

Revue générale

Rôles des récepteurs de chimiokines dans les maladies allergiques

*Role of chemokine receptors in allergic diseases*L. Castan^{a,*,b,c,e}, A. Magnan^{a,b,d,f}, G. Bouchaud^e^a Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), unité mixte de recherche (UMR) 1087, Team 6 Bronchial Diseases and Allergies, institut du Thorax, CNRS, UMR 6291 IRS UN, 8, quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes cedex 1, France^b UMR 6291, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), 44000 Nantes, France^c Université de Nantes, 44000 Nantes, France^d Médecine personnalisée des maladies chroniques, département hospitalo-universitaire (DHU) 2020, 44000 Nantes, France^e UMR 1268 BIA, Inra, 44300 Nantes, France^f Service de pneumologie, institut du thorax, centre hospitalo-universitaire (CHU), 44000 Nantes, France

Reçu le 15 mars 2016 ; accepté le 7 mai 2016

Disponible sur Internet le 11 juin 2016

Résumé

Le trafic des cellules immunitaires au sein de l'organisme est assuré par de petites protéines appelées chimiokines. Les leucocytes expriment à leur surface leurs récepteurs correspondant, qui, une fois liés aux chimiokines permettent la migration des cellules à travers les cellules endothéliales. En conditions basales ainsi que dans de multiples pathologies, la migration des cellules est une étape clé du système immunitaire. L'expression exagérée ou anormale de ces récepteurs de chimiokine dans l'allergie est ainsi un des facteurs essentiels dans le déclenchement de la réponse allergique. Beaucoup d'études se sont penchées sur l'importance des chimiokines et de leurs récepteurs dans les maladies allergiques comme l'asthme, les allergies alimentaires ou encore la dermatite atopique. Par ailleurs, le blocage des récepteurs par le biais d'antagoniste a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques, supprimant le recrutement des cellules lors de la réaction allergique. Dans cette revue, nous détaillerons donc les chimiokines et leurs récepteurs les plus importants dans les trois allergies citées et nous préciserons quels sont les antagonistes développés à ce jour contre les récepteurs de chimiokines.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Chimiokine ; Récepteur de chimiokine ; Allergie alimentaire ; Asthme ; Dermatite atopique**Abstract**

Immune cell trafficking is orchestrated by a family of small proteins named chemokines and leucocytes express chemokine receptors on their surface. Once chemokines are attached to these receptors, they trigger transendothelial migration. During basal conditions as well in various diseases, leukocyte migration is a crucial step for the immune system. Excessive or inappropriate expression of chemokine receptors in allergy is thus one of the key factors, which trigger the allergic response. Consequently, many studies have been made on the importance of chemokines and their receptors in allergic diseases such as asthma, food allergy and atopic dermatitis. Moreover, as these receptors can easily be blocked by an antagonist, this has led to the development of new therapeutic approaches aimed at suppressing the recruitment of immune cells during an allergic reaction. In this review, we will detail which chemokines and which chemokine receptors are important in the three main allergic diseases mentioned above and describe the chemokine receptor antagonists, which have been developed to date.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Chemokine; Chemokine receptor; Food allergy; Asthma; Atopic dermatitis

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laure.castan@etu.univ-nantes.fr (L. Castan).

1. Introduction

Les maladies allergiques, comme l'asthme, les allergies alimentaires ou encore la dermatite atopique sont en constante augmentation dans les pays industrialisés [1]. Ces maladies, très variées dans leurs réactions et dans leurs symptômes, mettent en jeu les cellules du système immunitaire. L'allergie est ainsi une réponse anormale et exagérée du système immunitaire face à un composant normalement toléré chez les personnes saines. Ces composants diffèrent énormément d'une personne allergique à l'autre mais ont la même caractéristique de déclencher une réaction contre l'organisme lui-même. En effet, après une première mise en contact avec l'allergène, l'organisme synthétise des molécules appelées immunoglobulines de type E, qui sont capables de reconnaître l'antigène à tout moment. Ainsi lors d'un contact ultérieur, la formation du complexe antigène-IgE va entraîner la réponse du système immunitaire conduisant aux symptômes allergiques. Cette réponse implique l'arrivée de cellules immunitaires diverses telles que les lymphocytes, les basophiles ou encore les éosinophiles sur le site d'inflammation. Ces cellules vont sécréter de nombreux médiateurs chimiques, directement responsable de la réaction allergique. L'arrivée de ces cellules sur le site d'inflammation est donc une étape cruciale. Les cellules immunitaires, circulant généralement dans tout l'organisme, doivent migrer vers les organes périphériques afin d'assurer leur rôle inflammatoire. Cependant, la migration des cellules que l'on retrouve modifiée dans l'allergie est avant toute chose un mécanisme de base et essentiel dans le rôle du système immunitaire contre les infections. Cette migration représente une étape clé dans l'allergie. Si les principaux mécanismes de cette migration sont aujourd'hui partiellement connus, de nombreuses études sont nécessaires pour comprendre comment la contraindre afin de réduire ou de stopper les réactions allergiques.

Le trafic spécifique des cellules est régulé par des molécules appelées chimiokines. Ce sont de petites protéines d'environ 8 à 15 kiloDalton (kDa) qui, chez les humains sont classées en 4 groupes en fonction de leurs résidus cystéine terminaux. On dénombre 46 chimiokines classées dans les groupes CC, CXC, C et CX₃C (Fig. 1). Les chimiokines sont exprimées par une large

variété de cellules mais on les retrouve pour la plupart exprimées par les cellules endothéliales et épithéliales. Les chimiokines exercent leur signalisation par l'intermédiaire de protéines G, appelés récepteurs de chimiokines, au nombre de 19. Chacun de ces récepteurs ne se lie qu'à un seul groupe de chimiokines mais ils peuvent se lier à plusieurs membres de la même classe [2]. En effet, lors du passage dans la circulation sanguine les cellules immunitaires exprimant les récepteurs de chimiokines, se retrouvent attirées par les chimiokines associées, exprimées par les cellules endothéliales. Ce phénomène est appelé chimiotactisme. La migration des cellules immunitaires implique 4 étapes bien distinctes : le roulement, l'activation, l'arrêt et la migration trans-endothéliale. Lorsque les chimiokines sont sécrétées dans le milieu extérieur, les cellules vont se polariser et s'orienter en fonction du gradient. Le roulement sur les cellules endothéliales dépend de l'interaction avec les intégrines et les sélectines telles que l'E-sélectine et les P-sélectines présentes sur les cellules endothéliales et les L-selectines (CD62L) présentes sur les cellules naïves. Lorsque le leucocyte est sur l'endothélium, ses récepteurs vont venir se fixer aux chimiokines pour immobiliser la cellule. L'interaction chimiokine/récepteur de chimiokine induit alors des changements de conformation qui vont permettre l'adhérence ferme à l'endothélium grâce à des molécules d'adhérence de type intégrine. Enfin, l'adhérence est suivie par la migration à travers le tissu endothélial, généralement au point d'ancrage de deux cellules par des jonctions membranaires [3].

