

## L'interleukine-6 dans le système nerveux central

Luc Vallières  
Serge Rivest

Lors d'une réponse immunitaire, les macrophages et les lymphocytes libèrent des cytokines qui voyagent dans la circulation et induisent des changements neuroendocriniens. Elles stimulent par exemple le facteur de libération des corticotrophines dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus, qui favorise à son tour la sécrétion de la corticotrophine adénohypophysaire et des corticostéroïdes surrénaliens, essentiels au bon contrôle du système immunitaire et de la réponse inflammatoire. Toutefois, des cytokines sont aussi produites directement dans le système nerveux central, et peuvent être stimulées durant certaines situations de stress. Cette revue fait le point sur les mécanismes impliqués dans les effets de l'interleukine-6 (IL-6), une cytokine pléiotropique produite durant la réponse inflammatoire qui participe au contrôle des interactions entre les systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien. Cette cytokine, d'origine systémique et centrale, participe entre autres à l'activation des neurones hypothalamiques qui synthétisent la corticolibérine afin de favoriser une sécrétion adéquate des glucocorticoïdes essentiels au contrôle de la réponse inflammatoire.

### ADRESSE

L. Vallières, S. Rivest : Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, Centre de recherche du CHUL et Département d'anatomie et physiologie de l'université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec, G1V 4G2, Canada.

**L**es êtres vivants sont régulièrement confrontés à des stress qui perturbent leurs activités et représentent à l'occasion une menace pour leur existence. Les espèces ont développé au cours de leur évolution des moyens efficaces pour percevoir et combattre les agressions provenant de leur milieu. Qui n'a jamais fait l'expérience, par exemple, d'une infection bactérienne durant laquelle se manifestent des phéno-

mènes aussi banals que des rougeurs et des irritations ou aussi sérieux qu'une fièvre et une perte d'appétit? Ces symptômes sont le résultat d'une série de changements physiologiques qui constituent la première ligne de défense contre les infections et les blessures. Connue sous le terme d'inflammation aiguë, cette réponse met en œuvre autant des phénomènes locaux, comme l'accroissement du débit sanguin, l'augmentation de la perméabilité

vasculaire et la migration des leucocytes par diapédèse, que des phénomènes systémiques, comme la sécrétion de protéines plasmatiques par le foie, l'élévation de la température corporelle et la mobilisation des substrats énergétiques. Ses rôles primordiaux sont l'élimination des substances étrangères, la réparation des tissus endommagés et le rétablissement de l'homéostasie.

Une adaptation adéquate de la réponse inflammatoire est donc indispensable à la survie des organismes. Elle s'effectue par le biais d'interactions complexes entre les cellules des systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien [1]. Les chefs d'orchestre de cette communication sont des molécules d'alarme appartenant à la famille des cytokines qui compte aujourd'hui plusieurs dizaines de membres. L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine essentielle à l'organisation de la réponse inflammatoire et à la communication bilatérale entre les systèmes immunitaire et neuroendocrinien. Cette cytokine pro-inflammatoire participe, entre autres, à la régulation fine de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HPA) qui se traduit par l'augmentation des taux de glucocorticostéroïdes circulants et constitue un système de rétro-

action négatif crucial dans le contrôle de l'inflammation [2].

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle identifiée à l'origine comme une protéine capable de stimuler la production des anticorps par les plasmocytes et la synthèse des protéines de la phase aiguë par les hépatocytes. Elle peut déclencher la croissance de certaines cellules, inhiber celle d'autres cellules, induire leur différenciation et les activer. Sans en être directement la cause, l'IL-6 semble être impliquée dans le développement de plusieurs pathologies, comme le myélome multiple, la glomérulonéphrite mésangiale proliférative, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et le SIDA. L'IL-6 peut être utilisée dans différents traitements visant, par exemple, à inhiber le développement de certaines tumeurs ou à stimuler le système immunitaire à la suite d'une immunosuppression causée par une chimiothérapie.

### Structure et classification de l'interleukine-6 et de son récepteur

L'IL-6 est repliée dans l'espace selon une conformation caractéristique

dont la stabilité repose sur la présence de deux ponts disulfures formés entre des résidus cystéine [3]. Le corps principal de la protéine est caractérisé par quatre hélices alpha, composées de 21 à 27 acides aminés, interconnectées par des structures en forme de boucles. Les deux premières hélices sont disposées de façon parallèle l'une par rapport à l'autre et antiparallèle par rapport aux deux autres. La chaîne polypeptidique comporte également une cinquième petite hélice de 11 résidus. Cette architecture n'est pas spécifique de l'IL-6, mais caractérise aussi plusieurs autres cytokines telles que l'IL-11, le G-CSF, le LIF, l'OSM, la CT-1, le CNTF et le GM-CSF. Ces molécules ont été regroupées sur la base de leur structure tridimensionnelle commune à l'intérieur d'une même famille de protéines HBP (*4-helix bundle peptides*) (Tableau I). Ces cytokines sont très différentes de l'IL-1 ou du TNF $\alpha$  dont la structure est plutôt caractérisée par de nombreux feuilletés bêta. Selon leur taille, les protéines HBP peuvent être subdivisées en deux groupes, celui des chaînes longues, composées de 169 à 277 acides aminés, et celui des chaînes courtes de 109 à 152 acides aminés [4]. Comme cela est discuté

