

Cytokines et cellules dendritiques

Hélène
Haegel-Kronenberger
Alain Bohbot
Jérôme Galon
Henri de la Salle
Daniel Hanau

Les cellules dendritiques constituent une famille de cellules d'origine médullaire spécialisées dans la présentation antigénique. Elles exercent un rôle de sentinelle dans les organes non lymphoïdes. *In vitro*, on peut induire, en présence d'un mélange de cytokines, la différenciation des cellules dendritiques à partir de progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ ou de précurseurs monocytaires sanguins. Le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), le *tumor necrosis factor* α (TNF- α) et l'interleukine-4 (IL-4) en sont des régulateurs clés. *In vivo*, l'IL-1 β et le TNF- α induisent la maturation des cellules dendritiques et leur mobilisation des organes non lymphoïdes vers les organes lymphoïdes ; elles y rencontrent les lymphocytes T naïfs qu'elles sensibilisent contre les antigènes qu'elles ont captés dans leur tissu d'origine. L'IL-1 β et le TNF- α règlent également la présentation d'antigènes par les cellules dendritiques, alors que l'IL-10 et l'IL-12 modulent l'induction des réponses lymphocytaires de type Th1 ou Th2. Parmi ces cytokines, beaucoup sont sécrétées par les cellules dendritiques elles-mêmes, de manière constitutive ou inductible. Elles appartiennent au réseau de cytokines qui module en permanence le fonctionnement du système immunitaire.

ADRESSES

A. Bohbot : *docteur en pharmacie, docteur ès sciences*. Service d'onco-hématologie, Hôpital de Hautepierre, 67200 Strasbourg, France. J. Galon : *docteur ès sciences, boursier de l'Arc*. Inserm U. 255, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris Cedex 05, France. H. Haegel-Kronenberger : *docteur ès sciences, boursier de recherche*. H. de la Salle : *chargé de recherches à l'Inserm*. D. Hanau : *docteur en médecine, docteur ès sciences*. Inserm C/JF 94-03, Établissement de transfusion sanguine de Strasbourg, 10, rue Spielmann, 67065 Strasbourg Cedex, France.

L'étude des cellules dendritiques [1] isolées à partir des divers tissus de l'organisme s'avère difficile. En effet, elles n'y sont présentes qu'à l'état de traces et leur isolement nécessite souvent un traitement enzymatique – qui altère l'expression de certains marqueurs de surface – et peut déclencher leur maturation. Cette

maturation a été particulièrement bien étudiée dans le cas des cellules dendritiques de la peau – les cellules de Langerhans – et il est rapidement apparu que certaines cytokines sont capables de la régler. En fait, comme le montre cet article, tout au long de leur différenciation, du stade de cellules précurseurs jusqu'au stade des cellules matures, des cytokines

influencent le devenir des cellules dendritiques.

Cytokines et production de cellules dendritiques à partir de cellules précurseurs

C'est en 1992 qu'ont été publiés les premiers travaux rapportant, chez l'homme, la possibilité de différencier *in vitro* des progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ de la moelle osseuse [2, 3] ou du sang de cordon [4, 5] en cellules dendritiques. Cette différenciation nécessite l'action combinée du GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) et du TNF- α (*tumor necrosis factor α*) (Tableau I). Ces cytokines coopèrent en effet pour produire des cellules CD1a⁺ présentant les caractéristiques des cellules dendritiques de la circulation périphérique. De plus, elles induisent la différenciation de cellules dendritiques analogues aux cellules de Langerhans de la peau [3].

Les cellules CD34⁺ ne représentent qu'une faible proportion des cellules de la moelle osseuse ou du sang de cordon. Aussi diverses équipes ont provoqué l'expansion de ces progéniteurs des cellules dendritiques au moyen de cytokines comme le SCF (*stem cell factor*) ou le ligand de Flt3 (Tableau I) [5-7]. Le SCF (ou ligand c-kit) est en effet connu pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse vers le sang périphérique et pour favoriser leur prolifération et leur différenciation en présence d'autres facteurs de croissance, alors que le ligand de Flt3 stimule la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et des cellules progéniteurs. Dans ces conditions de culture cependant, la proportion des cellules dendritiques dans les populations cellulaires différenciées reste identique à celle observée en présence des seules cytokines GM-CSF et TNF- α , c'est-à-dire d'environ 20 %.

D'autres cytokines permettent d'induire l'expansion préférentielle des cellules dendritiques en culture. Ainsi, l'adjonction d'IL-4 ou d'IL-13 aux cytokines GM-CSF, TNF- α et SCF permet d'augmenter à la fois le pourcentage et le nombre total de cellules dendritiques différenciées [8]. L'utilisation d'un milieu dépourvu de

sérum s'avère peu propice au développement des cellules dendritiques, malgré la présence de TNF- α , de GM-CSF et de SCF. Cependant, l'ajout de TGF- β 1 [9] permet d'induire, à partir des cellules CD34⁺ du sang de cordon, la différenciation de cellules dendritiques CD1a⁺ dont 60 % expriment l'antigène Lag, un antigène spécifique des cellules dendritiques de Langerhans (Tableau I). De plus, dans un milieu dépourvu de sérum et contenant du TNF- α , du GM-CSF et du SCF, l'adjonction conjointe du ligand de Flt3 et du TGF- β 1 permet d'augmenter à la fois la proportion et la quantité des cellules dendritiques différenciées [10]. Les cellules CD34⁺ présentes dans le sang circulant des adultes [11] peuvent aussi se différencier en cellules CD1a⁺ sous l'action du TNF- α et du GM-CSF (Tableau I). En présence d'IL-4, « l'émergence » de ces cellules dendritiques est favorisée tandis que la différenciation monocytaire/macrophagique est inhibée.