Lorsqu'une chimiokine se lie à son récepteur, un signal est transmis à la cellule grâce à une cascade de signalisation aboutissant à l'élévation du calcium intracellulaire. Ainsi, l'activation de la protéine G induit l'activation de la phospholipase C (PLC) qui clive le phosphatidyl-inositol biphosphate en inositol triphosphate et diacylglycerol, qui vont respectivement activer la protéine kinase C (PKC) pour le premier et déclencher le relargage du calcium pour le deuxième. Ces réactions en chaîne conduisent à une activation des voies de signalisation MAP, ERK ou JAK, ce qui aboutit à la dégranulation et à la libération de différents médiateurs chimiques induisant le chimiotactisme ou permettant de modifier la conformation des molécules d'adhérence membranaires telles que les intégrines [4].

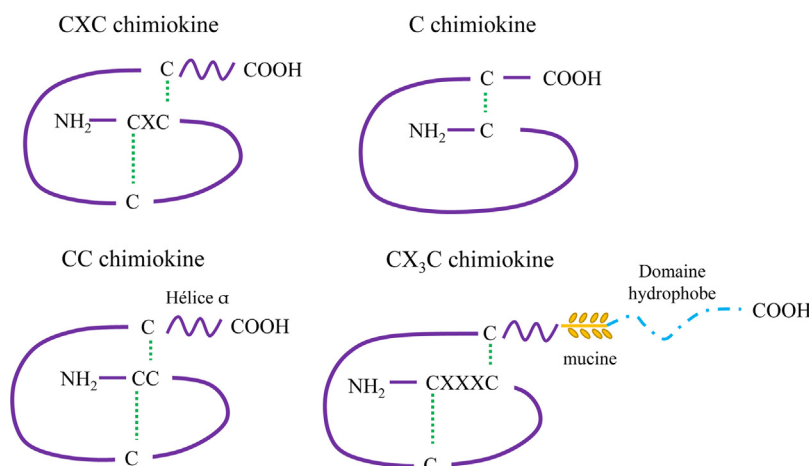


Fig. 1. Structure des différentes classes de chimiokines [66].

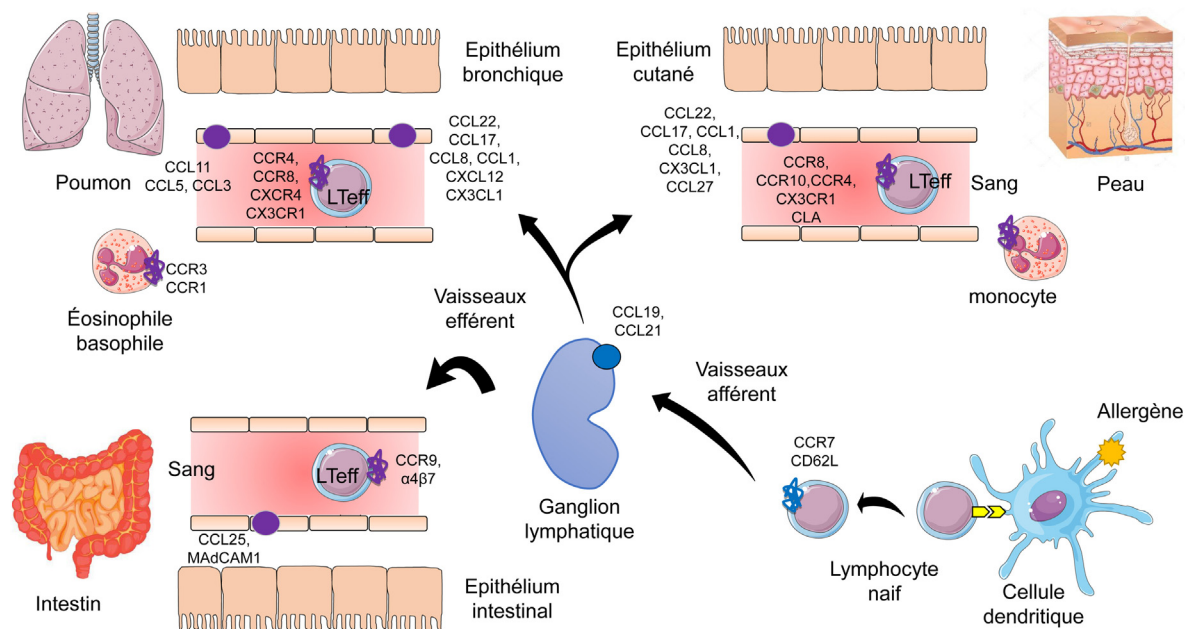
Tableau 1
Distribution cellulaire des récepteurs de chimiokines.

Récepteurs de chimiokine	Chimiokine ligand	Types cellulaire	Rôle dans les maladies allergiques
CCR1	CCL5, CCL3	Monocytes, éosinophile, basophiles Lymphocyte T	Asthme
CCR3	CCL11	Éosinophiles, TH2, basophile, mastocytes	Asthme
CCR4	CCL17, CCL25	TH2, Treg, CD8, monocytes	Asthme, DA
CCR8	CCL1, CCL8	Lymphocyte T, thymocytes, monocytes, splénocytes	DA, asthme
CCR9	CCL25	Lymphocyte T, thymocytes	Allergie alimentaire
CCR10	CCL27	Lymphocyte T, mélanocytes, langerhans	DA
CX3CR1	CX3CL1	Lymphocyte T, gamma delta, NK, monocyte	Asthme, DA, allergie alimentaire
CXCR4	CXCL12	Lymphocyte T, B, éosinophile, monocyte	Asthme

L'invalidation de la majorité des gènes codant pour les récepteurs de chimiokines n'induisent pas de phénotypes létaux. La seule exception est CXCL12 dont le ligand est CXCR4 : les souris invalidées pour ce gène meurent pendant le développement fœtal à cause de la défaillance de nombreux organes. En effet, CXCL12 est responsable de la migration lymphocytaire et plus particulièrement de la migration des progéniteurs hématopoïétiques [5].