Tableau I

#### CLASSIFICATION ET CARACTÉRISTIQUES DE L'IL-6 ET AUTRES CYTOKINES

Famille/ Groupe	Cytokine	Précurseur	Protéine				Disulfure	Chaîne	Gène	
			Mature	Signal	Clivage	Intron			Chromosome	
Hélices $\alpha$	IA	IL-6	212	183	29	Non	2	1	4	7p15
		IL-11	199	178	21	Non	0	n.d.	4	19q13.3
		G-CSF	207	177	30	Non	2	n.d.	4	17q21
	IB	LIF	202	180	22	Non	3	1	2	22q12
		OSM	252	209	25	Oui	2	n.d.	2	22q12
		CT-1	201	201	0	Non	0	n.d.	2	16p11.1
		CNTF	200	200	0	Non	0	2	1	11q12.2
II	GM-CSF	144	127	17	Non	2	n.d.	3	5q23	
Trèfles $\beta$	IL-1 $\alpha$	271	159	0	Oui	0	1	6	2q12	
	IL-1 $\beta$	269	153	0	Oui	0	1	6	2q13	
Sandwichs $\beta$	TNF- $\alpha$	233	157	0	Oui	1	3	3	6p21.3	
	TNF- $\beta$	205	171	34	Non	0	3	3	6p21.3	

Les caractéristiques protéiques et génétiques des cytokines ont été tirées des bases de données Swiss-Prot et GeneBank sur internet. La classification est inspirée de celle de Boulay et Paul [4]. Abréviation: (n.d.) non déterminé.

plus loin, les cytokines appartenant aux groupes IA et IB utilisent une sous-unité réceptrice commune pour la transduction, gp130, à l'exception du G-CSF qui emploie un récepteur apparenté.

Le récepteur de l'IL-6 est composé de deux sous-unités protéiques différentes, l'une (IL-6R ou IL-6R $\alpha$ ) pour lier la cytokine de manière spécifique et l'autre (gp130 ou IL-6R $\beta$ ) pour la transduction du signal vers l'intérieur de la cellule. Il s'agit de deux protéines fortement glycosylées qui comportent un seul domaine transmembranaire et sont dénuées de toute activité catalytique intrinsèque. Au cours des dernières années, un nombre croissant de récepteurs de cytokines a été identifié et l'analyse de leur structure a révélé l'existence d'une grande famille de récepteurs que l'on peut subdiviser en quatre groupes (figure 1). L'IL-6R et la gp130 sont classés parmi les récepteurs de type IA, caractérisés par des domaines similaires à la fibronectine de type III organisés en tandem. Chaque récepteur contient au moins deux domaines distinctifs, 4 résidus cystéine en positions conservées et un motif Trp-Ser-X-Trp-Ser. Ces domaines sont constitués de 7 feuillets bêta disposés de façon anti-parallèle et forment en quelque sorte une poche qui servirait à la liaison du ligand. L'IL-6R contient en plus un

domaine similaire aux immunoglobulines dans la portion amino-terminale du domaine extracellulaire.

### Expression de l'interleukine-6 dans le cerveau

La production d'IL-6 n'est généralement pas constitutive, mais induite de façon transitoire en réponse à une stimulation appropriée des systèmes de défense. Bien que sa synthèse ait été autrefois considérée comme une tâche réservée à un nombre restreint de cellules immunitaires, on sait maintenant que l'IL-6 peut être produite par une grande variété de cellules dans tous les tissus et liquides de l'organisme. Une fois synthétisée dans les tissus périphériques, l'IL-6 peut agir localement ou être relarguée dans la circulation sanguine et, au même titre qu'une hormone, acheminée vers des organes cibles comme le cerveau pour y exercer des actions spécifiques par l'intermédiaire de son récepteur [5]. Plusieurs études neuroanatomiques, contredites par nos travaux [6], indiquaient que l'ARNm de l'IL-6 était synthétisé normalement dans plusieurs régions du cerveau et que sa distribution concordait avec celle de l'IL-6R. Cependant, la synthèse constitutive d'IL-6 dans le cerveau ne correspond pas au rôle de signal d'alarme que

joue cette cytokine. On a, de fait, observé chez des souris transgéniques qu'une production continue d'IL-6 par les cellules gliales entraîne des troubles neuropathologiques graves qui conduisent à la dégénérescence du tissu nerveux et occasionnent des difficultés d'apprentissage [7, 8].

La synthèse d'IL-6 est contrôlée directement ou indirectement par une multitude de facteurs de nature antigénique, mitogène ou inflammatoire. Parmi les facteurs d'origine exogène, les virus, les bactéries et leurs toxines ont été les plus étudiés. Ces dernières, en particulier la lipopolysaccharide bactérienne (LPS), sont couramment employées dans les laboratoires afin de mimer les conditions physiologiques observées durant une septicémie [9]. La LPS est un composant de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatifs qui contribue à la virulence et la protection des micro-organismes contre les détergents, les antibiotiques et les sels biliaires. Les monocytes et les macrophages reconnaissent cette endotoxine et stimulent rapidement les mécanismes de défense nécessaires à son élimination. Ils expriment à leur surface un récepteur membranaire (CD14) qui s'associe à la LPS et stimule des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la synthèse de l'IL-6 et de plusieurs autres cytokines pro-inflammatoires. De même, les cellules microgliales, macrophages résidents du système nerveux central, expriment aussi le récepteur CD14 et s'activent rapidement en présence de LPS [10, 11]. Bien que le gène codant pour l'IL-6 ne soit pas exprimé de façon constitutive dans le cerveau, une injection systémique d'endotoxine provoque une forte activation de sa transcription dans tous les organes circumventriculaires, le plexus choroïdien et le long des microcapillaires du cerveau [6, 12]. La synthèse d'IL-6 est aussi induite dans le cerveau en réponse à toute forme de dommage tissulaire, comme ceux créés par les accidents cérébro-vasculaires, les ischémies, les lésions, les traumatismes crâniens et les maladies neurodégénératives. Ces circonstances entraînent la production de nombreuses molécules qui participent avec l'IL-6 à la réparation du tissu et au rétablissement de l'homéostasie. Plusieurs d'entre elles

