



HAL
open science

Le parcours historique du mastocyte

Salah Mecheri, Bernard David

► **To cite this version:**

Salah Mecheri, Bernard David. Le parcours historique du mastocyte. 41e journée du GAICRM-Groupement d'allergologie et d'immunologie clinique du Rhône Moyen, Mar 2018, Rochedgude, France. pasteur-01772759

HAL Id: pasteur-01772759

<https://pasteur.hal.science/pasteur-01772759v1>

Submitted on 20 Apr 2018

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

41^o journée du GAICRM
24 Mars 2018 Rochegude..

Le parcours historique du mastocyte

Dr Salah MECHERI et Pr Bernard DAVID

Institut Pasteur

Paris

I. Historique

Le mastocyte a pendant longtemps fasciné la communauté biomédicale. Cet effet est dû en partie aux propriétés tinctoriales caractéristiques des granules cytoplasmiques riches en protéoglycanes et protéases, qui ont conduit à leur identification par Paul Ehrlich en 1877. Ehrlich avait remarqué que dans les tissus conjonctifs, certaines cellules possédaient des granules cytoplasmiques ayant des propriétés tinctoriales particulières dites métachromatiques. En présence de colorants basiques comme le bleu de toluidine, les granules prenaient une couleur rose-violacée due à la modification du colorant bleu initial. Il observa que ces granules sont en grand nombre et de taille importante, et masquent le noyau de la cellule. Il choisit d'appeler ces cellules « mastocytes » du terme allemand « mastzellen » (cellules engraisées) en pensant que les granules étaient des corps d'inclusion résultant d'une suralimentation. Il a aussi mis en évidence la présence de mastocytes au niveau des vaisseaux sanguins, et dans les tissus enflammés. Si Paul Ehrlich fut le premier à décrire le phénomène de dégranulation mastocytaire, c'est à Elie Metchnikoff qu'on doit les premières hypothèses d'un rôle immunologique du mastocyte en suggérant qu'il possédait une éventuelle capacité de phagocytose susceptible de contribuer à la défense de l'hôte (Metchnikoff, 1892).

Le rôle de l'histamine dans le choc anaphylactique fut découvert en 1910 et en 1920, cette amine biogène fut localisée dans les tissus animaux et humains ; cependant, le mastocyte restait méconnu. Ce n'est qu'à partir de 1953 que fut révélé le rôle des mastocytes dans les réactions d'hypersensibilité immédiate quand Riley montra que les granules des mastocytes étaient une source importante d'histamine. Quant à prêter à ces cellules une fonction très précise, elle est révélée lorsque K. et T. Ishizaka découvrent une nouvelle classe d'immunoglobulines, les IgE, ayant la propriété de se fixer sur les mastocytes (1967). Il apparaît que les mastocytes ainsi sensibilisés sécrètent des médiateurs de l'inflammation dont l'histamine, après une exposition à un antigène spécifique, suggérant l'implication de ces cellules dans les réactions allergiques. Une vingtaine d'années furent consacrées aux mécanismes moléculaires de l'IgE et de son récepteur, aux médiateurs de l'inflammation préformés (Histamine, ECFA...), aux médiateurs néoformés (PGD₂, PAF), puis après les années 1980, les cytokines (**Le TNF- α a été la première cytokine à être identifiée comme étant sécrétée par des mastocytes**, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL4-IL6...) et les chimiokines. Plus tard il a été démontré que les mastocytes participaient aux réponses immunitaires, leurs médiateurs pouvant recruter et moduler la fonction des cellules impliquées dans ces réponses. Enfin, il est bien établi que, si les mastocytes jouent un rôle majeur dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, ils interviennent aussi dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes en sécrétant leurs enzymes lytiques au contact des microorganismes.

Au fur et à mesure de l'évolution de l'immunologie cellulaire, le mastocyte qui occupait la place terminale des réactions inflammatoires dans l'hypersensibilité immédiate dominait un univers plus consacré à la pathologie qu'à intégrer le mastocyte dans le système immunitaire. Si le rôle des mastocytes est bien établi dans la genèse des réactions allergiques, on lui attribue actuellement d'autres fonctions importantes. Il semble qu'il participe aussi aux mécanismes de défense immunitaires innée et acquise.

Des travaux récents ont été effectués concernant leur origine, leur différenciation, leur maturation et leur participation à de multiples réponses inflammatoires et immunitaires. Nous pouvons considérer que le mastocyte est une cellule située au carrefour de différents processus physiologiques, immunologiques et pathogéniques (Stevens et al. 1989). Présent dans les tissus, le mastocyte peut avant tout être activé par différents stimuli physiques, chimiques ou immunologiques et libérer des médiateurs **augmentant la perméabilité vasculaire et favorisant l'afflux d'anticorps et de cellules effectrices de la réponse immunitaire au site de l'agression**. Ce type d'implication a été démontré chez l'animal au cours d'infections parasitaires cutanées (**tiques**) et digestives où mastocytes et IgE jouent un rôle déterminant dans la résistance à de tels agents (1990). On peut également imaginer que les **mastocytes** seraient directement **activés** par les **produits bactériens** ou par les facteurs du complément au cours d'une infection non parasitaire et contribuent, indépendamment des IgE, aux mécanismes de défense non spécifique. Il a ainsi été démontré que le contact direct du mastocyte avec un composant de *Klebsiella pneumoniae* induit une libération de **TNF- α** et par ce biais un **afflux de polynucléaires neutrophiles** (Malaviya R. Nature, 1996). Cette **cytokine**, dont **seul le mastocyte possède une forme stockée immédiatement disponible**, semble par ailleurs jouer un rôle important dans les infections bactériennes grâce à cette origine cellulaire (Echtenacher B., Nature, 1996). D'autres auteurs ont démontré que le mastocyte était susceptible de jouer un rôle dans la protection de l'organisme.

