

Immunité naturelle ou innée et pollution de l'air

Bernard David

▶ **To cite this version:**

Bernard David. Immunité naturelle ou innée et pollution de l'air. 37ème journée du GAICRM - Groupement d'allergologie et d'immunologie clinique du Rhône Moyen, Apr 2014, Rochegude, France. pasteur-01348203

HAL Id: pasteur-01348203

https://pasteur.hal.science/pasteur-01348203

Submitted on 22 Jul 2016

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

37e journée du GAICRM
Symposium du 5 avril 2014
Rochegude

Immunité naturelle ou innée et pollution de l'air

Professeur Bernard DAVID

Institut Pasteur

Suite aux découvertes d'Edward Jenner, Robert Koch et Louis Pasteur, l'étude des mécanismes de protection des maladies infectieuses provoquées par les micro-organismes a conduit au développement de l'immunologie. Les premières notions sur la nature des éléments contribuant à conférer une immunité dans l'organisme humain furent apportées d'une part par E. Metchnikoff (1883, Phagocytose et macrophages) qui élabore le premier concept de l'immunité à médiation cellulaire qu'il appellera immunité naturelle et de l'autre par E. von Behring, E. Roux, J. Bordet et P. Ehrlich adeptes de la théorie de l'immunité humorale (anticorps, complément 1890) qui l'emportera sur l'immunité cellulaire 1930). Cependant, l'intérêt pour l'immunité naturelle fut récemment relancé vers 1980, soit 100 ans après la découverte de Metchnikoff suite à deux évènements importants.

En premier lieu, il fut constaté que les macrophages, cellules effectrices de l'immunité naturelle, étaient activés par certaines molécules liées à différents types de pathogènes comme le LPS des bactéries Gram-, le peptidoglycane des parois des bactéries à Gram+ et les mannanes de la paroi des champignons. Ces molécules considérées comme activateurs universels furent nommées **PAMP** (*pathogen associated molecular pattern* soit ***motifs moléculaires associés aux pathogènes***), qui seraient captées par des récepteurs particuliers appelés **PRR (***pattern recognition receptors* soit ***récepteurs de reconnaissance de motifs***) dans le but d'activer ***une réponse immunitaire*** dénommée **« immunité innée ».** Janeway 1989)

Le second point de départ apparut avec les travaux initiés par C.Nusslein-Volhard **(**prix Nobel de Médecine en 1995**)** sur la mutation des gènes impliqués dans l'embryogénèse de la drosophile dès 1977. L'un d'entre eux exprimant un récepteur membranaire, apparut être un pivot dans le contrôle de cette embryogénèse. Par la suite, ce **récepteur, appelé Toll**, (exclamation de C. Nüsslein-Volhard, signifiant en allemand fantastique) s'est révélé être impliqué dans la réponse immunitaire de la ***drosophile.*** Mais, c'est dans le laboratoire de J. Hoffmann (Prix Nobel 2011) que Bruno Lemaitre a démontré que les protéines produites par le gène Toll étaient impliquées dans la reconnaissance des agents infectieux et que l'activation de la « voie » Toll était également responsable de l'activation de la transcription du gène qui code pour la *Drosomycine,* un **peptide antifongique** nécessaire pour obtenir une **défense immunitaire efficace dans le cadre de l'immunité innée**. (1996) [1]

Après la découverte du rôle immunitaire de Toll chez la drosophile, plusieurs équipes ont recherché des molécules homologues chez les mammifères et c'est en 1997, que fut mis en évidence ***un homologue humain de Toll,*** baptisé *Toll like receptor* (**TLR 4**) capable d'activer le facteur de transcription NF-κB et d'induire la synthèse de l'IL-1 et de l'IL-6.. Durant ces dix dernières années, des travaux d'une ampleur considérable ont été entrepris pour tenter de décrypter les mécanismes intimes de l'immunité innée impliquant le système immunitaire dans son ensemble, d'autant que d'autres récepteurs ont très rapidement été découverts formant des familles différentes des TLRs. Toutes ces familles ont été rassemblées dans une classe considérée comme des capteurs de signaux cellulaires de détresse soit encore *senseurs* microbiens les PRR qui reconnaissent des « motifs » activateurs liés à différents types de pathogènes, les PAMP cités plus haut.

I- De l'immunité naturelle à l'immunité innée

Contrairement à l'immunité adaptative, spécifique et capable de mémoire, dont la mise en œuvre est tardive, l'immunité innée n'est pas spécifique d'antigènes particuliers et est incapable de mémoire. Elle assure, lors d'une infection de notre organisme, les premiers mécanismes de défense contre les pathogènes par une réponse immédiate, c'est-à-dire lorsque des structures physiques telles que la peau, les muqueuses ou encore le suc digestif ne suffisent à empêcher l'intrusion d'un pathogène.
Actuellement on considère que les cellules impliquées dans l'immunité innée sont les monocytes/macrophages, cellules dendritiques, polynucléaires, mastocytes, cellules NK, ainsi que les lymphocytes T γδ et des cellules épithéliales (innées et adaptatives). Ces cellules qui portent l'immunité innée expriment cette classe de récepteurs. [2]

a) les Toll-like receptors (**TLRs**)

D'autres protéines structurellement proches de TLR4, constituent aujourd'hui chez l'homme une famille de 10 TLRs (*Toll-like-receptor*) fonctionnels. **Les** TLR**s** sont des protéines transmembranaires contenant dans leur domaine extracellulaire une région riche en leucines, et un segment intracytoplasmique avec une région conservée appelée Toll/IL-1 receptor (**TIR**) *commune à ces récepteurs et aux récepteurs* pour l'IL-1 et l'IL-18. Ces récepteurs sont surtout exprimés dans les tissus lymphoïdes comme la rate, sur les cellules ayant une activité présentatrice d'antigène comme les cellules dendritiques, ou dans les organes au contact avec le milieu extérieur comme le poumon (cellules épithéliales, neutrophiles, macrophages) et le tractus intestinal**.** On distingue **:**
-- les TLR **membranaires** : TLR 1, 2, 4, 6 10 reconnaissance de motifs bactériens (ex. TLR1 pour les lipopeptides des mycobactéries, TLR2 les lipoprotéines des bactéries, les peptidoglycanes etc.TLR4 pour le LPS, les mannanes, etc... le TLR5 pour la flagelline etc.) (fig.1, Tableau1) --
- les TLR **intracellulaire**s : TLR 3, 7, 8 et 9 reconnaissances d'acides nucléiques de virus.
La transduction du signal d'activation via les TLR fait intervenir principalement deux voies de signalisation aboutissant à des facteurs de transcription impliqués dans l'expression de nombreux gènes produisant des cytokines qui vont ainsi initier et amplifier la réponse inflammatoire en activant et recrutant diverses cellules de l'immunité innée, telles que les monocytes, les neutrophiles ou encore les cellules Natural Killer (NK) (fig. 2) [3]

b) Les Nod-like receptors (NLR)

