

Interleukine 5

L'interleukine 5 (IL-5) est une glycoprotéine produite par les lymphocytes T activés. Elle délivre ses effets biologiques en se fixant sur des récepteurs de haute et basse affinités dont la structure moléculaire n'est pas encore définie. Chez la souris, elle induit la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et semble agir tout particulièrement sur la sous-population de cellules CD5⁺ impliquée dans la production d'anticorps de large spécificité et dans les phénomènes auto-immuns. Les effets de l'IL-5 sur les cellules B humaines sont beaucoup moins documentés. L'IL-5 favorise la réponse des cellules T et B à l'IL-2 en induisant la chaîne α du récepteur à l'IL-2. Ainsi, elle favorise la production des lymphocytes T cytotoxiques. Chez l'homme et la souris, l'IL-5 joue un rôle très important dans le développement et l'activation des granulocytes éosinophiles.

Jacques Banchereau

En 1982, Swain et Dutton décrivaient un facteur de croissance de la lignée lymphomateuse murine BCL1 et l'appelaient BCGFII (*B cell growth factor II*). Dans le même temps, le groupe de Takatsu décrivait un facteur (appelé TRF pour *T cell replacing factor*) capable d'induire la différenciation des cellules B spécifiques d'antigène et un facteur (dénommé KHF pour *killer helper factor*) capable d'augmenter la cytotoxicité des cellules T. L'équipe de Vitetta étudiait quant à elle un facteur (dénommé BCDF μ pour *B cell differentiation factor μ*) capable d'induire les cellules B activées par le lipopolysaccharide (LPS) à produire de l'IgM, alors que celle de Coffman identifiait une cytokine capable d'induire ces cellules à produire de l'IgA. Finalement, Sander-son *et al.* mettaient en évidence un facteur permettant la différenciation des éosinophiles à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse

et l'appelait EDF pour *eosinophil differentiation factor*. L'isolement, en 1986-1987, d'ADNc murin et humain codant pour le TRF, le facteur d'induction de la production d'IgA, et l'EDF a finalement permis de montrer que toutes les activités biologiques étaient dues à une même cytokine : l'interleukine 5 (IL-5) [1-4]. Des références bibliographiques complètes peuvent être obtenues dans les revues générales [5, 6].

Sources cellulaires de l'interleukine 5

L'IL-5 est une glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes T sous forme d'un dimère (*Tableau I*). L'IL-5 est plus particulièrement produite par les cellules CD4⁺ de type TH₂, sous-population de lymphocytes T CD4⁺ qui sécrètent de l'IL-4 et de l'IL-5 et qui favorisent les réponses anti-corps (pour discussion voir article sur IL-4). Après activation, les cellules spléniques de souris normales et les

ADRESSE

J. Banchereau : directeur du laboratoire de recherches immunologiques. Schering-Plough, 27, chemin des Peupliers, 69570 Dardilly, France.

Tableau I
PROPRIÉTÉS DE L'INTERLEUKINE 5

	Homme	Souris
Protéine précurseur ⁽¹⁾	134	133
Protéine sécrétée ⁽¹⁾	115	115
Sites de N-glycosylation	2	3
Taille du gène ⁽²⁾	3,2	6,7
Introns du gène	3	3
Localisation chromosomique du gène	5q31	11
Sources cellulaires	Cellules T	Cellules T Mastocytes
Récepteur (Kd)	?	4×10^{-10} M et 10^{-9} M

(1) : Acides aminés ; (2) : en kilobases ; Kd : constante de dissociation.

cellules mononucléées du sang humain (J. Abrams, communication personnelle) ne sécrètent que de faibles quantités d'IL-5. Toutefois, les cellules spléniques de souris infestées par les schistosomes sécrètent des quantités importantes d'IL-5 [7], résultat en accord avec l'expansion de la population de cellules TH₂ chez ces animaux parasités. Les mastocytes/basophiles peuvent aussi sécréter de l'IL-5 après pontage de leurs complexes Fcε RI/IgE par les allergènes.