II. Rôle du mastocyte dans la protection de l'organisme

Alors qu'il a été montré que l'éosinophile avait un rôle majeur dans la défense immunologique contre les helminthes, Galli et son équipe ont découvert que les mastocytes eux aussi pouvaient avoir des effets bénéfiques dans la protection de l'organisme. Ils ont démontré pour la première fois que les mastocytes pouvaient protéger contre une maladie mortelle comme la septicémie. Cette étude a mis en évidence un rôle nouveau pour le mastocyte, qui consiste à **limiter l'importance des lésions causées par l'endothéline-1 (ET-1)**, molécule produite en grande quantité par l'organisme lors d'une **septicémie sévère**, ainsi que dans d'autres pathologies. L'ET-1 est un neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire qui agit sur des récepteurs **ETA** et **ETB2** exprimés sur les cellules musculaires lisses, entre autres, et dont l'effet vasoconstricteur est extrêmement puissant.

Afin d'en préciser le mécanisme, les chercheurs ont utilisé des souris génétiquement modifiées déficientes en mastocytes qui ont décédé à la suite d'une infection bactérienne alors que la survie a été grandement améliorée chez la souris dont les mastocytes répondaient normalement à **l'endothéline-1**. Il a été montré ensuite que l'endothéline-1 activait les mastocytes chez la souris par l'intermédiaire de son récepteur A (ET_A). Une fois activées, ces cellules libéraient des protéases, dont la chymase et surtout la **carboxypeptidase A** pour dégrader l'endothéline-1 en réduisant ses effets toxiques.

Toujours dans l'optique de développer d'autres modèles pour confirmer que le mastocyte possède bien une fonction protectrice, des travaux ont été orientés sur **l'envenimation** par

les serpents ou les abeilles. Deux séries d'études ont été effectuées en utilisant le venin de vipère *Atractaspis engaddensi* d'une part et du venin d'abeille *Apis mellifera* d'autre part.

Parmi les substances toxiques du **venin de vipère** *Atractaspis engaddensis*, les **sarafotoxines** présentent une très forte homologie (70% AA) avec l'ET-1, la sarafotoxine 6b étant la plus toxique. Des souris génétiquement déficientes en mastocytes et des souris normales ont reçu des injections de sarafotoxine 6b et les résultats ont montré que les souris déficientes développaient une très forte hypothermie et mouraient dans l'heure tandis que les souris normales survivaient même après des injections 10 fois supérieures. Des expériences supplémentaires ont permis de confirmer que le mécanisme moléculaire réduisant la toxicité du venin émanait des peptidases libérées par le mastocyte, en particulier la **carboxypeptidase** dont l'activité était la plus efficace pour dégrader l'ET-1. Cette étude s'est poursuivie avec les **venins d'hyménoptères** dont la toxicité, indépendante de la sensibilisation par l'IgE, peut être létale. Les mêmes méthodes expérimentales ont été utilisées pour étudier si le mastocyte conférait une protection contre l'hypothermie et la mort induites par des injections sous cutanées du venin d'*Apis mellifera*. Les résultats ont confirmé la protection chez les souris normales et la mort chez les souris déficientes en mastocytes.

III. Le mastocyte : cellule immunologiquement compétente

1. Rappel historique

La réponse immunitaire spécifique repose sur deux types de lymphocytes : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Certaines particularités concernant les conditions de stimulation de ces deux types cellulaires sont connues depuis les années 1972-73 C'est dans un premier temps que le lymphocyte T est stimulé par un antigène. **Une série de découvertes effectuées entre 1972 et 1987** a permis d'expliquer qu'un antigène exogène natif, avant d'être reconnu par les lymphocytes T, est internalisé par certaines cellules **appelées "cellules présentatrices d'antigènes"** (CPA). Cet antigène est alors digéré afin de générer des petits fragments peptidiques. Ces peptides s'associent avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (**CMH II**) présentes à la surface des CPA. C'est l'ensemble **peptide/CMH II** qui est reconnu par les lymphocytes T dont le récepteur est spécifique du peptide présenté.

L'expression des molécules CMH de classe II est limitée à l'état basal aux **Cellules Présentatrices d'Antigènes professionnelles**: monocytes/macrophages, lymphocytes B, cellules de Langerhans et **les cellules dendritiques (CD)** découvertes il y a environ **quatre décennies**, et qui sont actuellement considérées comme **les cellules clés de la réponse immunitaire spécifique**. Les CD sont des cellules présentatrices professionnelles capables de stimuler des cellules T naïves en les conduisant à différents types de cellules effectrices et initier une réponse immunitaire primaire, ; elles jouent aussi un rôle important dans l'induction de la tolérance périphérique, la régulation de différents types de réponses cellulaires T, et peuvent fonctionner en tant que cellules effectrices dans la réponse immunitaire innée.

2. Le mastocyte, cellule présentatrice d'antigène

La participation des mastocytes à des processus physiologiques et pathologiques n'était attribuée, jusqu'en 1985, qu'à leurs molécules préformées et leurs médiateurs lipidiques néosynthétisés alors qu'une autre catégorie de médiateurs, les cytokines, étaient synthétisées et libérées par les mastocytes jouant un rôle important non seulement dans la

physiopathologie des maladies allergiques mais aussi dans les processus de l'immunité. Il s'est révélé que les mastocytes, cellules cibles impliquées dans les mécanismes effecteurs de la réponse allergique, peuvent aussi jouer un rôle actif dans le contexte des réponses immunitaires innée et acquise.

