

Le statut immun de la cellule de Schwann : quels rôles pour le récepteur P2X₇?

par Aurore Colomar, Vincent Marty, Chantal Combe, Chantal Médina,
Patricia Parnet & Thierry Amédée

INSERM U394, Neurobiologie Intégrative, 1 Rue Camille Saint Saëns, 33077 Bordeaux cedex, France

Reçu le 20 novembre 2002

RÉSUMÉ

Le système nerveux périphérique (SNP) présente des barrières structurales et une absence de drainage lymphatique qui limitent fortement l'accès des molécules et des cellules immunitaires du système immunitaire. De plus, le SNP possède la capacité d'établir un environnement immuno-suppresseur qui tend à limiter le développement de la réaction inflammatoire associée à la pénétration d'un agent pathogène, ou à une pathologie auto-immune inflammatoire comme le syndrome de Guillain-Barré. Parmi les cellules résidentes du SNP présentant des compétences immunitaires, la cellule de Schwann est de première importance. De nombreuses études *in vitro* ont démontré la

capacité de la cellule de Schwann à être une cellule présentatrice d'antigène, à produire des cytokines pro et anti-inflammatoires, des chémokines et des facteurs neurotrophiques. Ces résultats *in vitro* ont été confirmés par des études *in vivo* qui démontrent bien les capacités immunitaires de la cellule de Schwann. Le but de cette revue est de présenter par quels mécanismes la cellule de Schwann participe à l'initiation, au développement et à la terminaison de la réaction immunitaire, et de discuter quels rôles peut exercer le récepteur purinergique P2X₇ dans les capacités immunes de la cellule de Schwann.

SUMMARY The immune status of the Schwann cell : which roles for the P2X₇ receptor ?

The peripheral nervous system (PNS) displays structural barriers and a lack of lymphatic drainage which strongly limit the access of molecules and cells from the immune system. In addition, the PNS has the ability to set up some specific mechanisms of immune protection to limit the pathogenicity of inflammation processes following insults by pathogens or inflammatory autoimmune diseases like the Guillain-Barré syndrome. Schwann cells are among the most prominent cells which can display immune capabilities in the PNS. Numerous *in vitro* studies

have shown that Schwann cells were indeed able to display a large repertoire of properties, ranging from the participation to antigen presentation, to secretion of pro- and anti-inflammatory cytokines, chemokines and neurotrophic factors. *In vivo* studies have confirmed the immune capabilities of Schwann cells. The aim of this review is to present how Schwann cells can participate to the initiation, the regulation and the termination of the immune response in the light of the recent discovery of the Schwann cell expression of purinergic P2X₇ receptors.

INTRODUCTION

Le concept de site présentant un statut immun privilégié a été proposé par Medawar (1948). Ce statut privilégié confère à ces sites une tolérance immunitaire qui se traduit par une absence de rejet dans le cas d'allogreffes. C'est par exemple le cas de l'oeil pour lequel il est possible de greffer un tissu comme la cornée sans que l'organisme receveur ne rejette le greffon. Cette absence

de rejet, et donc de réaction immunitaire, fut expliquée par une incapacité des cellules immunitaires à accéder à ces sites en raison de barrières tissulaires et à une absence de drainage lymphatique. Cependant, la découverte d'irrigation lymphatique ou encore la présence de lymphocytes T dans certains de ces sites privilégiés (Streilein, 1995) a conduit à une modification du concept originel.

Aujourd'hui, un site privilégié est plutôt considéré comme un site pour lequel il existe une modulation par-

ticulière de la réaction immunitaire. Cette modulation particulière peut être due à la présence d'une barrière de diffusion avec le sang ou un faible drainage lymphatique, mais aussi, de façon plus active, à l'établissement d'un environnement immunosuppresseur. Plusieurs mécanismes cellulaires concourent à l'établissement de cet environnement immunosuppresseur : une expression constitutive ou induite du système Fas-FasLigand, dont l'activation conduit à l'apoptose des lymphocytes T, la synthèse et la libération de cytokines anti-inflammatoires telles que le TGF- β et l'IL-10, ou encore la production de certains inhibiteurs du système du complément (Streilein, 1995).

LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE : UN SITE PRIVILÉGIÉ SUR LE PLAN IMMUNITAIRE

Le système nerveux périphérique (SNP) possède deux barrières structurales qui limitent fortement l'accès de molécules et cellules transportées par la voie sanguine au compartiment nerveux. La première barrière est formée par le périnèvre, une enveloppe fibreuse composée de plusieurs couches de cellules aplaties, reliées entre elles par des jonctions serrées. La deuxième barrière est la barrière sang-nerf, un équivalent de la barrière hématoencéphalique dans le cerveau, qui est formée par les cellules endothéliales des capillaires sanguins au sein de l'endonèvre. Ces cellules ne sont pas fenestrées, possèdent des prolongements qui se recouvrent de cellule à cellule, et sont reliées entre elles par des jonctions serrées. La perméabilité aux protéines et aux petits solutés y est très faible (Rechthand & Rapoport, 1987).

Le SNP ne présente pas de drainage lymphatique, ce qui en limite d'autant l'accessibilité aux cellules immunitaires (Rechthand & Rapoport, 1987). Ces propriétés structurales isolent donc assez efficacement le tissu nerveux périphérique du reste de l'organisme et, en particulier, du système immunitaire. Cependant, le SNP présente des macrophages résidents, localisés dans l'endonèvre, représentant de 2 à 4 % de la population cellulaire (Oldfors, 1980 ; Schubert & Friede, 1981).

Enfin le SNP possède lui aussi la capacité d'établir un microenvironnement limitant la réactivité du système immunitaire. Cette capacité repose en partie sur la cellule de Schwann qui possède un large éventail de mécanismes cellulaires (système Fas-FasLigand, production de cytokines anti-inflammatoires, d'inhibiteurs du complément, de monoxyde d'azote...) responsables d'une immunosuppression.

Le SNP possède donc de nombreuses composantes qui sont caractéristiques des sites privilégiés. Les réactions immunitaires qui peuvent y prendre place sont dans une large mesure sous le contrôle des cellules de Schwann. L'objectif de cette revue est de faire le point sur le rôle joué par les cellules de Schwann dans la réactivité immune, tant au niveau de l'initiation et du développement de la réaction immunitaire que dans sa ter-

mination, et de déterminer l'implication du récepteur purinergique P2X₇ dans ces fonctions.

LA CELLULE DE SCHWANN : UNE CELLULE IMMUNOCOMPÉTENTE

Pendant plus d'un siècle et suivant en cela l'intuition de Ranvier (Ranvier, 1878), la seule fonction avérée de la cellule gliale éponyme du système nerveux périphérique (Schwann, 1847), fut celle d'un isolant électrique (gaine de myéline) autour d'un câble conducteur (l'axone). Même si ce rôle d'isolant est essentiel, longtemps les neurobiologistes ont fait preuve d'une vision « neurocentrique » et ont considéré comme triviale la cellule gliale en général et la cellule de Schwann en particulier, accordant au seul neurone les fonctions nobles de la transmission de l'information nerveuse.

Aujourd'hui, cette vision ancillaire et obsolète de la cellule de Schwann, juste bonne à servir « Sa Majesté Neuronale », fait place au concept d'interactions dynamiques entre cellules gliales et neurones, tant au niveau du développement et de la pérennité du système nerveux (pour revue voir Jessen & Mirsky, 1999), que de la régulation de l'activité électrique neuronale (pour revue voir Fields & Stevens, 2002) et de la modulation de l'immunité locale (pour revue voir Gold *et al.*, 1999). En effet, la cellule de Schwann démontre une réelle omnipotence puisqu'elle assure à elle seule, les fonctions dévolues aux trois types de cellules gliales dans le SNC : la fonction de myélinisation (dévolue aux oligodendrocytes), des fonctions trophiques, métaboliques et de régulation de l'activité électrique synaptique (dévolues aux astrocytes) et, enfin, des fonctions immunitaires (dévolues à la microglie).

