

ÉCHO DE LA RECHERCHE

Néphropathie et entéropathies autoimmunes : rôle des cellules T régulatrices CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺

Julien Zuber

Service de transplantation rénale adulte, hôpital Necker, bâtiment Sèvres Porte 3, 161, rue de Sèvres,
75743 Paris cedex 15, France

Reçu le 25 septembre 2007 ; accepté le 25 septembre 2007

Le Dr Julien Zuber est néphrologue et docteur en immunologie. Ses travaux, à l'Institut Pasteur, puis dans le laboratoire d'immunologie du Professeur Chatenoud (Necker, Paris) l'ont amené à étudier le rôle des cellules Trégulatrices dans diverses situations de maladies rénales ou en transplantation. Décrites assez récemment, les cellules régulatrices sont aujourd'hui omniprésentes dans les grands journaux d'investigation expérimentale ou clinique. L'auteur fait ici un bref point sur le rôle de certaines de ces cellules dans une affection rénale rare et ouvre quelques perspectives.

Frank Martinez.

LES CELLULES RÉGULATRICES CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺

Les cellules régulatrices sont composées de différentes populations qui partagent la propriété de moduler la réponse immune. Parmi celles-ci, les cellules T régulatrices CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ ont rapidement émergé sur le devant de la scène, du fait d'une caractérisation phénotypique et moléculaire robuste, de leur identification dans différentes espèces, et de leur implication cruciale en physiologie et physiopathologie du système immunitaire.

En 1995 une population lymphocytaire CD4⁺CD25⁺, pourvue de propriétés suppressives, est décrite chez la souris. Un contingent similaire est identifié quelques années plus tard chez l'homme. L'expression de la molécule CD25 (chaîne α du récepteur de l'IL-2) n'est pas spécifique des lymphocytes

régulateur, car elle est partagée du moins transitoirement par tout lymphocytes T activé. Néanmoins, la cellule régulatrice se caractérise par son expression stable. La molécule de costimulation inhibitrice CTLA-4, le TGF- β membranaire, le récepteur GITR, le marqueur LAG-3, la neuropiline-1 et l'intégrine CD103 sont également exprimés par cette population mais n'en sont pas plus spécifiques. L'identification récente du gène FOXP3, qui est électivement exprimé par cette population, constitue donc un progrès décisif pour sa caractérisation et son étude.

Les mécanismes immunomodulateurs sous-tendus par le facteur de transcription FOXP3 ne sont que partiellement élucidés. Le gène FOXP3 encode pour une protéine capable de se lier aux régions promotrices des gènes pro-inflammatoires IL-2 et GM-CSF et d'en inhiber la transcription. La protéine FOXP3 se complexe au facteur de transcription NFAT, dont elle bloque l'effet pro-inflammatoire. De plus, l'activité transcriptionnelle de FOXP3 est subordonnée à sa complexation à NFAT. Ainsi, indirectement l'activité de FOXP3 requiert la formation de NFAT, qui dépend de la voie de signalisation du TCR dépendante de la calcineurine. Par ce biais, la ciclosporine est délétère à la population régulatrice FOXP3⁺.

L'identification des signaux requis au maintien et/ou à l'expansion des cellules régulatrices est primordiale, car elle constitue un prérequis indispensable à toute stratégie thérapeutique visant leur expansion ou déplétion. L'interaction de leur TCR et l'engagement de la molécule de co-signal CD28 (par son ligand B7) sont ainsi nécessaires à leur maintien en périphérie. D'autres molécules de co-signal, telles que CD40/CD40L et ICOS, pourraient jouer un rôle important. Le rôle de l'interleukine 2 a suscité une attention toute particulière, pour diverses raisons. D'une part, les souris déficientes pour l'IL2 ou

Adresse e-mail : julien.zuber@nck.aphp.fr.

son récepteur ont un syndrome polyautoimmunitaire, expliqué par un déficit en cellules FOXP3+. D'autre part, l'antagonisme in vivo de l'IL-2 chez la souris réduit le compartiment régulateur FOXP3+, tandis que l'injection intraveineuse d'IL-2 recombinante chez l'homme favorise son expansion.

NÉPHROPATHIE ET ENTÉROPATHIE AUTOIMMUNES

Le syndrome IPEX (Immune dysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X linked) est un syndrome polyautoimmunitaire qui affecte exclusivement les garçons, au cours des premiers mois de vie. Dans sa forme classique, la maladie est rapidement fatale. Les mutations en cause concernent le gène FOXP3, situé sur le chromosome X. Un déficit quantitatif et qualitatif des cellules T régulatrices FOXP3+ a logiquement été mis en évidence dans cette affection [1]. L'entéropathie autoimmunitaire, pierre angulaire de la symptomatologie de l'IPEX, se définit par une entérite diffuse, avec un infiltrat lymphocytaire T $\alpha\beta$ prédominant dans la muqueuse, associée à une atrophie villositaire et des anticorps dirigés contre l'épithélium digestif. Elle résiste au régime sans gluten, mais a une sensibilité au moins partielle aux immunosuppresseurs. Elle est parfois accompagnée d'une atteinte rénale, associant néphrite tubulo-interstitielle avec syndrome de Fanconi, et glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) [2]. La présence d'un auto-anticorps dirigé contre une protéine de 75 kD, (AIE-75) commune aux bordures en brosse du tube contourné proximal et des villosités digestives, signe le diagnostic. Il est vraisemblable que l'atteinte rénale est souvent occultée par la sévérité de l'atteinte digestive et que sa fréquence est de fait très sous-estimée.

