



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Immunité innée et allergie : les cellules dendritiques

Innate immunity and allergy: The dendritic cells

A. Tsicopoulos^{a,*}, I. Azzaoui^a, C. Duez^a

^a U774 Inserm, institut Pasteur de Lille, 1, avenue du professeur Calmette, B.P. 245, 59019 Lille, France

^b Clinique des maladies respiratoires, hôpital Calmette, CHRU de Lille, Lille, France

Résumé

Le système immunitaire inné permet une réponse rapide à l'infection, notamment par l'intermédiaire de récepteurs senseurs tels que les *Toll-like receptors* (TLR), mais aussi informe et dirige la réponse adaptative en particulier par le biais des cellules dendritiques (DC). Dans la réaction allergique, ces DC ont un rôle fondamental dans le transport de l'allergène aux ganglions et l'induction de la réponse T allergène spécifique. La polarisation de la réponse Th2 chez l'allergique par les DC peut être modifiée par l'engagement de certains TLR et empêcher le développement de la réaction allergique. Des approches thérapeutiques utilisant des allergènes complexés à des ligands de ces TLR sont en cours d'évaluation pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie spécifique.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The innate immune system provides a quick response to infection, notably by using sensor receptors such as Toll-like receptors (TLR), but it also informs and directs the adaptive immune response through dendritic cells (DC). In the allergic reaction, DC play a fundamental role by transporting allergen to lymph nodes and by inducing allergen-specific T cell responses. The polarized Th2 response induced in allergic patients by DC can be modified by the participation of certain TLR, thereby inhibiting the development of the allergic reaction. Therapeutic approaches using allergens combined with TLR ligands are being evaluated to increase the efficacy of specific immunotherapy.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunité innée ; Cellules dendritiques ; *Toll-like receptors* ; Allergie

Keywords : Innate immunity; Dendritic cells; Toll-like receptors; Allergy

1. Introduction

Le système immunitaire inné est un système ancien de défense déjà présent chez les invertébrés et les plantes permettant la reconnaissance de motifs conservés communs à différents pathogènes et microorganismes (*pathogen associated molecular patterns* [PAMP] et *microorganism associated molecular patterns* [MAMP]) par des récepteurs appropriés les *pathogen recognition receptors* (PRR) codés par des cellules germinales permettant une réponse rapide à l'infection avec un répertoire limité [1]. Le système

immunitaire adaptatif qui recouvre les cellules T et B est plus récent (400 millions d'année), est confiné aux vertébrés et utilise des récepteurs à l'antigène recombinés somatiquement pour pouvoir détecter virtuellement tous les antigènes. Le système immunitaire adaptatif a l'avantage de la flexibilité et de la mémoire immunologique, mais est complètement dépendant du système immunitaire inné pour l'initiation et l'orientation des réponses. Une bonne interaction entre ces deux systèmes est très efficace en terme de clairance des pathogènes, mais un dysfonctionnement peut conduire à des réponses immunologiques délétères telles que l'allergie. Les mécanismes par lesquels le système immunitaire adaptatif informe et dirige la réponse adaptative sont de mieux en mieux connus et l'un des éléments essentiels de cette interface immunologique est constitué par les cellules dendritiques (DC).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anne.tsicopoulos@pasteur-lille.fr (A. Tsicopoulos).

2. Immunité innée : les Toll-like receptors (TLR)

Les PRR sont divisés fonctionnellement en deux classes les PRR signalant et les non signalant, ces derniers comprenant des molécules solubles telles que les lectines et des protéines transmembranaires telles que les récepteurs d'épuration. Les PRR signalant incluent des récepteurs cytoplasmiques comprenant les protéines NOD reconnaissant les peptidoglycane bactériens et les ARN hélicases qui reconnaissent l'ARN double brin, et des récepteurs membranaires les TLR.