Interleukine 5 et lymphocytes

• Ontogénie des cellules B

Suite à l'observation initiale selon laquelle des clones de cellules pro-B CD5⁺ dépendant de l'IL-3 prolifèrent en réponse à l'IL-5, des clones de cellules pro-B CD5⁺ dépendant uniquement de l'IL-5 ont été obtenus. Ces effets de l'IL-5 sur le développement des cellules B CD5⁺ ont été confirmés *in vivo* sur des souris irradiées, transplantées avec des cellules de la moelle osseuse infectées avec un rétrovirus recombinant exprimant le gène de l'IL-5. En effet, ces souris présentent une expansion de la population de cellules B CD5⁺ dans leur péritoine, alors que la population de cellules B n'exprimant pas le CD5 n'est pas affectée. Les cellules B CD5⁺ représentent une sous-population de cellules B qui produisent, en particulier, des anticorps polyspécifiques de faible affinité. Ces

anticorps représenteraient une première barrière naturelle contre les micro-organismes et permettraient aussi l'élimination des débris cellulaires. Les cellules B CD5⁺ sont considérées comme étant particulièrement impliquées dans les phénomènes auto-immuns ; de plus, les cellules de leucémie lymphoïde chronique expriment le CD5. Cependant on ne sait pas encore si l'IL-5 joue un rôle dans ces maladies.

• Activation, prolifération et différenciation des cellules B

Chez la souris, l'IL-5 est capable d'induire la prolifération polyclonale de cellules B de souris activées par le sulfate de dextran ou par les antigènes, les cellules B CD5⁺ étant particulièrement sensibles à ce facteur de croissance. En revanche, les cellules B humaines ne prolifèrent pas en réponse à l'IL-5.

Il est maintenant établi que l'IL-5 joue un rôle dans la différenciation des cellules B. En effet, l'IL-5 stimule la production polyclonale d'IgM et d'IgA par des cellules préactivées *in vivo* ou *in vitro* par le LPS. De plus, *in vitro*, la réponse spécifique d'antigène, primaire ou secondaire, est aussi stimulée par l'IL-5. Alors que l'IL-4 induit la commutation isotypique vers l'IgG1 et l'IgE, l'IL-5 stimule la production d'IgA en induisant la différenciation des cellules mémoires. La commutation isotypique vers l'IgA serait, quant à

elle, dépendante du TGFβ. IL-2 et IL-5 agissent en synergie pour induire la différenciation des cellules B. Cette synergie est due à l'induction du Tac/CD25* par l'IL-5 sur les cellules B. L'IL-5 semble capable d'induire la maturation des cellules B au repos en cellules sécrétrices d'immunoglobulines, ce qui démontrerait que prolifération et différenciation des cellules B ne sont pas nécessairement liées.

Chez l'homme, les effets différenciateurs de l'IL-5 ont été peu étudiés et l'induction de la production d'IgA nécessite la présence de cellules T.

• Lymphocytes T

En association avec l'IL-2, l'IL-5 est capable d'induire la maturation des thymocytes en cellules cytotoxiques. Cet effet serait lié à la capacité de l'IL-5 d'induire l'expression du Tac/CD25. Il ne semble pas que l'IL-5 puisse induire la prolifération des cellules T matures.

Interleukine 5 et éosinophiles

Les effets de l'IL-5 sur les granulocytes éosinophiles représentent certainement l'activité biologique la mieux caractérisée de cette cytokine et se retrouvent chez la souris et l'homme.

• Étude *in vitro*. L'addition d'IL-5 à des cultures de moelle osseuse induit spécifiquement la prolifération d'éosinophiles. Bien que l'IL-3 et le GM-CSF puissent induire la différenciation des éosinophiles, seule l'IL-5 est spécifique de la lignée éosinophile. L'IL-5 semble agir plutôt sur un précurseur éosinophile que sur un progéniteur hématopoïétique pluripotentiel. Les éosinophiles ainsi obtenus en culture sont matures, bien qu'ils ne présentent pas les structures cristallines retrouvées dans les éosinophiles circulants. Ils sont fonctionnels et capables de lyser des cellules tumorales recouvertes d'IgG et de tuer des schistosomules recouvertes d'anticorps.

L'IL-5 agit aussi sur les éosinophiles matures isolés à partir du sang. Elle agit alors comme agent chimiotactique des éosinophiles, prolonge

* Tac : chaîne α du récepteur à l'IL-2 ; CD25 : antigène 25.