La famille des NOD (*Nucleotide Oligomerization Domain*)-like receptors**,** ou **NLR** est représenté par 22 membres qui sont constitués de trois domaines (fig.3) et sont pour la plupart localisés dans le cytoplasme**.** On distingue deux principales sous-familles les NODs et les NALP/ ou NRLP. Les récepteurs **NOD1 etNOD2** sont activés par des composants bactériens (PAMP), le peptidoglycane (PGN) des bactéries (*Gram*-) pour NOD1 et le MDP (*dipeptidemuramyl)* de la *paroi bactérienne des G+,G*-) pour NOD2. Ils mènent tous deux à l'activation du facteur de transcription *NFκB* permettant ainsi la production de cytokines proinflammatoires. L'expression de NOD1 est observée dans toutes les cellules**,** tandis que NOD2 n'est exprimé que dans les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques (CD) et les cellules épithéliales. En ce qui concerne les membres de la sous-famille (14) des NALP ou **NRLP,** ils ont à l'origine été identifiés comme des éléments clés faisant partie intégrante de grands complexes protéiques appelés ***inflammasomes*** qui interviennent dans le déclenchement de la réponse inflammatoire et la mort cellulaire. (pyroptose). (fig.3) [4]

c) Les RIG-I-like receptors

On compte aujourd'hui trois membres dans cette famille, *RIG-I,* (*Retinoic acid-inducible gene I*), *IFIH1* et *LGP2.* Des facteurs de régulation induisent l'expression des interférons de type1 et parallèlement le facteur de transcription *NF-κB* mène à la production de cytokines proinflammatoires. Ceux-ci détectent les ARN viraux présents dans le cytosol cellulaire et participent à l'immunité antivirale. (fig. 3)

1) De l'immunité innée à l'immunité adaptative

En résumé, les TLR représentent une famille de récepteurs primordiaux régulant la réponse immunitaire. Depuis la découverte du rôle critique joué par Toll chez la drosophile en 1996, il a été clairement établi que les TLR contrôlent de multiples aspects de la réponse immunitaire, à la fois innée et adaptative. Parmi les types cellulaires sont donc impliquées, dans de nombreux processus d'activation vis à vis de ces cellules, les cellules dendritiques (CD) qui sont les seules cellules présentatrices d'antigène capables d'activer les lymphocytes T naïfs, et qui se situent à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative. Quel que soit le type de molécule TLR recrutée, les DC activées expriment davantage de molécules de costimulation (nécessaires à l'activation des lymphocytes T naïfs) et produisent des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNFα) et de cytokines immunostimulatrices pro-Th1 (IL-12, IL-18). [5] (Fig. 4)

D'autres populations cellulaires en réponse aux agonistes des molécules TLR produisent des cytokines et chimiokines (macrophages, polynucléaires, cellules NK, cellules épithéliales, cellules endothéliales et fibroblastes), mais la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que les CPA, et en particulier les cellules dendritiques, sont les principales cibles des agonistes TLR, alors qu'ils agissent comme facteurs de potentialisation de l'activation des cellules de l'immunité adaptative. Enfin, Les molécules TLR sont aussi exprimées par les cellules de l'immunité adaptative (lymphocytes B et lymphocytes T) et font l'objet d'études pour préciser leurs fonctions. Comme tous les PRR, les NLR participent à la reconnaissance du pathogène afin de déclencher divers signaux qui vont permettre d'engendrer une réponse inflammatoire comme l'assemblage de l'inflammasome initié par les NALP. D'autre part, les voies activées par les NOD peuvent coopérer avec les voies de signalisation des TLR et amplifier les actions de l'immunité innée.

Pour conclure ce chapitre sur l'immunité innée, il est indispensable de donner un bref aperçu sur les récepteurs qui sont potentiellement impliqués dans plusieurs types de pathologies affectant le système immunitaire, allant du choc septique à l'asthme ou aux maladies auto-immunes.

2) Pathologies et récepteurs TLR/NLR

Les pathologies associées aux récepteurs TLR et NLR de l'immunité innée ont été observées au niveau du polymorphisme de leurs gènes pour déceler les mutations (délétions, insertions) et repérer les différents allèles qui sont associés aux maladies. Citons quelques exemples d'associations trouvées avec les gènes des récepteurs Toll (TLR2 et asthme, TLR3 et VSR, TLR4 et choc septique, TLR 5 et légionnellose.etc…) et avec les gènes des récepteurs NOD (NOD1et asthme allergique, [6,7] NOD2 et la maladie de Crohn, etc..).Concernant les perspectives thérapeutiques plus spécifiques des récepteurs de l'immunité innée, plusieurs stratégies ont été proposées pour stimuler ou inhiber les TLR ou les récepteurs NOD. Ont été envisagés l'utilisation des agonistes des TLR comme adjuvants de vaccins (vaccin contre papilloma humain, vaccins contre l'hépatite B..), des interactions médicamenteuses comme l'imiquimod, agoniste du TLR7 pour le traitement du carcinome basocellulaire, ou bien encore des inhibiteurs des TLR pour le traitement de maladies inflammatoires où leur activation semble fortement impliquée, comme dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.

II- Pollution et immunité innée

L'homme a dû, au cours de son histoire, faire face à de nombreux changements d'environnement. Il a en effet dû s'adapter à différents climats, différentes sources d'alimentation et également à différents microorganismes pathogènes. Depuis toujours, les espèces vivantes ont dû développer des mécanismes de défense certainement en priorité pour lutter contre ces microorganismes pathogènes. Progressivement s'est développée une immunité innée chez les eucaryotes depuis plus de 800 millions d'années tandis que chez les mammifères l'immunité adaptative faisait son apparition (450 millions d'années). *L'homo*

sapiens a donc bénéficié de cette évolution lui permettant de se protéger des agressions responsables des pathologies dont la pathologie infectieuse en premier lieu.