La famille de PRR la mieux caractérisée est celle des TLR chez les mammifères. Les TLR sont des protéines transmembranaires incluant de nombreuses régions riches en leucine (*leucine rich repeats* [LRR]) dans le domaine extracellulaire et un domaine cytoplasmique homologue au récepteur *Toll/IL-1 receptor* (TIR). On dénombre actuellement 13 TLR [2] chez les mammifères dont dix chez l'homme. Les TLR forment préférentiellement des homo- ou hétérodimères. Les TLR1, 2, 4, 5 et 6 sont spécialisés dans la détection des produits bactériens de pathogènes extracellulaires comme les lipoprotéines de bactéries Gram positif (par TLR2/TLR1 ou TLR2/TLR6), les lipopolysaccharides de bactéries Gram négatif (LPS par le TLR4), la flagelline, protéine de bactéries flagellées (par le TLR5). Les TLR3, 7, 8 et 9 sont localisés dans des compartiments intracellulaires notamment les endosomes et le réticulum endoplasmique lisse, et susceptibles de répondre à la présence de pathogènes intracellulaires tels que les virus, et reconnaissent des acides nucléiques. Le ligand de TLR10 est encore inconnu. Le domaine TIR des TLR a la capacité de se lier et d'activer des molécules de signalisation telles que MyD88 (sauf TLR3), TIRAP, TRIF ou TRAM (Fig. 1). Cela

conduit à l'activation de voies importantes de signalisation telles que celles des *mitogen associated protein kinases*, *nuclear factor kb* ou *signal transducer and activator of transcription*, conduisant à différentes réponses inflammatoires. Une autre voie utilisée par les TLR intracellulaires conduit à la production de hauts niveaux d'IFN de type I.

Des dysfonctionnements du système immunitaire inné ont été retrouvés dans les maladies allergiques sous forme de polymorphismes génétiques associés à une augmentation ou une diminution de l'incidence des maladies allergiques. Parmi les gènes impliqués dans l'immunité innée, des polymorphismes du CD14 (corrécepteur pour le LPS) [3], du TLR2 [4], du TLR4 (Yang, 2004), TLR6 [5], du TLR9 [6] et TLR10 [7] ont été décrits. Cependant les études sont souvent assez contradictoires, un même polymorphisme pouvant être délétère ou protecteur selon les conditions environnementales.

3. Les cellules dendritiques : leur rôle dans l'allergie

Les DC sont les seules cellules capables d'activer les cellules T naïves et peuvent présenter les peptides antigéniques endocytés aussi bien aux cellules T CD4 que CD8 par le biais des molécules de CMH de type I et II. Les DC se développent dans la moelle osseuse et migrent vers les tissus sous une forme immature où elles vont coloniser les muqueuses notamment cutanées et bronchiques. Les DC immatures sont de bons capteurs d'antigène et vont exercer une fonction de surveillance au niveau de ces tissus. Des nombres plus élevés de DC ont été observés au niveau de la muqueuse bronchique et nasale de sujets allergiques [8]. Après exposition à l'allergène et à un signal de danger, les DC vont maturer et migrer vers les