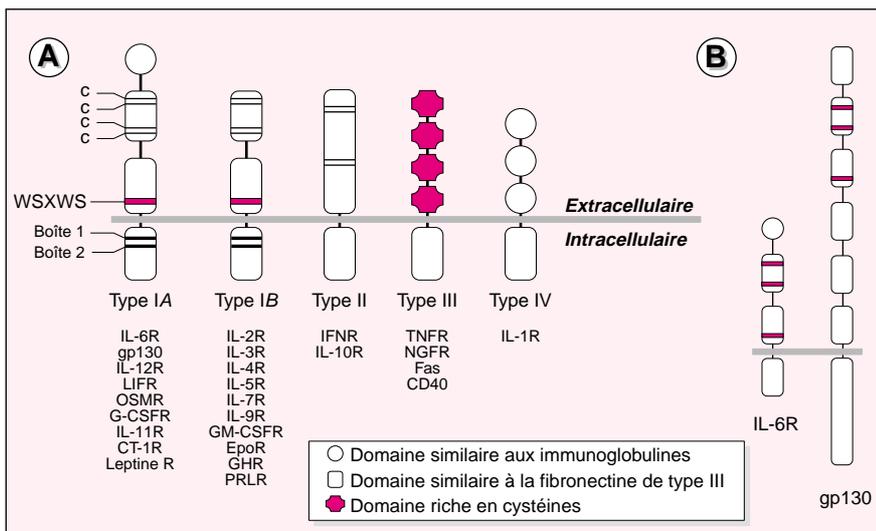


Figure 1. La famille des récepteurs de cytokines. (A) Structures générales des quatre sous-types de récepteurs composés d'un nombre variable de domaines caractéristiques disposés en tandem. (B) Structures spécifiques de l'IL-6R et de la gp130. Abréviations: C: cystéine; WSXWS: motif Trp-Ser-X-Trp-Ser.

possèdent la capacité de moduler l'expression de l'IL-6 pour ajuster sa concentration aux besoins de l'organisme. Seuls ou en synergie, l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$  peuvent, par exemple, stimuler la synthèse d'IL-6 par les cellules gliales [13].

Ces molécules inflammatoires peuvent agir sur la transcription du gène de l'IL-6 en déclenchant des mécanismes de signalisation intracellulaire qui aboutissent à l'activation de nombreux facteurs de transcription. Le gène de l'IL-6 répond en effet à au moins trois voies de signalisation qui impliquent des protéines : la voie AMPc/protéine kinase A, la voie diacylglycérol/protéine kinase C et la voie inositol triphosphate/Ca<sup>2+</sup>/calmoduline. Plusieurs de leurs agonistes peuvent également stimuler la synthèse de l'IL-6, comme l'ester de phorbol et la forskoline. Ces signaux activent des kinases dont le rôle est de phosphoryler des facteurs qui participent à la transcription de l'IL-6, interagissant les uns avec les autres et s'associant à des éléments de régulation cis-actifs localisés majoritairement à l'intérieur des 500 premières paires de bases en amont du principal site d'initiation de la transcription. Leur rôle consiste généralement à faciliter ou à empêcher

l'assemblage du facteur TBP avec les autres protéines qui forment le complexe d'initiation autour d'une boîte TATA. Le promoteur du gène de l'IL-6 en contient d'ailleurs trois, chacune pouvant être utilisée préférentiellement selon les différents tissus [14]. L'introduction de mutations dans les éléments du promoteur et l'analyse de leur effet en transfection transitoire ont permis d'identifier au moins 6 protéines impliquées dans la stimulation de l'activité du promoteur de l'IL-6 : NF- $\kappa$ B, NF-IL-6, SP1, CREB, IRF-1 et AP-1. De plus, ces études ont permis de confirmer le rôle de répresseur que jouent trois autres protéines : le facteur RBP-J $\kappa$ , le récepteur des glucocorticoïdes (GR) et celui des œstrogènes (ER) [15-17]. De nombreux autres facteurs pourraient reconnaître d'autres sites consensus dans le promoteur de l'IL-6, mais leur implication réelle dans sa régulation reste à être déterminée. Malheureusement, ce genre d'information n'est que partiellement disponible pour les sous-unités réceptrices de l'IL-6, car le promoteur de l'IL-6R n'est toujours pas connu et celui de la gp130 n'a été cloné que récemment [18].

Certains facteurs de transcription préexistent dans les cellules sous une

forme inactive, comme le facteur NF- $\kappa$ B. Une fois activé, NF- $\kappa$ B migre dans le noyau où il s'associe à un site  $\kappa$ B dans le promoteur de l'IL-6, entre les nucléotides -62 et -74. NF- $\kappa$ B constitue un facteur essentiel dans l'activation du gène de l'IL-6 en réponse à la LPS, au TNF $\alpha$ , au VIH et aux radiations ionisantes [19-23]. Le mécanisme d'action exact de NF- $\kappa$ B n'est pas clarifié, mais on sait qu'il doit coopérer avec d'autres facteurs pour activer la transcription lors d'une stimulation par l'IFN- $\gamma$  ou le TNF- $\alpha$  [24]. L'un de ces facteurs est la protéine ubiquitaire SP1, qui est exprimée de façon constitutive et qui cible des séquences riches en guanines et cytosines (boîtes GC), et l'autre le facteur IRF-1, une protéine originellement identifiée comme un facteur de réponse aux interférons.

