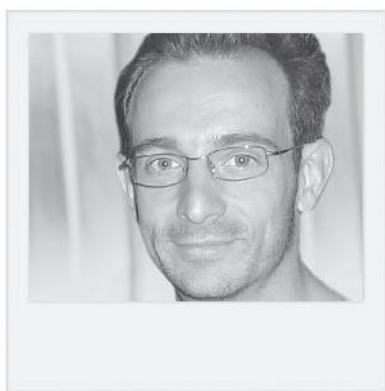


REPÈRES PRATIQUES

Immunité

Que veut dire Toll-like receptors et immunité innée ?



→ N. ORTONE
Département de
Pathologie, Groupe
Hospitalier Henri
Mondor, CRETEIL.

Les récepteurs *Toll-like* (TLR), qui tirent leur nom de leur homologie avec le gène Toll identifié chez la drosophile [1], sont des récepteurs majeurs de l'immunité innée.

On distingue classiquement en immunologie :

- l'**immunité acquise**, qui serait philogéniquement plus récente, plus spécifique, adaptative et douée de mémoire de l'antigène, mais plus longue à initier,
- l'**immunité innée**, plus rapide et moins spécifique.

L'immunité innée fonctionne, notamment, grâce à des **récepteurs, exprimés de façon assez large par les cellules immunitaires et dans les tissus, capables de reconnaître des antigènes de structure des agents pathogènes**. L'évolution a, bien entendu, sélectionné les récepteurs capables de reconnaître des antigènes essentiels à la survie des micro-organismes, donc très conservés et communs à de nombreuses espèces, dont les récepteurs *Toll-like*.

Les Toll-like receptors forment l'un des principaux groupes de récepteurs de l'immunité innée

>>> Les récepteurs de l'immunité innée, dénommés *Pattern Recognition Receptors* (PRR) dans la littérature anglo-saxonne,

ont tous pour fonction de **détecter la présence dans l'organisme de molécules de structure d'agents pathogènes, de déclencher une réponse et de stimuler la réponse adaptative**.

>>> Ils comportent **quatre principales familles** :

- les récepteurs *Toll-like* (TLR),
- les *Nucleotide-binding Oligomerization Domain* (NOD),
- les *RIG-I-Like RNA Helicase* (RLR),
- les lectines.

Structure et localisation des récepteurs Toll-like

>>> **Onze différents TLR ont été identifiés chez l'Homme** (TLR1 à TLR11) [2]. Ces récepteurs sont exprimés aussi bien par des cellules de l'immunité circulante ou résidant dans les tissus (macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques, lymphocytes B, T et *natural killer*) que des cellules non immunes, notamment les fibroblastes et les cellules épithéliales des interfaces avec le milieu extérieur (peau, tractus digestif et respiratoire...).

L'activation des TLR sur les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques surtout) et les effecteurs de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B) permet la stimulation de l'immunité spécifique, notamment en augmentant l'activité de présentation d'antigène et l'expression des molécules de co-stimulation. L'activation des TLR favorise également la polarisation Th1 de la réponse lymphocytaire T. Au niveau cellulaire, certains récepteurs sont exprimés à la surface des cellules, sous la forme de récepteurs transmembranaires, alors que d'autres sont intracellulaires, localisés à la membrane d'endosomes (TLR3, 7, 8 et 9).

>>> **Les TLR sont tous formés de trois domaines** : extra-cellulaire, riche en leucine (domaine *Leucin rich repeats* [LRR]) capable de se lier au ligand, transmembranaire, et intracellulaire (domaine C terminal comportant un domaine TIR [*Toll/IL1 receptor*]), homologue avec le récepteur de l'IL1.

Ligands exogènes ou endogènes et signaux intracellulaires

Deux types de ligands sont en fait capables d'activer les TLR.

>>> **Les ligands exogènes sont des molécules structurales de micro-organismes.** Elles sont regroupées sous l'acronyme PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Il s'agit soit de lipopeptides, de lipopolysaccharide, d'ARN simple brin, soit des domaines CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) de l'ADN bactérien, de séquences d'ADN viral ou même de dérivés de l'hémoglobine (hémoglobine) induits par le *plasmodium falciparum*.

>>> **A côté de ces ligands exogènes, des molécules endogènes, produites par les cellules lors du stress de l'ischémie ou de la mort cellulaire, peuvent activer les TLR.** Ces

ligands, ou **DAMP** (*Damage-Associated Molecular Patterns*), sont par exemple la protéine du choc thermique (HSP), des fragments d'ADN ou ARN, d'héparine, de fibronectine ou de hyaluronate.