Vu l'omniprésence tissulaire, le nombre, ainsi que la capacité à produire de l'IL-4, constituent une **particularité des mastocytes** les prédisposant à jouer un rôle important dans la régulation de la commutation Th1/Th2, nous avons **ainsi émis l'hypothèse que la présentation d'antigène** par les mastocytes pourrait induire, d'une part, la différenciation des cellules T spécifiques en cellules Th2, d'autre part, la synthèse d'IL-4 mastocytaire qui agirait sur les cellules T et sur les cellules B situées à proximité. Nous avons entrepris dans l'Unité d'Immuno-Allergie de l'Institut Pasteur (créée en 1977 dirigée par le Pr Bernard David) d'analyser si le mastocyte pouvait être une cellule immunologiquement compétente et jouer un rôle dans l'immunomodulation dans le système immunitaire. C'est le Dr Salah Mécheri, chef de laboratoire, qui a dirigé un groupe de scientifiques pour accomplir les expérimentations sur cette thématique.

a) Stimulation dépendante de l'antigène d 'hybridomes T restreints au CMH II par des mastocytes dérivés de cellules de moelle osseuse

Cet article révèle une nouvelle fonction des mastocytes caractérisée par leur capacité à présenter l'antigène à des hybridomes T spécifiques. Il démontre qu'une population mastocytaire, développée à partir de moelle osseuse de souris, (BMMC: bone marrow-derived mast cell) exprime divers antigènes membranaires parmi lesquels les molécules du CMH I et du CMH II, le CD23, le CD32, le récepteur de haute affinité pour les IgE, ainsi que le CD4. Les mastocytes sont capables de présenter des antigènes natifs, tels que l'OVA ainsi que des peptides immunogènes, à des hybridomes T spécifiques restreints au CMH II. Cette présentation d'antigène est inhibée par le traitement des mastocytes avec du chlorure d'ammonium, un agent connu pour bloquer l'apprêtement de l'antigène en augmentant le pH intralysosomal. Ceci suggère que dans les mastocytes, comme dans les autres CPA, le catabolisme de l'antigène représente une étape cruciale de la présentation d'antigène. De même, le blocage de la présentation d'antigène par des AcM anti-CMH II démontre que les molécules du CMH II constituent l'élément restrictif de cette présentation.

La présentation d'antigène par les mastocytes comporte une particularité: **le répertoire peptidique** présenté aux hybridomes T est plus restreint que celui présenté par d'autres CPA. Cette nouvelle fonction des mastocytes établit un lien direct entre les processus immunologiques et inflammatoires, elle constitue un nouveau domaine d'investigation de la biologie des mastocytes, particulièrement au cours des réponses allergiques spécifiques.

b) Présentation d'antigènes solubles par les mastocytes: augmentation par l'IL-4 et le GM-CSF et diminution par l'IFN- γ

Cet article décrit les effets de différentes cytokines recombinantes sur l'expression des molécules du CMH II par les mastocytes et sur leur capacité de présentation d'antigène. Les effets de chaque cytokine sont analysés en présence d'IL-3 car cette cytokine est indispensable à la survie des mastocytes. La capacité de présentation d'antigène des mastocytes traités avec l'IL-4 est fortement augmentée si on les incube avec du GM-CSF. Cette augmentation par le GM-CSF ne se produit qu'en présence d'IL-4. Enfin, l'incubation avec l'IFN- γ de mastocytes traités avec l'IL-4 et le GM-CSF entraîne une inhibition complète de la capacité de présentation d'antigène. L'effet activateur de l'IL-4 et du GM-CSF ainsi que l'effet inhibiteur de l'IFN- γ sur la présentation de l'antigène natif, s'appliquent également à la présentation de

peptides immunogènes ou de superantigènes qui ne nécessitent pas d'apprêtement. **Ces résultats apportent des éléments nouveaux concernant la régulation par les cytokines de la fonction de présentation de l'antigène par les mastocytes et permettent de mieux appréhender l'action potentielle des mastocytes sur les cellules T.**

c) Présentation différentielle des antigènes exogènes et endogènes par les mastocytes aux lymphocytes T CD4⁺

L'expression fonctionnelle des molécules de costimulation (CD80 et CD86) par les mastocytes est suggérée par leur capacité à stimuler des cellules T purifiées normales. Les mécanismes de régulation de la fonction de CPA par le **GM-CSF et l'IFN- γ** ont été étudiés en mesurant la transcription de CD80 et CD86 dans les mastocytes. Cette transcription est fortement augmentée, aussi bien pour CD80 que CD86, dans les mastocytes traités avec le GM-CSF, alors que chez les mastocytes traités avec l'IFN- γ , cette transcription est totalement inhibée. Ainsi, les variations de l'expression de CD80 et de CD86 sont directement corrélées avec la fonction de présentation de l'antigène. Par contre, la présentation d'antigènes du soi endogènes n'activait pas le mastocyte d'hybridomes T anti-1-E ou anti-1-A. La capacité sélective des mastocytes à présenter les antigènes exogènes et non les endogènes peut avoir une signification physiologique dans la participation des mastocytes aux mécanismes de régulation de la réponse immunitaire en discriminant le soi du non-soi. Ces premières expérimentations révèlent que le mastocyte est une CPA professionnelle et a la capacité également d'exercer des fonctions nouvelles immunorégulatrices.

3. Propriétés des mastocytes activatrices des mastocytes dérivés de la moelle osseuse (BMDC) sur les lymphocytes B et T de souris

a) L'internalisation spécifique de l'antigène par les IgG et les IgE augmente la fonction de présentation de l'antigène par les mastocytes dérivés de moelle osseuse et cultivés en GM-CSF

Nous avons étudié la modulation de la fonction de présentation du mastocyte quand l'antigène est internalisé par les récepteurs aux IgG ou aux IgE. Nous avons utilisé un **hybridome T CD4** spécifique de l'allergène majeur de l'ivraie *Lolium perenne* (Lol p 1).