L'expression de l'IL-6 doit être finement contrôlée pour éviter que la cytokine soit produite en quantité excessive durant un stress et empêcher sa synthèse dans des circonstances qui n'exigent pas sa présence. De nombreux mécanismes sont donc mis en place pour réprimer le promoteur du gène de l'IL-6 (figure 2). Dans des conditions basales, la répression serait occasionnée, du moins en partie, par l'inhibition du NF- $\kappa$ B par l'I $\kappa$ B $\alpha$  ou l'occupation du site  $\kappa$ B par le facteur RBP-J $\kappa$  qui bloquerait partiellement l'accès au complexe NF- $\kappa$ B. Par ailleurs la répression du gène de l'IL-6 suite à son activation serait causée principalement par l'action des glucocorticoïdes à différents niveaux [25]. D'abord, le récepteur des glucocorticoïdes (GR) est normalement associé dans le cytoplasme à des protéines de choc thermique et à une immunophiline qui agiraient comme chaperons afin de faciliter la liaison de l'hormone. Une fois activé par un glucocorticoïde, le récepteur GR est transporté dans le noyau où il s'associe à des séquences cis-actives GRE localisées dans plusieurs régions du promoteur de l'IL-6. Le récepteur GR entre alors en compétition pour la liaison à des sites sur l'ADN avec des protéines du complexe d'initiation et des activateurs, et interfère donc avec le travail de la machine transcriptionnelle. Le récepteur GR peut également nuire à la transcription sans s'attacher à l'ADN, en inter-

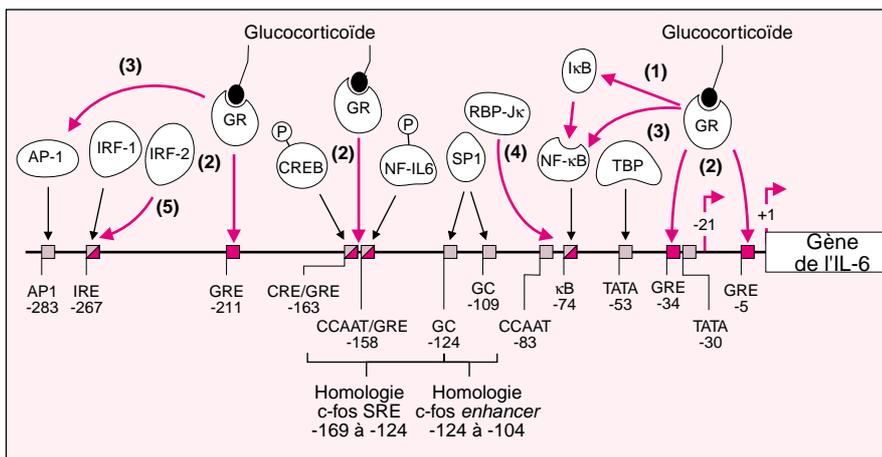


Figure 2. **Quelques-uns des mécanismes de contrôle du promoteur de l'IL-6.** (1) Le récepteur GR peut réprimer la synthèse de l'IL-6 en stimulant la transcription de l'inhibiteur I $\kappa$ B. (2) Le récepteur GR peut entrer en compétition avec les activateurs pour la liaison à des éléments cis-actifs. (3) Le récepteur GR peut interférer en interagissant directement avec les facteurs AP-1 et NF-IL6. (4) Le facteur RBP-J $\kappa$  peut entrer en compétition avec NF- $\kappa$ B pour le site  $\kappa$ B. (5) Le facteur négatif IRF-2 pourrait également entrer en compétition avec IRF-1 pour le site IRE. Les flèches noires représentent des événements d'activation, tandis que les flèches rouges identifient des événements de répression.

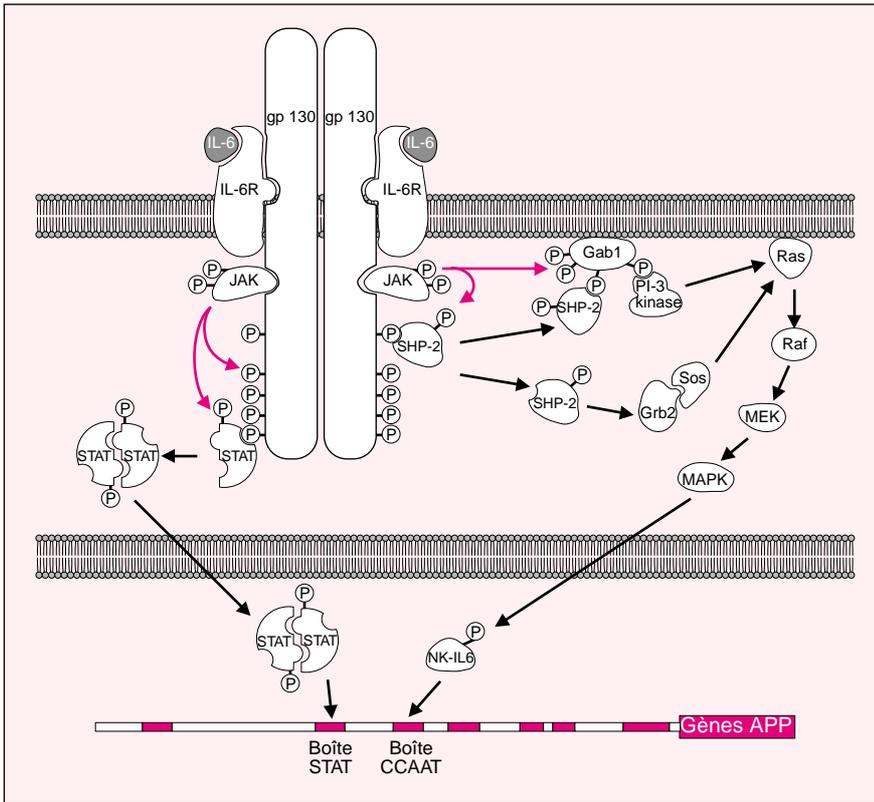


Figure 3. **Les mécanismes de transduction de l'IL-6.** Les enzymes de la famille JAK recrutées par la gp130 peuvent phosphoryler plusieurs protéines (flèches rouges) et ainsi activer différents voies de signalisation intracellulaire qui convergent vers l'activation de gènes spécifiques comme ceux codant pour les protéines de la phase aiguë. À gauche: la voie JAK/STAT. À droite: la voie des MAP-kinases. APP: protéine de la phase aiguë.

agissant directement avec des facteurs de transcription positifs, comme le complexe AP-1 ou NF- $\kappa$ B. Finalement, le récepteur GR peut réprimer indirectement la transcription de l'IL-6 en stimulant la transcription d'autres gènes, comme celui de l'inhibiteur de NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B.

