

## L'interleukine 10, une nouvelle cytokine immunosuppressive et anti-inflammatoire

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> jouent un rôle central dans la régulation des réponses immunes et sont impliqués dans de multiples maladies comme les maladies auto-immunes, les allergies et le rejet des allogreffes. Les cytokines qu'ils sécrètent peuvent être classées schématiquement en deux groupes : le premier comprend l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), médiateurs des réponses dites « cellulaires » dont le prototype est la réaction d'hypersensibilité retardée ; dans le deuxième groupe figurent notamment l'IL-4, qui intervient dans l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B producteurs d'anticorps IgE, et l'IL-5, qui gouverne la différenciation et le recrutement des polynucléaires éosinophiles. Les travaux de Mosmann *et al.* ont démontré l'existence chez la souris de deux types de clones CD4<sup>+</sup> correspondant à ces deux groupes de cytokines [1] : les clones TH1 produisent de l'IL-2 et de l'IFN- $\gamma$  mais pas d'IL-4 ni d'IL-5 alors que les clones TH2 présentent un profil inverse (ils sécrètent de l'IL-4 et de l'IL-5 mais pas d'IL-2 ni d'IFN- $\gamma$ ). Des clones analogues ont été isolés chez l'homme dans des situations pathologiques. Par exemple, des clones TH2 spécifiques d'allergènes ont été obtenus à partir de populations cellulaires d'individus atopiques [2]. Tant *in vivo* qu'*in vitro*, la production d'un type de cytokines (TH1 ou TH2) s'accompagne habituellement d'une inhibition de la production des cytokines de l'autre type. Cette inhibition mutuelle des réponses TH1 et TH2 est liée à des médiateurs solubles : l'IFN- $\gamma$  produit par les TH1 bloque la prolifération et la différenciation des TH2 alors que le facteur sécrété par les TH2 qui inhibe la sécrétion de cytokines par les TH1 a été dénommé IL-10 [3].

Protéine de 157 acides aminés contenant deux sites de glycosylation,

l'IL-10 de souris comporte deux ponts disulphures intramoléculaires, est labile à pH acide et apparaît en solution sous forme d'un homodimère d'un poids moléculaire de 33 kDa. Il en est de même de l'IL-10 humaine qui a été clonée ultérieurement à partir de la librairie d'ADNc d'un clone CD4<sup>+</sup> anti-toxine tétanique [4]. L'IL-10 présente une étroite homologie avec le produit d'un cadre de lecture ouverte du génome du virus d'Epstein-Barr (EBV), le BCRF1. Il est donc vraisemblable que le virus EBV ait capturé le gène de l'IL-10, ce qui lui aurait conféré l'avantage d'inhiber la riposte cellulaire de l'hôte. Sur ces bases, le BCRF1 a été rebaptisé IL-10 viral [4].

Au cours des derniers mois, il est apparu que les sources d'IL-10 sont en fait multiples (Tableau I) et que ses effets biologiques s'exercent sur différentes cibles cellulaires. Les cellules CD4<sup>+</sup> ne sont pas les seuls lymphocytes producteurs d'IL-10 puisque les lymphocytes B, et particulièrement les lymphocytes B CD5<sup>+</sup>, peuvent également en sécréter. Les cellules monocytaires et macrophagiques représentent également une importante source d'IL-10 [5]. L'IL-10 est aussi produite en dehors du système immunitaire, notamment par les kératinocytes et différentes cellules tumorales ([5, 6] et données personnelles). Les facteurs qui contrôlent la synthèse d'IL-10 *in vivo* sont encore mal connus. Chez la souris, nous avons montré récemment que l'IL-10 apparaît dans la circulation après injection d'un anticorps anti-CD3 activant les lymphocytes T et après administration de lipopolysaccharides bactériens (LPS : endotoxines des bactéries à Gram négatif) qui stimulent les macrophages et les lymphocytes B. Alors que la ciclosporine A bloque la libération d'IL-10 par les lymphocytes T, elle

Type cellulaire	Souris	Homme
Lymphocyte T	+	+
Lymphocyte B	+	+
Monocyte/ macrophage	+	+
Kératinocyte	+	+
Cellules tumorales	+	+

accroît de façon importante la production d'IL-10 induite par les LPS [7]. Cet effet différentiel de la ciclosporine est déjà apparent au niveau de l'ARN messager, ce qui suggère que les facteurs impliqués dans la régulation du gène de l'IL-10 varient d'un type cellulaire à l'autre.