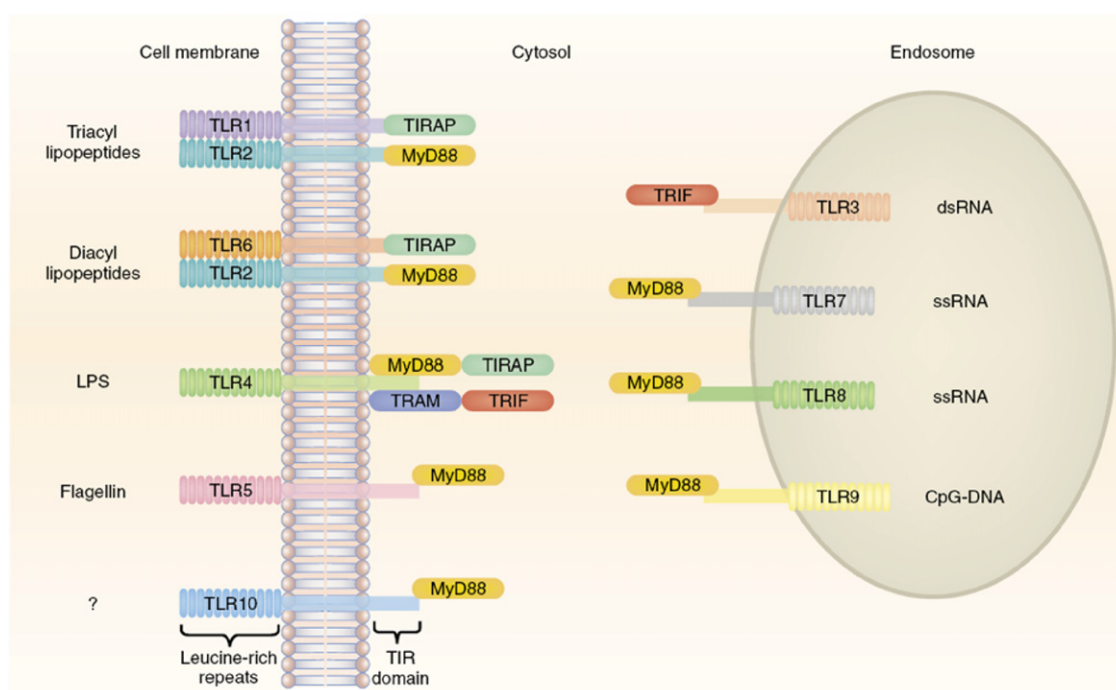


Fig. 1. Récepteurs Toll-like humains. Diagramme schématisant les adaptateurs (*TIR containing adaptor protein* [TIRAP] ; *TIR containing adaptor inducing IFN β* [TRIF] ; *TRIF related adaptor molecule* [TRAM]), l'orientation cellulaire et des exemples de ligands (d'après [37]).

ganglions drainant suite à l'expression du récepteur chimio-kinique CCR7 [9] et induire une réponse lymphocytaire T. L'expression de molécules de costimulation telles que CD86 ou OX40-L par les DC favorisent un profil Th2, celle de CD80 un profil Th1 [10,11], celle de ICOS-L un profil T régulateur [12,13]. Plusieurs études rapportent le rôle clé des DC conventionnelles (cDC) de type myéloïde dans l'induction et le contrôle de la réponse Th2 chez des patients asthmatiques mais aussi dans des modèles animaux d'asthme [11,12]. La polarisation lymphocytaire est aussi influencée par un autre type de DC les DC plasmacytoïdes (pDC). Dans des conditions physiologiques, les pDC sont impliquées dans le développement d'une tolérance vis-à-vis d'un antigène inhalé chez la souris [14]. Cependant dans l'asthme allergique, les pDC de patients sensibilisés aux acariens induisent une polarisation Th2 après activation par l'allergène majeur Derp1, ce qui pourrait refléter un défaut intrinsèque des pDC chez les patients allergiques [15]. Enfin les DC peuvent également intervenir dans la polarisation Th17 par le biais de leur production d'IL-23 [16]. Dans l'asthme allergique l'IL-17 a un rôle variable selon la phase de la réaction allergique. Dans la phase de sensibilisation l'IL-17 augmente le développement de la réaction allergique alors que pendant la phase effectrice, l'IL-17 inhibe cette réaction chez l'animal [17]. La cellule dendritique joue donc un rôle clé dans l'orientation de la réponse immunitaire allergique en réponse à l'allergène.

Cependant la plupart des allergènes sont immunologiquement inactifs et pour induire une sensibilisation les DC nécessitent un signal de danger additionnel. Ce signal peut être parfois présent dans l'allergène lui-même (protéases de Derp1) ou être un contaminant microbien ou environnemental (bactéries, virus).

4. Cellules dendritiques, TLR et réaction allergique

Les DC humaines expriment différents TLR selon la sous-population considérée plasmacytoïde ou conventionnelle [18] (Fig. 2). L'activation des TLR en présence d'allergène module les fonctions des DC et peut favoriser ou empêcher le développement de la réaction allergique. Ainsi le LPS qui se lie au TLR4 sur les DC peut agir dans les deux sens selon sa concentration. De faibles concentrations de LPS permettent

d'induire une réponse Th2 à un antigène inhalé, alors que de fortes doses de LPS en présence de l'antigène conduisent à une réponse Th1 [19]. Des effets paradoxaux ont également été observés pour TLR2. In vivo la stimulation du TLR2 par ses ligands au moment de la sensibilisation augmente les réponses Th2 dans des modèles murins [20], effet qui est également retrouvé in vitro sur les DC humaines [21]. En revanche, quand le ligand est administré avant la sensibilisation, on observe une diminution des paramètres de la réaction allergique chez la souris [22]. Il semble donc que la modulation de la réaction allergique par des stimuli non allergéniques dépende de leur moment d'introduction.

