



HAL
open science

Les cellules immunes résidentes du tissu adipeux

A. Zakaroff-Girard, C. Belles, F. Umuhzoza, J. Fontaine, A. Bouloumié

► **To cite this version:**

A. Zakaroff-Girard, C. Belles, F. Umuhzoza, J. Fontaine, A. Bouloumié. Les cellules immunes résidentes du tissu adipeux. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2019, 13, pp.331 - 334. 10.1016/S1957-2557(19)30092-6 . hal-03487996

HAL Id: hal-03487996

<https://hal.science/hal-03487996v1>

Submitted on 20 Jul 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Les cellules immunes résidentes du tissu adipeux

Adipose tissue-resident immune cells

A. Zakaroff-Girard, C. Belles,
F. Umuhoza, J. Fontaine, A. Bouloumié
Equipe 1, Institut des maladies métaboliques
et cardiovasculaires, INSERM UMR1048,
CHU Rangueil, Toulouse, France.

Résumé

Les études menées ces dernières années ont remis en cause la vision traditionnelle du système immunitaire et ont permis de caractériser des populations immunes résidentes dans les dépôts adipeux mettant en lumière : 1) le rôle de barrière immunitaire de ces tissus ; 2) la contribution du système immunitaire tissulaire dans le maintien d'une homéostasie métabolique locale et systémique ; 3) les altérations des interrelations métabolisme/immunité dans des contextes pathologiques et avec le vieillissement. Cette revue décrit les données récentes sur les macrophages et lymphocytes résidents dans les dépôts adipeux.

Mots-clés : Adipocytes – macrophages – lymphocytes – métabolisme – vieillissement – obésité.

Summary

Studies conducted in recent years have challenged the traditional view of the immune system with the characterization of resident immune populations in adipose depots highlighting: 1) the role of immune barrier of these tissues; 2) the contribution of the tissue immune system in the maintenance of local and systemic metabolic homeostasis; 3) alterations of the inter-relationships between metabolism and immunity in pathological contexts and with aging. This review describes recent data on resident macrophages and lymphocytes in adipose tissue.

Key-words: Adipocytes – macrophages – lymphocytes – metabolism – aging – obesity.

Correspondance

Anne Bouloumié
Institut des maladies métaboliques et
cardiovasculaires
Batiment L4
CHU Rangueil
1, av. Jean Poulhès
BP 84225
31432 Toulouse cedex 4
anne.bouloumie@inserm.fr

© 2019 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

Le tissu adipeux (TA) joue des rôles clés dans la physiologie des mammifères. Il est la source majeure d'énergie dans des situations de jeûne et d'exercice physique prolongé par sa capacité à libérer des acides gras à partir des triglycérides mis en réserve dans les adipocytes. Il est générateur de chaleur, fonction essentielle pour maintenir la température corporelle lors d'une exposition au froid. Enfin, le TA est un organe endocrine qui module à distance *via* la production des adipokines de nombreuses fonctions, dont l'immunité. Les

liens entre TA et système immunitaire ne sont pas surprenants lorsque l'on considère que la réponse immunitaire est un processus biologique fortement dépendant d'un apport énergétique suffisant et adapté. Ainsi, la malnutrition est liée à une susceptibilité accrue aux maladies infectieuses. Alors que de nombreuses études ont montré que la dérégulation entre cellules immunes et métabolisme dans le contexte d'obésité (génétique, ou induite par un régime riche en graisse), d'une dysbiose intestinale et de la métabolomique associée, contribue au développement de la résistance à l'insuline et du diabète de

Quelques nouvelles pistes de la biologie métabolique

type 2, des études récentes mettent en lumière les cellules immunes résidentes dans le TA, leurs interactions avec les adipocytes et leurs rôles dans l'homéostasie tissulaire et la défense immunitaire.