Les propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de l'IL-10 sont liées essentiellement aux effets de cette cytokine sur les monocytes et les macrophages (figure 1). Bien que des données très récentes suggèrent que l'IL-10 puisse agir directement sur les lymphocytes T, l'inhibition de la production de cytokines TH1 (en particulier de l'IFN- $\gamma$ ) a surtout été observée dans des systèmes où l'activation lymphocytaire fait intervenir des monocytes ou des macrophages jouant le rôle de cellules présentatrices d'antigène [8]. L'IL-10 agirait donc indirectement sur les lymphocytes T en interférant avec les signaux d'activation délivrés aux lymphocytes T par les cellules présentatrices (l'inhibition de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II à la surface de ces cellules pourrait être un des mécanismes impliqués). Plusieurs autres fonctions des monocytes/macrophages sont inhibées par l'IL-10, notamment la synthèse de

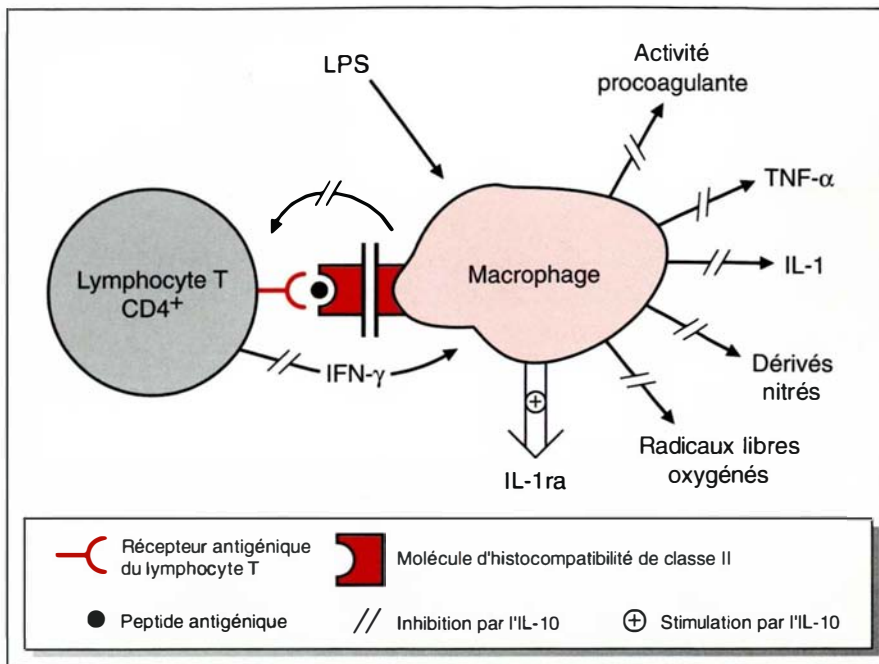


Figure 1. **Propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de l'IL-10.** L'IL-10 inhibe plusieurs fonctions essentielles des macrophages : (1) l'activation des lymphocytes CD4<sup>+</sup>, auxquels ils présentent les antigènes sous forme de peptides logés dans une molécule d'histocompatibilité de classe II ; (2) la sécrétion de cytokines « inflammatoires » (IL-1, TNF- $\alpha$ ) ; (3) la production de radicaux libres oxygénés et de dérivés nitrés ; (4) l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation, liée à l'expression membranaire de thromboplastine. IL-1 : interleukine 1 ; IL-1ra : antagoniste du récepteur de l'IL-1 ; LPS : lipopolysaccharide ; TNF : tumor necrosis factor ; IFN : interféron.

cytokines et la production de radicaux libres oxygénés et de dérivés nitrés induits par les LPS et/ou l'IFN- $\gamma$ . Parmi les cytokines d'origine monocytaire/macrophagique, certaines – comme le facteur de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ), l'IL-1 $\alpha$  – et l'IL-1 $\beta$  sont d'importants médiateurs des réponses inflammatoires alors que d'autres – comme le TGF- $\beta$  et l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1ra) – inhibent ces mêmes réactions. Si l'IL-10 bloque puissamment les médiateurs pro-inflammatoires, elle ne semble pas agir sur la production de TGF- $\beta$  et stimule même celle de l'IL-1ra [5]. Des différences dans les mécanismes contrôlant la dégradation des ARN messagers de ces cytokines pourraient être en cause. En effet, l'IL-10 inhibe l'accumulation des ARN messagers du TNF- $\alpha$ , de l'IL-1 $\alpha$ , de l'IL-1 $\beta$  sans modifier la transcription des gènes correspondants. Cette action post-transcriptionnelle de l'IL-10 nécessite une synthèse protéique et pourrait correspondre à l'induction d'une ribonucléase [9].