L'expression du TLR3 a été retrouvée augmentée au niveau de biopsies nasales de patients allergiques pendant la saison pollinique [23], et dans un modèle animal d'asthme, la stimulation du TLR3 inhibe le développement de l'hyper-réactivité bronchique et de l'inflammation bronchique induite par l'allergène en préventif mais aussi en curatif [24].

Les TLR7/8 aurait également un rôle dans le développement de la réaction allergique, ainsi un agoniste du TLR7/8 est capable d'inhiber la réaction allergique dans un modèle d'asthme aigu chez la souris [25], de réduire l'expression de cytokines de type Th2 et Th1 et d'inhiber le remodelage bronchique dans un modèle d'asthme chronique chez le rat [26].

Des résultats concordants et intéressants ont été obtenus avec le TLR9 qui a pour ligand des oligodéoxynucléotides contenant des séquences immunostimulatrices telles que les CpG non méthylés (ODN CpG). Ces ODN CpG possèdent des propriétés anti-allergiques dans les modèles murins d'asthme allergique en inhibant les réponses Th2 [27,28], par la production d'IL-12, d'IFN γ et d'IFN- α , en induisant de forts niveaux d'indoléamine 2–3 dioxygénase (IDO) qui permet d'induire des réponses T régulatrices [29]. Ces ODN CpG sont capables d'agir en préventif mais aussi en curatif [30]. Chez l'homme, le traitement in vitro de pDC de patients allergiques par des ODN CpG redirige leur réponse Th2 vers Th1 [31].

5. Applications thérapeutiques dans l'allergie

La manipulation thérapeutique des récepteurs de reconnaissance des pathogènes semblait donc particulièrement intéressante dans le domaine des maladies allergiques. Des

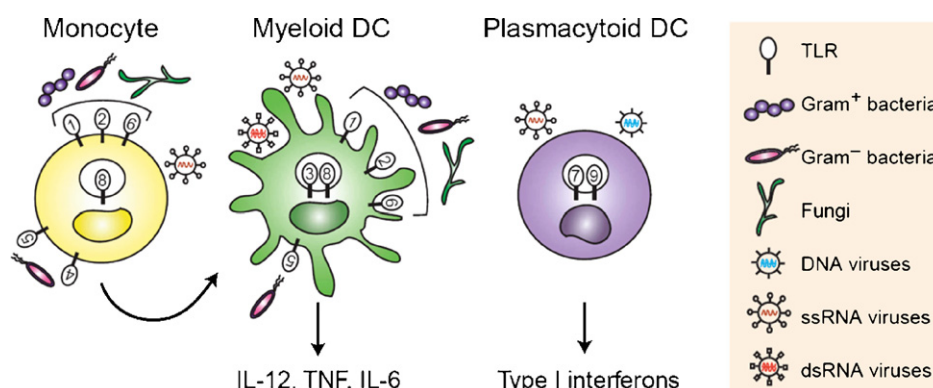


Fig. 2. Les sous-populations de DC humaines expriment des groupes de TLR différents à leur surface et dans le compartiment lysosomal (d'après [18]).

Table 1

Développement clinique des agonistes de TLR dans les maladies allergiques (adapté de [37])

Indication	Composé	Cible	Compagnie	Status
Allergic rhinitis (multiple allergens)	Pollinex Quattro (modified allergens combined with MPL; ragweed, grass, tree pollen, house dust mite allergy)	TLR4	Allergy Therapeutics	Marketed (EU) named patient basis
Allergic rhinitis (ragweed)	Tolamba (Amb a 1 ragweed allergen with covalently linked CpG B class ODN 1018 ISS)	TLR9	Dynavax Technologies	Phase II/III
Allergic rhinitis (ragweed)	Ragweed SC/Pollinex Quatro; Ragweed/Pollinex R (ragweed pollen extract combined with MPL)	TLR4	Allergy Therapeutics	Phase II
Allergic rhinitis (dust mite)	CYT005-AIIQbG10 (allergen extract of house dust mite mixed with immunodrug carrier QbG10)	TLR9	Cytos Biotechnology	Phase II
Allergic rhinitis (ragweed)	CRX-675 (given intranasally before intranasal challenges with ragweed allergen)	TLR4	GlaxoSmithKline (from Corixa)	Phase I
Asthma	1018 ISS inhaled (CpG B ODN)	TLR9	Dynavax Technologies	Phase II
Asthma	Second generation CpG-ODN	TLR9	Dynavax Technologies/AstraZeneca	Preclinical
Asthma	AVE0675 (CpG-ODN)	TLR9	Coley Pharmaceuticals/Sanofi-Aventis	Preclinical
Asthma	HYB2093 (CpG-ODN)	TLR9	Idera Pharmaceuticals/Novartis	Preclinical