Les cellules immunes résidentes

- Les caractéristiques des cellules immunes résidentes tissulaires sont :
1) un maintien sur des temps longs avec peu ou pas de re-circulation et une capacité d'auto-renouvellement ;

- 2) leur abondance dans les tissus de barrière immunitaire ;
- 3) leur capacité à percevoir des signaux de stress, des produits microbiens, des cytokines et des alarmines ;
- 4) une production rapide de facteurs antimicrobiens et de facteurs protecteurs tissulaires.

- Ces populations immunes résidentes expriment des empreintes moléculaires et fonctionnelles spécifiques au tissu dans lequel elles résident [1]. Dans le TA, elles sont constituées d'un ensemble de cellules de l'immunité innée et adaptative, dont les macrophages, les lymphocytes T mémoire impliqués dans les réponses secondaires aux pathogènes, les lymphocytes T régulateurs (Treg), acteurs clés de la tolérance immunitaire, des cellules T « non conventionnelles », telles que des lymphocytes T « *natural killer* » invariants (iNKT) qui reconnaissent des antigènes lipidiques et glycolipidiques présentés par la molécule CD1d de type CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) 1, des cellules T invariées associées aux muqueuses (MAIT) activées par des intermédiaires bactériens de biosynthèse de la riboflavine présentés par la molécule MR1 du CMH 1 non classique, ainsi que des cellules T $\gamma\delta$. Enfin, est présente également la famille des cellules lymphoïdes innées (ILCs) qui représentent un groupe hétérogène de cellules dépourvues de récepteurs spécifiques aux antigènes, avec les ILC1 impliquées dans la réponse cytotoxique aux pathogènes et aux tumeurs, et les ILC2 dans les réponses contre les parasites et les allergènes (figure 1).

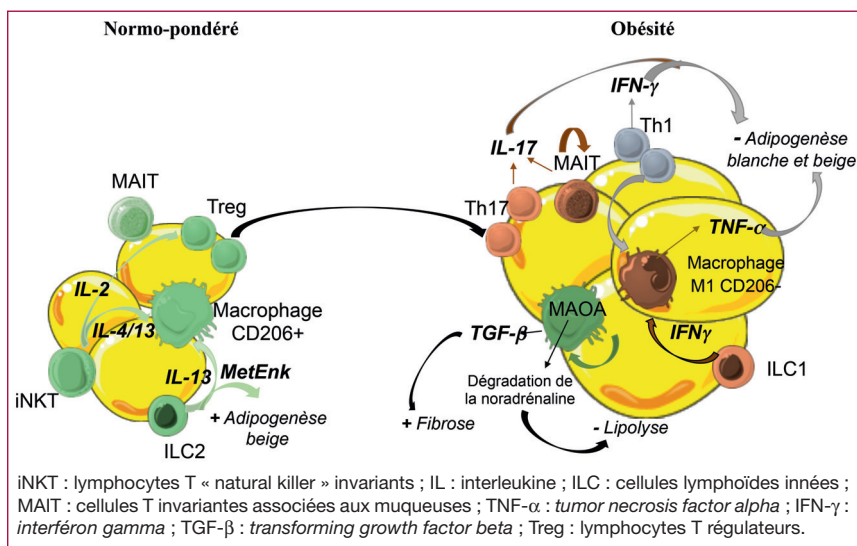


Figure 1. Les cellules immunes résidentes dans les dépôts adipeux

Les cellules immunes résidentes dans les tissu adipeux sont représentées par les macrophages résidents CD206 positif, les T régulateurs qui exercent via leur production cytokinique un effet immunosuppresseur, les iNKT qui via leur production d'IL2 contribuent à l'homéostasie des T regs et leur production d'IL4/13 au maintien d'un phénotype de type M2 des macrophages résidents, des ILC2 qui via leur production d'IL13 interagissent avec les macrophages résidents et via la production de Met-enképhaline et d'IL13 stimulent l'adipogenèse et la fonction beige/brune. En condition d'obésité, des cellules effectrices de type Th17 et Th1, ainsi que des macrophages M1 CD206 négatifs et les ILC1 s'accumulent. Les cellules MAIT montrent une activité de prolifération forte ainsi qu'une production d'IL17. Les productions de TNF- α , IL17 et IFN- γ exercent un effet négatif sur l'adipogenèse blanche et beige et l'IFN- γ promeut le phénotype pro-inflammatoire M1 macrophagique. Les macrophages résidents prolifèrent et leur production de TGF- β favorise le développement de la fibrose. Via la monoamine oxydase de type A (MAOA), ils dégradent les catécholamines exerçant ainsi un frein négatif sur la lipolyse adipocytaire.