L'IL-10 est donc susceptible de jouer un rôle important dans le contrôle des réactions immunes et inflammatoires *in vivo*, en synergie avec d'autres médiateurs « suppresseurs » tels que le TGF- $\beta$ , la prostaglandine PGE2 et l'IL-1ra. Chez la souris, une production endogène d'IL-10 a été retrouvée dans différentes situations expérimentales associées à une inhibition des réponses lymphocytaires de type TH1 comme l'infection à *Trypanosoma cruzi* [10], le modèle murin de SIDA [11] et la maladie chronique du greffon contre l'hôte [12]. Les réactions d'hypersensibilité retardée et les situations pathologiques correspondantes (certaines maladies auto-immunes, rejet aigu d'allogreffe...) devraient être particulièrement sensibles aux effets de l'IL-10 exogène administrée à des fins thérapeutiques. Il en est de même du choc endotoxinique où l'IL-10 pourrait contrecarrer la cascade biologique induite par les lipopolysaccharides (LPS) bactériens de différentes manières : (1) par l'inhibition de la production de TNF-

$\alpha$  et d'IL-1 $\beta$  ; (2) par l'induction d'IL-1ra, dont le rôle protecteur a été démontré expérimentalement ; (3) par le blocage de la production de dérivés nitrés et de radicaux libres oxygénés ; et (4) par l'inhibition de l'activité procoagulante induite par les LPS à la surface des monocytes, comme le suggèrent des expériences réalisées dans notre laboratoire (Pradier *et al.*, soumis pour publication). Ces applications thérapeutiques potentielles de l'IL-10 sont en cours d'évaluation dans des modèles animaux. Nous venons ainsi de rapporter un effet protecteur de l'IL-10 recombinante dans un modèle de choc endotoxinique chez la souris [13].

A côté de ses effets inhibiteurs sur l'immunité à médiation cellulaire, l'IL-10 a une action stimulante sur d'autres cellules, notamment les lymphocytes B, dont elle induit la prolifération et la différenciation *in vitro* [8, 14]. Elle exerce sans doute des effets analogues *in vivo* puisque l'administration néonatale d'un anticorps anti-IL-10 chez la souris entraîne une nette diminution de la production des anticorps de type IgM et IgA [8]. L'IL-10 pourrait aussi jouer un rôle dans la tumorigénèse des lymphocytes B comme le suggèrent deux observations en pathologie humaine : la production d'IL-10 dans les lymphomes B associés au SIDA [15] et la présence de taux élevés d'IL-10 chez certains patients atteints de myélome multiple [16]. L'interleukine 10 apparaît donc comme un important médiateur endogène inhibant les réactions inflammatoires et les réactions immunes à médiation cellulaire tout en contribuant à la croissance des lymphocytes B. Elle se distingue des autres molécules immunosuppressives par son action préférentielle sur les cellules monocytaires. A cet égard, l'IL-10 pourrait s'avérer utile dans le traitement du rejet d'allogreffe et de certaines maladies auto-immunes, éventuellement en combinaison avec des médicaments ciblant les lymphocytes, comme la ciclosporine A. Toutefois, le développement thérapeutique de l'IL-10 devra tenir compte du risque d'induction de maladies lymphoprolifératives, qui pourrait limiter ses applications