Au sein du SNP, l'activation des fonctions immunes de la cellule de Schwann peut résulter d'une lésion traumatique du tissu nerveux, de la pénétration d'un agent infectieux ou encore de la reconnaissance erronée du soi comme non soi. Dans tous ces cas de figures, la cellule de Schwann va initier la réaction inflammatoire et participer à son développement de la réaction inflammatoire.

Initiation et développement de la réaction immunitaire

Expression du complexe majeur d'histocompatibilité type I et II

La cellule de Schwann exprime constitutivement le complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH I) et peut donc présenter aux lymphocytes T cytotoxiques les motifs antigéniques provenant d'agents pathogènes intracellulaires. De manière remarquable, l'expression du CMH de type II par la cellule de Schwann peut être induite *in vitro* selon différentes modalités telles que des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ (IFN γ) (Armati *et al.*, 1990) ou le facteur de nécrose tumorale (TNF α) (Gold *et al.*, 1995). Le CMH II est responsable

de la présentation aux lymphocytes T auxiliaires (Ta ou T helper, Th) des antigènes endocytés, et déclenche l'activation de ces lymphocytes Ta. Ainsi la co-culture de cellules de Schwann avec des lymphocytes T et un motif antigénique de *Mycobacterium leprae* induit la prolifération des lymphocytes T (Kingston *et al.*, 1989). Cette prolifération est induite par la présentation de l'antigène aux lymphocytes T, présentation qui résulte de l'expression du CMH II par les cellules de Schwann. La découverte de la capacité de la cellule de Schwann à exprimer le CMH II et donc à être une cellule présentatrice de l'antigène a été confirmée *in vivo*, dans le nerf sciatique de rat adulte, lors de l'injection de fractions antigéniques issues de *Mycobacterium leprae*, ou à la suite de lésions mécaniques du nerf (Bergsteindottir *et al.*, 1992).

Expression de chémokines

La cellule de Schwann exprime des molécules de la classe des chémokines, le « monocyte chemoattractant protein 1 » (MCP-1) et le « macrophage inflammatory protein 1 α » (MIP-1 α) (Taskinen & Roytta, 2000). Les chémokines sont des cytokines qui ont pour fonction générique de recruter par chimiotactisme des macrophages et des lymphocytes T au site inflammatoire. Cette fonction a été notamment démontrée *in vivo* pour le MCP-1 dans la dégénérescence wallérienne où le nombre de macrophages infiltrés dans le cas de souris invalidées pour le récepteur spécifique du MCP-1 est diminué d'environ 50 % (Siebert *et al.*, 2000). Comme cela est généralement le cas pour les cytokines qui agissent au sein d'un réseau, l'expression de ces chémokines est régulée positivement par d'autres cytokines, dans ce cas, l'IL-6 et le « leukemia inhibitor factor » (LIF) (Tofaris *et al.*, 2002).

Expression de molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM et VCAM) appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et contrôlent la migration des leucocytes vers le site inflammatoire; elles peuvent également agir en tant que signal de costimulation. Des études *in vitro* montrent que l'expression de ICAM-1 et VCAM-1 n'est pas constitutive dans la cellule de Schwann, mais qu'elle est induite par le TNF α , l'IFN γ et l'IL-1 β pour ICAM-1 et le TNF α et l'IL-1 β pour VCAM-1 (Constantin *et al.*, 1999). Ces études sont à mettre en parallèle avec d'autres études qui montrent que certaines cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β , sont synthétisées et libérées par les cellules de Schwann dans un modèle murin de neuropathie inflammatoire démyélinisante, la névrite allergique expérimentale (« experimental allergic/autoimmune neuritis », EAN) (Skundric *et al.*, 2001), ou lors de dégénérescence wallérienne qui suit une axotomie traumatique (Rutkowski *et al.*, 1999). Ainsi il est plausible qu'au cours de pathologies inflammatoires démyélinisantes dans le SNP, l'expression induite de ICAM-1 puisse jouer un rôle non seulement sur la capacité de la cellule de Schwann à présenter l'antigène aux lymphocytes T, mais aussi à constituer un signal de costimulation pour ces lymphocytes T. VCAM-1 pourrait être

impliquée dans la migration leucocytaire vers le foyer inflammatoire, comme cela est suggéré par une étude réalisée sur des rats ayant contracté une EAN (Enders *et al.*, 1998) qui montre une diminution de l'infiltration des lymphocytes T induite par un anticorps neutralisant dirigé contre VCAM-1.

Production de cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines sont des médiateurs polypeptidiques très importants dans le contrôle de la réponse immunitaire. Elles forment et interagissent en réseau pour initier (cytokines pro-inflammatoires), réguler et terminer (cytokines anti-inflammatoires) la réponse inflammatoire de l'hôte à l'infection. Les cytokines agissent comme facteurs de communication autocrine et paracrine au sein du système immunitaire et du système nerveux, mais peuvent aussi avoir une action plus large sur des cibles cellulaires éloignées, ce qui nécessite alors une production relais.

Lors d'une réaction inflammatoire, les monocytes activés et les macrophages synthétisent et libèrent des cytokines pro-inflammatoires. Certaines cytokines, IFN γ , TNF α , IL-2 et IL-12 favorisent la différenciation des lymphocytes Th0 (lymphocytes T helper 0, aussi appelés CD4+) en Th1 et vont promouvoir une réponse immune acquise à médiation cellulaire.

La production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules de Schwann a été essentiellement étudiée sur des modèles traumatiques (lésion du nerf sciatique suivie de dégénérescence wallérienne), pathologiques (modèles murins de neuropathies inflammatoires démyélinisantes) ou encore sur des cultures de cellules de Schwann soumises à une stimulation antigénique directe (traitement par du lipopolysaccharide (LPS) ou par des motifs antigéniques de *Mycobacterium leprae*). Dans ces conditions, les cellules de Schwann peuvent synthétiser et libérer de l'IL-1 β (Bergsteindottir *et al.*, 1991), l'IL-6 (Bolin *et al.*, 1995), l'IL-8 (Rutkowski *et al.*, 1999), l'IL-12 (Turka *et al.*, 1995), l'IFN γ (Gillen *et al.*, 1998) et le TNF α (Wagner & Myers, 1996). Chacune de ces cytokines possède une grande pleiotropie d'action, et le rôle précis de chacune, lorsqu'elle est produite par la cellule de Schwann, demeure très mal connu, ceci d'autant plus que nombre de ces cytokines régulent par autocrine et paracrine leur propre synthèse. Néanmoins, certaines données existent concernant l'action proinflammatoire des cytokines.

L'IL-1 β a focalisé beaucoup d'études, car elle est considérée dans le système immunitaire comme le chef d'orchestre de la réaction inflammatoire. Ses effets, décrits sur d'autres préparations, tels que la stimulation de la prolifération des lymphocytes T auxiliaires ou la régulation de sa propre synthèse et la synthèse d'autres cytokines inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-8 et le TNF α , n'ont pas été encore clairement mis en évidence sur les cellules de Schwann, mais il a été montré, en revanche, que l'IL-1 β induit la prolifération des cellules de Schwann (Lisak & Bealmear, 1991), la production du facteur C3 du complément par la cellule de Schwann (Dashiell *et al.*, 1997) ainsi que la synthèse de facteurs

trophiques comme le NGF et le LIF (Lindholm *et al.*, 1987; Carlson *et al.*, 1996).

L'IL-6 induit également la prolifération des cellules de Schwann (Lisak & Bealmear, 1994) et pourrait contribuer à une différenciation neuronale favorisant la repousse axonale qui suit la dégénérescence wallérienne (Lisak *et al.*, 1997; Murphy *et al.*, 1999).

Enfin le cotraitement de cellules de Schwann *in vitro* par le TNF α et l'IFN γ induit l'expression des ARN messagers de la « nitric oxide synthase » inductible (iNOS) et la production de NO (Gold *et al.*, 1996).