Les monocytes du sang périphérique peuvent également se différencier en cellules dendritiques (Tableau I). Cette différenciation nécessite la présence des cytokines IL-4 et GM-CSF [12]. Elle ne s'accompagne d'aucune multiplication cellulaire et permet d'engendrer une population approchant les 100 % de cellules dendritiques qui demeurent, de manière stable, à un stade immature. L'IL-13, qui partage un grand nombre des propriétés de l'IL-4, peut également induire la différenciation de monocytes en cellules dendritiques immatures, en combinaison avec le GM-CSF. L'ajout d'IL-10 aux cytokines GM-CSF et IL-4 prévient cette différenciation et, en présence de ces trois cytokines, les monocytes se différencient en macrophages [13].

Il apparaît ainsi clairement que le GM-CSF joue un rôle essentiel dans tous ces systèmes *in vitro*. De fait, il suffit à lui seul pour induire la différenciation *in vitro* des cellules dendritiques, à partir des précurseurs présents dans la moelle osseuse ou le sang des souris [14]. Cependant, *in vivo*, chez la souris, des cellules dendritiques existent indépendamment de cette cytokine. En effet, des souris déficientes pour l'expression du GM-CSF ou de son récepteur possèdent une quantité normale de cellules

dendritiques, alors que des souris surexprimant le GM-CSF ne présentent qu'une augmentation modérée du nombre de ces cellules [15]. Apparemment, d'autres cytokines participent à la différenciation des cellules dendritiques *in vivo* et compensent l'absence de GM-CSF. Alternativement, *in vivo* ou *in vitro*, le GM-CSF pourrait agir indirectement en provoquant la sécrétion d'une autre cytokine qui, elle, agirait spécifiquement sur la différenciation des cellules dendritiques [15].

Cytokines, localisation et trafic des cellules dendritiques

Les mécanismes permettant aux précurseurs des cellules dendritiques de gagner, *via* la microcirculation, des organes non lymphoïdes demeurent mal connus. Outre l'intervention probable de molécules de ciblage ou d'adhérence (comme la cadhérine E) et de chimiokines, quelques cytokines semblent contrôler la distribution des cellules dendritiques. Ainsi, l'injection intradermique de GM-CSF entraîne l'accumulation de cellules de Langerhans autour des éléments de la microcirculation dermique [16]. Cette localisation périvasculaire et l'absence de modification du nombre des cellules de Langerhans épidermiques suggèrent que le GM-CSF exerce un effet chimioattracteur sur les précurseurs circulants des cellules de Langerhans (Tableau II). Dans les conditions physiologiques normales, les kératinocytes épidermiques pourraient ainsi régler l'homéostasie des cellules de Langerhans épidermiques par leur production de GM-CSF. De façon analogue, les cellules dendritiques des poumons sont localisées autour des cellules produisant du GM-CSF.

D'autres cytokines jouent un rôle dans la localisation et/ou la survie et la différenciation des précurseurs des cellules dendritiques. L'action du TGF- β 1 semble restreinte à l'épiderme [17] (Tableau II). En effet, les souris déficientes en TGF- β 1 sont dépourvues de cellules de Langerhans, alors que certaines sous-populations de cellules dendritiques sont présentes dans les organes lymphoïdes. Quant à l'IFN- γ , il semble favoriser la différenciation des précurseurs des cellules dendri-