En contact direct avec l'environnement atmosphérique, la peau, l'appareil respiratoire et certaines muqueuses sont des cibles privilégiées non seulement pour les organismes pathogènes mais pour les autres constituants de l'atmosphère. Si le rôle de l'immunité innée dans le contrôle des pathologies infectieuses est majeur et n'est plus à démontrer, le contrôle de la réaction de l'organisme à des stress extérieurs chimiques, physiques et à la pollution atmosphérique dans son ensemble par le système inné n'a pas encore été élucidé, malgré les travaux scientifiques réalisés récemment sur les mécanismes qui semblent prometteurs.

La question posée a été: existe-t-il des interactions entre l'exposition aux polluants ambiants de l'air et les microorganismes pathogènes en vue de modifier les réponses immunitaires respiratoires ? Si oui, peut-on supposer que ces réponses provoquées par les polluants atmosphériques sont soumises aux mêmes voies de signalisation dépendant des récepteurs Toll et NLR que les pathogènes ?

Avant d'aborder l'analyse des mécanismes fondamentaux, rappelons que de nombreuses études épidémiologiques ainsi que des expérimentations chez l'animal et chez l'homme in vitro et in vivo ont été effectuées pour montrer les effets de certains polluants sur les voies respiratoires. Citons, par exemple, l'effet adjuvant sur l'intensité de la réponse allergique aux allergènes inhalés et l'induction d'une réponse inflammatoire non spécifique des voies aériennes, (diesel, l'O_3 et NO_2) ainsi qu'une inflammation chronique au niveau des bronches après exposition à l'ozone. [8,9]

Les recherches actuelles analysent comment les polluants de l'air modifient les voies de signalisation dépendantes des TLR et NLR et les réponses de défense de l'hôte dans le poumon. Les études .ont été focalisées sur les polluants suivants : les particules PM (*particulate matter*) dont la source majeure est le diésel, l'ozone, la fumée de cigarette et les nanoparticules. [10]

Polluants et TLR

Le dysfonctionnement des voies de signalisation des TLR dans le système immunitaire inné a été associé avec la pathogénèse des maladies respiratoires, incluant le syndrome de détresse respiratoire aigu, l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO). Par exemple, le syndrome respiratoire aigu peut être provoqué par des infections bactériennes ou virales et des agressions non infectieuses telles que l'exposition à l'environnement (ozone, métaux) ou aux traumatismes qui sont susceptibles de stimuler les TLR et initier une réponse inflammatoire avec des lésions tissulaires. (Fig.5) Exemples :

PM : en µm

PM 2,5-10 cellules : ovaires de hamster : réponse inflammatoire TLR2 etTLR4

PM 2,510 macrophages alvéolaires humains : inhibition de la réponse par antagoniste de TLR4

PM 2,5-10 c. épithéliales bronchiques humaines : production d'IL-8 TL2, mais non TL4 associée à une faible expression des TLR4 par les cellules épithéliales

- Dans des co-culture de monocytes humains et de cellules épithéliales, le **diesel** amplifie la réponse inflammatoire stimulée par les agonistes LPS (TLR4 et flagelline (TLR6) à faible taux, ce qui suggère que l'exposition à un polluant peut augmenter le potentiel inflammatoire initié par des stimuli.

- Sur des cellules épithéliales bronchiques humaines : le diesel augmente l'expression et l'activité de TLR3 induite par un agoniste poly (I : C) ainsi que l'expression de l'IL-6 et l'INFβ.

- **Fumée de cigarette** (FC)

- Souris KO (génétiquement modifiées (*Tlr4-/-)* : FC active TLR4 avec inflammation et afflux de neutrophiles

- *In vitro,* exposition simultanée de FC et agoniste de TL6 sur cellules humaines

- (macrophages alvéolaires. épithéliales bronchiques, et dendritiques)

- production d'IL-8 et diminution de la sécrétion d'autres cytokines (INFα, IP10…)

- Ozone

- Souris KO (*Tlr4-/-) :* exposition à l'ozone réduit l'expression de la *nitric oxyde synthase* enzyme importante pour la production de NO (perméabilité épith..alvéolaire) la modulation de TLR4 sur la synthèse de NO serait un des mécanismes par lequel l'ozone induirait des traumatismes dans les voies respiratoires.
- Chez l'homme : sujets asthmatiques atopiques, non atopiques et sujets sains : L'exposition à 0.4ppm d'ozone révèle que l'expression du TRL 4 des macrophages isolés des expectorations était augmentée chez les sujets atopiques asthmatiques avec afflux de neutrophiles et productiond'IL-8, IL-6 et IL-1β. Considérant que l'asthme est un facteur de risque pour le syndrome respiratoire aigu, cette étude suggère que TLR4 pourrait être la voie de signalisation empruntée par l'ozone pour provoquer une réponse inflammatoire chez les asthmatiques allergiques.

En conclusion**,** un grand nombre d'observations font mention que l'accumulation des neutrophiles se produit aussi bien après exposition à l'endotoxine qu'aux polluants de l'air incluant les PM, la fumée de cigarette et l'ozone. Cela suggère que la réaction inflammatoire résulterait d'un mécanisme commun de l'immunité innée. Le fait que le TLR4 intervienne dans la réponse à l'endotoxine a conduit à émettre l'hypothèse que TLR4 pourrait être impliqué dans la réponse inflammatoire aux polluants atmosphériques. Très récemment, il a été montré que les TLR impliqués dans la reconnaissance des acides nucléiques et dans la réponse antivirale (TLR3, TLR7 and TLR9) étaient modifiés par les particules PM et la fumée de cigarette. Bien que de nombreuses études suggèrent que les polluants atmosphériques pourraient activer les voies de signalisation des TLR, l'expression des molécules membranaires liées aux TLR et la réponse aux ligands, il n'est pas certain que les composants des polluants soient responsables de ces changements. L'activation des TLR pourrait être reliée à un second messager ou **DAMP** *(Damage-associated molecular pattern*) endommageant la voie respiratoire comme la protéine de choc thermique (Hsp70) ou l'acide hyaluronique (HA)