Production de prostaglandine E2 et de thromboxane A2

Les prostaglandines et les thromboxanes sont des médiateurs importants de l'inflammation. Ils sont produits par l'action enzymatique des cyclooxygénases sur l'acide arachidonique. Les effets de ces molécules sur la réponse inflammatoire sont complexes et souvent en synergie avec d'autres médiateurs de l'inflammation. Ainsi, en fonction du niveau de leur production, ces immunomodulateurs peuvent stimuler ou inhiber les lymphocytes T. Les cellules de Schwann peuvent produire des prostaglandines E2 (PGE2) et le thromboxane A2 (TxA2) (Constable *et al.*, 1994) lorsqu'elles sont stimulées *in vitro* par le TNF α . La PGE2 est décrite pour agir sur la composante locale de l'inflammation, notamment en augmentant la perméabilité vasculaire pour les monocytes circulants.

Synthèse du facteur C3 du complément

Le système du complément est un groupe de molécules sériques impliquées dans l'élimination des complexes immuns et dans la lyse des agents pathogènes ou des cellules reconnues par les anticorps. Ces molécules sériques peuvent être activées selon deux voies : la voie classique ou la voie alterne. Le facteur C3 est une molécule pivot qui peut être clivée en deux fragments C3a et C3b. Le C3a provoque la dégranulation mastocytaire. Le C3b est une opsonine qui conduit à la lyse des cellules ou des complexes immuns. Il augmente aussi la perméabilité vasculaire.

Un traitement par l'IL-1 β , ou une costimulation IFN γ et TNF α induisent *in vitro* la synthèse et la libération du facteur C3 par les cellules de Schwann (Dashiell *et al.*, 1997). Sous réserve d'une production *in vivo*, le facteur C3 libéré par les cellules de Schwann pourrait ainsi participer à la physiopathologie des neuropathies périphériques démyélinisantes au cours desquelles il y a une production importante de ces cytokines.

Création par la cellule de Schwann d'un micro-environnement immunosuppresseur

Une réponse immunitaire excessive peut avoir des conséquences très négatives pour l'organisme comme dans le cas d'inflammations chroniques ou encore de maladies auto-immunes. Les conséquences peuvent être fatales dans le cas d'une septicémie. Pourtant, au cours de la plupart des épisodes infectieux, le fonctionnement

du système immunitaire est régulé par des systèmes de contrôle négatif qui permettent d'éviter une suractivation néfaste à l'organisme. La cellule de Schwann en tant que cellule accessoire de l'immunité participe à ces mécanismes de rétro-contrôle négatif.

Expression inductible du système Fas-FasLigand

Le système Fas-FasLigand est l'un des systèmes activés dans la réponse inflammatoire et conduit à l'apoptose des cellules exprimant le récepteur Fas comme les lymphocytes (Nagata, 1997). Le récepteur Fas fait partie de la superfamille des récepteurs TNF à « death domains ». *In vitro*, l'expression du récepteur Fas (CD95) par les cellules de Schwann est fortement inhibée par les cytokines pro-inflammatoires IFN γ et TNF α , cytokines qui, à l'inverse, stimulent l'expression de FasL (Wohlleben *et al.*, 2000). A partir de ces données, ces auteurs postulent que la production induite de FasL au cours de l'inflammation, pourrait entraîner l'apoptose des lymphocytes T activés, ce qui constituerait un des mécanismes de terminaison de la réponse immunitaire. De plus, la réduction concomitante de l'expression de Fas (CD95) par les cellules de Schwann constituerait un mécanisme d'auto-défense contre une action autocrine de FasL.

Production inductible du NO

Le monoxyde d'azote (NO) est un médiateur important dans le système nerveux et le système immunitaire (pour revue voir Moncada *et al.*, 1991; Snyder & Bredt, 1992; Vincent, 1994). Il est produit à partir de l'arginine par action enzymatique de la « nitric oxide synthase » (NOS). Il existe trois principales classes de NOS : la NOS exprimée par les cellules neuronales (nNOS), la NOS exprimée par les cellules endothéliales (eNOS) et la NOS exprimée par les cellules immunitaires (iNOS) qui, à l'inverse des deux autres NOS, présente la particularité d'être inductible par un stimulus immunitaire (LPS) et par des cytokines pro-inflammatoires. Le NO libéré dans l'espace extracellulaire à une durée de demi-vie assez faible (quelques secondes), ce qui en fait un facteur autocrine et/ou paracrine. Ces effets dans le système nerveux sont multiples, allant de la modulation de la transmission synaptique et la régulation de l'expression génomique (Dawson *et al.*, 1998) à la neurotoxicité (Facchinetti *et al.*, 1998; Dawson & Dawson, 1998). Dans le système immunitaire, le NO est principalement décrit pour exercer des effets cytotoxiques.

Le cotraitement de cellules de Schwann par le TNF α et l'IFN γ induit l'expression des ARN messagers de iNOS et la production de NO (Gold *et al.*, 1996). D'autre part, la coculture de cellules de Schwann avec des lymphocytes T préalablement activés provoque une forte diminution de leur activation, effet qui est totalement bloqué par le NMMA, un bloqueur spécifique de la iNOS (Gold *et al.*, 1996). Ces résultats ont été interprétés comme une action immunosuppressive du NO pouvant conduire jusqu'à l'apoptose des lymphocytes T activés (Zettl *et al.*, 1997). A l'inverse, la production d'IFN β par les fibroblastes de l'endoneurome pourrait bloquer l'induction de la iNOS dans les cellules de Schwann, ceci par

analogie avec l'activité suppressive de l'IFN β sur la iNOS d'astrocytes humains *in vitro* (Hua *et al.*, 1998).

Production de cytokines anti-inflammatoires

La production de cytokines identifiées comme anti-inflammatoires, ou possédant certaines propriétés anti-inflammatoires, est un mécanisme immunorégulateur important. Cette production est souvent induite par les cytokines pro-inflammatoires. Parmi la batterie de cytokines identifiées comme anti-inflammatoires (IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13, IFN α et TGF β), les cellules de Schwann produisent l'IL-1ra (Skundric *et al.*, 2001), l'IL-10 (Jander *et al.*, 1996) et le TGF β (Stewart *et al.*, 1995).

L'IL-1ra, l'antagoniste endogène de l'IL-1 β , est synthétisé et libéré avec des cinétiques différentes de l'IL-1 β (Vannier *et al.*, 1992). Faisant suite à sa propre induction, l'IL-1 β stimule l'expression de son antagoniste dans un rapport 1 : 10 (Malyak *et al.*, 1994). Cette expression élevée d'IL-1ra indique l'existence d'un mécanisme compensatoire naturel de rétro-contrôle négatif de l'action de l'IL-1 β .

L'IL-10 est produite tardivement au cours de la réaction immune. C'est un puissant inhibiteur de l'activation des lymphocytes T et de l'expression du CMH II (Jander *et al.*, 1996; McBride *et al.*, 2002). Son effet régulateur passe également par une diminution de l'expression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et une réduction de l'activation des macrophages (Lang *et al.*, 2002). L'action anti-inflammatoire de l'IL-10 s'accompagne d'un rôle bénéfique dans la survie neuronale (Grilli *et al.*, 2000) et gliale (Pahan *et al.*, 2000).

Les rôles respectifs de l'IL-1ra et de l'IL-10 ont été largement documentés *in vitro* et *in vivo* dans le modèle murin du syndrome de Guillain Barré, l'EAN.

Le TGF β est un inhibiteur puissant de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T (Wahl *et al.*, 1988), des cellules microgliales (Suzumura *et al.*, 1993) et il désactive les macrophages (pour revue voir Letterio & Roberts, 1998). Sa production gliale est activée par l'IL-1 β (Tsai *et al.*, 2001). La voie de signalisation intracellulaire activée par le TGF β régule négativement celles activées par certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β (Hanada & Yoshimura, 2002). D'autre part, le TGF β inhibe la production par des astrocytes en culture du facteur C3 du complément (Barnum & Jones, 1994).

