



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

L'immunité innée partenaire essentiel de l'immunité adaptative

Innate immunity is an essential partner of adaptive immunity

M. Abbal

Immunologie, faculté de médecine, 133, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex 9, France

Résumé

L'attribution du prix Nobel de médecine et physiologie 2011 à trois chercheurs pour leurs travaux dans des domaines complémentaires est le prétexte initial à cet exposé. Il est centré sur les *toll-like receptors* (TLR) et les cellules dendritiques (DC). Les TLR sont des « outils » utilisés entre autre par les DC pour la captation suivie par la présentation des antigènes aux cellules de l'immunité adaptative. Les DC selon leur sous-types sont essentielles pour induire une réponse ou une tolérance. Les perspectives de manipulation des TLR et des DC sont prometteuses en auto-immunité, infectiologie, cancérologie et espérons le prochainement en allergie.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : Immunité ; Innée ; Adaptative ; *Toll-like receptors* ; Cellules dendritiques

Abstract

The 2011 Nobel Prize in medicine and physiology awarded to three investigators for their work in complementary fields was the initial pretext for this talk. My talk will focus on toll-like receptors (TLR) and dendritic cells (DC). TLR are “tools” used by DC, as well as other cells, to capture antigens and present them to cells involved in adaptive immunity. According to their subtypes, DC are essential for the induction of an immune response or tolerance. The potential for using these molecules and these cells in autoimmunity, infectious disease and cancer research is promising and, hopefully, soon in allergy as well.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

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

1. Introduction

Enrichie des « inventions » des plantes et des espèces qui nous ont précédées, l'immunité innée première ligne de défense s'appuie sur des moyens physiques, mécaniques, chimiques, de spectre large pour cela dits parfois non spécifiques. L'immunité adaptative apparue plus tard développe des moyens plus élaborés d'une très étroite spécificité. La principale différence entre les cellules des deux immunités réside dans leur équipement en détecteurs membranaires. Dans leur activité effectrice les actions sont parfois tranchées : ingestion suivie de « digestion » par les polynucléaires et les macrophages d'un côté, injection de substances cytotoxiques par les lymphocytes T. Parfois au contraire, les moyens sont très proches voire

identiques comme la production de cytokines par les T auxiliaires et les *natural helper*, les *nuocytes* et d'autres de l'immunité innée [1]. Ces dernières cellules de type Th2 par leur production de cytokines sont essentielles dans les réponses contre les helminthes mais seraient aussi impliquées en allergie. Le lymphocyte *natural killer* (NK) est l'illustration même de cette intrication innée et adaptative : ses récepteurs sont typiquement ceux de l'innée et ses effecteurs ceux de l'adaptative.

Jusqu'à un passé récent, on savait peu comment le pathogène ou simplement l'antigène était reconnu et capté par une cellule. Un grand pas fut franchi lors de la découverte des *toll-like receptors* (TLR). Par le biais de l'embryogenèse de la drosophile (prix Nobel de médecine 1995) Jules Hoffmann découvre le rôle primordial d'un TLR dans la défense anti-infectieuse de cet animal et Bruce Beutler chez l'homme. Un deuxième progrès décisif fut la découverte des cellules

Adresse e-mail : mi.abbal@wanadoo.fr.

dendritiques (DC) en 1972 par R. Steinmann et Z. Cohn (le sigle anglophone pour *dendritic cell* est utilisé au détriment de CD plus logique en français, mais qui fait confusion avec les marqueurs cellulaires CD). Ces deux découvertes ont été honorées par l'attribution du prix Nobel de médecine et physiologie en 2011 [2].

2. La reconnaissance du « danger » par l'immunité innée

Certaines cellules de l'immunité innée dégradent l'agent pathogène ou la molécule incriminée en peptides et acides aminés. Les macrophages et surtout les DC vont assurer en plus la fonction essentielle de relais avec l'immunité adaptative en présentant des peptides issus de l'antigène aux lymphocytes spécifiques qui produiront une réponse adaptée. La présence d'un pathogène et plus généralement d'un « danger » ou d'une anomalie est détectée grâce à des récepteurs membranaires, externes ou intracellulaires.

Ces dangers sont soit des produits externes les *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) d'origine infectieuse, soit des produits du métabolisme interne les *Damage-Associated Molecular Pattern molecules* ou *Danger Associated Molecular Pattern molecules* (DAMP) [3,4]. Les PAMP sont des constituants assez conservés d'un germe à l'autre. Ils sont en surface du pathogène ou interne par exemple au niveau des acides nucléiques. Les DAMP sont des molécules associées à un état inflammatoire non infectieux stérile : protéines intracellulaires provenant de cellules mortes ou altérées : *heat shock proteins*, protéines de la matrice cellulaire, ADN, heparan sulfates, acide urique, etc.