NLR et l'inflammasome

Les PAMP et les DAMP reconnus par les récepteurs Toll le sont aussi par la famille NLR cytosolique dont les NOD 1 et 2 et les NLRP. Ce sont surtout les récepteurs NLRP et plus particulièrement NLRP3 qui sera l'élément initiateur de la réponse immunitaire après stimulation par les polluants au sein d'un complexe multiprotéique nommé **inflammasome** qui va activer la cascade *inflammatoire*. Suite à l'assemblage de l'inflammasome, une protéase à cystéine (***caspase-1***) est activée pour stimuler les pro-interleukines IL-1βet IL-18 menant à *la réponse inflammatoire*. En ce qui concerne les ligands impliqués, ***NLRP3*** par exemple semble activé par le *MDP* provenant de Listeria Monocytogenes et Staphylococcus aureus, et par différents signaux de danger cellulaire (ATP, cristaux d'acide urique, flux de potassium, etc.) ou encore par les ARN de certains virus et bactéries. C'est le plus gros inflammasome connu de tous, atteignant près de 2 μm de diamètre. [11,12]

Cependant, le mécanisme exact de l'activation de l'inflammasome est encore obscur et 3 modèles d'activation ont été proposés pour le prototype de l'inflammasome NLRP3, incluant la sortie de potassium(K+) de la cellule comme une étape importante pour l'activation. Le premier modèle suggère l'activation d'un récepteur membranaire P2X par l'ATP impliqué dans la perméabilité membranaire facilitant l'interaction directe d'un ligand sur NLRP3. Une seconde hypothèse fait intervenir la rupture des lysosomes par la captation de larges adaptateurs particulaires (alun, amiante et silice) et la libération d'une protéine lysosomiale la **cathepsine B** qui, directement ou indirectement, déclencherait l'activation de l'inflammasome. Enfin, le 3° modèle évoque l'action des espèces réactives de l'oxygène générées par des agonistes de NLRP3 (ATP, particules amiante, silice…) qui pourraient jouer un rôle crucial dans l'activation de l'inflammasome. Des expérimentations in vitro à partir de cultures de macrophages murins et humains et de lignées cellulaires de monocytes humains (THP-1) ont montré que les sels

d'aluminium, les cristaux de silice et les particules d'amiante activaient l'inflammasome NLRP3. Mais les interprétations varient selon les expérimentateurs. Toutefois, sur la base de ces découvertes initiales, de nouvelles expérimentations ont révélé que l'inflammasome pouvait être activé par la fumée de cigarette, les nanoparticules, mais pas encore par le diesel. (Fig. 6)

- Nanoparticules :

A cause de leur taille unique et de leurs propriétés physicochimiques, les nanoparticules ont été de plus en plus utilisées en médecine et dans des applications industrielles. Bien que leur toxicité reste encore vague, de très nombreuses études ont tenté de faire le point en indiquant que ces nanoparticules pourraient être impliquées dans le processus d'activation de l'inflammasome en pathologie pulmonaire.

- **Résultats de quelques expériences :**
    1. Utilisant des souris KO, Yazdi et coll ont rapporté que le récepteur de l'IL-1 était nécessaire pour l'induction de l'inflammation pulmonaire par des nanoparticules de titanium dioxyde (TiO_2) suggérant un rôle important dans l'activation des signaux menant à l'inflamasome.
    2. Sur des cultures *in vitro,* l'exposition de nanoparticules de TiO_2 et de silicone dioxyde activait l'inflamasome NLRP3 avec libération de d'Ilβ dans des cellules murines primées par le LPS et dans les THP-1 humains (monocytes).
    3. Dans une étude récente, Reisetter and coll ont démontré que l'exposition des macrophages alvéolaire humains à des particules de carbone (après sensibilisation au LPS) induisait la sécrétion d'IL-β après activation de la caspase 1. Sans LPS, l'activation de la caspase 1 peut provoquer le phénomène de pyroptose, (programme de mort cellulaire différent de l'apoptose) avec perte de l'intégrité membranaire, sécrétion de de lactate déshydrogénase et œdème cellulaire.

Ces résultats montrent qu'il peut exister des interactions des voies de signalisation TLR-inflammasome qui dans ce cas aboutissent à la fois à la libération de l'IL-1β et à la pyroptose

- Fumée de cigarette (FC)

- L'association signalisation-TLR et activation de l'inflammasome s'est trouvée confirmée par d'autres expériences avec FC. Une récente étude de Doz et coll. a montré que l'exposition à FC induisait une réponse inflammatoire avec production d'IL-1β dans les poumons de souris.. Cependant, dans les souris (Il-*1r1-/-)* déficientes dans l'expression du récepteur de type 1 d'IL-1, l'exposition à FC résultait en une diminution significative de l'inflammation des voies aériennes, suggérant que le signal IL-1 étant un important médiateur de ce processus.

- En définitive, FC stimulerait la signalisation de TLR (production de pro-IL-1), mais également un second signal comme l'ATP endogène, agoniste de NLRP3, qui activerait le complexe inflammasome, donc association des 2 types de récepteurs.

En résumé, il reste de nombreuses hypothèses à analyser, mais les études doivent se poursuivre avec un même objectif de chercher les passerelles moléculaires qui existent entre l'infectieux et les polluants.

III- Conclusion

Les récentes découvertes sur les différentes voies de signalisation des récepteurs de l'immunité innée confrontées aux agents atmosphériques dont les microorganismes et les polluants ont fourni des arguments précieux pour faire progresser conjointement la science et la médecine dans le vaste domaine de la Santé Publique. Si la lutte contre les agressions de l'environnement doit être une priorité, elle peut bénéficier du concours d'un autre domaine en pleine expansion dans l'étude de l'immunité innée qui est

la génétique humaine évolutive. Le fait que l'immunité innée soit apparue dans les premières espèces vivantes ont amené des chercheurs à s'intéresser aux pressions de sélection exercées par les pathogènes sur notre génome et donc à la diversité génétique des êtres vivants. Dans les pathologies liées aux voies de signalisation de l'immunité innée, la génétique moléculaire et les analyses de génétique des populations sont venues déjà compléter les approches cliniques et épidémiologiques dans la recherche de gènes et de mutations.

Comme le souligne l'ANR, « il est évident que ce domaine nécessite une approche multidisciplinaire qui devrait être favorisée en France. Il serait souhaitable d'encourager l'intérêt des fondamentalistes, en particulier biologistes moléculaires et généticiens à cette problématique. Il faudrait aussi soutenir les collaborations existant entre les laboratoires de biologie et les équipes spécialisées en pathologie professionnelle et développer les relations entre épidémiologistes et expérimentalistes. »

Références

1 Lemaitre B, Nicolas E, Michau L. et *al*. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzel/toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. Cell 1996; 86: 973-83

2 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O' Pathogen recognition and innate immunity. Cell 2006; 124(4)

3 Takeda K, Kaisha T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol 2003; 21, 335-76

4 Franchi L,Warner N, Viani K, Nunez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition

5 Banchereau J et *al.* Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol 2000; 18 :767-811

6 Hysi P, Kabesch M, Moffatt MF, Schedel M, Can D,Zhang Y, et al. NODI variation, immunoglobulin E and asthma. Hum Mol Genet 2005;14(7):93541.

