

Nouvel objectif thérapeutique pour diverses maladies

Immuno-régulation par les lymphocytes T régulateurs

Christoph T. Berger^a et Mike Recher^b

Universitätsspital, Basel

^a Medizinische Poliklinik und Translational Immunology, ^b Medizinische Poliklinik und Immunodeficiency Lab, Departement Biomedizin

Quintessence

- Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont essentiels au maintien de la tolérance immunologique à l'égard des tissus propres de l'organisme.
- Les maladies immunitaires et malignes sont associées à des modifications quantitatives ou qualitatives des Treg.
- Différents médicaments ou interventions immunologiques visant à moduler les Treg sont testés dans le cadre d'études cliniques ou sont déjà entrés dans la pratique clinique.
- Ainsi, les Treg sont des cibles thérapeutiques notamment dans le traitement de la maladie du greffon contre hôte, le diabète sucré de type I, les mélanomes ou des maladies auto-immunes.



Christoph T. Berger



Mike Recher

La tolérance protège de l'auto-immunité

L'auto-immunité peut être définie comme une perte de la tolérance immunitaire au «soi». En conséquence, les cellules immunitaires, plus particulièrement les lymphocytes T et/ou B, attaquent les tissus de leur propre organisme. Au cours du développement du système immunitaire dans le thymus (lymphocytes T) et dans la moelle osseuse (lymphocytes B), les lymphocytes identifiant les protéines du corps avec leurs récepteurs spécifiques de cellules T ou B sont éliminés afin d'éviter le déclenchement l'auto-immunité. Etant donné que cette «tolérance centrale» n'est pas absolue, circulent toutefois dans la périphérie du corps des cellules immunitaires qui peuvent freiner des lymphocytes réagissant excessivement ou erronément («tolérance périphérique»). Les représentants les plus caractéristiques en sont les lymphocytes T régulateurs – abrégés en Treg. Dans cet article, qui a pour objectif de fournir une vue d'ensemble, nous souhaitons exposer ce qu'un excès ou un déficit en Treg implique pour l'organisme et comment ces connaissances peuvent nous être utiles dans des domaines d'application cliniques potentiels de la



© Bmccarroll | Dreamstime.com

modulation des Treg, en hématologie, immunologie, oncologie et dans la médecine de transplantation.

Définition et historique des Treg

Dès les années 1970, des spéculations entouraient l'existence de cellules suppressives ayant la capacité de juguler les maladies auto-immunes dans les modèles animaux [1]. Cependant, devant l'impossibilité à identifier le type de cellules responsables de cette suppression à l'époque, est née une controverse durable concernant leur existence. Nous savons aujourd'hui que ces cellules suppressives – désormais appelées Treg – constituent un sous-groupe de lymphocytes T CD4+ auxiliaires (5 à 10% des lymphocytes T CD4+ dans le sang périphérique) [2]. L'identification des Treg se fait par cytométrie en flux à l'aide de l'expression des molécules superficielles CD4 et CD25 ainsi que du facteur de transcription nucléaire des «Forkhead box protein 3» (Foxp3). CD25 fait partie des récepteurs pour la cytokine interleukine 2 (IL-2). D'autres marqueurs courants permettant d'identifier les Treg – et constituant également des points d'at-

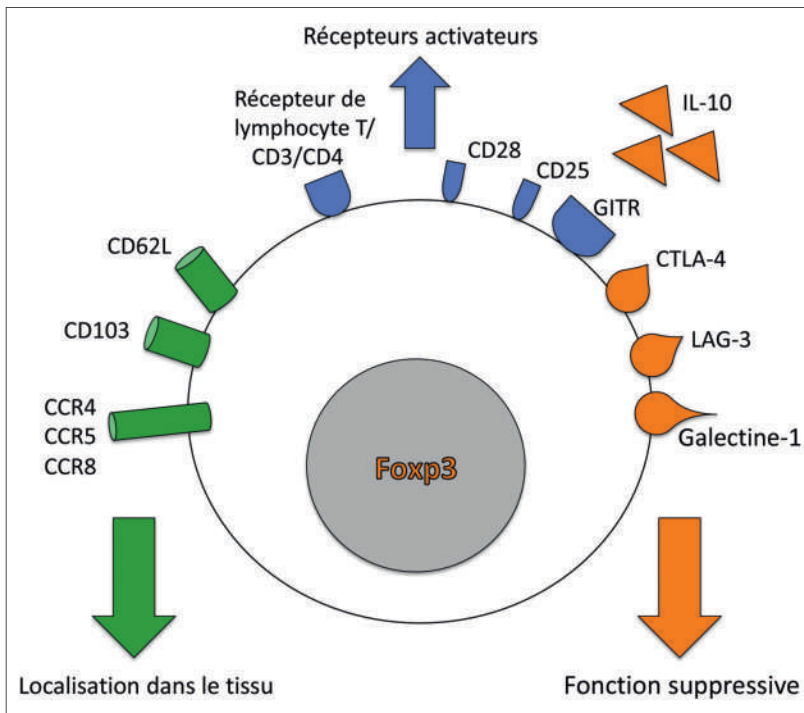


Figure 1: Représentation schématique d'un Treg avec récepteurs/protéines activateurs (bleu) et suppresseurs (orange) ainsi que récepteurs, qui guident la migration des Treg dans les tissus (vert) (adapté d'après Mottet C, Golshayan D. *Swiss Medical Weekly*, 2007;137:625–34).