Les ligands cellulaires des signaux de danger ou *pattern recognition receptors* (PRR) sont regroupés suivant les auteurs en sous ensembles membranaires ou intracytoplasmiques [5] :

- les TLR sont des protéines transmembranaires (cytoplasmique ou intracellulaire) de type 1 dont la partie extra membranaire de forme circulaire ouverte, riche en Leucine se lie aux PAMP. Leur partie sous membranaire de type interleukine 1 récepteur (TIR) est impliquée dans la transduction d'un signal :
 - les TLR : 1, 2, 4, 5, 6 sont sur la membrane externe de la cellule. Ils reconnaissent des constituants de surface bactériens, lipoprotéines, lipo-arabinomannanes et flagellines mais aussi des virus et mycobactéries,
 - les TLR : 3, 7, 8, 9 intracellulaires reconnaissent des ADN ou ARN viraux,
 - les ligands de TLR-10 ne sont pas connus à ce jour ;
- les *C-type lectin receptors* (CLR) réagissent avec des carbohydrates à la surface des pathogènes ;
- les *nucleotide-binding domain leucine rich repeat containing receptors*, ou *NOD like receptors* (NLR) ;
- les *RNA helicase RIG-I-like receptors* (RLRs), dits aussi RIG1 ;
- les *cytoplasmic DNA receptor AIM2-like receptors* (ALRs).

Les TLR sont exprimés par les PN, macrophages, DC, cellules épithéliales, cellules endothéliales et fibroblastes. La

voie de signalisation utilise un *Toll-IL-1 receptor* MyD88 adaptateur de tous les TLR sauf de TLR3. MyD88 recrute *Il-1 receptor-associated kinase* (IRAK) qui in fine sollicite le facteur de transcription NF- κ B initiateur de la synthèse entre autre de cytokines et molécules inflammatoires. Les TLR intracellulaires ont une voie d'activation différente orientée grâce à l'*interferon regulatory transcription factor* (IRF3) vers la production d'interféron de type 1.

Cet ensemble de molécules transduisant le signal d'activation a reçu le nom de Mydosome. Il est commun aux récepteurs de l'IL-1, IL-18 et IL-33.

L'engagement des TLR induit habituellement une réponse inflammatoire première étape de la réponse immunitaire innée, puis par la présentation aux lymphocytes d'épitopes initie une réponse immunitaire classique. Mais certaines cellules en particulier du tube digestif peuvent au contraire induire une tolérance [6].

3. Les déficits et mutations des toll-like receptors ou de leurs voies de transduction !

Les premières mutations ont été décrites en 2000 et concernent en général des maladies infectieuses [7]. L'une des associations la plus significative est le manque de production d'IFN type 1 par mutation de TLR3 observé dans des formes graves d'encéphalites à herpes virus [8]. À l'inverse la mutation (L265P) peut au contraire entraîner une activation permanente du Mydosome. Ces anomalies génétiques des TLR devraient nous éclairer sur la physiopathologie de certaines maladies et par là nous offrir des perspectives d'intervention thérapeutique ciblant tel ou tel TLR grâce aux nombreux agonistes et antagonistes disponibles [9].

Certains en sont au stade d'essais cliniques surtout en cancérologie et vaccinologie. L'un d'entre eux l'imiquimode est déjà utilisé en thérapeutique.

4. Les cellules dendritiques

Le bras afférent de l'immunité qui initie la réponse en présentant l'antigène aux lymphocytes était dévolu aux macrophages jusqu'à ce qu'en transplantation on s'aperçoive que ce sont les DC du greffon donc du donneur qui initiaient la réponse de rejet allogénique. Rapidement ces cellules se sont avérées les cellules présentatrices par excellence, seules capables de présenter des antigènes exogènes à un lymphocyte T CD8 et à l'activer. Leur nom vient de leur aspect « arborescent » sous forme de très nombreux et long filaments cytoplasmiques dont la finalité est de couvrir une zone de l'espace la plus grande possible dans les tissus pour détecter des signaux spécifiques et pour entrer en contact étroit avec un maximum de lymphocytes dans le ganglion.

Les DC sont d'origine myéloïde et lymphoïde [10]. La majorité d'entre elles ont une filiation commune avec les monocytes et les macrophages. *Fms-like tyrosine kinase 3* (FLT-3) est essentiel pour la différenciation des DC et leur localisation tissulaire et M-CSF pour la différenciation monocyttaire. Les nombreuses sous-populations de DC ont

des marqueurs membranaires, des fonctions et des localisations différentes plus ou moins spécifiques souvent conditionnées par leur environnement comme dans le cas de la flore commensale du tube digestif. Dans le sang bien que très minoritaires on peut caractériser plusieurs sous-populations par cytométrie en flux grâce de marqueurs comme CD1c, BDCA-1, PSG L1 ou CD16 et bien d'autres. Pour des raisons historiques et fonctionnelles, il faut individualiser des DC de l'épiderme qui avaient été décrites en 1868 par Paul Langerhans et qui portent son nom. Pour les autres sous-populations, on peut citer entre autre les DC conventionnelles (cDC), les plasmacytoïdes (pDC) ou les *TNF and iNOS producing DC* (Tip-DC). Les pDC moins efficaces dans la présentation d'antigène, sont en revanche de grandes productrices d'interféron α qui leur confère un rôle important dans les défenses antivirales. Mais la confusion reste grande entre les dénominations et fonctions des DC murines et humaines.