RÉFÉRENCES

1. Kinashi T, Harada N, Severinson E, *et al.* Cloning of complementary DNA encoding T-cell replacing factor and identity with B-cell growth factor II. *Nature* 1986 ; 324 : 70-3.
2. Azuma C, Tanabe T, Konishi M, *et al.* Cloning of the cDNA for human T-cell replacing factor (interleukin 5) and comparison with the murine homologue. *Nucleic Acids Res* 1986 ; 14 : 9149-58.
3. Campbell HD, Tucker WQJ, Hort Y, *et al.* Molecular cloning nucleotide sequence and expression of the gene encoding human eosinophil differentiation factor (interleukin 5). *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 6629-33.
4. Yokota T, Coffman RL, Hagiwara H, *et al.* Isolation and characterization of lymphokine cDNA clones encoding mouse and human IgA enhancing factor and eosinophil colony-stimulating factor activities : relationship to interleukin 5. *Proc Natl Acad Sci* 1987 ; 84 : 7388-97.
5. Yokota T, Arai N, de Vries JE, *et al.* Molecular biology of interleukin 4 and interleukin 5 genes and biology of their products that stimulate B cells, T cells and hemopoietic cells. *Immunol Rev* 1988 ; 102 : 137-87.
6. Honjo T, Takatsu K. Interleukin 5. In : Sporn MB, Roberts AB, eds. *Peptide Growth Factors and Their Receptors I*. Berlin : Springer Verlag, 1990 : 609-32.
7. Sher A, Coffman RL, Hieny S, Scott P, Cheever AW. Interleukin 5 is required for the blood and tissue eosinophilia but not granuloma formation induced by infection with *Schistosoma mansoni*. *Proc Natl Acad Sci* 1990 ; 87 : 61-5.
8. Coffman RL, Seymour BW, Hudak S, Jackson J, Rennick D. Anti-interleukin 5 antibody inhibits helminth-induced eosinophilia in mice. *Science* 1989 ; 245 : 308-10.

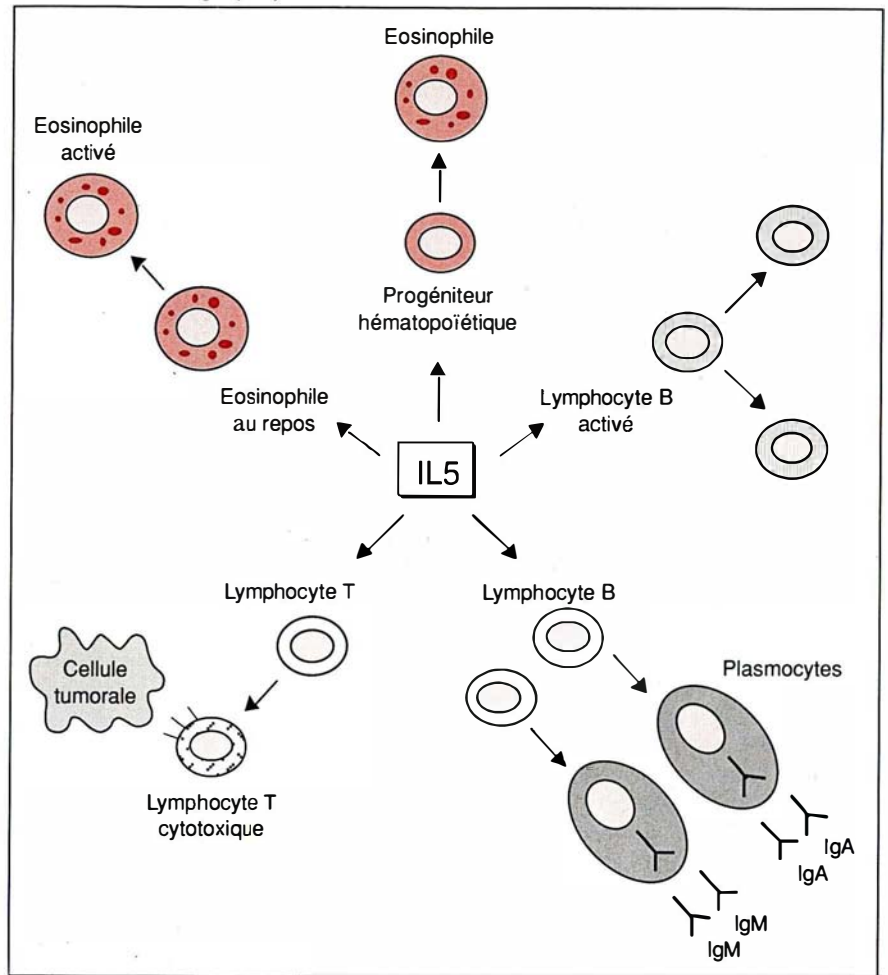


Figure 1. **Effets biologiques de l'interleukine 5.**

leur survie et stimule leurs propriétés cytotoxiques dépendantes d'anticorps et leur production d'anion superoxyde.