Brève description des fonctions de certains récepteurs: **Foxp3**: facteur de transcription dans le noyau cellulaire. Sans Foxp3, aucun Treg ne se développe. Essentiel pour l'expression des récepteurs/cytokines spécifiques des Treg. **CD3**: traite les signaux activateurs via le récepteur cellulaire des Treg. **CD4**: interaction avec le CMH de classe II sur les cellules dendritiques. **CD25**: partie du récepteur IL-2, active les Treg. **CD28**: lie à CD80/CD86 sur les cellules dendritiques et active les Treg. **GITR**: fortement exprimé sur les Treg, essentiel pour l'expansion des Treg après activation. **CTLA-4**: lie CD80/CD86 sur les cellules dendritiques et inhibe l'activation des Treg. **CD62L**: sélectine, responsable du «homing» tissulaire des Treg. **IL-10**: cytokine, a un effet inhibiteur sur les cellules dendritiques et les monocytes. **CD127**: est fortement exprimé sur la plupart des cellules T CD4+, mais pas sur les Treg.

taque pharmacologique potentiels – sont présentés dans la figure 1. La mission principale des Treg, l'inhibition des lymphocytes T effecteurs (Teff), est assurée par contact cellule à cellule ainsi que par la sécrétion de cytokines à action immuno-régulatrice (IL-10 et *Transforming Growth Factor beta* [TGF-β]). En laboratoire (*in vitro*), cet effet suppressif peut être mesuré à l'aide de ce que l'on appelle des essais de prolifération. La présence de Treg inhibe alors la mitose des Teff activées *in vitro*. Les principales connaissances relatives à la pertinence *in vitro* des Treg proviennent toutefois d'un défaut génétique rare chez l'homme.

Déficit en Treg – lien avec l'auto-immunité

En 1982, Powell et al. ont décrit une famille au sein de laquelle, sur plusieurs générations, 17 garçons ont été atteints de diarrhée inflammatoire et d'auto-immunité (principalement diabète sucré de type 1 [DST1], souvent dès la première année de vie) et décédaient généralement au cours des premières années de vie [3]. Sur la base des symptômes et de la transmission manifestement récessive liée au chromosome X, la maladie a été appelée *IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, x-linked)*. Fait intéressant, les souris dites «scurfy», issues de la mutation spontanée du gène Foxp3, présentent des altérations quasi identiques en début de vie (de souris), et ceci également uniquement chez les souris mâles [4]. En 2001, il a été démontré que le gène responsable du phénotype «scurfy» – Foxp3 – est un facteur de transcription. Peu après, des mutations correspondantes ont également été découvertes dans les gènes Foxp3 de patients IPEX humains [5]. Par ailleurs, il a pu être démontré que Foxp3 est essentiel au développement

Tableau 1: Taux de Treg dans les maladies auto-immunes.

Maladie	Treg (dans le sang périphérique)	Réf.
IPEX	↓ – ↓↓↓	[6]
DST1	↓/=	[43]
MGcH aiguë	=	[44, 45]
MGcH chronique	↑/↓	[46, 47]
Immuno-thrombopénie	↓	[48]
Anémie aplasique	↓	[49]
Lupus érythémateux disséminé	=/↓	[50, 51]
Syndrome de Gougerot-Sjögren	=/↓	[52, 53]
Polyarthrite rhumatoïde	↓ (↑ dans le liquide synovial)	[54]
Sclérose en plaques	=	[55, 56]
Maladie intestinale inflammatoire	↓ (↑ dans les muqueuses)	[57, 58]
Vascularite cryoglobulinémique liée au VHC	↓	[59]

IPEX = Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, x-linked; DST1 = diabète sucré de type 1; MGcH = maladie du greffon contre hôte; VHC = virus de l'hépatite C.