premières études ont été réalisées chez l'homme en ciblant notamment des agonistes du TLR9, par utilisation d'allergène couplé à des ODN CpG. Ces études ont montré que dans le cas de l'ambrosie, l'injection de Amb a 1 couplé à des ODN CpG redirige la réponse immune Th2 des cellules circulantes vers un profil Th1 en réponse à l'allergène [32] et diminue les symptômes cliniques et la réponse inflammatoire nasale chez des sujets présentant une rhinite allergique [33,34]. Dans l'asthme allergique des études de phase II utilisant des ODN CpG administrés par voie d'inhalation ont montré l'absence d'effets secondaires et une bonne activité pharmacologique sur l'induction de cytokines Th1, mais pas d'effets sur la chute du VEMS après provocation allergénique [35]. Le deuxième TLR ciblé est le TLR4, avec des produits en cours de développement pour la rhinite allergique (Table 1) et un produit sur le marché aux États-Unis qui est le Pollinex R ou Quattro comprenant des allergènes d' ambrosie ou multiples (graminées, pollen d'arbre, ambrosie et acariens) combinés avec du monophosphoryl lipid A, un ligand du TLR4, qui est injecté quatre fois avant la saison pollinique et qui permet de réduire les symptômes allergiques et les médicaments de secours [36].

De nombreuses autres stratégies sont actuellement en cours de développement pour activer ou inhiber d'autres TLR ou PRR, qui devraient permettre de modifier la polarisation de la réponse immune par les DC, et fournir de nouvelles armes pour traiter l'allergie.

Références

- [1] Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:979–87. quiz 88.
- [2] Baccala R, Hoebe K, Kono DH, Beutler B, Theofilopoulos AN. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007;13:543–51.
- [3] Vercelli D. Learning from discrepancies: CD14 polymorphisms, atopy and the endotoxin switch. *Clin Exp Allergy* 2003;33:153–5.
- [4] Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:482–8.
- [5] Tantisira K, Klimecki WT, Lazarus R, Palmer LJ, Raby BA, Kwiatkowski DJ, et al. Toll-like receptor 6 gene (TLR6): single-nucleotide polymor-

- phism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma. *Genes Immun* 2004;5:343–6.
- [6] Novak N, Yu CF, Busmann C, Maintz L, Peng WM, Hart J, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy* 2007;62:766–72.
- [7] Lazarus R, Raby BA, Lange C, Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Vercelli D, et al. TOLL-like receptor 10 genetic variation is associated with asthma in two independent samples. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:594–600.
- [8] Tunon-De-Lara JM, Redington AE, Bradding P, Church MK, Hartley JA, Semper AE, et al. Dendritic cells in normal and asthmatic airways: expression of the alpha subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor (Fc epsilon RI -alpha). *Clin Exp Allergy* 1996;26:648–55.
- [9] Hammad H, Lambrecht BN, Pochard P, Gosset P, Marquillies P, Tonnel AB, et al. Monocyte-derived dendritic cells induce a house dust mite-specific Th2 allergic inflammation in the lung of humanized SCID mice: involvement of CCR7. *J Immunol* 2002;169:1524–34.
- [10] Ohshima Y, Yang LP, Uchiyama T, Tanaka Y, Baum P, Sergerie M, et al. OX40 costimulation enhances interleukin-4 (IL-4) expression at priming and promotes the differentiation of naive human CD4(+) T cells into high IL-4-producing effectors. *Blood* 1998;92:3338–45.
- [11] Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, Jacquet A, Stewart GA, Tonnel AB, et al. Th2 polarization by Der p 1 pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. *Blood* 2001;98:1135–41.
- [12] 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 hyperreactivity. *Nat Med* 2002;8:1024–32.
- [13] Ito T, Yang M, Wang YH, Lande R, Gregorio J, Perng OA, et al. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand. *J Exp Med* 2007;204:105–15.
- [14] de Heer HJ, Hammad H, Soullie T, Hijdra D, Vos N, Willart MA, et al. Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. *J Exp Med* 2004;200:89–98.
- [15] Charbonnier AS, Hammad H, Gosset P, Stewart GA, Alkan S, Tonnel AB, et al. Der p 1-pulsed myeloid and plasmacytoid dendritic cells from house dust mite-sensitized allergic patients dysregulate the T cell response. *J Leukoc Biol* 2003;73:91–9.
- [16] Higgins SC, Jarnicki AG, Lavelle EC, Mills KH. TLR4 mediates vaccine-induced protective cellular immunity to Bordetella pertussis: role of IL-17-producing T cells. *J Immunol* 2006;177:7980–9.
- [17] Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, Mercier I, Brombacher F, Quesniaux V, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* 2006;203:2715–25.
- [18] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004;5:987–95.
- [19] 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.