Bien qu'elle ne soit pas considérée comme une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-6 produite par les cellules de Schwann pourrait orienter les lymphocytes T auxiliaires vers une réactivité immunitaire de profil Th2, c'est à dire immunorégulatrice (Bolin *et al.*, 1995).

Production de facteurs limitant l'action du complément

La cellule de Schwann exprime différents facteurs dont la fonction est de limiter l'action du complément C3 et donc une action délétère sur les cellules du SNP.

Le CR1 (aussi appelé CD35) est un récepteur des composants C3b et C4b. La cellule de Schwann, en exprimant ce récepteur (Vedeler & Matre, 1990), permet de fixer C3b et de faciliter ainsi sa dégradation, ce qui aurait

pour conséquence de limiter l'activation de la voie lytique.

Le MCP (« membrane cofactor protein », aussi appelé CD46) est une protéine membranaire qui limite l'activation de la voie alterne du système du complément et la formation de C5 convertase. L'expression du MCP par la cellule de Schwann (Koski *et al.*, 1996) pourrait réduire la formation de C3b par la boucle d'amplification de la voie alterne et l'activation de la voie lytique par la C5 convertase.

Le DAF (« decay accelerating factor », aussi appelé CD55) est une protéine membranaire qui accélère la dégradation de C3 convertase. L'expression de ce facteur par la cellule de Schwann (Koski *et al.*, 1996) réduirait la formation de C3b.

Le HRF (« homologous restriction factor », aussi appelé CD59) est une protéine qui inhibe la voie lytique en bloquant la formation du complexe d'attaque membranaire qui lyse la cellule cible. Ce facteur est exprimé *in vitro* et *in vivo* par les cellules de Schwann (Vedeler *et al.*, 1994). Son expression est augmentée dans les cellules de Schwann de souris EAN, ce qui aurait pour conséquence de les protéger contre la formation du complexe d'attaque membranaire par les leucocytes infiltrés (Vedeler *et al.*, 1999).

Réparation tissulaire

La réparation tissulaire des nerfs périphériques est un processus au cours duquel la cellule de Schwann présente différents niveaux d'intervention. Ces mécanismes ont été principalement étudiés dans le contexte de la dégénérescence wallérienne qui suit une section mécanique d'un nerf périphérique (pour revue voir, Stoll *et al.*, 2002). Dans la phase dégénérative, les cellules de Schwann se différencient, perdent leur phénotype myélinisant et prolifèrent. Les fragments de myéline sont phagocytés à la fois par les cellules de Schwann ainsi que par les macrophages qui agissent en coopération (Hirata & Kawabuchi, 2002). Dans la phase régénérative, les cellules de Schwann synthétisent et libèrent des facteurs trophiques et de migration pour stimuler et guider la repousse axonale.

Phagocytose de la myéline

Au cours de la dégénérescence wallérienne, la destruction du fragment d'axone distal par rapport à la section génère la production de fragments de myéline. Dans le tissu ainsi lésé, les fibroblastes libèrent un facteur, le GM-CSF (« granulocyte macrophage-colony stimulating factor ») dont l'expression est induite par l'IL-1 β (Saada *et al.*, 1996). Le GM-CSF va à son tour induire l'expression membranaire et cytoplasmique par la cellule de Schwann d'une lectine spécifique du galactose, MAC-2, dont la fonction est de lier les fragments de myéline pour permettre leur phagocytose (Reichert *et al.*, 1994; Saada *et al.*, 1996).

Dédifférenciation et prolifération des cellules de Schwann

Au cours de la dégénérescence wallérienne, la cellule de Schwann perd son phénotype différencié de cellule

myélinisé pour pouvoir se multiplier et accompagner la repousse axonale, puis se redifférencie en cellule myélinisante. Les signaux et mécanismes qui régulent l'ensemble de ces processus ne sont que partiellement connus. Si les neurégulines, facteurs trophiques produits par les neurones, régulent en partie ces changements phénotypiques (Caroll *et al.*, 1997; Jessen & Mirsky, 2002), d'autres facteurs comme les cytokines sont aussi probablement impliqués.

Le bFGF (« basic fibroblast growth factor ») est un facteur trophique qui est notamment libéré par la cellule de Schwann et qui pourrait en induire la dédifférenciation, comme cela est le cas pour les oligodendrocytes (Grinspan *et al.*, 1996).

En tant que puissants comitogènes *in vitro* des cellules de Schwann (Lisak & Bealmar, 1991; Lisak & Bealmar, 1994; Lisak *et al.*, 1994), l'IL-1 α et l'IL-6 sont également supposées pouvoir en réguler la prolifération par autocrinie *in vitro*.

Production de facteurs trophiques et chimiotactiques pour les neurones

L'IL-1 β induit la production de NGF (« nerve growth factor ») et de LIF par les cellules de Schwann (Lindholm *et al.*, 1987; Carlson *et al.*, 1996). La production de NGF par les cellules de Schwann est également induite par la perte du contact Schwann-axone (Heumann *et al.*, 1987). En parallèle, les cellules de Schwann surexpriment à la surface membranaire des récepteurs de basse affinité pour le NGF qui en le fixant, guiderait par chimiotactisme la repousse axonale (Taniuchi *et al.*, 1988). L'IL-1 β produite par les cellules de Schwann dans les conditions lésionnelles semble avoir un rôle important dans la réparation tissulaire puisque le blocage de son action *in vivo* par l'IL-1ra, diminue les capacités de réparation du nerf sciatique lésé (Guénard *et al.*, 1991).

Le LIF, le TGF β et l'IL-6 sont des cytokines à activité neurotrophique et sont fortement induites et produites par les cellules de Schwann lors d'une section traumatique du nerf (Bolin *et al.*, 1995; Carlson *et al.*, 1996; Creange *et al.*, 1997). L'IL-6 peut induire une différenciation neuronale et favorise la survie des neurones axotomisés (Murphy *et al.*, 1999).

De façon remarquable, le CNTF (« ciliary neurotrophic factor »), dont la source principale dans le tissu nerveux sain est la cellule de Schwann (Dobrea *et al.*, 1992), voit sa production fortement réduite au cours de la dégénérescence wallérienne pour revenir à la normale au cours de la régénération axonale et du rétablissement du contact axone-Schwann (Smith *et al.*, 1993). Ceci suggère un rôle du CNTF plus au niveau d'une neuroprotection que d'une neurorégénération.

L'IL-8, qui est produite tardivement par les cellules de Schwann au cours de la dégénérescence Wallérienne (Rutkewski *et al.*, 1999), pourrait en plus de son activité classique de facteur chimiotactique, favoriser la survie neuronale, comme cela a été montré sur des neurones hippocampaux en culture (Araujo & Cotman, 1993).

LE RÉCEPTEUR P2X₇ ET LES FONCTIONS IMMUNES DE LA CELLULE DE SCHWANN

L'ATP extracellulaire est un puissant immunomodulateur qui exerce ses effets via l'activation principale d'un récepteur ionotropique de type P2X₇ (pour revue voir DiVirgilio *et al.*, 1998, 1999; Ferrari & DiVirgilio, 2000). Le rôle pivot que joue ce récepteur dans la modulation de la réponse immunitaire s'exerce tant pour les cellules circulantes de l'immunité que pour les cellules accessoires de l'immunité, résidentes dans les tissus périphériques. Dans le SNP, l'ATP extracellulaire est une molécule de communication neurogliale (pour revue voir Fields & Stevens, 2000), dont la cellule de Schwann est à la fois un acteur et une cible (pour revue voir Amédée *et al.*, 2002).