des Treg. En effet, les patients IPEX ne présentent souvent pas ou très peu de Treg [6]. Ainsi, un lien causal a pu être établi pour la première fois entre les Treg et l'auto-immunité. Les patients IPEX présentent ostensiblement plus de lymphocytes B auto-réactifs que les individus sains. D'un point de vue mécanistique, il est tout à fait possible que l'auto-immunité liée au déficit de Treg soit partiellement médiée par les lymphocytes B auto-réactifs ou par des auto-anticorps [7]. Suite aux découvertes susnommées, d'innombrables études ont analysé la fréquence et la fonction des Treg chez les patients atteints de maladies auto-immunes. Dans ce contexte, il a été tenté – tout comme chez les modèles murins correspondants – d'établir un lien entre les Treg et plus particulièrement le DST1, le lupus érythémateux disséminé (LED) et la sclérose en plaques (SEP) [8]. Dans l'ensemble, ces études ont démontré qu'il n'existe pas de profil auto-immun universel concernant le nombre ou la fonction des Treg, mais qu'une réduction du nombre et/ou une altération de la fonction des Treg peut être observée dans certaines maladies auto-immunes. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 1. Soulignons que la question de la causalité entre les altérations et la pathogenèse demeure sans réponse, c'est-à-dire qu'il est également possible que des modifications secondaires soient induites par la maladie elle-même (ou le traitement immuno-modulateur).

Excès de Treg – inhibition de l'immunité anti-tumorale

Une réponse immunitaire aux tissus altérés a été constatée dans de nombreux cancers. A ce jour, ce phénomène a été particulièrement bien décrit dans le cas du mélanome. Des lymphocytes T spécifiques d'antigènes tumoraux ont pu être trouvés dans le sang de patients atteints de mélanome, et également dans la tumeur elle-même. Le transfert adoptif de lymphocytes T spécifiques aux antigènes tumoraux ayant proliféré *ex-vivo* a permis d'obtenir, chez une petite partie des patients présentant une évolution métastatique, des résultats étonnants [9]. Etant donné que l'action anti-tumorale du corps lui-même ne suffit quasiment jamais à la auto-guérison spontanée de cancers, des mécanismes immuno-régulateurs inhibant l'immunité anti-tumorale doivent être à l'œuvre dans les tissus tumoraux. Plusieurs études ont démontré que les Treg sont présents en nombre massivement augmenté dans le sang périphérique, dans la tumeur primaire et aussi dans les métastases de patients atteints d'un mélanome [10]. Etant donné que les Treg des tissus tumoraux sont fonctionnels (et

également efficaces pour juguler les T_H17), ils peuvent inhiber la réponse immunitaire dirigée contre la tumeur [10]. Cela semble pertinent sur le plan clinique, puisqu'un rapport Treg et T_H17 élevé dans les tissus tumoraux est associé à un pronostic plus défavorable [11–13]. A l'inverse, une déplétion de Treg dans les modèles animaux conduit à une défense spécifiquement anti-tumorale accrue, ce qui est accompagné d'une nette réduction de la tumeur [10, 14]. Dans l'ensemble, il semblerait qu'un «trop plein» de Treg soit néfaste pour les défenses du corps lui-même contre le cancer.

Interventions cliniques modulatrices de Treg

Il ressort de nos travaux réalisés jusqu'à présent qu'il existe différents domaines d'application thérapeutique pour une modulation des Treg. Alors que ces approches devraient cibler une augmentation ou une activation des Treg dans le cas de maladies auto-immunes et dans le domaine de la médecine de transplantation, c'est une déplétion des Treg qui devrait être visée dans les cancers, de manière à renforcer la réponse anti-tumorale. Idéalement, les cellules T_H17 auto-réactives ou spécifiques aux antigènes tumoraux doivent être préservées dans les deux cas. Dans la section suivante, nous souhaitons à présent exposer les stratégies appliquées jusqu'à présent pour modifier la fréquence ou la fonction des Treg de manière thérapeutique [15, 16].

Accroissement du nombre de Treg

Transfert adoptif de Treg

La perfusion de cellules immunitaires du corps lui-même, éventuellement modifiées *in vitro*, se multiplie dans la médecine moderne [17]. En Suisse aussi, il existe des «good manufacturing practice (GMP) facilities» dans les centres universitaires, qui constituent une condition préalable indispensable à la possibilité et à l'autorisation de mise en œuvre de ce type de traitements cellulaires. Au vu de la fonction essentielle des Treg dans le maintien de la tolérance, les espoirs reposent désormais sur un transfert adoptif de Treg qui serait en mesure de juguler une réaction immunitaire excessive médiée par les T_H17. Les recherches menées en immunologie de transplantation et dans le domaine des traitements de maladies auto-immunes étudient activement les processus déjà fonctionnels chez la souris [18]. Il reste encore plusieurs étapes critiques à franchir avant leur application dans la pratique clinique: (1) De grandes quantités de

Tableau 2: Utilisation thérapeutique de la modulation des Treg chez l'homme.