L'internalisation du Lol p 1 par différentes IgG monoclonales, spécifiques de différents épitopes de cet antigène, permet d'activer des hybridomes T avec des concentrations d'antigène 100 fois plus faibles que celles requises lorsque l'antigène est internalisé par phase fluide. De même, l'internalisation du Lol p 1 couplé au DNP et complexé à des IgE anti-DNP permet un apprêtement plus rapide et une présentation plus efficace de l'antigène par les mastocytes. **Ainsi, la présentation de l'antigène par les mastocytes via les Fc ϵ RI nécessite l'agrégation des Fc ϵ RI et l'endocytose spécifique de l'antigène par ces récepteurs.** La localisation des mastocytes dans les tissus et les muqueuses ainsi que leur capacité à présenter l'antigène internalisé par phase fluide ou via les récepteurs aux IgG et aux IgE suggèrent que ces cellules jouent un **rôle important dans la surveillance immunitaire.**

b) Les mastocytes dérivés de moelle osseuse ainsi que des lignées mastocytaires produisent de façon constitutive une activité mitogène sur les lymphocytes B.

Notre expérimentation a mis en évidence une nouvelle fonction des mastocytes caractérisée par leur capacité à activer des lymphocytes B. Cette activation ne nécessite pas un contact physique entre les mastocytes et les lymphocytes B puisqu'un surnageant de mastocytes

provoque les mêmes effets que les mastocytes eux-mêmes. **L'activation des lymphocytes B par les mastocytes de façon indépendante des lymphocytes T** pourrait constituer un mécanisme par lequel les plasmocytes sont continuellement produits dans les organes lymphoïdes, particulièrement dans la moelle osseuse.

c) Propriétés immunostimulantes in vitro et in vivo des mastocytes dérivés de moelle osseuse sur les lymphocytes B et T.

Les mastocytes **activent spécifiquement in vitro**, après 48 h de culture, des **lymphocytes B** purifiés et des lymphocytes T dans une culture de cellules spléniques. Les lymphocytes T sont donc **activés indirectement** et ce sont les cellules B qui, à leur tour, activent les lymphocytes T. Des expériences d'injections de BBMC à des souris syngéniques montrent que les mastocytes ont également la propriété d'activer *in vivo* les cellules B et T spléniques. En effet les cellules spléniques des souris injectées, remises en culture après 48h, prolifèrent, présentent une transformation blastique et sécrètent de l'IL-2 et de l'interféron γ . Ces résultats mettent en évidence la capacité des BBMC à réguler les réponses immunitaires et à orienter les lymphocytes T vers un phénotype Th1. L'ensemble de ces données a conduit à proposer un **schéma d'interaction entre mastocytes, lymphocytes T et lymphocytes B** où le **mastocyte** jouerait un **rôle immuno-régulateur important**, plus particulièrement au sein des muqueuses où il réside, en interface avec le milieu extérieur.

4. Mastocytes et exosomes

Les cellules eucaryotes sont capables d'internaliser des macromolécules, de les stocker dans des vésicules, et de les porter dans une organelle particulière, le lysosome. Ce processus est appelé endocytose. Le réseau de membranes internes permet aussi de contrôler le transport des protéines vers l'extérieur (exocytose). Les lysosomes sécrétoires sont variables selon les cellules. Il a été mis en évidence que des compartiments intracellulaires peuvent fusionner avec la membrane plasmique lors de l'exocytose sous forme de petites vésicules internes membranaires appelées **exosomes** libérés dans le milieu extra cellulaire. Ces vésicules peuvent contenir un complexe CMH II -peptide incorporées à la surface des exosomes qui pourront activer des lymphocytes T dans un haplotype restreint. Sachant que les mastocytes contenaient des exosomes, nous avons entrepris d'étudier les mécanismes que le mastocyte met en place pour augmenter les défenses immunitaires par le biais des **exosomes** et d'étudier leur interaction avec d'autres cellules du système immunitaire.

D'abord, nous avons voulu démontrer qu'en plus du contact cellule-cellule et de la sécrétion des cytokines, les mastocytes possèdent bien un troisième mode de communication intercellulaire que sont les exosomes.

a) L'activation des lymphocytes B et T par les mastocytes est provoquée par la sécrétion d'exosomes immunologiquement actifs.

Les MC dérivés de moelle osseuse de souris (BMMC), les lignées mastocytaires P815 et MC/9 ainsi que leur surnageant de culture activent les lymphocytes B et T. Cette activation consiste en une transformation blastique, une prolifération ainsi que la production d'IL-2 et d'INF- γ . L'IL-4 n'est pas détectée dans ces mêmes surnageants. Des études en microscopie électronique ont permis de montrer que cette activité mitogène est associée à des vésicules de 50 à 100 nm de diamètre (*exosomes*), que l'on retrouve dans la fraction dense du surnageant de culture. Contrairement aux lignées mastocytaires P815 et MC/9, les BMMC nécessitent un prétraitement avec l'IL-4 pour que les exosomes sécrétés induisent cette activité mitogène.