Tableau I			
DIFFÉRENCIATION <i>IN VITRO</i> DES CELLULES DENDRITIQUES EN PRÉSENCE DE CYTOKINES			
Origine des précurseurs	Cytokines ajoutées au milieu de culture	Population cellulaire obtenue	Références
CD34 ⁺ de la moelle osseuse	GM-CSF	Précurseurs de granulocytes, monocytes, macrophages	[7]
	GM-CSF + TNF- α	Précurseurs de granulocytes, monocytes, macrophages, cellules dendritiques HLA-DR ⁺ CD14 ⁻	[7]
	GM-CSF + TNF- α + SCF	Le SCF augmente 10-15 fois le nombre de cellules engendrées sans modifier la proportion de cellules dendritiques	[7]
	GM-CSF + TNF- α + IL-4 + Flt3 ligand	Le Flt3 ligand augmente 6-7 fois le nombre de cellules engendrées sans modifier la proportion de cellules dendritiques	[9]
	GM-CSF + TNF- α + IL-4 + Flt3 ligand + SCF	Flt3 ligand et SCF augmentent 12-13 fois le nombre de cellules engendrées sans modifier la proportion de cellules dendritiques	[9]
du sang du cordon	GM-CSF	20-50% de cellules CD14 ⁺ (monocytes, macrophages) 5-15% de cellules CD1a ⁺ Restant : cellules blastiques, granulocytes immatures	[5]
	GM-CSF + TNF- α	20-50% de cellules CD1a ⁺ (dont une faible proportion de CD14 ⁺ et 20% de Lag ⁺) Restant : cellules blastiques, granulocytes immatures, cellules CD14 ⁺	[5, 6]
	GM-CSF + TNF- α + SCF	Le SCF augmente 2-5 fois le nombre de cellules engendrées sans modifier la proportion de cellules dendritiques	[8]
	GM-CSF + TNF- α + SCF + TGF β 1 (milieu sans sérum)	Le TGF β 1 augmente 3-5 fois le nombre de cellules engendrées 35% de cellules CD1a ⁺ , dont 40% sont CD14 ⁺ et 60% Lag ⁺	[11]
	GM-CSF + TNF- α + SCF + TGF β 1 + Flt3 ligand (milieu sans sérum)	Le Flt3 ligand double la proportion des cellules CD1a ⁺	[12]
du sang circulant des adultes	GM-CSF + TNF- α	30% de cellules CD14 ⁺ 12% de cellules CD1a ⁺ , dont 50% sont CD14 ⁺ et 20% Lag ⁺	[13]
	GM-CSF + TNF- α + IL-4	25% de cellules CD1a ⁺ , dont 25% sont Lag ⁺ 2-3% de cellules CD14 ⁺	[13]
Monocytes du sang périphérique	GM-CSF + IL-4/IL-13	Près de 100 % de cellules CD1a ⁺ /CD14 ⁻	[14]
	GM-CSF + IL-4 + TNF- α	Cellules dendritiques mûres CD83 ⁺	[14, 23]

Voir définition des abréviations dans le glossaire, p. 434.

tiques présents dans les poumons. Enfin, l'administration du ligand de Flt3 à la souris augmente le nombre des cellules dendritiques dans de nombreux tissus. Toutes ces cellules dendritiques ne sont cependant pas équivalentes et, selon leur localisation, leur phénotype et leurs fonctions varient [18].

Les cellules dendritiques peuvent quitter les organes non lymphoïdes pour migrer vers la rate ou les ganglions lymphatiques (Tableau II). Cette migration est réglée, elle aussi,

par des cytokines. Ainsi, l'administration systémique de TNF- α à des souris entraîne la migration des cellules dendritiques présentes dans le cœur, les reins et l'épiderme, alors que l'IL-1 α entraîne uniquement la migration des cellules dendritiques du rein [19]. L'administration systémique d'IL-1 β entraîne une chute de la densité des cellules de Langerhans de l'épiderme. En injection intradermique, l'IL-1 β ou le TNF- α provoquent, dans l'épiderme sus-jacent, une diminution du nombre des cel-

lules de Langerhans en même temps qu'une augmentation du nombre des cellules dendritiques dans les ganglions régionaux drainant la zone cutanée [20]. Dans la peau, les cellules de Langerhans, en sécrétant de l'IL-1 β , pourraient induire la production de TNF- α par les kératinocytes avoisinants [20].

Dans les organes lymphoïdes, les cellules dendritiques matures vont interagir avec des cellules T naïves pour déclencher une réponse immunitaire primaire. Le TNF- α peut être produit

Tableau II

ACTIONS DE DIVERSES CYTOKINES SUR LES CELLULES DENDRITIQUES

GM-CSF	<ul style="list-style-type: none"> - différenciation <i>in vitro</i> à partir des progéniteurs CD34⁺ ou des monocytes [2-4, 11, 12] - survie <i>in vitro</i> - maturation <i>in vitro</i> des cellules dendritiques murines - migration dans les organes non lymphoïdes [16]
TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> - différenciation <i>in vitro</i> à partir des progéniteurs CD34⁺ [2-4,11] - maturation <i>in vitro</i> [12, 22] - migration des cellules dendritiques murines [19, 20] - survie des cellules de Langerhans matures (prévient l'apoptose) [21]
IL-1β	<ul style="list-style-type: none"> - maturation <i>in vitro</i> des cellules dendritiques [12, 22] - migration des cellules de Langerhans murines [20]
TGF-β1	<ul style="list-style-type: none"> - différenciation <i>in vitro</i> des progéniteurs CD34⁺ en cellules de Langerhans [9] - localisation et/ou différenciation des cellules de Langerhans murines [17]
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> - inhibe la capacité de stimuler des lymphocytes allogéniques [23, 24] - inhibe la présentation d'antigènes par les cellules de Langerhans [30]

Voir définition des abréviations dans le glossaire, p. 434.

dans les ganglions lymphatiques par des cellules T activées. On a observé, sur des cellules de Langerhans mûres ayant migré à partir de l'épiderme – considérées comme des équivalents des cellules dendritiques des ganglions – que le TNF- α inhibe le processus d'apoptose responsable de leur élimination spontanée. Cependant, alors que le TNF- α favorise la survie des cellules de Langerhans matures, l'IL-10 augmente au contraire leur apoptose spontanée en culture [21].

Cytokines et fonctions des cellules dendritiques

Durant leur progression des organes non lymphoïdes vers les organes lymphoïdes, les cellules dendritiques subissent une maturation. De cellules particulièrement efficaces dans la capture et le traitement des antigènes, elles deviennent des cellules spécialisées dans la stimulation des cellules T naïves. Diverses cytokines sont impliquées

dans la régulation de cette maturation fonctionnelle.

