemogenetic screen reveals that Trpv1-expressing neurons control regulatory T cells in the gut. *Science* 2024 ; 385 : eadk1679.
- Mas-Orea X, Basso L, Blanpied C, *et al.* Delta opioid receptors on nociceptive sensory neurons mediate peripheral endogenous analgesia in colitis. *J Neuroinflammation* 2022 ; 19 : 7.
- Laumet G, Bavencoffe A, Edralin JD, *et al.* Interleukin-10 resolves pain hypersensitivity induced by cisplatin by reversing sensory neuron hyperexcitability. *Pain* 2020 ; 161 : 2344.



Tarifs d'abonnement m/s - 2025

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org