Des résultats identiques ont été obtenus *in vivo*, après injection de ces exosomes à des souris naïves. L'analyse structurale de ces vésicules mastocytaires a démontré qu'elles expriment des molécules immunologiquement compétentes : molécules de classe II du CMH, molécules de costimulation CD80, CD86, et d'adhésion comme les molécules LFA-1 et ICAM-1. Ces résultats suggèrent que les mastocytes pourraient représenter un maillon important du réseau immunorégulateur via ce mécanisme de sécrétion d'exosomes capables d'exercer leur activité mitogène sur les lymphocytes B et T.

b) Les exosomes mastocytaires induisent la maturation phénotypique et fonctionnelle des cellules dendritiques ainsi que la réponse immunitaire in vivo

Sachant que les exosomes se situent dans la voie d'endocytose, nous avons voulu savoir si des antigènes exogènes peuvent se trouver associés aux exosomes une fois que ces derniers sont libérés par la cellule. Ces exosomes sont situés dans la voie d'endocytose de l'antigène, de telle manière que lorsque les MCs sont incubés en présence de protéines telles que la BSA ou la transferrine, au bout de quelques minutes, celles-ci sont retrouvées associées à ces vésicules

De plus, une association physique entre ces protéines et les hsp a pu être retrouvée. L'immunisation de souris en absence d'adjuvants conventionnels a permis de montrer que ces exosomes sont de puissants adjuvants des réponses anticorps spécifiques des antigènes qui y sont contenus. Cette propriété adjuvante s'explique par la capacité des exosomes de MCs, contrairement à ceux isolés à partir de lymphocytes B et des macrophages, à induire la maturation des cellules dendritiques (CDs) *in vitro* et *in vivo*. Des CDs de souris incubées en présence d'exosomes mastocytaires subissent **une maturation phénotypique et fonctionnelle caractérisée** par l'augmentation de l'expression de molécules de costimulation CD80 et CD86, CD40 et des molécules de classe II du CMH et par l'acquisition d'une fonction de présentation de l'antigène.

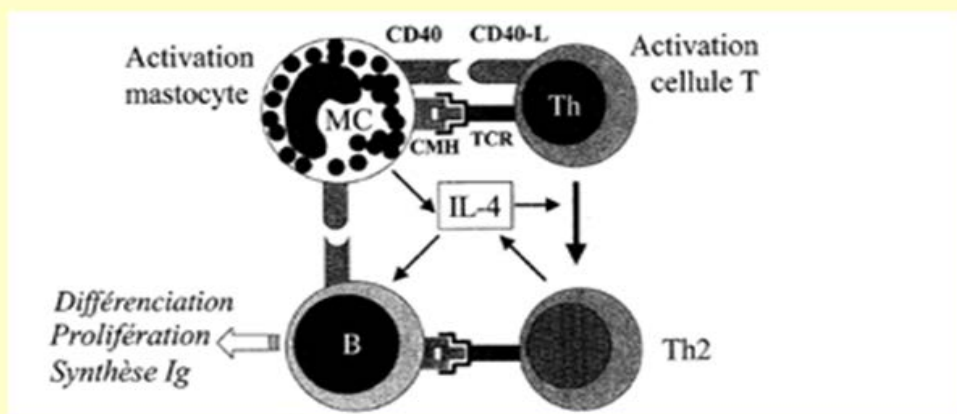
Ce travail montre l'existence d'un mécanisme de coopération cellulaire entre les MCs et les CDs, considérées comme deux cellules essentielles dans les réponses immunitaires, innées et spécifiques, notamment au niveau des muqueuses et de la peau.

Conclusion

La transmission d'informations à partir de mastocytes aux cellules voisines ou distantes doit être établie en permanence afin d'assurer l'homéostasie ou d'initier des réponses immunitaires et inflammatoires. En raison de leur emplacement stratégique dans les tissus périphériques et de leur réponse rapide à divers stimuli, les mastocytes peuvent être considérés comme le prototype cellulaire pour remplir une telle **fonction de sentinelle**.

Enfin, il existe plusieurs façons pour les mastocytes de communiquer avec d'autres cellules, y compris les interactions cellule-cellule par l'intermédiaire de récepteurs membranaires associés, les cytokines et d'autres médiateurs solubles et un dernier messager qui est constitué de vésicules membranaires appelées **exosomes** portant un certain nombre de molécules immunorégulatrices.

MASTOCYTE, CELLULE PRESENTATRICE D'ANTIGENE

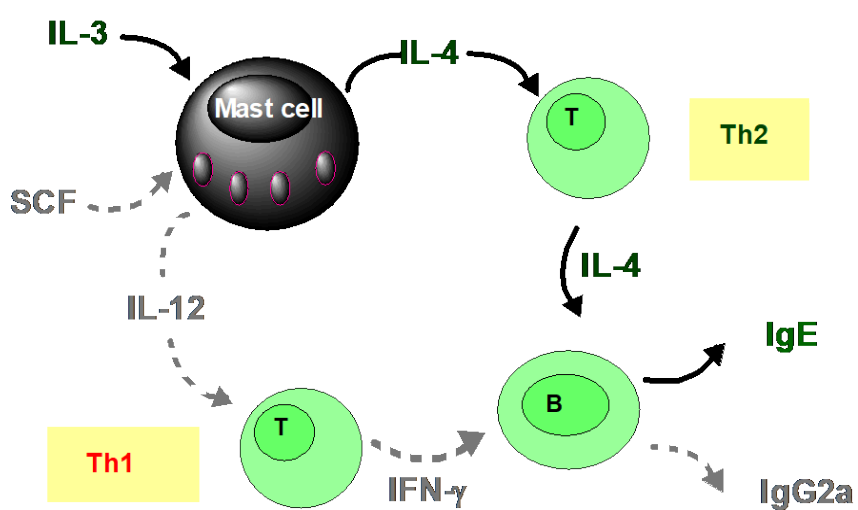


Interactions entre mastocyte, lymphocyte B et lymphocyte T dans la réponse immunitaire