• **Études *in vivo*.** L'infestation de souris par des parasites nématodes induit une augmentation très importante des taux d'IgE circulant et une augmentation des granulocytes éosinophiles sanguins et tissulaires. L'administration, à ces animaux, d'anticorps anti-IL-5 neutralisant, bloque l'apparition des éosinophiles [8]. Des résultats comparables ont été observés chez les souris infestées par *Schistosoma mansoni*, l'agent de la bilharziose [7]. Toutefois, les anticorps anti-IL-5 n'empêchent pas la formation des granulomes hépatiques induits par les œufs de schistosomes et n'affectent pas le niveau d'infes-

tation parasitaire. Autre indication en faveur d'un rôle fondamental joué par l'IL-5 dans la production des éosinophiles *in vivo*, des souris irradiées, transplantées avec des cellules de la moelle osseuse infectées par un rétrovirus exprimant le gène de l'IL-5, présentent une hyperéosinophilie importante.

Chez l'homme, la présence d'IL-5 circulante a été observée dans différentes hyperéosinophilies dont celles induites par l'administration systémique d'IL-2 (J. Abrams, communication personnelle).

Récepteur de l'interleukine 5

A ce jour, toutes les études sur le récepteur de l'IL-5 ont été réalisées avec des cellules murines. Contraire-

ment au récepteur de l'IL-4, le récepteur de l'IL-5 est exprimé sur relativement peu de cellules (cellules B activées, éosinophiles). Comme pour l'IL-2, les cellules expriment un faible nombre (100-1 000) de récepteurs de forte affinité ($K_d = 4 \times 10^{-11}$ M) et un nombre plus important (quelques milliers) de récepteurs de faible affinité ($K_d = 10^{-9}$ M). Différents anticorps monoclonaux bloquant la fixation de l'IL-5 ont été obtenus qui reconnaissent des protéines différentes (46, 130 et 140 kDa). Il faudra donc attendre le clonage moléculaire de ces différentes protéines pour connaître la structure du récepteur de l'IL-5.

Conclusions et perspectives

L'IL-5 est donc une cytokine agissant sur un nombre relativement restreint de types cellulaires (par opposition à l'IL-4 ou à l'IL-6) (figure 1, p. 956). Son rôle *in vivo* dans la production des éosinophiles est particulièrement bien documenté. Les éosinophiles semblant jouer un rôle bénéfique dans la régression de certains cancers, on pourrait envisager l'administration locale d'IL-5 pour favoriser la régression de tumeurs. Dans ce contexte, l'absence de tumorigénicité de plasmocytomes exprimant l'IL-4 semble en partie liée à la présence d'éosinophiles au site d'administration des cellules tumorales. De plus, la stimulation, par l'IL-5, de la croissance des cellules T cytotoxiques pourrait participer à une action antitumorale.

La capacité des éosinophiles de tuer les helminthes *in vitro* suggère que ces cellules jouent un rôle important dans le contrôle du développement parasitaire. Ainsi, des études épidémiologiques sur la réinfestation d'enfants par *Schistosoma mansoni* et *haematobium* ont montré qu'un taux élevé d'éosinophiles circulants correspond à une résistance accrue à la réinfestation. Cependant, dans l'étude de Sher, le blocage par un anti-IL-5 de l'éosinophilie induite par les schistosomes ne s'accompagne pas d'une augmentation de l'infestation parasitaire [7]. Donc, si l'on peut anticiper que l'administration d'IL-5 induira une augmentation des éosinophiles, il n'est pas sûr que cela

permettra d'améliorer les états parasitaires.

A l'inverse, comme les éosinophiles semblent jouer un rôle délétère dans la pathologie asthmatique, on peut envisager que les antagonistes de l'IL-5 puissent jouer un rôle bénéfique dans cette maladie. Ainsi, les interférons pourraient s'avérer intéressants car ils bloquent le développement des éosinophiles dépendant de l'IL-5 (nos résultats non publiés). Dans un autre domaine, l'IL-5 pourrait s'avérer utile pour augmenter la production des IgA, en particulier au niveau des muqueuses et pourrait ainsi être utilisée comme adjuvant de certains vaccins. Il reste bien sûr à prouver toutes ces hypothèses par des études *in vivo* ■

Summary

Interleukin 5

Interleukin 5 (IL-5) is a glycoprotein produced by activated T cells. IL-5 binds to both high and low affinity receptors which molecular structures have not yet been determined. It induces proliferation and differentiation of murine B lymphocytes. It acts preferentially on the CD5⁺ B cell subpopulation involved in the production of polyspecific antibodies and in autoimmune responses. The effects of IL-5 on human B cells are much less well defined. IL-5 favours the response to IL-2 of T and B cells through induction of the α chain (Tac) of the IL-2 receptor. In particular this allows the generation of cytotoxic T cells. IL-5 is now recognized as playing a crucial role in the development and activation of both murine and human eosinophils.

TIRÉS A PART

J. Banchereau.