Intervention	Maladie	Effet	Références
Expansion des Treg			
Transfert adoptif	MGcH	Prévention MGcH, moins de récurrences de leucémie après transplantation.	[19, 22, 60]
	Transplantation d'organes solides (foie, reins)	Aucune étude publiée à ce jour.	n.d.
Faibles doses d'IL-2	DST1	Amélioration des taux de C-peptides.	[43]
	MGcH chronique	Augmentation des Treg, amélioration clinique chez 50% des patients.	[61–63]
	DST1	Augmentation des Treg, baisse du taux de C-peptides.	[29, 64]
Immunothérapie allergénique ([ITA], désensibilisation)	Vascularite liée au VHC	Augmentation des Treg, baisse des cryoglobulines et vascularite, pas d'augmentation de la virémie VHC.	[28]
	Allergies	Augmentation des Treg, réduction des mastocytes et de l'IgE.	[30, 65]
Déplétion des Treg			
Anti-CD25 (daclizumab)	Mélanome	Déplétion complète (99%) des Treg. Inhibe la réponse immunitaire antitumorale. Aucun effet sur la survie.	[33]
Immunotoxine anti-CD25	Mélanome	Réduction légère à bonne (51–71%) des Treg. Aucun effet sur la réponse immunitaire antitumorale.	[34, 66]
Dénileukine diftotox (protéine de fusion entre l'IL-2 et la toxine de diphtérie)	Mélanome, carcinome à cellules rénales	Légère réduction des Treg, influence variable sur la réponse antitumorale.	Analysé dans [10]
Modulation des Treg			
Anti-CTLA-4 (ipilimumab, Yervoy®)	Mélanome	Survie améliorée.	[35]

MGcH = maladie du greffon contre hôte; DST1 = diabète sucré de type 1; VHC = virus de l'hépatite C.

Treg sont nécessaires pour une efficacité *in vivo*, ce qui demande de puissants protocoles de prolifération de Treg *in vitro*. (2) La définition conventionnelle des Treg (CD4+, CD25+, Foxp3+) ne comprend pas uniquement des cellules à fonction suppressive, mais aussi des Teff récemment activés (reportez-vous à la section correspondante à la fin de cet article), ce qui peut être contre-productif. Ceci peut potentiellement être contourné par l'utilisation de Treg provenant du sang de cordon ombilical, qui ne contient pratiquement pas de Teff spécifiques à des antigènes [19]. (3) Des indications portent à croire que les Treg *in vivo* peuvent se transformer, dans un milieu pro-inflammatoire, en Teff, principalement en Teff producteurs d'interleukine 17 (IL-17), ce qui pourrait logiquement avoir un effet inverse [20].

La transfusion de Treg a entre-temps été testée dans les études cliniques, principalement pour l'indication de la maladie du greffon contre hôte (MGcH) [19, 21, 22]. Les receveurs de transplantations de cellules souches ont été traités avec des Treg isolés à partir du sang de cordon ombilical [22] ou par des nTreg non proliférés (dits «naturels») [19]. La transfusion de Treg n'a entraîné que peu d'effets secondaires et a permis de réduire la sévérité de la MGcH, mais pas

l'incidence globale de la MGcH. La première étude portant sur une transfusion de Treg dans le contexte de maladies auto-immunes a été réalisée auprès de 10 enfants avec un DST1 nouvellement diagnostiqué [23]. Quatre mois après la perfusion de nTreg, les enfants traités présentaient une production endogène d'insuline près de 2 fois supérieure et avaient besoin de 2 fois moins d'insuline. Fait intéressant, deux des patients traités par Treg ne nécessitaient aucune insuline, même presque un an plus tard. Ceci a été considéré comme une indication que la perfusion de Treg a possiblement ralenti la progression de la maladie (par exemple la destruction des cellules des îlots de Langerhans). Soulignons que le recours précoce à la transfusion de Treg (dans l'étude sur le diabète, en l'espace de 2 mois après le diagnostic) est sans doute essentiel à son efficacité. Cette hypothèse est étayée par les données issues du modèle animal, qui a pu démontrer une efficacité avant la destruction des cellules des îlots uniquement. Les résultats des études cliniques réalisées chez l'homme avec transfert adoptif de Treg sont exposés dans le tableau 2. A l'heure actuelle, plusieurs études complémentaires ont été enregistrées et recrutent actuellement des patients atteints de la MGcH, de DST1, ainsi que des trans-

plantés hépatiques et rénaux. Par conséquent, il est fort probable que nous entendrons parler plus souvent des traitements par Treg dans un futur proche [24].