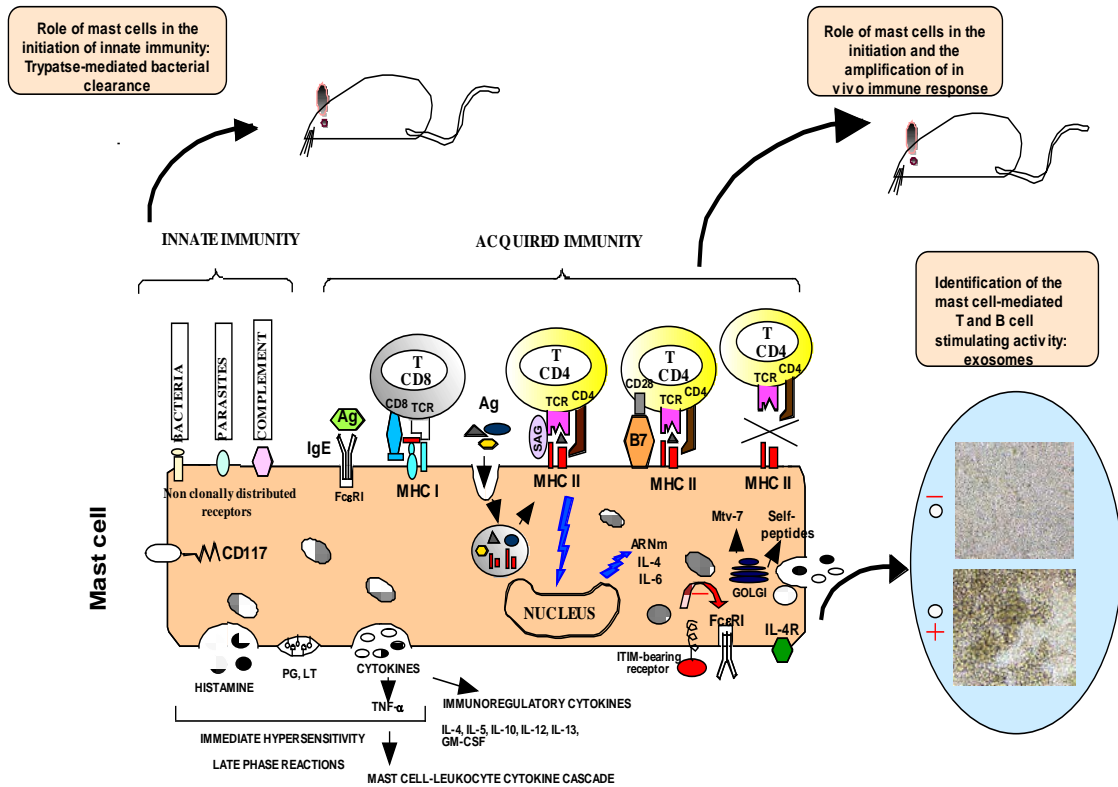
S. Mécheri, B. David Immunol. Today 1997

Modèle évoquant la régulation du phénotype T helper par le mastocyte

Model depicting the regulation by mast cells of the T helper phenotyp

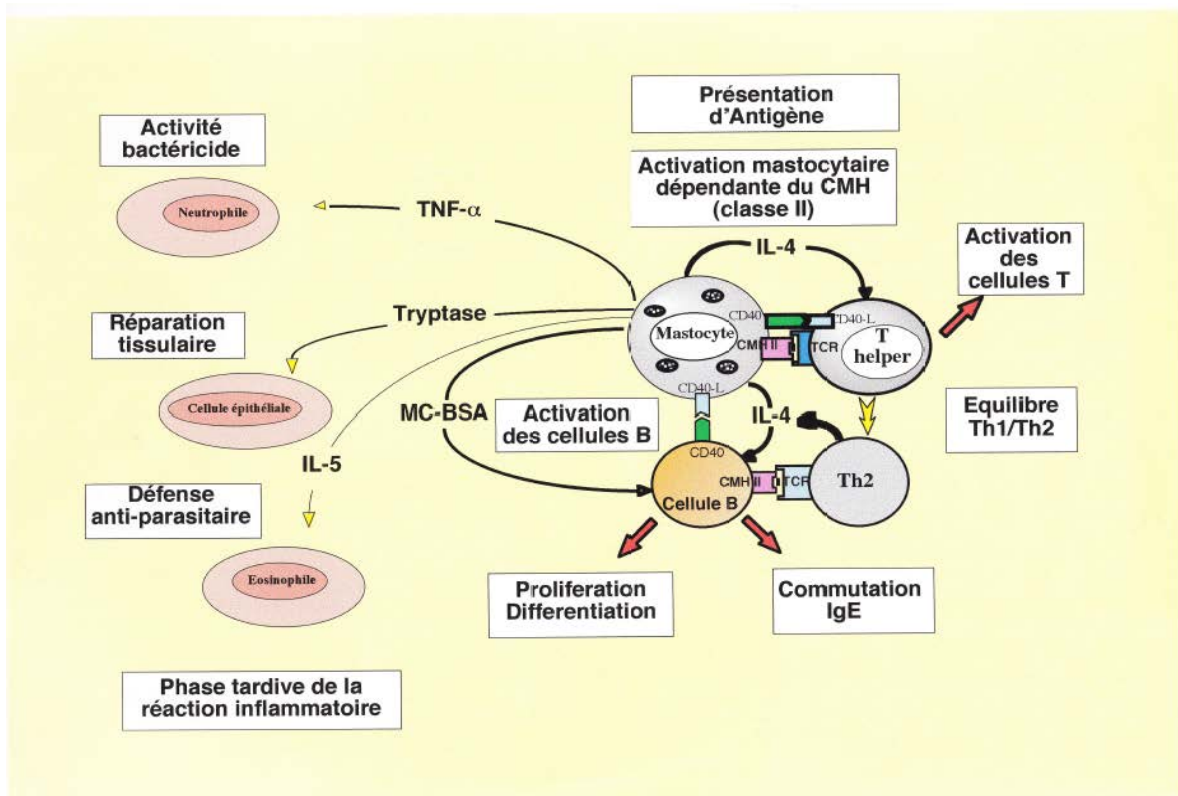


Salah Mecheri, Bernard David Immunol. Today 1997



Modèle représentant la capacité des mastocytes à agir sur les immunités « innée et acquise »

