



HAL
open science

Barrière hémato-encéphalique et immunité

Po Couraud

► **To cite this version:**

Po Couraud. Barrière hémato-encéphalique et immunité. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1992, 23 (3), pp.325-329. hal-00902090

HAL Id: hal-00902090

<https://hal.science/hal-00902090v1>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

from the B-G subregion of the chicken histocompatibility (B) complex. *Immunogenetics* 27, 102-109

Guillemot F, Billault A, Pourquie D, Béhar G, Chaussé AM, Zoroob R, Kreibich G, Auffray C (1988) A molecular map of the major histocompatibility complex of the chicken: class II β genes are closely linked to the class I genes and to the nucleolar organizer. *EMBO J* 7, 2775-2785

Guillemot F, Billault A, Auffray C (1989) Physical linkage of a guanine nucleotide-binding protein-related gene to the chicken major histocompatibility complex, 1989. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 4595-4598

Miller MM, Goto R, Young S, Liu J, Hardy J (1990) Antigens similar to major histocompatibility complex B-G are expressed in the intestinal epithelium in the chicken. *Immunogenetics* 32, 45-50

Schat KA (1987) Marek's disease: a model for protection against herpesvirus-induced tumors. *Cancer Surv* 6, 1-38

Schat KA, Chen CLH, Calnek BW, Char D (1991) Transformation of T-lymphocyte subsets by Marek's disease herpes virus. *J Virol* 65, 1408-1413

Settnes OP (1982) Marek's disease a common naturally herpesvirus-induced lymphoma of the chicken. *Nord Veterinaermed (suppl II)* 34, 11-130

Barrière hémato-encéphalique et immunité. PO Couraud (UPR CNRS 0415, ICGM, 22 rue Méchain, 75014 Paris, France)

La présence de la barrière hémato-encéphalique ainsi que l'absence de système lymphatique dans le cerveau ont longtemps fait penser que le cerveau était totalement isolé du système immunitaire. C'est ainsi, par exemple, que l'expression d'antigènes d'histocompatibilité par des cellules du cerveau est beaucoup plus faible qu'en périphérie : niveau d'expression très faible des antigènes de classe I, quasi nulle des antigènes de classe II. Pourtant, des données récentes ont bouleversé notre conception de l'élaboration d'une réponse immunitaire au niveau du système nerveux central, notamment

quant à la contribution des astrocytes et des cellules endothéliales microvasculaires.

La barrière hémato-encéphalique (BHE)

Structure de la BHE

La BHE est située à l'interface sang-espace extracellulaire cérébral. Elle est formée par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux qui se distinguent des autres capillaires de l'organisme par plusieurs caractéristiques morphologiques : la présence de jonctions intercellulaires étanches (ou serrées), à l'image de certains épithéliums; la très faible activité du transfert vésiculaire; l'absence de canaux transendothéliaux; le contact étroit avec les prolongements astrocytaires. Les capillaires cérébraux comportent une seule couche de cellules endothéliales, reposant sur une matrice extra-cellulaire (ou lame basale), entourées d'une couche astrocytaire quasi-ininterrompue formant une *glia limitans*, (Goldstein et Betz, 1986). D'autres cellules sont localisées autour des capillaires : les cellules microgliales périvasculaires, très proches antigéniquement des monocytes (Mallat *et al*, 1991), et les péricytes, cellules contractiles dont la fonction n'a pas été clairement établie. En outre, plusieurs données morphologiques sont en faveur d'une innervation centrale (en particulier noradrénergique et sérotoninergique) des capillaires cérébraux (Kalaria et Harik, 1989).

Perméabilité de la BHE

Transport et polarité. Un grand nombre de travaux portant sur la BHE se sont orientés vers la description des mécanismes de transport d'éléments nutritifs à travers cette barrière qu'est la BHE pour les molécules hydrophiles. Plusieurs systèmes de transport ont été décrits pour les substances métaboliques tels que hexoses, acides aminés et précurseurs des acides nucléiques (Goldstein et Betz, 1986). Ces études ont ainsi permis d'établir que les cellules endothéliales cérébrales sont polarisées, la distribution asymétrique de ces transporteurs étant imposée par la présence des jonctions étanches, véritables barrières de diffusion des protéines membranaires. Quant à la perméabilité de la BHE aux molécules hydrophobes, qui diffusent aisément à travers la bicouche lipidique membranaire, elle est limitée par la présence de la protéine P (ou «*multi-drug resistance protein, mdr*») qui fonctionne comme une pompe refulant les molécules hydrophobes

dans la lumière vasculaire (Cordon-Cardo *et al*, 1989).

Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux se comportent en outre comme une barrière enzymatique à la diffusion de neurotransmetteurs aminés, ou de leurs précurseurs immédiats; en effet, des enzymes du métabolisme de la dopamine et de la noradrénaline présents dans ces cellules dégradent ces neurotransmetteurs en des formes qui ne peuvent atteindre le cerveau.

Contrôle hormonal. La plupart des études visant à identifier des récepteurs d'hormones ou neurotransmetteurs au niveau de la BHE ont été réalisées sur des préparations de capillaires cérébraux isolés. Plusieurs récepteurs hormonaux ont été ainsi mis en évidence : récepteurs α -, β -adrénergiques, muscariniques, histaminiques, récepteurs de la sérotonine, du VIP, de l'angiotensine II, de l'insuline, de la transferrine, soit par liaison de ligands radiomarqués, soit par mesure de seconds messagers en réponse à ces différentes hormones (Peroutka *et al*, 1980).

L'existence d'un contrôle de la perméabilité de la BHE par innervation centrale a été fortement suggérée par des études *in vivo* montrant que la stimulation du locus coeruleus riche en neurones noradrénergiques entraîne une diminution du débit sanguin cérébral et l'augmentation de la perméabilité de la BHE à l'eau (Kalara et Harik, 1989).

Formation de la BHE

Le BHE n'existe pas au cours des phases précoces du développement embryonnaire : elle semble être mise en place progressivement, par des mécanismes encore mal connus, et n'être fonctionnelle que peu avant la naissance (Risau et Wolburg, 1990).

Au cours d'expériences de greffe de tissu cérébral et musculaire de caille dans des embryons de poulet, Stewart et Wiley (1981) ont décrit l'apparition de propriétés caractéristiques de la BHE dans des capillaires, originaires de l'intestin de poulet, colonisant le greffon cérébral de caille; à l'inverse, des capillaires cérébraux de l'hôte perdaient les propriétés de BHE au cours de l'envahissement d'un greffon musculaire. Depuis, Janzer et Raff (1987) ont précisé avec élégance ces résultats en montrant que des astrocytes peuvent induire des cellules endothéliales périphériques à former des jonctions serrées, caractéristiques de la BHE. D'autres ré-

sultats étayent cette conclusion, qui montrent que des astrocytomes (C6) cocultivés avec une lignée de cellules endothéliales cérébrales ayant perdu certains marqueurs enzymatiques de la BHE (γ -glutamyl transférase) sont capables d'induire l'expression de ces marqueurs (DeBault et Cancilla, 1980).

Ainsi, les astrocytes, dont on connaît par ailleurs le rôle essentiel au cours du développement embryonnaire neuronal ou dans le contrôle de l'homéostasie cérébrale, participent également directement à l'induction et au maintien de la BHE, même s'il reste à préciser les bases moléculaires de ce processus.

Système nerveux central et immunité

Malgré la présence de la BHE qui confère au cerveau un statut particulier par rapport au système immunitaire, l'existence d'un trafic lymphocytaire à l'intérieur du parenchyme cérébral, vraisemblablement très faible dans des conditions physiologiques normales, a été fortement suggérée. En outre, on connaît plusieurs situations pathologiques caractérisées par une inflammation du tissu cérébral : la plus connue, la sclérose en plaque, est une maladie démyélinisante du système nerveux central, à composante auto-immune, dont l'évolution repose sur la participation de plusieurs types cellulaires cérébraux. L'étude de cette maladie bénéficie de l'existence de plusieurs modèles expérimentaux, parmi lesquels l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), induite par immunisation de rongeurs contre la protéine majoritaire de la myéline (la protéine basique de myéline).

Microglie

Les cellules microgliales (parmi lesquelles on distingue les cellules ramifiées, majoritaires dans le cerveau mature, les cellules améboïdes, surtout présentes dans le cerveau embryonnaire ou après une lésion cérébrale, et les cellules périvasculaires) sont les macrophages du cerveau (Mallat *et al*, 1991). Ce sont probablement les principales cellules sécrétrices de cytokines du système nerveux central (IL-1, IL-6, TNF α) (Giulian *et al*, 1986). En outre, l'expression des molécules d'histocompatibilité est inductible par l'IFN γ sur ces cellules qui, à l'instar des macrophages périphériques, peuvent présenter un antigène à des cellules T activées, aussi bien dans un contexte d'histocompatibilité de classe II que de classe I (Frei *et al*, 1987).