Le TNF- α et, dans une moindre mesure, l'IL-1 β (Tableau II) sont des inducteurs de la maturation des cellules dendritiques. Ils provoquent, en particulier sur des cellules immatures en culture : (1) une diminution de leur capacité de capter les antigènes par macropinocytose ou par l'intermédiaire de récepteurs permettant la capture des résidus mannose des protéines ou de complexes immuns [10, 22] ; (2) une majoration de l'expression à la surface des molécules du CMH de classe I et de classe II ainsi que de molécules d'adhérence (CD44, CD54 et CD58) et de co-stimulation des lymphocytes T (CD40, CD80 et CD86) ; (3) l'apparition du marqueur CD83 caractéristique des cellules dendritiques matures ; et (4) sur le plan fonctionnel, une diminution de leur capacité de présenter des antigènes exogènes, accompagnée d'une augmentation de leur capacité de stimuler des lymphocytes T naïfs allogéniques.

Cette action du TNF- α est en partie inhibée par l'IL-10 (Tableau II) qui prévient la majoration de l'expression des molécules du CMH de classe II ainsi que l'augmentation de la capacité des cellules dendritiques de stimuler des lymphocytes T naïfs allogéniques, normalement induite par le TNF- α . L'IL-10 peut également, à elle seule, modifier les fonctions des cellules dendritiques humaines. En particulier, elle augmente la capacité d'endocytose des cellules dendritiques dérivées des monocytes. De plus, elle inhibe la capacité des cellules dendritiques (dérivées des progéniteurs CD34⁺ du sang de cordon, ou épidermiques) de stimuler des lymphocytes allogéniques [23, 24], tout comme elle inhibe la capacité des cellules de Langerhans de présenter des antigènes [24, 25]. Ainsi, chez la souris, les cellules de Langerhans traitées par l'IL-10 s'avèrent incapables d'induire la prolifération de clones Th1 sensibilisés à un antigène donné, alors que leur capacité d'induire la prolifération de clones Th2 n'est pas altérée [25]. En outre, dans ces circonstances, les clones Th1 développent un état d'anergie pour l'antigène qui persiste pendant quelques jours [25]. L'inhibition de l'expression du CD80 pourrait être responsable de cette incapacité de stimuler des clones Th1 [26]. Alternativement, il a été montré que l'IL-10 inhibe la production par les cellules dendritiques d'IL-12 nécessaire à la stimulation des clones Th1 [27]. Enfin, il faut noter que la sensibilité des cellules de Langerhans à l'IL-10 semble dépendre de leur stade de maturation. Ainsi, la préincubation de cellules de Langerhans murines en présence de GM-CSF prévient l'action inhibitrice de l'IL-10.

Cytokines produites par les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont capables de produire de nombreuses cytokines, dont la nature et la quantité varient suivant l'état de maturation des cellules (Tableau III). Ainsi, les cellules de Langerhans épidermiques murines fraîchement isolées contiennent des transcrits codant pour le MIP-1 α et le MIP-2 et sécrètent le MIP-1 α [28]. En culture, elles

Tableau III

CYTOKINES CHIMIOKINES
SÉCRÉTÉES PAR DES CELLULES
DENDRITIQUES HUMAINES**De manière constitutive**TNF- α [37, 38]

IL-6 [38]

IL-8 [37, 38]

MIP-1 α [37]TGF- β [43]

IL-10 (sécrétion faible) [38]

Après stimulation

IL-12 p70 [27, 39]

IL-1 β [37]

GM-CSF [35]

IL-15 [44]

augmentation du niveau
de sécrétion des cytokinesTNF- α [37, 38]

IL-6 [38]

IL-8 [37, 38]

IL-10 [38]

MIP-1 α [37]

bilisation à l'application épicutanée d'un haptène [30]. Enfin, l'injection dans les mêmes conditions d'IL-10 (qui inhibe la production par les cellules de Langerhans des transcrits codant pour l'IL-1 β) favorise le développement d'un état de tolérance spécifique à l'haptène [32].

La présence d'IL-6 est détectée dans les surnageants de cellules de Langerhans en culture [29], considérées comme des équivalents des cellules dendritiques des organes lymphoïdes. De fait, cette cytokine est sécrétée par les cellules dendritiques présentes dans les zones paracorticales des ganglions lymphatiques drainant la zone d'application cutanée d'un haptène [33]. Dans ces sites privilégiés, l'IL-1 β et l'IL-6 s'associent pour induire l'expression du récepteur de l'IL-2 ainsi que la sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T.

Les cellules dendritiques murines sécrètent également l'hétérodimère bioactif p70 de l'IL-12 [27], en quantité augmentée après leur stimulation par *Staphylococcus aureus*. La sécrétion d'IL-12 joue un rôle crucial au cours de l'interaction des cellules dendritiques avec les lymphocytes T. En effet, sous l'effet de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques, les cellules T CD4⁺ prolifèrent et se différencient en cellules de type Th1 produisant de l'IFN- γ . Deux types d'interactions peuvent régler la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques cultivées en présence de lymphocytes: (1) l'interaction du CD40 des cellules dendritiques avec le CD40 ligand exprimé à la surface de cellules T; et (2) l'interaction des molécules du CMH de classe II des cellules dendritiques avec les récepteurs des cellules T (TCR) [28]. Cependant, l'IL-10 comme l'IL-4 peuvent inhiber cette sécrétion d'IL-12 [28]. *In vivo*, la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques des ganglions lymphatiques semble jouer un rôle primordial dans l'induction d'une allergie de contact. Ainsi, l'injection par voie intrapéritonéale d'un anticorps anti-IL-12 inhibe le développement ultérieur d'une sensibilisation à un haptène et peut même induire un état de tolérance pour cet haptène [34].