- [20] Redecke V, Hacker H, Datta SK, Fermin A, Pitha PM, Broide DH, et al. Cutting edge: activation of Toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *J Immunol* 2004;172:2739–43.
- [21] Re F, Strominger JL. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human dendritic cells. *J Biol Chem* 2001;276:37692–9.
- [22] Velasco G, Campo M, Manrique OJ, Bellou A, He H, Arestides RS, et al. Toll-like receptor 4 or 2 agonists decrease allergic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:218–24.
- [23] Fransson M, Adner M, Erjefalt J, Jansson L, Uddman R, Cardell LO. Up-regulation of Toll-like receptors 2, 3 and 4 in allergic rhinitis. *Respir Res* 2005;6:100.
- [24] Sel S, Wegmann M, Sel S, Bauer S, Garn H, Alber G, et al. Immunomodulatory effects of viral TLR ligands on experimental asthma depend on the additive effects of IL-12 and IL-10. *J Immunol* 2007;178:7805–13.
- [25] Moisan J, Camateros P, Thuraingam T, Marion D, Koohsari H, Martin P, et al. TLR7 ligand prevents allergen-induced airway hyperresponsiveness and eosinophilia in allergic asthma by a MYD88-dependent and MK2-independent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006;290:L987–95.
- [26] Camateros P, Tamaoka M, Hassan M, Marino R, Moisan J, Marion D, et al. Chronic asthma-induced airway remodeling is prevented by toll-like receptor-7/8 ligand S28463. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1241–9.
- [27] Hessel EM, Chu M, Lizcano JO, Chang B, Herman N, Kell SA, et al. Immunostimulatory oligonucleotides block allergic airway inflammation by inhibiting Th2 cell activation and IgE-mediated cytokine induction. *J Exp Med* 2005;202:1563–73.
- [28] Serebrisky D, Teper AA, Huang CK, Lee SY, Zhang TF, Schofield BH, et al. CpG oligodeoxynucleotides can reverse Th2-associated allergic airway responses and alter the B7.1/B7.2 expression in a murine model of asthma. *J Immunol* 2000;165:5906–12.
- [29] Hayashi T, Beck L, Rossetto C, Gong X, Takikawa O, Takabayashi K, et al. Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest* 2004;114:270–9.
- [30] Kline JN, Kitagaki K, Businga TR, Jain VV. Treatment of established asthma in a murine model using CpG oligodeoxynucleotides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L170–9.
- [31] Farkas L, Kvale EO, Johansen FE, Jahnsen FL, Lund-Johansen F. Plasmacytoid dendritic cells activate allergen-specific TH2 memory cells: modulation by CpG oligodeoxynucleotides. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:436–43.
- [32] Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, Eiden JJ, HayGlass KT. Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1144–51.
- [33] Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445–55.
- [34] Tulic MK, Fiset PO, Christodouloupoulos P, Vaillancourt P, Desrosiers M, Lavigne F, et al. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:235–41.
- [35] Gauvreau GM, Hessel EM, Boulet LP, Coffman RL, O'Byrne PM. Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:15–20.
- [36] McCormack PL, Wagstaff AJ. Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex Quattro). *Drugs* 2006;66:931–8.
- [37] Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med* 2007;13:552–9.