#### TIRÉS A PART

M. Goldman.

## RÉFÉRENCES

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989 ; 7 : 145-74.
2. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets : doubt no more. *Immunol Today* 1991 ; 12 : 256-7.
3. Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, et al. Homology of cytokine synthesis inhibitor factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990 ; 248 : 1230-4.
4. Vieira P, de Waal Malefyt R, Dang MN, et al. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones : homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 1172-6.
5. De Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE. Interleukin-10. *Curr Op Immunol* 1992 ; 4 : 314-20.
6. Gotlieb W, Abrams J, Watson J, Velu T, Berck J, Martinez-Maza O. Presence of IL-10 in the ascites of patients with ovarian and other intra-abdominal cancers. *Cytokine* 1992 ; 4 : 385-90.
7. Durez P, Abramowicz D, Gérard C, et al. *In vivo* induction of interleukin-10 by anti-CD3 monoclonal antibody or bacterial lipopolysaccharide : differential modulation by cyclosporin A. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 551-5.
8. Howard M, O'Garra A, Ishida H, de Waal Malefyt R, de Vries J. Biological properties of interleukin-10. *J Clin Immunol* 1992 ; 12 : 239-47.
9. Bogdan C, Paik J, Vodovotz Y, Nathan C. Contrasting mechanisms for suppression of macrophage cytokine release by transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-10. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 23301-8.
10. Silva JS, Morrissey PJ, Grabstein KH, et al. Interleukin-10 and interferon- $\gamma$  regulation of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *J Exp Med* 1992 ; 175 : 169-74.
11. Grazzini RT, Makino M, Chattopadhyay SK, et al. CD4<sup>+</sup> subset regulation in viral infection. Preferential activation of TH2 cells during progression of retrovirus-induced immunodeficiency in mice. *J Immunol* 1992 ; 148 : 182-8.
12. De Wit D, Van Mechelen M, Zanin C, Doutelepoint JM, Velu T, Gérard C, Abramowicz D, Scheerlinck JP, De Batselier P, Urbain J, Leo O, Goldman M, Moser M. Preferential activation of TH2 cells in chronic graft-versus-host reaction. *J Immunol* 1993 ; 151 : 361-6.
13. Gérard C, Bruyns C, Marchant A, et al. Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993 ; 177 : 547-50.
14. Rousset F, Garcia E, Defrance T, et al. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 1890-3.
15. Émilie D, Toutou R, Raphael M, et al. *In vivo* production of interleukin-10 by malignant cells in AIDS lymphomas. *Eur J Immunol* 1992 ; 22 : 2937-42.
16. Merville P, Rousset F, Banchereau J, Klein B, Bataille R. Serum interleukin-10 in early stage multiple myeloma. *Lancet* 1992 ; 340 : 1544-5.

### Michel Goldman

Service d'immunologie, hôpital Erasme, université libre de Bruxelles, 808, route de Lenik, B-1070 Bruxelles, Belgique.

### Thierry Velu

Service de génétique médicale et IRIBHN, université libre de Bruxelles, Belgique.

## • COLLÈGE DE FRANCE •

11, place Marcellin-Berthelot, 75005 Paris

### CHAIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA PERCEPTION ET DE L'ACTION

Alain Berthoz, Professeur  
Année 1992-1993

Cours : dans la salle 6  
les jeudis 1<sup>er</sup> et 8 avril,  
6, 13 et 27 mai,  
3 et 10 juin 1993  
de 16 heures à 17 heures

### La perception du mouvement

Séminaires  
dans la salle 6

### Le problème de l'intégration sensori-motrice

- Jeudi 1<sup>er</sup> avril : 17 h  
W. SINGER, Institut Max Planck, Francfort  
Coherence as a principle of cortical function
- Jeudi 8 avril : 17 h  
C. BLAKEMORE, Université d'Oxford  
Integration and desintegration in visual perception
- Lundi 26 avril :  
9 h 30-10 h 30 / 11 h-12 h  
R. LLINAS, Université de New York  
The intrinsic organisation of motor control. Cognition as a sensory-guided oneiric state
- Jeudi 6 mai : 17 h  
A. GEORGOPOULOS, Université du Minnesota  
Neural mechanisms of motor cognitive processes
- Jeudi 13 mai : 17 h  
F. CLARAC, CNRS, Laboratoire des Neurosciences Fonctionnelles, Marseille  
Mécanismes sensori-moteurs au cours de la locomotion
- Jeudi 27 mai : 17 h  
J. DECETY, INSERM, Unité Vision et Motricité, Lyon  
Préparation, représentation et exécution du mouvement ont-elles les mêmes bases neurales ?
- Jeudi 3 juin : 17 h  
P. VIVIANI, Université de Genève  
Théories motrices de la perception
- Jeudi 10 juin : 17 h  
V. DIETS, Centre Suisse pour Paraplégiques, Université de Zürich  
Selection and interaction of afferent inputs during posture and locomotion

L'Administrateur du Collège de France  
André Miquel