Rôle du récepteur P2X₇ dans la production d'IL-1 β par la cellule de Schwann

In vitro, les cellules de Schwann expriment un récepteur P2X₇ dont la stimulation par l'ATP extracellulaire conduit à l'activation de différentes conductances ioniques (Amédée & Despeyroux, 1995; Colomar & Amédée, 2001). Lorsque les cellules de Schwann sont stimulées par un antigène, le LPS, afin de mimer un épisode infectieux, ces cellules synthétisent l'IL-1 β sous sa forme précurseur mais ne peuvent ni en assurer la maturation, ni le libérer. La stimulation du récepteur P2X₇ provoque la maturation et la libération de l'IL-1 β par les cellules de Schwann (Colomar *et al.*, soumis). Il est intéressant de noter que le récepteur P2X₇ est localisé *in vivo* dans les cellules de Schwann situées dans la région paranodale (Grafe *et al.*, 1999), région importante dans la réaction inflammatoire observée au cours de l'EAN (Skun-dric *et al.*, 2001, cf § 5).

La production d'IL-1 β mature par les cellules de Schwann est donc sous la double dépendance d'un stimulus immun, et du récepteur P2X₇. Quelles sont les sources cellulaires potentielles d'ATP? Il ne fait pas de doute que, dans le tissu nerveux périphérique, des quantités importantes d'ATP puissent être libérées dans l'espace extracellulaire lors de processus traumatiques et/ou inflammatoires (Ferrari & DiVirgilio, 2000). Cependant, il est permis d'imaginer que la cellule de Schwann puisse être sa propre source d'ATP. En effet, la concentration cytoplasmique d'ATP est comprise entre 5 et 10 mM dans la plupart des types cellulaires, et il a été montré dans les cellules microgliales que le LPS provoquait une libération autocrine d'ATP qui agissait en retour sur les récepteurs P2X₇ et était responsable d'une production d'IL-1 β (Ferrari *et al.*, 1997a). Ce mécanisme pourrait être activé en absence de libération importante d'ATP par d'autres cellules dans le tissu nerveux comme dans les phases précoces de l'inflammation et/ou constituer une boucle d'autoamplification.

Rôle du récepteur P2X₇ dans la production d'autres cytokines

Le récepteur P2X₇ a été décrit comme indispensable à la production d'au moins deux autres cytokines pro-

inflammatoires : la production d'IL-6 par les fibroblastes (Solini *et al.*, 1999) et la production d'IL-18 par les monocytes circulants (Mehta *et al.*, 2001). L'IL-18 a pour activité biologique majeure d'induire la synthèse d'IFN γ et active dans le SNC les cellules microgliales (Prinz & Hanisch, 1999).

Dans la mesure où l'IL-6 est produite par la cellule de Schwann et où l'IL-18 est une interleukine apparentée à la famille de l'IL-1 dont la maturation dépend également d'ICE, il est permis d'envisager que le récepteur P2X $_7$ soit également impliqué dans la production de ces cytokines par les cellules de Schwann.

Enfin l'expression des ARN messagers de MCP-1 est induite sur des astrocytes *in vivo* dans un modèle ischémique et *in vitro* par le LPS (Gourmala *et al.*, 1997). *In vitro*, cette induction nécessite la stimulation du récepteur P2X $_7$ en activant des voies de signalisation intracellulaire passant par les MAP kinases (Panenka *et al.*, 2001). MCP-1 étant aussi induite dans les cellules de Schwann au cours de la réaction inflammatoire, l'implication du récepteur P2X $_7$ ici aussi paraît plausible.

Rôle du récepteur P2X $_7$ dans la présentation de l'antigène par le CMH II

Les cellules dendritiques sont des cellules résidentes distribuées dans la plupart des tissus de l'organisme et sont très efficaces dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T. La capacité des cellules dendritiques à présenter l'antigène *in vitro* via le CMH II est étroitement dépendante du récepteur P2X $_7$, puisque son blocage spécifique par le oATP diminue fortement la prolifération de lymphocytes T (Mutini *et al.*, 1999). Les mécanismes cellulaires ne sont pas connus mais l'une des hypothèses pourrait impliquer une action autocrine de l'IL-1 β dont la production par les cellules dendritiques serait abolie par le blocage du récepteur P2X $_7$. L'existence d'un tel mécanisme est tout aussi plausible pour les cellules de Schwann.

Rôle du récepteur P2X $_7$ dans la production de NO

Dans des macrophages en culture, le LPS provoque une libération d'ATP qui par une boucle autocrine, agit sur les récepteurs P2X $_7$ et entraîne une production de NO (Sperlagh *et al.*, 1998). Ici aussi, les mécanismes intracellulaires qui relient l'activation du récepteur P2X $_7$ à la production de NO ne sont pas connus, mais l'IL-1 β produite en réponse au LPS et à la stimulation autocrine par l'ATP pourrait activer la iNOS (Szabo *et al.*, 1993). Dans le cas des cellules de Schwann, la synthèse de NO consécutive à l'activation du récepteur P2X $_7$ pourrait être envisagée, cependant l'existence de telles boucles auto-crinnes redondantes n'a pas été démontrée et il semble que l'IL-1 β ne soit pas efficace pour induire la production de NO par les cellules de Schwann (Gold *et al.*, 1996). D'autres voies de transduction du signal activées par l'ATP et le récepteur P2X $_7$ sont possibles comme une induction de la iNOS via un influx de Ca $^{2+}$, ou encore la voie de signalisation NF- κ B (Ferrari *et al.*, 1997b).

FONCTIONS IMMUNES DE LA CELLULE DE SCHWANN *IN VIVO*

Les fonctions immunitaires de la cellule de Schwann ont été particulièrement bien étudiées dans le modèle murin du syndrome de Guillain-Barré. Ce syndrome est une neuropathie périphérique démyélinisante qui se traduit par la présence dans le sérum d'autoanticorps dirigés contre certains épitopes de la myéline périphérique. La destruction de la gaine de myéline est liée à l'activation du complément comme en témoigne la présence dans les nerfs périphériques du complexe d'attaque membranaire (Koski *et al.*, 1987). Les signes cliniques de ce syndrome sont une atteinte sensitivomotrice des quatre membres avec aréflexie pouvant, dans les cas extrêmes, entraîner la mort par atteinte des muscles respiratoires ou du système neurovégétatif.

Le modèle murin de ce syndrome, la névrite allergique expérimentale (EAN), est obtenu soit par injection directe de la protéine myélinique bovine P2, soit par un transfert de lymphocytes T préalablement activés. Schématiquement, la pathologie se développe en deux phases : une première phase d'induction sans manifestations cliniques, durant laquelle il y a production d'autoanticorps, et une deuxième phase effectrice durant laquelle il y a rupture de la barrière sang-nerf, passage des anticorps circulants dans le compartiment nerveux et destruction de la myéline périphérique qui se manifeste par des perturbations de la conduction nerveuse. Le décours temporel de la pathologie est constitué d'un seul épisode clinique avec une récupération spontanée de l'animal environ un mois après l'induction de la maladie.

Les travaux de Skundric *et al.* (2001) chez le rat EAN montrent l'existence d'un patron temporel d'expression différent pour l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1ra par les cellules de Schwann. Durant la phase d'induction, seule l'expression d'IL-1 α et d'IL-1 β est détectée *in situ* par immunofluorescence, dans les cellules de Schwann du nerf sciatique. Durant cette phase, une expression accrue de MCP-1 par les cellules de Schwann est également observée (Fujioka *et al.*, 1999). Au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie, c'est à dire lors du passage à la phase effectrice, l'expression d'IL-1a et d'IL-1 β s'éteint pour laisser la place à l'expression d'IL-1ra qui est colocalisée avec la MAG (« myelin associated glycoprotein »), un marqueur de la région paranodale, région essentielle dans le contrôle de la propagation de l'influx nerveux.

Ces travaux démontrent bien l'implication de la cellule de Schwann dans la régulation de la réponse immunitaire au cours de l'EAN. Skundric *et al.* (2001) proposent que la production schwannienne d'IL-1 α/β dans la région paranodale (mais également de MCP-1, Fujioka *et al.*, 1999) favoriserait le recrutement des monocytes circulants pendant la phase d'induction. Pour des stades ultérieurs, les cytokines pro-inflammatoires produites (pour un profil détaillé d'expression des cytokines pro et anti-inflammatoires dans l'EAN, voir Zhu *et al.*, 1998) diminueraient l'expression d'IL-1 α/β et augmenteraient celle de l'IL-1ra pour prévenir une nouvelle vague d'entrée de monocytes circulants dans le tissu nerveux.