>>> Les différents ligands exogènes et endogènes des TLR sont résumés dans le **tableau I. L'engagement des TLR par leur ligand entraîne une cascade d'événements moléculaires** qui conduit essentiellement à la libération de cytokines capables de stimuler les acteurs de l'immunité innée et spécifique : interférons, TNF- α , interleukines (IL1, IL6, IL12)...

>>> **Les mécanismes moléculaires de la transduction du signal sont bien décrits** [3]. Cette dernière passe par des adaptateurs, notamment My88 (*myeloid differentiation primary response gene 88*) et TRIF (*TIR-containing adaptor*

TLR	Localisation	PAMP	DAMPs
TLR1	Membrane cellulaire	Lipopeptides des mycobactéries	β -défensines humaines
TLR2	Membrane cellulaire	Lipoprotéines des bactéries Peptidoglycane de bactéries Gram+ Acide lipotéchoïque des streptocoques B Porines de Neisseria Lipoarabinomannane des mycobactéries Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Phospholipomannane de <i>Candida albicans</i> Glucuronoxylomannane de <i>Cryptococcus neoformans</i> Mucin-type transmembran glycoprotein des trypanosomes Hémagglutinines du virus de la rougeole	Protéine du choc thermique (HSP) HMGB1
TLR3	Endosome	Polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC)	ARNm HSP HMGB1 Fragments de hyaluronane
TLR4	Membrane cellulaire	Lipopolysaccharides (LPS) bactériens Mannanes des champignons Glycoinositolphospholipides des parasites Protéines d'enveloppes virales	HMGB1 Fibronectine Surfactant A Lipoprotéines
TLR5	Membrane cellulaire	Flagelline des bactéries flagellées	
TLR6	Membrane cellulaire	Lipoprotéines des mycoplasmes LTA des streptocoques B Zymozan des <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	HSP HMGB1
TLR7 et 8	Endosome	ARN simple brin des virus	ARN simple brin
TLR9	Endosome	Cytosine-phosphate-guanine (CpG) des bactéries Hémoglobine du <i>plasmodium falciparum</i>	ADN
TLR10	Membrane cellulaire	Inconnu	Inconnu
TLR11	Membrane cellulaire	Bactéries à tropisme urologique Prolifin-like de <i>Toxoplasma gondii</i>	Inconnu

TABLEAU I : Ligands et localisation subcellulaire des TLR.