### Mécanismes de transduction de l'interleukine-6

La première étape du processus de transduction de l'IL-6 débute par la liaison de la cytokine à sa sous-unité réceptrice spécifique (IL-6R) qui peut être soit fixée à la surface des cellules soit sous forme soluble (figure 3). Ces deux molécules s'associent ensuite à la sous-unité membranaire gp130 pour former un complexe de haute affinité. Des études biochimiques suggèrent la formation subséquente d'un super-complexe hexamérique

composé de deux molécules d'IL-6, d'IL-6R et de la gp130. Ce complexe ne possède pas de propriété catalytique et la gp130 recrute au préalable des enzymes tyrosine-kinases dont le rôle est de transmettre l'information fournie par l'IL-6 à l'intérieur de la cellule en phosphorylant des protéines effectrices. En effet, trois membres de la famille des Janus kinases, JAK1, JAK2 et TYK2, sont étroitement liés à la gp130 et sont rapidement activés en présence d'IL-6. Les JAK ajoutent des phosphates aux résidus tyrosine de la portion cytoplasmique de la gp130, ce qui permet le recrutement et la phosphorylation d'au moins deux facteurs de transcription (STAT1, STAT3) et d'une protéine tyrosine-phosphatase (SHP-2). Ainsi activées, les STAT se combinent *via* leur domaine SH2 pour former des homodimères qui sont transportés dans le noyau pour moduler l'activité transcriptionnelle

de différents gènes. Par ailleurs, la protéine SHP-2 déclenche une cascade d'événements qui stimule la protéine membranaire Ras, ce qui mène à l'activation des MAP kinases ERK-1 et ERK-2. Il existe au moins deux voies possibles reliant SHP-2 et Ras, l'une utilisant la protéine adaptatrice Gab1, qui est associée à la phosphatidylinositol-3 kinase, et l'autre le complexe Grb2-Sos. Les MAP-kinases ainsi activées induisent à leur tour l'activation de protéines nucléaires, dont le facteur de transcription NF-IL-6.

Il existe au moins deux mécanismes moléculaires qui permettent de restreindre l'action de l'IL-6. Le premier implique l'internalisation du complexe formé par l'IL-6 et ses sous-unités réceptrices, et sa dégradation subséquente par des enzymes protéolytiques. Ce processus ne requiert pas l'activation des JAK et se traduit par une diminution du nombre de récepteurs à la surface des cellules. Au contraire, le deuxième mécanisme nécessite l'activation des voies de signalisation et la production *de novo* de protéines inhibitrices. Leur rôle consiste à empêcher la phosphorylation des facteurs de transcription STAT et l'activation de la voie des MAP-kinases en s'associant au domaine catalytique des JAK. Quatre de ces protéines de rétroaction négative ont été identifiées dans le cytoplasme de différentes cellules traitées avec l'IL-6: SOCS-1, SOCS-2, SOCS-3 et CIS. Quatre protéines (SOCS-4 à 7) ont par ailleurs été clonées récemment et font partie de cette nouvelle famille de facteurs de réponse précoce induits par les cytokines, dont le rôle est de réprimer leurs voies de signalisation [26].

### Rôles de l'interleukine-6 dans le cerveau

Les cytokines sont souvent qualifiées de pléiotropiques et redondantes, c'est-à-dire qu'elles jouent des rôles multiples, en apparence indépendants les uns des autres, et qu'une même fonction peut être accomplie par plusieurs d'entre elles. C'est en agissant par l'entremise de leurs récepteurs et en induisant la production de signaux intermédiaires, dont la nature peut varier selon les types

cellulaires, que les cytokines parviennent à diversifier leurs actions. Ainsi, l'IL-6 peut affecter aussi bien la réponse immunitaire et inflammatoire que l'hématopoïèse, le métabolisme, la sécrétion endocrinienne, l'activité neuronale et le comportement. Avant son clonage, de nombreuses appellations ont été données à l'IL-6, chacune reflétant l'une de ses propriétés. Par ailleurs, le caractère redondant des cytokines membres de la famille de l'IL-6 et du LIF est attribuable à l'utilisation commune de la gp130 comme signal de transduction. En effet, la gp130 peut être employée comme sous-unité réceptrice par plusieurs autres cytokines telles l'IL-11, le LIF, l'OSM, le CNTF et la CT-1. Cependant, leur champs d'action à travers l'organisme est considérablement limité par les mécanismes qui régissent leur synthèse, puisque chaque cytokine n'est pas nécessairement produite au cours des mêmes circonstances, durant les mêmes périodes, par les mêmes cellules ou dans les mêmes tissus.

Lorsqu'un tissu est enflammé à la suite d'une infection ou une blessure, le cerveau en est rapidement informé et déclenche une série de changements physiologiques systémiques afin de favoriser la guérison. Parmi ces modifications, l'induction de la fièvre et la stimulation de l'axe HPA ont été abondamment étudiées. Même si une forte fièvre peut être nuisible, les hausses de température accélèrent la phagocytose, augmentent le métabolisme et réduisent la croissance de certains micro-organismes. Les glucocorticostéroïdes produits par les glandes surrénales et contrôlés par l'axe HPA sont essentiels dans la répression des processus inflammatoires en général et particulièrement, comme nous l'avons vu dans le cas de l'IL-6, dans l'inhibition de la synthèse des cytokines. Des études ont démontré que l'IL-6 était l'un des principaux facteurs pyrogènes endogènes : une injection d'IL-6 provoque de la fièvre, la concentration d'IL-6 plasmatique augmente parallèlement à la température corporelle et des souris dépourvues d'IL-6 ne développent pas de fièvre en réponse à la LPS. Toutefois, son implication réelle dans le déclenchement de la fièvre est maintenant controversée. Par

ailleurs, l'IL-6 joue un rôle important dans l'induction de l'axe HPA, tout en restant beaucoup moins efficace, du moins en apparence, que l'IL-1 et le TNF (voir plus loin).