CONCLUSION

Le système nerveux périphérique est un site privilégié sur le plan immunitaire car les réactions immunitaires qui s'y produisent sont structurellement limitées et modulées par les cellules résidentes.

En tant que cellule résidente, et bien que ne dérivant pas embryologiquement de la lignée myéloïde, la cellule de Schwann démontre de nombreuses capacités d'initiation et de régulation de la réponse immunitaire au niveau local. Elle participe pleinement à la réponse immunitaire tant en exprimant le CMH II, des molécules d'adhérence et chimiotactiques, le système Fas-FasL, qu'en produisant de nombreuses cytokines et autres médiateurs (PGE₂, TxA₂, NO, facteurs du complément). La cellule de Schwann présente aussi une extraordinaire capacité à se différencier, à proliférer et à produire des facteurs neurotrophiques, ce qui confère au système nerveux périphérique la capacité de se régénérer en partie après une lésion.

Le récepteur P2X₇ occupe une place privilégiée dans les capacités immunes de la cellule de Schwann. En étant responsable de la production de l'IL-1 β , il est placé en amont d'un processus inflammatoire et son activation prolongée peut initier une inflammation. Mais son rôle ne se limiterait pas à la seule production de l'IL-1 β puisque, par analogie avec d'autres types cellulaires, il pourrait être impliqué dans la production de molécules chimiotactiques, d'autres cytokines pro-inflammatoires ou encore d'autres médiateurs de l'inflammation. Le récepteur P2X₇ pourrait représenter une clé de l'inflammation dont le blocage s'avérerait bénéfique lorsque que l'inflammation est délétère comme dans le syndrome de Guillain-Barré ou, au contraire, dont le maintien est salutaire lorsque l'inflammation est suivie d'une régénération tissulaire.

BIBLIOGRAPHIE

Amédée T. & Despeyroux S., ATP activates cationic and anionic conductances in Schwann cells cultured from dorsal root ganglia of the mouse. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 1995, 259, 277-284.

Amédée T., Colomar A. & Coles J.A., ATP signalling in Schwann cells. In *Neuroglia in the Aging Brain* ed De Vellis, i, 2002, 135-153.

Araujo D.M. & Cotman C.W., Trophic effects of interleukin-4, -7 and -8 on hippocampal neuronal cultures : potential involvement of glial-derived factors. *Brain Res.*, 1993, 600(1) : 49-55.

Armati P.J., Pollard J.D. & Gatenby P., Rat and human Schwann cells in vitro can synthesize and express MHC molecules. *Muscle Nerve.* 1990, 13(2) : 106-116.

Barnum S.R. & Jones J.L., Transforming growth factor-beta 1 inhibits inflammatory cytokine-induced C3 gene expression in astrocytes. *J. Immunol.*, 1994, 152(2) : 765-773.

Bergsteindottir K., Kingston A., Mirsky R. & Jessen K.R., Rat Schwann cells produce interleukin-1. *J. Neuroimmunol.*, 1991, 34, 15-23.

Bergsteindottir K., Brennan A., Jessen K.R. & Mirsky R., In the presence of dexamethasone, gamma interferon induces rat oligodendrocytes to express major histocompatibility complex class II molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89(19) : 9054-9058.

Bolin L.M., Verity A.N., Silver J.E., Shooter E.M. & Abrams J.S., Interleukin-6 production by Schwann cells and induction in sciatic nerve injury. *J. Neurochem.*, 1995, 64(2) : 850-858.

Carlson C.D., Bai Y., Jonakait G.M. & Hart R.P., Interleukin-1 beta increases leukemia inhibitory factor mRNA levels through transient stimulation of transcription rate. *Glia.* 1996, 18(2) : 141-151.

Carroll S.L., Miller M.L., Frohner P.W., Kim S.S. & Corbett J.A., Expression of neuregulins and their putative receptors, ErbB2 and ErbB3, is induced during Wallerian degeneration. *J. Neurosci.*, 1997, 17(5) : 1642-1659.

Colomar A. & Amédée T., ATP stimulation of P2X₇ receptors activates three different ionic conductances on cultured mouse Schwann cells. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 14(6) : 927-936.

Colomar A., Médina C., Combe C., Marty V., Parnet P. & Amédée T., Stimulation of P2X₇ receptors leads to maturation and release of interleukin-1 β by lipopolysaccharide-primed Schwann cells. soumis pour publication.

Constable A.L., Armati P.J., Toyka K.V. & Hartung H.P., Production of prostanoids by Lewis rat Schwann cells in vitro. *Brain Res.* 1994, 635(1-2) : 75-80.

Constantin G., Piccio L., Bussini S., Pizzuti A., Scarpini E., Baron P., Conti G., Pizzul S. & Scarlato G., Induction of adhesion molecules on human schwann cells by proinflammatory cytokines, an immunofluorescence study. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 170(2) : 124-130.

Creange A., Barlovatz-Meimon G. & Gherardi R.K., Cytokines and peripheral nerve disorders. *Eur. Cytokine Netw.*, 1997, 8(2) : 145-151.

Dashiell S.M., Vanguri P. & Koski C.L., Dibutyl cyclic AMP and inflammatory cytokines mediate C3 expression in Schwann cells. *Glia.* 1997, 20(4) : 308-321.

Dawson V.L. & Dawson T.M., Nitric oxide in neurodegeneration. *Prog. Brain Res.* 1998, 118 : 215-229.

Dawson T.M., Sasaki M., Gonzalez-Zulueta M. & Dawson V.L., Regulation of neuronal nitric oxide synthase and identification of novel nitric oxide signaling pathways. *Prog. Brain Res.*, 1998, 118 : 3-11.

Di Virgilio F., Chiozzi P., Falzoni S., Ferrari D., Sanz J.M., Venketaraman V. & Baricordi O.R., Cytolytic P2X purinoceptors. *Cell Death Differ.* 1998, 5(3) : 191-199.

Di Virgilio F., Sanz J.M., Chiozzi P. & Falzoni S., The P2Z/P2X7 receptor of microglial cells : a novel immunomodulatory receptor. *Prog. Brain Res.*, 1999, 120 : 355-368.

Dobrea G.M., Unnerstall J.R. & Rao M.S., The expression of CNTF message and immunoreactivity in the central and peripheral nervous system of the rat. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1992, 66(2) : 209-219.

Enders U., Lobb R., Pepinsky R.B., Hartung H.P., Toyka K.V. & Gold R., The role of the very late antigen-4 and its counterligand vascular cell adhesion molecule-1 in the pathogenesis of experimental autoimmune neuritis of the Lewis rat. *Brain.* 1998, 121 : 1257-1266.

Facchinetti F., Dawson V.L., & Dawson T.M., Free radicals as mediators of neuronal injury. *Cell Mol. Neurobiol.*, 1998, 18(6) : 667-682.

Ferrari D. & DiVirgilio F., Purinergic P2X7 mediated responses in immune cells. *Mod. Asp. Immunobiol.*, 2000, 1 : 156-159.

Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Hanau S. & Di Virgilio F., Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin. *J. Exp. Med.* 1997a, 185(3) : 579-582.

Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Dal Susino M., Melchiorri L., Baricordi O.R. & Di Virgilio F., Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages. *J. Immunol.*, 1997b, 159(3) : 1451-1458.