En marge de cette présentation extrême, il existe des formes plus frustes, limitées à une atteinte digestive et parfois rénale, touchant plus tardivement les garçons. Une publication récente décrit chez certains d'entre eux une mutation dans une région non codante du gène FOXP3+ [3]. Le type de mutation, préservant ou non une quantité résiduelle de protéine FOXP3 fonctionnelle, conditionnerait ainsi le nombre de cellules CD4+CD25+FOXP3+ et la sévérité de la présentation clinique.

Enfin, un tiers des entéropathies autoimmunitaires s'inscrivent dans un déficit immunitaire plus complexe dont témoigne une susceptibilité accrue aux infections et une hypogammaglobulinémie. Dans ce cas, les deux sexes sont également atteints. Le cas, que nous avons étudié, caractérise une forme d'entéropathie et néphropathie autoimmunitaires, non liées au chromosome X, associées à un déficit immunitaire. Nous avons établi une lymphopénie T naïve et régulatrice FOXP3+, rendant compte d'un déficit immunitaire complexe avec polyautoimmunité [4]. Une observation similaire a été également rapportée chez un enfant portant une mutation homozygote du gène CD25. Nous proposons que le déficit sévère du compartiment lymphocytaire T régulateur FOXP3+ soit un dénominateur physiopathologique, commun aux entéropathies et néphropathies autoimmunitaires. Il nous semble opportun de préconiser une étude systématique de cette population dans ces formes non liées au chromosome X [4].

PERSPECTIVES

L'étude de ces patients revêt plusieurs intérêts. Le premier est néphrologique, car cette affection offre un modèle humain de GEM satellite d'une réponse immunitaire dirigée contre le tube contourné proximal. Ce cas de figure est semblable à la néphrite de Heymann chez le rat. L'identification de la (des) cible(s) antigénique(s) impliquée(s) dans les complexes immunitaires pourrait permettre de mieux comprendre la physiopathologie de certaines GEM. Le second est immunologique, car ces observations mettent en exergue le rôle central des cellules régulatrices FOXP3+ dans le maintien de la tolérance au soi dans les épithéliums digestif et rénal. L'expression de l'intégrine CD103 ($\alpha\text{E}\beta\text{7}$) par les cellules régulatrices FOXP3+ leur permet, en effet, de résider durablement dans les épithéliums des tubes rénaux et villosités digestives.

Ce constat encourage à développer des stratégies visant l'expansion des cellules régulatrices au cours de certaines néphrites tubulo-interstitielles aiguës. Si les inhibiteurs de la calcineurine affectent négativement cette population, par leur effet conjoint sur NFAT et la sécrétion d'IL-2, les inhibiteurs de mTOR sont en revanche, plus prometteurs [5]. En effet, la voie de signalisation du récepteur de l'IL-2 impliquée dans l'homéostasie des cellules régulatrices, est celle qui dépend de JAK-3 et STAT-5. Par conséquent, l'inhibition de mTOR (autre voie de signalisation de l'IL-2R) ne leur est pas préjudiciable et au contraire leur donne un avantage sélectif [5]. Quelques observations cliniques rapportent d'ailleurs une amélioration spectaculaire d'enfants IPEX sous rapamycine après échec du tacrolimus [3].

En conclusion, l'identification d'un déficit profond en lymphocytes T régulateurs FOXP3+ au cours des néphropathies associées aux entéropathies autoimmunitaires permet non seulement de mieux disséquer leur physiopathologie, mais aussi d'élaborer des stratégies thérapeutiques plus ciblées.

RÉFÉRENCES

- [1] Gavin MA, Torgerson TR, Houston E, DeRoos P, Ho WY, Stray-Pedersen A, et al. Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6659–64.
- [2] Zuber J, Candon S, Fakhouri F, Thervet E, Legendre C. Cellules régulatrices en Néphrologie et Transplantation. *Actualités Néphrologiques de Necker* (Jean Hamburger). Flammarion Med Sci 2006;163–78.
- [3] Torgerson TR, Linane A, Moes N, Anover S, Mateo V, Rieux-Laucat F, et al. Severe food allergy as a variant of IPEX syndrome caused by a deletion in a noncoding region of the FOXP3 gene. *Gastroenterology* 2007;132:1705–17.
- [4] Zuber J, Viguié M, Lemaître F, Senev V, Patey N, Elain G, et al. Severe FOXP3+ and naive T lymphopenia in a non-IPEX form of autoimmune enteropathy combined with an immunodeficiency. *Gastroenterology* 2007;132:1694–704.
- [5] Coenen JJ, Koenen HJ, van Rijssen E, Hilbrands LB, Joosten I. Rapamycin, and not cyclosporin A, preserves the highly suppressive CD27+ subset of human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Blood* 2006;107:1018–23.