7 Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C,et al, Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CARD4/NOD l. Allergy 2006;61 (9):l 1 17 -24

8 Bonay M., Aubier M. Pollution atmosphérique et maladies respiratoires allergiques MEDECINE/SCIENCES 2007 n°2, 23, 187-191

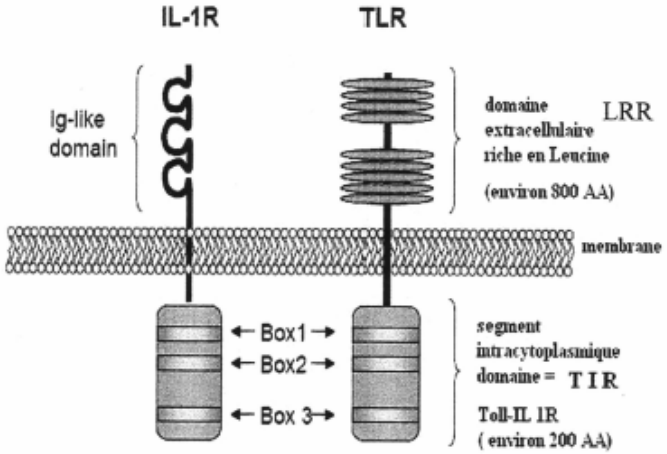
9 Pénard-Morand C. Annesi-Maesano I. Maladies allergiques respiratoires et pollution atmosphérique extérieure. Revue des Maladies Respiratoires 2008 Vol 25, N° 8 1013-1026

10 Bayer R, David Diaz-Sanchez BA, Jasper I. Effects of air polluants on innate immunity: The role of Toll-like receptors and Nod-like receptors J Allergy Clin Immunol 2012;129:14-24

11 Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform: triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1β Mol Cell 2002; 10(2):417-26.

12 Kate Schroder, Rongbin Zhou, Jurg Tschopp. The NLRP3 Inflammasome: A Sensor for Metabolic Danger? Science 2010 **327**, 296-300

Structure des TLR



Expression en surface ou en intracellulaire

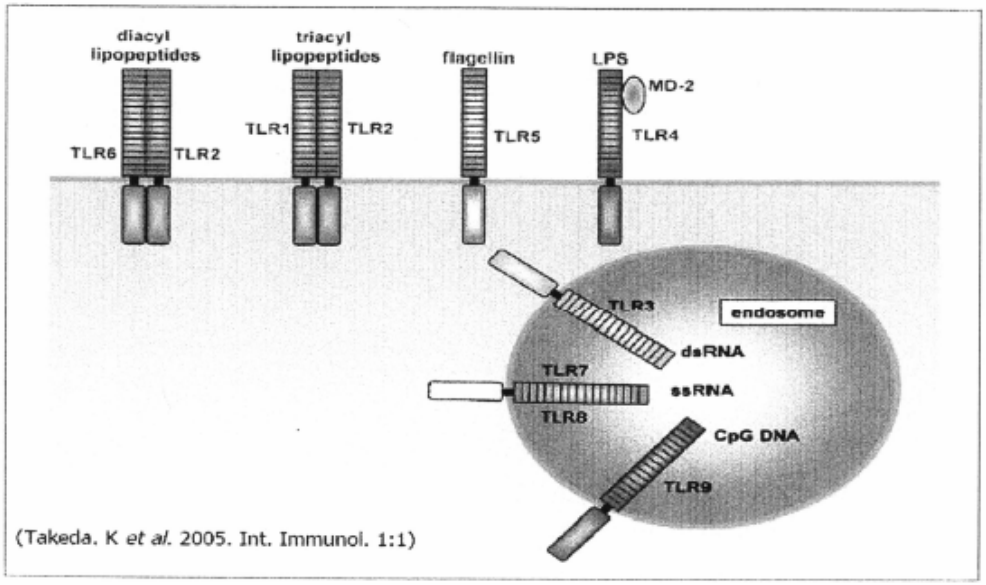
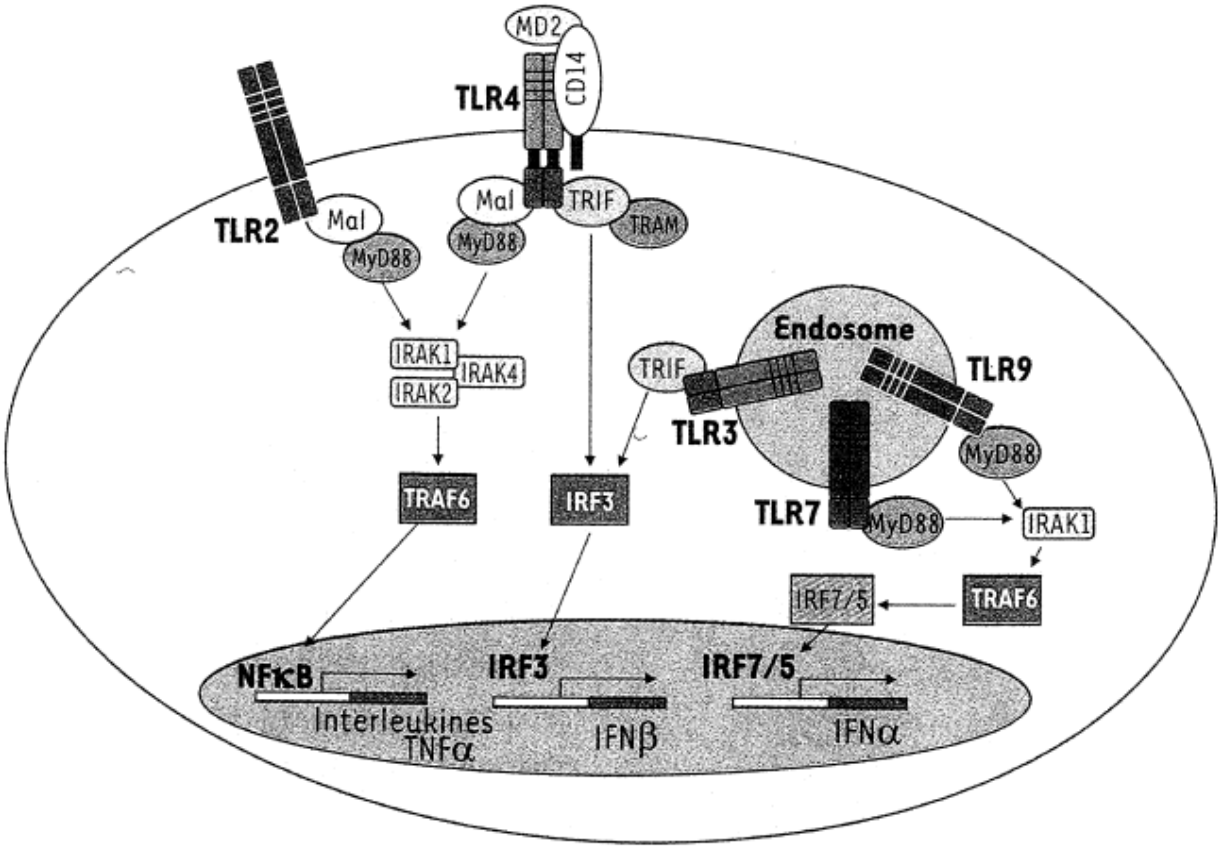