L'IL-6 pourrait aussi modifier des comportements, en réduisant l'appétit et l'activité locomotrice, stimuler la sécrétion de vasopressine et d'oxytocine, moduler l'activité neuronale et contribuer au développement de certaines neuropathologies. Même si les mécanismes d'action demeurent parfois mystérieux, il semble que l'IL-6 produite en périphérie pourrait affecter le cerveau en empruntant au moins 4 voies différentes : (1) une fois libérée dans la circulation sanguine, elle pourrait agir sur les cellules endothéliales cérébrales qui informeraient par la suite les neurones en sécrétant des substances de façon paracrine ; (2) elle pourrait agir directement sur les cellules nerveuses localisées dans des régions où

la barrière hémato-encéphalique est affaiblie ou absente ; (3) elle pourrait traverser cette barrière par des mécanismes de transport actif encore inconnus ; (4) elle pourrait agir indirectement à partir des organes périphériques en stimulant les fibres nerveuses provenant du nerf vague ou d'autres voies sensibles.

## L'interleukine-6 et l'axe corticotrope

En plus de son action stimulatrice directe sur la formation des glucocorticostéroïdes au niveau des glandes surrénales, l'IL-6 peut agir indirectement en stimulant la sécrétion de la corticolibérine (CRF) par l'hypothalamus et d'ACTH par l'hypophyse (figure 4). Nous avons récemment examiné le rôle de cette protéine dans l'activation des neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN) qui sont

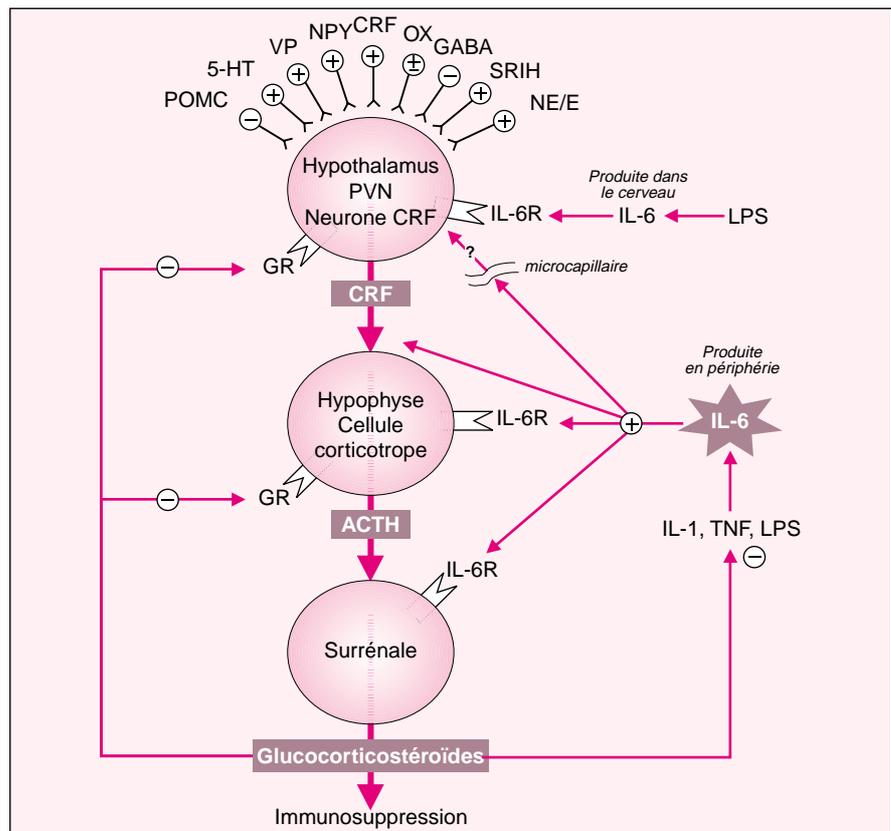


Figure 4. **Les actions de l'IL-6 sur l'axe HPA.** Cette cytokine peut agir directement sur les cellules de l'hypophyse et des glandes surrénales pour induire respectivement la production d'ACTH et de glucocorticostéroïdes. L'IL-6 pourrait également stimuler la sécrétion de corticolibérine en agissant directement sur les neurones des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus.

impliqués dans le contrôle de l'axe HPA. Nous avons d'abord comparé les effets d'une injection intraveineuse d'IL-6 chez des rats dans des conditions basales et 6 heures après l'administration de LPS. La cytokine n'augmente la transcription des gènes codant pour le proto-oncogène *c-fos* et la corticolibérine dans les neurones du PVN qu'à la suite de l'activation du système immunitaire [2]. Cette observation pourrait s'expliquer par une absence du récepteur de l'IL-6 dans le PVN dans des conditions normales, et sa synthèse rapide au cours de la réponse immunitaire. Nous avons auparavant observé qu'une injection isolée d'IL-6 par voie intraveineuse ou intracérébroventriculaire était incapable d'activer les neurones à corticolibérine [5]. Bien que certaines études suggèrent que l'IL-6 agirait *via* un mécanisme dépendant des prostaglandines, nos résultats indiquent qu'elle est incapable de stimuler la production de l'enzyme COX-2 nécessaire à leur synthèse [27]. Chez des animaux dépourvus d'IL-6, l'activité de l'axe HPA est réduite de façon considérable en réponse à une infection virale, mais semble s'activer normalement à la suite d'une injection de LPS [28]. Cependant, l'analyse de souris transgéniques dépourvues d'IL-6 a démontré que, durant les phases tardives d'une endotoxémie, cette cytokine joue un rôle important dans le maintien de l'expression de la corticolibérine dans les neurones du PVN [2]. Cela pourrait être dû à l'induction de l'expression du récepteur de l'IL-6 au cours de la réponse immunitaire, dans les cellules endothéliales et dans plusieurs noyaux cérébraux, dont le PVN [6]. Un rôle direct de l'IL-6 sur les cellules corticotrophes de l'adénohypophyse pourrait aussi exister, surtout durant l'inflammation chronique et prolongée [29]. Les effets de la cytokine sur la sécrétion d'ACTH par des cellules adénohypophysaires en culture sont controversés et n'apparaissent qu'après une période d'incubation de plusieurs heures. Ceci contraste avec la stimulation rapide de l'axe HPA par l'injection intraveineuse de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1 $\beta$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-6.