Les cellules dendritiques humaines renferment également de nombreux transcrits codant pour des cytokines.

Ainsi, dans les cellules dendritiques « immatures » dérivées des monocytes, comme dans les cellules dendritiques matures CD83⁺ isolées à partir du sang circulant, on peut mettre en évidence des ARNm codant pour l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, le TNF- α et le MIP-1 α [35]. De plus, les transcrits de l'IL-15 et du GM-CSF ont été détectés dans les cellules dendritiques dérivées de monocytes et ceux codant pour l'IL-1 α , le TGF- β 1 et les chimiokines MIP-1 β , MCP-1 et Rantes sont trouvés dans les cellules dendritiques CD83⁺ du sang [35]. Les ARNm de l'IL-12 p35 et p40 ont été identifiés non seulement dans les cellules dendritiques dérivées de monocytes, mais aussi dans les cellules de Langerhans épidermiques [36] dont la maturation s'accompagne d'une augmentation de la quantité des transcrits de l'IL-12p40 [36].

Les cytokines peuvent être sécrétées de manière constitutive ou produites après induction dans des conditions particulières (Tableau III). Ainsi, les cellules dendritiques dérivant des progéniteurs CD34⁺ du sang de cordon sécrètent spontanément du TNF- α , de l'IL-8 et du MIP-1 α [37]. Leur maturation, déclenchée à la suite de l'interaction CD40/CD40 ligand, entraîne une nette augmentation du niveau de sécrétion de ces trois cytokines. Stimulées par des facteurs non spécifiques (PMA et ionomycine), ces cellules se mettent à sécréter de l'IL-1 β [38]. Les cellules dendritiques dérivant des monocytes produisent du TNF- α , de l'IL-6, de l'IL-8 et, occasionnellement, de faibles quantités d'IL-10 [38]. Activées par des lipopolysaccharides (LPS), ces cellules subissent une maturation et augmentent le niveau de sécrétion de ces quatre cytokines [38]. La stimulation des cellules dendritiques par l'intermédiaire du récepteur CD44 exprimé à leur surface entraîne également leur maturation, accompagnée d'une sécrétion accrue de ces cytokines. De plus, la production de l'hétérodimère bioactif p70 de l'IL-12, négligeable ou très faible dans les cellules immatures, est induite à la suite de leur stimulation non seulement par l'intermédiaire du CD44, mais aussi par les LPS, par le *Staphylococcus aureus* ou par le CD40 ligand [39].

Voire définition des abréviations dans le glossaire, p. 434.

synthétisent les ARNm codant pour l'IL-1 β et, plus tardivement, pour l'IL-6 [28, 29], alors que les transcrits codant pour les molécules MIP diminuent (MIP-2) voire disparaissent (MIP-1 α).

In vivo, l'application d'un haptène sur la peau de souris entraîne en 15 minutes l'apparition des premiers transcrits codant pour l'IL-1 β dans les cellules de Langerhans épidermiques. La libération d'IL-1 β par les cellules de Langerhans murines est réglée par l'IL-1 β convertase, une protéase nécessaire à la transformation de la pro-IL-1 β en IL-1 β biologiquement active. Cette libération d'IL-1 β provoque à son tour, dans les kératinocytes, une augmentation des transcrits codant pour l'IL-1 α , l'IL-10 et le MIP-2 [30]. L'IL-1 β sécrétée par les cellules de Langerhans joue un rôle primordial dans l'induction d'une allergie de contact. Ainsi des souris dont le gène de l'IL-1 β a été invalidé s'avèrent incapables de développer une hypersensibilité de contact à un haptène [31]. De même, l'injection intradermique d'un anticorps anti-IL-1 β inhibe le développement ultérieur d'une sensi-

Récepteurs de cytokines et cellules dendritiques

Peu de travaux ont été consacrés aux récepteurs de cytokines présentés par les cellules dendritiques. Cependant, la régulation des récepteurs de l'IL-1 et du GM-CSF a été étudiée à la surface des cellules dendritiques murines [40]. Seul le récepteur de l'IL-1 de type 1 (à forte affinité pour l'IL-1) est présent à la surface des cellules de Langerhans fraîchement isolées. Son expression tend à diminuer quand les cellules de Langerhans sont mises en culture, alors qu'apparaît le récepteur du GM-CSF. Ce dernier est formé d'une chaîne α , liant avec une faible affinité le GM-CSF, associée à une chaîne β nécessaire à la formation du récepteur à forte affinité pour le GM-CSF et à la transmission des signaux. L'apparition en culture du récepteur du GM-CSF à la surface des cellules de Langerhans pourrait être induite par l'IL-1, agissant sur l'expression de la chaîne β de ce récepteur. Un tel mécanisme a en effet été observé dans la lignée cellulaire hématopoïétique humaine TF-1 [41].