Les cellules du système immunitaire expriment au même moment plusieurs récepteurs de chimiokines différent et cette expression peut être classée en deux groupes : les récepteurs homéostatiques et inflammatoires [2]. Les récepteurs de chimiokines homéostatiques sont exprimés de manière constante par les cellules immunitaires et sont généralement impliqués dans l'organogenèse et le développement. Les récepteurs CCR7, CCR9, CCR10 et CXCR4 sont considérés comme des récepteurs homéostatiques mais certains peuvent également être mis en jeu dans les réponses inflammatoires. Dans les conditions basales, plusieurs récepteurs de chimiokines possèdent un rôle majeur dans le développement des organes lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques. Ainsi, le récepteur CCR7 exprimé par les lymphocytes T naïfs permet leur entrée dans les organes lymphoïdes secondaires, par sa liaison aux chimiokines CCL19 et CCL21. Le couple CCL25/CCR9 est de même impliqué dans les fonctions du thymus. La sécrétion de CCL25 par les cellules dendritiques thymiques permet l'attraction des lymphocytes T immatures [6]. Les récepteurs de chimiokine dit inflammatoires sont exprimés dans les tissus enflammés par les cellules immunitaires résidentes et par les cellules immunitaires stimulées par l'environnement cytokinique associé. En effet, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou la présence d'agents pathogènes va induire l'expression de récepteurs de chimiokines sur les différentes cellules [7]. L'expression d'un récepteur de chimiokine spécifique d'un tissu par les lymphocytes T est due à leur activation par les cellules dendritiques au sein des organes lymphoïdes secondaires. Ainsi, la domiciliation cellulaire dépend du ganglion lymphatique dans lequel l'activation a eu lieu [8]. Par exemple, les lymphocytes T qui migrent dans l'intestin ont été activés par des cellules dendritiques CD103⁺ dans les ganglions mésentériques pendant la sensibilisation antigénique et expriment alors CCR9 et $\alpha 4\beta 7$ [9]. Dans la peau, cette activation se fait par les cellules de Langerhans et les lymphocytes T expriment alors CLA, CCR4, CCR10 et CCR8. Si les mécanismes de l'activation au

sein de l'intestin et de la peau sont bien connus, les mécanismes régulant la migration des lymphocytes au sein du poumon sont en revanche encore non élucidés [9]. Si c'est bien l'activation des lymphocytes par les cellules dendritiques qui permet leur migration, elle ne pourrait pas avoir lieu sans l'expression des chimiokines par les cellules cibles. Généralement sécrétées dans le milieu extérieur par les cellules endothéliales et épithéliales, l'expression et la sécrétion des chimiokines évoluent en parallèle de l'expression de leurs récepteurs. En effet, dans l'asthme par exemple, l'augmentation des lymphocytes T CCR4⁺ dans les BAL est corrélée avec l'augmentation du taux de CCL22 mesuré par Elisa [10,11]. De plus, l'augmentation de l'expression de TECK (mRNA) dans l'intestin dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est corrélée à l'augmentation du nombre de T CCR9⁺ relevé dans les ganglions mésentériques [12]. Enfin, dans la dermatite atopique, CCL18 est abondamment sécrété par les cellules épithéliales de la peau, ce qui est corrélé avec l'augmentation des lymphocytes CLA⁺ et CCR8⁺ [13,14]. Ainsi, plusieurs études ont montré que l'expression des chimiokines par les différentes cellules cibles précède la migration des cellules immunitaires. La libération des chimiokines CCL17 par les cellules épithéliales bronchiques et les cellules dendritiques pulmonaires chez les sujets asthmatiques précède l'attraction des cellules TH2 [15]. Il a ainsi été montré dans un modèle d'asthme allergique que l'accumulation de MDC (CCL22) dans les poumons, sécrété par les monocytes et les macrophages permettaient la migration des TH2 [16]. De même, l'expression de l'éotaxine précède la migration éosinophilique au premier stage de l'inflammation [17]. Enfin, il est admis que l'expression des chimiokines et de leurs récepteurs peut être régulée en fonction de la stimulation antigénique ou de l'environnement cytokinique associé [16]. En conséquence, du fait de la grande complexité de la composition de l'infiltrat cellulaire et de l'expression des récepteurs de chimiokines lors d'une allergie, disséquer les mécanismes de migration cellulaire et ses acteurs ouvre de grandes perspectives et des pistes de recherches. Lors des réactions allergiques, il a été montré que certains récepteurs sont surexprimés en fonction du tissu affecté (Tableau 1). Dans cette revue, nous discuterons le rôle du couple chimiokines/récepteur de chimiokines mis en jeu lors des allergies respiratoires telles que l'asthme, les allergies alimentaires et les allergies cutanées comme la dermatite atopique (Fig. 2). De plus, l'évolution technologique et la généralisation des modèles précliniques utilisant des souris



KO ou des biothérapies a donné des résultats intéressants et innovants.

L'asthme est la maladie chronique la plus répandue dans le monde et touche en France près de 10 % de la population totale [18]. Il est caractérisé par une broncho-constriction et une hyperréactivité des voies aériennes, ainsi que la présence d'un infiltrat cellulaire, composé d'éosinophiles, de neutrophiles, de basophiles et de lymphocytes, notamment TH2. Il a été montré que l'accumulation des cellules TH2 dans les bronches, essentielle dans la mise en place et le développement de l'inflammation, résulte du recrutement des lymphocytes T provenant des ganglions médiastinaux et non de leur prolifération sur site [19]. Ce recrutement dépend ainsi de la présence de molécules chimio-attractantes exprimées par les cellules cibles des lymphocytes T. Mais les mécanismes par lesquels les cellules immunitaires s'accumulent dans les poumons sont encore mal connus. Les récepteurs de chimiokines exprimés par les lymphocytes T font de bons candidats pour expliquer cette migration de masse lors d'un épisode inflammatoire. Comme son nom le suggère, CCR1 fut le premier récepteur de chimiokine découvert. Exprimé par les monocytes mais aussi les éosinophiles et les basophiles, CCR1 lie plusieurs ligands dont CCL3 et CCL5, que l'on retrouve dans les lavages broncho-alvéolaire de patients asthmatiques [20]. Son rôle dans l'asthme a été montré mais reste moindre comparé à CCR3, un récepteur exprimé majoritairement par les éosinophiles qui joue un rôle prépondérant dans la pathologie [21]. CCL11 (eotaxin) permet le recrutement des éosinophiles CCR3 lors de l'inflammation bronchique et il a été montré que la neutralisation de CCL11 diminue l'hyperréactivité bronchique et réduit fortement le trafic des éosinophiles dans un modèle murin [22]. CCR4 est un récepteur