Salah Mecheri, Bernard David Immunol Today 1997



Fonctions immunorégulatrices du mastocyte

Bernard David, Salah Mécheri, Ann. Inst. Pasteur 1998

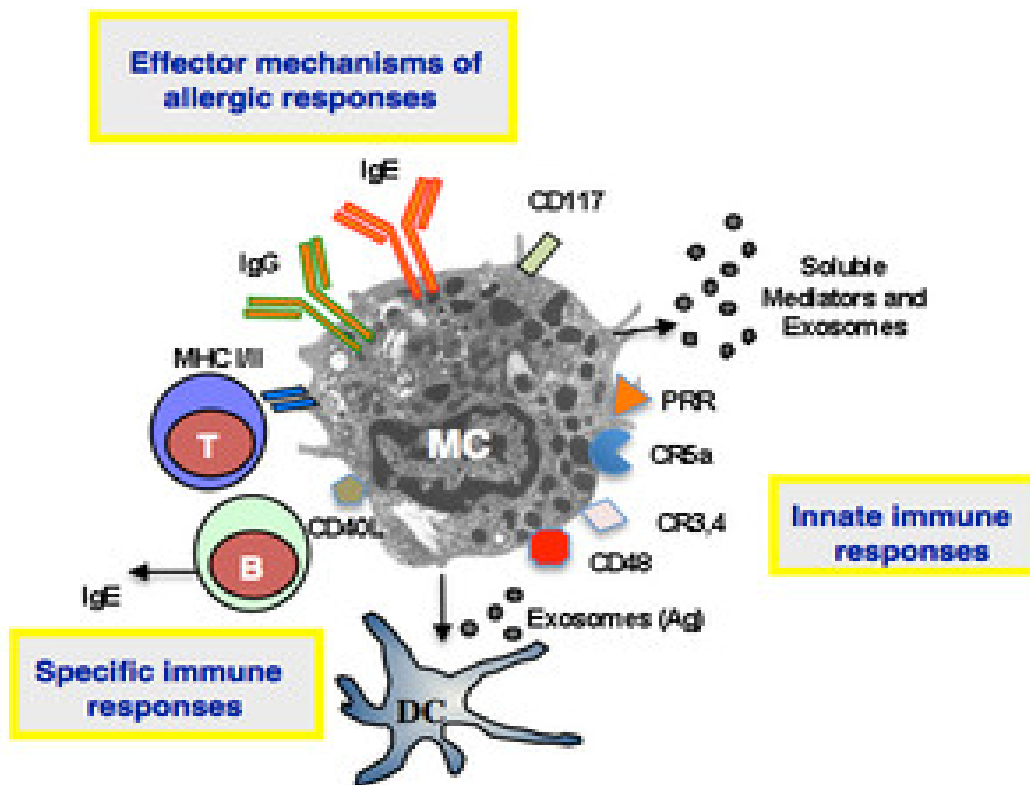


Fig. 1: Rôle du mastocyte dans les réponses immunitaires innées et adaptatives

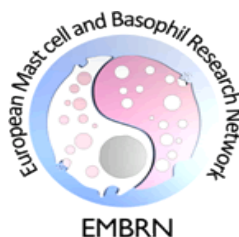
Depending on the tissue location and on environmental conditions, MC constitutively express receptors such as FcεRI, and FcγR which bind IgE and IgG, respectively and mediate allergic responses.

These responses can be amplified via enhanced IgE production by plasma cells mediated by the direct interaction between CD40L and CD40 expressed by MC and B cells, respectively. MC express additional receptors including PRRs (TLRs, NOD, etc...), CD48 and complement receptors, that mediate anti-microbial innate responses.

MC are also able to elicit antigen-specific CD4 and CD8 T cell responses, thus contributing to modulate Ag-specific immune responses.

Activation of MC results in the release of several sets of soluble and vesicular bodies termed exosomes that harbor antigens.

These exosomes were shown to induce maturation of dendritic cells and to enhance their APC function.