Astrocytes

Il a été observé plus récemment que les astrocytes montrent également les caractéristiques de cellules présentatrices d'antigènes (Fontana *et al*, 1984). Comme sur les cellules microgliales, l'expression de molécules d'histocompatibilité de classe II (ainsi que de la protéine d'adhérence ICAM-1 susceptible d'interagir avec l'intégrine lymphocytaire LFA-1) est inductible par l'IFN γ , bien que les voies de régulation de cette expression semblent différentes sur les 2 types cellulaires. *In situ*, des études immunohistochimiques ont démontré la présence d'astrocytes reconnus par des anticorps anti-classe II au niveau des lésions cérébrales observées au cours d'une sclérose en plaque. Dans l'EAE, la susceptibilité génétique de certaines souches de rat seulement à développer la maladie a pu être corrélée à la capacité des astrocytes de cette souche à exprimer des molécules de classe II (Massa *et al*, 1987). On notera toutefois que l'incapacité de ces cellules à stimuler des lymphocytes T naïfs (Sedgwick *et al*, 1991) suggère leur implication comme cellules présentatrices d'antigènes au cours du développement de l'inflammation dans le parenchyme cérébral plutôt qu'à un stade d'initiation de la maladie.

Les astrocytes sont en outre capables de sécréter un grand nombre de facteurs immunorégulateurs, tels que interleukines (IL-1, IL-6), prostaglandines, leucotriènes et facteurs de croissance, comme le TGF β à activité immunosuppressive, M-CSF et GM-CSF actifs sur les macrophages cérébraux (Fontana *et al*, 1987; Théry *et al*, 1990). Ils sont aussi la cible de nombreux neurotransmetteurs ainsi que de molécules comme l'IL-1, l'endothéline, ou l'oxyde nitrique, sécrétés par les cellules endothéliales microvasculaires ou microgliales (Merrill, 1987; Marin *et al*, 1991). L'ensemble de ces facteurs contribue ainsi à créer un réseau d'interactions cellulaires entre d'une part les astrocytes et d'autre part les lymphocytes infiltrés, les neurones, les cellules microgliales et endothéliales.

Cellules endothéliales

Présentation antigénique. Les cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux occupent une position stratégique à la frontière entre le parenchyme cérébral et les cellules immunocompétentes circulantes. Pourtant, leur rôle au cours de réactions inflammatoires dans le système nerveux central est moins bien décrit à ce

jour que celui des astrocytes ou des cellules microgliales. *In situ*, elles pourraient exprimer les molécules de classe II dans certaines conditions pathologiques (EAE). *In vitro*, des cellules en culture primaire présentent l'antigène à des cellules T activées (MacCarron *et al*, 1985; Male *et al*, 1987); cependant, ce rôle a été récemment contesté (Risau *et al*, 1990).

L'une des raisons du retard accumulé dans la connaissance du rôle immunitaire des cellules endothéliales cérébrales par rapport aux astrocytes est certainement la difficulté rencontrée, lors de la mise en culture *in vitro* de ces cellules, pour préserver leur phénotype différencié, caractéristique de la BHE.

Un modèle d'étude approprié nous est apparu constitué par des cellules endothéliales de capillaires cérébraux bovins (BBEC) supportant une quinzaine de passages avant sénescence et caractérisées par immunohistochimie comme une population cellulaire homogène. Ces cellules continuent à former *in vitro* de nombreuses jonctions étanches (Durieu-Trautmann *et al*, 1991). Après avoir démontré la présence de récepteurs β -adrénergiques des catécholamines sur ces cellules (sous-types β 1- et β 2-adrénergiques), nous avons observé une stimulation par les catécholamines de l'expression des molécules d'histocompatibilité de classe II induite par l'IFN γ . De manière assez inattendue, le mécanisme impliqué semble indépendant de l'accumulation intracellulaire d'AMPc couplée au récepteurs β -adrénergiques (Coutinho *et al*, 1991). Plus récemment, nous avons montré que l'expression des molécules d'histocompatibilité de classe I est également stimulée par les catécholamines et que la régulation de ces 2 protéines se situe au niveau transcriptionnel (Bourdoulous *et al*, en préparation). Ces données, qui s'opposent à certains résultats obtenus sur des cultures primaires murines (une inhibition par les catécholamines de l'expression des molécules de classe II, médiée par l'AMPc), pourraient suggérer l'existence d'une spécificité d'espèce dans la régulation de l'expression des molécules d'histocompatibilité sur les cellules endothéliales cérébrales.