Cette hypothèse est corroborée par les données recueillies chez l'homme [42]. En effet, alors que 80 % des cellules de Langerhans humaines fraîchement isolées expriment la chaîne α du récepteur du GM-CSF, 15 % seulement expriment la chaîne β . Après 72 heures de culture, la totalité des cellules expriment la chaîne α et plus de 50 % la chaîne β . Par ailleurs, les populations langerhansiennes fraîchement isolées expriment le récepteur de l'IL-1 de type 1 et surtout de type 2, la chaîne α et β (gp130) du récepteur de l'IL-6, le récepteur du TNF de type 2 et le récepteur de l'IFN- γ . L'expression de ces récepteurs varie *in vitro* et, si les récepteurs de l'IL-1 de type 2 et de l'IL-6 sont réglés positivement au cours de la culture, les récepteurs de l'IL-1 de type 1 et du TNF sont au contraire diminués. Enfin, les cellules de Langerhans en culture se mettent à exprimer les chaînes α et β du récepteur de l'IL-2 [42], dont le rôle à la surface de ces cellules reste à déterminer d'autant plus que les cellules dendritiques matures CD83⁺ isolées à partir du sang circulant ne synthétisent que la chaîne α de ce récepteur. Enfin, il faut mentionner que les

récepteurs du GM-CSF, du TGF β 1 et du TGF β 3 sont également présents à la surface des cellules CD83⁺ [35].

Conclusion

Tout au long de leur développement, du stade des cellules précurseurs jusqu'au stade des cellules matures, des cytokines influencent le devenir des cellules dendritiques. L'utilisation de ces cytokines permet à l'heure actuelle, en partant des cellules progéniteurs/précurseurs, de produire *in vitro* tout à tour des cellules dendritiques immatures, des cellules dendritiques matures, d'activer ces cellules et même de différencier des progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ en cellules possédant les caractéristiques propres aux cellules dendritiques de l'épiderme, les cellules de Langerhans. La manipulation *in vitro* des cellules dendritiques ouvre des perspectives importantes pour l'immunothérapie anticancéreuse [45]. En effet, la stimulation des lymphocytes du système immunitaire peut être rendue plus efficace par l'utilisation de cellules dendritiques différenciées et traitées *in vitro* dans le but de présenter des antigènes tumoraux sélectionnés [1]. Ces procédés pourront être optimisés par une meilleure connaissance des cytokines réglant la physiologie des cellules dendritiques ■

* GLOSSAIRE *

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

TNF- α : tumor necrosis factor α .

SCF : stem cell factor.

Flt3 : Fms like tyrosine kinase 3.

IL : Interleukine.

TGF- β 1 : transforming growth factor β 1.

Lag : Langerhans cell granule.

IFN- γ : interféron γ .

MIP : macrophage inflammatory protein.

MIP-1 α : macrophage inflammatory protein 1 α .

LPS : lipopolysaccharides.

PMA : phorbol myristate acétate.

Rantes : Regulated upon activation, normal T expressed, and presumably secreted.

Remerciements

Le travail réalisé au laboratoire dans le domaine des cytokines est soutenu par l'Agence Française du Sang (FORTS 96), l'Inserm et l'Établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg.

RÉFÉRENCES

1. Steinman RM, Inaba K, Schuler G. Cutaneous dendritic cells: distinctive antigen-presenting cells for experimental models and disease states. In: Moll H, ed. *The immune functions of epidermal Langerhans cells*. Heidelberg: Springer Verlag, 1995: 1-13.
2. Reid CDL, Stackpoole A, Meager A, Tikerpaie J. Interactions of tumor necrosis factor with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and other cytokines in the regulation of dendritic cell growth *in vitro* from early bipotent CD34⁺ progenitors in human bone marrow. *J Immunol* 1992; 149: 2681-8.
3. Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmitt D, Banchereau J. GM-CSF and TNF- α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 1992; 360: 258-61.
4. Santiago-Schwarz F, Belilos E, Diamond B, Carsons SE. TNF in combination with GM-CSF enhances the differentiation of neonatal cord blood stem cells into dendritic cells and macrophages. *J Leukocyte Biol* 1992; 52: 274-81.
5. Szabolcs P, Moore MAS, Young JW. Expansion of immunostimulatory dendritic cells among the myeloid progeny of human CD34⁺ bone marrow precursors cultured with *c-kit* ligand, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and TNF- α . *J Immunol* 1995; 154: 5851-61.
6. Santiago-Schwarz F, Rappa DA, Laky K, Carsons SE. Stem cell factor augments tumor necrosis factor-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-mediated dendritic cell hematopoiesis. *Stem Cells* 1995; 13: 186-97.
7. Maraskovsky E, Roux E, Teepee M, McKenna HJ, Brasel K, Lyman SD, Williams DE. The effect of Flt3 ligand and/or *c-kit* ligand on the generation of dendritic cells from human CD34⁺ bone marrow. *Blood* 1995; 86 (suppl 1): 420a.
8. Rosenzweig M, Camus S, Guigon M, Gluckman JC. The influence of interleukin (IL)-4, IL-13 and Flt3 ligand on human dendritic cell differentiation from cord blood CD34⁺ progenitor cells. *Exp Hematol* 1998; 26: 63-72.
9. Strobl H, Riedl E, Scheinecker C, Bello-Fernandez C, Pickl WF, Rappersberger K, Majdic O, Knapp W. TGF- β 1 promotes *in vitro* development of dendritic cells from CD34⁺ hemopoietic progenitors. *J Immunol* 1996; 157: 1499-507.