Les cellules immunes résidentes des dépôts adipeux et la défense immunitaire

Les TA viscéraux, l'omentum, et les dépôts mésentériques de l'intestin, sont particulièrement riches en cellules immunitaires regroupées dans des agrégats ou *Milky spots* (MS). Des agrégats similaires, décrits comme des clusters lymphoïdes associés au gras (*fat-associated lymphoid clusters*, FALC) sont retrouvés dans les TA péricardique et médiastinal, ainsi que dans le dépôt mésentérique. Ces structures en interrelation avec les adipocytes seraient le centre de contrôle de l'immunité péritonéale en collectant les antigènes et pathogènes présents dans la cavité péritonéale et en générant des réponses immunes [2]. Les cellules immunes des dépôts adipeux sous-cutanés se trouvent entre les adipocytes, plus généralement proches

des vaisseaux sanguins, et pourraient participer à la réponse à des infections cutanées [3]. En addition à ces réponses rapides, les lymphocytes T mémoires résidents dans les TA viscéraux et sous-cutanés, assurent le déploiement de réponses effectrices secondaires lors d'un rappel infectieux [4]. Ainsi, les cellules immunes résidentes des TA jouent un rôle actif dans la défense immunitaire. Cependant, dans des contextes

Les points essentiels

- Les dépôts adipeux contiennent des cellules immunes résidentes peu ou pas circulantes.
- Elles présentent des empreintes tissulaires métaboliques, phénotypiques, et fonctionnelles.
- Elles participent à l'homéostasie métabolique et à la défense immunitaire.

d'infection chronique (virus de l'immuno-déficience humaine [VIH], tuberculose), les TA peuvent constituer un réservoir de la persistance virale ou bactérienne qui pourrait être favorisée par la présence de cellules T immunosuppressives [5].

L'immunométabolisme

La balance entre glycolyse et phosphorylation oxydative est déterminante pour la survie, la prolifération, différenciation et fonctions effectrices des cellules immunes. Les cellules immunes résidentes présentent des préférences métaboliques distinctes des cellules circulantes. Schématiquement, l'oxydation des acides gras est la voie majeure utilisée par les cellules immunes à vie longue, alors que les cellules immunes effectrices à vie courte montrent un métabolisme glycolytique [6]. Dans le TA, les T régulateurs sont caractérisés par une forte expression du facteur de transcription PPAR- γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) [7] et les lymphocytes T mémoires ont des capacités élevées de transport des acides gras [4] par rapport à leurs homologues sanguins. Les cellules immunes résidentes participent à des échanges métaboliques avec le stroma tissulaire. Les macrophages résidents du TA prennent en charge des exosomes contenant des triglycérides issus des adipocytes et les catabolisent, cette fonction étant déterminante pour leur phénotype [8]. Les cellules immunes résidentes régulent le métabolisme adipocytaire. Les macrophages résidents des TA bruns et sous-cutanés contribueraient à la synthèse locale des catécholamines, principaux stimuli prolipolytiques et activateurs de la fonction thermogénique brune et beige [9]. Cependant, ces effets n'ont pas été confirmés [10], et des effets inverses ont été décrits avec une contribution des macrophages à la dégradation des catécholamines via la monoamine oxydase A conduisant un effet antilipolytique [11] et un effet inhibiteur de l'adipogenèse et du phénotype brun/beige [12]. À l'inverse, les T régulateurs exerceraient des effets pro-lipolytiques et favoriseraient la fonction

thermogénique brune/beige [13]. Enfin, la stimulation des lymphocytes T mémoire du TA dans un contexte infectieux impacte également le métabolisme lipidique adipocytaire [4].