Fig. 1 **TRL: Toll- like receptors**

Récepteurs Toll	Motifs	Microorganismes
TLR2	Peptidoglycane	Gram +
	LTA	Streptocoques groupe B
	Lipoarabinomannan	Mycobactéries
	Mannan	C.Albicans
TLR4	LPS	Gram –
	Phospholipomann	C.Albicans
	Glycoinositolphospholipides	T. Cruzi
	Protéine d'enveloppe	RSV
TLR3	ARNdb	Virus (rotavirus)
TLR5	Flagelline	Bactéries flagellés
TLR9	CpGDNA	Bactéries et Mycobactéries
	Hemozoine	P. falciparum
	ADN	Virus (HSV, CMV)
TLR11	Profiline	T. gondii
TLR1/TLR2	Triacyl lipopeptides	Bactéries et Mycobactéries
TLR6/TLR2	Diacyl lipopeptide	Mycoplasmes
	Zymosan	S. Cerevisiae
TLR7 et TLR8	ARNss	Virus ARN (HCV, HIV) imiquimod

Tableau 1 Reconnaissances des composants microbiens



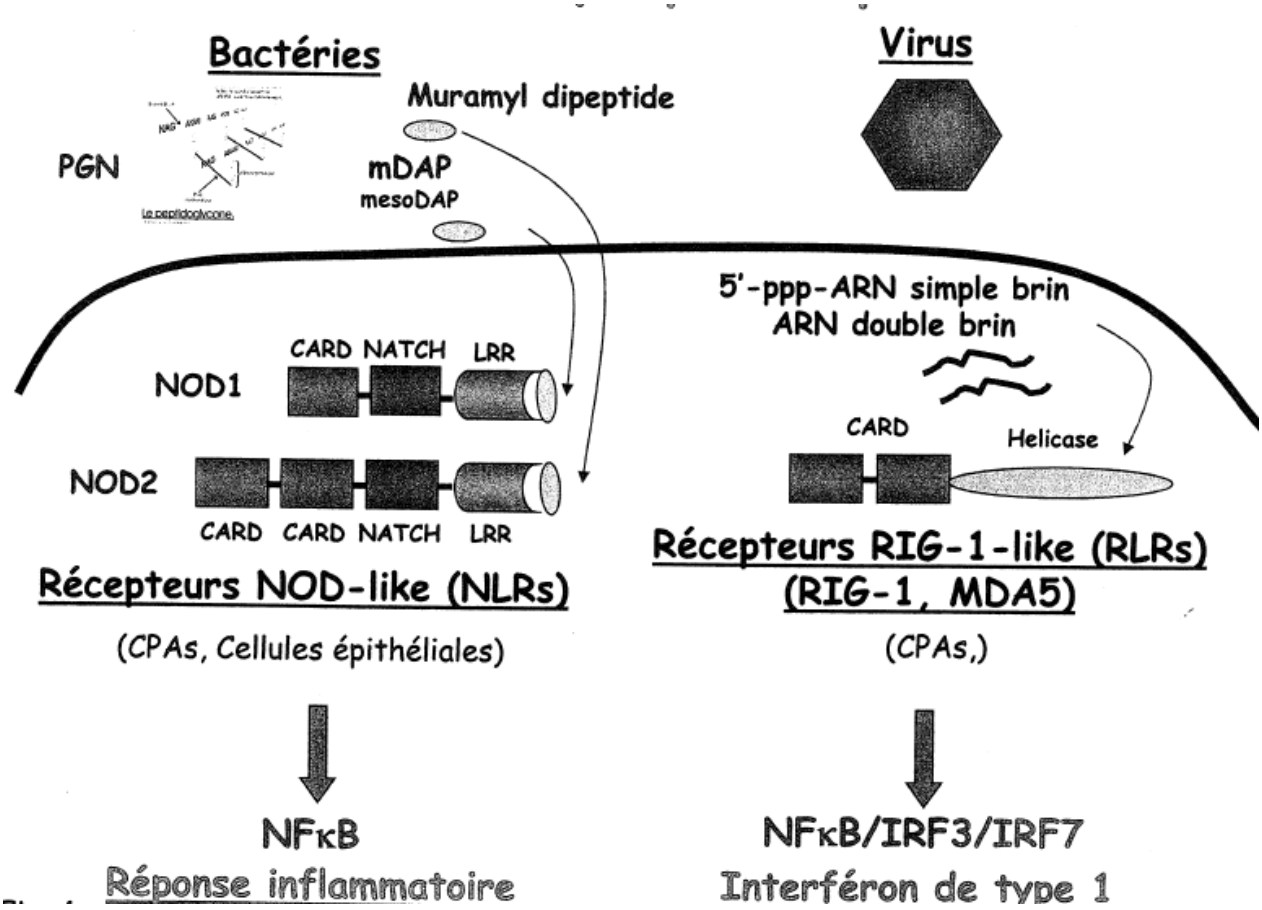
Y.Delneste et al
MEDECINE/SCIENCES 2007. 23 : 67-73

Figure 2- Voies de signalisation via les TLR.