Accroissement in vivo du nombre de Treg médié par cytokines

IL-2 est un facteur d'homéostasie et de croissance autologue de lymphocytes T, qui est libéré en grandes quantités par les lymphocytes T activés [25]. A doses élevées – activant les Teff –, l'IL-2 est utilisée depuis plusieurs années déjà dans le traitement du mélanome et du cancer du rein métastatique, dans l'espoir de renforcer l'immunité anti-tumorale [26]. Comme évoqué en introduction, l'IL-2 est également critique pour le développement et la survie des Treg, par liaison aux récepteurs CD25 particulièrement exprimés sur les Treg [27]. Ainsi, il a été tenté, avec de faibles doses d'IL-2, d'influencer les Treg de manière sélective. Chez des souris pré-diabétiques traitées par IL-2 a été démontrée une augmentation du nombre de Treg et une incidence réduite du diabète, sans que les lymphocytes T effecteurs (CD8+) soient activés au cours de ce processus [25]. Des effets similaires ont également été démontrés dans des modèles animaux de SEP (encéphalomyélite auto-immune expérimentale), de myasthénie grave et de rejet de greffe [25]. Chez l'homme, une étude ayant eu recours à de faibles doses d'IL-2 a obtenu de très bons résultats cliniques chez des patients atteints de vascularite cryoglobulinémique liée au virus de l'hépatite C (VHC). Le traitement a conduit à une augmentation significative des Treg sanguins et une augmentation minimale de la virémie VHC. La quantité de cryoglobulines a diminué chez la quasi-totalité des patients et une amélioration clinique de la vascularite a également été constatée chez pratiquement tous les patients [28]. Dans une étude de phase I-II, l'IL-2 faiblement dosée a également entraîné une augmentation des Treg chez les diabétiques; toutefois, le taux de C-peptides, un indice de la fonction résiduelle des îlots, a diminué, au moins initialement [29]. La sécurité d'un tel traitement est aujourd'hui étudiée dans de nombreuses autres maladies auto-immunes inflammatoires, notamment dans le LED, la polyarthrite rhumatoïde et des maladies intestinales inflammatoires chroniques.

Induction de Treg par traitement immunitaire spécifique (TIS) dans les allergies

Les réactions allergiques de type immédiat, dont les plus connues sont consécutives à des piqûres d'abeille ou de guêpe, peuvent être améliorées ou même tota-

lement abolies par TIS (plus connu sous le nom de «traitement de désensibilisation») par administration répétée de fortes doses d'allergènes [30]. Les mécanismes immunitaires responsables de cette amélioration sont multiples et ont seulement été identifiés au cours de ces dernières années [30]: le TIS induit, sur le long terme, une diminution des IgE spécifiques aux allergènes ainsi qu'une augmentation simultanée des IgG4 spécifiques aux allergènes. Sous TIS, le nombre de cellules effectrices des réactions allergiques de type immédiat, les mastocytes, diminue également dans la peau et les muqueuses. La prolifération des Treg producteurs de Foxp3+/IL-10 semble être un mécanisme essentiel activé de manière précoce après l'initiation du TIS [30]. Le TIS pourrait théoriquement aussi être testé comme modulateur de Treg pour des indications autres que les allergies.

Déplétion de Treg

Les Treg constituent un barrage à une réponse anti-tumorale puissante des lymphocytes T (voir ci-dessus). Chez le modèle murin, une déplétion de Treg par des anticorps monoclonaux anti-CD25 spécifiques a augmenté l'immunité anti-tumorale et la survie sans tumeur des souris [31]. Une dose unique d'*anticorps anti-CD25 humanisés* (daclizumab) (1 mg/kg) entraîne une déplétion des Treg chez l'homme pendant 4 semaines environ, accompagnée d'une normalisation du nombre et de la fonction des Treg après 8 semaines [32]. Etant donné que CD25 est également exprimé sur les Teff et que certains d'entre eux subissent également une déplétion du fait des anticorps monoclonaux, il a été choisi d'administrer une dose plus faible dans les études complémentaires chez l'homme afin de toucher préférentiellement les Treg exprimant fortement CD25 [33]. Ceci a en outre permis d'obtenir une déplétion quasi totale des Treg périphériques (99%) [33]. La réponse immunitaire à un vaccin anti-tumoral administré par la suite n'a toutefois pas été meilleure que celle constatée sans traitement, et aucun effet n'a été constaté sur la survie sans progression dans ce groupe de patients atteints de mélanome métastatique [33]. Le recours à une *immunotoxine anti-CD25* dans de petits groupes de cas s'est avéré quelque peu moins efficace en ce qui concerne la réduction des Treg (71%) [34]. Par conséquent, des traitements plus élaborés encore sont nécessaires pour inhiber de manière ciblée le compartiment Treg. L'un de ces traitements pourrait être celui par un *anticorps bloquant anti-CTLA-4* (*ipilimumab*), qui a pour effet de rallonger la durée de vie chez les patients présentant un mélanome métastatique [35]. Etant donné que l'activation de CTLA-4 induit l'effet immunosup-

presseur des Treg (fig. 1) [35], le mécanisme d'action semble passer partiellement par la suppression de la fonction des Treg. De ce fait, un traitement par ipilimumab peut entraîner des colites auto-immunes, similaires à celles chez les patients IPEX dont il est question dans l'introduction. En Suisse, l'ipilimumab est autorisé dans le traitement du mélanome métastatique sous le nom Yervoy®.