de chimiokines préférentiellement exprimé par les TH2, ce qui l'implique potentiellement dans les mécanismes de recrutement des cellules immunitaires dans l'asthme. Ce récepteur lie deux chimiokines : CCL22 et CCL17 dont l'expression est augmentée dans des lavages broncho-alvéolaire des patients asthmatiques tout comme leur récepteur CCR4 [15,23]. Ainsi, CCR4 joue un rôle clé dans la migration des cellules immunitaires vers les voies aériennes. Le blocage de CCR4 par des anticorps monoclonaux inhibe la migration vers ces deux chimiokines [24]. Cependant, l'utilisation de souris CCR4^{-/-} a montré des résultats contradictoires. Certaines études montrent une diminution des marqueurs de l'allergie mais d'autres ne remarquent aucune différence entre les souris sauvages et mutées mettant ainsi en avant les rôles des récepteurs de chimiokine dans l'homéostasie [10]. Enfin, il a été démontré que les T régulateurs exprimaient également CCR4, en effet 80 % des CD4⁺CD25⁺ sont également CCR4⁺ [25]. Les souris invalidées pour le gène du récepteur CCR4 développent ainsi spontanément une inflammation cutanée due à l'incapacité des Treg de migrer vers la peau [26]. Dans l'asthme, l'expression de CCR4 par les T régulateurs est essentielle pour atténuer l'inflammation des voies aériennes. Le transfert adoptif de cellules CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ dans des souris asthmatiques régule ainsi l'inflammation de type TH2 alors que le transfert de cellules CD4⁺CD25⁺CCR4KO n'entraîne aucune régulation [27]. CCR4 n'est cependant pas le seul récepteur impliqué dans l'asthme. En effet, d'autres récepteurs de chimiokine sont mis en cause dans la pathologie comme CCR8, CX3CR1 ou encore CXCR4. Comme CCR4, CCR8 est exprimé en majorité par les lymphocytes T et en particulier par les TH2. Son expression est augmentée dans des lavages broncho-alvéolaire de patients asthmatiques, et son principal ligand CCL1 est aussi surexprimé dans des lavages broncho-alvéolaire [28]. De plus, le recrutement des lymphocytes TH2 et la production de mucus au sein d'un modèle murin d'asthme se retrouvent inhibés chez des

souris CCR8^{-/-} [29]. Cependant, d'autres études ont démontré qu'il n'y aurait pas de lien entre l'absence de CCR8 et la diminution des symptômes respiratoires [19,30]. Un récepteur reconnu dans l'inflammation pulmonaire est CXCR4 dont le ligand est CXCL12 qui permet la migration des lymphocytes et des éosinophiles [31]. Des taux élevés de CXCL12 dans les lavages broncho-alvéolaire de patients asthmatiques ont été relevés [32]. La voie de signalisation de CXCL12 induit l'activation de MMP9 (matrix métalloprotéinase), une protéine reconnue pour être impliquée dans l'asthme [33]. Enfin, de récentes études ont démontré l'implication du récepteur CX3CR1 et de son ligand CX3CL1 dans l'asthme. Le récepteur CX3CR1 exprimé par de nombreux sous-type cellulaire dont les lymphocytes CD4, CD8 et les Tγδ, lie le ligand CX3CL1 produit par les cellules endothéliales. L'expression de CX3CL1, est ainsi augmentée dans les lavages broncho-alvéolaires de patients asthmatiques [34]. L'expression de CX3CL1 par les cellules endothéliales induit la chimiotaxie, l'adhérence et la migration trans-endothéliale des leucocytes lors des épisodes inflammatoires. Par ailleurs, ces phénomènes sont très largement accrues par la prise de tabac. Enfin, chez les souris CX3CR1^{-/-}, le recrutement cellulaire se retrouve fortement diminué [34]. Au-delà de la migration cellulaire, l'interaction chimiokine/récepteur régule également d'autres fonctions. En effet, l'expression de récepteur de chimiokine comme CX3CR1 par les TH2 permet leur survie et leur rétention dans les voies aériennes [35]. Cependant, malgré de nombreuses études sur le sujet, aucun couple chimiokine/récepteur ne semble prédominer dans l'asthme. En effet, si certaines études ont montré que les souris déficientes pour un récepteur de chimiokines présentaient un asthme atténué, d'autres études émettent des résultats contradictoires. Les souris CCL11^{-/-} ne semblent pas partiellement protégées de l'asthme dans un modèle d'asthme à l'ovalbumine [36]. Les souris déficientes en CCR4 semblent être protégées ou pas contre le développement de l'hyperréactivité bronchique dans un modèle d'asthme à l'ovalbumine selon les études [37,38]. Enfin, de manière analogue, les souris CCR8^{-/-} semblent montrer une diminution de la réponse Th2 très controversée dans un modèle d'inflammation des voies aériennes [39,40]. Des différences dans le modèle utilisé, le type d'allergène ou encore le fond génétique des souris déficientes peuvent expliquer ces résultats, néanmoins ces divergences renforcent l'idée selon laquelle il existe une redondance dans le panel des récepteurs de chimiokines mis en jeu lors de l'allergie. Ainsi, il paraît clair que la délétion ou le blocage d'un seul type de récepteur ne permettra pas de guérir une maladie donnée.