REPÈRES PRATIQUES

Immunité

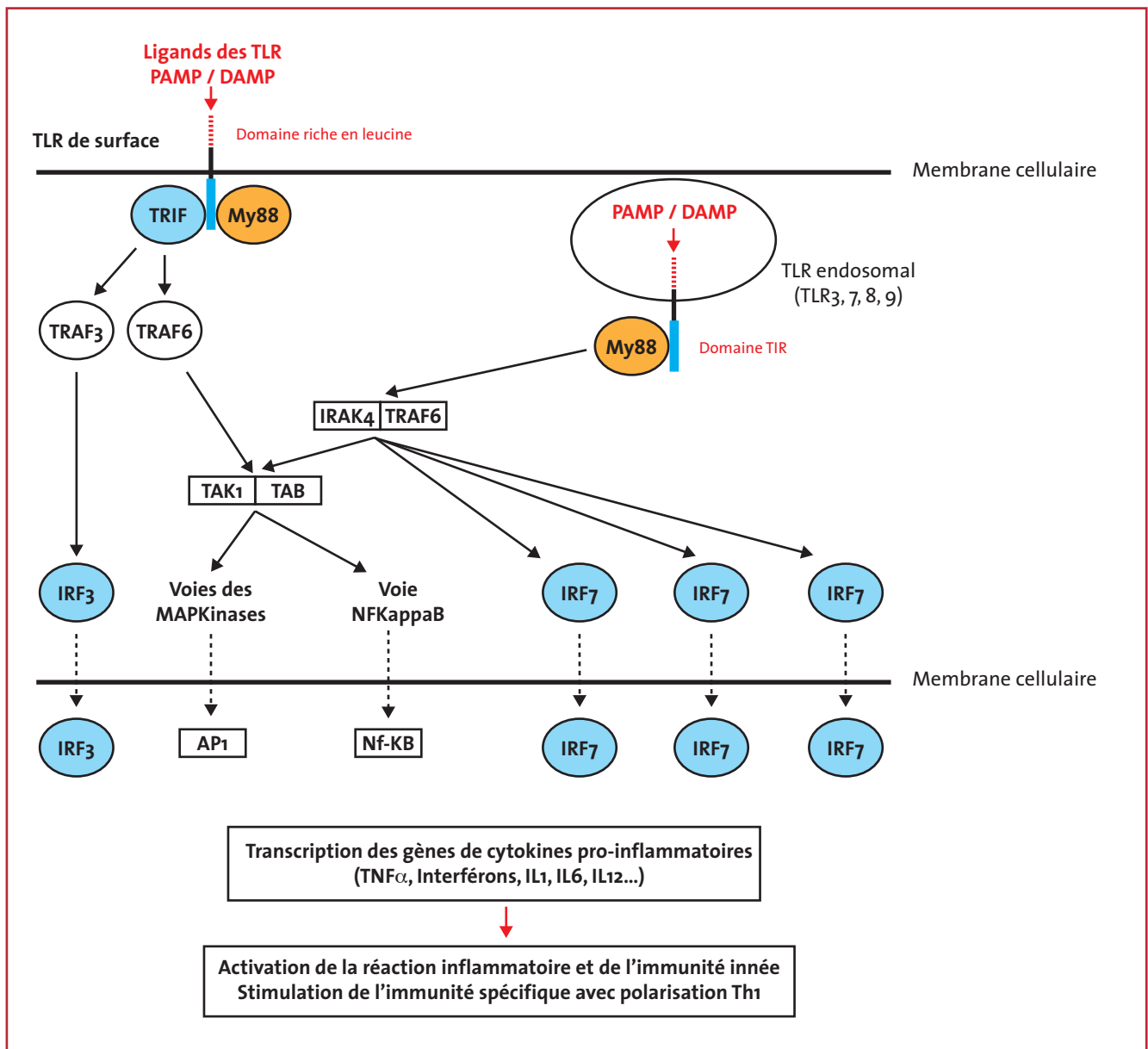


Fig. 1: TLR = Toll-like receptor, PAMP = Pathogen associated molecular patterns, DAMP = Damage-associated molecular patterns, TRIF = TIR-containing adaptor inducing interferon- β , My88 = Myeloid differentiation primary response gene 88, TRAF = TNF receptor associated factor, IRF = interferon regulatory factor, IRAK = IL1 receptor associated kinase, TAK1 = TGF β activated kinase-1, TAB = TAK1 binding protein, AP1 = activator protein 1, TIR = Toll/IL1 receptor.

inducing interferon- β). Les voies de signalisation empruntées par ces adaptateurs sont résumées dans la **figure 1**. Il s'agit des voies des MAP Kinases et de NFkappaB. My88 permet également l'activation d'IRF5, IRF1 et IRF7. TRIF peut, quant à lui, activer le facteur IRF3. L'action de ces différentes voies de signalisation repose sur l'augmentation de la transcription des gènes des effecteurs cytokiniques.

Les récepteurs Toll-like en pathologie humaine et thérapeutiques ciblées

Les TLR représentent une cible thérapeutique intéressante [4].

>>> Une première approche consiste à les activer. L'utilisation de ligands des TLR comme **adjuvant** permet, par exemple,

d'accroître la réponse immunitaire spécifique générée par certains vaccins.

>>> Les TLR pourraient également avoir un intérêt dans le traitement de certaines affections allergiques et pour aider au traitement de pathologies infectieuses.

>>> Par ailleurs, la stimulation des TLR est également utilisée pour le traitement des cancers. L'imiquimod, agoniste du TLR7, a depuis plusieurs années l'AMM pour le traitement du carcinome basocellulaire et d'autres agonistes ont été utilisés en association avec des chimiothérapies ou en adjuvant de vaccinations antitumorales.

>>> Il est par ailleurs probable que des inhibiteurs des TLR seront utilisés pour le traitement de maladies inflammatoires où leur activation semble fortement impliquée, comme dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.

>>> Le blocage des TLR pourrait également aider à prévenir le rejet de greffe d'organe. En post-reperfusion en effet, sont

produites des espèces réactives de l'oxygène capables d'activer certains TLR, conduisant à une inflammation du greffon et à une majoration de la réaction immunitaire allogénique.

Bibliographie

1. MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, JANEWAY CAJ. A human homologue of the drosophila Toll protein signals activation of adaptative immunity. *Nature*, 1997 ; 388-394.
2. AKIRA S, SATOSHI U, OSAMU T. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 2006, 124 : 783-801.
3. BANERJEE A, GERONDAKIS S. Coordinating TLR activated signalling pathways in cells of the immune system. *Immunol Cell Biol*, 2007 ; 85 : 420-424.
4. KANZLER H, BARRAT FJ, HESSEL EM *et al.* Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med*, 2007 ; 13 : 552-559.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.