Dans l'ensemble, il existe différentes approches de réduction des Treg. Même lorsque celles-ci sont en mesure de réduire efficacement le nombre de Treg périphériques chez l'homme, elles ne connaissent pas encore un succès fulgurant dans la pratique clinique. Les études réalisées chez l'homme relatives à la modulation des Treg déjà publiées sont présentées dans le tableau 2.

Il n'y a pas toujours de Treg là où nous pensons les voir

La majorité des marqueurs Treg dont il a été question (fig. 1) (CD4+/CD25+ mais aussi Foxp3) ne sont pas spécifiques aux Treg humains, ils sont également présents sur les Teff. De même, Treg et Teff sont activés par le biais des mêmes molécules (récepteurs de lymphocytes T, protéines co-stimulatrices telles que CD28). Par conséquent, différencier les Treg des Teff est parfois difficile. Historiquement, la négligence de cette distinction a déjà eu des conséquences fatales. Chez la souris, un anticorps monoclonal contre la molécule co-stimulatrice CD28 des lymphocytes T (TGN1412) a principalement activé les Treg et a affaibli l'auto-immunité [36, 37]. Dans une étude de phase I menée chez l'homme, au cours de laquelle l'anticorps a été administré à des sujets sains, il a entraîné une activation non sélective des Teff avec pour conséquence une «tempête de cytokines» avec défaillance d'organes multiples entraînant le décès [38]. Parfois, des effets *in vivo* sont attribués à tort aux Treg. Chez la souris, la déplétion de la cytokine IL-2 des Treg par les anticorps monoclonaux entraîne une prolifération accrue de Teff *in vivo* [39], ce qui a longtemps été expliqué par une déplétion de Treg. En réalité, l'anticorps entraîne la formation de complexes immuns IL-2/anti-IL-2 d'une grande durée de vie, ce qui conduit à une bioactivité IL-2 massivement accrue et ainsi une activation Teff renforcée [39]. L'IL-2 agit également sur d'autres cellules immunitaires (notamment les lymphocytes «natural killer», ou NK), ce

qui explique que le mécanisme d'action des traitements modulateurs d'IL-2 est parfois difficile à appréhender [40].

Les hypothèses erronées issues de systèmes artificiels peuvent également constituer un obstacle. Ainsi, il existe une souris transgénique chez qui les cellules Foxp3+ expriment le récepteur de la diphtérie de manière sélective, qui, autrement, n'existe pas chez la souris. Cette astuce permet d'éliminer sélectivement les Treg chez la souris moyennant un traitement par toxine diphtérique [41]. Lorsque de telles souris, en situation de déplétion de Treg, sont infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (VCML), elles décèdent rapidement en raison d'une réaction immunitaire excessive [42]. Un résultat qui pourrait, théoriquement, bien s'expliquer par l'absence des Treg. Toutefois, les souris de type sauvage infectées par le VCML et traitées par la toxine diphtérique sont également décédées [42]. Étant donné que les Treg de type sauvage n'expriment pas le récepteur diphtérique, ils ne peuvent pas se trouver en situation de déplétion chez la souris de type sauvage. Dans ce modèle Treg largement répandu peuvent également survenir des effets immunologiques non liés à une déplétion de Treg mais liés à une immuno-modulation dépendante des récepteurs par le biais de la toxine diphtérique. La transposition à l'homme des résultats Treg ainsi obtenus doit par conséquent être faite avec prudence.

Dans l'ensemble, nous pouvons conclure que la régulation des réponses immunitaires est très complexe et que les Treg n'en constituent qu'une partie (bien qu'absolument essentielle). Tout comme le clinicien doit penser à divers diagnostics différentiels devant une constellation de symptômes, nous devons évaluer de manière critique différents modèles mécanistiques pour expliquer les effets de manipulations immunologiques.

Remerciements

Nous remercions le Prof. Lukas Jeker pour sa relecture critique du manuscrit.

Financement / Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun financement ni conflit d'intérêts en rapport avec cet article. CTB [PZ00P3-148000] et MR [PP00P3-144863] sont soutenus par le Fonds National Suisse (FNS).