## Conclusions

Bien qu'une multitude de fonctions ait été attribuées à l'IL-6, ses mécanismes d'action exacts dans le système nerveux central et sa contribution réelle dans la lutte contre les infections restent à démontrer. Nous savons maintenant que cette cytokine n'est pas produite dans le tissu nerveux de manière constitutive, contrairement à ce qui avait été rapporté. La synthèse de l'IL-6 est en revanche fortement stimulée lorsque des substances étrangères, comme la LPS bactérienne, circulent dans l'organisme [6]. Elle y est alors toutefois produite uniquement dans des régions facilement accessibles à partir de la circulation sanguine, les organes circumventriculaires qui sont dépourvus de barrière hémato-encéphalique (figure 5). Il n'est pourtant pas exclu que l'IL-6 puisse être synthétisée dans d'autres régions du cerveau durant des circonstances différentes. A l'inverse, l'IL-6R et la gp130 sont exprimés en conditions basales dans tout le cerveau, ce qui permettrait aux cellules de fournir une réponse rapide lorsque l'IL-6 devient disponible dans le milieu. La production du récepteur de l'IL-6 est également accentuée en présence de molécules inflammatoires, non seulement dans les microcapillaires mais

aussi dans la plupart des structures cérébrales. Cet événement pourrait permettre d'amplifier les effets de l'IL-6 dans les cellules qui expriment déjà l'IL-6R ou simplement d'autoriser son action dans les cellules qui ne l'expriment pas normalement [2]. Ainsi, l'IL-6 produite dans les tissus périphériques au cours d'une infection pourrait emprunter le système circulatoire pour rejoindre le cerveau et alerter les cellules qui bordent les capillaires ou qui sont localisées dans des endroits accessibles à partir du sang. L'IL-6 produite dans les organes circumventriculaires pourrait par ailleurs se charger de moduler les processus inflammatoires locaux pour contrer l'infection et la pénétration de substances nocives dans le tissu nerveux. De plus, l'IL-6 pourrait être libérée par le plexus choroïdien dans le liquide céphalo-rachidien, circuler à travers tout le cerveau et activer les cellules associées aux ventricules. Puisqu'une inflammation excessive ou trop prolongée peut devenir néfaste pour l'organisme, l'IL-6, tout comme l'IL-1 et le TNF $\alpha$ , est capable de stimuler les neurones du PVN à produire le CRF, lorsque son récepteur y est exprimé, et ainsi maintenir des niveaux élevés de glucocorticoïdes circulants afin de limiter l'inflammation ■

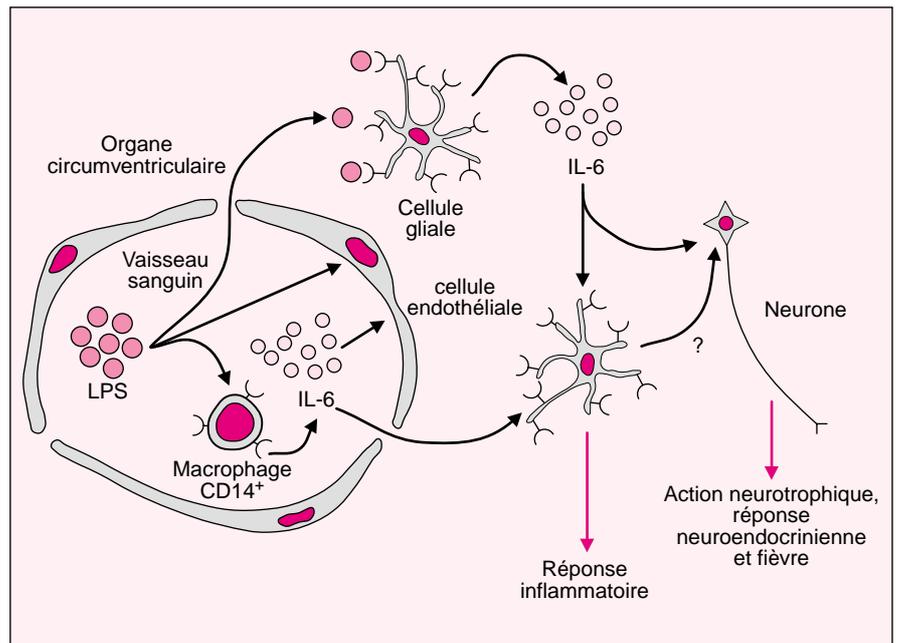


Figure 5. Synthèse des rôles de l'IL-6 dans le système nerveux central.