La transduction du signal d'activation via les TLR fait intervenir principalement deux voies de signalisation: une voie dépendante de MyD88, qui aboutit à l'activation des facteurs de transcription NF-κB (ex: TLR2) et lRF7/5 (ex: TLR7 et TLR9), et une voie indépendante de MyD88 mois dépendante de IRF3(TLR5).

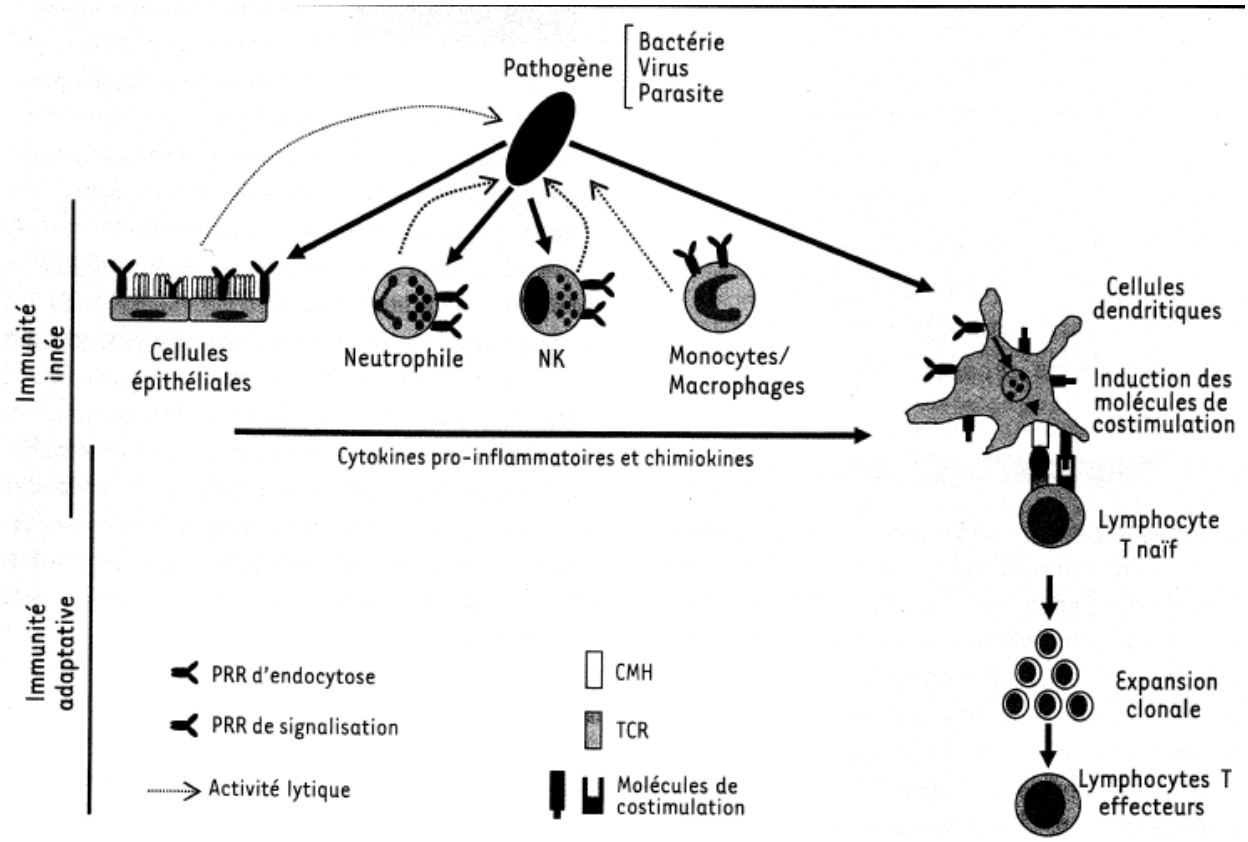
Certains TLR, dont TLR4, utilisent des voies mixtes dépendantes et indépendantes de MyD88. Le facteur de transcription NF-κB est impliqué dons l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires, tondis que les molécules IRF3 et lRF7/S sont impliquées dons l'expression des interférons de type I (IFNα et IFNβ).

Les molécules accessoires de TLR4 sont représentées. Les molécules inhibitrices de ces voies de signalisation ne sont pas présentées dans ce schéma. 0n peut noter la diversité de recrutement des molécules de signalisation en fonction des molécules TLR recrutées



E.Hermann UniversitéLille 2

Fig. 3 PRR (*pattern recognition receptors*) cytoplasmiques



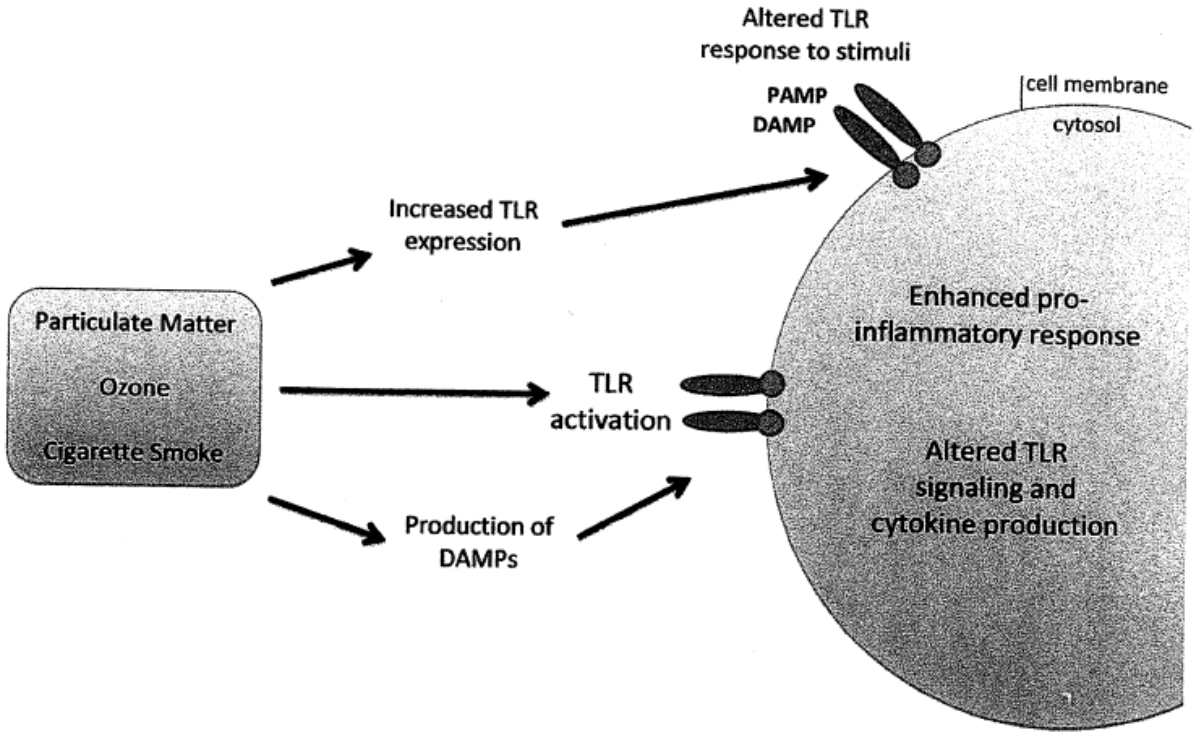
Y.Delneste et all
MEDECINE/SCIENCES 2007. 23 : 67-73