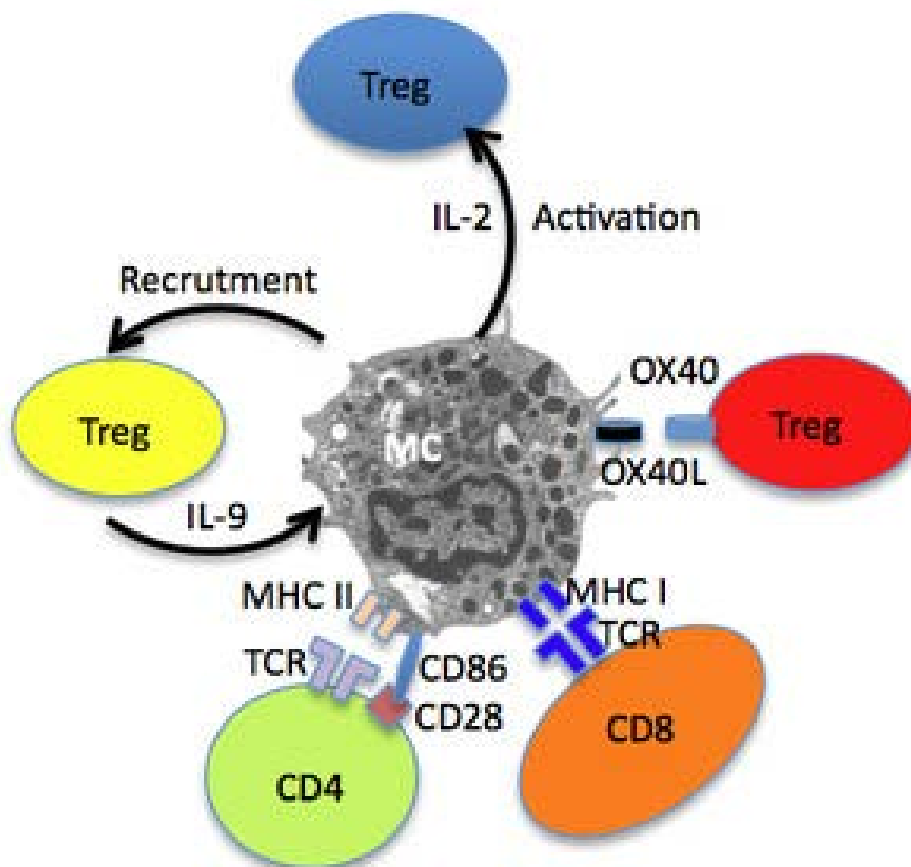
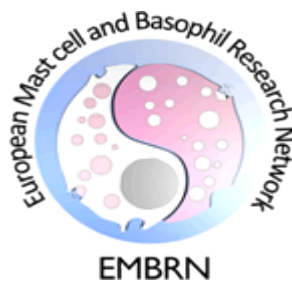


Fig. 2: Interactions mastocyte- cellules T CD4,CD8, T reg

MC which express MHC I and in some conditions MHC II and are able to internalize and process exogenous antigens as well as endogenous peptides, act as antigen presenting cells to activate both CD4+ and CD8+ T cells.

Various modes of interactions have been reported for Treg effects on MC activation and for the cross-talk between the two cells: defect of IgE suppression by Tregs enhances MC migration and IL-2 production in the spleen which, in turn, enhances Treg activity.

In a model of allogeneic response, IL-9 production by Treg drives the recruitment of MC to skin allografts where tolerance takes place; in addition, engagement of OX40L and OX40 results in inhibition of MC dégranulation and dampening of anaphylaxis.



Références des publications sur les travaux expérimentaux concernant le mastocyte réalisés dans l'Unité d'Immuno-Allergie (Dir. Scientifique : Pr Bernard David) Institut Pasteur

1993. Antigen-dependent stimulation by bone marrow-derived mast cells of MHC class II restricted T cell Hybridoma. Frandji P., Oskeritzian C., Lapeyre J., Peronet R., David B., Guillet J.G., Mecheri S. *J. Immunol.* 151, 63-18-6328.
1995. Cytokine-dependent regulation of MHC class II expression and antigen presentation of mast cells. Frandji P., Tkaczvk C., Oskeritzian C., Lapeyre J., Peronet R., David B., Guillet J. G. And Mecheri S. *Cell. Immunol.* 163, 37.
1996. Exogenous and endogenous antigens are differentially presented by mast cells taCD4+ T lymphocytes. Frandji P., Tkaczvk C., Oskeritzian C., David B., Desaynard C., Mecheri S. *Eur. J. Immunol.* 26, 2517-2528.
1996. Mouse bone marrow-derived mast cells and mast cell lines constitutively produce B cell growth and differentiation activities. C Tkaczyk, P Frandji, H G Botros, P Poncet, J Lapeyre, R Peronet, B David, and S Mécheri *J. Immunol.* 157, 1720-1728.
1997. Unravelling the mast cell dilemma: culprit or victim of its generosity? Mecheri S., David B. *Immunol Today* 18
1998. IL-4 mRNA transcription is induced in mouse bone marrow-derived mast cells through an MHC class II- dependent signalling pathway. - Frandji P., Mourad W., Tkaczvk C., Sinher M., David B., Colle J.H., Mecheri S. *Eur. J. Immunol.*, 28, 844-854.
1998. Specific antigen targeting to surface IgE and IgG on mouse bone marrow-derived mast cells enhances efficiency of antigen presentation. Tkaczyk C., Viguier M., Boutin Y, Frandji P., David B., Hebert J., Mecheri S. *Immunology*, 94, 318-324.121
1999. FcεRI -mediated antigen endocytosis turns IFN- γ treated mouse mast cells from inefficient into potent antigen presenting cells. Tkaczvk C., Villa I., Peronet R., David B., Mecheri S. *Immunology*
2001. Non specific B and T Cell-Stimulatory Activity Mediated by Mast Cells Is Associated with Exosomes. Skokos D., Le Panse S., Villa I., Rousselle J.C., Peronet R., Namane A. David B., & Mecheri S. *International Archives of Allergy and Immunology*; 124:133-136
2001. Mast Cell-Dependent B and T lymphocyte Activation Is Mediated by the Secretion of Immunologically Active Exosomes. Skokos D., Le Panse S., Villa I., Rousselle J.C., Peronet R., David B., Namane A. & Mecheri S. *J Immunol.* 166:868-876
2001. Mast Cell-Dependent B and T Lymphocyte Activation Is Mediated by the Secretion of Immunologically Active Exosomes. D Skokos, S Le Panse, I Villa, J C Rousselle, R Peronet, B David, A Namane and S Mécheri, *J. Immunol.* 166: 868-876.
2003. Mast Cell-derived Exosomes Induce Phenotypic and functional maturation of dendritic Cells and Elicit Specific immune responses in Vivo D. Skokos, Hany Goubran Botros, Christian Demeure, Joelle Morin, Roger Peronet, Gerd Birkenmeier, Sarah Boudaly and Salaheddine Mécheri. *J. Immunol* 170, 3037-3045