La CD dite immature est équipée pour détecter en sentinelle un intrus dans les tissus grâce à la forte expression de ses TLR. Une fois la captation faite, elle se déplace dans le vaisseau lymphatique vers le ganglion le plus proche. Elle s'y transforme en CD mature présentatrice de l'antigène grâce à l'expression des molécules HLA de classe I et II et de molécules de costimulation : entre autre CD40/80/86 ; PD-L2//CD273.

L'immunité innée seule peut générer des manifestations cliniques proches de celles de l'hypersensibilité au Nickel ou au Chrome via la simple interaction avec TLR4 [11].

5. La production in vitro de cellules dendritiques

La génération in vitro de DC peut se faire à partir de précurseurs myéloïdes [9], ou plus facilement de monocytes en les conditionnant avec un cocktail à base de GM-CSF et de diverses cytokines ou facteurs de croissance. Récemment, on a pu produire quasiment toutes les populations fonctionnelles de DC à partir de cellules souches en les différenciant in vitro avec une base de FLT-3 [12]. C'est surtout en cancérologie que les essais thérapeutiques utilisant des DC conditionnées ex vivo sont les plus nombreux. Le but est d'obtenir une réponse de type Th1 en leur délivrant un signal approprié de différenciation. Le premier moyen utilisé est un poly IC ARN double brin synthétique. Par la suite on a utilisé un agoniste synthétique de TLR4 le *glucopyranosyl lipid A* (GLA-SE) qui pourrait se révéler utile en tant qu'adjuvant. La production in vitro de DC inductrices de tolérance est une autre perspective plausible d'ou de grand intérêt en particulier en transplantation et allergie ou l'on connaît souvent le ou les antigène(s) cible. Une expérience de couplage d'un peptide antigénique à un anti-DEC-205 (molécule exprimée par de nombreuses DC) induit chez la souris un état de tolérance spécifique [13]. Ces perspectives thérapeutiques motivent de nombreux chercheurs regroupés dans des réseaux collaboratifs comme par exemple le « Club francophone des cellules dendritiques ».

6. En conclusion

Les TLR et CD vont nourrir la recherche et espérons le la thérapeutique en allergologie. Récemment un mécanisme (parmi d'autres) impliquant TLR4 dans l'allergie IgE médiée aux acariens a été décrit [14]. On se prête à rêver d'une ITS forçant la réponse Th1 au détriment d'une réponse préexistante IgE en ciblant un ou plusieurs TLR et une sous-population de DC. Mais bien au-delà de ces débouchés attendus, les TLR nous réservent probablement encore bien des surprises comme en témoigne l'utilisation très récente d'agonistes spécifiques de TLR3 pour reprogrammer des cellules somatiques en cellules souches pluripotentes [15].

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TK, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367–70.
- [2] Zitvogel L, Merad M, Kroemer G. The fabulous legacy of a Nobel Prize Laureate Ralph M. Steinman, 1943–2011. *OncoImmunol* 2012;1:1 [p. 3–8].
- [3] Janeway Jr CA. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1989;54:1–13.
- [4] Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends Immunol* 2007;28:429–36.
- [5] Jeannin P, Jaillon S, Delneste Y. Biologie des récepteurs de l'immunité innée : applications cliniques et thérapeutiques. *Rev Fr Lab* 2010;424: 41–51.
- [6] Rescigno M. Dendritic cells in oral tolerance in the gut. *Cell Microbiol* 2011;13(9):1312–8.
- [7] Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci* 2008;114:347–60.
- [8] Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A, Elain G, Romero P, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007;5844:1522–7.
- [9] Keogh B, Parker AE. Toll-like receptors as targets for immune disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2011;32(7):435–42.
- [10] Liu K, Nussenzweig MC. Origin and development of dendritic cells. *Immunol Rev* 2010;234:45–54.
- [11] Raghavan B, Martin SF, Esser PR, Goebeler M, Schmidt M. Metal allergens nickel and cobalt facilitate TLR4 homodimerization independently of MD2. *EMBO Rep* 2012;13:1109–15.
- [12] Proietto AL, Mittag D, Roberts AW, Sprigg N, Wu L. The equivalents of human blood and spleen dendritic cell subtypes can be generated in vitro from human CD34 stem cells in the presence of fms-like tyrosine kinase 3 ligand and thrombopoietin. *Cell Mol Immunol* 2012;9:446–54.
- [13] Bonifaz L, Bonnyay D, Mahnke K, Rivera M, Nussenzweig MC, Steinman RM. Dendritic cell function in vivo during steady state: a role in peripheral tolerance. *J Exp Med* 2002;196(12):1627–38.
- [14] Jacquet A. The role of innate immunity activation in house dust mite allergy. *Trends Mol Med* 2011;17(10):604–11.
- [15] Lee L, Sayed N, Hunter A, Au KF, Wong WH, Mocarski ES, et al. Activation of innate immunity is required for efficient nuclear reprogramming. *Cell* 2012;151:547–58.