Références

La liste complète des références numérotées est consultable sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Prof. Mike Recher
FMH Innere Medizin und
Allergologie/Klinische
Immunologie
Leiter Immundefizienz
Sprechstunde
Medizinische Poliklinik
Forschungsgruppenleiter
Immunodeficiency Lab
Departement Biomedizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[mike.recher\[at\]usb.ch](mailto:mike.recher[at]usb.ch)

Immunregulation durch regulatorische T-Zellen

Immuno-régulation par les lymphocytes T régulateurs

Literatur / Références

1. Waldmann, T.A., et al., Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. *Ann Intern Med*, 1978. 88(2): p. 226–38.
2. Maloy, K.J. and F. Powrie, Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol*, 2001. 2(9): p. 816–22.
3. Powell, B.R., N.R. Buist, and P. Stenzel, An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr*, 1982. 100(5): p. 731–7.
4. Brunkow, M.E., et al., Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*, 2001. 27(1): p. 68–73.
5. Wildin, R.S., et al., X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*, 2001. 27(1): p. 18–20.
6. Torgerson, T.R. and H.D. Ochs, Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 120(4): p. 744–50; quiz 751–2.
7. Kinnunen, T., et al., Accumulation of peripheral autoreactive B cells in the absence of functional human regulatory T cells. *Blood*, 2013. 121(9): p. 1595–603.
8. Costantino, C.M., C.M. Baecher-Allan, and D.A. Hafler, Human regulatory T cells and autoimmunity. *Eur J Immunol*, 2008. 38(4): p. 921–4.
9. Rosenberg, S.A., Raising the bar: the curative potential of human cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2012. 4(127): p. 127ps8.
10. Jacobs, J.F., et al., Regulatory T cells in melanoma: the final hurdle towards effective immunotherapy? *Lancet Oncol*, 2012. 13(1): p. e32–42.
11. Curiel, T.J., et al., Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med*, 2004. 10(9): p. 942–9.
12. Knol, A.C., et al., Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3+ T-cell subpopulations in metastatic melanoma. *Exp Dermatol*, 2011. 20(5): p. 430–4.
13. Quezada, S.A., et al., CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. *J Clin Invest*, 2006. 116(7): p. 1935–45.
14. Onizuka, S., et al., Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res*, 1999. 59(13): p. 3128–33.
15. Riley, J.L., C.H. June, and B.R. Blazar, Human T regulatory cell therapy: take a billion or so and call me in the morning. *Immununity*, 2009. 30(5): p. 656–65.
16. Singer, B.D., L.S. King, and F.R. D'Alessio, Regulatory T cells as immunotherapy. *Front Immunol*, 2014. 5: p. 46.
17. Yee, C., The use of endogenous T cells for adoptive transfer. *Immunol Rev*, 2014. 257(1): p. 250–63.
18. Miyara, M., K. Wing, and S. Sakaguchi, Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+ regulatory T-cell activation and expansion. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(4): p. 749–55; quiz 756–7.
19. Di Ianni, M., et al., Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood*, 2011. 117(14): p. 3921–8.
20. Sugiyama, D., et al., Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(44): p. 17945–50.
21. Trzonkowski, P., et al., First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human ex vivo expanded CD4+CD25+CD127– T regulatory cells. *Clin Immunol*, 2009. 133(1): p. 22–6.
22. Brunstein, C.G., et al., Infusion of ex vivo expanded T regulatory cells in adults transplanted with umbilical cord blood: safety profile and detection kinetics. *Blood*, 2011. 117(3): p. 1061–70.
23. Marek-Trzonkowska, N., et al., Administration of CD4+CD25+highCD127– regulatory T cells preserves beta-cell function in type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*, 2012. 35(9): p. 1817–20.
24. Leslie, M., Regulatory T Cells Get Their Chance to Shine. *Science*, 2011. 332: p. 1020.
25. Shevach, E.M., Application of IL-2 therapy to target T regulatory cell function. *Trends Immunol*, 2012. 33(12): p. 626–32.
26. Rosenberg, S.A. and M.T. Lotze, Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2-activated lymphocytes. *Annu Rev Immunol*, 1986. 4: p. 681–709.
27. Liston, A. and D.H. Gray, Homeostatic control of regulatory T cell diversity. *Nat Rev Immunol*, 2014. 14(3): p. 154–65.
28. Saadoun, D., et al., Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*, 2011. 365(22): p. 2067–77.
29. Hartemann, A., et al., Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013. 1(4): p. 295–305.