3. Les récepteurs de chimiokines dans l'inflammation cutanée

La dermatite atopique est l'affection cutanée la plus répandue dans le monde parmi les enfants. En effet, elle atteint environ 60 % des enfants de moins de 1 an et jusqu'à 85 % des enfants de moins de 5 ans l'ont déjà eue au moins une fois [41]. Même si ce pourcentage diminue avec les années pour atteindre environ 15,6 % des enfants européens, des études

ont montré une augmentation de la prévalence de la maladie durant les dernières décennies. Cette augmentation est bien sûr en accord avec l'augmentation observée de l'asthme et plus généralement en corrélation avec l'augmentation des maladies atopiques de l'enfant, particulièrement chez les enfants vivant en milieu urbain. La pathologie est caractérisée par une dysfonction de la barrière cutanée et une dérégulation des réponses immunitaires. Les symptômes les plus courants sont un épaississement de l'épiderme accompagné d'un infiltrat cellulaire composé de mastocytes, d'éosinophiles et de lymphocytes T (TH2 généralement) [42]. Les chimiokines et les récepteurs de chimiokines jouent donc ici aussi un rôle prépondérant dans le recrutement des cellules inflammatoires. De nombreux récepteurs ont été étudiés tels que CCR4, CCR10, CCR8 ou plus récemment CX3CR1. Chez les humains, l'antigène CLA (*cutaneous lymphocyte associated antigen*) est présent sur 90 % des lymphocytes de la peau et il lie spécifiquement les E-sélectine, des molécules d'adhérence fortement exprimées lors d'un épisode inflammatoire cutané [43,44]. Les récepteurs CCR4 et CCR10 semblent être particulièrement associés avec les lymphocytes circulant dans la peau, notamment les lymphocytes CLA⁺ [45]. Le ligand de CCR10, CCL27 est exclusivement exprimé par les kératinocytes et, est surexprimé dans des conditions inflammatoires telles que la dermatite atopique ou le psoriasis [46]. L'expression de CCR10 et de CCL27 est particulièrement augmentée dans des biopsies de patients souffrant de dermatite atopique [47]. De plus, l'expression de CCL27 est régulée positivement par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1β ou le TNF-α présents abondamment dans les tissus enflammés [48]. Enfin, le blocage de CCL27 induit la diminution du recrutement des lymphocytes T vers la peau ainsi qu'une diminution de l'inflammation [46]. Le récepteur CCR4 exprimé par les lymphocytes CLA⁺ et ses ligands CCL22 et CCL17 exprimés par les kératinocytes, les cellules endothéliales et les cellules dendritiques sont augmentés dans la peau et le sérum de patients atopiques ainsi que dans des modèles de souris (NC/Nga) [47,49]. CCL17 (TARC) attire spécifiquement les lymphocytes TH2 ce qui en fait une cible thérapeutique potentielle dans la dermatite atopique. En effet, cette maladie entraîne une prolifération pro-TH2, les patients expriment ainsi plus de CCR4 à la surface de leur lymphocytes que de CXCR3 (récepteur trouvé sur les TH1) [49]. Plus récemment, le récepteur de chimiokine CCR8 et son principal ligand CCL1 ont été mis en cause dans un modèle d'hypersensibilité de contact. CCR8 est exprimé par les lymphocytes auxiliaires (en particulier TH2 mais non TH1), les thymocytes, les macrophages et les cellules dendritiques [14]. Plus récemment, un nouvel agoniste a ainsi été identifié comme étant un ligand de CCR8 : CCL8. Le ligand CCL8 induit la migration de TH2 sécrétant de l'IL-5 ce qui permet ainsi une inflammation à éosinophiles [14]. Enfin ce récepteur maintiendrait les cellules dendritiques au sein de la peau, les empêchant de migrer vers les ganglions lymphatiques et les organes lymphoïdes secondaires. En effet, sur un modèle d'hypersensibilité de contact, les cellules présentatrices d'antigène de souris CCR8^{-/-} migrent depuis la peau vers les ganglions lymphatiques après sensibilisation [50]. Enfin,

le récepteur CX3CR1, récemment étudié dans l'asthme, est également incriminé dans les modèles d'inflammation cutanée. L'expression de CX3CR1 par les cellules TH1 et TH2 semblerait essentielle dans l'induction de la dermatite atopique dans un modèle murin [42]. Ainsi, les souris CX3CR1^{-/-} présentent une diminution de l'inflammation cutanée et une diminution du nombre de cellules inflammatoires dont les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes. Chez les patients, il a été montré que CX3CL1 est surexprimé dans les cellules endothéliales et que son taux sérique est supérieur à celui retrouvé chez les volontaires sains [51].

4. Les récepteurs de chimiokines dans l'allergie alimentaire

Les allergies alimentaires IgE médiées, durant lesquelles le système immunitaire engage une réponse anormale et exagérée contre un allergène alimentaire, normalement inoffensif chez les personnes saines, entraînent des symptômes variés chez les patients et touchent aussi bien le tube digestif que la peau ou les poumons. La prévalence, compliquée à évaluer en raison des différents tests utilisés, est estimée entre 4 et 8 % chez les enfants et 1 à 2 % chez les adultes [52]. La présentation des peptides au niveau de la muqueuse intestinale se fait par les cellules présentatrices d'antigène, notamment les cellules dendritiques CD103+ [53]. Après capture de l'antigène, elles migrent vers les ganglions mésentériques grâce au récepteur de chimiokines CCR7 pour activer les lymphocytes T naïfs. De la même façon, les cellules T naïves entrent au sein des ganglions mésentériques par les veinules à endothélium épais (*high endothelial veinules* [HEV]). Ces cellules expriment alors le CD62L (L-selectine), des intégrines et CCR7 qui vont venir se fixer à leurs ligands respectifs présents sur les cellules endothéliales [54]. Les lymphocytes T effecteurs une fois activés expriment alors à leur surface l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ et le récepteur CCR9, qui leur permettent de migrer vers l'intestin. Les lymphocytes T régulateurs sont aussi mis en jeu et migrent des ganglions mésentériques vers l'intestin afin d'induire la tolérance orale vis-à-vis des antigènes alimentaires. Cette tolérance est invalidée chez des souris déficientes pour $\alpha 4\beta 7$ ou MadCAM1 (le ligand de $\alpha 4\beta 7$) [55]. Une altération de la tolérance orale est également observée chez des souris déficientes en CCR9 mais ces résultats sont contradictoires [54]. Cela s'explique par les différentes souches de souris utilisées mais également par l'influence du microbiote sur la tolérance orale [54]. L'allergie alimentaire se présente ainsi comme une rupture de la tolérance orale. Chez les patients allergiques à la β -lactoglobuline, les lymphocytes T présentent une surexpression de $\alpha 4\beta 7$ [56]. Lors de la réponse allergique, l'inflammation est pro-TH2 ainsi on retrouve généralement des cytokines et des récepteurs de chimiokines associés aux TH2. Dans un modèle d'allergie alimentaire chez la souris, les récepteurs CCR8 et les ligands de CCR4, CCL17 et CCL22 sont surexprimés au niveau du tube digestif [57]. Chez des patients allergiques aux céréales (blé, avoine, seigle) ou au lait, l'expression de ICAM-1 et de $\alpha 4\beta 7$ se retrouve augmentée dans la lamina propria [58]. Enfin, on retrouve encore une fois l'implication du récepteur de chimiokine CX3CR1 dans