Figure 4. Interconnexion immunité innée-immunité adaptative.

Lors d'un contact avec un agent pathogène, les cellules de l'immunité innée (cellules épithéliales, neutrophiles, monocytes/macrophages, cellules NK, cellules dendritiques), activées *via* les récepteurs de signalisation TLR, produisent des médiateurs bactéricides ainsi que des chimiokines et cytokines proinflammatoires.

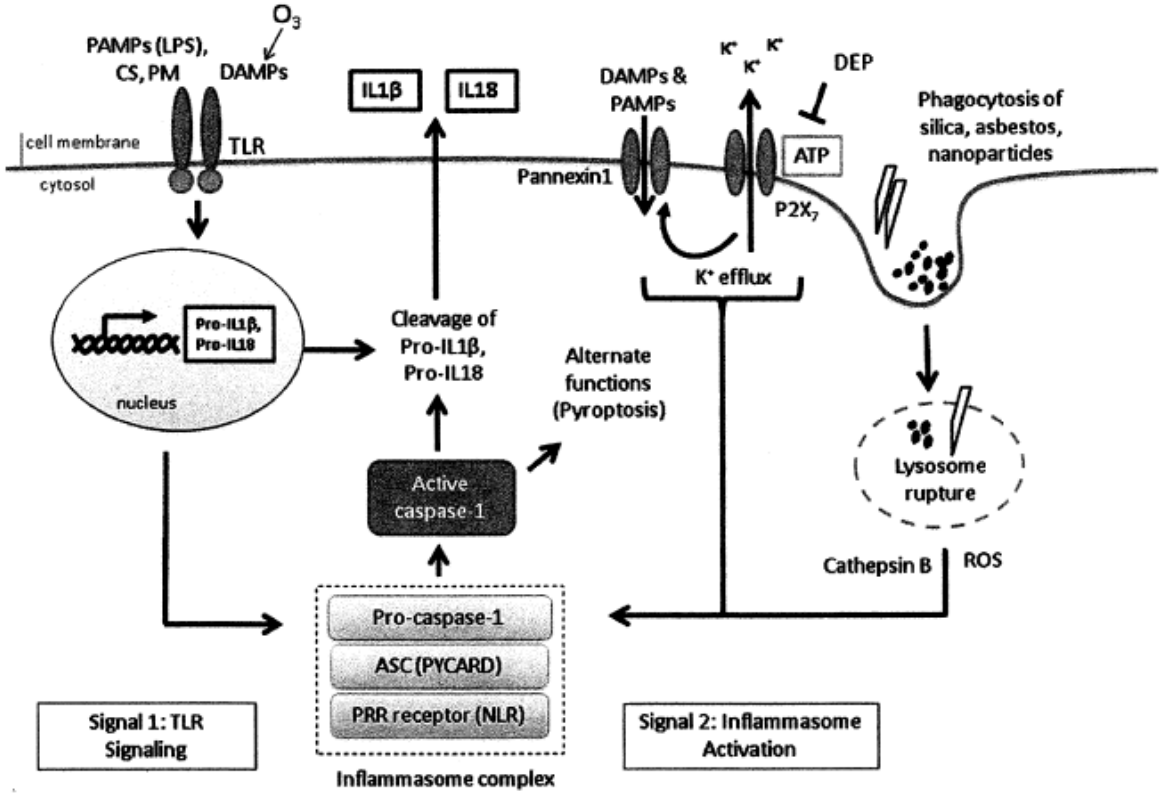
Les antigènes capturés par les cellules dendritiques sont présentés dons les molécules du système majeur d'histocompatibilité (CMH).

Les cellules dendritiques, activées par des ligands des TLR, subissent un processus de maturation caractérisé par une augmentation d'expression des molécules de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes T naïfs. Les cellules dendritiques activées migrent vers les ganglions proximaux où elles rencontrent les lymphocytes T spécifiques des antigènes microbiens. Les lymphocytes T activés par les cellules dendritiques se divisent et se différencient en cellules effectrices.



BAUER, DIAZ-SANCHEZ, AND JASPERS
J Allergy Clin Immunol 2012;129:14-24.

Fig.5 Exposition des polluants atmosphériques aux voies de signalisation des TLR



BAUER, DIAZ-SANCHEZ, AND JASPERS
J Allergy Clin Immunol 2012;129:14-24.

Fig. 6 Voies de signalisation des NLR et inflammasome exposées aux polluants atmosphériques

L'inflammasome est constituée de plusieurs protéines : NLRP, une procaspase 1, une protéine adaptatrice ASC (ou PYCARD) et il se forme suite à la reconnaissance de divers signaux inflammatoires (LPS, cristaux d'acides uriques, composantes virales et bactériennes diverses) par des protéines de la famille NLPR. L'inflammasome favorise la maturation des cytokines inflammatoires interleukine-1β et interleukine 18, en les clivant via l'activation de sa caspase 1. Une fois activé, l'inflammasome se lie à la pro-caspase 1 (précurseur de la caspase 1) via son domaine **CARD** (***domaine de recrutement de la caspase***) ou via le **CARD** ***de la protéine adaptatrice ASC*** qui se lie à lui.

La caspase 1 activée déclenche le clivage de la pro-IL-1β en IL-1β, de la pro-IL-18 en IL-18 pour induire la sécrétion d'IFN-γ et le clivage et l'inactivation de l'IL-33.En bref, L'inflammasome est responsable de l'activation des processus inflammatoires, et peut induire un phénomène de pyroptose, programme de mort cellulaire différent de l'apoptose.[11,12]