RÉFÉRENCES

10. Strobl H, Bello-Fernandez C, Riedl E, Pickl WF, Majdic O, Lyman SD, Knapp W. Flt3 ligand in cooperation with transforming growth factor- β 1 potentiates *in vitro* development of Langerhans-type dendritic cells and allows single-cell dendritic cell cluster formation under serum-free conditions. *Blood* 1997; 90: 1425-34.
11. Strunk D, Rappersberger K, Egger C, Strobl H, Krömer E, Elbe A, Maurer D, Stingl G. Generation of human dendritic cells/Langerhans cells from circulating CD34⁺ hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1996; 87: 1292-302.
12. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and down-regulated by tumor necrosis factor α . *J Exp Med* 1994; 179: 1109-18.
13. Buelens C, Verhasselt V, De Groot D, Thielemans K, Goldman M, Willems F. Interleukin-10 prevents the generation of dendritic cells from human peripheral blood mononuclear cells cultured with interleukin-4 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor. *Eur J Immunol* 1997; 27: 756-62.
14. Inaba K, Steinman RM, Witmer Pack M, Aya H, Inaba M, Sudo T, Wolpe S, Schuler G. Identification of proliferating dendritic cell precursors in mouse blood. *J Exp Med* 1992; 175: 1157-67.
15. Vremec D, Lieschke GJ, Dunn AR, Robb L, Metcalf D, Shortman K. The influence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor on dendritic cell levels in mouse lymphoid organs. *Eur J Immunol* 1997; 27: 40-4.
16. Kaplan G, Walsh G, Guido LS, Meyn P, Burkhardt RA, Abalos RM, Barker J, Frindt PA, Fajardo TT, Celona R, Cohn ZA. Novel responses of human skin to intradermal recombinant granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor: Langerhans cell recruitment, keratinocyte growth, and enhanced wound healing. *J Exp Med* 1992; 175: 1717-28.
17. Borkowsky TA, Letterio JJ, Farr AG, Udey MC. A role for endogenous transforming growth factor β 1 in Langerhans cell biology: the skin of transforming growth factor β 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1996; 184: 2417-22.
18. Pulendran B, Lingappa J, Kennedy MK, Smith J, Teepe M, Rudenski A, Maliszewski CR, Maraskovsky E. Developmental pathways of dendritic cells *in vivo*. Distinct function, phenotype, and localization of dendritic cell subsets in Flt3 ligand-treated mice. *J Immunol* 1997; 159: 2222-31.
19. Roake JA, Rao AS, Morris PJ, Larsen CP, Hankins DF, Austyn JM. Dendritic cell loss from nonlymphoid tissues after systemic administration of lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and interleukin-1. *J Exp Med* 1995; 181: 2237-47.
20. Cumberbatch M, Dearman RJ, Kimber I. Stimulation of Langerhans cell migration in mice by tumor necrosis factor α and interleukin 1β . In: Ricciardi-Castagnoli P, ed. *Advances in experimental medicine and biology*, vol. 417. New York: Plenum Press, 1997: 121-4.
21. Ludewig B, Graf D, Gelderblom HR, Becker Y, Kroczeck RA, Pauli G. Spontaneous apoptosis of dendritic cells is efficiently inhibited by TRAP (CD40-ligand) and TNF- α , but strongly enhanced by interleukin-10. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1943-50.
22. Sallusto F, Cella M, Danieli C, Lanzavecchia A. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: down-regulation by cytokines and bacterial products. *J Exp Med* 1995; 182: 389-400.
23. Caux C, Massacrier C, Vanbervliet B, Barthelemy C, Liu YJ, Banchereau J. Interleukin-10 inhibits T cell alloreactivity induced by human dendritic cells. *Int Immunol* 1994; 6: 1177-85.
24. Péguet-Navarro J, Moulon C, Caux C, Dalbiez-Gauthier C, Banchereau J, Schmitt D. Interleukin-10 inhibits the primary allogeneic T cell response to human epidermal Langerhans cells. *Eur J Immunol* 1994; 24: 884-91.
25. Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz SI. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance. *J Immunol* 1993; 151: 2390-8.
26. Ozawa H, Aiba S, Nakagawa S, Tagami H. Interferon- γ and interleukin-10 inhibit antigen presentation by Langerhans cells for T helper type 1 cells by suppressing their CD80 (B7-1) expression. *Eur J Immunol* 1996; 26: 648-52.
27. Koch F, Stanzl U, Jennewein P, Janke K, Heufler C, Kämpgen E, Romani N, Schuler G. High level IL-12 production by murine dendritic cells: upregulation *via* MHC class II and CD40 molecules and downregulation by IL-4 and IL-10. *J Exp Med* 1996; 184: 741-6.
28. Heufler C, Topar G, Koch F, Trockenbacher B, Kämpgen E, Romani N, Schuler G. Cytokine gene expression in murine epidermal cell suspensions: interleukin 1β and macrophage inflammatory protein 1α are selectively expressed in Langerhans cells but are differentially regulated in culture. *J Exp Med* 1992; 176: 1221-6.
29. Schreiber S, Kilgus O, Payer E, Kutil R, Elbe A, Mueller C, Stingl G. Cytokine pattern of Langerhans cells isolated from murine epidermal cell cultures. *J Immunol* 1992; 149: 3525-34.
30. Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz S. An essential role for Langerhans cell-derived IL-1 β in the initiation of primary immune responses in skin. *J Immunol* 1993; 150: 3698-704.
31. Shornick LP, De Togni P, Mariathasan S, Goellner J, Strauss-Schoenberger J, Karr RW, Ferguson TA, Chaplin DD. Mice deficient in IL-1 β manifest impaired contact hypersensitivity to trinitrochlorobenzene. *J Exp Med* 1996; 183: 1427-36.
32. Enk AH, Saloga J, Becker D, Mohamad-zadeh M, Knop J. Induction of hapten-specific tolerance by interleukin-10 *in vivo*. *J Exp Med* 1994; 179: 1397-402.
33. Hope JC, Cumberbatch M, Fielding I, Dearman RJ, Kimber I, Hopkins SJ. Identification of dendritic cells as a major source of interleukin-6 in draining lymph nodes following skin sensitization of mice. *Immunology* 1995; 86: 441-7.
34. Kang K, Kubin M, Cooper KD, Lessin SR, Trinchieri G, Rook AH. IL-12 synthesis by human Langerhans cells. *J Immunol* 1996; 156: 1402-7.
35. Zhou LJ, Tedder TF. A distinct pattern of cytokine gene expression by human CD83⁺ blood dendritic cells. *Blood* 1995; 86: 3295-301.
36. Riemann H, Grabbe S, Schwarz A, Aragane Y, Luger TA, Wysocka M, Kubin M, Trinchieri G, Schwarz T. *In vivo* application of an interleukin 12 antibody induces hapten specific tolerance (Abstract). *J Invest Dermatol* 1995; 104: 571.
37. Caux C, Massacrier C, Vanbervliet B, Dubois B, Van Kooten C, Durand I, Banchereau J. Activation of human dendritic cells through CD40 cross-linking. *J Exp Med* 1994; 180: 1263-72.
38. Verhasselt V, Buelens C, Willems F, De Groot D, Haeflner-Cavaillon N, Goldman M. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells. *J Immunol* 1997; 158: 2919-25.
39. Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, Lane P, Lanzavecchia A, Albert G. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help *via* APC activation. *J Exp Med* 1996; 184: 747-52.
40. Kämpgen E, Koch F, Heufler C, Eggert A, Gill LL, Gillis S, Dower SK, Romani N, Schuler G. Understanding the dendritic cell lineage through a study of cytokine receptors. *J Exp Med* 1994; 179: 1767-76.
41. Watanabe Y, Kitamura T, Hayashida K, Miyajima A. Monoclonal antibody against the common β subunit (β c) of the human interleukin-3 (IL-3), IL-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptors shows upregulation of β c by IL-1 and tumor necrosis factor- α . *Blood* 1992; 80: 2215-20.
42. Larregina A, Morelli A, Kolkowski E, Fainboim L. Flow cytometric analysis of cytokine receptors on human Langerhans' cells. Changes observed after short-term culture. *Immunology* 1996; 87: 317-25.
43. Granucci F, Girolomoni G, Lutz MB, Foti M, Marconi G, Gnocchi P, Nalli L, Ricciardi-Castagnoli P. Modulation of cytokine expression in mouse dendritic cell clones. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2522-6.