l'allergie alimentaire. En effet, chez des souris déficientes pour le gène correspondant, la tolérance orale ne peut s'établir en raison de l'inhibition de la migration des T régulateurs au sein de la lamina propria. On retrouve également dans ce modèle une diminution de la production d'IL-10 [59]. L'induction de la tolérance orale requiert ainsi la présence du récepteur de chimiokine CX3CR1. Les T régulateurs induits quittant les ganglions mésentériques et migrant vers l'intestin prolifèrent ainsi sous l'effet de la sécrétion d'IL-10 par les cellules myéloïdes CX3CR1⁺ de la lamina propria dont les macrophages [54]. Il a également été montré que les T régulateurs induits producteur d'IL-10 exprimeraient le récepteur CCR6 et que les cellules déficientes pour ce gène ne peuvent plus migrer vers le côlon. Ainsi, le récepteur CCR6 jouerait aussi un rôle dans la domiciliation intestinale [55]. Enfin, il a été montré dans plusieurs études que les cellules B CX3CR1⁺ régulatrices étaient impliquées dans l'établissement de la tolérance orale. En effet, chez des patients souffrant d'allergie alimentaire on retrouve un taux fortement diminué de cellules B CX3CR1 positives dans le sang [60]. De plus, le transfert adoptif de cellules B régulatrices CD5⁺ CD19⁺ CX3CR1⁺ permet de supprimer l'allergie alimentaire dans un modèle murin [61].

5. Utilisation d'anticorps bloquant comme stratégie thérapeutique

Les chimiokines et leurs récepteurs participent de façon cruciale à l'orchestration et à la distribution spatiale des cellules immunitaires vers les sites d'inflammation et ces processus sont impliqués dans de nombreuses pathologies. Pour contrer cette migration, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées dont notamment l'utilisation d'antagonistes permettant d'inhiber le recrutement des leucocytes. Plusieurs antagonistes de récepteurs de chimiokines sont actuellement en phase d'essai clinique pour différentes maladies dont les maladies allergiques. Néanmoins, malgré d'intenses recherches sur les modèles animaux, peu d'antagonistes ont vu le jour. En effet, les récepteurs de chimiokines n'étant pas spécifiques d'un seul type cellulaire, il est compliqué de cibler une seule population. Ainsi, les anticorps bloquant dirigés contre CCR4 ciblent aussi bien les T effecteurs que les T régulateurs et réduisent leur nombre. Par ailleurs, si peu d'antagonistes ont été développés après les essais cliniques, cela provient également du fait que le simple blocage d'un récepteur de chimiokine dans des maladies aussi complexes que l'asthme n'entraîne aucune amélioration [20]. La plupart des antagonistes ont démontré leur efficacité sur les rongeurs (rat ou souris) mais ne parviennent pas aux mêmes résultats chez l'homme. Des essais cliniques commencés avec différentes molécules se sont arrêtés prématurément car l'antagoniste ne donnait aucun effet concluant. Par exemple, l'antagoniste dirigé contre CCR1, BX 471, est efficace dans un modèle de sclérose en plaques (encéphalomyélite allergique expérimentale) chez le rat mais son développement a été arrêté en phase II de l'essai clinique car il n'avait aucun effet sur l'homme [62]. De nombreux antagonistes de CCR3 ont été développés ces dernières années mais aujourd'hui, un seul est entré en phase d'essai clinique : GW766994 [63]. Un anticorps monoclonal humanisé

Tableau 2

Antagoniste des récepteurs de chimiokines existant ou en développement.

Anticorps	Récepteur de chimiokine ciblé	Effet
AMD3100	CXCR4	Asthme
GSK-1605786	CCR9	Maladie de Crohn
CCX282	CCR9	IBD
TARC-PE38	CCR4	Asthme
E0001-163	CCR4	Asthme
K327	CCR4	Asthme
KW-0761	CCR4	Lymphome, rhinite allergique
GW766994	CCR3	Rhinite allergique

bloquant, KW-0761, dirigé contre CCR4, est actuellement dans différentes phases de deux essais cliniques, l'un pour des patients atteints de rhinite allergique et l'autre pour des patients atteints de lymphome. Il inhibe en effet la transduction du signal et empêche la migration des cellules [62]. Les antagonistes de CCR9 aujourd'hui développés, comme CCX282, actuellement en phase III d'essai clinique, le sont principalement pour traiter les maladies chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn. Il n'existe pas à ce jour d'antagoniste développé contre les allergies alimentaires [64]. L'antagoniste le plus connu de CXCR4, AMD3100, est aujourd'hui utilisé comme immunostimulant chez les patients cancéreux pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques, qui sont greffées une fois prélevées. Même si les lymphocytes TH2 sont largement responsables des réactions allergiques, bien d'autres types cellulaires entre en jeu et contribuent à l'inflammation lors d'une allergie. L'allergie est une maladie multifactorielle et ce paramètre est très important dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques comme le design de nouveaux antagonistes [65] (Tableau 2).