Interaction avec les lymphocytes T. Les mécanismes d'adhérence des lymphocytes T sur l'endothélium cérébral n'impliquent vraisemblablement pas que l'interaction entre les molécules d'histocompatibilité sur la cellule endothéliale et le complexe protéique lymphocytaire

formé par le récepteur de l'antigène et la molécule CD4. De fait, il apparaît que des cellules T activées peuvent traverser par diapédèse (migration transcellulaire) l'endothélium cérébral, et pénétrer ainsi dans le parenchyme cérébral, selon un mécanisme encore mal connu mais qui pourrait être indépendant de la présentation antigénique (Wekerle *et al*, 1991). On peut ainsi supposer, d'après des études réalisées sur des cellules endothéliales périphériques, que les protéines d'adhérence ICAM-1 et VCAM-1, qui lient les intégrines lymphocytaires LFA-1 et VLA-4 respectivement, ou la protéine ELAM-1, une sélectine liant certaines structures glycosylées, dont l'expression sur les cellules endothéliales est régulable par plusieurs cytokines, pourraient être impliquées dans l'interaction lymphocyte / endothélium cérébral. De plus, rien ne permet d'exclure l'existence de protéines d'adhérence spécifique à l'endothélium cérébral, comme c'est le cas pour certains tissus périphériques particuliers.

Conclusion

La BHE, bien que limitant les échanges entre le sang circulant et le cerveau, n'interdit pas totalement le développement de réponses immunes ou auto-immunes intracérébrales. Bien plus, il apparaît même que les cellules qui la constituent, cellules endothéliales microvasculaires et astrocytes, participent directement à l'activation lymphocytaire. Une appréciation du rôle de la BHE dans des maladies comme la sclérose en plaques ou les atteintes cérébrales du SIDA résultera d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les interactions entre lymphocytes ou macrophages, astrocytes et cellules endothéliales.

Références

- DeBault LE, Cancilla PA (1980) Gamma-glutamyl transpeptidase isolated brain endothelial cells: induction by glial cells *in vitro*. *Science* 207, 653-655
- Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR (1989) Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 695-698
- Coutinho GC, Durieu-Trautmann O, Strosberg AD, Couraud PO (1991) Catecholamines stimulate the IFN- γ -induced class II MHC expression on bovine capillary endothelial cells. *J Immunol* (sous presse)
- Durieu-Trautmann O, Foignant N, Strosberg AD, Couraud PO (1991) Coexpression of β 1- and β 2-adrenergic receptors on bovine brain capillary endothelial cells in culture. *J Neurochim* 56, 775-781
- Fontana A, Fierz W, Wekerle H (1984) Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T cell lines. *Nature* 307, 273-276
- Fontana A, Bodmer S, Frei K (1987) Immunoregulatory factors secreted by astrocytes and glioblastoma cells. *Lymphokines* 14, 91-121
- Frei K, Siepl C, Groscurth P *et al* (1987) Antigen presentation and tumor cytotoxicity by interferon- γ -treated microglial cells. *Eur J Immunol* 17, 1271-1278
- Giulian D, Baker TJ, Shih LN, Lachman LB (1986) Interleukin-1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 164, 594-604
- Goldstein GW, Betz AL (1986) The blood-brain barrier. *Sci Am* 255, 70-79
- Janzer RC, Raff MC (1987) Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 325, 253-257
- Kalaria RN, Harik SI (1989) Evidence for innervation of cerebral microvessels by locus ceruleus noradrenergic neurons. In: *Neurotransmission and cerebrovascular function I* (Seylaz J, MacKenzie ET, eds) Elsevier Amsterdam, 191-194
- MacCarron RM, Kempski O, Spatz M, MacFarlin DE (1985) Presentation of myelin basic protein by murine cerebral vascular endothelial cells. *J Immunol* 134, 3100-3103
- Male DK, Pryce G, Hughes CCW (1987) Antigen presentation in brain: MHC induction on brain endothelium and astrocytes compared. *Immunology* 60, 453-459
- Mallat M, Chamak B, Théry C (1991) Les macrophages cérébraux : rôle dans les remaniements morphologiques et la dégénérescence des neurones. *Med Sci* 8, 768-774
- Marin P, Delumeau JC, Durieu-Trautmann O, Le Nguyen D, Prémont J, Strosberg AD, Couraud PO (1991) *J Neurochem* 56, 1270-1275