RÉFÉRENCES

44. Jonuleit H, Wiedemann K, Müller G, Degwert J, Hoppe U, Knop J, Enk AH. Induction of IL-15 messenger RNA and protein in human blood-derived dendritic cells. *J Immunol* 1997; 158: 2610-5.

45. Girolomoni G, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells hold promise for immunotherapy. *Immunol Today* 1997; 18: 102-4.

Summary

Cytokines and dendritic cells

This review focuses on cytokines involved in the differentiation and the functions of dendritic cells (DCs), the most potent antigen-presenting cells in the organism. In the mouse, GM-CSF alone can induce the differentiation of DCs from precursor cells found in the blood or the bone marrow. In humans, the use of cytokine cocktails allows to generate DCs *in vitro* from CD34⁺ or monocytic precursors. Among various cytokines, GM-CSF, TNF- α and IL-4 appear as key regulators of DC differentiation. *In vivo*, cytokines influence both the generation and the traffic of DCs in lymphoid and non-lymphoid organs. Importantly, TNF- α and IL-1 β , which induce the phenotypic and functional maturation of DCs, provoke their migration towards secondary lymphoid tissues where DCs encounter naive T cells and initiate primary immune responses. TNF- α and IL-1 β also influence antigen presentation to T cells, and different cytokines such as IL-10 and IL-12 regulate the induction of Th1- or Th2-type responses by DCs. Many of these cytokines can be secreted by DCs themselves, either constitutively or in an inducible manner, while the expression of cytokine receptors is also regulated on the surface of DCs. Understanding the complex cytokine networks involved in the physiology of DCs is necessary in order to efficiently manipulate these cells, the use of which is considered for the immunotherapy of cancer.

TIRÉS À PART

D. Hanau.