6. Conclusion

Notre connaissance des récepteurs de chimiokines s'est profondément développée ces dernières années, ce qui nous a permis de comprendre certains mécanismes mis en jeu dans diverses pathologies telles que les allergies. La stratégie thérapeutique visant à bloquer spécifiquement le recrutement des leucocytes vers les sites d'inflammation a été validé depuis déjà plusieurs années. L'existence de modèles murins dont les gènes de récepteurs de chimiokines ont été supprimés a également permis de répondre à certaines questions même si quelques modèles restent infructueux. L'utilisation d'antagonistes permettant de bloquer l'action des récepteurs de chimiokines représente une innovation majeure dans le traitement des maladies allergiques, qui manquent de réelle thérapie efficace. Mais la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques dépend considérablement de la similitude des modèles animaux par rapport aux maladies humaines. Il est ainsi indispensable aujourd'hui de continuer l'étude de ces molécules in vivo pour comprendre précisément leur rôle et développer leur utilisation dans de nouvelles thérapies.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Berin M, Sampson H. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol* 2013;34(8):390–7.
- [2] Pease JE. Asthma, allergy and chemokines. *Curr Drug Targets* 2006;7(1):3–12.
- [3] Ward SG, Marelli-Berg FM. Mechanisms of chemokine and antigen-dependent T-lymphocyte navigation. *Biochem J* 2009;418:13–27.
- [4] Curnock A, Logan M, Ward S. Chemokine signalling: pivoting around multiple phosphoinositide 3-kinases. *Immunology* 2002;105(2):125–36.
- [5] Bendall L. Chemokines and their receptors in disease. *Histol Histopathol* 2005;20(3):907–26.
- [6] Zlotnik A, Burkhardt A, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis. *Nat Rev Immunol* 2011;11(9):597–606.
- [7] Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol* 2001;2(2):123–8.
- [8] Agace WW. Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006;6(9):682–92.
- [9] Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med* 2012;18(5):705–15.
- [10] Conroy DM, Jopling LA, Lloyd CM, Hodge MR, Andrew DP, Williams TJ, et al. CCR4 blockade does not inhibit allergic airways inflammation. *J Leukoc Biol* 2003;74(4):558–63.
- [11] Pilette C, Francis JN, Till SJ, Durham SR. CCR4 ligands are up-regulated in the airways of atopic asthmatics after segmental allergen challenge. *Eur Respir J* 2004;23(6):876–84.
- [12] Papadakis KA, Prehn J, Moreno ST, Cheng L, Kouroumalis EA, Deem R, et al. CCR9-positive lymphocytes and thymus-expressed chemokine distinguish small bowel from colonic Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121(2):246–54.
- [13] Günther C, Bello-Fernandez C, Kopp T, Kund J, Carballido-Perrig N, Hinteregger S, et al. CCL18 is expressed in atopic dermatitis and mediates skin homing of human memory T cells. *J Immunol* 2005;174(3):1723–8.
- [14] Islam SA, Chang DS, Colvin RA, Byrne MH, McCully ML, Moser B, et al. Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5+ T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2011;12(2):167–77.
- [15] Vijayanand P, Durkin K, Hartmann G, Morjaria J, Seumois G, Staples KJ, et al. Chemokine receptor 4 plays a key role in T cell recruitment into the airways of asthmatic patients. *J Immunol* 2010;184(8):4568–74.
- [16] Lloyd CM, Delaney T, Nguyen T, Tian J, Martinez AC, Coyle AJ, et al. CC chemokine receptor (CCR)3/eotaxin is followed by CCR4/monocyte-derived chemokine in mediating pulmonary T helper lymphocyte type 2 recruitment after serial antigen challenge in vivo. *J Exp Med* 2000;191(2):265–74.
- [17] Gonzalo JA, Lloyd CM, Wen D, Albar JP, Wells TN, Proudfoot A, et al. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998;188(1):157–67.
- [18] Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol* 2013;4:263.
- [19] Mikhak Z, Fukui M, Farsidjani A, Medoff BD, Tager AM, Luster AD. Contribution of CCR4 and CCR8 to antigen-specific T(H)2 cell trafficking in allergic pulmonary inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(1):67–73.
- [20] Pease JE. Targeting chemokine receptors in allergic disease. *Biochem J* 2011;434(1):11–24.
- [21] Humbles AA, Lu B, Friend DS, Okinaga S, Lora J, Al-Garawi A, et al. The murine CCR3 receptor regulates both the role of eosinophils and mast cells in allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(3):1479–84.
- [22] Lloyd CM, Rankin SM. Chemokines in allergic airway disease. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3(4):443–8.
- [23] Panina-Bordignon P, Papi A, Mariani M, Di Lucia P, Casoni G, Bellettato C, et al. The C-C chemokine receptors CCR4 and CCR8 identify airway T cells of allergen-challenged atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2001;107(11):1357–64.

