



Utilisation des récepteurs de l'immunité innée par les allergènes

Use of innate receptors by allergens

H. Hammad

Laboratory of immunoregulation, university of Ghent, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgique

Résumé

L'incidence des pathologies allergiques a considérablement augmenté ces dernières années dans les pays développés. Il est donc important de mieux comprendre comment un certain nombre de protéines présentes dans notre environnement peuvent induire des réactions allergiques. Il apparaît de plus en plus évident que la capacité de ces protéines à induire une réaction allergique est liée à leur capacité à activer les récepteurs de l'immunité innée tels que certaines lectines (*C-type lectin*) et certains récepteurs Toll (TLRs). Il paraît donc primordial d'étudier les voies de signalisation activées par les allergènes afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques pour les pathologies allergiques.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergènes ; Récepteur ; Immunité innée ; Poumon ; Réponse Th2 ; Sensibilisation

Abstract

Over the last decades, the incidence of allergic diseases is dramatically increasing in westernized countries. It is crucial to better understand how certain environmental proteins can induce allergic responses. It appears that the ability of these proteins to induce allergic responses resides in their capacity to activate receptors from the innate immune system, such as C-type lectins and Toll-like receptors. A better understanding of signaling pathways triggered by allergens might lead to the discovery of new therapeutic targets for allergic diseases.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergens; Innate receptors; Th2 response; Lung; Asthma

L'incidence et la sévérité des pathologies allergiques ont considérablement augmenté dans les pays développés. Les réactions allergiques sont considérées comme une réponse inappropriée du système immunitaire à des protéines environnementales normalement inertes, appelées allergènes. Les allergènes sont des protéines dérivées principalement d'organismes complexes (plantes, animaux, insectes) et capables d'induire de fortes réponses lymphocytaires de type Th2, caractérisées entre autres par la présence d'immoglobulines E (IgE) [1]. Les mécanismes utilisés par les allergènes pour induire des réponses Th2 restent à élucider.

1. Voies de signalisation liées aux TLR et sensibilisation aux allergènes

À la fin des années 1980, Janeway a mis en avant le concept que le système immunitaire avait évolué pour reconnaître des motifs microbiens conservés, appelés PAMPs. Cette reconnaissance permettrait non seulement l'initiation rapide des réponses immunitaires innées, mais également de mettre en place les bases nécessaires au bon développement des réponses adaptatives. Les PAMPs sont reconnus par des récepteurs de l'immunité innée tels que les récepteurs Toll (TLR), NOD (NLR), et certaines lectines (*C-type lectins*, CLR) [2–4]. L'activation des récepteurs de l'immunité innée est nécessaire à l'initiation des réponses immunitaires par des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, les cellules dendritiques (DC). Les cellules dendritiques immatures MHCII+ CD11c+ sont présentes dans l'ensemble des poumons et contrôlent l'induction des réponses effectrices ou

Adresse e-mail : hamida.hammad@ugent.be.

tolérogéniques [5–7]. Dans les voies aériennes, elles forment un réseau dense et sont idéalement situées pour capturer les antigènes inhalés. Ces cellules sont de véritables sentinelles du système immunitaire et reconnaissent les antigènes inhalés par le biais des récepteurs de l'immunité innée. Lorsque les antigènes ou allergènes activent les récepteurs de l'immunité innée sur les DC, ces cellules induiront une réponse effectrice de type Th1, Th2 ou Th17. En revanche, l'absence d'activation de ces récepteurs innés par les allergènes sur les DC conduira au développement de réponses tolérogéniques [2].