- Fields R.D. & Stevens B., ATP : an extracellular signaling molecule between neurons and glia. *Trends Neurosci.*, 2000, 23(12) : 625-633.
- Fields R.D. & Stevens-Graham B., New insights into neuron-glia communication. *Science*. 2002, 298(5593) : 556-562.
- Fujioka T., Kolson D.L. & Rostami A.M., Chemokines and peripheral nerve demyelination. *J. Neurovirol.*, 1999, 5(1) : 27-31.
- Gillen C., Jander S. & Stoll G., Sequential expression of mRNA for proinflammatory cytokines and interleukin-10 in the rat peripheral nervous system : comparison between immune-mediated demyelination and Wallerian degeneration., *J. Neurosci., Res.*, 1998, 51(4) : 489-496.
- Gold R., Toyka K.V. & Hartung H.P., Synergistic effect of IFN-gamma and TNF-alpha on expression of immune molecules and antigen presentation by Schwann cells. *Cell Immunol.*, 1995, 165(1) : 65-70.
- Gold R., Zielasek J., Kiefer R., Toyka K.V. & Hartung H.P., Secretion of nitrite by Schwann cells and its effect on T-cell activation in vitro. *Cell Immunol.*, 1996, 168(1) : 69-77.
- Gold R., Archelos J.J. & Hartung H.P., Mechanisms of immune regulation in the peripheral nervous system. *Brain Pathol.*, 1999, 9(2) : 343-360.
- Gourmal N.G., Buttini M., Limonta S., Sauter A. & Boddeke H.W., Differential and time-dependent expression of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA by astrocytes and macrophages in rat brain : effects of ischemia and peripheral lipopolysaccharide administration. *J. Neuroimmunol.*, 1997, 74(1-2) : 35-44.
- Grafe P., Mayer C., Takigawa T., Kamleiter M. & Sanchez-Brandelik R., Confocal calcium imaging reveals an ionotropic P2 nucleotide receptor in the paranodal membrane of rat Schwann cells. *J. Physiol.*, 1999, 515 (Pt 2) : 377-383.
- Grilli M., Barbieri I., Basudev H., Brusa R., Casati C., Lozza G. & Ongini E., Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, 12(7) : 2265-2272.
- Guenard V., Dinarello C.A., Weston P.J. & Aebischer P., Peripheral nerve regeneration is impeded by interleukin-1 receptor antagonist released from a polymeric guidance channel. *J. Neurosci. Res.*, 1991, 29(3) : 396-400.
- Hanada T. & Yoshimura A., Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2002, 13(4-5) : 413-421.
- Heumann R., Korsching S., Bandtlow C. & Thoenen H., Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J. Cell Biol.*, 1987, 104(6) : 1623-1631.
- Hirata K. & Kawabuchi M., Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during Wallerian degeneration. *Microsc. Res. Tech.*, 2002, 57(6) : 541-547.
- Hua L.L., Liu J.S., Brosnan C.F. & Lee S.C., Selective inhibition of human glial inducible nitric oxide synthase by interferon-beta : implications for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 1998, 43(3) : 384-387.
- Jander S., Pohl J., Gillen C. & Stoll G., Differential expression of interleukin-10 mRNA in Wallerian degeneration and immune-mediated inflammation of the rat peripheral nervous system. *J. Neurosci. Res.*, 1996, 43(2) : 254-259.
- Jessen K.R. & Mirsky R., Schwann cells and their precursors emerge as major regulators of nerve development. *Trends Neurosci.*, 1999, 22(9) : 402-410.
- Jessen K.R. & Mirsky R., Signals that determine Schwann cell identity. *J. Anat.*, 2002, 200(4) : 367-376.
- Kingston A.E., Bergsteinsdottir K., Jessen K.R., Van der Meide P.H., Colston M.J. & Mirsky R., Schwann cells co-cultured with stimulated T cells and antigen express major histocompatibility complex (MHC) class II determinants without interferon-gamma pretreatment : synergistic effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor on MHC class II induction. *Eur. J. Immunol.*, 1989, 19(1) : 177-183.
- Koski C.L., Sanders M.E., Swoveland P.T., Lawley T.J., Shin M.L., Frank M.M. & Joiner K.A., Activation of terminal components of complement in patients with Guillain-Barre syndrome and other demyelinating neuropathies. *J. Clin. Invest.*, 1987, 80(5) : 1492-1497.
- Koski C.L., Estep A.E., Sawant-Mane S., Shin M.L., Highbarger L. & Hansch G.M. Complement regulatory molecules on human myelin and glial cells : differential expression affects the deposition of activated complement proteins. *J. Neurochem.*, 1996, 66(1) : 303-312.
- Lang R., Rutschman R.L., Greaves D.R. & Murray P.J., Auto-crine deactivation of macrophages in transgenic mice constitutively overexpressing IL-10 under control of the human CD68 promoter. *J. Immunol.*, 2002, 168(7) : 3402-3411.
- Letterio J.J. & Roberts A.B., Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu. Rev. Immunol.*, 1998, 16 : 137-161.
- Lindholm D., Heumann R., Meyer M. & Thoenen H. Interleukin-1 regulates synthesis of nerve growth factor in non-neuronal cells of rat sciatic nerve. *Nature*. 1987, 330(6149) : 658-659.
- Lisak R.P. & Bealmear B., Antibodies to interleukin-1 inhibit cytokine-induced proliferation of neonatal rat Schwann cells in vitro. *J. Neuroimmunol.*, 1991, 31(2) : 123-132.
- Lisak R.P. & Bealmear B., Antibodies to interleukin-6 inhibit Schwann cell proliferation induced by unfractionated cytokines. *J. Neuroimmunol.*, 1994, 50(2) : 127-132.
- Lisak R.P., Bealmear B. & Ragheb S., Interleukin-1 alpha, but not interleukin-1 beta, is a co-mitogen for neonatal rat Schwann cells in vitro and acts via interleukin-1 receptors. *J. Neuroimmunol.*, 1994, 55(2) : 171-177.
- Lisak R.P., Skundric D., Bealmear B. & Ragheb S., The role of cytokines in Schwann cell damage, protection, and repair. *J. Infect. Dis.*, 1997, 176 Suppl 2 : S173-179.
- Malyak M., Smith M.F., Abel A.A. & Arend W.P., Peripheral blood neutrophil production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta. *J. Clin. Immunol.*, 1994, 14(1) : 20-30.
- McBride J.M., Jung T., de Vries J.E. & Aversa G., IL-10 alters DC function via modulation of cell surface molecules resulting in impaired T-cell responses. *Cell Immunol.* 2002, 215(2) : 162-172.
- Medawar P., Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Brit. J. Exp. Path.*, 1948, 29 : 58-69.
- Mehta V.B., Hart J. & Wewers M.D., ATP-stimulated release of interleukin (IL)-1beta and IL-18 requires priming by lipopolysaccharide and is independent of caspase-1 cleavage. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(6) : 3820-3826.
- Moncada S., Palmer R.M. & Higgs E.A., Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43(2) : 109-142.
- Murphy P.G., Borthwick L.S., Johnston R.S., Kuchel G. & Richardson P.M., Nature of the retrograde signal from injured nerves that induces interleukin-6 mRNA in neurons. *J. Neurosci.* 1999, 19(10) : 3791-3800.
- Mutini C., Falzoni S., Ferrari D., Chiozzi P., Morelli A., Baricordi O.R., Collo G., Ricciardi-Castagnoli P. & Di Virgilio F. Mouse dendritic cells express the P2X7 purinergic receptor : characterization and possible participation in antigen presentation. *J. Immunol.*, 1999, 163(4) : 1958-1965.
- Nagata S., Apoptosis by death factor. *Cell.*, 1997, 88(3) : 355-365.
- Oldfors A., Macrophages in peripheral nerves. An ultrastructural and enzyme histochemical study on rats. *Acta Neuropathol. (Berl)*. 1980, 49(1) : 43-49.
- Pahan K., Khan M. & Singh I., Interleukin-10 and interleukin-13 inhibit proinflammatory cytokine-induced ceramide production through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J. Neurochem.*, 2000, 75(2) : 576-582.