- Massa PT, ter Meulen V, Fontana A (1987) Hyperinducibility of la antigen on astrocytes correlates with strain-specific susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 4219-4223
- Merrill JE (1987) Macrogliia: neural cells responsive to lymphokines and growth factors. *Immunol Today* 8, 146-150
- Peroutka SJ, Moskowitz MA, Reinhardt JF, Snyder SH (1980) Neurotransmitter receptor binding in bovine cerebral microvessels. *Science* 208, 610-612
- Risau W, Wolburg H (1990) Development of blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 13, 174-178
- Risau W, Engelhardt B, Wekerle H (1990) Immune function of the blood-brain barrier: incomplete presentation of protein (auto-) antigens by rat brain microvascular endothelium *in vitro*. *J Cell Biol* 110, 1757-1766
- Sedgwick JD, Mößner R, Schwender S, ter Meulen V (1991) MHC-expressing nonhematopoietic astroglial cells prime only CD8+ T lymphocytes: astroglial cells as perpetuators but not initiators of CD4+ T cell responses in the CNS. *J Exp Med* 173, 1235-1246
- Stewart PA, Wiley MJ (1981) Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells. *Dev Biol* 84, 183-192
- Théry C, Hétier E, Evrard C, Mallat M (1990) Expression of macrophage colony stimulating factor gene in the mouse brain during development. *J Neurosci Res* 26, 129-133
- Wekerle H, Engelhardt B, Risau W, Meyermann R (1991) Interaction of T lymphocytes with cerebral endothelial cells *in vitro*. *Brain Pathology* 1, 107-114

Les cellules endothéliales humaines activées par l'interféron gamma, par l'interleukine-1 et le TNF inhibent la répliation de *Toxoplasma gondii*. IH Dimier, JP Woodman, DT Bout (Unité de recherche université-INRA d'immunologie-parasitaire, UFR des sciences pharmaceutiques de Tours et INRA, Laboratoire de pathologie infectieuse et immunologie, 37380 Nouzilly, France)

Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire intracellulaire obligatoire qui peut envahir et se répliquer dans la plupart des cellules de mammifères. L'infection toxoplasmique est fréquente chez l'homme; généralement asymptomatique chez les sujets sains, la toxoplasmose peut cependant revêtir une forme clinique sévère chez 2 catégories d'individus : le sujet immunodéprimé et le fœtus contaminé par l'intermédiaire de sa mère.

Les cellules endothéliales constituent l'interface entre le sang et les tissus environnants. De part cette situation stratégique, elles jouent plusieurs rôles clés dans le développement des réponses immunitaires. Ainsi, lors d'une toxoplasmose congénitale, l'infection des cellules endothéliales tapissant les vaisseaux sanguins est probablement la voie majeure de transmission materno-foetale de *Toxoplasma gondii*.

Il a été démontré que certains types cellulaires comme les macrophages et les fibroblastes, après activation par l'interféron gamma, sont capables d'inhiber la répliation du parasite. Dans cette étude, nous avons pu démontrer en premier lieu que les cellules endothéliales de cordons ombilicaux humains préincubées avec de l'interféron gamma recombinant humain induisent selon un effet de dose dépendance un fort degré d'inhibition de la répliation intracellulaire des tachyzoïtes de *Toxoplasma gondii*. Cependant, le mécanisme par lequel les cellules endothéliales de cordon inhibent la multiplication du parasite reste à déterminer. En effet, l'inhibition est liée à des mécanismes différents de ceux observés chez les macrophages murins (production d'oxyde d'azote par oxydation de L-arginine) et de ceux observés chez les fibroblastes humains (induction enzymatique provoquant une dégradation du tryptophane, acide aminé essentiel pour la survie du toxoplasme).

En second lieu, nous avons pu démontrer par des expériences similaires d'activation que les cellules endothéliales de cordons ombilicaux humains préincubées avec de l'interleukine-1 recombinante humaine seule ou du TNF recombinant humain seul n'inhibent pas la répliation du protozoaire, alors qu'une forte inhibition est observée lorsque les cellules endothéliales sont préincubées simultanément avec de l'interleukine-1 et du TNF.

À la vue de ces résultats, nous nous proposons dans un proche avenir de préciser le mé-