Impact de conditions métaboliques perturbées

- Les conditions d'homéostasie perturbées, telles que l'obésité et l'exposition au froid chez la souris, modulent les phénotypes et nombres des cellules immunes des TAs conduisant schématiquement à l'établissement d'un microenvironnement : 1) pro-inflammatoire délétère pour la sensibilité à l'insuline dans un contexte d'obésité, ou 2) anti-inflammatoire dans les dépôts sous-cutanés et bruns et bénéfique pour la sensibilité à l'insuline dans un contexte d'adaptation au froid. Ainsi, l'obésité est caractérisée par une accumulation dans les TAs de cellules immunes effectrices de type Th1 et Th17 et des macrophages recrutés de type M1 [14], une prolifération locale des macrophages résidents [15] associée avec une diminution des Tregs, des iNKT et des ILC2 [16] alors que les ILC1 sont augmentés [17] et les MAITs présentent une forte prolifération et un profil IL-17 [18]. Des mécanismes autonomes aux Tregs impliquant l'inhibition de la petite GTPase Rab4b avec l'obésité contribueraient à leur acquisition d'un phénotype effecteur Th17 [19] (voir figure 1).
- Cette dynamique cellulaire apparaît spécifique au TA. En effet, la fréquence des cellules MAIT et NK diminue dans le compartiment sanguin avec l'obésité [18, 20], alors que celle des ILC2 augmente au niveau pulmonaire où

elles pourraient jouer un rôle délétère dans l'exacerbation de l'asthme [21]. Des échanges cellulaires inter-tissus/compartiments et/ou des impacts différentiels des changements métaboliques pourraient être à l'origine de ces observations. En effet, l'accumulation de lipides dans les cellules NK circulantes avec l'obésité conduit à une paralysie de leur métabolisme cellulaire, baisse leur fréquence dans la circulation, et réduit leur efficacité à détruire les cellules tumorales [20]. Enfin, il est à noter que certaines composantes de cette dynamique ne sont pas retrouvées chez l'homme. Par exemple, la fréquence des T régulateurs dans le TA humain est faible par rapport au TA murin [22] et l'impact de l'obésité sur cette population est controversé [23, 24].

Le vieillissement

Le vieillissement s'accompagne d'altérations métaboliques, mais également de perturbations dans le système immunitaire. Indépendamment de l'état d'adiposité, le vieillissement chez la souris est associé avec une expansion des cellules T $\gamma\delta$ [25] et T régulateurs [7], et une diminution du nombre de cellules iNKT et ILC2 des TAs. Les cellules T $\gamma\delta$, par la production d'IL17A, contribueraient à l'expansion des T régulateurs via un relai cellules stromales-IL33 [25]. Les T régulateurs seraient des contributeurs à la résistance à l'insuline liée à l'âge [7]. Chez l'homme, peu de données sont disponibles.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Conclusion

Les données de ces dernières années mettent en lumière le rôle clé des cellules immunes résidentes dans les dépôts adipeux dans le maintien de l'homéostasie locale et systémique, mais également dans la défense immunitaire. Les recherches futures permettront de mieux définir les réseaux cellulaires et moléculaires complexes intra-tissulaire et inter-tissulaire mis en jeu, les déterminants de leurs dynamiques en situation d'homéostasie métabolique et/ou immunitaire altérée, et leurs conséquences physiopathologiques.