- Panenka W., Jijon H., Herx L.M., Armstrong J.N., Feighan D., Wei T., Yong V.W., Ransohoff R.M. & MacVicar B.A., P2X7-like receptor activation in astrocytes increases chemokine monocyte chemoattractant protein-1 expression via mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci.* 2001, 21(18) : 7135-7142.
- Prinz M. & Hanisch U.K., Murine microglial cells produce and respond to interleukin-18. *J. Neurochem.*, 1999, 72(5) : 2215-2218.
- Ranvier L., Leçons sur l'histologie du système nerveux. Eds. Savy, 1878.
- Rechthand E. & Rapoport S.I., Regulation of the microenvironment of peripheral nerve : role of the blood-nerve barrier. *Prog. Neurobiol.* 1987, 28(4) : 303-343.
- Reichert F., Saada A. & Rotshenker S. Peripheral nerve injury induces Schwann cells to express two macrophage phenotypes : phagocytosis and the galactose-specific lectin MAC-2. *J. Neurosci.* 1994, 14(5 Pt 2) : 3231-3245.
- Rutkowski J.L., Tuite G.F., Lincoln P.M., Boyer P.J., Tennekoon G.I. & Kunkel S.L. Signals for proinflammatory cytokine secretion by human Schwann cells. *J. Neuroimmunol.*, 1999, 101(1) : 47-60.
- Saada A., Reichert F. & Rotshenker S. Granulocyte macrophage colony stimulating factor produced in lesioned peripheral nerves induces the up-regulation of cell surface expression of MAC-2 by macrophages and Schwann cells. *J. Cell. Biol.*, 1996, 133(1) : 159-167.
- Schubert T. & Friede RL., The role of endoneurial fibroblasts in myelin degradation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1981, 40(2) : 134-154.
- Schwann T., Microscopical researches into the accordance in the structure and growth of animals and plants. 1847, London, Sydenham society.
- Siebert H., Sachse A., Kuziel WA., Maeda N. & Bruck W. The chemokine receptor CCR2 is involved in macrophage recruitment to the injured peripheral nervous system. *J. Neuroimmunol.*, 2000, 110(1-2) : 177-185.
- Smith G.M., Rabinovsky E.D., McManaman J.L. & Shine H.D. Temporal and spatial expression of ciliary neurotrophic factor after peripheral nerve injury. *Exp. Neurol.*, 1993, 121(2) : 239-247.
- Skundric D.S., Lisak R.P., Rouhi M., Kieseier B.C., Jung S. & Hartung H.P., Schwann cell-specific regulation of IL-1 and IL-1Ra during EAN : possible relevance for immune regulation at paranodal regions. *J. Neuroimmunol.*, 2001, 116(1) : 74-82.
- Solini A., Chiozzi P., Morelli A., Fellin R. & Di Virgilio F., Human primary fibroblasts *in vitro* express a purinergic P2X7 receptor coupled to ion fluxes, microvesicle formation and IL-6 release. *J Cell Sci.* 1999, 112 (Pt 3) : 297-305.
- Sperlagh B., Hasko G., Nemeth Z. & Vizi E.S., ATP released by LPS increases nitric oxide production in raw 264.7 macrophage cell line via P2Z/P2X7 receptors. *Neurochem. Int.*, 1998, 33(3) : 209-15.
- Stewart H.J., Rougon G., Dong Z., Dean C., Jessen KR ; & Mirsky R., TGF-betas upregulate NCAM and L1 expression in cultured Schwann cells, suppress cyclic AMP-induced expression of O4 and galactocerebroside, and are widely expressed in cells of the Schwann cell lineage *in vivo*. *Glia.* 1995, 15(4) : 419-436.
- Stoll G., Jander S. & Myers R.R. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system : from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2002, 7(1) : 13-27.
- Streilein J.W., Unraveling immune privilege. *Science.* 1995, 270(5239) : 1158-1159.
- Suzumura A., Sawada M., Yamamoto H. & Marunouchi T., Transforming growth factor-beta suppresses activation and proliferation of microglia *in vitro*. *J. Immunol.*, 1993, 151(4) : 2150-2158.
- Snyder S.H. & Bredt D.S., Biological roles of nitric oxide. *Sci. Am.* 1992, 266(5) : 68-71, 74-77.
- Szabo C., Wu C.C., Gross S.S., Thiemermann C. & Vane J.R. Interleukin-1 contributes to the induction of nitric oxide synthase by endotoxin *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 250(1) : 157-160.
- Taniuchi M., Clark H.B., Schweitzer J.B. & Johnson E.M., Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves : ultrastructural location, suppression by axonal contact, and binding properties. *J. Neurosci.*, 1988, 8(2) : 664-681.
- Taskinen H.S. & Roytta M., Increased expression of chemokines (MCP-1, MIP-1alpha, RANTES) after peripheral nerve transection. *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 2000, 5(2) : 75-81.
- Tofaris G.K., Patterson P.H., Jessen K.R. & Mirsky R., Denervated Schwann cells attract macrophages by secretion of leukemia inhibitory factor (LIF) and monocyte chemoattractant protein-1 in a process regulated by interleukin-6 and LIF. *J. Neurosci.*, 2002, 22(15) : 6696-6703.
- Tsai S.Y., Schluns K.S., Le P.T. & McNulty J.A., TGF-beta1 and IL-6 expression in rat pineal gland is regulated by norepinephrine and interleukin-1beta. *Histol. Histopathol.*, 2001, 16(4) : 1135-1141.
- Turka L.A., Goodman R.E., Rutkowski J.L., Sima A.A., Merry A., Mitra R.S., Wrone-Smith T., Toews G., Strieter R.M. & Nickoloff B.J., Interleukin 12 : a potential link between nerve cells and the immune response in inflammatory disorders. *Mol. Med.*, 1995, 1(6) : 690-699.
- Vannier E., Miller L.C. & Dinarello C.A. Coordinated antiinflammatory effects of interleukin 4 : interleukin 4 suppresses interleukin 1 production but up-regulates gene expression and synthesis of interleukin 1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1992, 89(9) : 4076-4080.
- Vedeler CA. & Matre R., Peripheral nerve CR1 express *in situ* cofactor activity for degradation of C3b. *J. Neuroimmunol.*, 1990, 26(1) : 51-6.
- Vedeler C., Ulvestad E., Bjorge L., Conti G., Williams K., Mork S. & Matre R., The expression of CD59 in normal human nervous tissue. *Immunology*, 1994, 82(4) : 542-547.
- Vedeler C.A., Conti G., Fujioka T., Scarpini E. & Rostami A. The expression of CD59 in experimental allergic neuritis. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 165(2) : 154-159.
- Vincent S.R., Nitric oxide : a radical neurotransmitter in the central nervous system. *Prog. Neurobiol.*, 1994, 42(1) : 129-160.
- Wagner R. & Myers R.R., Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha : expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience.* 1996, 73(3) : 625-629.
- Wahl S.M., Hunt D.A., Wong H.L., Dougherty S., McCartney-Francis N., Wahl L.M., Ellingsworth L., Schmidt J.A., Hall G., Roberts A.B. *et al.*, Transforming growth factor-beta is a potent immunosuppressive agent that inhibits IL-1-dependent lymphocyte proliferation. *J. Immunol.*, 1988, 140(9) : 3026-3032.
- Wohlleben G., Ibrahim S.M., Schmidt J., Toyka K.V., Hartung H.P. & Gold R., Regulation of Fas and FasL expression on rat Schwann cells. *Glia.* 2000, 30(4) : 373-381.
- Zettl U.K., Mix E., Zielasek J., Stangel M., Hartung H.P. & Gold R. Apoptosis of myelin-reactive T cells induced by reactive oxygen and nitrogen intermediates *in vitro*. *Cell Immunol.*, 1997, 178(1) : 1-8.
- Zhu J., Mix E. & Link H., Cytokine production and the pathogenesis of experimental autoimmune neuritis and Guillain-Barre syndrome. *J. Neuroimmunol.*, 1998, 84(1) : 40-52.