- [24] Andrew DP, Ruffing N, Kim CH, Miao W, Heath H, Li Y, et al. C-C chemokine receptor 4 expression defines a major subset of circulating nonintestinal memory T cells of both Th1 and Th2 potential. *J Immunol* 2001;166(1):103–11.
- [25] Iellem A, Mariani M, Lang R, Recalde H, Panina-Bordignon P, Sinigaglia F, et al. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 2001;194(6):847–53.
- [26] Lehtimäki S, Tillander S, Puustinen A, Matikainen S, Nyman T, Fyhrquist N, et al. Absence of CCR4 exacerbates skin inflammation in an oxazolone-induced contact hypersensitivity model. *J Invest Dermatol* 2010;130(12):2743–51.
- [27] Faustino L, da Fonseca DM, Takenaka MC, Mirotti L, Florsheim EB, Guerreschi MG, et al. Regulatory T cells migrate to airways via CCR4 and attenuate the severity of airway allergic inflammation. *J Immunol* 2013;190(6):2614–21.
- [28] Mutalithas K, Guillen C, Raport C, Kolbeck R, Soler D, Brightling C, et al. Expression of CCR8 is increased in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40(8):1175–85.
- [29] Gonzalo J-AA, Qiu Y, Lora JM, Al-Garawi A, Villeval J-LL, Boyce JA, et al. Coordinated involvement of mast cells and T cells in allergic mucosal inflammation: critical role of the CC chemokine ligand 1:CCR8 axis. *J Immunol* 2007;179(3):1740–50.
- [30] Goya I, Gutiérrez J, Varona R, Kremer L, Zaballos A, Márquez G. Identification of CCR8 as the specific receptor for the human beta-chemokine I-309: cloning and molecular characterization of murine CCR8 as the receptor for TCA-3. *J Immunol* 1998;160(4):1975–81.
- [31] Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M, Fujisawa T, Ohta K, Yamamoto K, et al. Expression of CXCR4 in eosinophils: functional analyses and cytokine-mediated regulation. *J Immunol* 2000;164(11):5935–43.
- [32] Chen H, Xu X, Teng J, Cheng S, Bunjhoo H, Cao Y, et al. CXCR4 inhibitor attenuates allergen-induced lung inflammation by down-regulating MMP-9 and ERK1/2. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):6700–7.
- [33] Cataldo DD, Tournoy KG, Vermaelen K, Munaut C, Foidart J-MM, Louis R, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency impairs cellular infiltration and bronchial hyperresponsiveness during allergen-induced airway inflammation. *Am J Pathol* 2002;161(2):491–8.
- [34] Zhang J, Patel J. Role of the CX3CL1-CX3CR1 axis in chronic inflammatory lung diseases. *Int J Clin Exp Med* 2010;3(3):233–44.
- [35] Mionnet C, Buatois V, Kanda A, Milcent V, Fleury S, Lair D, et al. CX3CR1 is required for airway inflammation by promoting T helper cell survival and maintenance in inflamed lung. *Nat Med* 2010;16(11):1305–12.
- [36] Yang Y, Loy J, Ryseck RP, Carrasco D, Bravo R. Antigen-induced eosinophilic lung inflammation develops in mice deficient in chemokine eotaxin. *Blood* 1998;92(10):3912–23.
- [37] Chvatchko Y, Hoogewerf AJ, Meyer A, Alouani S, Juillard P, Buser R, et al. A key role for CC chemokine receptor 4 in lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *J Exp Med* 2000;191(10):1755–64.
- [38] Schuh JM, Power CA, Proudfoot AE, Kunkel SL, Lukacs NW, Hogaboam CM. Airway hyperresponsiveness, but not airway remodeling, is attenuated during chronic pulmonary allergic responses to *Aspergillus* in CCR4-/- mice. *FASEB J* 2002;16(10):1313–5.
- [39] Chensue SW, Lukacs NW, Yang TY, Shang X, Frait KA, Kunkel SL, et al. Aberrant in vivo T helper type 2 cell response and impaired eosinophil recruitment in CC chemokine receptor 8 knockout mice. *J Exp Med* 2001;193(5):573–84.
- [40] Goya I, Villares R, Zaballos A, Gutiérrez J, Kremer L, Gonzalo J-AA, et al. Absence of CCR8 does not impair the response to ovalbumin-induced allergic airway disease. *J Immunol* 2003;170(4):2138–46.
- [41] Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(Suppl. 6):S118–27.
- [42] Staumont-Sallé D, Fleury S, Lazzari A, Molendi-Coste O, Hornez N, Lavogiez C, et al. CX3CL1 (fractalkine) and its receptor CX3CR1 regulate atopic dermatitis by controlling effector T cell retention in inflamed skin. *J Exp Med* 2014;211(6):1185–96.
- [43] Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K-I, Dowgiert RK, et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006;176(7):4431–9.
- [44] Lonsdorf AS, Hwang ST, Enk AH. Chemokine receptors in T-cell-mediated diseases of the skin. *J Invest Dermatol* 2009;129(11):2552–66.
- [45] Morales J, Homey B, Vicari AP, Hudak S, Oldham E, Hedrick J, et al. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(25):14470–5.
- [46] Homey B, Alenius H, Müller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 2002;8(2):157–65.
- [47] Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, Grønhøj Larsen C. Expression of the T-helper 2-specific chemokine receptor CCR4 on CCR10-positive lymphocytes in atopic dermatitis skin but not in psoriasis skin. *Br J Dermatol* 2003;149(3):457–63.
- [48] Xiong N, Fu Y, Hu S, Xia M, Yang J. CCR10 and its ligands in regulation of epithelial immunity and diseases. *Protein Cell* 2012;3(8):571–80.
- [49] Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 1999;400(6746):776–80.
- [50] Yabe R, Shimizu K, Shimizu S, Azechi S, Choi II B, Sudo K, et al. CCR8 regulates contact hypersensitivity by restricting cutaneous dendritic cell migration to the draining lymph nodes. *Int Immunol* 2015;27(4):169–81.
- [51] Echigo T, Hasegawa M, Shimada Y, Takehara K, Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):940–8.
- [52] Bischoff SC. Food allergies. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10(1):34–43.
- [53] Johansson-Lindbom B, Agace WW. Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa. *Immunol Rev* 2007;215:226–42.
- [54] Pabst O, Mowat A. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012;5(3):232–9.
- [55] Pabst O. Trafficking of regulatory T cells in the intestinal immune system. *Int Immunol* 2012;25(3):139–43.
- [56] Eigenmann PA. T lymphocytes in food allergy: overview of an intricate network of circulating and organ-resident cells. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):162–71.
- [57] Knight AK, Blázquez AB, Zhang S, Mayer L, Sampson HA, Berin MC. CD4T cells activated in the mesenteric lymph node mediate gastrointestinal food allergy in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(6):G1234–43.
- [58] Veres G, Helin T, Arato A, Färkkilä M, Kantele A, Suomalainen H, et al. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal adhesion molecule alpha4beta7 integrin in small intestinal mucosa of adult patients with food allergy. *Clin Immunol* 2001;99(3):353–9.
- [59] Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity* 2011;34(2):237–46.
- [60] Wu Z. CX3CR1(+) B cells show immune suppressor properties. *J Biol Chem* 2014;289(33):22630–5.
- [61] Liu Z, Wu Y, Song J, Liu X, Liu Z, Zheng P, et al. Tolerogenic CX3CR1+ B cells suppress food allergy-induced intestinal inflammation in mice. *Allergy* 2013;68(10):1241–8.
- [62] Pease J, Horuk R. Chemokine receptor antagonists: part 1. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19(1):39–58.
- [63] Neighbour H, Boulet L-PP, Lemiere C, Sehmi R, Leigh R, Sousa AR, et al. Safety and efficacy of an oral CCR3 antagonist in patients with asthma and eosinophilic bronchitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2014;44(4):508–16.
- [64] Walters MJ, Wang Y, Lai N, Baumgart T, Zhao BN, Dairaghi DJ, et al. Characterization of CCX282-B, an orally bioavailable antagonist of the CCR9 chemokine receptor, for treatment of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(1):61–9.
- [65] Pease J, Horuk R. Chemokine receptor antagonists: part 2. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19(2):199–221.
- [66] Bestebroer J, De Haas CJC, Van Strijp JAG. How microorganisms avoid phagocyte attraction. *Microbiol Rev* 2010;74:395–414.