Quelques nouvelles pistes de la biologie métabolique

Références

- [1] Fan X, Rudensky AY. Hallmarks of tissue-resident lymphocytes. *Cell* 2016; 164:1198-211.
- [2] Meza-Perez S, Randall TD. Immunological functions of the omentum. *Trends Immunol* 2017; 38:526-36.
- [3] Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science* 2015; 347:67-71.
- [4] Han SJ, Glatman Zaretsky A, Andrade-Oliveira V, et al. White adipose tissue is a reservoir for memory T cells and promotes protective memory responses to infection. *Immunity* 2017; 47:1154-68.e6.
- [5] Damouche A, Pourcher G, Pourcher V, et al. High proportion of PD-1-expressing CD4⁺ T cells in adipose tissue constitutes an immunomodulatory microenvironment that may support HIV persistence. *Eur J Immunol* 2017; 47, 2113-23.
- [6] Richter FC, Obba S, Simon AK. Local exchange of metabolites shapes immunity. *Immunology* 2018; 155:309-19.
- [7] Bapat SP, Myoung Suh J, Fang S, et al. Depletion of fat-resident T_{reg} cells prevents age-associated insulin resistance. *Nature* 2015; 528:137-41.
- [8] Flaherty SE 3rd, Grijalva A, Xu X, et al. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes. *Science* 2019; 363:989-93.
- [9] Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell* 2014; 157:1292-308.
- [10] Fischer K, Ruiz HH, Jhun K, et al. Alternatively activated macrophages do not synthesize catecholamines or contribute to adipose tissue adaptive thermogenesis. *Nat Med* 2017; 23:623-30.
- [11] Camell CD, Sander J, Spadaro O, et al. Inflammasome-driven catecholamine catabolism in macrophages blunts lipolysis during ageing. *Nature* 2017; 550:119-23.
- [12] Igarashi Y, Nawaz A, Kado T, et al. Partial depletion of CD206-positive M2-like macrophages induces proliferation of beige progenitors and enhances browning after cold stimulation. *Sci Rep* 2018; 8:14567.
- [13] Kalin S, Becker M, Ott VB, et al. A Stat6/Pten axis links regulatory T cells with adipose tissue function. *Cell Metab* 2017; 26:475-92.e7.
- [14] Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* 2018; 155:407-17.
- [15] Muir LA, Kiridena S, Griffin C, et al. Frontline Science: Rapid adipose tissue expansion triggers unique proliferation and lipid accumulation profiles in adipose tissue macrophages. *J Leukoc Biol* 2018; 103:615-28.
- [16] Benezech C, Jackson-Jones LH. ILC2 orchestration of local immune function in adipose tissue. *Front Immunol* 2019; 10:171.
- [17] Mori T, Suzuki-Yamazaki N, Takaki S. Lnk/Sh2b3 regulates adipose inflammation and glucose tolerance through Group 1 ILCs. *Cell Rep* 2018; 24:1830-41.
- [18] Magalhaes I, Pingris K, Poitou C, et al. Mucosal-associated invariant T cell alterations in obese and type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2015; 125:1752-62.
- [19] Gilleron J, Bouget G, Ivanov S, et al. Rab4b deficiency in T cells promotes adipose Treg/Th17 imbalance, adipose tissue dysfunction, and insulin resistance. *Cell Rep* 2018; 25:3329-41.e5.
- [20] Michelet X, Dyck L, Hogan A, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. *Nat Immunol* 2018; 19:1330-40.
- [21] Everaere L, Ait Yahia S, Bouté M, et al. Innate lymphoid cells at the interface between obesity and asthma. *Immunology* 2018; 153:21-30.
- [22] Laparra A, Tricot S, Le Van M, et al. The frequencies of immunosuppressive cells in adipose tissue differ in human, non-human primate, and mouse models. *Front Immunol* 2019; 10:117.
- [23] Donninelli G, Del Cornò M, Pierdominici M, et al. Distinct blood and visceral adipose tissue regulatory T cell and innate lymphocyte profiles characterize obesity and colorectal cancer. *Front Immunol* 2017; 8:643.
- [24] Wu D, Han JM, Yu X, et al. Characterization of regulatory T cells in obese omental adipose tissue in humans. *Eur J Immunol* 2019; 49:336-47.
- [25] Kohlgruber AC, Gal-Oz CT, LaMarche NM, et al. $\gamma\delta$ T cells producing interleukin-17A regulate adipose regulatory T cell homeostasis and thermogenesis. *Nat Immunol* 2018; 19:464-74 [Erratum in: *Nat Immunol* 2019; 20:373]