30. Ozdemir, C., et al., Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011. 107(5): p. 381–92.
31. Gallimore, A. and S. Sakaguchi, Regulation of tumour immunity by CD25+ T cells. *Immunology*, 2002. 107(1): p. 5–9.
32. Golovina, T.N. and R.H. Vonderheide, Regulatory T cells: overcoming suppression of T-cell immunity. *Cancer J*, 2010. 16(4): p. 342–7.
33. Jacobs, J.F., et al., Dendritic cell vaccination in combination with anti-CD25 monoclonal antibody treatment: a phase I/II study in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(20): p. 5067–78.
34. Powell, D.J., Jr., et al., Administration of a CD25-directed immunotoxin, LMB-2, to patients with metastatic melanoma induces a selective partial reduction in regulatory T cells in vivo. *J Immunol*, 2007. 179(7): p. 4919–28.
35. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 711–23.
36. Beyersdorf, N., et al., Selective targeting of regulatory T cells with CD28 superagonists allows effective therapy of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*, 2005. 202(3): p. 445–55.
37. Lin, C.H. and T. Hunig, Efficient expansion of regulatory T cells in vitro and in vivo with a CD28 superagonist. *Eur J Immunol*, 2003. 33(3): p. 626–38.
38. Suntharalingam, G., et al., Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*, 2006. 355(10): p. 1018–28.
39. Boyman, O., et al., Selective stimulation of T cell subsets with antibody-cytokine immune complexes. *Science*, 2006. 311(5769): p. 1924–7.
40. Boyman, O. and J. Sprent, The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2012. 12(3): p. 180–90.
41. Lahl, K., et al., Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med*, 2007. 204(1): p. 57–63.
42. Christiaansen, A.F., P.M. Boggiatto, and S.M. Varga, Limitations of Foxp3(+) Treg depletion following viral infection in DREG mice. *J Immunol Methods*, 2014. 406: p. 58–65.
43. Marek-Trzonkowska, N., et al., Clinical application of regulatory T cells in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2013. 14(5): p. 322–32.
44. Meignin, V., et al., Numbers of Foxp3-expressing CD4+CD25high T cells do not correlate with the establishment of long-term tolerance after allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol*, 2005. 33(8): p. 894–900.
45. Sanchez, J., et al., Kinetic of regulatory CD25high and activated CD134+ (OX40) T lymphocytes during acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*, 2004. 126(5): p. 697–703.
46. Clark, F.J., et al., Chronic graft-versus-host disease is associated with increased numbers of peripheral blood CD4+CD25high regulatory T cells. *Blood*, 2004. 103(6): p. 2410–6.
47. Zorn, E., et al., Reduced frequency of FOXP3+ CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 2005. 106(8): p. 2903–11.
48. Liu, B., et al., Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*, 2007. 78(2): p. 139–43.
49. Shi, J., et al., Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia. *Blood*, 2012. 120(8): p. 1624–32.
50. Lee, H.Y., et al., Altered frequency and migration capacity of CD4+CD25+ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. 47(6): p. 789–94.
51. Zhang, B., et al., Clinical significance of increased CD4+CD25–Foxp3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(7): p. 1037–40.
52. Miyara, M., et al., Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2005. 175(12): p. 8392–400.
53. Banica, L., et al., Quantification and molecular characterization of regulatory T cells in connective tissue diseases. *Autoimmunity*, 2009. 42(1): p. 41–9.
54. van Amelsfort, J.M., et al., CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(9): p. 2775–85.
55. Venken, K., et al., Secondary progressive in contrast to relapsing-remitting multiple sclerosis patients show a normal CD4+CD25+ regulatory T-cell function and FOXP3 expression. *J Neurosci Res*, 2006. 83(8): p. 1432–46.
56. Putheti, P., et al., Circulating CD4+CD25+ T regulatory cells are not altered in multiple sclerosis and unaffected by disease-modulating drugs. *J Clin Immunol*, 2004. 24(2): p. 155–61.
57. Wang, Y., et al., Expression of CD4+ forkhead box P3 (FOXP3)+ regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*, 2011. 12(4): p. 286–94.
58. Eastaff-Leung, N., et al., Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol*, 2010. 30(1): p. 80–9.
59. Boyer, O., et al., CD4+CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood*, 2004. 103(9): p. 3428–30.
60. Martelli, M.F., et al., HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood*, 2014. 124(4): p. 638–44.
61. Kennedy-Nasser, A.A., et al., Ultra low-dose IL-2 for GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation mediates expansion of regulatory T cells without diminishing antiviral and antileukemic activity. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(8): p. 2215–25.
62. Matsuoka, K., et al., Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease. *Sci Transl Med*, 2013. 5(179): p. 179ra43.
63. Koreth, J., et al., Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 2011. 365(22): p. 2055–66.
64. Long, S.A., et al., Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments Tregs yet transiently impairs beta-cell function. *Diabetes*, 2012. 61(9): p. 2340–8.
65. Bohle, B., et al., Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 120(3): p. 707–13.
66. Powell, D.J., Jr., et al., Partial reduction of human FOXP3+ CD4 T cells in vivo after CD25-directed recombinant immunotoxin administration. *J Immunother*, 2008. 31(2): p. 189–98.