Les récepteurs de l'immunité innée les plus étudiés sont les TLRs. Des données épidémiologiques ont montré une corrélation inverse entre les concentrations élevées de produits bactériens (par exemple le LPS) présentes dans l'environnement et le développement de maladies allergiques [8]. En revanche, l'exposition de patients allergique au LPS induit une exacerbation des symptômes allergiques [9]. Les réponses complexes induites en réponse aux ligands des TLRs chez l'homme peuvent être reproduites dans des modèles murins d'asthme allergique où il a été montré que l'activation des voies de signalisation TLR4 par des allergènes pouvait favoriser ou inhiber une réponse allergique [10,11]. Le groupe de Kim Botomly a démontré que la stimulation du TLR4 des DC pulmonaires avec de faibles doses de LPS était suffisant pour induire une réponse Th2 [10,12]. Cette étude a été importante car la plupart des allergènes inhalés (acariens, blattes) sont contaminés par le LPS et des peptidoglycans. Récemment, il a été montré que la stimulation du TLR4 sur les cellules épithéliales bronchiques induit la production de nombreuses chimiokines, telles que KC, CCL2 ou CCL20, impliquées dans le recrutement de neutrophiles, de DC immatures ou de monocytes dans le poumon [13]. De plus, la stimulation de TLR4 sur les cellules épithéliales bronchiques par les acariens induit la production de cytokines telles que TSLP, IL-33 ou GM-CSF. Ces cytokines sont cruciales car elles permettent non seulement l'activation des DC pulmonaires, mais elles favorisent le développement de réponses Th2 par ces DC activées [13]. Pourquoi un allergène aussi complexe que des acariens peut stimuler TLR4 ? Trompette et al. ont découvert que Der p 2, un des allergènes majeurs des acariens de maison, était un homologue de MD-2, une protéine possédant un domaine de fixation des lipides et aussi la protéine du complexe TLR4 liant le LPS [14]. Plus récemment, la détermination de la structure des allergènes Der p 5 et Der p 7 suggère qu'ils pourraient également lier des composés hydrophobiques [15]. Le fait que certains allergènes ressemblent à des protéines des voies de signalisation Toll semble indiquer une véritable coopération entre ces allergènes, l'immunité innée et le développement de l'allergie.

2. Lectines et sensibilisation aux allergènes

Les propriétés immunostimulatrices de polysaccharides complexes comme les β -glucanes ou les mannanes, exprimées

par divers microbes et se liant aux lectines de type C (Dectin-1, Dectin-2, DC-SIGN) sont connues depuis des années. Dans les poumons, les cellules épithéliales et les DC expriment des lectines de type C [4,16]. Les glycanes sont présents dans de nombreux allergènes, en particulier dans les acariens et *Aspergillus* [17,18]. L'exposition aux β -glucanes peut induire une hyperactivité bronchique chez les patients allergique. De plus, la production de la chimiokine CCL20 par l'épithélium pulmonaire en réponse à des extraits d'acariens est principalement médiée par des β -glucanes et une voie de signalisation dépendant de Syk [16]. Bien que la lectine responsable de cet effet reste à déterminer, ces résultats suggèrent que les β -glucanes contenus dans les extraits d'acariens contribueraient au recrutement précoce de DC immatures dans le poumon. De plus, une autre étude a montré que les acariens de maison pouvaient reconnaître la Dectine-2 directement, conduisant ainsi à la production de leucotriènes par une voie dépendant de Syk [4]. Ces données identifient l'axe dectin-2/Syk comme une nouvelle voie de reconnaissance des allergènes par les cellules de l'immunité innée et d'induction de réponses Th2.

Un autre argument qui montre un rôle des lectines dans les réponses Th2, le blocage du récepteur à mannose, une lectine de type C impliquée dans l'endocytose de nombreux allergènes [19], réduit de façon importante la capture de Der p 1 par les DC [20]. Bien que le rôle des lectines dans la reconnaissance des allergènes soit peu documenté, les données suggèrent que certains motifs contenus dans les allergènes puissent induire de fortes réactions Th2, en particulier en régulant les fonctions des DC.