## RÉFÉRENCES

1. Rivest S, Lacroix S, Vallières L, Nadeau S, Zhang J, Laflamme N. How the blood talks to the brain parenchyma and the paraventricular nucleus of the hypothalamus during systemic inflammatory and infectious stimuli. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 22-38.
2. Vallières L, Rivest S. Interleukin-6 is a needed proinflammatory cytokine in the prolonged neural activity and transcriptional activation of corticotropin-releasing factor during endotoxemia. *Endocrinology* 1999; 140: 3890-903.
3. Simpson RJ, Moritz RL, Van R, Van Snick J. Characterization of a recombinant murine interleukin-6: assignment of disulfide bonds. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 364-72.
4. Boulay J-L, Paul WE. Hematopoietin subfamily classification based on size, gene organization and sequence homology. *Curr Biol* 1993; 3: 573-81.
5. Vallières L, Lacroix S, Rivest S. Influence of interleukin-6 on neural activity and transcription of the gene encoding corticotropin-releasing factor in the rat brain: an effect depending upon the route of administration. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1461-72.
6. Vallières L, Rivest S. Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1beta. *J Neurochem* 1997; 69: 1668-83.
7. Campbell IL, Abraham CR, Masliah E, et al. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10061-5.
8. Heyser CJ, Masliah E, Samimi A, Campbell IL, Gold LH. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1500-1.
9. Laflamme N, Lacroix S, Rivest S. An essential role of interleukin-1 $\beta$  in mediating NF- $\kappa$ B activity and COX-2 transcription in cells of the blood-brain barrier in response to systemic and localized inflammation, but not during endotoxemia. *J Neurosci* 1999; 19: 10923-30.
10. Nadeau S, Rivest S. Regulation of the gene encoding tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the rat brain and pituitary in response to different models of systemic immune challenge. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 61-77.
11. Lacroix S, Feinstein D, Rivest S. The bacterial endotoxin lipopolysaccharide has the ability to target the brain in upregulating its membrane CD14 receptor within specific cellular populations. *Brain Pathol* 1998; 8: 625-40.
12. Brochu S, Olivier M, Rivest S. Neuronal activity and transcription of proinflammatory cytokines, IkappaBalpha, and iNOS in the mouse brain during acute endotoxemia and chronic infection with *Trypanosoma brucei*. *J Neurosci Res* 1999; 57: 801-16.
13. Benveniste EN, Sparacio SM, Norris JG, Grenett HE, Fuller GM. Induction and regulation of interleukin-6 gene expression in rat astrocytes. *J Neuroimmunol* 1990; 30: 201-12.
14. Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, et al. Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. *EMBO J* 1987; 6: 2939-45.
15. Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Downmodulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994; 269: 12940-6.
16. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 4971-9.
17. Galien R, Evans HF, Garcia T. Involvement of CCAAT/enhancer-binding protein and nuclear factor-kappa B binding sites in interleukin-6 promoter inhibition by estrogens. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 713-22.
18. O'Brien CA, Manolagas SC. Isolation and characterization of the human gp130 promoter. Regulation by STATs. *J Biol Chem* 1997; 272: 15003-10.
19. Shimizu H, Mitomo K, Watanabe T, Okamoto S, Yamamoto K. Involvement of a NF-kappa B-like transcription factor in the activation of the interleukin-6 gene by inflammatory lymphokines. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 561-8.
20. Libermann TA, Baltimore D. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 2327-34.
21. Zhang YH, Lin JX, Vilcek J. Interleukin-6 induction by tumor necrosis factor and interleukin-1 in human fibroblasts involves activation of a nuclear factor binding to a kappa B-like sequence. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 3818-23.
22. Scala G, Ruocco MR, Ambrosino C, et al. The expression of the interleukin 6 gene is induced by the human immunodeficiency virus 1 TAT protein. *J Exp Med* 1994; 179: 961-71.
23. Brach MA, Gruss HJ, Kaisho T, Asano Y, Hirano T, Herrmann F. Ionizing radiation induces expression of interleukin 6 by human fibroblasts involving activation of nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem* 1993; 268: 8466-72.
24. Sancéau J, Kaisho T, Hirano T, Wietzbin J. Triggering of the human interleukin-6 gene by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in monocytic cells involves cooperation between interferon regulatory factor-1, NF kappa B, and Sp1 transcription factors. *J Biol Chem* 1995; 270: 27920-31.
25. Dumont A, Hehner SP, Schmitz ML, et al. Cross-talk between steroids and NF-kB: what language? *Trends Biochem Sci* 1998; 23: 233-5.
26. Kovanen PE, Leonard WJ. Cytokine signaling: Inhibitors keep cytokines in check. *Curr Biol* 1999; 9: R899-902.
27. Lacroix S, Rivest S. Effect of acute systemic inflammatory response and cytokines on the transcription of the genes encoding cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) in the rat brain. *J Neurochem* 1998; 70: 452-66.
28. Ruzek MC, Miller AH, Opal SM, Pearce BD, Biron CA. Characterization of early cytokine responses and an interleukin (IL)-6-dependent pathway of endogenous glucocorticoid induction during murine cytomegalovirus infection. *J Exp Med* 1997; 185: 1185-92.
29. Ray D, Melmed S. Pituitary cytokine and growth factor expression and action. *Endocr Rev* 1997; 18: 206-28.

## Remerciements

Les travaux présentés dans cette revue ont été financés par le conseil de recherches médicales du Canada (CRM) et le conseil de recherches en science et génie du Canada (CRSNG). Durant ses études de doctorat, Luc Vallières était boursier du CRSNG et du FRSQ. Serge Rivest est un scientifique du CRM canadien.

## Summary

### Interleukin-6 in the central nervous system

Appropriate communication between the immune and nervous systems is essential to maintain the homeostasis in presence of immunoreactive substances and when the organism is challenged by other types of neurogenic stimuli. The principal mediators of this interaction are members of the cytokine family, which are secreted by various myeloid- and lymphoid-derived cells. In addition to a wide range of biological functions during both immune and inflammatory processes, cytokines have the ability to act on the brain to elicit neuroendocrine, metabolic, and behavioral changes in order to support host defense and tissue repair. Among these changes, stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis resulting in increase of plasma glucocorticoids has been the subject of a great deal of interest because of its major impact in regulating the immune response. Substantial evidence also exists to support the production of cytokines within the mammalian central nervous system (CNS) that may function to regulate specific neuroinflammatory processes and physiological responses during cerebral trauma and autoimmune diseases. Moreover, the brain-derived cytokines receive inputs from immune signals in the systemic circulation, especially during blood sepsis. This short review describes the mechanisms involved in the action of interleukin-6, which is an important player in the neural-immune interface.