3. Récepteurs activés par les protéases et sensibilisation aux allergènes

De nombreux allergènes, incluant les allergènes d'acariens, de blattes, de chat et de plantes, possèdent une activité enzymatique de type cystéine ou sérine protéase. L'activité enzymatique de ces allergènes semble promouvoir la sensibilisation. Ainsi, la co-administration de protéases dérivées de *A. fumigatus* avec une protéine tolérogénique à des souris naïves conduit au développement d'une réaction allergique pulmonaire [21]. Les mécanismes d'induction de réponses Th2 par les protéases sont encore peu connus, mais plusieurs hypothèses ont été avancées. Ainsi, l'activité enzymatique pourrait favoriser le passage des allergènes à travers la barrière épithéliale bronchique et ainsi accéder aux DC. Par exemple, Der p 1 est une cystéine protéase qui peut affecter la perméabilité épithéliale en clivant les jonctions serrées [22–24]. De plus, les protéases pourraient directement affecter les cellules de l'immunité innée. Par exemple, Der p 1 peut modifier l'expression de molécules de co-stimulation comme CD40 sur les DC. En effet, Der p 1 peut cliver CD40 sur les DC dérivées de monocytes et ainsi inhiber la production de l'IL-12 la cytokine pro-Th1 par excellence [23]. De plus, Der p 1 peut aussi diminuer l'expression de la lectine DC-SIGN par les DC, et ainsi diminuer les réponses Th1 [25]. Ainsi, l'effet combine de Der p 1 sur l'expression de CD40 et DC-SIGN par

les DC pourrait avoir des effets importants sur le type de réponse induite par les DC, et favoriser une réponse Th2.

Les effets de certaines protéases peuvent être dus à l'activation des récepteurs activés par les protéases (PARs) constitués de quatre membres (1–4). Il a été suggéré par plusieurs études que PAR2 en particulier serait important dans le processus de sensibilisation aux allergènes. Dans les poumons, PAR2 est exprimé par les cellules épithéliales bronchiques, les macrophages et les mastocytes [22,26,27]. Plusieurs allergènes d'acariens (der p 1, Der p 9) et de blattes peuvent cliver et activer PAR2 [28,29]. L'activation de PAR2 sur les cellules épithéliales pulmonaires par des allergènes augmente la production de cytokines pro-inflammatoires. In vivo, plusieurs études ont souligné l'importance de PAR2 dans la sensibilisation aux allergènes. Par exemple, les souris déficientes pour PAR2 ne développent pas d'asthme allergique. En revanche, la surexpression de PAR2 rend les souris plus susceptibles au développement de réponses allergiques [30].

4. Conclusion

Il semble que l'allergénicité des allergènes réside dans leur capacité à activer les récepteurs de l'immunité innée dans les muqueuses. Il semble certain qu'une multitude de motifs contenus dans les allergènes et reconnus par ces récepteurs restent à identifier. D'autres études sont nécessaires pour identifier les récepteurs spécifiques ou l'association de récepteurs impliqués dans la reconnaissance des allergènes.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999;17:255–81 [255–281].
- [2] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010;11:373–84.
- [3] Demedts IK, Bracke KR, Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Different roles for human lung dendritic cell subsets in pulmonary immune defense mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;35:387–93.
- [4] Barrett NA, Maekawa A, Rahman OM, Austen KF, Kanaoka Y. Dectin-2 recognition of house dust mite triggers cysteinyl leukotriene generation by dendritic cells. *J Immunol* 2009;182:1119–28.
- [5] Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001;2:725–31.
- [6] Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, Greenfield EA, Chang TT, Sharpe AH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperactivity. *Nat Med* 2002;8:1024–32.
- [7] Lambrecht BN, Hammad H. Taking our breath away: dendritic cells in the pathogenesis of asthma. *Nat Rev Immunol* 2003;3:994–1003.
- [8] Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869–77.
- [9] Michel O, Duchateau J, Sergysels R. Effect of inhaled endotoxin on bronchial reactivity in asthmatic and normal subjects. *J Appl Physiol* 1989;66:1059–64.
- [10] Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, Visintin I, Herrick CA, Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002;196:1645–51.
- [11] Kuipers H, Hijdra D, deVries VC, Hammad H, Coyle AJ, Prins J, et al. LPS-induced suppression of airway Th2 responses does not require IL-12 production by dendritic cells. *J Immunol* 2003;171:3645–54.
- [12] Piggott DA, Eisenbarth SC, Xu L, Constant SL, Huleatt JW, Herrick CA, et al. MyD88-dependent induction of allergic Th2 responses to intranasal antigen. *J Clin Invest* 2005;115:459–67.
- [13] Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;15:410–6.
- [14] Trompette A, Divanovic S, Visintin A, Blanchard C, Hegde RS, Madan R, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009;457:585–8.
- [15] Mueller GA, Edwards LL, Aloor JJ, Fessler MB, Glesner J, Pomes A, et al. The structure of the dust mite allergen Der p 7 reveals similarities to innate immune proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:909–17 [e904].
- [16] Nathan AT, Peterson EA, Chakir J, Wills-Karp M. Innate immune responses of airway epithelium to house dust mite are mediated through beta-glucan-dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2009.
- [17] Hsu SC, Chen CH, Tsai SH, Kawasaki H, Hung CH, Chu YT, et al. Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), on human dendritic cells. *J Biol Chem* 2010;285:7903–10.
- [18] Yamashita Y, Okano M, Yoshino T, Hattori H, Yamamoto T, Watanabe T, et al. Carbohydrates expressed on *Aspergillus fumigatus* induce in vivo allergic Th2-type response. *Clin Exp Allergy* 2002;32:776–82.
- [19] Royer PJ, Emara M, Yang C, Al-Ghoulh A, Tighe P, Jones N, et al. The mannose receptor mediates the uptake of diverse native allergens by dendritic cells and determines allergen-induced T cell polarization through modulation of IDO activity. *J Immunol* 2010;185:1522–31.
- [20] Deslee G, Hammad H, Angyalosi G, Tillie-Leblond I, Mantovani A, Tonnel AB, et al. Involvement of the mannose receptor in the uptake of der p 1, a major mite allergen, by human dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:763–70.
- [21] Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease. *J Immunol* 2002;169:5904–11.
- [22] Asokanathan N, Graham PT, Stewart DJ, Bakker AJ, Eidne KA, Thompson PJ, et al. House dust mite allergens induce proinflammatory cytokines from respiratory epithelial cells: the cysteine protease allergen, Der p 1, activates protease-activated receptor (PAR)-2 and inactivates PAR-1. *J Immunol* 2002;169:4572–8.
- [23] Ghaemmaghami AM, Gough L, Sewell HF, Shakib F. The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 conditions dendritic cells to produce less interleukin-12: allergen-induced Th2 bias determined at the dendritic cell level. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1468–75.
- [24] Pichavant M, Charbonnier AS, Taront S, Brichet A, Wallaert B, Pestel J, et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:771–8.
- [25] Furmanovicene R, Ghaemmaghami AM, Boyd SE, Jones NS, Bailey K, Willis AC, et al. The protease allergen Der p 1 cleaves cell surface DC-SIGN and DC-SIGNR: experimental analysis of in silico substrate identification and implications in allergic responses. *Clin Exp Allergy* 2007;37:231–42.
- [26] Asokanathan N, Graham PT, Fink J, Knight DA, Bakker AJ, McWilliam AS, et al. Activation of protease-activated receptor (PAR)-1, PAR-2, and PAR-4 stimulates IL-6, IL-8, and prostaglandin E2 release from human respiratory epithelial cells. *J Immunol* 2002;168:3577–85.
- [27] Colognato R, Slupsky JR, Jendrach M, Burysek L, Syrovets T, Simmet T. Differential expression and regulation of protease-activated receptors in

- human peripheral monocytes and monocyte-derived antigen-presenting cells. *Blood* 2003.
- [28] Sun G, Stacey MA, Schmidt M, Mori L, Mattoli S. Interaction of mite allergens Der p3 and Der p9 with protease-activated receptor-2 expressed by lung epithelial cells. *J Immunol* 2001;167:1014–21.
- [29] Page K, Strunk VS, Hershenson MB. Cockroach proteases increase IL-8 expression in human bronchial epithelial cells via activation of protease-activated receptor (PAR)-2 and extracellular-signal-regulated kinase. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1112–8.
- [30] Schmidlin F, Amadesi S, Dabbagh K, Lewis DE, Knott P, Bunnett NW, et al. Protease-activated receptor 2 mediates eosinophil infiltration and hyperreactivity in allergic inflammation of the airway. *J Immunol* 2002;169:5315–21.